

INTERACCION INMUNOENDOCRINA EN EL UTERO: PAPEL DE LAS HORMONAS ESTEROIDES SEXUALES

MARIO PÉREZ MARTÍNEZ

*Departamento de Morfología.
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia.
Universidad Nacional Autónoma de México.
Ciudad Universitaria, 04510, México, D.F.*

MARTA C. ROMANO PARDO

*Departamento de Fisiología, Biofísica y Neurociencias.
Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto
Politécnico Nacional, San Pedro Zacatenco, D.F.*

I.	Introducción	192
II.	Organización histológica del útero	193
III.	Células inmunológicamente relevantes en el útero	197
IV.	El uso de anticuerpos monoclonales para la identificación de subpoblaciones celulares involucradas en la respuesta inmune del útero	200
V.	Importancia de las hormonas esteroides sexuales en la inmunidad uterina	202
	1. A nivel de la inmunidad humoral uterina, durante el ciclo estral	203
	2. A nivel de la inmunidad celular uterina, durante el ciclo estral.	205
VI.	Inmunidad uterina en el periodo de gestación	206
VII.	Perspectivas en medicina veterinaria	207

Agradecimientos	208
Referencias	209

I. Introducción

Históricamente los campos de la inmunología y la reproducción se han considerado como disciplinas biológicas separadas. Sin embargo, en la actualidad se acepta que la respuesta inmune es un proceso complejo cuyas características son determinadas en gran medida por las interacciones que ocurren entre los sistemas inmune, endocrino y nervioso (9, 11).

Hoy día se sabe que algunas hormonas sintetizadas en el hipotálamo y en las gónadas pueden modificar de manera variada la actividad de los órganos linfoides o de las células inmunocompetentes localizadas en diversos tejidos. A su vez, la respuesta del sistema inmunológico puede influir sobre el grado de secreción de algunas hormonas del hipotálamo y de otras estructuras con función endocrina (25).

La mucosa del tracto reproductor femenino esta normalmente expuesta a la acción de microorganismos potencialmente patógenos. La primera función del sistema inmunológico asociado a mucosas es evitar la penetración de antígenos microbianos del medio externo hacia el interior del organismo, esta función es selectiva debido a que en condiciones normales no responde contra ciertos antígenos (7). Debido a que los anticuerpos mucosales del isotipo IgA provienen principalmente de la síntesis local y no de la circulación, se han hecho intentos para inducir una respuesta inmune local en las superficies mucosales. De acuerdo con estudios efectuados en diversas especies, incluyendo la humana, el endometrio puede ser

considerado en la lista de tejidos en los que la respuesta inmune local es posible (4, 10, 14, 18, 23, 32, 34, 35).

El sistema inmunitario reconoce lo propio y lo diferencia de lo extraño debido a la existencia de "marcadores de identidad" denominados antígenos de histocompatibilidad; cuando no existe compatibilidad para tales antígenos el sistema inmunitario responde rechazándolos (1).

En los últimos años, diversos trabajos han aportado evidencias que advierten sobre la importancia que tienen sobre el nivel de resistencia del útero a las infecciones, las variaciones que ocurren fisiológicamente en la concentración de los esteroides sexuales circulantes durante el ciclo estral (4,6, 14, 16,22,23,27). Debido a que entre las causas frecuentes de falla reproductiva en los animales domésticos se encuentran las enfermedades infecciosas del útero, actualmente es de interés médico el estudio de los mecanismos inmunológicos que operan de manera local en el tracto reproductor femenino.

En este artículo se pretende presentar una perspectiva general referente al papel que desempeñan los esteroides ováricos en la regulación del sistema inmune uterino, con especial atención en los avances logrados en el conocimiento respecto de este tópico en animales domésticos de interés pecuario.

II. Organización histológica del útero

Para comprender los mecanismos de inmunorregulación del útero, es necesario conocer la anatomía de este. En virtud de que la morfofisiología del útero es regulada por la secreción ovárica de estrógenos y progesterona, bajo la influencia de dichas hormonas este órgano experimenta una serie de cambios que le permiten cumplir su función durante las distintas etapas del ciclo

reproductivo. Estos cambios hormonales provocan modificaciones características en los distintos componentes histológicos del útero (3,28).

El útero es el sitio de implantación del feto y de sus envolturas. Anatómicamente en los animales domésticos está constituido por dos cuernos, un cuerpo y un cuello (3).

La pared del útero esta compuesta par tres capas histológicas:

- 1) la mucosa glandular o endometrio.
- 2) la muscular o miometrio.
- 3) la serosa o perimetrio.

