



Relación entre infertilidad masculina e infección genitourinaria por micoplasmas. Una actualización

Francisco Javier Díaz-García,^{*,‡} Saúl Flores-Medina^{§,||}

* Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México, D. F.

‡ Becario PRIDE "Nivel C", UNAM, México, D.F.

§ Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, México, D.F.

|| Académico, CECyT 15 Diódoro Antúnez Echegaray, IPN, México, D.F.

RESUMEN

Por más de 30 años se ha sugerido que las infecciones seminales causadas por micoplasmas promueven el deterioro de la funcionalidad de los espermatozoides humanos. Sin embargo, los estudios al respecto han mostrado resultados contradictorios. En esta revisión presentamos las evidencias recientes de estudios *in vitro* que confirman que *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *U. parvum* y *M. genitalium* pueden adherirse e invadir los espermatozoides humanos viables y móviles. Así mismo discutiremos cómo estas infecciones pueden causar: a) estrés oxidativo en los espermatozoides; b) interrupción de los mecanismos de producción de energía que alteran la movilidad y viabilidad espermática; c) desorganización de la estructura nuclear y celular por efecto de las endonucleasas, fosfolipasas y aminopeptidasas bacterianas; d) enmascaramiento de los receptores quimiotácticos y obstaculización de la fecundación, y e) compromiso de la integridad de la membrana espermática, con exposición de autoantígenos y respuesta autoinmune.

Palabras clave: Infertilidad masculina, micoplasmas, infección espermática.

ABSTRACT

It has been suggested for more than 30 years that seminal infections caused by mycoplasmas provoke impairment of the human sperm functionality. However, the studies have shown conflicting results. This review presents recent evidence from *in vitro* studies that confirm adherence and invasiveness toward human spermatozoa by *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *U. parvum* and *M. genitalium*. We discuss how those infections can cause: a) sperm oxidative stress; b) disruption of energy production mechanisms that lead to impaired sperm motility and viability; c) disturbance of nuclear and cellular organization by effect of bacterial endonucleases, phospholipases and aminopeptidases; d) masking of chemotactic receptors and obstruction of fertilization, and e) compromise of sperm's membrane integrity, with exposure of self-antigens and auto-immune responses.

Key words: Male infertility, mycoplasmas, sperm infection.

INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, la presencia de alteraciones relacionadas con el factor masculino entre parejas infértiles alcanza del 30 al 50% de los casos.¹ Se presume que los varones infértiles con antecedentes de enfermedades inflamatorias o de causa infecciosa en el conducto genitourinario, frecuentemente presentan alteraciones seminales cualitativas y cuantitativas, tanto a nivel de

la producción como de la maduración de los espermatozoides.² Entre los agentes infecciosos que han sido implicados como causantes de infertilidad masculina, aunque no exentos de controversia, están los micoplasmas urogenitales: *Mycoplasma hominis*, *M. genitalium*, *Ureaplasma parvum* y *U. urealyticum*.³⁻⁷ Debido a que hasta el 60% de los varones sexualmente activos presentan colonización uretral por los micoplasmas,^{8,9} la sola presencia de estos microorganismos en las muestras de semen frecuentemente es minimizada.^{8,10-13}

Mientras algunos estudios con varones infértiles muestran hallazgos que no apoyan la asociación entre la infección seminal con micoplasmas y la presencia de alteraciones morfofuncionales de los espermatozoides,^{10,14-16} hay un número creciente de informes que muestran resultados a favor de tal asociación, principalmente con alteraciones de los recuentos de espermatozoides, de la movilidad y la viabilidad espermática, con la incapacidad de llevar a cabo la reacción acrosómica, así como presencia de anormalidades morfológicas.^{6,17-26}

El estudio de Soffer y colaboradores²⁷ mostró que aproximadamente un tercio de los hombres infértiles evaluados tuvieron cultivos seminales positivos para micoplasmas, pero no encontró asociación entre la infección por micoplasma y la presencia de alteraciones morfofisiológicas de los espermatozoides; por otra parte, se observó una relación en la producción de anticuerpos antiesperma junto con la infección por *Chlamydia trachomatis*.²⁷ En otros estudios con parejas infértiles, la aplicación de terapia antimicrobiana

Cuadro I. Prevalencia de micoplasmas en muestras de semen de varones infértiles.

Autores (Ref.)	País, año	Prueba diagnóstica	Organismo(s) ^a	No. de pacientes	% de positivos ^b
Toth et al (32)	EUA, 1978	Cultivo	Uu	96	43.7
Busolo et al (18)	Italia, 1984	Cultivo	Uu + Mh	116	48.3
Levy et al (33)	Francia, 1999	Cultivo	Uu	92	13.0
Andrade Rocha (14)	Brasil, 2003	Culture	Mh Uu	234	33.8 53.0
Knox et al (34)	Australia, 2003	Cultivo, PCR	Uu + Up	343	22.0
Sanocka-Maciejewska et al (35)	Polonia, 2005	Kit comercial de cultivo	Mh + Uu	53	16.0
Wang et al (36)	China, 2006	Cultivo	Uu	346	39.3
Eggert-Kruse et al (37)	Alemania, 2007	Cultivo	Mh + Uu	145	9.7
Gdoura et al (3)	Túnez, 2007	PCR-hibridación en microplaca	Mh + Mg + Uu + Up	120	27.5
Golshani et al (38)	Irán, 2007	PCR múltiple	Mh + Uu	200	24.0
Zinzendorf et al (39)	Costa de Marfil, 2008	Kit comercial de cultivo	Uu + Mh	1,058	60.3
Gdoura et al (4)	Túnez, 2008	PCR-hibridación en microplaca	Mh + Mg + Uu + Up	104	18.3
Al-Daghistani & Abdel-Dayem (40)	Jordania, 2010	PCR	Uu Mh	99	15.2 21.2
Ahmadi et al (41)	Irán, 2010	PCR	Uu Mh	220	40.5 15.5
Salmeri et al (42)	Italia, 2012	Kit comercial de cultivo	Uu Mh	250	15.6 3.6

PCR, reacción en cadena de la polimerasa (del inglés *polymerase chain reaction*); Uu, *Ureaplasma urealyticum*; Mh, *Mycoplasma hominis*; Up, *U. parvum*; Mg, *M. genitalium*.

^a Se considera un solo grupo de los micoplasmas detectados cuando se incluye el signo + entre las especies, excepto donde se indica.

^b Los porcentajes también se refieren al grupo de especies de micoplasmas detectados, excepto donde se indican especies individuales.

a los varones infectados con micoplasmas resultó en un incremento sustancial de la calidad del semen y de los índices de fertilidad.^{28,29} Esos hallazgos son consistentes con los bajos índices de embarazo mediante fertilización *in vitro* (FIV) entre parejas infectadas con micoplasmas en comparación con otras parejas no infectadas.³⁰ Sin embargo, la evaluación de los parámetros seminales en diferentes etapas de preparación del semen para FIV no mostró diferencias significativas entre el grupo de varones infectados con micoplasmas y el grupo de no infectados.³¹

En el *cuadro I* se muestran algunos estudios que han evaluado las frecuencias de aislamiento de micoplasmas en varones infértiles.^{3,4,14,18,32-42} La variabilidad de los resultados puede explicarse por las diferencias en el número de sujetos estudiados, los criterios de selección clínica y los métodos de laboratorio empleados.

En general, las investigaciones acerca de la asociación entre micoplasmas e infertilidad masculina se han enfocado al estudio de los efectos de la infección sobre la calidad espermática, dejando de lado la interacción directa entre la bacteria y los espermatozoides. Para las investigaciones futuras es conveniente que los investigadores consideren las características biológicas de los micoplasmas (*Cuadro II*),⁴³⁻⁴⁷ de

manera que los hallazgos contribuyan a explicar cómo estas bacterias interactúan con su hospedero y cómo dañan a las células huésped.

