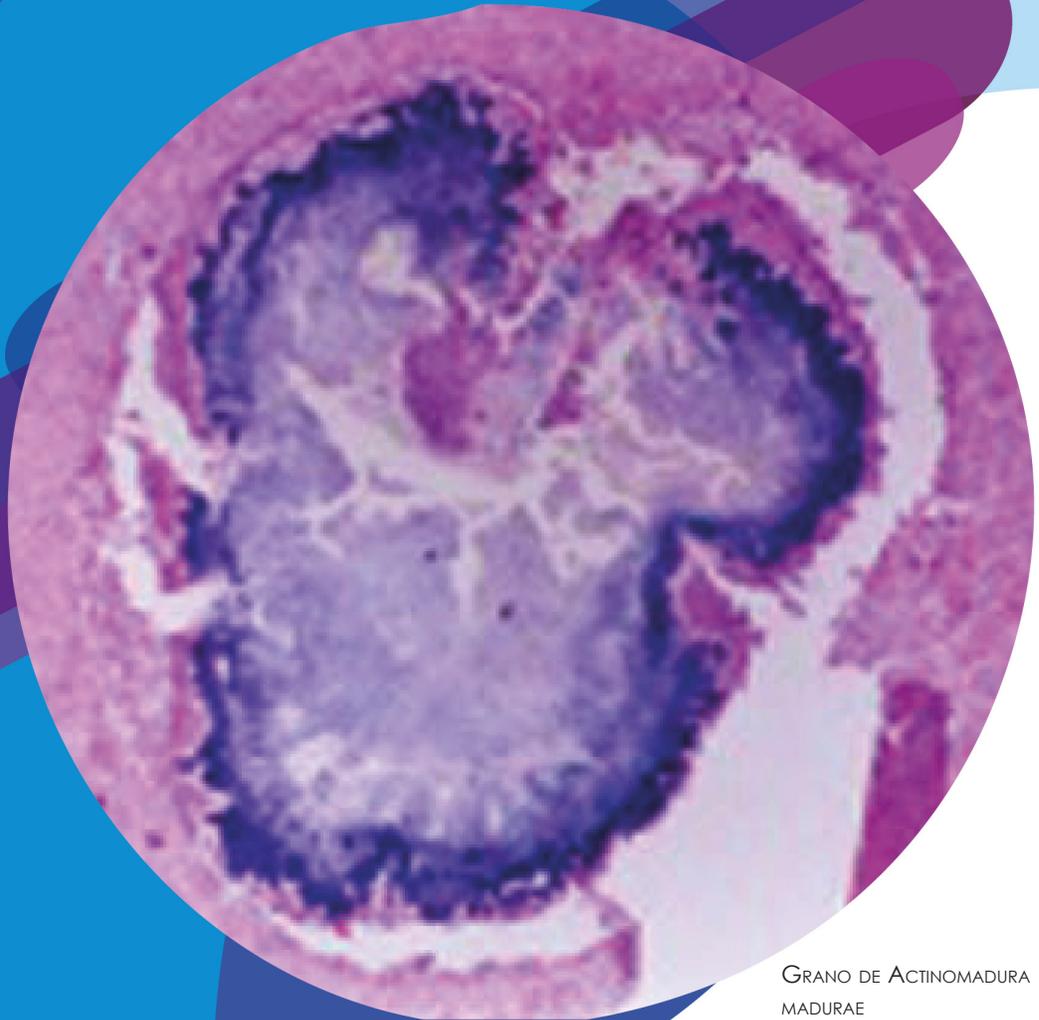


Micetoma, enfermedad de la piel

Dra. Laura Estela Castrillón Rivera



GRANO DE ACTINOMADURA
MADURAE

FOTO: DRA. LAURA ESTELA
CASTRILLÓN RIVERA

“La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró al micetoma como una enfermedad neglecta, esto significa que esta enfermedad se considera un padecimiento abandonado o descuidado y que es necesario se dé más impulso, recursos y búsqueda de áreas de trabajo, sobre todo enfocadas en el diagnóstico, e involucrar a laboratorios a producir medicamentos al alcance de los grupos más vulnerables. En México el micetoma está dentro de la franja ecológica con el mayor número de casos, sólo seguida de Sudán e India, por lo que esta declaratoria puede dar mayor número de recursos”

Micetoma, una enfermedad neglecta: Bonifaz A. Dermatol Rev Mex 2017; 61(4):351-354

El micetoma es un síndrome anatomoclínico de tipo inflamatorio crónico, que depende de la inoculación traumática exógena de hongos (eumice-



DRA. LAURA ESTELA CASTRILLÓN RIVERA
FOTO: PROPORCIONADA POR LA DRA. LAURA ESTELA
CASTRILLÓN RIVERA

toma) o actinomicetos aerobios (actinomicetoma) los cuales forman parte de la microflora normal del suelo.

