

C.D. 20
2e1

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"ZARAGOZA"

ESTUDIO DE LA RESPUESTA DEL TIMO
A LA CASTRACION Y LA HEMICASTRACION
EN RATONES MACHOS ADULTOS
NORMALES E HIPOTIMICOS et/et

TESIS

Que para obtener el Título de:

BIOLOGO

Presenta:

VICTOR MANUEL HERNANDEZ EHLERS

Directora de Tesis Dra. Patricia Rosas Saucedo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN
1994

México, D. F.





UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES

* ZARAGOZA *

ESTUDIO DE LA RESPUESTA DEL TIMO A LA CASTRACION Y A LA
HEMICASTRACION EN RATONES MACHOS ADULTOS
NORMALES E HIPOTIMICOS et/et

T E S I S

Que para obtener el título de

B I O L O G O

Presenta

VICTOR MANUEL HERNANDEZ EHLERS

Directora de Tesis

Dra. Patricia Rosas Saucedo

México, D.F.

1994

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES

* ZARAGOZA *

ESTUDIO DE LA RESPUESTA DEL TIMO A LA CASTRACION Y A LA
HEMICASTRACION EN RATONES MACHOS ADULTOS
NORMALES E HIPOTIMICOS et/et

Tesis presentada por: Víctor Manuel Hernández Ehlers

Directora de Tesis: Dra. Patricia Rosas Saucedo

Realizada en: Laboratorio de Neuroinmuno-endocrinología de la Reproducción. Unidad de Investigación en Biología de la Reproducción. FES-Zaragoza, UNAM.

Durante el desarrollo de esta tesis se contó con el apoyo del CONACyT, convenio PCSACNA-030082 y del Programa Universitario de Investigación en Salud (PUIS), UNAM.

Creo que es menester dar GRACIAS a los animales que nos ayudan a realizar nuestras tareas de investigación para lograr las metas deseadas.

Ehlers 1991.

Creo que es una tarea enaltecedora el atenuar el sufrimiento de cualquier ser que lo soporta.

Henri Drieux.

La crueldad y el sufrimiento son las peores armas que tiene el hombre contra los animales.

Ehlers 1991.

A mi Mamá y a mi Abuelita

Que con trabajo, dedicación y sobre todo mucho amor lograron que se cumpliera esta meta tan esperada, no tengo palabras para expresarles mi agradecimiento, sin ustedes yo no sería nadie, esta tesis es suya no lo olviden.

A mi Hermana Lyly

Pequeñita, que tu sonrisa jamás cambie y que pronto alcances el logro que hoy me hace feliz.

A la memoria del Abuelo y de Maru

Que desde donde estén se que comparten mi alegría
y que en un futuro estaremos todos juntos
otra vez.

A Sofia

A ti amor que eres mi inspiración y mi sueño
hecho realidad, gracias te doy por compartir conmigo los
momentos dulces y amargos que tiene la vida y por
confiar en mi en todo momento.

A todos los que ya no están conmigo con todo mi cariño.

AGRADECIMIENTOS

A Paty por todo el apoyo, amistad y confianza que me brindo durante todo este tiempo además por ser una directora de tesis como no hay dos.

A los miembros del jurado:

Dra. Patricia Rosas Saucedo
M. en IBSH. María Elena Ayala Escobar
M. en IBSH. Leticia Morales Ledesma
M. en IBSH. Jose Luis Morán Perales
M. en B.R.A. María Judith Villavicencio Macías

Por las sugerencias, tiempo y paciencia que tuvieron conmigo para la culminación de este trabajo.

A todos y cada uno de ustedes queridos compañeros del laboratorio L-321,323 que siempre me brindaron su ayuda.

"Los hechare de menos"

Mi agradecimiento especial para Ana Lilia Roa Espitia por haberme enseñado a estudiar y a ser disciplinado.

A Maricela Martínez Romero, por ser como eres.

A: Eliseo Hernández Sepúlveda, Pedro Trujillo, Yolanda Carmona, Paty Velasco, Enriqueta Castrejon, Cristobal Galindo, Faustino López y Aida Zapata, por toda la ayuda que siempre me brindaron.

A los pobres "ratoncines", pues sin ellos no hubiera podido hacerse este trabajo.

INDICE

	Página
RESUMEN	1
INTRODUCCION	2
- Características histológicas y fisiológicas del timo.	2
- Relación funcional entre el timo y el sistema reproductor	8
- Características histológicas y funcionales de los testículos.	10
- Asimetría en la función gonadal.	14
- Características del ratón alopécico hipotímico et/et	15
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
HIPOTESIS	18
OBJETIVOS	18
MÉTODOS	19
RESULTADOS	20
DISCUSION	29
CONCLUSIONES	33
BIBLIOGRAFIA	34

RESUMEN

Con base en diferentes estudios se sabe que los esteroides y los glucocorticoides provocan la involución del timo y que la castración y la adrenalectomía provocan el incremento del peso de este órgano. Por lo tanto en el presente trabajo se estudió la respuesta del timo a la castración (CAS) y a la hemicastración izquierda (HI) o derecha (HD).

Se utilizaron ratones machos normales de la cepa CD1 y mutantes alopecicos hipotímicos et/et mantenidos en condiciones convencionales de bioterio. Los resultados mostraron que:

El peso (mg) del timo de los ratones et/et fué menor que el de los animales normales (37.0 ± 3.4 vs 51.9 ± 4.1 , $p < 0.05$).

En los ratones CD1 la operación simulada (OS) decrementó el peso (mg) del timo significativamente tanto a los 7 como a los 20 días postoperatorios con respecto al testigo absoluto (TA) (7 días: 34.2 ± 1.9 20 días: 35.0 ± 2.6 vs 51.9 ± 4.1 $p < 0.05$), en los animales hipotímicos solo se observó un decremento a los 20 días postoperatorios con respecto al TA (21.9 ± 2.5 vs 37.0 ± 3.4 $p < 0.05$).

El análisis de los resultados en función a la OS mostró que la castración en animales normales tendió a incrementar el peso (mg) del timo pero no de manera significativa, mientras que en los ratones hipotímicos a un plazo mayor se observó un decremento significativo del peso del órgano (21.9 ± 2.5 vs 12.5 ± 1.9 $p < 0.05$).

La hemicastración izquierda (HI) en los ratones normales a mayor plazo postoperatorio provocó disminución en el peso (mg) del timo (23.8 ± 2.4 vs 35.0 ± 2.6 $p < 0.05$) y además existe asimetría en la respuesta del timo a la ausencia de una u otra gónada (HI: 23.8 ± 2.4 vs HD: 35.4 ± 2.0 $p < 0.05$). Los ratones hipotímicos no presentan diferencias significativas con respecto a la OS con ninguna de las hemicastraciones (izquierda o derecha).

