

EL PERRO: UN MODELO DE ESTUDIO PARA LA CRIPTORQUIDIA HUMANA

HERNÁNDEZ J. NORMA¹; ROJAS C, JULIO C²; LANDERO H, DANIEL²; REYES C, ESTEFANÍA¹; REYNOSO R, RAFAEL³; REYES D, FAUSTO⁴ JUAREZ M, M. LOURDES⁵; MEDRANO H, J. ALFREDO⁶ Y VIGUERAS V ROSAM².

¹Programa Doctorado en Ciencias de la Producción y de la Salud Animal, Universidad Nacional Autónoma de México; ²Laboratorio de Biología de la Reproducción, ³Laboratorio de Morfología Celular y Tisular, Instituto Nacional de Pediatría, SS; ⁴Banfield Pet Hospital- Universidad Nacional Autónoma de México ⁵Departamento de Morfología, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México y ⁶Laboratorio de Reproducción Animal, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México.

Fuente de financiamiento: Recursos fiscales al proyecto 054/2020; CONAHCYT: CVU 297349.

Abstract

Cryptorchidism (CO) or undescended testicle is an abnormality of sexual development that can generate long-term repercussions, such as infertility and germ cell neoplasia *in situ* (GCNIS). The origin of these alterations in humans is not completely clear, due to absence of an animal model with similar testicular development to humans with CO. Objective. To describe the testicular histological development of canines with congenital CO, and determine whether the species could adequately serve as a study model for this pathology in humans. Materials and methods. The study was carried out with 36 canines equally distributed in two groups: healthy control (CTRL) and CO groups. The contralateral testis to the undescended one in CO group of the animals was considered and analyzed. Each of the animal groups were subdivided in three stages of development: 1) peripuberal stage (6-8 months), 2) adult-young (9-48 months) and 3) senile (49-130 months). Histological development, the presence of cells with gonocyte morphology, cell proliferation, testicular lipoperoxidation and hormonal concentrations of testosterone, estradiol, FSH and LH were evaluated and described. Results. In the testes with CO, the first histological alterations appeared from the first stage of development and were maintained until the senile stage. There was pronounced testicular lipoperoxidation only in the second stage of development, while testosterone concentrations witnessed a decrease starting in the second stage, this decreasing tendency kept on until the last stage. The contralateral testes of the CO animals showed alterations that positioned them between the control and CO testes. Discussion. The histological alterations due CO were markedly evident with onset in the adult-young stage. In this stage, a greater lipoperoxidation and low testosterone concentrations were present. Conclusion. Testicular development of canines with CO is similar to that of humans. The results of the study suggest that this species could serve as a suitable model for the study of CO in humans.

Palabras clave: criptorquidia, perro, testículos, humano, epitelio seminífero y gonocito.

Introducción

La criptorquidia (CO) o testículo no descendido, es una patología del desarrollo sexual que afecta una o ambas gónadas y puede tener repercusiones a largo plazo como infertilidad y desarrollo de cáncer testicular (Memon et al., 2007; Kawakami et al., 2007; Vigueras –Villaseñor et al., 2009; Manku y Culty 2015; Batool et al., 2019).

Objetivo.

Describir el desarrollo histológico del testículo canino con CO espontánea para determinar si esta especie puede considerarse como un modelo de estudio para el humano.