Mi laboratorio se ha enfocado principalmente en el estudio del actinomicetoma el cual es causado principalmente por los géneros bacterianos *Nocardia* y *Actinomadura* y se caracteriza por ser una lesión localizada en la piel y el tejido subcutáneo que puede invadir músculo, hueso y articulaciones. Se manifiesta por la hinchazón progresiva del área afectada, distorsión anatómica y drenaje múltiple de fístulas que contienen al agente causal en forma de gránulos, los cuales representan el aspecto fun-

1. LAURA ESTELA CASTRILLÓN RIVERA ES LICENCIADA EN QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA POR LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA-UNIDAD XOCHIMILCO; MAESTRÍA EN INMUNOLOGÍA POR LA ESCUELA NACIONAL DE CIENCIAS BIOLÓGICAS DEL INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL; DOCTORADO EN BIOLOGÍA CLÍNICA ENCB DEL INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL Y DIPLOMADO EN MICOLOGÍA MÉDICA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO. PROFESORA INVESTIGADORA ADSCRITA AL DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS DE LA DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD.



COLONIA DE NOCARDIA BRASILIENSIS,
OTO: PROPORCIONADA POR LA DRA. LAURA ESTELA CASTRILLÓN RIVERA

damental de la multiplicación de la bacteria en el organismo.

Su forma y sus afinidades estructurales son estables para cada especie microbiana, por lo tanto, el estudio histopatológico es hasta ahora el mejor diagnóstico. Este grano está rodeado por neutrófilos polimorfonucleares (PMN) los cuales están en contacto directo con las bacterias y algunas veces penetran al grano causando así su ruptura y fragmentando el grano con la reanudación del desarrollo de cada fragmento continuando así con la extensión y diseminación del mismo.

UN POCO DE HISTORIA

La razón por la cual me interesó este

campo de estudio se ha ido dando de manera casual y sin tener la intención de quedarme a trabajar en la UAM- y lo he desarrollado a lo largo de 30 años. La inmunología siempre fue mi tema favorito desde la licenciatura en Química Farmacéutica Biológica de la cual soy egresada de la segunda generación de la UAM Xochimilco. Cuando busqué opciones para realizar mi Servicio Social entré en lo que en aquel momento era el Laboratorio de Inmunoparasitología a cargo del Dr. Walterio García Fernández.

Fue ahí donde aprendí las técnicas básicas de inmunización, cuantificación de anticuerpos y el cultivo de parásitos (*Trypanosoma cruzi*) entre otras.