El peso (mg) de las adrenales de los machos normales a los 7 días se incrementó con respecto al TA en respuesta a la OS, a la CAS o a la HD (OS: 13.6 ± 0.5 ; CAS: 14.8 ± 0.7 ; HD: 14.3 ± 0.7 vs TA: 10.7 ± 0.7 $p < 0.05$) y a los 20 días solo la HI provocó modificaciones del peso de las adrenales con respecto al animal testigo (8.6 ± 0.4 vs 10.7 ± 0.7 $p < 0.05$). En los animales et/et solo existen diferencias a los 20 días con respecto al testigo absoluto con la HD (9.6 ± 0.8 vs 12.1 ± 0.6 $p < 0.05$).

Los resultados permiten concluir que el timo es susceptible al estrés quirúrgico y en el hipotimo la respuesta está retardada. La respuesta ponderal (mg) del timo es asimétrica y esta en función del testículo remanente y del tiempo postoperatorio, a su vez el hipotimo no es susceptible al efecto de la castración o la hemicastración.

INTRODUCCION

Características histológicas y fisiológicas del timo.

En los mamíferos, el timo es una estructura triangular y bilobulada, situada en el tórax a la altura de la porción superior del esternón y con su base apoyada en el pericardio [Figura 1] (Tortora y Anagnostakos, 1981; Ham y Cormack, 1988).

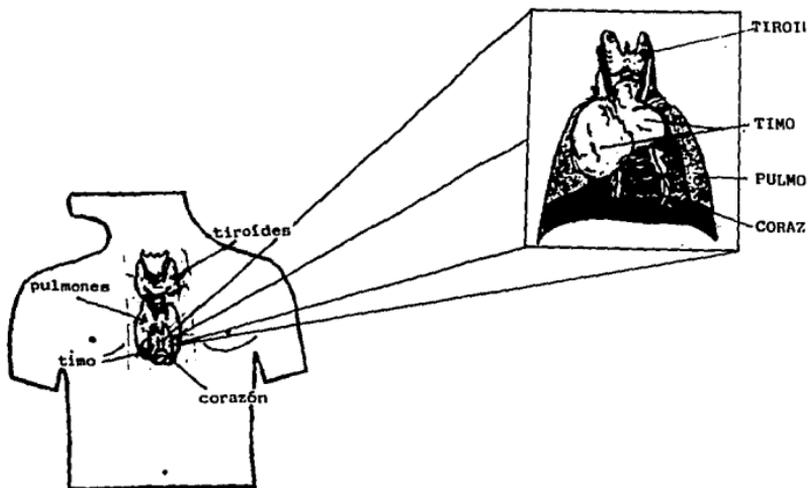


Figura 1. Ubicación anatómica del timo en el humano (Tomado de: Tortora y Anagnostakos, 1981).

El timo está formado por dos tipos de tejidos, uno que deriva del endodermo embrionario que da lugar a una matriz epitelial a partir del tercer par de bolsas branquiales y el otro, son células linfoides de origen mesenquimatoso (Bellanti, 1986; Ham y Cormack, 1988).

El timo presenta una organización corticomedular. La corteza está constituida por células epiteliales estrelladas dispuestas en forma de red en la cual se depositan gran cantidad de linfocitos. En la médula, las células retículo-epiteliales varían en forma conservándose algunas estrelladas y otras aplanadas distribuidas concéntricamente, dando origen a las estructuras conocidas como corpúsculos de Hassall. En esta zona, los linfocitos son menos abundantes que en la corteza [Figura 2] (Bellanti, 1986; Leeson y col., 1987; Raviola, 1989).

El timo es un órgano linfático que forma parte del sistema inmunológico. En él se lleva a cabo la maduración y la diferenciación de los linfocitos que intervienen en la respuesta inmune mediada por células (linfocitos T). Es el responsable de la inmunogénesis en el animal joven y dirige al sistema linfático durante toda la vida del individuo ya que el bazo y los ganglios linfáticos poseen regiones timo-dependientes es decir que requieren de la presencia de los linfocitos T para desarrollarse normalmente (Bellanti, 1986;

Roitt y col., 1986; Raviola, 1989; Ross y col., 1992).

En los roedores recién nacidos, el timo se ha desarrollado totalmente, pero la población periférica de linfocitos timo-dependientes aun no se ha establecido. La aparición de la población se impide si se extirpa el timo y la respuesta inmunológica del animal es baja (Raviola, 1989)

El timo presenta un proceso de involución que se correlaciona con la edad llamada también involución fisiológica. En los mamíferos, el timo crece y se desarrolla desde el nacimiento hasta la pubertad, momento en el cual comienza a involucionar disminuyendo paulatinamente de peso y volumen conforme avanza la edad del individuo. En este proceso se observa principalmente la migración de linfocitos fuera de la corteza y la disminución de la tasa de proliferación linfocítica en la misma zona [Figura 3] (Bellanti, 1986; Aboussaouira y col., 1989).

Estudios citométricos del timo de la rata han mostrado que la proliferación de células linfoides comienza a los 14 días de vida intrauterina, alcanzando su máximo alrededor del día 18 después del nacimiento. A los 21 días sube nuevamente para después decrecer gradualmente con la edad. Esta disminución de la proliferación celular aparece antes del inicio de la maduración sexual y es muy marcada en animales de 2 años de edad (Aboussaouira y col., 1989).

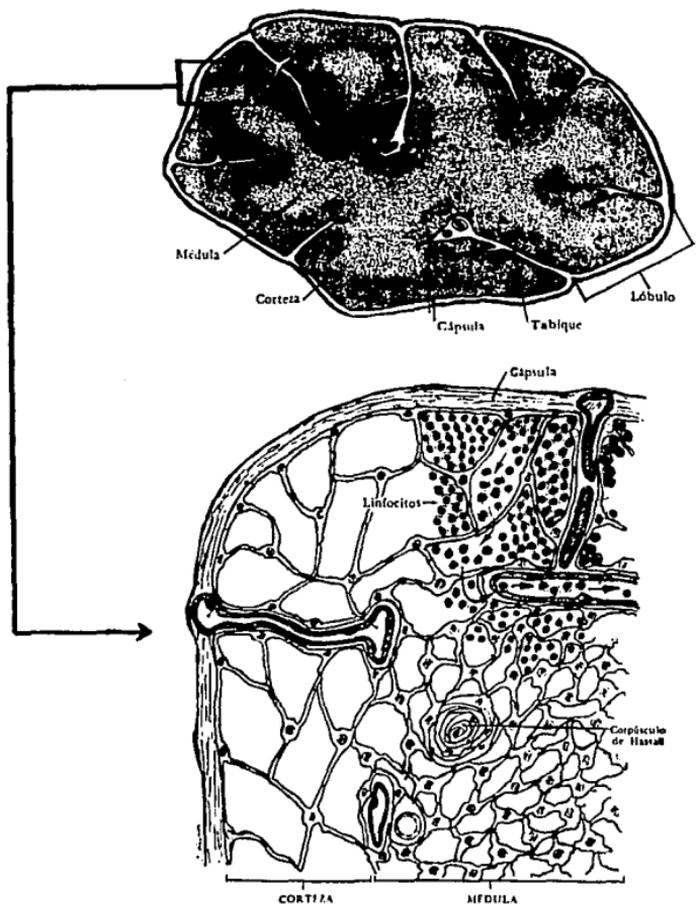


Figura 2. Representación esquemática que muestra la organización corticomedular del timo (Tomado de: Bellanti, 1986).

