



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Estudios Superiores  
"Cuautitlán"



14  
20j-

INMUNOLOGIA DE LA REPRODUCCION  
HUMANA

TESIS CON  
FALLA DE CREDITO

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

**QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO**

P R E S E N T A ,

**HUGO ELKIN CILIA OLMOS**

DIRECTOR DE TESIS,  
Q.F.B. Idalia Avila Miyazawa



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**INDICE :****GLOSARIO**

RESUMEN.....	01
INTRODUCCION.....	02
OBJETIVOS.....	06
1 GENERALIDADES DEL SISTEMA INMUNE Y OBSTETRICIA.....	07
1.1 *RESPUESTA INMUNE Y SUS COMPONENTES.....	09
1.2 *INMUNIZACION.....	13
1.3 *LOS GAMETOS.....	15
1.4 *DESARROLLO EMBRIONARIO.....	19
2 INMUNOLOGIA DE LOS GAMETOS Y SU AMBIENTE.....	27
2.1.0 *ANTIGENOS ESPERMATICOS.....	27
2.1.1 *ANTIGENOS DE GRUPO.....	28
2.1.2 *ANTIGENOS DE HISTOCOMPATIBILIDAD. (HLA).....	28
2.1.3 *OTROS ANTIGENOS.....	29
2.2.0 *INMUNOLOGIA DEL PLASMA SEMINAL.....	33
2.2.1 *ANTIGENICIDAD.....	33
2.2.2 *EFECTO INMUNOSUPRESOR.....	36
2.3.0 *ANTIGENOS OVULARES.....	40
2.4.0 *INMUNOLOGIA DEL TRACTO REPRODUCTOR FEMENINO.....	43
3 CONCEPCION Y DESARROLLO DEL PRODUCTO.....	46
3.1 *INMUNOLOGIA DE LA INTERACCION ENTRE GAMETOS.....	46
3.2 *INMUNOLOGIA DEL CONCEPTO.....	57
3.3 *FACTORES INMUNOLOGICOS QUE PERMITEN EL EMBARAZO.....	63
3.4 *ESTADO INMUNOLOGICO DURANTE EL EMBARAZO.....	73
4 CONTROL INMUNOLOGICO DE LA NATALIDAD.....	76
4.1.0 *CONTRACEPTIVOS.....	77
4.1.1 *ANTICUERPOS CONTRA ESPERMATOZOIDE.....	77
4.1.2 *ANTICUERPOS CONTRA EL OVULO.....	83
4.2.0 *ABORTIVOS.....	88
4.2.1 *NO SELECTIVOS.....	88
4.2.2 *SELECTIVOS.....	92
DISCUSION.....	95

**BIBLIOGRAFIA**

## INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

### TABLAS

1 COMPONENTES DEL SISTEMA INMUNE.....	08
2 CARACTERISTICAS DE LAS INMUNOGLOBULINAS.....	11
3 ANTIGENOS SOBRE EL ESPERMATOZOIDE.....	33
4 EFECTOS DEL PLASMA SEMINAL SOBRE LAS FUNCIONES INMUNES.....	37
5 ANTIGENOS SOBRE LOS GAMETOS Y EL SINCICIOTROFOBLASTO.....	58
6 ALTERNATIVAS INMUNOLOGICAS AL CONTROL NATAL.....	77

### FIGURAS

01 ESTRUCTURA DE LAS INMUNOGLOBULINAS.....	12
02 EL ESPERMATOZOIDE.....	16
03 EL OVULO.....	18
04 CAMBIOS HORMONALES DURANTE EL CICLO MENSTRUAL.....	20
05 LOS GAMETOS DEL RATON.....	21
06 EL PROCESO DE LA FERTILIZACION.....	23
07 EFECTO DE LA REACCION DE ZONA.....	25
08 EFECTO DEL PLASMA SEMINAL SOBRE CELULAS ASESINAS NATURALES.....	38
09 CAMBIOS EN LAS INMUNOGLOBULINAS DURANTE EL CICLO MENSTRUAL.....	38
10 MECANISMO PARA LA FORMACION DE ANTICUERPOS ANTI ESPERMATOZOIDE...53	
11 PRECIPITACION DE LA ZONA PELUCIDA POR ANTICUERPOS ANTI ZONA.....54	
12 LA PRECIPITACION DE LA ZONA PELUCIDA EN LA IMPLANTACION.....55	
13 EFECTO DE COMPARTIR ANTIGENOS HLA EN LA REPRODUCCION.....68	
14 MECANISMO DE REGULACION POR LA RED IDIOTIPO-ANTI IDIOTIPO.....70	

## GLOSARIO

**ABORTIVO** Sustancia u objeto capaz de provocar el aborto o interrupción del embarazo.

**ACROSDOMA** Es la parte más anterior del espermatozoide, detrás de la cual se encuentra el núcleo. El acrosoma contiene enzimas que permiten al gameto penetrar la zona pelúcida ovular.

**ANTIGENO** Sustancia que puede reaccionar con las moléculas de anticuerpos.

**CELULA GERMINAL** Gameto.

**CGH o hCGH** Iniciales en inglés para la Hormona Gonadotrofina Coriónica humana, hormona elaborada por el concepto indispensable para la continuación del embarazo.

**CITOTROFBLASTO** Capa de células que forman la pared interna del trofoblasto.

**CONCEPTO** Producto de la concepción, éste término involucra tanto al embrión (posteriormente al feto) como a las membranas anexas.

**CONTRACEPTIVO** Anticonceptivo, es decir, sustancia u objeto que evita la concepción de un nuevo ser.

**CUMULO OOFORO** Matriz de células en la que se encuentran embebidos el óvulo con la zona pelúcida y la corona radiada.

**DECIDUA** Tejido endometrial regenerado que se forma en el útero una vez que el concepto se ha implantado.

**ESTERILIDAD** Condición en la que existe incapacidad para concebir un nuevo ser. Puede presentarse indistintamente en cualquiera de los miembros de una pareja o incluso en ambos, y puede ser temporal o permanente.

**FSH** Hormona foliculo estimulante. Esta hormona, cuya concentración se incrementa al final de un ciclo menstrual, es el estímulo para la maduración de los folículos ováricos.

**GAMETO** Célula que al unirse y fusionarse con la contraparte (el gameto de un individuo de la misma especie pero del sexo complementario) dará origen a un nuevo ser. El gameto femenino es el óvulo y el masculino el espermatozoide.

**IDIOPATICO** De etiología desconocida, se aplica a las enfermedades cuya causa se desconoce.

**INFERTILIDAD** Condición en la que el organismo de una mujer es incapaz de llevar a término un embarazo.

**INMUNOGENO** Sustancia (viva o no) que puede ser reconocida por los elementos del sistema inmune de un organismo como ajena a él, induciendo una respuesta inmune.

**LH** Hormona luteinizante es la encargada de la ovulación o liberación del óvulo maduro, con lo cual el resto del folículo se convierte en un cuerpo lúteo.

**MHC** Complejo o Sistema Principal de Histocompatibilidad, conjunto de genes cuyos productos controlan el reconocimiento antigénico, la producción de anticuerpos, la proliferación linfocítica, la citotoxicidad y la supresión de la respuesta inmunitaria. En el hombre el producto de la codificación de genes del MHC son los HLA (Antígenos de los Leucocitos Humanos). Se utiliza las siglas en inglés debido a su gran difusión mundial.

**PROGESTERONA** Hormona secretada por el cuerpo lúteo durante la fase secretoria del ciclo menstrual. Durante el embarazo por dicho cuerpo y por la placenta. Es necesaria para el mantenimiento del embarazo.

**SINCICITROFBLASTO** Es la estructura fetal más externa, se encuentra expuesta a la circulación materna.

## \* RESUMEN

El Sistema Inmune o Inmunitario tiene como función primordial mantener la integridad física del individuo a través de la eliminación de las sustancias extrañas y de organismos potencialmente patógenos. Dicho sistema se conforma con elementos celulares y humorales y se encuentra disperso por casi todo el cuerpo.

El funcionamiento adecuado del Sistema Reproductor es esencial para la continuidad de las especies. En humano y en otras especies, los gametos masculino y femenino poseen antígenos específicos y antígenos compartidos con otras células. Estos antígenos normalmente no entran en contacto con el Sistema Inmune, por lo que, en caso de que esto suceda, pueden desencadenar una respuesta inmune con producción de anticuerpos en su contra. Dicha respuesta es capaz de interferir en la unión de ambos gametos y/o en el desarrollo normal del producto.

Durante el embarazo normal, el Sistema Inmune materno se ve modificado en algunas de sus funciones. Se piensa que esto, junto con otros factores como el hecho de que el tejido fetal expuesto a dicho sistema presenta una antigenicidad peculiar, permite la continuación a término de la gravidez.

Los anticuerpos inducidos contra los gametos, el concepto o las hormonas que participan en los procesos reproductivos, también pueden impedir la fertilización o la continuación a término del embarazo. El estudio de dichos anticuerpos, sus aplicaciones y consecuencias constituye en la actualidad un tema de interés mundial en la búsqueda de métodos para controlar la natalidad.

## INTRODUCCION :

El sistema reproductor y el sistema inmune son dos de los sistemas más importantes en los vertebrados. El sistema reproductor, permite la continuidad de la especie y, en algunos casos, el mejoramiento de ella. La etapa reproductiva es la etapa fisiológica culminante en la vida de casi todas las especies, y es de especial interés en aquellas dedicadas a la producción, por ejemplo la ganadera o la pecuaria, en la cual no sólo interesa, para fines de producción, incrementar el número, sino alguna característica ventajosa también. En el ser humano, siendo el primer miembro de la naturaleza capaz de modificarla, y en su calidad de ser racional, la reproducción ha sido condicionada por factores biológicos y también por diversos factores económicos y sociales tanto del individuo como de su comunidad y país. Considerando sobre todo que nuestra sociedad sigue sustentada sobre la base de la familia, la reproducción en el hombre es también un asunto de gran importancia.

La reproducción debe considerarse un paso importante en la realización del individuo y esencial en la formación de un nuevo grupo familiar, y no como la simple consecuencia de una respuesta fisiológica. El hombre y la mujer no deben ser sólo engendadores de más hombres y más mujeres, sino procreadores de mejores hombres y mejores mujeres.

En el hombre la reproducción es un ejemplo evidente de las grandes contradicciones en que ha caído nuestra especie, ya que, al igual que en el aspecto económico hay quienes deben más de lo que pueden pagar y quienes tienen más de lo que pueden gastar; así también mientras que por un lado surgen diversas instituciones y organismos oficiales o privados, nacionales (como el Consejo Nacional de Población <CONAPO>, y la Asociación Mexicana para la Planificación Familiar, a.c. <MEXFAM>) o internacionales (como la International Planned Parenthood Federation <IPPF> dedicados a promover la difusión y optimización de los métodos de control natal; por otro lado surgen también diversas agrupaciones dedicadas a investigar cómo hacer realidad las aspiraciones de parejas infértiles o estériles, cada



grupo invirtiendo recursos para llegar lo más lejos posible, en sentidos opuestos. Es así como los diferentes organismos oficiales invierten grandes sumas en la investigación y métodos de control natal, mientras que, por otro lado, se calcula que durante 1987 las parejas con problemas de fertilidad invirtieron más de mil millones de dólares en los servicios de infertilidad, tan sólo en la Unión Americana [Halpern, Sue, 1989]. Como dijera Jardiel Poncela: "Todos están inconformes con lo que son y han logrado, todos creen tener la razón en un momento histórico que se caracteriza precisamente por la falta de razón de todos".

El sistema inmune, cuya función primordial es mantener la integridad del cuerpo en todo momento, es también esencial en los vertebrados, debido a que les permite sobrevivir en un ambiente considerablemente hostil en cuyo entorno permite al organismo reconocerse bioquímicamente a sí mismo, diferenciándose de una variedad aparentemente ilimitada de sustancias extrínsecas [Gordon, 1974]. De esta manera, el organismo puede montar una respuesta que lo defiende contra las agresiones infecciosas y contra las proliferaciones malignas ya que también reconoce a la parte de sí mismo que ha ido degenerando [Bach, 1983].