1) El endometrio

La lamina epitelial de la mucosa presenta un epitelio cilíndrico simple. En la vaca y en la cerda se pueden encontrar porciones de epitelio de tipo cilíndrico pseudoestratificado o cúbico, dependiendo de la región anatómica del órgano.

Debajo de la lamina epitelial se encuentra la lamina propia-submucosa (LPS) de tejido conjuntivo laxo areolar muy vascularizado, donde se encuentran macrófagos, células cebadas, eosinófilos, neutrófilos, linfocitos y células plasmáticas.

Dentro de la LPS existen glándulas de tipo tubular que pueden ser simples o ramificadas, dichas glándulas están revestidas por un epitelio de tipo cilíndrico simple y proliferan durante la fase progestacional del ciclo estral. Estas glándulas secretan la llamada "leche uterina" que alimentara al producto antes de que ocurra su implantación.

En los rumiantes existen engrosamientos circunscritos de la lamina propia, denominados carúnculas (CS). Las CS son los sitios

en los que hacen contacto los tejidos maternos con las membranas extraembrionarias; se caracterizan por estar muy vascularizadas y por carecer de glándulas. Las CS constituyen la parte maternal del placentoma, y el cotiledón es la parte fetal del mismo.

Los placentomas son zonas de estrecho contacto entre los tejidos placentarios materno y fetal, donde se producen los intercambios metabólicos.

2) Miometrio

Presenta dos capas de músculo liso; una capa circular interna muy gruesa y una longitudinal externa que se continúa con el mesometrio. Entre ambas capas de músculo existe un estrato vascular.

3) Perimetrio

El perimetrio está constituido por tejido conjuntivo laxo recubierto de mesotelio peritoneal. Presenta abundantes vasos linfáticos, sanguíneos y fibras nerviosas.

Cuello uterino (CV)

El cuello uterino (CU) es la porción caudal del útero que se proyecta dentro de la cavidad de la vagina. En su estructura presenta algunas características propias que lo distinguen del resto del útero. Presenta una luz reducida y paredes muy gruesas.

El CU desempeña un papel fundamental en el proceso reproductivo: a) funciona como una válvula con capacidad de contraerse o relajarse, según la situación hormonal de la hembra; b) posee células que secretan un moco claro y fluido durante el estro, con efecto antibacteriano, por lo que esta función también

está regulada por las hormonas sexuales; y c) constituye un sistema inmunosecretor, pues secreta niveles relativamente altos de inmunoglobulinas (Igs) en ciertas etapas del ciclo estral.

Histológicamente en el CD se distinguen dos porciones: el endocervix y el exocervix, el primero se localiza hacia la luz del cuerpo uterino y el segundo hacia la luz de la vagina. Ambas porciones del CD se distinguen por las características de su mucosa; sin embargo, el resto de las capas histológicas son iguales. Así el endocervix presenta un epitelio de revestimiento de tipo cilíndrico simple con células secretoras (CS).

Las CS producen moco que durante la fase estrogénica es transparente, abundante y fluido. Estas características contribuyen a facilitar el tránsito del semen a través del CD. Durante el periodo inicial de la gestación, por acción de la progesterona, el moco cervical se toma muy viscoso y constituye el llamado tapón cervical cuya función es impedir la entrada de gérmenes al útero. El exocervix, en cambio, se caracteriza por presentar un epitelio plano estratificado. Dicho epitelio de revestimiento tiene las mismas características que el epitelio vaginal.

La lamina propia-submucosa del CD esta formada por tejido conjuntivo que varia de laxo areolar a denso irregular. Durante la fase folicular del ciclo estral, caracterizada por una influencia estrogénica dominante, el tejido conjuntivo se torna de tipo laxo areolar, por lo que hay un mayor acumulo de liquido tisular entre las fibras y células que lo constituyen. Por otro lado, durante la fase lútea del ciclo estral, caracterizada por una influencia progestacional dominante, se toma de tipo denso irregular.

En la mucosa del endocérnix de la cerda, cabra, oveja y mujer existen glándulas tubulares que van de simples a ramificadas dependiendo de la etapa del ciclo estral. Asimismo, en la mucosa del endocérnix existen diversas poblaciones celulares que participan activamente en los procesos inmunológicos locales.

Dentro de estos elementos celulares se encuentran: células cebadas, neutrófilos, eosinófilos y células plasmáticas, entre otras.

La capa muscular del CU se localiza por debajo de la lamina propia-submucosa, está constituida por una capa gruesa en sentido circular y una capa longitudinal. Se caracteriza por ser rica en fibras elásticas.