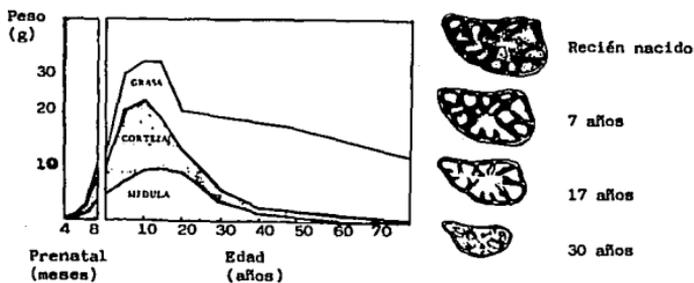


Figura 3. Representación gráfica y esquemática que muestra los cambios en peso y composición del timo humano durante el proceso de involución (Tomado de: Bellanti, 1986).

El proceso de involución puede acelerarse en respuesta a una gran variedad de factores tales como las infecciones, el estrés, la desnutrición y la exposición a radiaciones, entre otras. Bajo estas condiciones, el timo disminuye rápidamente de tamaño principalmente a causa de la muerte masiva de los linfocitos corticales. Después de una involución aguda, el timo puede presentar una regeneración intensa de tal manera que recupera rápidamente su tamaño inicial es decir, el anterior a la involución (Raviola, 1989).

Las hormonas esteroideas de origen gonadal y adrenal son factores clave en la involución del timo. Al respecto se ha observado lo siguiente:

- Cuando se inicia la pubertad se incrementan las concentraciones plasmáticas de hormonas sexuales, las cuales se unen a los receptores específicos que presentan las células retículo-epiteliales del timo comenzando así su involución (Morgan y Grossman, 1985; Aboussaouira y col., 1989).
- Durante la preñez se acelera la involución del timo debido al aumento en las concentraciones plasmáticas de progesterona durante este periodo (Chambers y Clarke, 1979).
- Cuando un individuo esta sujeto a una situación de estrés y aumenta la liberación de corticoides, éstos aceleran la involución del timo (Ishidate y Metcalf, 1963).

También se ha mostrado que la administración de esteroides gonadales o adrenales provocan la involución del timo, mientras que la castración o la adrenalectomía inducen su hipertrofia (Janardana y Sirsi, 1961; Ishidate y Metcalf, 1963; Chambers y Clarke, 1979; Fitzpatrick y col., 1985; Grossman, 1985).

Relación funcional entre el timo y el sistema reproductor.

El timo funciona como una glándula endocrina que interactúa con otros órganos y sistemas incluyendo al reproductor. Algunos de los hechos que muestran esta interacción son los siguientes:

a) En los ratones mutantes alopécicos nu/nu que son congénitamente atímicos e inmunodeficientes se ha observado que las hembras presentan fertilidad muy baja o son infértiles, sus ciclos estrales son irregulares, presentan disgénesis ovárica y bajas concentraciones de gonadotropinas y esteroides gonadales en plasma. Además, muestran retraso en la pubertad y menor peso de los ovarios y el útero (Flanagan, 1966; Besedovsky y Sorkin, 1974; Eaton y col., 1975; Lintern-Moore, 1977; Ruitenberg y Berkvens, 1977; Rebar y col., 1981b).

En los machos mutantes nu/nu se han descrito alteraciones hormonales similares a las de las hembras como son bajas concentraciones de gonadotropinas y testosterona

en plasma, sin embargo, existen controversias en cuanto a la fertilidad y la espermatogénesis considerándolas en algunos casos, como normales. (Flanagan, 1966; Eaton y col., 1975; Ruitenberg y Berkvens, 1977; Rebar y col., 1982).

El trasplante de timo en etapas tempranas del desarrollo postnatal de los nu/nu previene las alteraciones observadas en las funciones del sistema reproductor (Rebar y col., 1980; Chesnokova y col., 1983).

b) La timectomía en machos recién nacidos reduce las concentraciones de testosterona circulante en el animal adulto. En hembras la extirpación del timo provoca retraso en la maduración sexual, induce disgénesis ovárica y reduce o nulifica la fertilidad (Sakakura y Nishizuka, 1972; Besedovsky y Sorkin, 1974; Pierpaoli y Besedovsky, 1975; Littern-Moore, 1977).

c) La administración de polipéptidos tímicos a cultivos de hipotálamo-hipófisis, estimula la liberación de la hormona liberadora de las gonadotropinas (GnRH) o incrementa sus efectos sobre la secreción de las hormonas estimulante del folículo (FSH) y luteinizante (LH) (Rebar y col., 1981a; Romano y Mendoza, 1987).

Características histológicas y funcionales de los testículos.

Los testículos son los órganos primarios del sistema reproductor de los machos, son de forma ovoide y están envueltos en un saco compuesto de piel, músculo liso y escaso tejido subcutáneo, llamado escroto. La superficie del testículo está cubierta por la túnica albugínea, que es una cápsula de fibras de colágeno entrelazadas (Ham, 1975; Goodman, 1980).

El parénquima testicular está constituido por los túbulos seminíferos y el tejido intersticial. En los roedores, los túbulos seminíferos muestran un patrón complicado de enrollamientos sinuosos no anastomosados con dos terminales que desembocan en tubos rectos y que se comunican con la rete testis, por la cual los espermatozoides pasan de los conductos eferentes hacia el epidídimo [Figura 4] (Ham, 1975; Goodman, 1980; Robaire y Hermo, 1988).

En los túbulos seminíferos se encuentran las células de Sertoli que se originan del mesénquima del epitelio superficial de la glándula. Son células de sostén que se extienden desde la lámina basal del túbulo hasta la luz. Forman el componente principal de lo que se conoce como barrera hematotesticular, que es la encargada de conservar un microambiente distinto en la parte más interna de la

pared del túbulo seminífero en comparación con su parte más externa [Figura 5] (Ham, 1975; Goodman, 1980; Kretser y Kerr, 1988).

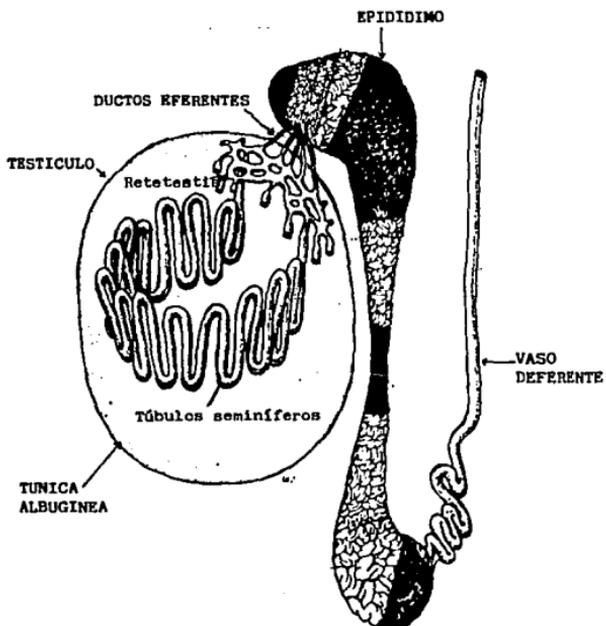


Figura 4. Representación esquemática del testículo en el humano (Tomado de: Robaire y Hermo, 1988).