A diferencia del sistema reproductor que se encuentra anatómicamente delimitado, excepto su efecto hormonal, el sistema inmune se encuentra esparcido por todo el organismo, con las contadas excepciones de los sitios inmunológicamente aislados como el encéfalo y los testículos que son protegidos por las barreras Hemato - Tisulares como la Hemato - Testicular [Stewart, Sell, 1981]. El sistema inmune es semejante al sistema endócrino en el sentido de que sus componentes circulantes son capaces de actuar en sitios muy alejados de su lugar de origen [Katz, S., 1985].

En años recientes ha surgido un creciente interés por conocer la relación que existe entre el sistema inmune y el sistema reproductor, se han creado diversas asociaciones, como la International Coordinator Comittee for the Immunology of Reproduction, se publican revistas como el Journal Reproductive Immunology, y se organizan diversos simposios anuales. Así ha ido surgiendo la Inmunología de la

Reproducción, como una rama de constantes hallazgos científicos. Su campo de investigación se basa sobre la evidencia de estudios básicos y clínicos de que los tejidos reproductivos expresan moléculas únicas que pueden inducir una respuesta inmune conduciendo a la infertilidad [Anderson, D. J., 1987].

Los puntos de mayor interés en la interacción inmunidad - reproducción han sido los siguientes:

- \*El semen es una sustancia extraña presente en el cuerpo de la mujer;

- \*La fecundación implica la interacción de dos células vivas histoincompatibles;

- \*El producto en desarrollo posee antígenos de trasplante paternos, lo que lo hace semejante a un semi-aloinjerto en la madre;

- \*La implantación del embrión es semejante a la invasión del tejido conectivo uterino por parte de un organismo ajeno [Pavia, C. S., 1985].

Sin embargo, en la mayoría de los casos y a pesar de todos los desafíos que el proceso reproductivo representa para el sistema inmune, la reproducción se lleva a cabo sin que haya una respuesta inmune que lo estorbe.

Los relativamente pocos casos en que el sistema inmune interfiere la reproducción han despertado un especial interés, pues se ha supuesto una etiología inmunológica en un número significativo de parejas infértiles sin otra causa aparente que la presencia de anticuerpos contra espermatozoide en uno o ambos miembros. Se sabe que aproximadamente el 75% de las pacientes con esterilidad primaria tenían aglutininas séricas contra el espermatozoide [Menge, A.C., 1982] y que un número considerable de los hombres estériles tienen autoanticuerpos contra dicho gameto [Rumke, 1974; Mellinger, B., 1987; Shulman, S., 1986].

Los hallazgos realizados al tratar de remediar los proceso de infertilidad inmunologica, paralela y paradójicamente han sugerido una variedad de posibilidades de controlar la natalidad en las parejas fértiles [Standley C., 1984], como una alternativa a los inconvenientes que presentan los métodos actualmente en uso

[Henderson, C.J., 1988; Escuder, C.1938; Rodríguez-L., M., 1938; Goldberg, 1986; Shivers, 1974], y como una respuesta al incremento acelerado de la población entre los grupos económica y socialmente desfavorecidos.

El control natal, mal entendido o disfrazado de planificación familiar, ya que éste término mucho más amplio implica precisamente la consideración y planeación consiente y suficientemente anticipada de todos los aspectos necesarios para la formación, sustento y desarrollo adecuado de una familia y no sólo el número de hijos en ella, se ha ido convirtiendo en un asunto de preocupación constante, lo que ha requerido modificar la legislación en que no se consideraba el tema. Así, ahora en México el Reglamento de Prestación de Servicios Médicos [Diario Oficial de la Federación, 1986] establece que: "Corresponde a la Secretaría de Salud dictar normas técnicas para la prestación de servicios básicos de salud en materia de planificación familiar" por su parte, la Ley General de Salud [Diario Oficial de la Federación, 1984] establece que "Los servicios que se prestan en materia de planificación familiar constituyen un medio para el ejercicio de toda persona a decidir de manera libre e informada respecto al número y espaciamiento de sus hijos"; también menciona: "La planificación familiar, principalmente la que se dirija a menore y adolescentes, tiene carácter prioritario", en tanto que el reglamento dice: "Será obligación de los sectores público, social y privado proporcionar de manera gratuita dentro de sus instalaciones los servicios en que se incluyan información, orientación y motivación respecto a la planificación familiar". De esta manera aumenta la influencia del gobierno y la sociedad en una decisión de responsabilidad exclusiva de la pareja.

Ante todo lo anterior, resulta ilustrativo e importante analizar con la información disponible hasta el momento la influencia del sistema inmune sobre el sistema reproductor; los puntos en que aquél interfiere a éste impidiendo la fertilidad; y la manera de inducir a voluntad dicha interferencia como alternativa en el control natal, todo lo cual es, a grandes rasgos, el contenido y propósito del presente trabajo.

**OBJETIVOS:**

\* REVISAR LOS ASPECTOS INMUNOLOGICOS DE LA REPRODUCCION HUMANA, PARTICULARMENTE LOS RELACIONADOS CON LOS GAMETOS Y SU ENTORNO, Y CON LA INTERACCION MATERNO - FETAL;

\*ANALIZAR LAS APLICACIONES DEL EFECTO PRODUCIDO POR EL SISTEMA INMUNE SOBRE EL SISTEMA REPRODUCTOR COMO ALTERNATIVAS EN EL CONTROL NATAL.

## 1 GENERALIDADES DEL SISTEMA INMUNE Y OBSTETRICIA.

El ambiente que rodea al hombre es, en cierta forma, semejante a una jungla abundante en invisibles enemigos entre los que se puede mencionar bacterias, virus, hongos y parásitos. Esta variedad de organismos microscópicos, algunos de ellos potencialmente dañinos o incluso letales, tiene como blanco-objetivo el cuerpo humano y el de otras especies que representa una fuente ambulante de las condiciones que ellos requieren para sobrevivir, desarrollarse y reproducirse. Debido a esto, el hombre se encuentra constantemente bajo el ataque de estos voraces adversarios que tratan de invadir cuerpo entrando a través de la piel, ojos, nariz, oído o boca. Afortunadamente la mayoría de ellos fallan en su intento al ser rechazados por las barreras naturales de la piel, destruidos por los bactericidas naturales presentes en sudor, saliva y lágrimas, disueltos en los ácidos estomacales, o atrapados en el pegajoso moco de nariz y garganta y posteriormente expulsados en un estornudo o al toser [Jaroff, 1988].

Sin embargo, debido a la persistencia de éstos organismos, ocasionalmente algunos de ellos vencen las barreras externas y penetran a la sangre y a los tejidos donde se multiplican a un ritmo alarmante para luego empezar a destruir las células vitales del cuerpo. Estos invasores se encuentran entonces con uno de los sistemas biológicos más increíbles y complejos, es decir, el Sistema Inmune Humano. Dentro del cuerpo, un grupo de células altamente especializadas, reguladas por docenas de proteínas, lanzan una interminable batalla contra los organismos extraños con tal habilidad y precisión que la enfermedad es relativamente rara en el ser humano [Jaroff, 1988]

La sangre y los tejidos constantemente están siendo monitoreados por "células vigilantes" buscando señales del enemigo. Estas células engloban cualquier material extraño al organismo, ya sea vivo o no, es decir, partículas de polvo, contaminantes, microorganismos e incluso células del propio cuerpo que están dañadas o infectadas. Más adelante hablaremos de éstas "células vigilantes", llamadas propiamente fagocitos. Otras células (linfocitos T cooperadores) dirigen la producción de anticuerpos y de células asesinas diseñadas para atacar y destruir un tipo particular de invasor. Algunas de éstas, alertadas contra células propias que se han vuelto cancerosas, pueden aniquilarlas también [Jaroff, 1988].

Con tan especializadas armas, el sistema inmune que funciona adecuadamente es una formidable barrera contra la enfermedad; pero cuando el sistema está debilitado por alguna enfermedad anterior, o por la edad, por ejemplo, el cuerpo se vuelve más vulnerable tanto al cáncer como a las enfermedades infecciosas. Si el sistema inmune reacciona equivocada o exageradamente, puede causar alergias y otros problemas serios llamados "Enfermedades Autoinmunes" [Jaroff, 1988].

PRINCIPALES COMPONENTES DEL SISTEMA INMUNE	
CELULARES	NO CELULARES
FAGOCITOS	COMPLEMENTO
MACROFAGOS	
POLIMORFONUCLEARES	
LINFOCITOS	INMUNOGLOBULINAS
T CITOTOXICOS	Ig A
T COOPERADORES	Ig D
T SUPRESORES	Ig E
B	Ig G
C. PRODUCTORAS DE ANTICUERPOS	Ig M
CELULAS DE MEMORIA	
CELULAS ASESINAS NATURALES	INTERLEUCINAS

Tabla 1.

Para comprender la manera en que todo este mecanismo funciona, es necesario conocer primeramente los componentes que participan en él (tabla 1) y el papel que desempeñan, lo cual se explica a continuación.

\* RESPUESTA INMUNE Y SUS COMPONENTES.

\* FAGOCITOS : Los microorganismos, ya sea vivos o muertos, y otros cuerpos extraños que penetran al cuerpo se encuentran con células llamadas fagocitos, las que simplemente las engullen y digieren, aunque no puedan degradar a algunos de ellos. Estas células son los monocitos, neutrófilos y macrófagos y además tienen la capacidad de secretar sustancias que dilatan los vasos sanguíneos cercanos y los hacen más permeables para facilitar la llegada al sitio de infección de más células defensoras provenientes de la sangre que se dirigen hacia el agente patógeno por un proceso de atracción selectiva llamado quimiotactismo. Asociado a ésta emigración de células fagocíticas, y a menudo precediéndola, existe un flujo de moléculas sanguíneas que aseguran un rápido control de las bacterias en el lugar de la infección. De éstas sustancias podemos citar la lisozima, que debilita la pared externa de las bacterias Gram + poco patógenas; por otra parte, el hierro, indispensable para la multiplicación bacteriana, es fijado por la lactoferrina que liberan los neutrófilos, y por la transferrina hepática cuya tasa sérica aumenta durante las infecciones [Milon, G., 1985]

Aunque la fagocitosis no es un mecanismo completamente específico ya que puede distinguir lo propio de lo extraño pero no distingue entre lo extraño, es decir, todo lo extraño le es igual, está íntimamente relacionado con la respuesta inmune por ser uno de los logros más exitosos e importantes en la resistencia contra agentes infecciosos.

Los neutrófilos son los primeros en llegar a los sitios de infección y fagocitan con avidez, pero por ser células relativamente frágiles ocasionalmente mueren en el área de inflamación. Los macrófagos llegan con lentitud, pero son más resistentes y fagocitan no sólo el material extraño, sino también los leucocitos muertos, además, tienen la capacidad de dividirse in situ y pueden formar localmente células gigantes como resultado de la fusión entre sí o de la división nuclear [Ortiz, 1999].

Después de digerir el material extraño, el macrófago expone fragmentos proteicos de éste en los extremos de sus moléculas MHC convirtiéndose así en una señal de alerta para el sistema inmune indicando que un invasor en particular está presente en el cuerpo, ya que el fragmento proteico es parte de la molécula de reconocimiento del invasor. Estas moléculas de reconocimiento son conocidas como antígenos. Los determinantes antigénicos, también llamados epitopes, son las pequeñas porciones del antígeno que reaccionan con los anticuerpos o con los linfocitos sensibilizados, son los responsables de la especificidad antigénica [Jaroff, 1988; Ortiz, 1988].

A fin de movilizar al sistema inmune, el macrófago o célula presentadora de antígeno debe ahora encontrarse con un linfocito T cooperador ( $T_c$ ). Cuando esto sucede, el macrófago inserta su molécula MHC (clase uno o clase dos) portadora del antígeno en un receptor de la célula T diseñado para recibirlo. Entonces el macrófago secreta la interleucina 1, proteína que estimula al linfocito T a multiplicarse y simultáneamente causa fiebre la cual puede incrementar la respuesta inmune y deprimir la actividad viral. Los linfocito T se multiplican entonces rápidamente y secretan las linfoquinas para estimular aún más el sistema inmune, con lo que aumenta la presencia de los fagocitos en el lugar.