Por último, la capa serosa del CU se compone de tejido conjuntivo laxo areolar (3).

III. Células inmunológicamente relevantes en el útero

Los macrófagos y los linfocitos, así como los neutrófilos, eosinófilos y las células cebadas son grupos celulares que participan en la protección del útero contra las infecciones (13).

El linfocito es la célula central del sistema inmunocompetente; son células redondas u ovoides, que miden entre 7-10 μm de diámetro. Funcionalmente se clasifican en linfocitos B (responsables de la respuesta inmune humoral) y linfocitos T (responsables de la respuesta inmune celular). Morfológicamente no es posible distinguir estas dos poblaciones celulares; sin embargo, existen marcadores de superficie que permiten diferenciarlos. Cuando un linfocito es activado, éste responde dividiéndose y diferenciándose a célula efectora (1,26).

La fagocitosis es uno de los mecanismos de defensa no específico más eficiente con que cuentan los animales pluricelulares. Dicha función es efectuada por dos tipos celulares: los polimorfonucleares (principalmente neutrófilos) y los macrófagos, ambas células mononucleares constituyen el sistema fagocítico mononuclear. Las células del sistema fagocítico mononuclear desempeñan las siguientes funciones: a) inducción

y regulación de la respuesta inmune, b) fagocitosis y destrucción de microorganismos, c) eliminación de desechos.

Los macrófagos fagocitan activamente partículas grandes por lo que son elementos importantes en la presentación de antígenos derivados de microorganismos infecciosos como las bacterias y los parásitos, además son importantes células efectoras para la destrucción de estos microorganismos. Cuando los macrófagos presentan antígenos microbianos a los linfocitos T de tipo cooperadores, estos responden produciendo la citocina interferón gamma (IFN- gamma). A su vez, el IFN-gamma activa a los macrófagos, que se transforman en agresores más eficaces contra los microorganismos.

Los macrófagos presentes en el útero de humano, rata y ratón están distribuidos en todo el estroma endometrial y en el tejido conjuntivo del miometrio. En el ratón, utilizando anticuerpos monoclonales, también se observan macrófagos rodeando a las glándulas endometriales e infiltrando el epitelio luminal durante la etapa que va del estro tardío al diestro. Los macrófagos miometriales general mente presentan un tamaño mayor al de los macrófagos endometriales y se observan frecuentemente por debajo de la serosa uterina (13).

Recientemente se ha informado sobre la existencia de células del tipo presentadoras de antígeno (CPA) en el epitelio y estroma del tracto reproductor femenino de la rata.

Wira y Rossoll (33) efectuaron un estudio en ratas con el propósito de determinar si la etapa del ciclo reproductivo y el tratamiento con estrógenos influyen sobre la capacidad de presentación de antígenos de las células uterinas y vaginales. Para ello incubaron células epiteliales y estromales con ovalbumina (OVA) para posteriormente medir la capacidad de presentación de antígenos a las células T específicas de OVA. El análisis de las células uterinas de ratas intactas durante el ciclo reproductivo

indicó que la presentación de antígenos es controlada hormonalmente debido a que dicha función efectuada por las células epiteliales fue mayor en el día 3 del ciclo, cuando los niveles de estradiol (E2) están elevados. Por su parte, la presentación de antígenos por las células del estroma uterino y de las células vaginales fue menor en el día 3 del ciclo y se incremento en el día 1, cuando los niveles de E2 son bajos. Por otro lado, cuando administraron E2 a ratas ovariectomizadas, la presentación de antígenos por las células epiteliales se incremento mientras que en las células del estroma uterino y vaginal se vio disminuida. En consecuencia, en dicho estudio se demostró la existencia de CPA en el tracto reproductivo; que el útero y la vagina son sitios inductores de la respuesta Inmune y que las hormonas sexuales cumplen un papel fundamental en la regulación de la presentación de antígenos.

Bischof *et al.* (4) notificaron que en el útero de cerdas no gestantes, son los linfocitos T, macrófagos y neutrófilos los tipos celulares predominantes y que la migración y distribución de estas poblaciones celulares en dicho órgano esta notoriamente influenciada por el ciclo estral, por lo que estas células inmunes pueden tener un papel interactivo importante en los cambios celulares cíclicos que ocurren en la estructura y la función del endometrio.

Se ha descrito que la cantidad de macrófagos uterinos en el ratón, se incrementa significativamente durante la gestación. Asimismo, se ha demostrado que en el útero de ratones ovariectomizados y tratados con diferentes dosis de reemplazo de estrógenos o progesterona se observan cambios cuantitativos y distribucionales en la población de macrófagos (37).