Otras características de los micoplasmas implicadas en su patogenicidad, en las que se requiere profundizar en su estudio, son: a) la colonización superficial e invasión de las células del hospedero;⁴⁸⁻⁵⁴ b) desarrollo de sistemas de variabilidad genética y variabilidad antigénica,⁵⁵⁻⁵⁷ y c) capacidad de modulación y evasión de la respuesta inmune del hospedero.^{44,45,55,58,59}

En el momento actual, todavía no se ha podido asignar de manera inequívoca una asociación entre las infecciones por micoplasmas y las enfermedades del aparato genitourinario humano, incluyendo la infertilidad (*Cuadro III*).^{6,8}

INTERACCIÓN DE LOS MICOPLASMAS CON ESPERMATOZOIDES HUMANOS

Debido a que la adherencia de los micoplasmas a las células del hospedero es un prerrequisito para la colonización e invasión subsecuente,^{58,59} la evidencia de interacciones entre micoplasmas y espermatozoi-

Cuadro II. Características que distinguen a los micoplasmas de otras bacterias patógenas de humanos.

Característica	Micoplasmas ^a	Eubacterias ^b
Tamaño celular (µm)	0.3 – 0.8	> 1
Pared celular	Ausente	Presente
Incorporación de colesterol a la membrana plasmática	Sí	No
Tamaño genómico (Kb)	580 – 2,220	1,050 – 10,000
Localización intracelular obligada	No	No
Se tiñen con Gram y/o Ziehl-Neelsen	No	Sí
Actividades biosintéticas restringidas	Sí	No
Dependencia estricta del hospedero para obtener precursores biosintéticos	Sí	No
Tropismo hospedero y tejido específico	Sí	No
Causa de infecciones agudas o fulminantes	Raro	Frecuente
Detección/aislamiento por métodos convencionales	No	Sí
Tiempo de detección/aislamiento	48 horas a 5 semanas	Promedio 24 horas

Datos tomados de las referencias 43-47.

^a Waites KB, Bébér CM, Robertson JA, Talkington DF, Kenny GE, 2001.

^b Cumitech 34, Laboratory diagnosis of mycoplasmal infections. Washington, D.C.: American Society for Microbiology, 2001.

des humanos debiera ser indicativa de un riesgo para la funcionalidad espermática.

1. Adherencia e invasividad de micoplasmas hacia espermatozoides

A principios de los años 80, el análisis mediante microscopia electrónica de barrido (SEM, del inglés *scanning electron microscopy*) de muestras de semen de varones infértiles, infectados con *U. urealyticum* y *M. hominis*, reveló la presencia de estructuras esféricas moderadamente electrodensas adheridas a la superficie de la región media de los espermatozoides. Posteriormente se confirmó la presencia de *M. hominis* en esas muestras mediante inmunofluorescencia.¹⁸

Varios estudios de análisis ultraestructurales de espermatozoides humanos infectados experimentalmente con micoplasmas o ureaplasmas encontraron la presencia de estructuras esféricas adheridas a la cabeza de los espermatozoides, compatibles en tamaño y morfología con las bacterias.^{18,22,60,61} Por otro lado, la localización intracelular de los micoplasmas en la región media de los espermatozoides fue sugerida por los hallazgos obtenidos mediante microscopia electrónica de transmisión (TEM, del inglés *transmission*

electron microscopy).^{18,61} Sin embargo, las estructuras parecidas a micoplasmas observadas tanto con SEM como con TEM pudieran ser en realidad estructuras subcelulares o artificios por plegamiento membranal; por tanto, es deseable la confirmación de identidad mediante técnica *immunogold* con anticuerpos específicos contra las diferentes especies de micoplasmas.⁶²

La infección experimental de espermatozoides humanos purificados, viables y móviles, con *M. genitalium*, y su posterior análisis mediante inmunofluorescencia y microscopia de transmisión de rayos X, permitieron determinar la capacidad citoadherente de este micoplasma.⁷ Recientemente, *U. urealyticum* y *U. parvum* mostraron una fuerte adherencia hacia espermatozoides humanos en eyaculados frescos, la cual perduró aun después del lavado de los espermatozoides.³⁴ Estos datos refuerzan la idea de que los procedimientos de lavado de semen no son totalmente eficaces para eliminar a los micoplasmas.

Se ha estudiado la interacción de *M. hominis* con espermatozoides humanos viables y móviles empleando suspensiones viables de esta bacteria, marcadas con un fluorocromo. Por medio de microscopia confocal se observó la adherencia del micoplasma a los espermatozoides desde etapas tempranas de incubación (10 minutos), sin un patrón definido.⁵⁰ El análisis posterior de los

Cuadro III. Falla en la asociación epidemiológica de micoplasmas con enfermedades en humanos.

Causa	Consecuencia
Ubicuidad de los micoplasmas en sus hospederos humanos	Frecuencias de aislamiento/detección similar entre individuos sanos/asintomáticos/individuos con una condición clínica particular.
Disponibilidad restringida de los especímenes apropiados de los sitios afectados (ej. del conducto genital superior)	Para su obtención se requiere consentimiento informado y uso de métodos invasivos, lo cual incrementa los costos de atención médica.
Etiología multifactorial de las enfermedades relacionadas con micoplasmas (uretritis, prostatitis, infertilidad, etc.)	Se requiere el empleo racional de aproximaciones diagnósticas, es decir, primero se descartan las etiologías más comunes y frecuentemente se detiene el proceso cuando se detecta al primer agente sospechoso.
La búsqueda intencionada de micoplasmas es frecuentemente el último eslabón de la cadena de diagnóstico.	Sólo se considera esta etiología cuando ya han fallado las aproximaciones diagnósticas más comunes.
Falta de laboratorios especializados o de referencia	Se requiere personal altamente especializado, además de equipos e instalaciones no convencionales para el manejo de estos microorganismos.

Datos tomados de las referencias 6 y 8.

espermatozoides infectados, mediante seccionamiento óptico secuencial y su reconstrucción tridimensional, reveló la localización intracelular de los micoplasmas en los espacios citoplasmáticos de la cabeza y de la región media (Figura 1). Bajo esa misma estrategia experimental, *U. urealyticum* infectó aproximadamente el 1% de los espermatozoides, principalmente en las regiones de la cabeza y la cola; además de que también se localizó intracelularmente (Figura 2).⁶³ Contrario a las afirmaciones de que los micoplasmas se adhieren preferentemente a espermatozoides defectuosos o que ya llevaron a cabo la reacción acrosómica, los espermatozoides infectados mostraron acrosomas intactos.

2. Moléculas receptoras en el espermatozoide y las adhesinas bacterianas

En las células germinales masculinas las moléculas de sulfogalactoglicerolípido (SGG) se encuentran en

la cara externa de la membrana plasmática, asimétricamente distribuidas a lo largo de toda la superficie celular, dependiendo de la etapa de maduración.^{64,65} Se ha sugerido que estas moléculas superficialmente expuestas en los espermatozoides humanos y murinos funcionan como receptoras para los micoplasmas.^{66,67} De hecho, se han identificado sólo glicolípidos sulfatados como las moléculas receptoras para *M. hominis*.^{68,69}

Por su parte, se ha demostrado que las proteínas de choque térmico de 70 kDa (HSP70), de los micoplasmas que infectan a humanos y otros mamíferos, comparten especificidad de unión a las moléculas de SGG. Durante el proceso de maduración de las células germinales masculinas en los mamíferos, las moléculas de HSP70 selectivamente funcionan como receptores superficiales de la SGG en las células adyacentes. Así, ante la infección con micoplasmas, la HSP70 bacteriana puede reconocer a las moléculas de SGG de los espermatozoides.⁷⁰