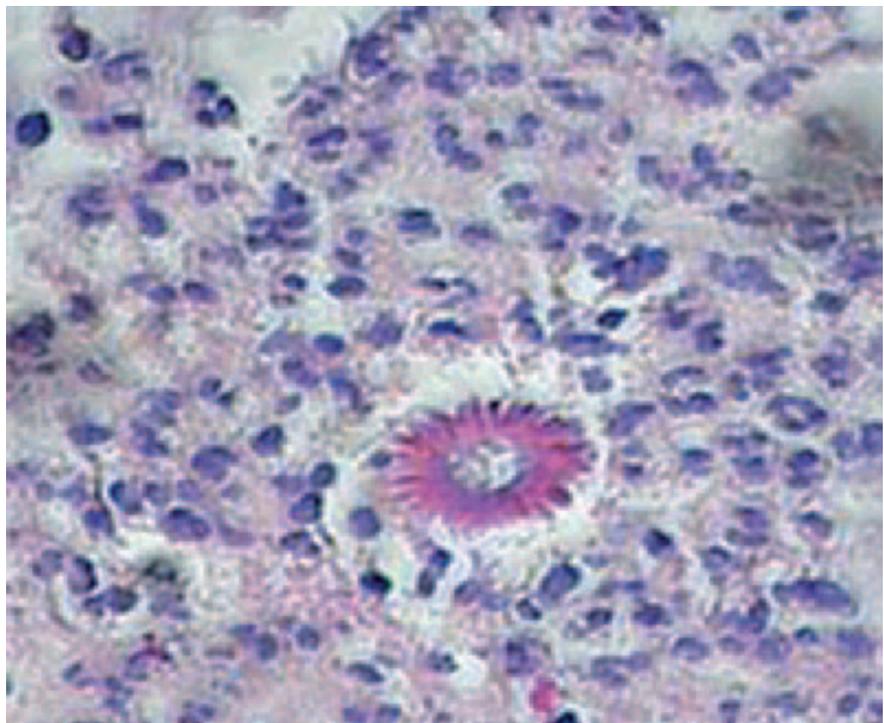
Desafortunadamente antes de terminar uno de los proyectos de investigación relacionados con el tratamiento de esta parasitemia, el Dr. García muere y termino esta investigación en el laboratorio del [Dr. Horacio Sandoval Trujillo](#) quien trabaja con el estudio bioquímico de actinomicetos y de ahí mi primer contacto con este tipo de microorganismos, mi primer contrato como ayudante de investigación en la UAM y mis primeras dos publicaciones.

Fue en esa época y continuando mi interés en especializarme en el

área de la Inmunología cuando logré matricularme en la [Escuela Nacional de Ciencias Biológicas \(ENCB\) del Instituto Politécnico Nacional \(IPN\)](#) para realizar mi maestría, y como uno de los requisitos requeridos para obtener el grado era presentar y defender un trabajo de revisión bibliográfica, decidí conocer el origen, obtención y mecanismo de acción de los adyuvantes, que son sustancias de diferente composición química que tienen la propiedad de aumentar la respuesta inmune cuando se administran junto con el antígeno de interés. Con esto en mente, seleccioné al [murmil dipéptido](#) (o MDP) el cual es un derivado de las paredes celulares de actinomicetos y fue el origen de otra publicación por el año de 1987.

Una vez concluida la maestría tuve la oportunidad de contar con un espacio de laboratorio en aquel entonces conocido como “planta piloto” ahora [Unidad de Investigación, Docencia y Servicio \(UIDIS\)](#) y comencé a trabajar con inmunopotenciadores, inicialmente con la formulación y evaluación de

adyuvantes completo e incompleto de tipo Freund, que son preparados que permiten la emulsificación de la fase acuosa donde se incorpora el antígeno, el cual se libera lentamente estimulando de manera sostenida a las células inmunocompetentes, logrando con ello un mejor reconocimiento y respuestas inmunitarias de mejor calidad.