A nivel uterino, las células linfoides normalmente pueden encontrarse organizadas de dos maneras: dispersas como células aisladas en el estroma endometrial o formando agregados linfoides.

Estos últimos constituyen estructuras anatómicas normales que se localizan principalmente en la región basal del epitelio endometrial, dentro de lo que se conoce como lámina propia de tejido conjuntivo (30). Dichas estructuras contienen subpoblaciones de linfocitos T del tipo cooperadores (CD4+) y citotóxicos/supresores (CD8+), así como linfocitos B productores de anticuerpos.

Los antígenos de superficie de la membrana de los linfocitos CD4 y CD8 son glucoproteínas que intervienen en el reconocimiento de los antígenos del complejo principal de histocompatibilidad (MHC). Mientras que las células T cooperadoras tienen en su superficie el antígeno CD4 que reconoce a moléculas MHC de la clase II, los linfocitos T citotóxicos tienen al antígeno CD8 que reconoce a moléculas MHC de la clase I (1).

La defensa contra microorganismos extraños (virus, bacterias, etc.) la presentan mecanismos de protección inespecíficos y específicos. Las fases efectoras de ambos mecanismos de inmunidad están mediadas en gran medida por hormonas proteínicas llamadas citocinas.

Los linfocitos T sintetizan diversas citocinas cuya función principal es regular la proliferación y diferenciación de diversas subpoblaciones linfocitarias. Asimismo, producen otras citocinas que participan en la activación y regulación del proceso inflamatorio (26).

IV. El uso de anticuerpos monoclonales para la identificación de subpoblaciones celulares involucradas en la respuesta inmune

En la década de los sesenta se utilizaron por primera vez enzimas como marcadores para evidenciar las uniones antígeno-anticuerpo. Lo anterior se logra al poner en contacto a una enzima con un

sustrato determinado resultando de dicha interacción la formación de un precipitado coloreado que es visible al microscopio óptico. Actualmente con el desarrollo de las técnicas inmunoenzimáticas, basadas en el uso de anticuerpos monoclonales contra antígenos de superficie de membrana y enzimas como marcadores, se ha podido efectuar la caracterización de subpoblaciones de células del sistema inmune asociado a mucosas. Entre las enzimas utilizadas como marcadores se hallan: peroxidasa de rabano picante, fosfatasa alcalina y beta galactosidasa, entre otras.

La técnica de inmunoperoxidasa en sus dos modalidades, directa e indirecta, se utiliza ampliamente en la actualidad. Sin embargo, también se utilizan otras técnicas como el complejo avidina biotina-peroxidasa (ABC) y el complejo peroxidasa-antiperoxidasa (PAP) que resultan ser sistemas muy sensibles. Existen otras variantes de este principio, por ejemplo: unir el anticuerpo con una sonda electrodensa, como el oro coloidal, permite observar la localización del anticuerpo a nivel ultraestructural por medio de un microscopio electrónico (8).

Asimismo, se dispone de la técnica de inmunofluorescencia (TIF) que puede efectuarse en forma directa e indirecta. En la primera se une un colorante fluorescente, como el isotiocianato de fluoresceína (FITC), con el anticuerpo (Ab). El complejo FITCAb se une al antígeno buscado y con lavados posteriores se elimina el exceso de reactivo. Los preparados se observan entonces con microscopios equipados con luz ultravioleta que permiten identificar el antígeno en estudio por medio de la fluorescencia que emite el fluorocromo. En la segunda se requiere contar con una antiglobulina unida a un marcador fluorescente y dirigida contra el anticuerpo primario. Esta técnica tiene la ventaja de incrementar la intensidad y la sensibilidad de la reacción. El microscopio de fluorescencia, aunque es sumamente sensible, tiene la limitante que no permite identificar las estructuras normales no teñidas del tejido o de la célula, por lo que frecuentemente se

dificulta la identificación del sitio anatómico en donde se observa el anticuerpo marcado. Actualmente dicho problema se ha superado con el uso del microscopio fluorescente confocal (1,8).

V. Importancia de las hormonas esteroides sexuales en la inmunidad uterina

A través del tiempo se ha podido comprobar que los esteroides gonadales regulan la respuesta inmune de tipo humoral y celular, ello con base en las siguientes observaciones: a) existe un dimorfismo sexual en la respuesta inmune; b) la respuesta inmune se modifica al gonadectomizar a un individuo y restituirle de manera exógena hormonas esteroides sexuales; c) los órganos responsables de la respuesta inmune poseen receptores específicos para los esteroides gonadales; y d) la respuesta inmune se modifica durante el periodo de gestación, cuando la concentración de hormonas esteroides sexuales se incrementa (11).