Simultáneamente otras células  $T_c$  se mueven dentro del ganglio linfático para encontrar a los linfocito B y estimularlos a reproducirse. Los linfocito B proliferantes maduran a células plasmáticas que empiezan a producir anticuerpos de manera masiva. Los anticuerpos o inmunoglobulinas son proteínas capaces de reconocer y unirse específicamente al material extraño que ha desencadenado la respuesta inmune. Los anticuerpos circulan en la sangre hasta encontrar su blanco, entonces se unen a él y lo hacen susceptible de ser reconocido por el macrófago y otros elementos del sistema inmune. Las propiedades de las diferentes clases de inmunoglobulinas se resumen en la Tabla 2 y su estructura general se representa en la figura 1 de la página 12.



CARACTERISTICAS DE LAS INMUNOGLOBULINAS					
CLASE	G	A	M	D	E
CADENA H	$\tau$	$\alpha$		$\delta$	$\epsilon$
P.M. MONOMERO (K.D)	150	160	900	190	200
VALENCIA	2	2	(10)	2	2
FIJA COMPTO. CLAS.	+	-	+	-	-
FIJA COMPTO. ALT.	-	+	-	+	+
VIDA MEDIA (DIAS)	30	6	5	3	2
CONC. SUERO (mg/dl)	8-16	1.4-4	0.05-2	0.004	0.001
ATRAVIESA PLACENTA	SI	NO	NO	NO	NO
COFTE. SEDIMENT. (S)	7	7,9,11	19	7	8
EN SECRECIONES	-	+++	++	-	+

Tabla 2 [Ortiz, 1988]

Mientras que el linfocito B es activado, otro linfocito  $T_c$  crea un ejercito de linfocito T asesinos capaces de reconocer a las células propias que han sido infectadas por patógenos intracelulares debido a que éstas, al igual que los macrófagos, exhiben una porción de antígeno del material extraño sobre su membrana externa. Esta es una respuesta muy importante en las infecciones virales y otras intracelulares ya que el agente vive dentro de las células propias haciendo esencial la destrucción de ambos, agente y células infectadas [Jaroff, 1988].

Entre los demás elementos del sistema inmune que pueden reconocer un material extraño marcado por los anticuerpos se encuentra el complemento. Este sistema es un conjunto de unas 30 proteínas que se activan sucesivamente o "en cadena" sobre la superficie de la célula portadora del complejo antígeno-anticuerpo. Los componentes terminales de la cascada del complemento tienen la propiedad de ocasionar un "agujero funcional" en la membrana celular sobre la cual se encuentren fijados, originando así la muerte de esa célula [Roitt, 1975; Susumo Tonegawa 1985].

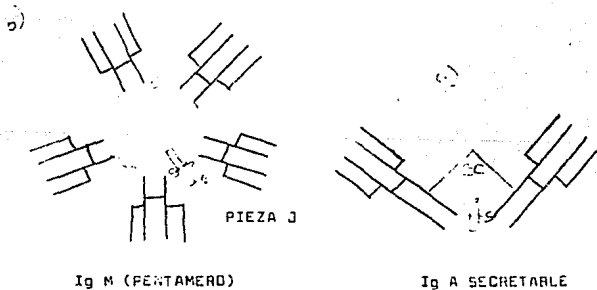
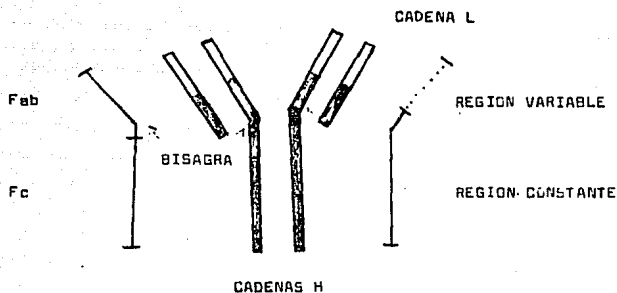


Figura 1 Se observa: a) La estructura básica de los anticuerpos; b) la estructura pentamérica de la IgM; y c) La Ig A secretoria. Fab es la fracción donde reside la función de anticuerpo; Fc es la fracción cristalizables; sc la pieza secretoria [Franklin, 1977; Ortíz, 1988].

Una vez que el sistema inmune ha logrado controlar el material extraño, la acelerada respuesta se reduce debido a que las células T citotóxicas-supresoras (Ts), entre otros elementos, suprimen dicha respuesta deprimiendo a las poblaciones de  $T_c$  mediante un mecanismo aun no bien definido, pero que podría ser por competición con ellas por el receptor antigénico, suprimiendo así la señal de activación. Sin embargo, como se mencionó previamente, las células B y T forman células "de memoria" que circulan en el torrente sanguíneo y sistema linfático durante varios años preparadas para entrar en acción en caso de que el mismo material extraño alguna vez volviera a atacar. Además, el cuerpo queda protegido por anticuerpos especializados que de inmediato reconocerían el retorno de dicho agente. De esta forma, mientras que un sistema inmune saludable podría requerir de hasta tres semanas para completar la respuesta inicial contra un agente específico, la siguiente ocasión que éste se presente, la respuesta se completa en muy corto tiempo, y el invasor es controlado antes de poder causar algún daño significativo, es decir, el organismo ha llegado a ser inmune a él [Jaroff, 1988].

Desafortunadamente, en algunas ocasiones el sistema inmune puede reaccionar contra sustancias inofensivas como el polen, o el pelo de animales. Estos fenómenos son denominados alergias y los agentes que provocan la respuesta "alergenos". El más grave error del sistema inmune es su falla al distinguir lo propio de lo extraño, provocando así los llamados padecimientos autoinmunes, como la diabetes tipo 1 y el lupus eritematoso sistémico.

#### ↳ INMUNIZACION

Desde hace muchos años, mucho antes de que los científicos empezaran a desentrañar los misterios del asombroso Sistema Inmune, la gente conocía por experiencia que una persona que sobrevivía a ciertas enfermedades no la padecería de nuevo. Esto se confirmó con las experiencias documentadas por Zabdiel Boylston en 1772 y Edward Jener en 1796. Este último inoculó a un niño con una enfermedad benigna del ganado llamada vacuna, pues había notado que las ordeñadoras que llegaban a padecer vacuna, raramente padecían de viruela humana. Seis

semanas después expuso al niño a un contagio por viruela y éste nunca enfermó, confirmando así que la inmunización había funcionado. Ahora se sabe que los antígenos del agente causal de la vacuna son tan similares a los del agente que causa la viruela, que una vez que el sistema inmune ha respondido al virus de la vacuna, puede reconocer también al virus de la viruela [Jaroff, 1988].

Con base a las anteriores experiencias, a través de los años los científicos, entre los cuales se puede citar a Louis Pasteur, han ido desarrollando métodos de inmunización para muchas otras enfermedades que genéricamente han sido llamados "vacunas". En la actualidad se trabaja sobre vacunas mejoradas elaboradas con antígenos purificados (obtenidos a partir de microorganismos cultivados *in vitro*) y vacunas elaboradas a base de proteínas purificadas cuya elaboración requiere el aislamiento de dichos antígenos específicos y la clonación de los genes respectivos, a fin de producir muchas copias del antígeno. Los investigadores están así mismo creando vacunas a base de antígenos inmunógenos sintetizados químicamente en el laboratorio [Jaroff, 1988; Sasson, 1986].

El objetivo de la vacunación es proporcionar una inmunidad efectiva, estableciendo niveles adecuados de anticuerpos y una población sensibilizada de células que puedan montar una rápida respuesta en un nuevo contacto con el antígeno. También se puede conseguir una protección temporal contra el material extraño administrando anticuerpos de algún individuo de la misma especie o de una diferente, sin embargo, como estos se consumen paulatinamente, la protección se pierde gradualmente. En la Tabla 2 (página 11) se indica la vida media de los anticuerpos en circulación. La inmunización con anticuerpos homólogos (de un individuo de la misma especie) se ejemplifica mejor con la transferencia placentaria y la absorción intestinal de las inmunoglobulinas calostrales de la madre al hijo en las primeras etapas de su vida. Otro ejemplo es la administración de gama globulinas procedentes de sujetos adultos a pacientes con respuesta inmune deficiente o bajo tratamiento inmunosupresor, como el basado en corticosteroides [Roitt, 1975].

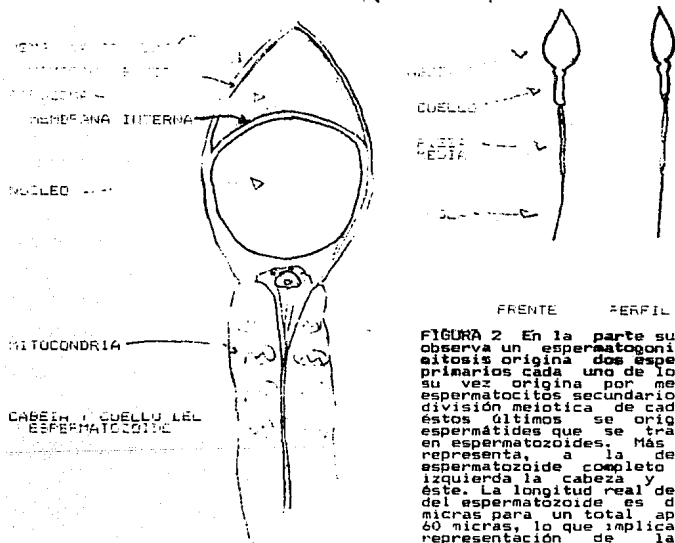
## \* LOS GAMETOS

El desarrollo del individuo empieza en la fecundación, al unirse un espermatozoide con un óvulo, los gametos masculino y femenino, respectivamente, para formar el cigoto. Espermatozoide y óvulo, células germinativas o gametos, son células altamente especializadas, con un número haploide de cromosomas, es decir, con la mitad del material genético presente en las demás células debido a la meiosis, un tipo especial de división celular que ocurre durante la maduración de dichos gametos.

El gameto masculino es el espermatozoide, producido en millones por los testículos, a través de la maduración de los espermatogonios a espermatocitos y de ahí a espermátides y espermatozoides, sucesivamente, en un proceso que requiere de aproximadamente 64 días. En la última fase el núcleo de la espermátide, formado por DNA (ácido desoxirribonucleico), se compacta para formar la cabeza de la célula, los centriolos posteriores se alargan para formar la cola o flagelo y el anterior circunda la parte del cuello entre la cabeza y la cola (figura 2). Una característica particular del espermatozoide es que, a diferencia de la mayoría de las células somáticas, su peso seco es mayor. De dicho peso más de la mitad corresponde a la cabeza y en ésta casi el 50% corresponde al material genético. Los espermatozoides se producen de ésta manera constantemente a partir de la pubertad. Una vez formados se almacenan en la luz de los túbulos seminíferos testiculares o son transportados pasivamente al epidídimo, donde permanecen casi totalmente inactivos debido a la liberación de grandes cantidades de  $CO_2$  y de otros productos terminales ácidos que deprimen intensamente su motilidad. [Davison-E., 1970]. Durante la formación y almacenamiento del espermatozoide aparecen sobre su superficie algunos antígenos de los que hablaremos en el capítulo 2.

En el epidídimo los espermatozoides permanecen hasta ser expulsados hacia el exterior en el fenómeno llamado eyaculación, en una suspensión lechosa llamada semen que está compuesta por sustancias derivadas de las vesículas seminales y la próstata y que contiene diversas sustancias, enzimas y sales. El líquido de la próstata, por

ser muy alcalino, neutraliza la acidez del líquido testicular y con ello estimula y activa a los espermatozoides. Los espermatozoides emitidos pueden ser viables durante aproximadamente 72 horas en el tracto femenino [Guyton, A.C., 1983].