El tejido intersticial es una red irregular de tejido conectivo laxo, que ocupa el espacio que hay entre los túbulos seminíferos. En dicho tejido se encuentra la glándula intersticial formada por células de Leydig, nervios, vasos sanguíneos y linfáticos, el resto del tejido intersticial está integrado por células de tejido conectivo. Las células de Leydig se originan a partir de las células del mesénquima y son las responsables de la producción de testosterona (Ham, 1975; Romano y Pedernera, 1991).

El testículo tiene dos funciones, una es la producción de gametos o espermatozoides y la otra es la síntesis y secreción de hormonas esteroideas que actúan sobre los órganos sexuales secundarios (próstata, vesículas seminales, epidídimo) y además participan en la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-testículo (Goodman, 1980).

La espermatogénesis, es un proceso continuo que se lleva a cabo en los túbulos seminíferos, desde la pubertad hasta la vejez y esta dividida en tres fases (Goodman, 1980):

1. La espermatocitogénesis, en la cual el precursor (espermatogonía) se divide por mitosis para mantenerse y producir espermatocitos.
2. La meiosis, en la cual los espermatocitos sufren dos divisiones que reducen el número de cromosomas y producen

una multitud de espermátidas.

3. La espermiogénesis, donde las espermátidas pierden citoplasma y se transforman en espermias.

La secreción de hormonas sexuales es regulada por las hormonas hipofisarias FSH y LH. La LH ejerce sus efectos al interaccionar con las células de Leydig, estimulando la síntesis de testosterona, la cual se encarga de mantener las funciones del sistema reproductor masculino y es la responsable de la aparición de las características sexuales secundarias. Por otro lado la FSH tiene su principal sitio de acción en las células de Sertoli en las cuales promueve la secreción de andrógenos ligados a proteínas y es necesaria para la iniciación de la espermatogénesis en la pubertad (Goodman, 1980; Norman y Litwack, 1987; Reyes y col., 1991).

Asimetría en la función gonadal.

En un individuo, todos los órganos pareados presentan un mecanismo de regulación compensadora que se observa cuando falta uno de los miembros del par y que se manifiesta como aumento del peso y la función (hipertrofia compensadora) (Shellabarger, 1963).

En los testículos se ha descrito la existencia de hipertrofia compensadora en respuesta a la hemicastración cuando ésta se efectúa en individuos prepúberes. Sin embargo

en la etapa adulta los testículos, a diferencia de otros órganos pareados, sólo presentan un incremento compensador en la esteroidogénesis frente a la hemicastración (Bardin y col., 1988; Frankel y col., 1989; Chávez y Rosas, 1992).

En ratas se ha mostrado que la respuesta del ovario a la hemicastración es asimétrica, cuando los animales son sometidos a una hemiovariectomía derecha la tasa de animales ovulantes disminuye respecto a los animales con hemiovariectomía izquierda (Chávez y col., 1987).

Resultados análogos se han descrito en la esteroidogénesis compensadora del testículo, donde la concentración de testosterona medida en la vena testicular es mayor en el testículo derecho que en el izquierdo (Frankel y col., 1989). Estudios realizados por Chávez y Rosas (1992) en machos hemicastrados muestran que el peso de la próstata (órgano blanco de la testosterona) es mayor cuando el testículo derecho es el remanente, lo cual apoya lo descrito por Frankel y col., (1989).

Características del ratón alopécico hipotímico et/et.

En la FES Zaragoza se cuenta con un mutante alopécico espontáneo proveniente de la cepa de ratón albino CD1, al que se le ha llamado et/et. Tanto en las hembras como en los machos et/et, se observa un pobre desarrollo del

timo a partir de los 10-15 días de edad. En la etapa adulta, los machos poseen un timo con las características histológicas propias de un órgano normal, pero su peso es la mitad del normal, mientras que las hembras presentan un timo cuya histología es similar a la de un ganglio linfático estimulado. Debido a esto último, se les ha considerado como hipotímicos (Rosas y col., 1987).

En el ratón hipotímico et/et la fertilidad, el período de gestación y el número de crías por parición son similares a los del ratón normal, pero la supervivencia al destete y la longevidad son menores. Comparados con animales congénitamente atímicos (nu/nu) (Rebar y col., 1981b, 1982) los ratones hipotímicos presentan similitudes como la alopecia y el retardo en la maduración sexual (hembra), sin embargo crecen y se reproducen en condiciones convencionales de bioterio ya que no son inmunodeficientes (Rosas y col., 1987; Rosas, 1990).

Los mutantes et/et de ambos sexos también presentan hiperplasia adrenal y altas concentraciones plasmáticas de glucocorticoides. (Rosas y col., 1989).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se ha mostrado que la castración en ratas macho adultas jóvenes y viejas provoca un incremento gradual en el peso del timo que parece depender del grado de involución del órgano y del tiempo postoperatorio. Además, considerando que existe asimetría en la esteroidogénesis compensadora del testículo y que el peso del timo es susceptible a los cambios en las concentraciones de esteroides gonadales. En el presente trabajo se estudió la respuesta ponderal del timo de ratones machos adultos normales CD1 y de ratones alopecicos hipotímicos et/et a la castración y a la hemicastración izquierda o derecha después de 7 o 20 días postoperatorios.

HIPOTESIS

El timo aumenta de peso con la castración, pero con la hemicastración (izquierda o derecha) la respuesta ponderal del timo está en función del testículo remanente. En ambos casos el efecto varía con el tiempo postoperatorio. En el macho alopecico la respuesta del hipotimo depende de su susceptibilidad y de las condiciones neuroendócrinas del animal.

OBJETIVOS

- Analizar la respuesta ponderal del timo de los ratones machos normales e hipotímicos a la falta de hormonas sexuales y a los mecanismos de regulación compensadora de los testículos.
- Analizar si los efectos de la castración y de la hemicastración (izquierda o derecha) sobre el peso del timo de ratones normales e hipotímicos dependen del tiempo postoperatorio.

MÉTODOS

Se utilizaron ratones machos adultos (90 días) normales de la cepa CD1 y mutantes alopécicos hipotímicos et/et mantenidos en fotoperíodo controlado de 14 h de luz y 10 h de oscuridad (luces encendidas de 05:00 a 19:00 h) con libre acceso al agua y al alimento. Tanto los animales normales como los hipotímicos fueron divididos en los siguientes grupos experimentales: intactos, castrados, hemicastrados de la gónada izquierda o derecha y con operación simulada.