Sin embargo, además de que el sistema inmune es regulado en gran medida por los esteroides gonadales, los niveles circulantes de éstos también pueden ser afectados por la función del sistema inmune. Tales interacciones parecen ser mediadas a través del eje hipotálamo-hipófisis-gónada (11).

Los estrógenos inducen el crecimiento del epitelio y estroma endometriales; asimismo, inducen la formación de los receptores de progesterona. La respuesta celular a los estrógenos se inicia al unirse esta molécula con una proteína nuclear, los receptores de estrógenos (21).

El tejido linfoide puede ser considerado como blanco potencial para los estrógenos debido a que estos influyen sobre el grado de proliferación y funcionalidad de estas células (30). En relación con lo anterior, se ha descrito en el endometrio humano la presencia

de una población de células linfoides positivas al receptor de estrógenos en los agregados linfoides endometriales.

1. A nivel de la inmunidad humoral uterina, durante el ciclo estral

Actualmente se ha avanzado en el conocimiento sobre el mecanismo por el cual las Igs secretadas en las mucosas participan en la protección local contra infecciones bacterianas y virales (19, 29).

La presencia de células plasmáticas en el endometrio puede deberse a la estimulación antigénica de linfocitos *in situ* o a la migración de células precursoras localizadas en sitios distantes (19). En diversos trabajos se ha señalado la existencia en las mucosas de sitios inductores y efectores de la respuesta inmune, los cuales funcionan en respuesta a un estímulo antigénico.

Se ha informado que las hormonas sexuales esteroideas inducen variaciones en la cantidad de células plasmáticas (CP) endometriales en diversas especies. En la rata, la secreción de IgG y de IgA es máxima en el proestro cuando la concentración de estrógenos es máxima. Asimismo, los estrógenos aumentan la respuesta inmune humoral en el útero de ratón (34, 35, 36). Contrariamente en la yegua, el número de células plasmáticas tiende a ser mayor durante la fase lútea, cuando la concentración plasmática de progesterona es elevada (22).

Hussein *et al.* (14) notificaron una escasa cantidad de células plasmáticas en oviducto, útero, cervix y vagina de cerda, siendo las células sintetizadoras de IgG el tipo predominante. Por otro lado, el número de células plasmáticas varió con la porción anatómica estudiada y con la etapa del ciclo estral en que se encontraban los animales estudiados, siendo en la etapa de estro donde se observó un incremento en el número de CP, mientras que durante el diestro los conteos celulares fueron bajos.

Lavielle *et al.* (17) efectuaron un estudio histoquímico en los segmentos craneal, medio y caudal del cuello uterino (CD) de cerdas adultas en fase folicular y lútea del ciclo estral con el propósito de cuantificar y describir el patrón de distribución de las células plasmáticas totales (CPT) en dichas porciones del CD y determinar el posible efecto de la fase del ciclo estral sobre esta población celular. La mayor cantidad de CPT se encontró en los segmentos craneal y medio en ambas fases del ciclo estral, lo que sugiere que la capacidad de síntesis local de inmunoglobulinas por el endocervix de la cerda es mayor con respecto al segmento caudal del CD. Respecto de la fase del ciclo estral, el promedio de CPT fue mayor durante la fase lútea, en comparación con los resultados obtenidos para la fase folicular.

Los resultados obtenidos en dichos estudios apoyan lo considerado por otros autores, en cuanto a que las variaciones cíclicas registradas en la concentración de las hormonas sexuales a nivel plasmático y tisular modifican el comportamiento de algunas subpoblaciones celulares que participan en la respuesta inmune. Estas variaciones de tipo cíclico registradas en el número de células inmunocompetentes del tracto reproductor femenino lo hacen único entre las superficies mucosales del organismo.

Lander Chacin *et al.* (16) efectuaron un estudio en vacas, con el propósito de conocer hasta donde los cambios cíclicos registrados en la función inmune del útero son los responsables del incremento en la susceptibilidad del útero a la infección en etapa de diestro; asimismo, evaluaron el papel del 17 β E2 y de la progesterona en este proceso. En los resultados obtenidos de sus experimentos, no se encontraron evidencias que indiquen que la migración o actividad de los leucocitos polimorfonucleares uterinos disminuya de manera significativa durante el diestro o después del tratamiento con progesterona, de vacas ovariectomizadas.