**FIGURA 2** En la parte superior se observa un espermatogonio que por mitosis origina dos espermatocitos primarios cada uno de los cuales a su vez origina por meiosis dos espermatocitos secundarios. De la división meiótica de cada uno de éstos últimos se originan dos espermátides que se transformarán en espermatozoides. Mas abajo se representa, a la derecha un espermatozoide completo y a la izquierda la cabeza y cuerpo de éste. La longitud real de la cabeza del espermatozoide es de unas 5 micras para un total aproximado a 60 micras, lo que implica que en la representación de la derecha cabrían unos 11,000 espermatozoides alineados uno tras otro [Jurado García, 1990].

Por lo que respecta al óvulo, en las etapas embrionarias algunas células del epitelio germinal, los oogonios, proliferan por división mitótica originando los ovocitos primarios. Estos últimos pasan por la profase de la 1ª división meiótica y ahí se detienen hasta el comienzo del ciclo ovarico puberal. Cada ovocito primario se rodea de células

derivadas de la superficie epitelial del ovario para formar un folículo ovárico. Al llegar la pubertad, el estímulo hormonal hace que algunos folículos empiecen a madurar, sus células epiteliales se vuelven cilíndricas y se forma una envoltura concéntrica alrededor de ellas llamada teca. También aparece una membrana entre folículo y teca, y se desarrolla alrededor del óvulo una segunda capa no celular llamada zona pelúcida. Alrededor de la zona pelúcida se encuentran algunas células foliculares adherentes colectivamente llamadas corona radiada. El ovocito más la zona pelúcida y la corona radiada están embebidas en un pequeño montón de células foliculares llamado cumulus oophorus que se proyecta hacia adentro de la cavidad del antro [Amenta, P. S., 1987]. La zona pelúcida aparece amorfa al microscopio electrónico, se piensa que es sintetizada a partir de la membrana vitelina. Conforme el folículo se aproxima a la madurez, el núcleo del ovocito primario se desplaza a la superficie de la célula y completa la división meiótica de una manera un tanto desigual ya que una de las células formadas es expulsada con sus cromosomas en una diminuta gota de citoplasma conocida como el cuerpo polar para ser reabsorbida por el organismo, mientras que la otra pasa a ser un ovocito secundario [Davison-E. 1970].

Generalmente sólo uno de los folículos que inician el proceso cada ciclo logra madurar y alcanzar un diámetro de 13 micrómetros, el resto de ellos degeneran después de un desarrollo parcial convirtiéndose en cuerpos atréticos. El líquido folicular aumenta continuamente, por lo que se forma una ampolla en la superficie del ovario. Finalmente el folículo se rompe y el ovocito secundario es depositado, con su recubrimiento, en la boca del oviducto en un proceso llamado ovulación. Al romperse el folículo más maduro, los demás folículos madurantes comienzan a desaparecer sin romperse, aunque ocasionalmente se emite un segundo o más óvulos antes de que se complete dicha involución, originando los partos múltiples no homocigóticos. La figura 3 es un dibujo esquemático de un óvulo humano.

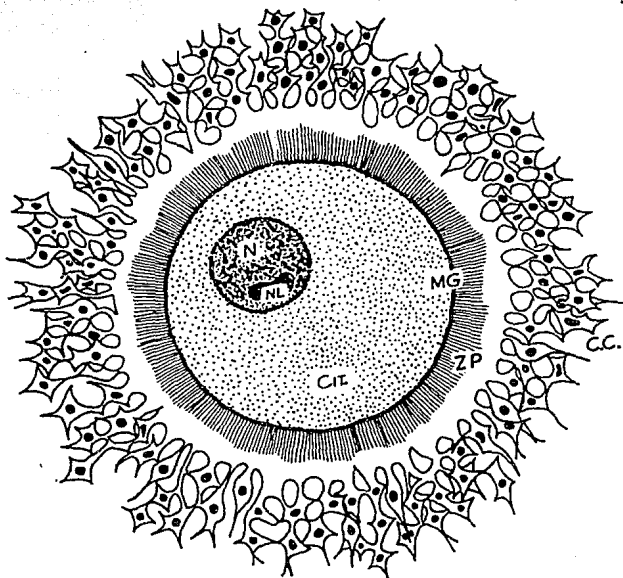


Figura 3 En este esquema del óvulo humano se muestra la corona radiante formada por las células del cúmulo (C.C.); la zona pelúcida (ZP); la membrana granulosa (M.G.) o vitelia que rodea al citoplasma (CIT) y dentro de este el núcleo (N) y el nucléolo (N.L.) [Jurado García, 1990]

Después de salir del folículo, el ovocito secundario experimenta una segunda división meiótica, también desigual, para formar un óvulo y un nuevo cuerpo polar. Esta división no se completa a menos que el óvulo sea fecundado. Mientras tanto, en el interior del folículo roto se forma un coágulo de sangre proveniente de los capilares desgarrados de la teca, las células de la granulosa crecen y se tiñen de amarillo.



Cuatro días después se habrá formado el cuerpo lúteo o amarillo, en el cual las células provenientes de la granulosa secretan progesterona y las provenientes de la teca estrógeno, ambas hormonas con la función de estimular el endometrio y prepararlo para la posible implantación de un óvulo fecundado. Dicha preparación consiste en el desarrollo del endometrio para convertirse en un tejido secretor altamente vascularizado. Si el óvulo es fertilizado el cuerpo lúteo persiste y crece, pero si esto no ocurre, el cuerpo amarillo involucrena y se vuelve fibroso formándose una cicatriz (llamada cuerpo albicans) y la consecuente pérdida de progesterona lleva a la erosión del revestimiento endometrial dando lugar a un sangrado. Dos semanas después de la ovulación el ciclo ovárico recomienza en otro grupo de folículos [Moore, K. L., 1979]. En la figura 4 (pagina 19) se representan los cambios en los niveles hormonales durante un ciclo menstrual.

#### \* DESARROLLO EMBRIONARIO

Durante el coito, el semen es depositado en la vagina, ahí los espermatozoides móviles en el semen se encuentran con una secreción mucosa y alcalina del cuello uterino y nadan en él en un viaje ascendente facilitado por la hidrólisis del moco cervical. Al alcanzar el orificio interno del cuello, su ascenso es ayudado por las contracciones peristálticas rítmicas ascendentes del útero y los oviductos, que los transportan al segmento externo del oviducto en un término aproximado de 6 hrs. El paso a través del útero permite a los espermatozoides tener un proceso conocido como capacitación debido a que los habilita para fecundar el óvulo. De los millones de espermatozoides depositados en la vagina durante la eyaculación, sólo miles logran llegar al oviducto y sólo unos pocos cientos se aproximan al óvulo, como se muestra en la figura 5 (pagina 21), de ellos solo uno, generalmente, logra fecundar el óvulo debido a que el bloqueo poliespérmico que se produce en cuanto el material genético de uno de

ellos penetra al óvulo les impide penetrar la granulosa [Fitzgerald, M.J.T., 1970].

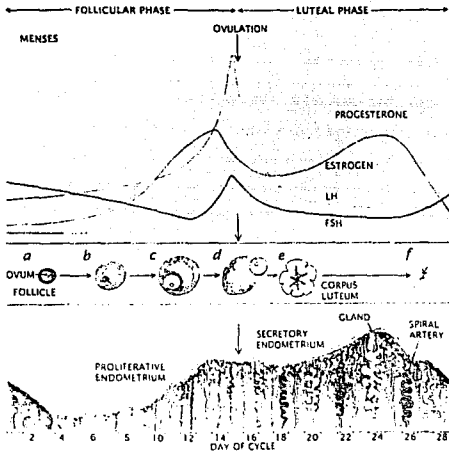


Figura 4 Cambios del endometrio y de las concentraciones de las hormonas que regulan el ciclo menstrual. Al final de un ciclo se incrementa la secreción de hormona estimulante de los folículos (FSH) que actúa sobre el ovario para estimular el crecimiento de un folículo inmaduro (a). Durante la primera mitad del ciclo el folículo en maduración (b y c) secreta estrógeno que a su vez mantiene el crecimiento folicular y estimula la proliferación del revestimiento del útero y lo hace sensible a la progesterona. A medio ciclo la hormona luteinizante (LH) activa la ovulación (d).

Inicialmente los espermatozoides se unen ligeramente a la zona pelúcida y después se ligan tenazmente a los receptores específicos sobre ella. Cada espermatozoide tiene un número de proteínas ligantes al óvulo sobre su propia superficie mediante las cuales se une al citado receptor sobre la superficie de la zona pelúcida. Generalmente la unión del espermatozoide al óvulo es específica de especie, la

habilidad de los gametos de la misma especie para reconocerse uno a otro es una característica del proceso de fertilización en todos los organismos, plantas o animales. Con algunas notables excepciones, como en el caso de la mula, los embriones producidos por fertilización interespecies no se desarrollan normalmente.

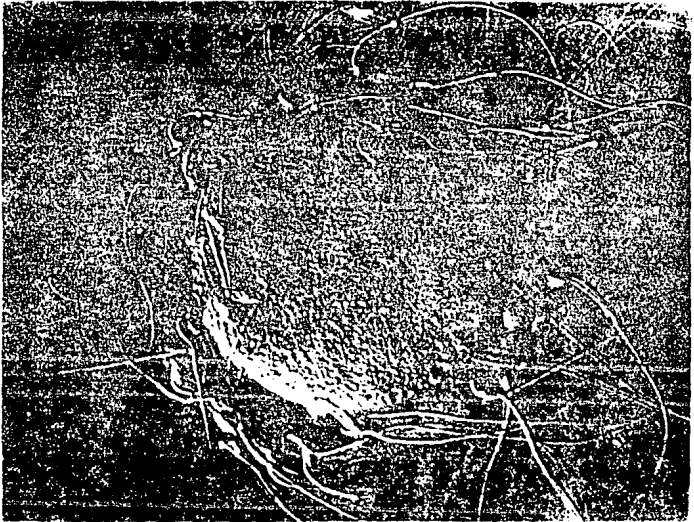


Figura 5. Micrografía de los gametos del raton aumentada en unos 1000 diametros [Wasserman, 1988].

Despues que un espermatozoide se une a la zona pelucida tiene lugar la llamada reaccion acrosomal mediante la cual la membrana más externa del acrosoma espermatico, organelo rico en enzimas ubicado en la parte anterior de la cabeza de la célula, se fusiona en muchos

puntos con la membrana plasmática que rodea la cabeza del espermatozoide y ambas membranas fusionadas forman vesículas que eventualmente son desprendidas de la cabeza exponiendo así las enzimas acrosomales. Las enzimas forman una ruta a través de la zona pelúcida permitiendo que el espermatozoide avance dentro de ella, con lo que eventualmente contacta con la membrana plasmática del óvulo. Al alcanzar el espermatozoide la membrana plasmática del ovocito ambas membranas se fusionan y el material genético de origen paterno portado en el espermatozoide (llamado pronúcleo masculino) penetra al óvulo para unirse con el de origen materno retenido en el óvulo. Para concluir el procedimiento, una vez que el espermatozoide ha logrado penetrar en el óvulo se activan las reacciones cortical y de zona. En la primera los granulos corticales en el citoplasma del óvulo liberan su contenido hacia la zona pelúcida empezando en el punto de fusión y extendiéndose progresivamente en ambos sentidos. Posteriormente, en la reacción de zona, las enzimas modifican las propiedades de la zona pelúcida transformandola en una barrera impermeable a otros espermatozoides, posiblemente debido a la modificación de los receptores específicos de especie más bien que a su eliminación. En muy contadas excepciones más de un espermatozoide logrará penetrar al óvulo [Wassarman, P. M. 1980; Sadler, T. W. 1987]. La figura 6 (página 23) esquematiza el proceso de fertilización y la 7 (página 25) muestra los efectos de las reacciones de zona y cortical.

Poco después de la penetración del pronúcleo masculino, el ovocito se activa, se completa la segunda división meiótica y se forman un nuevo cuerpo polar y un pronúcleo femenino; éste último se une al masculino y se origina así un cigoto del que se desarrollará un nuevo ser. El producto de la concepción, es decir, lo que más tarde será conocido como el embrión y las membranas que lo envuelven, son conocidos en conjunto como "Concepto". Este término habitualmente se aplica a los periodos más tempranos del desarrollo o cuando es preciso referirse colectivamente tanto al embrión como a las membranas extraembrionarias [Allan, F. D., 1973].