Las intervenciones quirúrgicas se realizaron bajo anestesia con éter y por vía escrotal, ligando la vena testicular y disecando una o ambas gónadas. Los testículos fueron pesados en balanza de precisión. En las operaciones simuladas se efectuó una incisión en el escroto la cual se suturó inmediatamente.

De cada grupo experimental se sacrificaron por decapitación 10 animales a los 7 y a los 20 días postoperatorios entre las 10:00 y 11:00 h. A la autopsia se disecaron y pesaron en balanza de precisión los testículos, las adrenales y el timo.

Los datos de los pesos de los órganos fueron analizados por análisis de varianza múltifactorial (ANDEVA)

seguido por la prueba de Tukey; en los casos en los que se compararon dos grupos, el análisis se realizó por la prueba de "t" de Student. En todos los casos se consideró que las diferencias eran estadísticamente significativas cuando la probabilidad fue igual o menor al 5%.

RESULTADOS

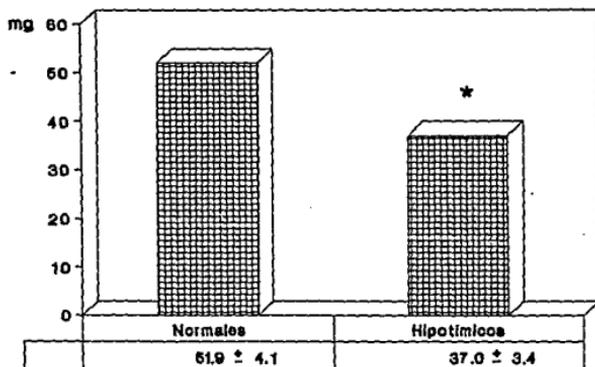
Los resultados mostraron que el peso de los testículos (izquierdo y derecho) no presentó diferencias estadísticamente significativas en ambos tipos de animales en respuesta a las diferentes intervenciones quirúrgicas [Tabla 1].

Tabla 1. Media \pm eem del peso (mg) de los testículos de ratones macho adultos Normales CD1 e Hipotímicos et/et, intactos (TA), con operación simulada (OS), castrados (CAS) y hemicastrados del testículo izquierdo (HI) o derecho (HD) sacrificados a los 7 o 20 días postoperatorios.

GRUPO	NORMAL TESTICULO		HIPOTIMICO TESTICULO	
	I	D	I	D
TA	128.9 \pm 3.9	133.0 \pm 3.4	121.9 \pm 4.7	132.1 \pm 5.5
7 días				
OS	128.4 \pm 5.8	131.9 \pm 5.8	118.2 \pm 5.3	132.0 \pm 7.2
HI	_____	137.1 \pm 4.8	_____	130.8 \pm 5.5
HD	125.2 \pm 4.4	_____	133.9 \pm 4.0	_____
20 días				
OS	123.5 \pm 6.1	128.3 \pm 6.6	120.0 \pm 6.1	136.2 \pm 8.7
HI	_____	128.5 \pm 5.6	_____	118.8 \pm 6.1
HD	121.9 \pm 2.3	_____	122.3 \pm 8.5	_____

El peso del timo de los ratones alopécicos (n=20) fue significativamente menor que el del timo de los ratones normales (n=20) [Figura 6].

Figura 6. PESO DEL TIMO DE RATONES ADULTOS
Normales e Hipotímicos



* P < 0.05 vs Normales

En los ratones normales con operación simulada, el peso del timo decreció de manera significativa, independientemente del tiempo postoperatorio, mientras que en los animales hipotímicos sólo se observó un decremento significativo en el peso de este órgano a los 20 días [Figura 7].

Dado que la operación simulada modificó el peso del timo respecto al testigo absoluto, los resultados de los efectos de la castración y de la hemicastración se analizaron en comparación con el grupo con operación simulada.

En los machos CD1 castrados se observó una tendencia del timo a incrementar su peso tanto a los 7 como a los 20 días postoperatorios respecto a la operación simulada, aunque este aumento no llegó a valores estadísticamente significativos. En tanto que en los animales et/et el peso del timo no se modificó a corto plazo, pero a los 20 días se observó una disminución significativa [Figura 8].

El peso del timo en los machos normales con hemicastración izquierda o derecha fue similar al de la operación simulada a los 7 días, pero disminuyó con la hemicastración izquierda a los 20 días. En el macho alopecico hemicastrado, el peso del timo no presentó

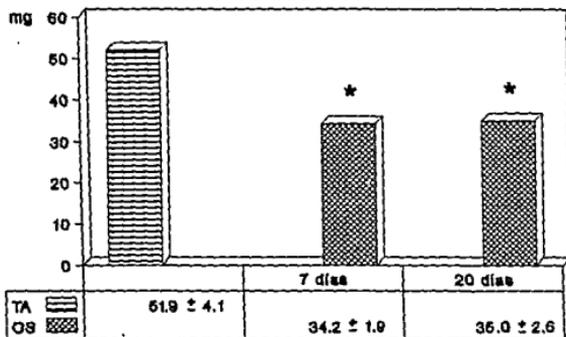
diferencias significativas respecto a la operación simulada correspondiente, sin embargo se observó una clara disminución del peso de este órgano con todas las intervenciones quirúrgicas después de 20 días postoperatorios respecto a los 7 días [Figura 9].

El peso de las adrenales de los ratones hipotímicos intactos mostró una tendencia a ser mayor que el de los ratones normales (12.1 ± 0.6 vs 10.7 ± 0.7 , NS).

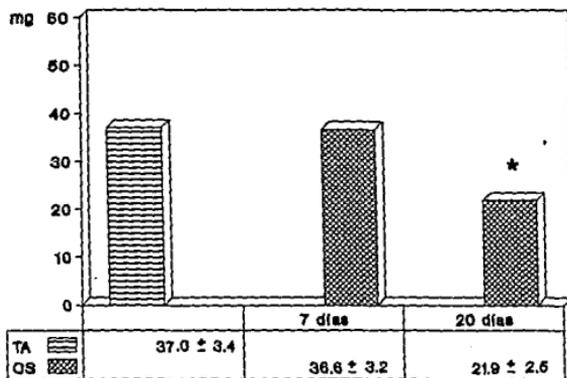
En los animales normales, el peso de las adrenales después de 7 días postoperatorios aumentó con la mayoría de las intervenciones quirúrgicas comparado con el testigo, excepto en la hemicastración izquierda. A los 20 días se observó una disminución de la masa adrenal en todas las operaciones respecto a los 7 días, siendo esta diferencia más acentuada con la hemicastración izquierda [Figura 10].

En el ratón et/et el peso de las adrenales no se modificó con el tiempo postoperatorio ni con la mayoría de las operaciones observándose una disminución sólo con la hemicastración derecha respecto al testigo y a la hemicastración izquierda, después de 20 días postoperatorios y a la misma operación a los 7 días postoperatorios [Figura 11].