2. A nivel de la inmunidad celular uterina, durante el ciclo estral

La respuesta inmune de tipo celular también es influenciada por las hormonas esteroides sexuales. El tratamiento de ratones hembra en etapa neonatal con el compuesto estrogénico diethylstilbestrol inhibe el desarrollo de los linfocitos T inmunocompetentes de la subclase cooperadora, pero no tiene efecto sobre la producción de células T supresoras (II).

Se ha informado que la depresión de la respuesta inmune celular debido al efecto estrogénico tiende a incrementar la mortalidad en cobayos del sexo femenino y masculino. Por otra parte, en ratones de ambos sexos infestados con el protozooario *Toxoplasma gondii*, la castración incrementa la resistencia a dicha infestación.

Tomando en cuenta que la castración genera una disminución en la concentración de las hormonas esteroides sexuales circulantes, diversos estudios sugieren que los estrógenos deprimen la función de las células T y que la disminución drástica en los niveles endógenos de estas hormonas, generada por la castración, estimula la respuesta inmune mediada por células (11).

Lee *et al.* (18) al utilizar un grupo de anticuerpos monoclonales estudiaron las subpoblaciones de linfocitos presentes en el epitelio y en el estroma basal uterinos de ovejas en distintas etapas del ciclo estral. Un hallazgo sorprendente fue que la mayoría de los linfocitos presentes en el epitelio uterino y en las glándulas tubulares del endometrio pertenecieron a una subpoblación linfocítica (única que expresó el antígeno CD45R, negativo para las moléculas principales de histocompatibilidad (MHC) clase II. La subpoblación linfocítica granular CD45R puede ser equivalente a las células "natural Killer" descritas en el ratón y el hombre, y puede tener un papel importante en la inmunidad local del tracto reproductor femenino.

Por otro lado, Vander- Wielen y King (34) informaron que el número de linfocitos presentes en el epitelio uterino de novillas, no se modifica de manera significativa a lo largo del ciclo estral y que durante el periodo de gestación temprana se observa una disminución gradual en la población de estas células en la medida en que avanza la gestación.

VI. Inmunidad uterina durante el periodo de gestación

Los incrementos que ocurren durante la gestación en los niveles circulantes de hormonas esteroides sexuales modifican en forma notoria la respuesta inmunológica. Se ha propuesto que una de las funciones de la progesterona (P4) durante la gestación es la de inhibir la respuesta inmunológica dirigida contra el feto (12).

Se han implantado homoinjertos de piel en útero de ratas gestantes y no gestantes y se ha observado que la respuesta inmune mediada por células está claramente deprimida durante el embarazo. En este sistema, el abatimiento de la respuesta inmune celular es dependiente de incrementos en las combinaciones progesterona-estrona.

Actualmente se estudia el efecto que pudiera tener la P4 sobre las subpoblaciones linfocitarias del útero. Se ha propuesto que a nivel uterino la P4 puede inducir la secreción de sustancias que inhiben la proliferación de los linfocitos. No obstante que durante el embarazo el feto es protegido de la respuesta inmunológica materna, existen barreras que evitan el contacto entre el feto y los agentes infecciosos.

La glándula metrial (GM) es un tejido uterino transitorio que se desarrolla cerca de la placenta en roedores pocos días después de la implantación, se ha pensado que esta involucrada en la inmunología del embarazo.

En ratones gestantes se ha demostrado que la GM contiene una población numerosa de células sintetizadoras de una proteína formadora de poros, denominada perforina o citolisina, que esta presente en los gránulos citoplásmicos de linfocitos T citotóxicos y en células del tipo agresoras naturales (38). Dichas células sintetizan grandes cantidades de esta proteína citolítica, esto sugiere que dicho fenómeno estaría bajo el control de las hormonas que participan en la gestación. Por otro lado, se piensa que la perforina es un elemento importante que permite la culminación normal de la gestación debido a que forma parte de los mecanismos de protección fetal contra infecciones virales (38).

En la oveja, el principal grupo de linfocitos presentes en el epitelio endometrial uterino es el que presenta el antígeno de superficie CD45R+; son células que podrían ser representativas de una población similar a las agresoras naturales. Al día 19 de gestación, el número de células CD45R+ en el endometrio es ligeramente mayor en el lado ipsilateral al producto, posteriormente ocurre una disminución de los linfocitos en las regiones del endometrio que se unen con la placenta cotiledonaria fetal que forman los placentomas (18).