El cigoto entra entonces en una rápida sucesión de divisiones mitóticas que conducen a un número algebraicamente mayor de células

cada vez más pequeñas (llamadas blastómeros) debido a que en ésta etapa el citoplasma, no aumenta, sino que sólo se redistribuye. El contenido de cada blastómero es igual al del huevo recién fecundado, lo que indica una síntesis de ADN y la transmisión de la información genética integral. Durante este proceso el huevo, ahora llamado mórula, se mueve hacia la cavidad uterina hasta caer en ella [Jurado García, 1990].

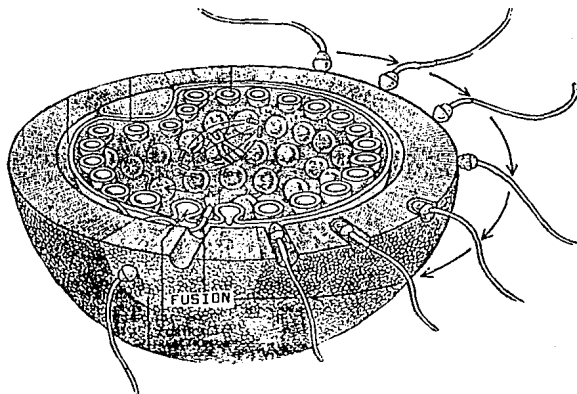


Figura 6. Representación de los eventos que conducen a la fertilización del óvulo por el espermatozoide. Se muestra los pasos sucesivos del proceso desde la unión del gameto masculino a la zona pelúcida ovular hasta el ingreso del material genético del primero a este y el bloqueo para el acceso de otro espermatozoide [Wasserman, 1988]

Hacia el cuarto día después de la fertilización aparece en el conjunto de células una cavidad excéntrica debida a las secreciones de las mismas células y a la penetración de líquidos uterinos. Debido a esto se forma un polo embrionario (constituido por una masa celular) y un polo vegetal. El resto de la cavidad se designa trofoblasto y está destinado a dar origen al corion y más tarde a la placenta. Del

polo embrionario se formarán el embrión, propiamente dicho, el amnios y el saco vitelino. A partir de este momento se inicia un crecimiento acelerado que causa un adelgazamiento de la zona pelúcida y su posterior desaparición. La decidua basal, que ésta íntimamente unida al corión frondoso, formará la porción materna de la placenta, en tanto que el corión frondoso, que es el que participa en los procesos de intercambio, formará la porción fetal de la misma. El espacio entre la lámina coriónica y la decidua está ocupado por lagos intravellosos llenos de sangre materna. Las vellosidades arborizadas (formadas por tejido fetal) se desarrollan en dichos lagos, de ésta forma la circulación fetal está separada de la materna por la membrana sincicial, derivada del corión, y la célula endotelial del capilar fetal, por eso se dice que es una placenta hemocorionical. La primordial función de ésta unidad es el intercambio de gases, elementos nutrientes y electrolitos, la detoxificación del feto y la transmisión a él de anticuerpos maternos, a demás de la producción de hormonas como la Hormona Gonadotropina Coriónica (HGC o GCH) que toma bajo su control el mantenimiento del cuerpo amarillo ovárico asegurando la producción constante y sostenida de progesterona y de estrógenos, indispensables para mantener las características de hipertrofia, vascularización e hipoactividad del útero. Es importante señalar que algunas sustancias nocivas, como el humo del cigarillo, el alcohol, las drogas y las hormonas relacionadas con el estrés pasan del torrente circulatorio de la madre al feto [Goer, H. 1990; Sadler, T.W. 1987].

Una vez implantado el huevo, la masa celular queda aislada entre la cavidad blastocística y la cavidad amniótica y se forma el disco embrionario, una capa gruesa de células potencialmente ectodérmicas y mesodérmicas y una capa definida del endodermo. Hacia el noveno día el trofoblasto invasor se ha hecho muy esponjoso adquiriendo el aspecto de espacios irregulares que se conectan con los capilares maternos, los que al vaciarse en su interior forman el saco vitelino.

El período embrionario se extiende desde la 4ª hasta la 8ª semana de desarrollo. Al término de la octava semana se inicia el período fetal que se extiende hasta el nacimiento y se caracteriza por un

rápido crecimiento (inicialmente en tamaño y después en peso) del cuerpo y maduración de los sistemas orgánicos. Al quinto mes el feto está cubierto por un vello fino que se irá perdiendo hacia el nacimiento. A esta altura los movimientos fetales son percibidos claramente por la madre [Jurado García, 1990].



Figura 7. En microscopia de campo oscuro se observa marcadamente el efecto de la reacción de zona al impedir la unión del espermatozoide a óvulos fertilizados (aquí se muestra embriones en estado bicelular). Las estructuras en forma estrellada son espermatozoides unidos a los óvulos no fertilizados [Wasserman, 1988].

Los adelantos científicos hacen posible que en la actualidad se pueda corregir algunos defectos del desarrollo y organización fetal durante los últimos periodos del desarrollo intrauterino. Por ejemplo, la Hernia Diafragmática Congénita, padecimiento en el cual el diafragma entre tórax y abdomen no cierra por completo, causando que el estómago, los intestinos y/u otros órganos pasen a tórax e impidan el desarrollo normal de los pulmones, puede ser corregida mediante cirugía mientras el nuevo ser aún se encuentra en el útero materno. En algunos casos, el daño es tan grave que de no corregirse a tiempo, el bebe moriría al nacer por insuficiencia respiratoria [Golberg, J., 1991].

Durante los últimos días de la gestación la irritabilidad muscular en la madre va aumentando progresivamente, al parecer debido a un aumento en la concentración de estrógenos, hasta alcanzar un máximo 48 hrs. antes del parto. El parto, definido como el fenómeno mediante el cual los productos viables de la concepción son expulsados del claustro materno, depende principalmente de las contracciones involuntarias uterinas combinadas con las contracciones voluntarias de los músculos abdominales y del diafragma y la contracción de los músculos elevadores del ano.

Aunque el proceso del parto es en cierta forma semejante a un rechazo inunitario a un injerto (el feto y su anexos) en crecimiento, no hay pruebas concluyentes de que el nacimiento sea debido a la terminación de una tolerancia inunológica de la madre hacia el feto [Pavia, C.S. 1985].



## 2 INMUNOLOGIA DE LOS GAMETOS Y SU AMBIENTE

### \* ANTIGENOS ESPERMATICOS.

El espermatozoide humano, al igual que el de otras especies, posee diversos antígenos intrínsecos que están siendo estudiados activamente mediante el uso de anticuerpos monoclonales específicos preparados en diferentes especies lo que ha ido permitiendo su caracterización bioquímica y funcional.

Los antígenos del espermatozoide pueden ser "mapeados" mediante diferentes técnicas para localizarlos sobre la célula. Así se ha encontrado que los antígenos pueden estar localizados o "restringidos" en la región acrosomal, en la postacrosomal, en la pieza media y en la punta de la cola, es decir que hay antígenos a lo largo del espermatozoide, aunque como se verá más adelante, la mayoría se localiza en las dos primeras regiones citadas. También es importante notar que un antígeno en particular generalmente se encuentra restringido a sólo una parte de la célula [Alexander, N. J., 1987].

Es importante señalar que además de los antígenos intrínsecos, el espermatozoide emitido está cubierto por sustancias difíciles de remover derivadas de las glándulas anexas antígenos que se adsorven sobre su superficie llamados Antígenos Recubridores del Espermatozoide (SCA, por sus siglas en inglés) que pueden ser comunes a otros tejidos, el más importante de ellos es la lactoferrina [Rümke, P. 1980].

El espermatozoide tiene antígenos que pueden estar compartidos con antígenos en cerebro, riñón y linfocitos, por ejemplo, el antígeno NS6 del sistema nervioso se encuentra presente sobre la superficie de las células de cerebro, riñón y espermatozoide [Naz, R. K., 1988]. (La tabla 3 de la página 30 lista los principales antígenos del espermatozoide).

#### \* ANTIGENOS DE GRUPO

La expresión de los antígenos de los grupos sanguíneos ABO (ABH) sobre los espermatozoides fue motivo de alguna controversia pero desde que Boettcher estableció que dichos antígenos no son expresados por el espermatozoide sino que se adsorven pasivamente sobre él provenientes del plasma seminal, el hecho ha sido aceptado como tal. En la actualidad además se sabe que dichos antígenos tampoco están presentes en los espermatozoides dentro de los túbulos seminíferos de material testicular humano y que su adsorción al espermatozoide es dependiente de la cantidad de antígeno detectable en el plasma seminal, lo que además explica porqué estos antígenos sólo se detectan en el plasma seminal de individuos secretores. Los antígenos AB además pueden adsorberse sobre el espermatozoide de hombres del grupo O cuando estos son puestos en contacto con plasma seminal de hombres A o B secretores. Los antígenos de grupo sanguíneo no tiene gran importancia debido a que los espermatozoides portadores de ellos no tienen impedimento a llegar a las partes superiores del tracto reproductor femenino y tampoco son aglutinados por anticuerpo anti grupo A o B [Alexander, N. J., 1987; Haas, G. G., 1988].

#### \*ANTIGENOS HLA

La expresión de antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad o HLA ha sido otro punto de controversia. Actualmente la tendencia es a aceptar que sólo algunos de estos antígeno, los HLA-A y HLA-B, de la clase I son expresados por el espermatozoide emitido purificado, mientras que las células germinales y otras que pueden estar presentes en el semen podrían expresar incluso los HLA-C y HLA-DR [Rodríguez-Cordoba 1990]. Sin embargo, como los antígeno HLA-C se expresan en menor proporción sobre los linfocitos que los HLA-A o HLA-B, y aceptando que los linfocitos pudieran perder sus HLA-C en tránsito, es probable que las técnicas

hasta ahora utilizadas no sean suficientes para detectar los HLA-C en caso de que estos se expresen sobre el espermatozoide. Los antígenos HLA-A y HLA-B se distribuyen en la región postacrosomal de la cabeza del espermatozoide [Rodríguez-Córdoba 1985].

#### \*OTROS ANTIGENOS

El espermatozoide posee una isoenzima de la deshidrogenasa láctica, la LDH-X o LDH-C<sub>4</sub>, restringida especialmente al esperma. Esta enzima es una proteína citosólica que difunde a través de la membrana plasmática del espermatozoide y se asocia con la superficie. A diferencia de las otras deshidrogenasas lácticas presentes en las células somáticas que se forman por 4 subunidades A y/o B, la LDH-C<sub>4</sub> se forma por cuatro subunidades tipo C, diferente genética e inmunológicamente de las otros dos tipos de subunidades, sintetizadas exclusivamente en testículo durante la espermatogénesis activa. En testículo maduro, esta enzima está restringida al epitelio germinal, se le puede localizar por inmunofluorescencia en los espermátocitos primarios y en las espermátidas, pero las espermatogonias y los elementos no germinales (como las células intersticiales y las de Sertoli, por ejemplo) carecen de ella. Los antisueros preparados en conejo contra la LDH-C<sub>4</sub> de ratón reacciona con esta enzima de todas las especies, pero no con las isoenzimas formadas por subunidades A y/o B [Goldberg, E., 1986].

Se ha trabajado con una glicoproteína específica del espermatozoide, denominada el Antígeno de la Fertilización (FAI). Se trata de una glicoproteína de 23 kd en su forma monomérica y de entre 40-47 Kd como dímero, con un contenido de carbohidratos de al rededor de 18%, que se encuentra presente principalmente en la región postacrosomal, pieza media y cola del espermatozoide. Los anticuerpos contra éste antígeno se unen en la región luminal de los túbulos seminíferos, lo que indica que el FA-I se desarrolla en las etapas tardías de la espermatogénesis [Naz, R. K., 1989; Naz, R. K., 1990-2]. Se ha demostrado que éste antígeno es específico del espermatozoide ya que el antígeno inmunopurificado activa los linfocitos de hombres y

mujeres con anticuerpos contra el espermatozoide, pero no activa los de pacientes sin dichos anticuerpos y, por otro lado, ni los linfocitos del grupo con anticuerpos contra el espermatozoide ni los del grupo carente de ellos responden al antígeno de las células germinales presentes en el esperma. El anticuerpo monoclonal correspondiente a éste antígeno es tejido específico pero presenta reacción cruzada entre especies y es capaz de inhibir la penetración del espermatozoide humano al óvulo de hamster libre de zona pelucida *in vitro* y la tasa de fertilización en ratones *in vivo* [Naz, R. K., 1990-2].