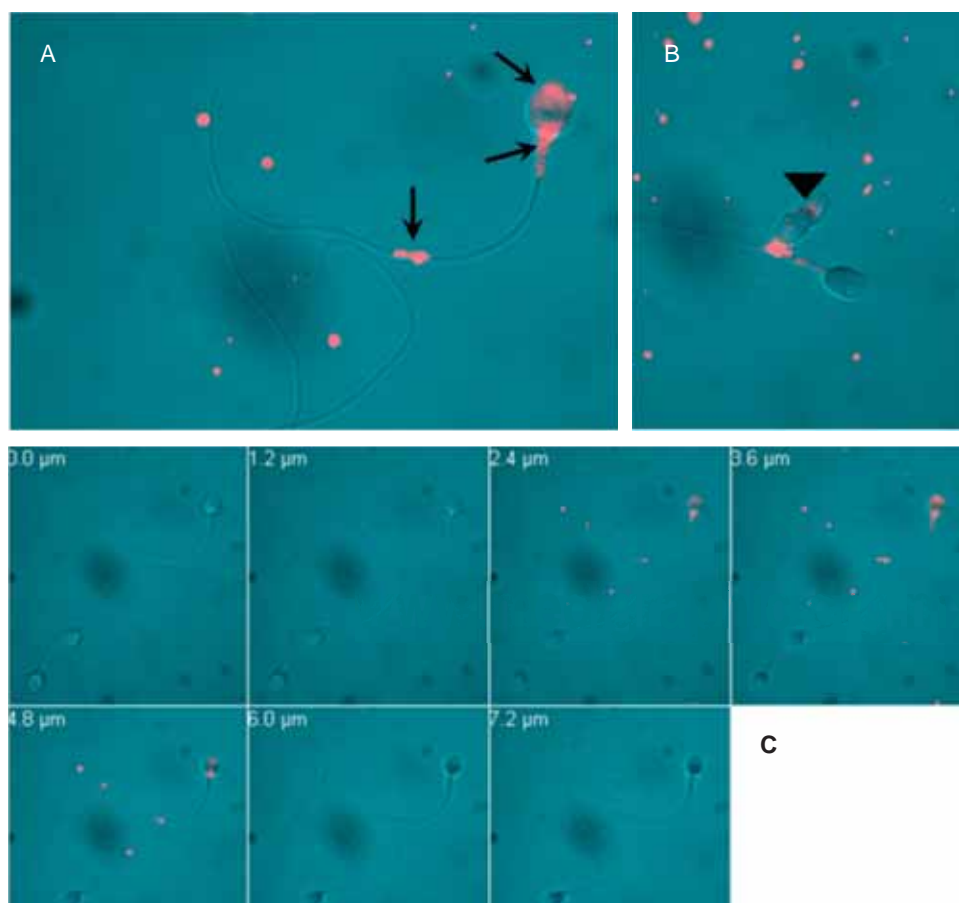


Figura 1.

Adherencia superficial y localización intracelular de *M. hominis* en espermatozoides humanos. A) Se observan grupos de micoplasmas, marcados fluorescentemente (flechas), adheridos en diferentes regiones del espermatozoide. B) La infección con *M. hominis* correlaciona con alteraciones morfológicas, como enrollamiento de la cauda alrededor de la cabeza del espermatozoide (punta de flecha). C) Mediante seccionamiento óptico del campo mostrado en (A), se determinó la localización intracelular de los micoplasmas, ya que sólo los cortes intermedios (entre 2.4 y 4.8 μ m) presentan señales fluorescentes.

Si bien, las moléculas de SGG han sido reconocidas como los principales receptores para los micoplasmas, representan sólo el 10% del total de lípidos del espermatozoide,^{66,67,69} por lo que se presume que otras moléculas deben participar como receptores accesorios. Hasta el momento no se han descrito moléculas proteicas espermáticas que funcionen como receptores para micoplasmas.

Mediante ensayos de adherencia Western Blot con lisados proteicos totales de espermatozoides humanos, tanto *M. hominis* como *U. urealyticum* reconocieron una proteína de 42.4 kDa, mientras que *M. hominis* reconoció diferencialmente otra proteína de 16.5 kDa, y *U. urealyticum* reconoció otras tres proteínas de 12.5, 48.6 y 59.7 kDa.^{63,71} Estos hallazgos son consistentes con el hecho de que el pretratamiento de la línea celular HEP-2 con tripsina resultó en una inhibición del 25 a 50% de la adherencia de *M. penetrans*, en comparación con la inhibición del 90% después del tratamiento con metaperiodato para promover la oxidación de carbohidratos superficiales.⁵¹

EFFECTOS DE LA INFECCIÓN SOBRE LA CALIDAD ESPERMÁTICA

1. Inducción de estrés oxidativo

El estrés oxidativo se ha asociado con alteraciones en la movilidad espermática, principalmente como resultado de la peroxidación lipídica y el agotamiento de los niveles de ATP. Además, los altos niveles de actividad redox por los espermatozoides se han correlacionado con la inhibición de la reacción acrosómica y de la fusión espermato-oocito.⁷²

Los espermatozoides pueden generar niveles bajos de especies reactivas de oxígeno (ROS, del inglés *reactive oxygen species*), las cuales participan en el proceso de capacitación y culminan en la fertilización. Otras condiciones anormales como leucocitospermia e infecciones bacterianas pueden generar una concentración elevada de ROS en el semen.^{72,73}

Los hallazgos del estudio de Potts y su grupo⁷³ indican que los niveles de ROS seminal en individuos con infección genital por ureaplasmas, aun sin evidencia de leucocitospermia, fueron casi dos veces mayores que en los individuos sin infección. Se sabe que los micoplasmas adheridos a las células hospederas pueden

liberar ROS, principalmente peróxido de hidrógeno y radicales superóxido que dañan directamente la membrana celular.^{58,59,73,74}

Se puede especular que los micoplasmas adheridos a los espermatozoides pueden inducir la hiperproducción de ROS. Tal exposición de los espermatozoides a niveles de ROS mayores a los fisiológicos puede resultar en una reducción significativa de la fluidez membranal y alteración de la capacidad de fertilización.^{58,59,72,75}

2. Alteración de la movilidad y de la viabilidad de los espermatozoides

A partir de ensayos de interacción *in vitro* entre *Ureaplasma* spp. y espermatozoides humanos, se han observado efectos contradictorios sobre la movilidad espermática. Mientras que una interacción a muy corto plazo (45 minutos) parece incrementar la movilidad,⁷⁶ un periodo de incubación más largo (4 a 18 horas) indujo una inhibición significativa.^{22,23} La explicación a tal discrepancia parece depender de las condiciones experimentales, ya que cuando la producción energética del espermatozoide se basa en la fosforilación oxidativa (a pH ácido), *U. urealyticum* compite por el ATP mitocondrial, lo cual reduce tanto la movilidad como la viabilidad; por el contrario, cuando la vía glicolítica es responsable de la producción de energía en los espermatozoides (a pH alcalino), el metabolismo de los ureaplasmas promueve un efecto sinérgico sobre la glicólisis, que en última instancia estimula la movilidad de los espermatozoides.⁷⁷

En el caso del contacto inicial de *M. genitalium* con espermatozoides purificados, el resultado fue una aglutinación de estos últimos en forma dependiente del tiempo, la cual se revirtió al cabo de 18 a 20 horas de incubación, conservando su viabilidad y movilidad.⁷

Otro estudio con *M. hominis* mostró citoadherencia e invasión de los espermatozoides; sin embargo, no se observaron efectos perjudiciales sobre la viabilidad durante el periodo de 24 horas que duró el estudio.⁵⁰

Teniendo en cuenta que la carga de micoplasmas en la uretra de individuos sanos puede ser inferior a 1 x 10⁴ unidades cambiantes de color (CCU) por mililitro,^{8,78} es posible que los espermatozoides sólo queden expuestos a la infección con micoplasmas al momento de la eyaculación. Si esto es cierto, el tiempo de exposición puede ser insuficiente para que el análisis de semen pueda detectar cualquier

influencia real de los micoplasmas sobre la movilidad y viabilidad espermática.⁸ Por el contrario, si hay una infección con alta concentración bacteriana (prostatitis, uretritis, epididimitis, orquitis), entonces se asegura un tiempo de contacto prolongado entre los espermatozoides y las bacterias.

3. Morfología celular y organización nuclear

Los micoplasmas carecen de la mayoría de los genes implicados en la biosíntesis de aminoácidos, ácidos grasos, cofactores y vitaminas, y por lo tanto presentan una dependencia estricta del microambiente celular del hospedero para obtener los precursores biosintéticos.^{44,58,59} La competencia de los micoplasmas por la adquisición de tales precursores pueden alterar tanto la integridad como la funcionalidad de la célula hospedera, con consecuencias sobre la morfología celular y la organización nuclear.

Los micoplasmas hidrolizan la arginina para la generación de ATP.^{58,79} En las células infectadas estas bacterias agotan rápidamente las reservas celulares de arginina, afectando así la síntesis de proteínas, la división y el crecimiento de la célula hospedera. Debido a que las histonas son proteínas ricas en arginina, se ha sugerido que la utilización de la arginina por micoplasmas inhibe la síntesis de histonas y causa daño estructural cromosómico.^{44,58}

En los años setenta, Toth y asociados³² describieron algunas alteraciones morfológicas de los espermatozoides en individuos infectados con *U. urealyticum*, las cuales incluían enrollamiento de las colas en diversos grados y presencia de revestimiento granular de las colas, “fuzzy tails”. Estos autores propusieron un sistema de clasificación de las alteraciones morfológicas, el “Índice ureaplasma”, mediante el cual predijeron o descartaron infecciones por *U. urealyticum* en el 70% de las muestras de espermatozoides analizadas en ciego. Sin embargo, el 30% restante de los resultados fueron discordantes, por lo que este sistema fue poco confiable y ahora está prácticamente en desuso.