CUERPO ASTEROIDE DE S SCHENKII

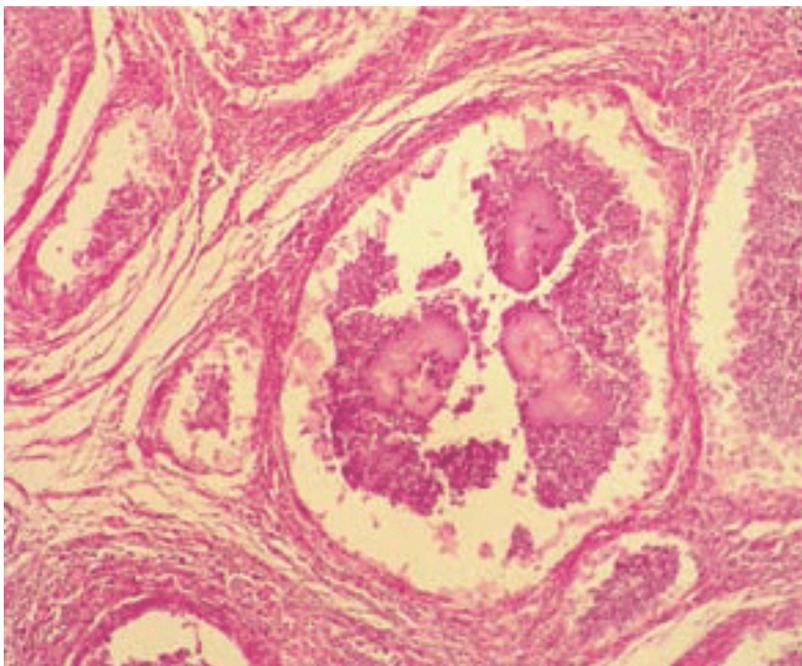
FOTO: PROPORCIONADA POR LA DRA. LAURA ESTELA CASTRILLÓN RIVERA

El adyuvante incompleto consiste únicamente en un preparado de aceite mineral y emulsificantes, en cambio el adyuvante completo incorpora microorganismos que poseen gran cantidad de lípidos en

su superficie como lo son las micobacterias por lo cual se pueden incorporar en la fase oleosa del preparado.

Mi propuesta para la elaboración del adyuvante completo incluye el uso de *Nocardia kirovani* como microorganismo sustituto de *Mycobacterium smegmatis* que es el microorganismo utilizado en preparado comercial del adyuvante completo de Freund. Con estos trabajos surgen mis primeras publicaciones resultantes como investigadora independiente.

Por esa misma época, el [M. en C. Alejandro Palma Ramos](#) y yo iniciamos los estudios de la relación hospedero-patógeno en el actinomictoma, con la intención de generar un modelo experimental que nos permitiera evaluar los mecanismos inmunitarios que se despiertan y definen a esta enfermedad. Este modelo se ha ido enriqueciendo con los años ya que se han explorado diferentes aspectos de la patología, aunado con diversas estrategias experimentales. Como resultado de estas investigaciones y de mi obtención del grado de doctorado en Biología Clínica por la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, se han publicado artículos científi-



GRANO DE NOCARDIA BRASILIENSIS

FOTO: PROPORCIONADA POR LA DRA. LAURA ESTELA CASTRILLÓN RIVERA

cos, capítulos de libro, dirección de tesis, servicio social y la organización de eventos científicos entre otros. La diversificación de estos trabajos a lo largo de tantos años nos ha llevado a generar sub-líneas de investigación que así lo reflejan:

FACTORES DE PATOGENICIDAD

Las bacterias a lo largo de la evolución han adquirido características para invadir el ambiente del hospedero, expresar receptores superficiales que les permiten su adherencia a los tejidos iniciando su proceso de colonización y replicación además de contar con estrategias para evadir el sistema inmune.

Como los actinomicetos son **saprófitos**, su capacidad de nutrición se asocia con la liberación de enzimas que les permita la degradación de componentes ambientales para su nutrición, sin embargo, como microorganismos patógenos, estas enzimas pueden ser las responsables del daño cuando participan en la patología y de ahí nuestro interés en estudiar la liberación de proteasas, su actividad hemolítica derivada de componentes superficiales y de glicopéptidos liberados por estas bacterias como posibles factores de patogenicidad.

Otros enfoques han sido el uso de técnicas de **inmunohistoquímica** en biopsias de pacientes con actinomi-

cetoma con la finalidad de demostrar la composición del cemento de unión que permite la aglutinación bacteriana y consiste en una biomolécula de alto peso molecular y que es característico de cada microorganismo además de su posible participación en la formación como biopelículas que consisten en una organización microbiana primitiva que favorece su permanencia en el hospedero que parasitan debido a diversos mecanismos de evasión de la respuesta inmune así como de la resistencia al tratamiento con antibióticos.

MODELO EXPERIMENTAL DEL ACTINOMICETOMA

Para poder estudiar la evolución de la respuesta inmunitaria en esta enfermedad, nos dimos a la tarea de establecer un modelo de infección experimental en ratón en diferentes cepas murinas, así como la evaluación de su diseminación hematológica y la búsqueda de las células participantes, así como sus mediadores (citocinas pro y antiinflamatorias).