Entre los otros antígenos del espermatozoide se encuentra el antígeno H-Y, un antígeno específico del varón serológicamente detectable, fundamental en la diferenciación sexual primaria [Stites D. P., 1965]. Este antígeno ha servido como punto de estudio en los intentos por separar los espermatozoides portadores del cromosoma Y debido a que se encuentra presente en mayor proporción sobre la superficie de estos espermatozoides que sobre la de los espermatozoides portadores del cromosoma X [Batzofin, J.H., 1987]. Este antígeno también ha sido identificado en otras especies como en el carnero donde ha sido ubicado en la membrana plasmática de la pieza media del flajelo. Se piensa que éste antígeno es secretado por las células de Sertoli y se ha demostrado en el ratón que la fijación del anticuerpo contra H-Y disminuye conforme el espermatozoide madura durante su paso a través del epidídimo. Se han observado remanentes de la membrana de recubrimiento de la espermatida en desarrollo durante las etapas tempranas de la espermatogénesis formando unas gotitas citoplásmicas en el espermatozoide epididimal. Es posible que sean dichas gotitas las que aún expresan un nivel residual de H-Y [Bradley M. P., 1987]. Se considera que éste antígeno es el responsable del rechazo singénico de injertos de piel masculina en individuos femeninos. Este antígeno es una glicoproteína ácida, hidrofoba con peso molecular monomérico de 19 kd [Bradley, M. P., 1989]. El antígeno H-Y es altamente conservado a través de las especies y se expresa sobre las células de por lo menos 70 especies de vertebrados [First, N. L., 1986].

Es interesante notar que las propiedades antigenicas del espermatozoide se modifican no solo a traves de su maduracion sino tambien con la capacitacion, y en las diferentes condiciones. Por ejemplo, se ha encontrado que durante los primeros 20 a 30 minutos de incubacion en medio para fertilizacion *in vitro* se desarrolla un antigeno que posteriormente parece perderse, pues el anticuerpo correspondiente deja de fijarse al espermatozoide a los 90 minutos de incubacion, aproximadamente. Este anticuerpo se fija sólo de manera insignificante con los espermatozoides incubados en solución salina o en semen [Siddhartha S., 1984]. En raton se realizó el seguimiento de otro antigeno usando un anticuerpo monoclonal (el TSC4) y estudiando su reactividad con espermatozoides de diferentes regiones del tracto reproductivo; se encontró que el anticuerpo reaccionaba sólo a partir de que el esperma llega al cuerpo del epididimo. El antigeno se encuentra restringido a la parte anterior de la cabeza del espermatozoide y permanece sobre el aún después de lavados con solución amortiguada con fosfatos, pero desaparece cuando el espermatozoide es capacitado [Okabe, M., 1986].

En cobayos se ha encontrado otro antigeno que se demuestra solamente a partir de la llegada del espermatozoide al epididimo es el conocido como PH-30. Este antigeno se encuentra restringido a la superficie posterior de la cabeza del espermatozoide. Este antigeno parece tener un papel importante en la fusión de las membranas del ovulo y el espermatozoide [Primakoff, P., 1987]. Los antigenos epididimales que recubren al espermatozoide tienen gran importancia en la adquisicion del poder fecundante. Los espermatozoides inmaduros incubados con proteínas epididimales incrementan su habilidad para unirse a la zona pelucida y fertilizar al cocito. De hecho, los antisueros contra éstos antigenos son capaces de inhibir la penetracion al nuevo libre de zona pelucida sin que haya cambios en la motilidad del espermatozoide o aglutinación de estos y sin impedir la reaccion acrosomal de la célula capacitada [Sanjurjo, C., 1990].

Otro antigeno del espermatozoide humano, la proteína SP-10, es un antigeno de diferenciación detectable en las espermátides redondas en la fase Golgi y pasos subsecuentes de la espermatogénesis. Se localiza

dentro de la naciente vesícula acrosomal de la espermátide y es una proteína intraacrosomal en el espermatozoide maduro. Esta proteína permanece asociada con el segmento ecuatorial y/o con las membranas acrosomales más internas del espermatozoide que ha presentado la reacción acrosomal, debido a lo cual se le considera un útil marcador para diagnosticar células germinales inmaduras en el semen. Esta proteína, que en cerdos y en primates está formada por 265 aminoácidos y es diferente de la acrosina y el espermidógeno, es específica del espermatozoide [Herr, C., 1990; Kurth, B. E., 1991].

Se sabe que los componentes antigénicos del espermatozoide de hombres infértiles pueden ser diferentes cualitativa y cuantitativamente de los de hombres fértiles. Por ejemplo, en un estudio se encontró que el extracto de esperma de un individuo contenía de 3 a 5 veces más de una proteína de 84 Kd que era específicamente reconocida por su propio suero y por el de su esposa [Fu Cher 1989]. También se ha establecido que tanto sobre el espermatozoide como en el plasma seminal hay antígenos comunes a todos los hombres, antígenos presentes sólo en hombres fértiles y otros antígenos específicos altamente inmunógenos que sólo se detectan en hombres con problemas de infertilidad autoinmune [Mathur, S., 1988]. Se ha reportado que los pacientes con anticuerpos contra el espermatozoide, ya sean espontáneos o consecuencia de vasectomía, reconoce el mismo conjunto limitado de antígenos glicoprotéicos de 26, 40-45 y 90 kd, aunque la respuesta puede variar en cuanto a los títulos, clase y afinidad del anticuerpo entre los diferentes individuos y entre el suero y el tracto reproductor [Primakoff, P., 1990].

Todavía queda mucho por estudiar en el terreno de la antigenicidad del espermatozoide, por ejemplo en fechas relativamente recientes se caracterizó una proteína nuclear autoantigénica (NASP), con peso molecular de 75.533 kd, en cortes de testículo. Esta proteína, que no está presente en las células somáticas, se detecta primero en el área nuclear del espermatozito primario y se restringe a la región postacrosomal del espermatozoide durante la espermiogénesis [Welch, S. E., 1990].

ANTIGENOS DEL ESPERMATOZOIDE	
EXCLUSIVOS	COMPARTIDOS
LDH-X	HLA-A
FA-1	HLA-B
PH-30	TLX
SP-10	H-Y
NASP	NS-6

Tabla 3 [Alexander, N. J., 1987; Goldberg, E., 1986; Haas, G.G., 1988; Naz, R.K., 1990-2; Bradley, M. P., 1987; First, N.L., 1986; Primakoff, p., 1987; Rodríguez-Córdoba, 90]

#### \* INMUNOLOGÍA DEL PLASMA SEMINAL

##### \*ANTIGENICIDAD

El plasma seminal humano es un líquido complejo resultado de la mezcla de numerosas secreciones [Bouvat, J.-P., 1990], derivadas de las glándulas anexas al sistema reproductor. Se estima que la próstata contribuye con del 15 al 30% del volumen del eyaculado, mientras que la vesícula seminal aporta del 50 al 80%. El análisis del semen por electroforesis de alta resolución revela más de 200 proteínas con masa de entre 10 y 100 kd. De las proteínas de peso molecular bajo (10-25 kd) muchas son de origen vesicular, muchas de las proteínas más pesadas sufren lisis durante la licuefacción. [Herr, J. C., 1986].

La mayor parte de las proteínas del plasma seminal no son antigénicas y pocas son exclusivas de este fluido. Por ejemplo, se sabe que los antígenos de los grupos sanguíneos ABO se encuentran presentes en el semen de hombres secretores. Un buen número de los antígenos del plasma seminal se adsorben sobre la superficie del espermatozoide, razón por la que colectivamente son conocidos como SCA (iniciales en inglés para Antígenos que Recubren el Espermatozoide), y su nombre suele ser acompañado por la preposición de dichas iniciales [Alexander, N. J., 1987; Haas, G. G., 1988].

En inmuno-electroforesis con antisuero contra plasma seminal de hombres vasectomizados se encontro que se formaban 14 líneas de precipitación en presencia de semen completo, 12 líneas con plasma seminal de hombres vasectomizados, 8, 5 y 3 en presencia de suero, riñón e hígado/cerebro, respectivamente. Tras absorción con suero se formaban nada más cinco líneas tanto con semen completo como con el plasma seminal. La absorción adicional con riñón e hígado permite la formación de cuatro líneas de identidad, lo que implicaría la presencia de solamente cuatro antígenos exclusivos del plasma seminal. Es importante notar, que dadas las condiciones de experimentación, la especificidad de los antígenos del plasma seminal se limita a su ausencia en suero, riñón, hígado y cerebro, pues el suero contra la leche humana reconoce uno de los antígeno reconocidos por el antisuero, posiblemente la lactoferrina seminal (también llamada scaferrina) que ha sido considerada por algunos autores [Rümke, P., 1980] como el principal antígeno en el plasma seminal humano [Tien Shun Li, 1970].

En estudios más recientes se determinó que uno de los antígenos del plasma seminal, el MHS-5, tiene un epítotope que se conserva en todos los individuos, independientemente de que hayan sido vasectomizados, pero que no se encuentra en otros tejidos o fluidos biológicos humanos fuera de la vesícula seminal. Este epítotope se expresa sobre una variedad de proteínas de entre 8 y 69 kd. El antisuero correspondiente detecta mediante ELISA desde 1 ng de proteína seminal. Como éste antígeno no se detecta en el semen de animales domésticos comunes, y como ha sido detectado en mezclas de semen con fluidos vaginal y en manchas de semen sobre la tela de prendas usadas como evidencia de agresión sexual (aún sobre evidencia de seis meses antes), la detección de éste antígeno puede ser de gran utilidad en el terreno forense y penal [Herr, J. C., 1986].

En el líquido de la vesícula seminal se encuentra un grupo principal de proteínas que ha sido designado como el antígeno específico de la vesícula seminal. Este antígeno ha sido responsabilizado de la formación del coágulo en el semen debido a que se le puede encontrar en muestras recién emitidas, pero no se le



detecta una vez que el semen se encuentra líquido durante la incubación a temperatura ambiente. De hecho, el líquido de la vesícula seminal coagula con la simple exposición al aire, aparentemente debido a la formación de una extensa red por el entrecruzamiento de las proteínas. Esta red se formaría como resultado de la formación de enlaces disulfuro entre entidades sulfhídricas presentes sobre las moléculas proteicas. Dichos enlaces son consecuencia de la exposición al estado oxidativo de las entidades sulfhídricas presentes en estado reducido dentro de la vesícula seminal. Complementariamente, se ha demostrado que la licuefacción del plasma seminal se debe a la acción enzimática de un antígeno específico de la próstata, ya que el líquido de la vesícula seminal se licua en presencia tanto de líquido prostático como del antígeno purificado. Se piensa que el antígeno específico del fluido seminal y el MHS-5 sean el mismo, y se sabe que el antígeno específico del fluido prostático es la proteasa seminal o seminina [Chung Lee, 1989].

Existe un grupo de antígenos en el plasma seminal que, aunque no es exclusivo de éste, es importante mencionar por sus funciones en la reproducción, como se verá más adelante. Se trata de los antígenos de reacción cruzada entre linfocitos y trofoblasto, conocido como TLX. Estos antígenos, de los que hablaremos en el siguiente capítulo, son aportados al plasma seminal por el epitelio luminal de la vesícula seminal [Thaler, C. J., 1989].