Después del periodo de 24 horas postinfección, aproximadamente el 1% de los espermatozoides infectados por *M. hominis* muestra engrosamiento de la pieza intermedia, o bien en espiral o de las colas dobladas.⁵⁰ Alteraciones similares se han descrito en muestras de espermatozoides de hombres infectados de forma natural^{18,32} o en espermatozoides infectados *in vitro*.^{22,23} Pero a diferencia de estos informes, la presencia de *M. hominis* se observó en todos los espermatozoides morfológicamente alterados y en muchas células de apariencia normal.

Al lado de ROS, las fosfolipasas unidas a la membrana de algunos micoplasmas y ureaplasmas pueden aumentar el daño a la membrana de la célula huésped.

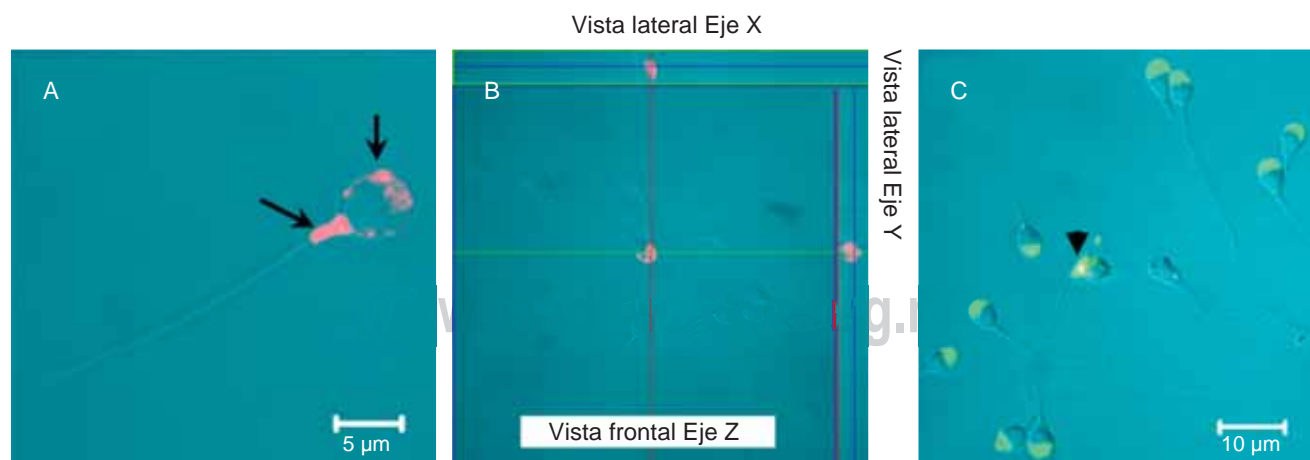


Figura 2. Adherencia y localización intracelular de *Ureaplasma* spp. en espermatozoides humanos. A) Sólo se observan ureaplasmas, marcados fluorescentemente (flechas), adheridos a la región media y a la cabeza del espermatozoide. B) La reconstrucción tridimensional de los cortes ópticos secuenciales a manera de “sándwich” (vistas laterales X y Y) permite confirmar la capacidad de internalización de los ureaplasmas al citoplasma espermático, según la presencia de señales fluorescentes intensas. C) Aparentemente, los ureaplasmas se adhieren *per se* a espermatozoides con región acrosómica intacta (punta de flecha).

ped.⁷⁹⁻⁸² La actividad de la fosfolipasa podría desencadenar cascadas de señales específicas o liberación de lisofosfolípidos citolíticos capaces de interrumpir la integridad de la membrana de la célula huésped.^{58,83}

Los micoplasmas, al ser incapaces de sintetizar sus propios nucleótidos, sintetizan nucleasas solubles que se anclan a su propia membrana, mediante las cuales pueden degradar los ácidos nucleicos de las células hospederas, como una forma de obtener los precursores para su propia biosíntesis.^{58,84,85} En el caso de infección espermática por micoplasmas, varios autores han sugerido la inducción de fragmentación del DNA de los espermatozoides, la cual puede tener impacto a largo plazo sobre la fertilidad masculina, ya que no sólo puede afectar la fecundación, sino que puede representar una amenaza para eventos posteriores, como la implantación del huevo, el desarrollo del embrión y la resolución del embarazo.^{50,61,63,86-88}

Otros efectos más sutiles de la infección espermática por micoplasmas incluyen: inducción de descondensación nuclear, desnaturalización y rupturas simples de las cadenas de DNA.⁶¹ Tales efectos aparentemente no tienen consecuencias a corto plazo sobre la viabilidad, movilidad y morfología espermática. Otros autores evaluaron, mediante análisis de dispersión de la cromatina, la integridad del DNA espermático en 143 hombres infértiles con diferentes infecciones genitourinarias; estos autores encontraron que los varones infectados con *C. trachomatis* y *Mycoplasma* spp. mostraron mayor fragmentación del DNA espermático en comparación con sujetos fértiles sanos, y que tal fragmentación fue significativamente revertida después del tratamiento con antimicrobianos.⁸⁷ En modelos celulares, la infección a largo plazo con micoplasmas indujo fragmentación internucleosomal del DNA⁸⁹ y efectos deletéreos sobre la estructura cromosómica.⁹⁰

4. Interferencia en la interacción espermatozoide-oocito

Se ha sugerido que la capacidad citoadherente de los micoplasmas sobre la superficie de los espermatozoides humanos, además de los efectos ya descritos anteriormente, provoca un efecto de enmascaramiento de los receptores espermáticos involucrados en la comunicación química y el reconocimiento del oocito.

La proteína inmovilizante de sulfolípidos (SLIP, del inglés *sulfolipid immobilizing protein-1*), una proteína superficialmente expuesta tanto en células

germinales masculinas como en el oocito, se enlaza específicamente con residuos de SGG en los procesos fisiológicos de maduración espermática y en el reconocimiento espermatozoide-oocito.^{91,92} De hecho, tal especificidad de unión a SGG también es compartida por las moléculas de la familia de proteínas de choque térmico (HSP, del inglés *heat-shock proteins*) de 70 kDa de mamíferos, e incluso de micoplasmas.⁷⁰ Tomando en consideración que la unión entre SLIP-1 y SGG es crucial para el proceso de fertilización,^{91,92} es posible que los micoplasmas que han infectado previamente a los espermatozoides puedan inhibir este proceso mediante unión competitiva hacia los residuos de SGG en la región acrosómica del espermatozoide.

A la luz de los reportes recientes acerca de la presencia de receptores para odorantes (ORs, del inglés *odorant receptors*) y de mecanismos de señalización parecidos a los involucrados en procesos olfatorios, en los espermatozoides de diversos mamíferos^{93,94} se ha propuesto que los ORs en los espermatozoides funcionan como receptores quimiotácticos, ya que se activan por la presencia de moléculas pequeñas de aldehídos, y se sabe que una vez activados, median señales robustas dependientes de Ca^{2+} en el espermatozoide maduro (capacitado), además de que pueden participar en respuestas quimiotácticas a concentraciones reducidas de óxido nítrico.⁹⁵ Durante el proceso natural de capacitación los espermatozoides sufren una serie de cambios bioquímicos y funcionales en el interior del conducto genital femenino.^{96,97}

Debido a que sólo los espermatozoides capacitados pueden llevar a cabo la reacción acrosómica con el objetivo de penetrar la zona pelúcida del oocito, tal proceso de maduración posteyaculatorio es clave para una fertilización exitosa.^{93,96} Por lo anterior, puede argumentarse que las deficiencias en la movilidad espermática o la reducida capacidad de penetración hacia los oocitos, presumiblemente atribuibles a la infección seminal con micoplasmas, pudieran ser consecuencias del bloqueo físico de los ORs por la presencia de bacterias adheridas a la superficie espermática, de manera que puede tornar al espermatozoide errático en sus movimientos y no responsivo a la comunicación química cruzada con las células circundantes.