Figura 7. PESO DEL TIMO DE RATONES Normales e Hipotímicos, INTACTOS (TA) O CON OPERACION SIMULADA (OS) SACRIFICADOS A LOS 7 O 20 DÍAS POSTOPERATORIOS



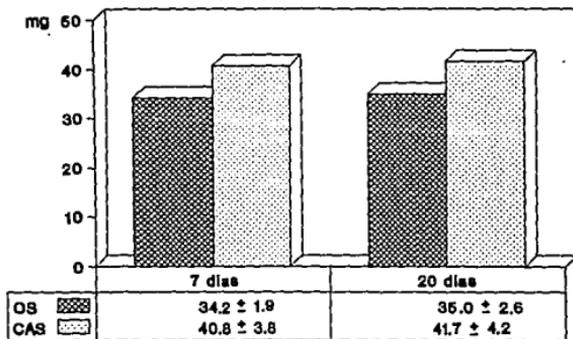
Normales



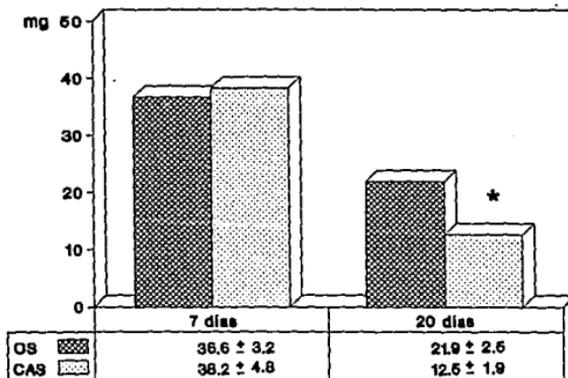
Hipotímicos

* P < 0.05 vs TA

Figura 8. PESO DEL TIMO DE RATONES Normales e Hipotímicos CON OPERACION SIMULADA (OS) O CASTRADOS (CAS) SACRIFICADOS A LOS 7 O 20 DIAS POSTOPERATORIOS



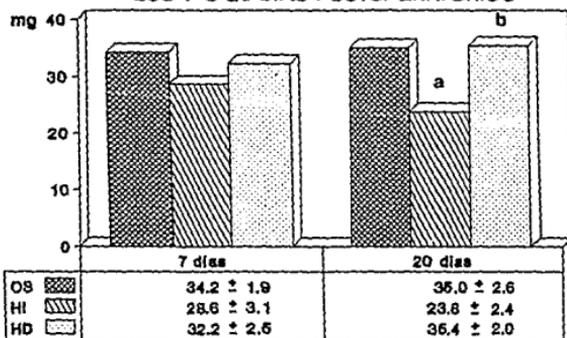
Normales



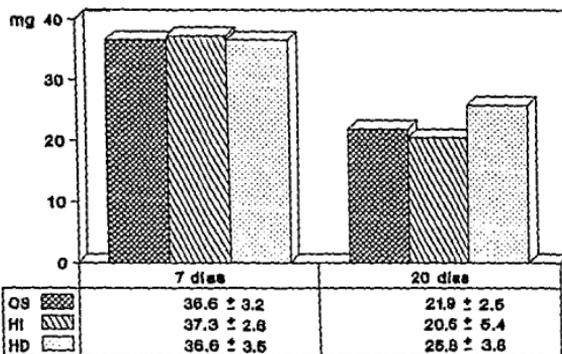
* P < 0.05 vs OS

Hipotímicos

Figura 9. PESO DEL TIMO DE RATONES Normales e Hipotímicos CON OPERACION SIMULADA (OS) O HEMICASTRADOS (HI,HD) SACRIFICADOS A LOS 7 O 20 DIAS POSTOPERATORIOS



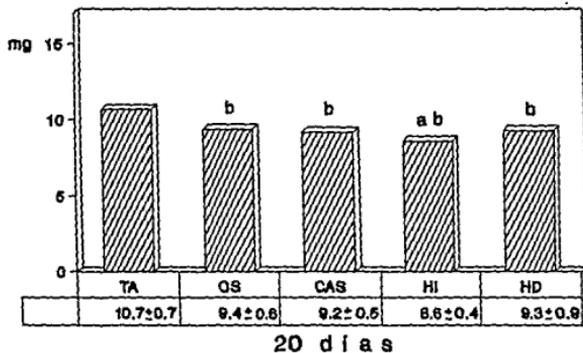
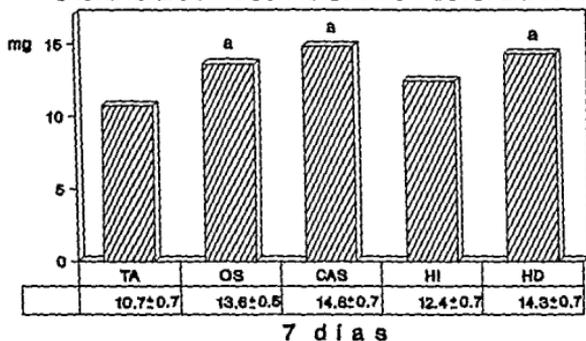
Normales



Hipotímicos

a, P < 0.05 vs OS
b, P < 0.05 vs HI

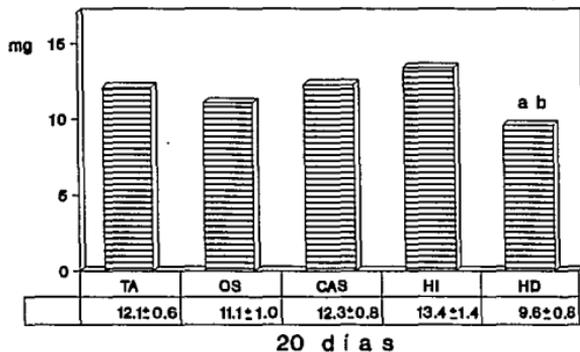
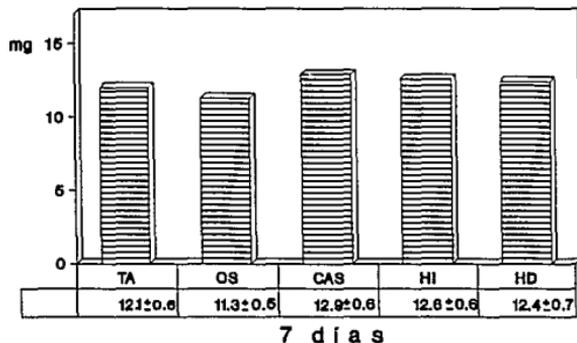
Figura 10. PESO DE LAS ADRENALES DE RATONES Normales INTACTOS (TA), CON OPERACION SIMULADA (OS) CASTRADOS (CAS) Y HEMICASTRADOS (HI,HD) SACRIFICADOS A LOS 7 O 20 DIAS POSTOPERATORIOS



a, P < 0.05 vs TA

b, P < 0.05 vs operación correspondiente 7 días

Figura 11. PESO DE LAS ADRENALES DE RATONES Hipotímicos INTACTOS (TA), CON OPERACION SIMULADA (OS), CASTRADOS (CAS) Y HEMICASTRADOS (HI,HD) SACRIFICADOS A LOS 7 O 20 DIAS POSTOPERATORIOS



a, $P < 0.05$ vs TA, HI 20 días

b, $P < 0.05$ vs HD 7 días

DISCUSION

Los resultados obtenidos en el presente trabajo confirman lo descrito anteriormente sobre la presencia de un timo hipoplásico que caracteriza a los ratones adultos et/et (Rosas y col., 1987).