En muy contadas ocasiones, el contacto con el semen puede inducir una respuesta de hipersensibilidad en algunos individuos femeninos. En esta reacción, que puede variar entre urticaria, edema faríngeo o vaginal y pérdida de la conciencia [Rümke, P., 1980], se detectan inmunoglobulinas E dirigidas no contra el espermatozoide, sino contra el plasma seminal en sí, según se dedujo de un estudio en el que un número de muestras de plasma seminal, incluyendo varias de hombres vasectomizados, tienen un efecto similar como alérgeno. Esta actividad también se encuentra en la fracción IV del filtrado en gel de un extracto de próstata [Shulman, S., 1988].

Es sabido que, en general, las reacciones mediadas por IgE están sujetas a influencias genéticas, por lo que la anafilaxis al plasma

seminal puede obedecer a predisposición del individuo alérgico y/o a la presencia de un antígeno particular derivado de próstata presente en el semen. Los diferentes estudios reportan como el alérgeno a proteínas de diferente peso molecular, pero no se ha determinado si se trata de la misma entidad polimórfica o a un número de diferentes alérgenos. La inmunoterapia con una fracción del plasma seminal obtenida por filtración en Sephadex durante 24 meses redujo los niveles de IgE a un nivel indetectable, pero con un incremento progresivo en las IgG [Ohman, J. L., 1990].

#### ♦EFECTO INMUNOSUPRESOR

La complejidad del plasma seminal resulta en una amplia diversidad de funciones biológicas, una de las cuales es la protección del espermatozoide contra las defensas locales dentro del tracto genital femenino [Bouvet, J.-P., 1990]. Se sabe que normalmente y a pesar de la antigenicidad descrita tanto en el plasma seminal como en el espermatozoide, la inseminación fisiológica de la mujer no provoca una respuesta inmune en la receptora. Esto implica la existencia de algún mecanismo protector que limita una respuesta inmune. El plasma seminal contiene factores que inhiben activamente dicha respuesta pues actúan, directa o indirectamente, sobre la función de la mayoría de las células del sistema inmune, incluyendo los linfocitos T y B, células asesinas naturales o "Natural Killer" (figura 8, pag. 35) y macrófagos, además de influir la actividad de anticuerpos y del sistema del complemento. El papel de estas sustancias inmunosupresoras en el tracto reproductivo tendría la finalidad de prevenir la sensibilización de la mujer a los antígenos del espermatozoide y proteger a éste de una eliminación prematura de dicho tracto [Cechova, 1989]. (La tabla 4 resume los efectos del plasma seminal sobre las funciones inmunológicas)

EFFECTOS DEL PLASMA SEMINAL
INHIBE LA PROLIFERACION DE CELULAS B Y T
SUPRIME LA ACTIVIDAD FAGOCITICA DE MACROFAGOS Y PMN
SUPRIME LA ACTIVIDAD DE CELULAS ASESINAS NATURALES
SUPRIME LA ACTIVIDAD DE CELULAS T CITOTOXICAS
INHIBE EL SISTEMA DEL COMPLEMENTO
INTERFIERE CON LA Fc DE LAS INMUNOGLOBULINAS

Tabla 4. Efectos del plasma seminal sobre las funciones inmunológicas *in vitro* [Thaler, C. J., 1989].

Se considera que son muchas las sustancias presentes en el plasma seminal que podrían ejercer el efecto citado al cubrir y así enmascarar los antígenos espermáticos o induciendo una inmunosupresión por algún otro medio. Por ejemplo, se ha aislado una proteína seminal, probablemente originada en la prostata, que se une específicamente a la fracción Fc de la IgG humana, interfiriendo de este modo con su actividad biológica y regulando la respuesta inmune femenina. También se ha obtenido una fracción del plasma seminal con actividad inhibitoria sobre la blastogénesis de los linfocitos inducida por fito-hemaglutinina y sobre la actividad de las células asesinas naturales. De esta fracción se han obtenido tres subfracciones con menor actividad, siendo dos de ellas glicoproteínas ácidas de alto peso molecular [Gao Hui Bao 1990]. Valley aisló otros dos componentes de bajo peso molecular con actividad supresora sobre la actividad de las células asesinas naturales. Uno de los componentes ejerce dicho efecto sin relacionarse con toxicidad y, aparentemente, mediado por la Prostaglandina E<sub>2</sub> [Valley, R.M., 1988].

A bajas concentraciones, el plasma seminal humano inhibe la respuesta linfocítica normal a la infección con virus de Epstein-Barr, como este efecto se abroga si previamente se expone el plasma seminal a heparina-sefariosa, probablemente el efecto lo ejerce una molécula de origen protéico. El mecanismo exacto para la inhibición de la respuesta normal no ha sido elucidado, aunque podría deberse a un efecto directo sobre la función de los linfocitos T [Turner, M.J., 1990].

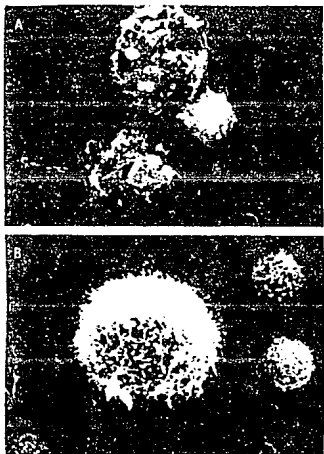


FIGURA 8 En esta fotografía de microscopía electrónica de barrido se observa la lisis de células blanco por células asesinas naturales (A), y el efecto inhibitor del plasma seminal sobre dicha lisis [Alexander, 1987].

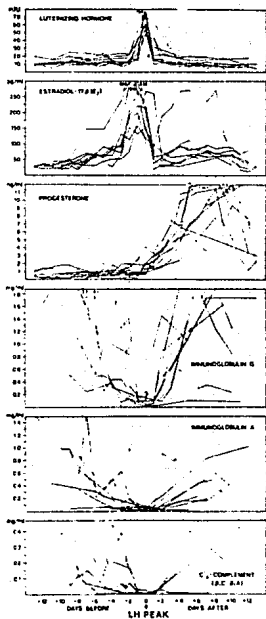


FIGURA 9 Se observa el comportamiento de las hormonas de la reproducción, las inmunoglobulinas A y G, y el componente C<sub>3</sub> del sistema del complemento durante el ciclo menstrual de la mujer [Vaerman, 1974].

También se han estudiado las propiedades del plasma seminal para inhibir la actividad del sistema del complemento cuya activación disminuye si se incuba suero con plasma seminal, mediante un mecanismo aún no definido pero que podría implicar las proteasas y el zinc presentes en el semen [Pavia, C. S., 1985]. Esta actividad se presenta independientemente de que el plasma seminal proceda de hombres vasectomizados o de no vasectomizados y afecta la actividad de C1 y C3 [Petersen B. H., 1980].

Además se ha demostrado la presencia de un factor inmunosupresor sobre los linfocitos, tanto en el plasma seminal de hombres vasectomizados como en el de no vasectomizados (lo cual podría indicar que es secretado por las vesículas seminales y/o la próstata), que suprime la blastogénesis linfocítica inducida por varios agentes mitógenos [Cechova, D., 1989]. Por otro lado, se ha demostrado la activación selectiva de células supresoras por el plasma seminal atribuible no sólo a la Prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), sino a un componente del plasma seminal con alto peso molecular también [Witkin S., S., 1986].

Otro posible factor involucrado es uno que comparte propiedades físico químicas e inmunosupresoras con la Proteína A Asociada al Embarazo (PAPP-A) presente, en la misma concentración, tanto en la fracción prostática como en la fracción seminal del emitido, y lo mismo en pacientes vasectomizados (aunque en cantidad ligeramente menor) que en no vasectomizados, por lo que no ha sido posible establecer su origen. Sin embargo, se ha encontrado que la primer fracción del eyaculado (la fracción prostática) tiene un mayor efecto inmunosupresor y que el plasma seminal de los hombres vasectomizados tiene un menor efecto; por lo que se piensa que probablemente no sea dicho factor el más importante en la inmunosupresión que ejerce el plasma seminal [Du Pan, Martin 1983; 1984].

Es interesante mencionar que el plasma seminal de hombres azoospermicos no mostraron esta actividad inhibitoria en un estudio comparativo con plasma seminal de hombres normoespermicos y oligoespermicos, y que dicha azoospermia concuerda con los bajos niveles de espermia encontrados en dichos pacientes. La extracción

ácida de las muestras condujo a un aumento tanto en los niveles de espermina como en la actividad inhibitoria del plasma seminal azoospermico, pero no en los otros, por lo que es probable que en los hombres azoospermicos la espermina este ligada a una proteina de la cual se desliga por acidificación e influya en dicho efecto inmunosupresor sólo en estado libre (Shohat B., 1990).

La supresión de las funciones inmunes por el plasma seminal se adjudica a una prostaglandina (para las celulas asesinas naturales), una proteina de 180 kd (para los linfocitos B), y la espermina (para los linfocitos T) [Bouet, J-P., 1990]. Es probable, dada la amplia gama de células sobre las que el plasma seminal ejerce éste efecto supresor, que haya más de un componente y más de un mecanismo responsable de ello.

En algunas ocasiones este efecto inmunosupresor parece verse alterado llevando a un estado que podría ser causa de infertilidad inmune. Más adelante hablaremos al respecto.

#### \* ANTIGENOS OVULARES

Los estudios referentes a la inmunología del gameto femenino han sido menos favorecidos que los del gameto masculino debido a diversas razones, entre las que se puede mencionar la relativa dificultad para obtener éstas células en cantidades y condiciones adecuadas para la experimentación, en comparación con la obtención de gametos masculinos. Además, como se describió en el capítulo 1, el óvulo humano se forma durante la etapa intrauterina de la vida debido a lo cual el óvulo representa una estructura bastante menos antigenica que el espermatozoide. Se considera también que el tracto reproductor femenino carece de una estructura equivalente a la Barrera Hemato Testicular que provee al espermatozoide un sitio inmunologicamente privilegiado [Shivers, C. A., 1974, 1977].

Los estudios en éste aspecto se han centrado principalmente en la zona pelúcida, que como se menciona es la matriz extracelular

glicoprotéica que rodea al óvulo maduro de los mamíferos en ovario y oviducto. Todo lo que entra al óvulo o sale de él debe atravesar esta capa gelatinosa. Su formación se inicia en los estadios tempranos del desarrollo folicular y su estructura se desarrolla conforme el oocito y las células del folículo crecen y se diferencian. La zona pelúcida tiene diversas e importantes funciones en la reproducción entre las que destaca el ser el sitio del reconocimiento específico de especie del espermatozoide, su unión y penetración al óvulo (además de bloquear la poliespermia y proteger al huevo y embrión en su viaje a través de las trompas de falopio previo a la implantación en útero) [Dunbar, B. S., 1989, Shivers, C. A., 1977].

La zona pelúcida porcina comprende cuatro familias electroforéticamente distintas de glicoproteínas, con peso molecular relativo de 82, 61, 55 y 21 kd que se resuelven por electroforesis en gel bajo condiciones no reductoras. Algunos investigadores consideran que las familias ZP2 y ZP4 (61 y 21 kd) son en realidad parte de la ZP1 (82 kd) [Yurewicz, E.C., 1987]. El componente ZP1 es el sustrato primario para la acrosina, enzima acrosomal del espermatozoide involucrada en la penetración de éste a través de la zona pelúcida [Sacco, 1990]. El componente de 55 kd, llamado ZP3, se forma con dos subunidades comigrantes aunque estructural e inmunológicamente distintas denominadas  $\alpha$  (37 kd) y  $\beta$  (32 kd) que son separables en estado desglucosilado únicamente. Este componente es el más prevalente en la zona pelúcida intacta, el más inmunógeno y posee la actividad de receptor especie-específico para el espermatozoide. Correspondientemente el espermatozoide tiene una proteína receptora para la zona pelúcida con alta afinidad por el receptor del espermatozoide. Debido a esto la especificidad de la interacción espermatozoide-óvulo reside tanto sobre el sitio receptor de la zona pelúcida como sobre la proteína ligante a la zona pelúcida del espermatozoide. Los receptores específicos para el espermatozoide presentes sobre la zona pelúcida son esenciales para que este se lique, lo que constituye la fase inicial de la interacción entre gametos [Sacco, A. G., 1989]. Actualmente los estudios con anticuerpos monoclonales han ido permitiendo la identificación del antígeno de

reaccion cruzada entre la zona pelúcida porcina y la humana [Koyama, K., 1991].