5. Interacciones con el sistema inmune

Es claro que para que un patógeno bacteriano pueda sobrevivir dentro de su hospedero, éste requiere

re desplegar mecanismos que le permitan evadir las respuestas inmunes hacia la infección. En el caso de los micoplasmas patógenos de mamíferos, los mecanismos bacterianos de mimetismo molecular y plasticidad fenotípica redundan en un reconocimiento inmune inapropiado o ineficiente por parte del hospedero.^{44,58,59,98}

Se ha establecido que los espermatozoides humanos exhiben antígenos que cruzan inmunológicamente con algunos antígenos bacterianos. Por ejemplo, mediante inmunoensayos y Western Blot se demostró reactividad cruzada entre antígenos membranales espermáticos de humanos (hSMP, del inglés *human sperm membrane proteins*) y antígenos de *U. urealyticum*.⁹⁹ Adicionalmente, empleando un suero humano que contenía anticuerpos antiesperma, se confirmó que los anticuerpos presentes en tal suero humano muestran reactividad hacia varias proteínas de *U. urealyticum*, incluyendo una proteína de 61 kDa.⁹⁹ También se ha reportado reactividad cruzada entre la subunidad UreG de la ureasa ureaplásmica y la proteína espermática autoantigénica humana (hNASP, del inglés *human nuclear autoantigen sperm protein*). El mimetismo molecular entre los antígenos ureaplásmicos y los del espermatozoide humano puede estar involucrado en la generación del epítipo inmunodominante del hNASP, además de que pudiera tener un papel clave en la inducción de anticuerpos antiesperma.

Dada la existencia de la llamada barrera hemato-testicular, las respuestas inflamatorias en contra de la infección genital masculina con micoplasmas, con daño directo a las membranas espermáticas por la liberación de productos tóxicos secundarios del metabolismo micoplásmico, pueden provocar la exposición de “nuevos” antígenos espermáticos a las células inmunes efectoras locales, induciendo respuestas autoinmunes hacia los espermatozoides.¹⁰⁰

Los micoplasmas también exhiben una gran plasticidad fenotípica, la cual les permite cambiar su mosaico antigénico para generar más de una forma alternativa en términos de morfología, estado fisiológico y comportamiento, en respuesta a las condiciones microambientales. De esta manera, la capacidad de los micoplasmas para modificar rápidamente su repertorio antigénico superficial con la consecuente variación en la inmunogenicidad de tales antígenos, permite a estas bacterias evadir las respuestas inmunes primarias del hospedero.^{44,56-58}

Si bien los hospederos humanos pueden montar respuestas protectoras de anticuerpos antimycoplasma,

los micoplasmas ejercen actividad inmunomoduladora inespecífica sobre las diferentes células del sistema inmune. Estas bacterias son capaces de producir efectos diametralmente opuestos, ya sea supresión o estimulación policlonal de los linfocitos T y B, inducción de respuestas con citocinas proinflamatorias o inhibitorias, así como alterar la expresión de los receptores celulares del hospedero,^{44,56,98} cuya consecuencia final es el establecimiento de infecciones crónicas o persistentes.

Por lo anterior, los marcadores inmunológicos de infección genital masculina no siempre se correlacionan con la presencia de infecciones micoplásmicas. De hecho, no se han encontrado asociaciones entre la presencia de leucocitospermia o los perfiles de citocinas proinflamatorias y la infección seminal con micoplasmas.^{37,73,101} La expresión de las diversas citocinas parece ser una característica dependiente del tipo de células del hospedero y de la especie de micoplasma infectante.¹⁰²

LÍNEAS PARA UNA INVESTIGACIÓN FUTURA

1. Abordaje inmunogenético

Gran parte de los estudios acerca de la relación parásito-hospedero se han enfocado en las propiedades de los microorganismos que facilitan la colonización del hospedero, pero muy poco se ha estudiado acerca de cómo la variabilidad de la respuesta inmune del hospedero puede definir el resultado de la interacción microorganismo-hospedero. Por ello, los conceptos actuales de “patogenicidad y virulencia” no circunscriben la complejidad integral de la patogénesis microbiana en el contexto de inmunocompetencia e inmunocompromiso del hospedero.¹⁰³⁻¹⁰⁵

La identificación de los eventos moleculares críticos que llevan a un agente infeccioso a invadir un hospedero humano, o bien a dicho hospedero a erradicar la infección o sucumbir a ella, requiere de estudios inmunogenéticos y de epidemiología molecular.¹⁰⁵

Los factores inmunogenéticos asociados al establecimiento de infecciones del aparato urogenital masculino son especialmente desconocidos; no obstante, en la mujer se ha propuesto que la susceptibilidad disminuida hacia la colonización vaginal con *U. urealyticum* y *M. hominis* pudiera estar asociada con homocigosidad del alelo 2 del gen receptor antagonista de interleucina-1.¹⁰⁴

Se sabe que hay alelos específicos del complejo principal de histocompatibilidad de clase I y clase II que predisponen a los individuos que los portan al desarrollo de enfermedades con un componente fuertemente inflamatorio.^{98,103} Por ejemplo, entre pacientes con artritis reactiva sexualmente adquirida, síndrome de Reiter y espondilitis anquilosante, la incidencia del antígeno HLA-B27 varía entre el 60 y 90%. En contraste, sólo del 9 al 15% de los individuos aparentemente sanos son portadores del antígeno HLA-B27.⁹⁸ Es interesante que los anticuerpos monoclonales específicos contra el antígeno HLA-B27 muestran reactividad cruzada con diversas ureasas microbianas, incluyendo las de *U. urealyticum* y *U. parvum*. De hecho, se ha determinado que hay homología entre las secuencias de aminoácidos de la subunidad UreC de la ureasa ureaplásmica y del inmunógeno sintético usado para inducir la producción de anticuerpos monoclonales anti-HLA-B27, lo cual sugiere que el mimetismo molecular entre estos dos antígenos puede favorecer la generación de respuestas autoinmunes, incluyendo respuestas de anticuerpos antiesperma.^{98,99}

Los hospederos humanos representan microambientes cada vez más hostiles para los agentes microbianos, de manera que el proceso de presión selectiva a través de las enfermedades infecciosas puede ser una de las causas principales de diversidad genética en los humanos, principalmente en lo que respecta al sistema inmune. La aplicación de herramientas de epidemiología genética para develar las interacciones moleculares patógeno-hospedero sin duda ayudará a esclarecer los eventos críticos en la evolución de las enfermedades infecciosas.¹⁰⁵ En este contexto, la obtención de los perfiles transcripcionales de las células espermáticas ante las infecciones causadas por micoplasmas puede ser de ayuda para conocer las peculiaridades acerca de cuáles componentes del sistema inmune y de las vías de señalización son estimulados por los patógenos. Por otra parte, la creciente disponibilidad de genomas bacterianos completamente secuenciados permitirá llevar a cabo estudios genómicos comparativos. Con tales aproximaciones será posible identificar segmentos génicos conservados entre las bacterias patógenas, o bien predecir cuáles genes podrían funcionar como factores de virulencia conocidos y, finalmente, identificar aquellas proteínas bacterianas que muestren muy alta homología con proteínas eucarióticas.¹⁰⁶

2. Análisis proteómico

El índice acelerado de secuenciación genómica ha llevado a un creciente acervo de genomas totalmente secuenciados; por ello se hace necesaria la asignación de los marcos de lectura abierta (ORFs, del inglés *open reading frames*) en esos genomas.¹⁰⁷ Hasta el momento, se han secuenciado los genomas completos de tres especies de micoplasmas patógenos del conducto urogenital humano, *M. genitalium*, *M. hominis* y *U. parvum* (antes *U. urealyticum* serovar 3),¹⁰⁸⁻¹¹⁰ lo cual presupone un avance en la identificación de nuevas proteínas antigénicas relacionadas con la virulencia,¹⁰⁷ así como en la caracterización de proteínas antigénicas expresadas diferencialmente o modificadas postraduccionalmente. Este abordaje proteómico ha sido empleado exitosamente para generar “mapas proteómicos” a partir de lisados celulares totales de otros micoplasmas patógenos de mamíferos.¹¹¹⁻¹¹⁴

CONCLUSIONES

La asociación entre infección genital por micoplasmas y el desarrollo de alteraciones espermáticas ha sido materia de controversia entre los andrólogos y biólogos de la reproducción. No obstante, los datos biológico-experimentales y clínicos presentados en esta revisión tienden más a apoyar tal asociación que a refutarla. Considerando que las capacidades citoadherentes e invasivas de los micoplasmas sobre los espermatozoides humanos han sido ampliamente demostradas, sólo queda por esclarecer por qué se observan efectos contrastantes sobre la calidad espermática. Para ello, el abordaje de investigación debe integrar la contribución tanto de los factores del hospedero, como el fondo genético o el estado inmune, como los del patógeno (determinantes de virulencia, propiedades biológicas específicas de especie, biovar, serovar y cepa) para esclarecer el escenario actual.