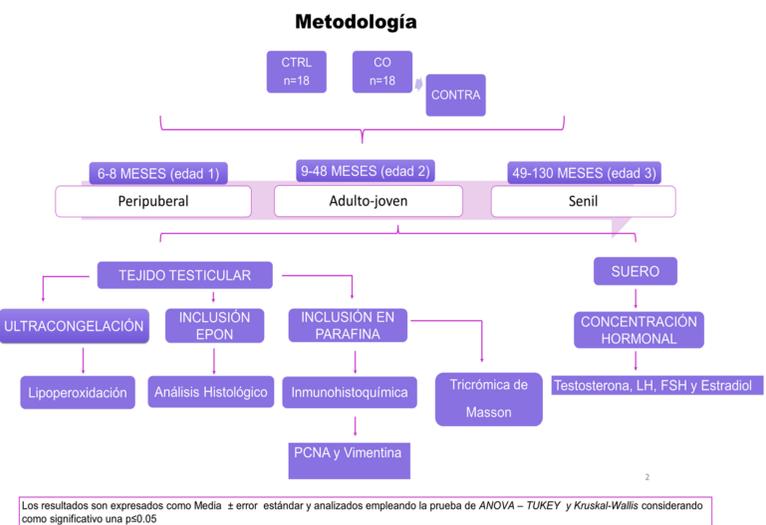
Objetivos específicos:

Determinar en caninos con y sin CO:

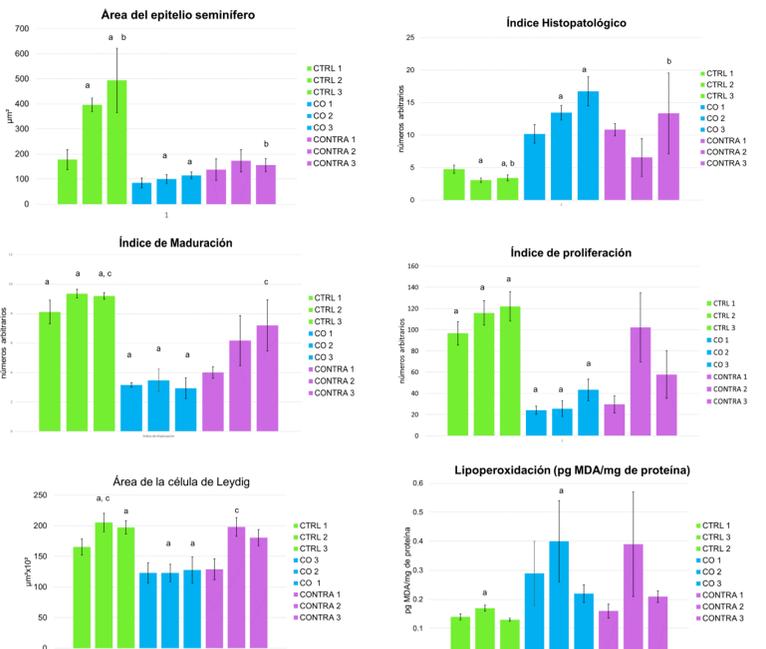
- 1) Las alteraciones histológicas en los túbulos seminíferos, el índice de proliferación celular, e índice de maduración del epitelio seminífero y el índice histopatológico.
- 2) Las concentraciones periféricas de hormonas reproductivas (testosterona (Te), hormona folículo estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH) y Estradiol (E₂) en pacientes con criptorquidia en el momento de la colección de la muestra.
- 3) Los marcadores de proliferación como el antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA por sus siglas en inglés) y de crecimiento y diferenciación celular Vimentina.
- 4) Lipoperoxidación del tejido.

Hipótesis

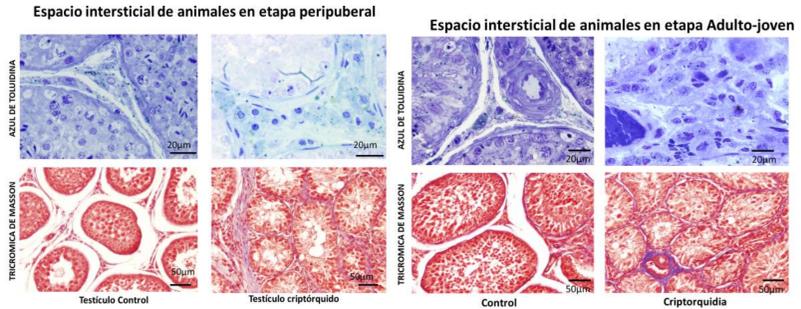
Las alteraciones morfológicas celulares, hormonales, lipoperoxidación y de expresión de proteínas de pluripotencialidad observadas en perros con criptorquidia espontánea son semejantes a las alteraciones de la CO humana lo que puede proponer al perro como modelo de estudio para la patología en el hombre.