VII. Perspectivas en medicina veterinaria

En contraste con la amplia gama de vacunas inyectables de que se dispone en nuestros días, la vía de inmunización no parenteral a pesar de su potencial utilidad aún es poco usada en medicina veterinaria y humana, lo que resulta paradójico tomando en cuenta que la mayoría de las enfermedades infecciosas se inician a nivel de superficies mucosas que representan un área extensa de exposición a patógenos. Por lo anterior, actualmente se busca lograr inducir respuestas inmunes de tipo humoral o celular a nivel

de las superficies mucosales que en diversas condiciones son el sitio de entrada para agentes infecciosos (19).

Mediante estudios efectuados en diversas especies, incluyendo la humana, actualmente se sabe que el endometrio es un sitio en el que la respuesta inmune es posible, prueba de ello es que los anticuerpos mucosales del isotipo IgA provienen principalmente de la síntesis local y no de la circulación.

En la medida en que se avance en su conocimiento se podrán desarrollar métodos inmunoproliféricos efectivos contra las enfermedades infecciosas que afectan la función reproductiva y, en consecuencia, ocasionan grandes pérdidas económicas en la producción pecuaria.

La información de que se dispone en la actualidad, en cuanto al impacto (positivo o negativo) que tienen las concentraciones de hormonas esteroides sexuales sobre los niveles de inmunidad de la mucosa uterina, no permite extrapolar con facilidad los resultados de una especie animal a otra, ello debido a que en algunos casos estos son contradictorios. Sin embargo, es indiscutible el papel inmunorregulador de las hormonas sexuales esteroides.

Agradecimientos

El primer autor agradece a la FMVZ de la UNAM el apoyo recibido para efectuar estudios de Doctorado en Ciencias Fisiológicas en el CINVESTAV-IPN.

Referencias

1. Abbas, A.K., Lichtman, A.H. y Pober, J.S.: Inmunología celular y molecular. *Interamericana McGraw-Hill*. Madrid, España, 1995.
2. Ahmed, S.A., Penhale, W.J. and Talal, N.: Sex hormones, immune responses, and autoimmune diseases. *Am. J. Pathol.* 121: 531-551, 1985.
3. Banks, W.J.: Histología veterinaria aplicada. *Manual moderno*. México, D.P., 1986.
4. Bischof, R.J., Brandon, M.R. and Lee, C.S.: Studies on the distribution of immune cells in the uteri of prepubertal and cycling gilts. *J. Reprod. Immunol.* 26: 111-129, 1994.
5. Childs, G. and Unabia, G.: Application of the avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) method to the light microscopic localization of pituitary hormones. *J. Histochem. Cytochem.* 30: 713-716, 1982.
6. De, M. and Wood, G.W.: Influence of oestrogen and progesterone on macrophage distribution in the mouse uterus. *J. Endocrinol.* 126: 417-424, 1990.
7. Del Rey, P.G.: Importancia inmunitaria de las mucosas en la reproducción humana. En: *Inmunología de las mucosas*. G. Acosta y M. Cruz, L (Eds.), *Atelier Producciones*, México, D.P., pp. 119-126, 1992.
8. Enciso, J.: Patología molecular: aspectos básicos. *Avances en Ciencias Veterinarias* 10: 19-26, 1995.
9. Garcá, T.F. y Ocampo, L.A.: Interacciones entre los sistemas inmunitario y gonadal. *Ciencia* 42: 155-169, 1991.
10. Gottshall, S.L. and Hansen, P.J.: Regulation of leucocyte subpopulations in the sheep endometrium by progesterone. *Immunology* 76: 636-641, 1992.

11. Grossman, C.J.: Interactions between the gonadal steroids and the immune system. *Science* 227: 257-261, 1985.
12. Hogarth, P.J.: Reproduction and immunity in the female.
En: *Immunological aspects of mammalian reproduction*. Praeger, NY, USA, pp 50-82, 1982.
13. Hunt, J.S.: Immunologically relevant cells in the uterus. *Biol. Reprod.* 50: 461-466, 1994.
14. Hussein, A.M., Newby, T.J. and Bourne, F.J.: Immunohistochemical studies of the local immune system in the reproductive tract of the sow. *J Reprod. Immunol.* 5: 1-15, 1983.
15. Hussein, A.M.: Bovine uterine defense mechanisms: A review. *J Vet. Med. B.* 36: 641-651, 1989.
16. Lander Chacin, M.F., Hansen, P.J. and Drost, M.: Effects of satege of the estrous cycle and steroid treatment on uterine immunoglobulin content and polymorphonuclear leukocytes in cattle. *Theriogenology* 34: 1169-1184, 1990.
17. Lavielle, R.E., Pérez, M.M., Hernández, G.R. y Martínez, M.J.: Cuantificación de células plasmáticas en cuello uterino de cerda, en fase folicular y lútea del ciclo estral. *Vet. Mix.* 25: 29-31, 1994.
18. Lee, C.S., Gogolin-Ewens, K. and Brandon, M.R.: Identification of a unique lymphocyte subpopulation in the sheep uterus. *Immunology* 63: 157-164, 1988.
19. Mestecky, J.: The common mucosal immune system and current strategies for induction of immune responses in external secretions. *J Clin. Immunol.* 7: 265-276, 1987.
20. McDermott, M.R., Clark, D.A. and Bienenstock, J.: Evidence for a common mucosal immunologic system. *J. Immunol.* 124: 2536-2539, 1980.
21. Mc Donald, L.E. and Pineda, M.H.: Veterinary endocrinology and reproduction. Fourth edition. *Lea & Febiger*. Philadelphia, USA, 1989.