REFERENCIAS

1. Makar RS, Toth TL. The evaluation of infertility. Am J Clin Pathol 2002; 117: S95-S103.
2. Forti G, Krausz C. Clinical review 100: evaluation and treatment of the infertile couple. J Clin Endocrinol Metabol 1998; 83: 4177-88.
3. Gdoura R, Kchaou W, Chaari C, Znazen A, Keskes L, Rebai T et al. *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*,

- Mycoplasma hominis* and *Mycoplasma genitalium* infections and semen quality of infertile men. BMC Infect Dis 2007; 7: 129.
4. Gdoura R, Kchaou W, Ammar-Keskes L, Chakroun N, Sellemi A, Znazen A et al. Assessment of *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *Mycoplasma hominis*, and *Mycoplasma genitalium* in semen and first void urine specimens of asymptomatic male partners of infertile couples. J Androl 2008; 29: 198-206.
5. Robertson JA, Stemke GW, Davis Jr JA, Harasawa R, Thirkell D, Kong F et al. Proposal of *Ureaplasma parvum* sp. nov. and emended description of *Ureaplasma urealyticum*. Int J Syst Evol Microbiol 2002; 52: 587-97.
6. Styler M, Shapiro SS. Mollicutes (mycoplasma) in infertility. Fertil Steril 1985; 44: 1-11.
7. Svenstrup HF, Fedder J, Abraham-Peskir J, Birkelund S, Christiansen G. *Mycoplasma genitalium* attaches to human spermatozoa. Hum Reprod 2003; 18: 2103-09.
8. Cassell GH, Blanchard A, Duffy L, Crabb D, Waites KB. Mycoplasmas. In: Howard BJ, Keiser JF, Weissfeld AS, Smith TF, Tilton RC, editors. Clinical and Pathogenic Microbiology. USA: Mosby; 1993. p. 491-502.
9. Gilbert GI, Weisberg E. Infertility as an infectious disease—epidemiology and prevention—. Bailliere's Clin Obstet Gynaecol 1993; 7: 159-81.
10. Cassell GH, Cole BC. Mycoplasmas as agents of human disease. N Engl J Med 1981; 304: 80-89.
11. Jensen JS. *Mycoplasma genitalium* infections. Dan Med Bull 2006; 53: 1-27.
12. McCormack WM. *Ureaplasma urealyticum*: ecologic niche and epidemiologic considerations. Pediatr Infect Dis 1986; 5: S232-33.
13. Tully JG. Current status of the mollicute flora of humans. Clin Infect Dis 1993; 17: S2-9.
14. Andrade-Rocha FT. *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in men attending for routine semen analysis. Prevalence, incidence by age and clinical settings, influence on sperm characteristics, relationship with the leukocyte count and clinical value. Urol Int 2003; 71: 377-81.
15. Bornman MS, Mahomed MF, Boomker D, Schulenburg GW, Reif S, Crewe-Brown HH. Microbial flora in semen of infertile African men at Garankuwa Hospital. Andrologia 1990; 22: 118-21.
16. de Jong Z, Plante F, Prie N, Talazae N, Nabsat A, Chabanon G. Comparison of the incidence of *Ureaplasma urealyticum* in infertile men and in donors of semen. Eur Urol 1990; 18: 127-31.
17. Busolo F, Zanchetta R. The effect of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* on hamster egg *in vitro* penetration by human spermatozoa. Fertil Steril 1985; 43: 110-14.
18. Busolo F, Zanchetta R, Bertolini G. Mycoplasmic localization patterns on spermatozoa from infertile men. Fertil Steril 1984; 42: 412-17.
19. Busolo F, Zanchetta R, Lanzzone E, Casinato R. Microbial flora in semen of asymptomatic infertile men. Andrologia 1984; 16: 269-75.
20. Fowlkes DM, MacLeod J, O'Leary WM. T-mycoplasma and human infertility: correlation of infection with alterations in seminal parameters. Fertil Steril 1975; 26: 1212-18.
21. Naessens A, Foulon W, Debrucker P, Lauwers S. Recovery of microorganisms in semen and relationship in semen evaluation. Fertil Steril 1986; 45: 101-5.
22. Nuñez-Calonge R, Caballero P, Redondo C, Baquero F, Martínez-Ferrer M, Meseguer MA. *Ureaplasma urealyticum* reduces motility and induces membrane alterations in human spermatozoa. Hum Reprod 1998; 13: 2756-61.
23. Rose BI, Scott BS. Sperm motility, morphology, hyperaction, and ionophore-induced acrosome reactions after overnight incubation with mycoplasmas. Fertil Steril 1994; 61: 341-48.
24. Sanchez R, Hein R, Concha M, Virgil P, Schill WB. Mollicutes in male infertility; is antibiotic therapy indicated? Andrologia 1990; 22: 355-60.
25. Upadhyaya M, Hibbard BM, Walker SM. The effect of *Ureaplasma urealyticum* on semen characteristics. Fertil Steril 1984; 41: 304-8.
26. Xu C, Sun GF, Zhu YF. The correlation of *Ureaplasma urealyticum* infection with infertility. Andrologia 1997; 29: 219-26.
27. Soffer Y, Herman A, Ron-El R, Caspi E, Golan A, Samra Z. Male genital mycoplasmas and *Chlamydia trachomatis* culture: its relationships with accessory gland function, sperm quality, and autoimmunity. Fertil Steril 1990; 53: 331-36.
28. Swenson CE, Toth A, O'Leary WM. *Ureaplasma urealyticum* and human infertility: the effect of antibiotic therapy on semen quality. Fertil Steril 1979; 31: 660-5.
29. Toth A, Lesser ML, Brooks C, Labriola D. Subsequent pregnancies among 161 couples treated for T-mycoplasma genital-tract infection. New Engl J Med 1983; 308: 505-7.
30. Montagut JM, Lapretre S, Degoy J, Rousseau M. *Ureaplasma* in semen and IVF. Human Reprod 1991; 6: 727-29.
31. Hill AC, Tucker MJ, Whittingham DG, Craft I. Mycoplasma and *in vitro* fertilization. Fertil Steril 1987; 47: 652-55.
32. Toth A, Swenson CE, O'Leary WM. Light microscopy an aid in predicting *Ureaplasma* infection in human semen. Fertil Steril 1978; 30: 586-91.
33. Levy R, Layani-Milon MP, Giscard-D'Estaing S, Najioullah F, Lornage J, Aymard M et al. Screening for *Chlamydia trachomatis* and *Ureaplasma urealyticum* infection in semen from asymptomatic male partners of infertile couples prior to *in vitro* fertilization. Int J Androl 1999; 22: 113-18.
34. Knox CL, Allan JA, Allan JM, Edirisinghe WR, Stenzel D, Lawrence FA et al. *Ureaplasma parvum* and *Ureaplasma urealyticum* are detected in semen after washing before assisted reproductive technology procedures. Fertil Steril 2003; 80: 921-29.
35. Sanocka-Maciejewska D, Ciupińska M, Kurpisz M. Bacterial infection and semen quality. J Reprod Immunol 2005; 67: 51-56.
36. Wang Y, Liang CL, Wu JQ, Xu C, Qin SX, Gao ES. Do *Ureaplasma urealyticum* infections in the genital tract affect semen quality? Asian J Androl 2006; 8: 562-68.
37. Eggert-Kruse W, Kiefer I, Beck C, Demirakca T, Strowitzki T. Role of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and interleukin 1-beta (IL-1 β) determination in seminal plasma during infertility investigation. Fertil Steril 2007; 87: 810-23.
38. Golshani M, Eslami G, Ghabadloo SM, Fallah F, Goudarzi H, Rahbar AAS et al. Detection of *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* by multiplex PCR in semen sample of infertile men. Ir J Public Health 2007; 36: 50-57.
39. Zinzendorf NY, Kouassi-Agbessi BT, Lathro JS, Don C, Kouadio L, Loukou YG. *Ureaplasma urealyticum* or *Mycoplasma hominis* infections and semen quality of infertile men in Abidjan. J Reprod Contracep 2008; 19: 65-72.
40. Al-Daghistani HI, Abdel-Dayem M. Clinical significance of asymptomatic urogenital *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in relation to seminal fluid parameters among