Los resultados son expresados como Media ± error estándar y analizados empleando la prueba de ANOVA – TUKEY y Kruskal-Wallis considerando como significativo una p<0.05



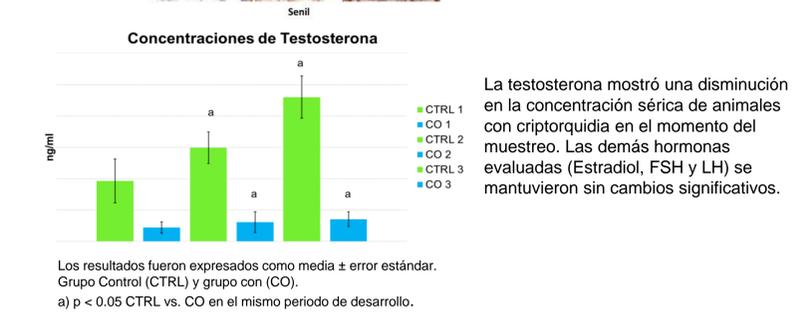
Los resultados fueron expresados como media ± error estándar para el área del epitelio seminífero, índice de maduración, índice de proliferación, índice histopatológico y área de la célula de Leydig. Los resultados de lipoperoxidación fueron expresados como mediana ± error estándar. Control (CTRL), con criptorquidia (CO) y contralateral (CONTRA) del testículo no descendido. Edades de 6-8 meses (1); 9-48 meses (2) y 49-130 meses (3). a) p < 0.05 CTRL vs. CO en el mismo periodo de desarrollo b) p < 0.05 CTRL vs. CONTRA en el mismo periodo de desarrollo c) p < 0.05 CO vs. CONTRA en el mismo periodo de desarrollo



Histología del espacio intersticial de animales de tres etapas de desarrollo mostrando las alteraciones en las células de Leydig y vasos sanguíneos, el incremento de tejido fibroso en los testículos de animales con CO evidenciado por la tinción tricrómica de Masson.



La imagen muestra la positividad de Vimentina en los tejidos testiculares CTRL, CO y CONTRA, siendo más evidente en animales con criptorquidia.



La testosterona mostró una disminución en la concentración sérica de animales con criptorquidia en el momento del muestreo. Las demás hormonas evaluadas (Estradiol, FSH y LH) se mantuvieron sin cambios significativos.

Los resultados fueron expresados como media ± error estándar. Grupo Control (CTRL) y grupo con (CO). a) p < 0.05 CTRL vs. CO en el mismo periodo de desarrollo.

Discusión:

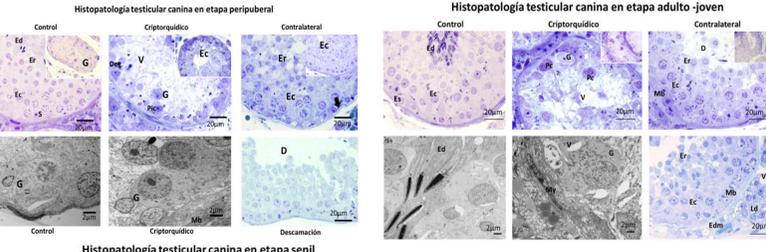
La criptorquidia ocurre en perros con alta frecuencia (6,8%) (Yates et al., 2003) y muestra similitudes anatómicas y fisiológicas, así como riesgo de infertilidad y desarrollo de neoplasia como en humanos (Liao et al., 2009, Ortega-Pacheco et al., 2006). Las primeras lesiones histológicas se han reportado para el humano a los 18 meses de edad. En el perro no logramos evidenciarlos ya que no se incluyeron animales menores a 6 meses de edad. Al igual que lo reportado para el humano existió persistencia de gonocitos en etapa postnatal en individuos con CO, presentaron incremento en la lipoperoxidación, alteraciones histológicas en ambas gónadas y la disminución en las concentraciones de testosterona. (Verkauskas 2019)