El hecho que los resultados no mostraron la presencia de hiperplasia adrenal en los ratones hipotímicos podría atribuirse a que el peso de las adrenales de los animales normales utilizados en el presente estudio fue mayor al descrito en estudios anteriores (Rosas y col., 1989).

Los testículos de los animales normales y los de los hipotímicos no presentaron signos de hipertrofia compensadora expresada en peso como ya ha sido descrito anteriormente para el animal adulto (Frankel y col., 1989; Chávez y Rosas, 1992).

El estrés quirúrgico provocado por la operación simulada indujo decremento en el peso del timo del animal normal, lo que podría deberse a un probable aumento en la secreción de glucocorticoides, mismos que se ha mostrado aceleran la involución de este órgano (Janardana y Sirsi, 1961; Ishidate y Metcalf, 1963).

El efecto del estrés sobre el peso del timo se manifestó a corto y largo plazo después de realizada la operación, lo que sugiere que el timo no es capaz de recuperarse a dicho efecto. Al respecto se ha descrito que el mecanismo de retroalimentación inhibitorio de los corticoides es bloqueado por un estrés crónico o por la administración crónica de corticosterona y que esto se correlaciona con un decremento en el número de receptores a corticoides en el hipocampo (Young y col., 1990). Este mecanismo podría estar involucrado en la involución del timo aún después de 20 días.

En el caso de los animales et/et, el hipotimo no respondió al estrés quirúrgico de la misma manera que el animal normal ya que sólo se observó disminución del órgano con un tiempo postoperatorio mayor lo cual podría interpretarse como un retardo en los mecanismos que regulan el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal en los cuales se ha mostrado que también participa el timo (Healy y col., 1983) o bien puede deberse a la respuesta tardía del hipotimo en sí o ambos.

En los ratones normales, la castración tendió a incrementar el peso del timo en un 20% respecto al 34% que perdió con la operación simulada. Este incremento no fue significativo probablemente por la acción paralela y

antagónica de los efectos del estrés quirúrgico con la castración, es decir que la involución que provoca el estrés al parecer está impidiendo el desarrollo que presentaría el timo al quitar los testículos.

En el ratón et/et, la ausencia de hormonas sexuales durante 7 días no alteró el peso del hipotimo, sin embargo después de 20 días éste órgano presentó signos de involución y no de crecimiento. Esta respuesta sugiere que la hipotimia que se manifiesta desde los 15 días de edad (Rosas y col., 1987; Rosas, 1990) no permite que el órgano recupere peso ante la castración y además parece ser más sensible al estrés que representa la extirpación de ambas gónadas que a la ausencia de la testosterona en sí.

En el ratón normal hemicastrado a corto plazo, se observa un ligero decremento en el peso del timo cuando el testículo derecho es el remanente, efecto que se acentúa cuando el tiempo postoperatorio es mayor. Se ha descrito en ratas macho adultas hemicastradas que la capacidad de secreción de testosterona es mayor en el testículo derecho que en el izquierdo (Frankel y col., 1989). Tomando en consideración lo anterior, los resultados indican que la respuesta ponderal del timo es asimétrica dependiendo de la gónada remanente y del tiempo postoperatorio, además sugieren que el timo es capaz de responder a pequeños

cambios en la esteroidogénesis compensadora del testículo.

En el animal et/et la hemicastración, al igual que el resto de las intervenciones quirúrgicas, no modifica el peso del hipotimo a corto plazo, sin embargo disminuye con un tiempo postoperatorio mayor independientemente de la gónada remanente. Esta respuesta podría atribuirse nuevamente a los efectos del estrés quirúrgico. Con la hemicastración derecha se observa un ligero aumento en el peso del hipotimo lo cual podría estar relacionado con el decremento que presentan las adrenales en respuesta a esta operación y con el hecho de que en el ratón et/et la hipertrofia adrenal se correlaciona con hiperfunción (Rosas y col., 1989).

CONCLUSIONES

- El timo normal presenta una alta susceptibilidad al estrés quirúrgico. En el hipotimo esta respuesta está retardada.
- La respuesta ponderal del timo normal a la hemicastración es asimétrica y depende del testículo remanente y del tiempo postoperatorio.
- El hipotimo no responde al efecto de la castración ni de la hemicastración.

BIBLIOGRAFIA

- ABOUSSAOUIRA, T., MOUSTAFA, Y. e IDELMAN, S. (1989). Image analysis of cell proliferation in rat thymus throughout development. *Thymus* 12: 167-186.
- BARDIN, W.C., CHENG, Y.C., MUSTO, A.N. y GUNSALUS, L.G. (1988). The Sertoli Cell. en: *The Physiology of Reproduction*. Edit. KNOBIL, E. and NEILL, J. Ed. Raven Press, Ltd., New York. pp. 960-961.
- BELLANTI, J.A. (1986). *Inmunología*. 3ª ed. Ed. Interamericana. México. pp. 42-48.
- BESEDOVSKY, H.O. y SORKIN, E. (1974). Thymus involvement in female sexual maturation. *Nature* 249: 356-358.
- CHAMBERS, S.P. y CLARKE, A.G. (1979). Measurement of thymus weight, lumbar node weight and progesterone levels in syngeneically pregnant, allogeneically pregnant, and pseudopregnant mice. *J. Reprod. Fert.* 55: 309-315.
- CHAVEZ, R., CRUZ, M.E., y DOMINGUEZ, R. (1987). Differences in the ovulation rate of the right or left ovary in unilaterally ovariectomized rats: effect of ipsi- and contralateral vagus nerves on the remaining ovary. *J. Endocr.* 113: 397-401.
- CHAVEZ, R. y ROSAS, P. (1992). Efectos de la hemicastración en la rata macho prepuber y adulta. En: *Memorias del XXXV Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas*. Veracruz, Ver., C73.
- CHESNOKOVA, V.M., IVANOVA, L.N. y GRUNTENKO, E.V. (1983). Effect of the thymus on endocrine functions of the gonads and adrenals in mice. *Byull. Eksp. Biol. Med.* 96: 89-91.
- EATON, G.J., OUTZEN, H.C., CUSTER, R.P. y JOHNSON, F.N. (1975). Husbandry of the "Nude" mouse in conventional and germfree environments. *Lab. Ann. Sci.* 25: 309-314.
- FITZPATRICK, F.T.A., KENDALL, M.D., WHEELER, M.J., ADCOCK, I.M. y GREENSTEIN, B.D. (1985). Reappearance of thymus of ageing rats after orchidectomy. *J. Endocrinol.* 106: 17-19.
- FLANAGAN, S.P. (1966). "Nude", a new hairless gene with pleiotropic effects in the mouse. *Genet. Res. Camb.* 8: 295-309.

FRANKEL, A.I., CHAPMAN, J.C. y COOK, B. (1989). Testes are asymmetric in the testicular hemicastration response of the male rat. *J. Endocrinol.* 122: 485-488.