- infertile Jordanian males. Middle East Fertil Soc J 2010; 15: 29-34.
41. Ahmadi MH, Amirmozafari N, Kazemi B, Sadighi-Gilani MA, Jazi FM. Use of PCR to detect *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* from semen samples of infertile men who referred to Royan Institute in 2009. Yakhteh Med J 2010; 12: 371-80.
 42. Salmeri M, Valenti D, La Vignera S, Bellanca S, Maello A, Toscano MA et al. Prevalence of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* infection in unselected infertile men. J. Chemother 2012; 24: 81-86.
 43. Baseman JB, Tully JG. Mycoplasmas: sophisticated reemerging and burdened by their notoriety. Emerging Infect Dis 1997; 3: 21-32.
 44. Razin S, Yoguev D, Naot Y. Molecular biology and pathogenicity of mycoplasmas. Microbiol Mol Biol Rev 1998; 162: 1094-156.
 45. Razin S. Peculiar properties of mycoplasmas: the smallest self-replicating prokaryotes. FEMS Microbiol Lett 1992; 100: 423-32.
 46. Taylor-Robinson D. Infections due to species of *Mycoplasma* and *Ureaplasma*: an update. Clin Infect Dis 1996; 23: 671-84.
 47. Waites KB, Bébér CM, Robertson JA, Talkington DF, Kenny GE. 2001. Cumitech 34, Laboratory diagnosis of mycoplasmal infections. Coordinating ed., F. S. Nolte. Washington, D.C.: American Society for Microbiology, 2001.
 48. Andreev J, Borovsky Z, Rosenshine I, Rottem S. Invasion of HeLa cells by *Mycoplasma penetrans* and the induction of tyrosine phosphorylation of a 145 kDa host cell protein. FEMS Microbiol Lett 1995; 132: 189-94.
 49. Baseman JB, Lange M, Criscimagna NL, Giron JA, Thomas CA. Interplay between Mycoplasmas and host target cells. Microb Pathog 1995; 19: 105-16.
 50. Díaz-García FJ, Herrera-Mendoza AP, Giono-Cerezo S, Guerra-Infante F. *Mycoplasma hominis* attaches to and locates intracellularly on human spermatozoa. Hum Reprod 2006; 21: 1591-98.
 51. Girón JA, Lange M, Baseman JB. Adherence, fibronectin binding, and induction of cytoskeleton reorganization in cultured human cells by *Mycoplasma penetrans*. Infect Immun 1996; 64: 197-208.
 52. Jensen JS, Blom J, Lind K. Intracellular location of *Mycoplasma genitalium* in cultured Vero cells as demonstrated by electron microscopy. Int J Exp Path 1994; 75: 91-98.
 53. Lo SC, Hayes MM, Kotani H. Adhesion onto and invasion into mammalian cells by *Mycoplasma penetrans* -A newly isolated mycoplasma from patients with AIDS. Mod Pathol 1993; 6: 276-80.
 54. Taylor-Robinson D, Davies HA, Sarathchandra P, Furr PM. Intracellular location of Mycoplasmas in cultured cells demonstrated by immunocytochemistry and electron microscopy. Int J Exp Pathol 1991; 72: 705-14.
 55. Bové JM. Molecular features of Mollicutes. Clin Infect Dis 1993; 17: S10-31.
 56. Chambaud I, Wróblewski H, Blanchard A. Interactions between mycoplasma lipoproteins and the host immune system. Trends Microbiol 1999; 7: 493-99.
 57. Momynaliev KT, Govorun VM. Mechanisms of genetic instability in Mollicutes (mycoplasmas). Russian J Genetics 2001; 37: 979-92.
 58. Rottem S, Naot Y. Subversion and exploitation of host cells by mycoplasmas. Trends Microbiol 1998; 6: 436-40.
 59. Rottem S. Interaction of mycoplasmas with host cells. Physiol Rev 2003; 83: 417-32.
 60. Gallegos-Ávila G, Ortega-Martínez M, Ramos-González B, Tijerina-Menchaca R, Ancer-Rodríguez J, Jaramillo-Rangel G. Ultrastructural findings in semen samples of infertile men infected with *Chlamydia trachomatis* and mycoplasmas. Fertil Steril 2009; 91: 915-19.
 61. Reichart M, Kahane I, Bartoov B. *In vivo* and *in vitro* impairment of human and ram sperm nuclear chromatin integrity by sexually transmitted *Ureaplasma urealyticum* infection. Biol Reprod 2000; 63: 1041-48.
 62. Christiansen G, Birkelund S. Transmission electron microscopy and immunogold staining of mollicute surface antigens. Methods Mol Biol 1998; 104: 309-18.
 63. Díaz-García FJ. Interacción de *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum* con espermatozoides humanos. Modelo *in vitro* [tesis doctoral]. México: Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, IPN; 2007.
 64. Lingwood CA. Colocalization of sulfogalactosylalkylglycerol (SGG) and its binding protein during spermatogenesis and sperm maturation. Topology of SGG defines a new testicular germ cell membrane domain. Biochem Cell Biol 1986; 64: 984-93.
 65. Vos JP, Lopes-Cardozo M, Gazella BM. Metabolic and functional aspects of sulfogalactolipids. Biochim Biophys Acta 1994; 1211: 125-49.
 66. Lingwood C, Shramayr S, Quinn P. Male germ cell specific sulfogalacto-glycerolipid is recognized and degraded by mycoplasmas associated with male infertility. J Cell Physiol 1990; 142: 170-76.
 67. Lingwood CA, Quinn PA, Wilansky S. Common sulfoglycolipid receptor for mycoplasmas involved in animal and human infertility. Biol Reprod 1990; 43: 694-97.
 68. Henrich B, Feldmann R, Hadding U. Cytoadhesins of *Mycoplasma hominis*. Infect Immun 1993; 61: 2945-51.
 69. Olson LD, Gilbert AA. Characteristics of *Mycoplasma hominis* adhesion. J Bacteriol 1993; 175: 3224-27.
 70. Boulanger J, Faulds D, Eddy EM, Lingwood CA. Members of the 70 kDa heat shock protein family specifically recognize sulfoglycolipids: Role in gamete recognition and mycoplasma-related infertility. J Cell Physiol 1995; 165: 7-17.
 71. García-Romero CS. Detección y caracterización parcial de las proteínas mediadoras de adherencia a *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum* en espermatozoides humanos. [tesis de licenciatura]. México: Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, IPN; 2006.
 72. Aitken RJ, Baker MA. Oxidative stress and reproductive biology. Reprod Fertil Develop 2004; 16: 581-88.
 73. Potts JM, Sharma R, Pasqualotto F, Nelson D, Hall G, Agarwal A. Association of *Ureaplasma urealyticum* with abnormal reactive oxygen species levels and absence of leukocytospermia. J Urol 2000; 163: 1775-78.
 74. Avron A, Gallily R. Mycoplasma stimulates the production of oxidative radicals by murine peritoneal macrophages. J Leukocyte Biol 1995; 57: 264-68.
 75. Miller RA, Britigan BE. Role of oxidants in microbial pathophysiology. Clin Microbiol Rev 1997; 10: 1-18.
 76. Talkington DF, Davis JK, Canupp KC, Garret BK, Waites KB, Huster GA et al. The effects of three serotypes of *Ureaplasma urealyticum* on spermatozoal motility and penetration *in vitro*. Fertil Steril 1991; 55: 170-76.