Conclusión:

De acuerdo con los hallazgos de este trabajo el perro puede ser considerado como un modelo para el estudio de la CO en el humano por sus efectos a largo plazo como el incremento en el riesgo de infertilidad y desarrollo de la neoplasia *in situ* de células germinales. Las alteraciones del tejido intersticial pueden indicar su participación en la disminución de las concentraciones de testosterona. La permanencia de los gonocitos más allá de su ventana de diferenciación, aunado a las alteraciones morfológicas observadas en los túbulos seminíferos asociado al incremento de lipoperoxidación y daño ocasionado por los radicales libres podría favorecer un nicho ideal para la presentación de la neoplasia como lo que se ha reportado para el perro y humano. (Merz et al., 2019).

Bibliografía

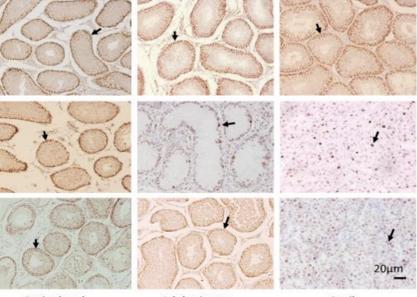
1. Memon MA. Common causes of male dog infertility. Theriogenology. 2007 Aug;68(3):322-8. doi: 10.1016/j.theriogenology.2007.04.025. Epub 2007 May 23. PMID: 17512045.
2. Batool A, Karimi N, Wu XN, Chen SR, Liu YX. Testicular germ cell tumor: a comprehensive review. Cell Mol Life Sci. 2019 May;76(9):1713-1727. doi: 10.1007/s00018-019-03022-7. Epub 2019 Jan 22. PMID: 30671589.
3. Kawakami E, Hirano T, Hori T, Tsutsui T. Testicular superoxide dismutase activity, heat shock protein 70 concentration and blood plasma inhibin-alpha concentration of dogs with a Sertoli cell tumor in a unilateral cryptorchid testis. J Vet Med Sci. 2007 Dec;69(12):1259-62. doi: 10.1292/jvms.69.1259. PMID: 18176022.
4. Manku G, Culty M. Mammalian gonocyte and spermatogonia differentiation: recent advances and remaining challenges. Reproduction. 2015 Mar;149(3):R139-57. doi: 10.1530/REP-14-0431. PMID: 25670871.
5. Vigueras-Villaseñor RM, Molina-Ortiz D, Reyes-Torres G, del Angel DS, Moreno-Mendoza NA, Cruz ME, Cuevas-Alpuche O, Rojas-Castañeda JC. Effect of allopurinol on damage caused by free radicals to cryptorchid testes. Acta Histochem. 2009;111(2):127-37. doi: 10.1016/j.acthis.2008.05.004. Epub 2008 Jul 14. PMID: 18621413.q



Histología testicular canina. CTRL, CO y CONTRA en tres periodos de desarrollo. En el grupo CO se observa la persistencia de gonocitos y alteraciones como descamación, lesión en la membrana basal, pincosis, degeneración, cese de espermatogénesis.

Gonocito (G), Espermatozoides (Es), Espermatozoides alargados (Ed), Células atípicas (a), Núcleos de células de Sertoli (S) Membrana basal (Mb), Descamación (D) Célula de Leydig (Ld), edema (Edm), pincosis (Pc), vacuolas (V) y degeneración (Deg).

Determinación de proliferación celular (PCNA)



La positividad de PCNA en tejido testicular canino CTRL, CO y CONTRA (flechas).