GOODMAN, M.H. (1980). *Reproduction*, en: *Medical Physiology*. 14^a ed. vol. II, Edit. MOUNTCASTLE, B.V. Ed. C.V. Mosby Company. St. Louis U.S.A. pp. 1624-1633.

GROSSMAN, C.J. (1985). Interactions between the gonadal steroids and the immune system. *Science*, 227: 257-261.

HAM, A.W. (1975). *Tratado de Histología*. 7^a ed. Ed. Interamericana. México. pp. 838-855.

HAM, A.W. y CORMACK, H.D. (1988). *Histología de HAM*. 9^a ed. Ed. HARLA. México. pp. 299-301.

HEALY, D.L., HODGEN, G.D., SCHULTE, H.M., CHROUSOS, G.P., LORIAUX, D.L., HALL, N.R. y GOLDSTEIN, A.L. (1983). The thymus-adrenal connection: thymosin has corticotropin-releasing activity in primates. *Science*, 222: 1353-1355.

ISHIDATE, M. y METCALF, D. (1963). The pattern of lymphopoyesis in the mouse thymus after cortisone administration or adrenalectomy. *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.*, 41: 637-649.

JANARDANA, S.T. y SIRSI, M. (1961). Comparison of the effect of ovariectomy and adrenalectomy on the thymus in young female rats, and a study of the part played by the thymus in body growth. *J. Endocrinol.*, 22: 177-182.

KRETZER, D.M. y KERR, J.B. (1988). The cytology of the testis en: *The Physiology of Reproduction*. Edit. KNOBIL, E. and NEILL, J. Ed. Raven Press, Ltd. New York. pp. 866-868.

LEESON, C.R., LEESON, T.S. y PAPARO, A.A. (1987). *Histología* 5^a ed., Ed. Interamericana. México. pp. 287-291.

LITERN-MOORE, S. (1977). Effect of athymia on the initiation of follicular growth in the rat ovary. *Biol. Reprod.* 17: 155-161.

MORGAN, D.D. y GROSSMAN, C.J. (1985). Studies on the cytosolic estrogen receptor from rat thymus. *Thymus*. 7: 279-286.

NORMAN, A.W., LITWACK, G. (1987). *Hormones*. Ed. ACADEMIC PRESS, INC. U.S.A. pp. 492-495.

- PIERPAOLI, W. y BESEDOVSKY, H.O. (1975): Role of the thymus in programming of neuroendocrine functions. Clin. Exp. Immunol. 20: 323-338.
- RAVIOLA, E. (1989): TIMO., en : Bloom Fawcett Tratado de Histología. Edit. FAWCETT, D. W. Ed. Interamericana-Mc Graw Hill. México. pp. 441-450.
- REBAR, R.W., MIYAKE, A., LOW, T.L.K. y GOLDSTEIN, A.L. (1981a). Thymosin stimulates secretion of luteinizing hormone-releasing factor. Science 214: 669-671.
- REBAR, R.W., MORANDINI, I.C., BENIRSCHKE, K. y PETZE, J.E. (1980). Reduced gonadotropins in athymic mice: prevention by athymic transplantation. Endocrinol. 107: 2130-2132.
- REBAR, R.W., MORANDINI, I.C., ERICKSON, G.F. y PETZE, J.E. (1981b). The hormonal basis of reproductive defects in athymic mice: diminished gonadotropin concentrations in prepubertal females. Endocrinol. 108: 120-126.
- REBAR, R. W., MORANDINI, I. C., PETZE, J. E. y ERICKSON, G. F. (1982). Hormonal basis of reproductive defects in athymic mice: reduced gonadotropins and testosterone in males. Biol. Reprod. 27: 1267-1276.
- REYES, A., MARTINEZ, R., LUNA, M. y CHAVARRIA, M.E. (1991). La bioquímica de la función testicular. El túbulo seminífero., en: Tópicos Selectos de Biología de la Reproducción. Capítulo VIII. Edit. Roberto Domínguez Casalá. Ed. Miguel Angel Porrúa y UNAM. México. pp. 195.
- ROBAIRE, B. y HERMO, L. (1988). Efferent ducts, epididymis, and vas deferens: structure, functions, and their regulation., en: The Physiology of Reproduction. Edit. KNOBIL, E. and NEILL, J. Ed. Raven Press, Ltd. New York. p. 1001.
- ROITT, I.M., BRÖSTOFF, J. y MALE, D.K. (1986). Inmunología. Ed. MEDSI. España. pp. 2.1, 15.5- 15.7.
- ROMANO, M.C. y MENDOZA, M.E. (1987). Influencia del timo sobre la liberación de gonadotropinas por células cultivadas de adenohipófisis de rata. En: Memorias de la XII Reunión Anual de AIBIR, Guanajuato, Gto. México; 137-155.
- ROMANO, M.C. y PEDERNEIRA, E. (1991). La glándula intersticial del testículo., en: Tópicos Selectos de Biología de la Reproducción. Edit. Roberto Domínguez Casalá. Ed. Miguel Angel Porrúa, U.N.A.M. México., pp. 234.

ROSAS, P. (1990). Estudio de las características reproductoras de ratones desnudos hipotímicos y la vinculación del timo con la regulación neuroendócrina de la reproducción. Tesis Doctoral Facultad de Ciencias, UNAM.

ROSAS, P., CASTELLANOS, P. y DOMINGUEZ, R. (1987). The existence of spontaneous hairless ("nude") hypothyroid mutant mice from the CD1 strain, reared under conventional animal house conditions. Med. Sci. Res. 15: 553-554.

ROSAS, P., CHAVEZ, R., CRUZ, M.E. Y DOMINGUEZ, R. (1989). Sex differences in serum corticosterone levels and circadian rhythms between hairless et/et mutant and CD1 adult mice. Med. Sci. Res. 17: 283-284.

ROSS, M. H., REITH, E. J. y ROMRELL, L. J. (1992). Histología texto y Atlas color. Ed. Médica Panamericana. México. pp. 578-581.

RUITENBERG, E.J. y BERKVENES, J.M. (1977). The morphology of the endocrine system in congenitally athymic (nude) mice. J. Path., 121: 225-231.

SAKAKURA, T. y NISHIZUKA, Y. (1972). Thymic control mechanism in ovarian development: reconstitution of ovarian dysgenesis in thymectomized mice by replacement with thymic and other lymphoid tissues. Endocrinol. 90: 431-437.

SHELLBARGER, C.J. (1963). Compensatory hypertrophy of the thyroid gland, adrenal gland and the gonad studied singly or in combination. Endocrinol. 73: 124-126

TORTORA, G.J. y ANAGNOSTAKOS, N.P. (1981). Principios de Anatomía y Fisiología 5ª ed. Ed. HARLA. México. pp. A-118.

YOUNG, E. A., AKANA, S. y DALLMAN, M. F., (1990). Decreased sensitivity to glucocorticoid fast feedback in chronically stressed rats. Neuroendocrinology 51: 536-542.