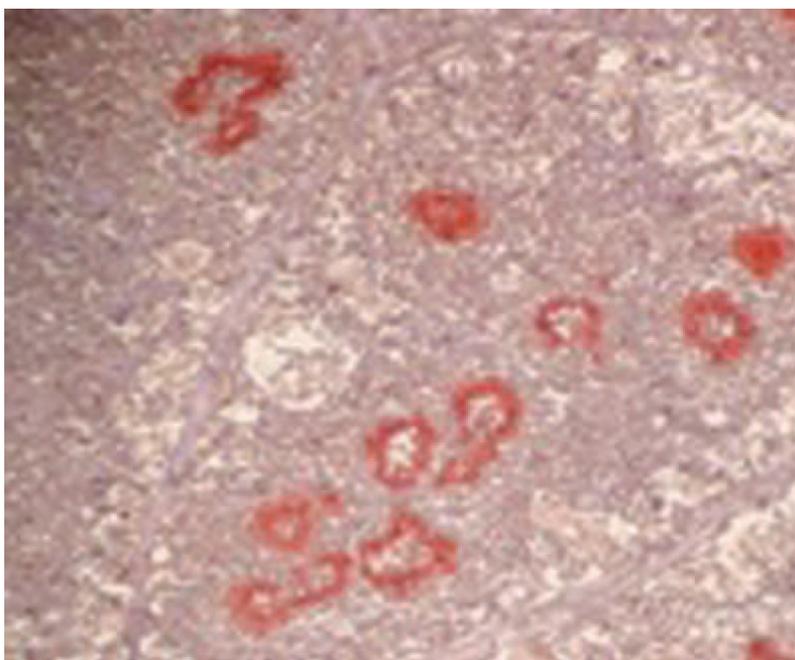


INFECCION EXPERIMENTAL DE ACTINOMICETOMA

FOTO: PROPORCIONADA POR LA DRA. LAURA ESTELA CASTRILLÓN RIVERA

MODELO DE INFECCIÓN *IN VITRO*

Al contar con la infraestructura para estudiar el comportamiento de células purificadas en presencia de *Actinomyadura* o *Nocardia*, hemos evaluado la capacidad de producción de citocinas en macrófagos murinos o de células mononucleares circulantes de sujetos normales en presencia de las bacterias vivas o muertas, así como con algún producto derivado



PRESENCIA DE TNF α POR LA TÉCNICA DE INMUNOHISTOQUÍMICA
FOTO: PROPORCIONADA POR LA DRA. LAURA ESTELA CASTRILLÓN RIVERA

de éstas. Además, gracias a la colaboración con otras instituciones académicas, hemos logrado imágenes con microscopía electrónica de diferentes células infectadas con estas bacterias.

En años recientes se ha demostrado la participación de las trampas extracelulares producidas por neutrófilos que constituyen un mecanismo de resistencia de la inmunidad innata ante los procesos infecciosos por bacterias. Este proceso consiste en la expulsión del material nuclear de las células con la intención de contener la diseminación de la infección y que los mediadores inmunes con

capacidad citotóxica presentes también en este material logren la muerte bacteriana. Se han documentado en las infecciones por *Mycobacterium* y ahora gracias a la asociación con la Dra. Julieta Luna Herrera de la ENCB se está estudiando la participación de este proceso ante la infección por *Nocardia*.

BIOPSIAS DE PACIENTES

Gracias a la colaboración del Servicio de Dermatología del Hospital Manuel Gea González hemos podido contar con cortes histológicos de biopsias de pacientes con actinomicetoma a las que se han podido realizar estudios de inmunohistoquímica para la identificación de subpoblaciones de linfocitos presentes en la lesión así

“Como parte de los resultados obtenidos a lo largo del estudio de la relación hospedero-parásito en infecciones dermatológicas, nos ha permitido vincularnos con los sectores hospitalarios y académicos relacionados con los aspectos clínicos y de investigación básica de esta patología”.

como de los productos de activación de neutrófilos como son la lactoferrina y beta glucuronidasa en virtud de que estas células son las que constituyen la población más importante que rodea a los gránulos característicos de esta enfermedad.

PARTICIPACIÓN DEL QUERATINOCITO EN EL ACTINOMICETOMA

El [queratinocito](#) es la población más abundante en la epidermis y constituye la primera barrera de defensa en los mecanismos de resistencia de la inmunidad innata y por tanto su papel en las infecciones dermatológicas es crucial. Y como resultado de la incorporación al laboratorio del Doctor en Inmunología [Jorge Ismael Castañeda Sánchez](#) quien es especialista en el estudio de Biología Molecular y cultivos celulares, nos dimos a la tarea de estudiar la participación del queratinocito estimulado con *Nocardia brasiliensis* y *Actinomyces madurae* de cepas de referencia y de ais-

lados clínicos, evaluando su capacidad de expresión de receptores que son importantes en la inmunidad innata como son los Toll (TLRs), receptor a manosa (MR) y al complemento (CR3) habiendo demostrado su participación así como de otras moléculas relevantes como son los péptidos antimicrobianos y quimiocinas.