22. Mitchell, G., Liu, I.K., Perryman, L.E., Stabenfeldt, G. and Hughes, J.P.: Preferential production and secretion of immunoglobulins by the equine endometrium: a mucosal immune system. *Equine Vet. J.* 32: 161-168, 1982.
23. Murdoch, A.J., Buckley, C.H. and Fox, H.: Hormonal control of the secretory immune system of the human uterine cervix. *J. Reprod. Immunol.* 4: 23-30, 1982.
24. Pung, O.J. and Luster, M.I.: *Toxoplasma gondii*: decreased resistance to infection in mice due to estrogen. *Experimental Parasitology*, 61: 48-56, 1986.
25. Reyes, G.M. y García, T.F.: La importancia de la interleucina 6 como mediador de las interacciones neuroendocrino-inmunológicas. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*. XXVII: 333-346, 1993.
26. Santos, A.L.: Vida y muerte del linfocito B. *Ciencia y Desarrollo*. 125: 23-29, 1995.
27. Segerson, E.C., Matterson, P.M. and Gunssett, F.C.: Endometrial T lymphocyte subset infiltration during the ovine estrous cycle and early pregnancy. *J Reprod. Immunol.* 20: 221-236, 1991.
28. Stanchev, P., Rodríguez-Martínez, H., Edqvist, L.E. and Eriksson, H.: Characterization of uterine sex steroid receptors in the pig and their variation during the oestrous cycle. *J. Steroid. Biochem.* 35: 689-699, 1990.
29. Sullivan, D.A. and Wira, C.R.: Mechanisms involved in hormone regulation of immunoglobulins in the rat uterus. I. Uterine immunoglobulin response to a single estradiol treatment. *Endocrinol.* 112: 260-268, 1983.
30. Tabibzadeh, S.S. and Satyaswaroop, P.G.: Sex steroid receptors in lymphoid cells of human endometrium. *Am. J. Clin. Pathol.* 91: 656-663, 1989.

31. Vander Wielen, A.L. and King, G.J.: Intraepithelial lymphocytes in the bovine uterus during the oestrus cycle and early gestation. *J. Reprod. Fert.* 70: 457-462, 1984.
32. Watson, E.D. and Stokes, C.R.: Plasma cell numbers in uteri of mares with persistent endometritis and in ovariectomised mares treated with ovarian steroids. *Equine Vet. J.* 20: 424-425, 1988.
33. Wira, C.,R. and Rossoli, R.M.: Antigen presenting cells in the female reproductive tract: Influence of the estrous cycle and estradiol on uterine and vaginal antigen presentation. *Eighth International Congress of Mucosal Immunology*. San Francisco, CA. USA, 1995.
34. Wira, C.R. and Sandoe, C.P.: Sex steroid hormone regulation of IgA and IgG in rat uterine secretions. *Nature* 268: 534-536, 1977.
35. Wira, C.R. and Sandoe, C.P.: Hormonal regulation of immunoglobulins: Influence of estradiol on immunoglobulins A and G in the rat uterus. *Endocrinology* 106: 1020-1026, 1980.
36. Wira, C.R. and Stern, J.E.: Endocrine regulation of the mucosal immune system in the Female reproductive tract. En: *Hormones and fetal pathophysiology*. J.R. Pasqualini y R. Scholler (Eds.), *Marcel Dekker*, NY USA, pp. 343-367, 1992.
37. Zheng, L.M., Liu, C., Ojcius, D.M. and Young, J.D.: Expression of lymphocyte perforin in the mouse uterus during pregnancy. *J. Cell Sci.* 99: 317-323, 1991.