77. Reichart M, Levi H, Kahane I, Bartoov B. Dual energy metabolism-dependent effect of *Ureaplasma urealyticum* infection on sperm activity. J Androl 2001; 22: 404-11.
78. Waites KB, Katz B, Schelonka RI. Mycoplasmas and ureaplasmas as neonatal pathogens. Clin Microbiol Rev 2005; 18: 757-89.
79. Pollack DJ, Williams MV, McElhaney RN. The comparative metabolism of the Mollicutes (Mycoplasmas): The utility for taxonomic classification and the relationship of putative gene annotation and phylogeny to enzymatic function in the smallest free-living cells. Crit Rev Microbiol 1997; 23: 269-354.
80. Rawadi G, Roman S. Mycoplasma membrane lipoproteins induce proinflammatory cytokines by a mechanism distinct from that of lipopolysaccharide. Infect Immun 1996; 64: 637-43.
81. Salman M, Rottem S. The cell membrane of *Mycoplasma penetrans*: lipid composition and phospholipase A1 activity. Biochim Biophys Acta 1995; 1235: 369-77.
82. Shibata KI, Sasaki T, Watanabe T. AIDS-associated mycoplasmas possess phospholipases C in the membrane. Infect Immun 1995; 63: 4174-77.
83. Salman M, Borovsky Z, Rottem S. *Mycoplasma penetrans* infection of MOLT-3 lymphocytes induces changes in the lipid composition of host cells. Microbiology 1998; 144: 3447-54.
84. Bendjennat M, Blanchard A, Loutfi M, Montagnier L, Bahraoui E. Purification and characterization of *Mycoplasma penetrans* Ca²⁺/Mg²⁺-dependent endonuclease. J Bacteriol 1997; 179: 2210-20.
85. Bendjennat M, Blanchard A, Loutfi M, Montagnier L, Bahraoui E. Role of *Mycoplasma penetrans* endonuclease P40 as a potential pathogenic determinant. Infect Immun 1999; 6: 4456-62.
86. Berg TG, Philpot KL, Welsh MS, Sanger WG, Smith CV. Ureaplasma/ Mycoplasma -infected amniotic fluid: pregnancy outcome in treated and nontreated patients. J Perinatol 1999; 19: 275-77.
87. Gallegos G, Ramos B, Santiso R, Goyanes V, Gosálvez J, Fernandez JL. Sperm DNA fragmentation in infertile men with genitourinary infection by *Chlamydia trachomatis* and mycoplasmas. Fertil Steril 2008; 90: 328-34.
88. Kanakas N, Mantzavinos T, Boufidou F, Koumentakou I, Creatsas G. *Ureaplasma urealyticum* in semen: is there any effect on *in vitro* fertilization outcome? Fertil Steril 1999; 71: 523-27.
89. Paddenberg R, Wulf S, Weber A, Heimann P, Beck LA, Manherz HG. Internucleosomal DNA fragmentation in cultured cells under conditions reported to induce apoptosis may be caused by mycoplasma endonucleases. Eur J Cell Biol 1996; 69: 105-19.
90. Tsai S, Wear JD, Shih JW, Lo SC. Mycoplasmas and oncogenesis: persistent infection and multistage malignant transformation. Proc Natl Acad Sci USA 1995; 92: 10197-201.
91. Law H, Itkonen O, Lingwood CA. The sulfogalactolipid binding protein SLIP 1: a conserved function for a conserved protein. J Cell Physiol 1988; 137: 462-68.
92. Weerachatanukul W, Rattanachaiyanont M, Carmona E, Furimsky A, Mai A et al. Sulfogalactosylglycerolipid involved in human gamete interaction. Mol Reprod Develop 2001; 60: 569-78.
93. Spehr M, Gisselmann G, Poplawski A, Riffell JA, Wetzel CH, Zimmer RK et al. Identification of testicular odorant receptor mediating human sperm chemotaxis. Science 2003; 299: 2054-58.
94. Spehr M, Schwane K, Riffell JA, Zimmer RK, Hatt H. Odorant receptors and olfactory-like signaling mechanisms in mammalian sperm. Mol Cell Endocrinol 2006; 250: 128-36.
95. Miraglia E, Rullo ML, Bosia A, Massobrio M, Revellz A, Ghigo D. Stimulation of the nitric oxide/cyclic guanosine monophosphate signaling pathway elicits human sperm chemotaxis *in vitro*. Fertil Steril 2007; 87: 1059-63.
96. Baldi E, Luconi M, Bonaccorsi L, Krausz C, Forti G. Human sperm activation during capacitation and acrosome reaction: role of calcium, protein phosphorylation and lipid remodelling pathways. Front Biosci 1996; 1: d189-205.
97. Knobil E, Nelly J, Ewing L, Greenwald G, Markert C, Pfaff D. The Physiology of Reproduction. New York: Raven Press; 1988.
98. Cole BC. Mycoplasma interactions with the immune system: implications for disease pathology. ASM News 1996; 62: 471-75.
99. Shi J, Yang Z, Wang M, Cheng G, Li D, Wang Y et al. Screening of an antigen target for immunocontraceptives from cross-reactive antigens between human sperm and *Ureaplasma urealyticum*. Infect Immun 2007; 75: 2004-11.
100. Turek PJ. Infections, immunology and male infertility. Infertil Rep Med Clin North Am 1999; 10: 435-68.
101. Pannekoek Y, Trum JW, Bleker OP, van-der-Veen F, Spanjaard L, Dankert J. Cytokine concentrations in seminal plasma from subfertile men are not indicative of the presence of *Ureaplasma urealyticum* or *Mycoplasma hominis* in the lower genital tract. J Med Microbiol 2000; 49: 697-700.
102. Zhang S, Wear DJ, Lo SC. Mycoplasmal infections alter gene expression in cultured human prostatic and cervical epithelial cell. FEMS Immunol Med Microbiol 2000; 27: 43-50.
103. Casadevall A, Pirofski LA. Host-pathogen interactions: redefining the basic concepts of virulence and pathogenicity. Infect Immun 1999; 67: 3703-13.
104. Jeremias J, Giraldo P, Durrant S, Ribeiro-Filho A, Witkin SS. Relationship between *Ureaplasma urealyticum* vaginal colonization and polymorphism in the interleukin-1 receptor antagonist gene. J Infect Dis 1999; 180: 912-14.
105. Kwiatkowski D. Science, medicine, and the future: Susceptibility to infection. Brit Med J 2000; 321: 1061-65.
106. Burrack LS, Higgin DE. Genomic approaches to understanding bacterial virulence. Curr Op Microbiol 2007; 10: 4-9.
107. Jaffe JD, Berg HC, Church GM. Proteogenomic mapping as a complementary method to perform genome annotation. Proteomics 2004; 4: 5-77.
108. Fraser CM, Gocayne JD, White O, Adams MD, Clayton RA, Fleischmann RD et al. The minimal gene complement of *Mycoplasma genitalium*. Science 1995; 270: 397-404.
109. Glass JI, Lefkowitz EJ, Glass JS, Heiner CR, Chen EY, Cassell GH. The complete sequence of the mucosal pathogen *Ureaplasma urealyticum*. Nature 2000; 407: 757-62.
110. Pereyre S, Sirand-Pugnet P, Charron A, Renaudin H, Barré A, Avenaud P et al. Life on arginine for *Mycoplasma hominis*: Clues from its minimal genome and comparison with other human urogenital mycoplasmas. PLoS Genetics 2009; 5: e1000677.
111. Pinto PM, Chemale G, Amara-de-Castro L, Metz-Costa AP, Deon-Kich J; Henning-Vainstein et al. Proteomic survey of

- the pathogenic *Mycoplasma hyopneumoniae* strain 7448 and identification of novel post-translationally modified and antigenic proteins. *Vet Microbiol* 2007; 121: 83-93.
112. Regula JT, Ueberle B, Boguth G, Görg A, Schnölzer M, Herrmann R et al. Towards a two-dimensional proteome map of *Mycoplasma pneumoniae*. *Electrophoresis* 2000; 21: 3765-80.
113. Ferrer-Navarro M, Gómez A, Yanes O, Planell R, Avilés FX, Piñol J et al. Proteome of the bacterium *Mycoplasma penetrans*. *J Proteome Res* 2006; 5: 688-94.
114. Liu YC, Lin IH, Chung WJ, Hu WS, Ng WV, Lu CH et al. Proteomics characterization of cytoplasmic and lipid-associated

membrane proteins of human pathogen *Mycoplasma fermentans* M64. *PLoS ONE* 2012; 7: e35304. doi:10.1371/journal.pone.0035304

Correspondencia:

Francisco Javier Díaz-García

Facultad de Medicina,
Edificio de Investigación, 3^{er} Piso,
04510, México, D.F.
Tel/fax: +(52 55) 56 23 21 88
Correo electrónico: jdiazgr@hotmail.com