OTRAS MICOSIS

La colaboración con varios centros dermatológicos nos ha permitido también realizar otros trabajos con patologías de interés en la clínica como son la esporotricosis en donde por técnicas de inmunofluorescencia se ha logrado la identificación de esporas y levaduras de *Sporothrix schenckii* en las biopsias de estos pacientes, por otra parte se ha obtenido un derivado protéico purificado de *Candida albicans* (semejante al PPD de *Mycobacterium*) que ha sido capaz de estimular la respuesta celular en modelos animales y en células mononucleares



Foto: [FACEBOOK DEL LABORATORIO DE INMUNOLOGÍA UAM-X](#)

humanas derivadas de sangre periférica de sujetos normales.

VINCULACIÓN

Como parte de los resultados obtenidos a lo largo del estudio de la relación hospedero-parásito en infecciones dermatológicas, nos ha permitido vincularnos con los sectores hospitalarios y académicos relacionados con los aspectos clínicos y de investigación básica de esta patología. Entre éstos se encuentran los servicios de Micología del [Centro Dermatológico Ladislao de la Pascua](#) y el Hospital General Manuel Gea González así como con el Departamento de [Parasitología y Micología](#) de la Universidad Autónoma de México y el [Departamento de Inmunología de la Escuela Nacional de Ciencias Bioló-](#)

[gicas del Instituto Politécnico Nacional](#) principalmente con la Dra. Julieta Luna Herrera entre otros.

Con la consolidación de nuestro grupo de trabajo, se ha logrado la colaboración exitosa con otros grupos del [Departamento de Sistemas Biológicos](#) como el de Farmacia molecular y liberación controlada, así como el Microbiología Molecular, con este último, se ha logrado la reestructuración y actualización del cuerpo académico al que actualmente pertenecemos. Estas asociaciones nos han permitido proponer y desarrollar proyectos de investigación básica y clínica que han derivado en la obtención de la patente: "Composición tópica con base en cristales liotrópicos" que incorpora como principio activo al ketoconazol que es un antimicótico de amplio uso dermatológico.

Por otra parte, nuestro grupo de investigación ha realizado reuniones de trabajo desde el año de 1997 en las cuales participaban nuestros alumnos y colaboradores más cercanos. Con el paso de los años, al haber aumentado nuestros vínculos externos y por la incorporación de otros investigadores a nuestro grupo, se nos solicitó que estas reuniones fueran más incluyentes y en consecuencia a partir del año 2018 se organizó por primera vez el “ICongreso Metropolitano de Micología” en la UAM Xochimilco habiendo cumplido 22 años con esta actividad anual ininterrumpida (con un registro aproximado de 250 asistentes) y contando con el apoyo de la [Asociación Mexicana de Micología Médica](#) cuyos directores se encuentran formando parte del Comité Organizador. Para el financiamiento y organización de este evento se ha contado con el

apoyo institucional inicialmente por la jefatura departamental y dirección de [Ciencias Biológicas y de la Salud](#), posteriormente se nos ha apoyado mediante el programa para el desarrollo académico categoría de eventos académicos en todos los años en que se ha solicitado.

Un aspecto importante de estas vinculaciones es nuestra participación por invitación y como representantes de la UAM Xochimilco al Congreso Nacional de Micología Médica, así como en la cátedra del Diplomado de Micología Médica realizado cada dos años en la UNAM y en el curso de Micología ofrecido a los residentes de la especialidad de Dermatología del [Hospital Siglo XXI](#), así como en otros eventos de alta especialidad en Microbiología/Micología/Dermatología. Actualmente fungo como Secretaria de la Asociación Mexicana de Micología Médica (2019-2021).



Foto: [FACEBOOK DEL LABORATORIO DE INMUNOLOGÍA UAM-X](#)