En el ratón la zona pelúcida se forma por las proteínas ZP1, ZP2 y ZP3 y es también en ésta última donde reside la actividad de receptor, aunque la ZP2 presenta un poco de actividad. La ZP3 es una glicoproteína de 83 kd en la que la estructura protéica se forma de unos 400 amino ácidos y a partir de ella se extienden muchas ramas de oligosacáridos o sea cadenas cortas de azúcares simples. Estos oligosacáridos vienen en muchas variedades y no todas las moléculas de ZP3 tienen la misma secuencia de cadenas de azúcares. La remoción de los oligosacáridos O-ligados (carbohidratos conjugados a un átomo de oxígeno de los grupos  $\beta$ -hidroxilo de treonina o serina) destruye la actividad de receptor para el espermatozoide. De dichos oligosacáridos, que pueden ser recuperados por hidrólisis alcalina suave y reducción de la ZP3, sólo los de peso molecular de alrededor de 3.700 kd retienen la actividad de receptor. Se postula que la modificación de estos oligosacáridos por medio de una glicosidasa granulosa cortical específica explique la inactivación del receptor para el espermatozoide, ya que en el ratón la reacción cortical inmediata a la fusión del espermatozoide con el óvulo, implica a su vez la fusión de la membrana del óvulo y la membrana que rodea a los gránulos, organelos ricos en enzimas, situados justo detrás de la membrana plasmática. Esta reacción provoca la liberación de las enzimas en el espacio previtelino desde donde pueden infiltrarse a la zona pelúcida. Se ha demostrado en hamster que la exposición de la zona pelúcida a las enzimas que contienen los gránulos inhibe la unión de los gametos [Florman, 1985; Wasserman, P. M., 1988]. El RNA mensajero para la síntesis de la ZP3 se detecta solo en oocitos en crecimiento, es una secuencia de 1317 pares de bases y el gen correspondiente contiene 8 exones comprendiendo aproximadamente 8600 bases del genoma del ratón [Chamberlin 1989].

En humano por Inmuno Electro Transferencia de la zona pelúcida en condiciones no reductoras se detectan también tres familias de glicoproteínas: el complejo ZP1/ZP2 (97 y 61 kd, respectivamente) y la ZP3 (51 kd M<sub>r</sub>). Esta última, coincide con lo descrito para la zona



pelúcida de cerdo y ratón, tiene afinidad por proteínas específicas del espermatozoide, aunque el componente responsable de la unión no ha sido identificado. Esta ZP3 es fuertemente antigénica e inmunogénica, se forma de dos componentes claramente separados aún estando plenamente glicosilados, que han sido denominados ZP3<sub>H</sub> y ZP3<sub>L</sub> debido a su peso molecular (H para el más pesado y L para el ligero) siendo el primero el más ácido. No se ha determinado si estos dos componentes son resultado de la modificación post-traducción del producto de un solo gen o si se trata de los productos de dos genes distintos [Shabanowitz, R.B., 1990].

La zona pelúcida carece de las moléculas del sistema HLA,  $\beta_2$  microglobulina y de los antígenos de reacción cruzada entre trofoblasto y leucocitos (TLX), aunque se ha demostrado otros antígenos tejido específicos en la zona pelúcida intacta y en sus proteínas purificadas. Sin embargo, a pesar de ser específicos de tejido, estos antígenos cruzan entre diversas especies como cerdo, humano y chimpancé [Caudel, M. R., 1989].

Por lo que respecta a otros tejidos del tracto reproductivo, los estudios en conejo señalan que el ovario, además de los antígenos específicos de tejido de la zona pelúcida, contiene otros componentes heteroantigénicos presentes en suero sanguíneo y tejidos somáticos [Shivers, 1974]. El oviducto tiene además 6 antígenos específicos en el epitelio de la mucosa y el útero dos: uno en el estroma y lumen de las glándulas uterinas y otro en la lamina propia del cervix [Sacco, A. G., 1973].

El epitelio endometrial también expresa moléculas HLA-DR, particularmente en la lámina basal y durante la mitad final de la fase proliferativa del ciclo. Las moléculas HLA-DP y HLA-DQ solo se expresan ocasionalmente y de manera focal en el epitelio endometrial durante el ciclo menstrual [Tabrizzadeh, S. S., 1988].

El fluido folicular tiene muchos antígenos comunes al suero o plasma sanguíneo, aunque hay algunas evidencias de antígenos específicos pero no han sido estudiados extensamente [Shivers, C. A., 1974]. Este fluido es de hecho semejante a un ultrafiltrado del plasma [Ingerslev, 1981].

Se ha demostrado que sí hay una respuesta inmune local en el tracto reproductor femenino [Prakash, C., 1980]. La inyección intravaginal de antígenos provoca la formación local de anticuerpos en el cérvix de varias especies. En conejos la inmunización sistémica con peroxidasa de rábano resulta en anticuerpos IgG en circulación y tracto reproductivo, mientras que la inmunización vaginal produce IgG e IgA en el tracto e IgG en suero. Además sólo cuando la inmunización es sistémica se da una respuesta inmune mediada por células. Usando albúmina, ferritina y peroxidasa de rábano marcadas con fluoresceína se ha demostrado en el ratón que el epitelio vaginal es permeable a proteínas de entre 40 y 450 kd durante la etapa de diestro, principalmente, un poco menos durante la etapa de proestro, pero no en la de estró. Estos marcadores también pueden cruzar el epitelio en el día 6 del embarazo, pero para el día 13 (sólo se hizo estudios en estos dos días) ya no. Se sugiere la existencia en el tracto reproductor femenino de una estructura similar a las placas de Peyer en intestino mediante la cual la vagina puede captar antígenos del ambiente luminal, incluyendo probablemente microorganismos, lo que conduciría a una protección inmune contra la infección en el tracto genital [Parr, M. B., 1990].

La capacidad del tejido cervical para producir inmunoglobulinas ha sido demostrada tanto in vivo como in vitro, éstas inmunoglobulinas están presentes en varios fluidos del tracto genital, se encuentra IgG, IgA, algunas veces IgM, e IgA secretable en moco cervical, fluidos endometrial y líquido folicular [Vaerman J.P., 1974; Rümke, P., 1980]. También se observa una disminución característico en los niveles de anticuerpo IgG, IgA y complemento en el moco cervical durante la parte media del ciclo, como se muestra en la figura 9 de la página 35 [Vaerman, J.P., 1974; Rümke, P., 1980].

Por otra parte se ha demostrado que los extractos de endometrio tienen actividad inhibitoria sobre cultivos de linfocitos de sangre periférica y que ésta actividad se incrementa en la fase secretoria del ciclo menstrual en relación a la fase proliferativa. La separación

en columna cromatográfica (Sephadex G200) mostró un perfil de tres fracciones, la segunda de las cuales es la principal responsable de la supresión de la blastogénesis linfocítica. Este efecto parece estar mediado por el fragmento Fc de las IgG contenidas en el extracto, pues la eliminación de éstas del extracto reduce significativamente el efecto inhibitor. Se postula que éstos anticuerpos IgG juegan un papel central en la citotoxicidad selectiva natural por medio del cual la IgG se liga in vivo, via los receptores Fc, a la célula T actuando así como un anticuerpo defensivo hacia un posible embrión próximo a implantarse [Yasuhisa, H., 1991].

### 3 CONCEPCION Y DESARROLLO DEL PRODUCTO

#### \* INMUNOLOGIA DE LA INTERACCION ENTRE GAMETOS:

Las interacciones que tienen lugar entre el espermatozoide y el ovulo si bien constituyen sólo una fracción de las interacciones que ocurren entre dos células en el curso del desarrollo animal, son cruciales dado que la interacción entre éstos gametos inician el desarrollo [Wassarman, P. M., 1980]. Ya se mencionó (capítulo 1) la serie de pasos que dan lugar a un nuevo ser mediante la fusión de una célula germinal femenina con una célula germinal masculina. En algunos casos, éste sencillo aunque preciso evento de la fertilización puede verse impedido por diversos factores conduciendo así a casos de esterilidad. Existen también algunos factores que pueden conducir a la perdida del producto concebido en la fusión de los gametos, llevando así a un estado de infertilidad. Se considera que una pareja es infertil si ha procurado, por más de un año, concebir durante el periodo fértil sin hacer uso de ningún método de control natal sin haberlo logrado [Halpern, S., 1987]. Aunque éste es un problema relativo más que una condición absoluta, ya que algunas parejas pueden llegar a concebir al cabo de 5 ó 6 años sin tratamiento aparente, la infertilidad humana es un problema relativamente prevalente que se presenta en aproximadamente un 15% de las parejas casadas, aunque se ha llegado a estimar en 20% o más considerando que, sobre todo en periodos anteriores muchos casos no son reportados [Mandelbaum, 1986]. Hay muchas posibles causas para la infertilidad entre las que se puede mencionar un desorden en la cantidad, motilidad y/o morfología del espermatozoide en el caso del hombre, y, problemas de ovulación, obstrucción de las trompas de Falopio, endometriosis y deficiente calidad del moco cervical en la mujer [Shulman, S. S., 1986]. Se considera que el problema para la infertilidad puede estar en cualquiera de los elementos de la pareja, indistintamente e incluso en unos pocos casos, en ambos. Sin embargo en un porcentaje de hasta un 20% de éstas parejas se desconoce la causa de la infertilidad. Según estudios realizados en los Estados Unidos [Halpern, S., 1987]. En años relativamente recientes se ha considerado que algunos factores inmunológicos contribuyen de manera substancial en el número de casos de infertilidad inexplicable afectando a cualquiera de los elementos de

la pareja. Estos factores potenciales incluyen los anticuerpos contra el espermatozoide, inmunidad celular contra el espermatozoide, y anticuerpos contra la zona pelúcida. Específicamente se ha implicado la presencia de anticuerpos contra el espermatozoide en hombre o mujer en la patogénesis de la infertilidad de un 10% de las parejas con infertilidad inexplicable [Mandelbaum, 1986].

#### ANTICUERPOS CONTRA EL ESPERMATOZOIDE

El espermatozoide, célula histoincompatible e inmunológicamente extraña al sistema inmune de la mujer, generalmente no estimula la respuesta inmune. Sin embargo, en determinadas circunstancias aún no bien establecidas, el espermatozoide puede inducir una respuesta auto y/o isoimmune en el hombre o en la mujer. Esta inmunidad puede deteriorar la fertilidad mediante una combinación de efectos de los anticuerpos contra el espermatozoide tales como aglutinación del espermatozoide, motilidad reducida de éste, daño en la capacidad de penetración en el moco cervical, ineficiente fusión del espermatozoide con el óvulo, fagocitosis aumentada del espermatozoide y pérdida del embrión pre y post-implantación [Alexander, N.J., 1987].

Los estudios in vitro con modelos animales han definido que los anticuerpos contra el espermatozoide pueden comprometer el proceso reproductivo humano, pues se ha demostrado que la interacción entre gametos se ve afectada en presencia de dichos anticuerpos. Los anticuerpos monoclonales contra algunos de los antígenos mencionados en el capítulo anterior, particularmente aquellos que participan en algún paso de la fertilización, han demostrado su capacidad para inhibir la fertilización in vitro afectando particularmente la unión del espermatozoide a la zona pelúcida y la fusión de aquel gameto con la membrana plasmática del óvulo [Mandelbaum, 1986]. Además, la inmunización pasiva con dichos anticuerpos impide la preñez in vivo. Entre los antígenos cuyos correspondientes anticuerpos pueden impedir la concepción se encuentran el FA1 [Naz, R. K., 1990-1], el SP-10 [Herr, C., 1990], la deshidrogenasa láctica específica del espermatozoide [Goldberg, E., 1986], el PH-30 [Primakoff, P., 1987].

Se considera que la probabilidad de que un individuo con anticuerpos contra el espermatozoide pueda concebir sin tratamiento es del 15% para el hombre con más del 50% de espermatozoides ligados a

anticuerpos en el eyaculado, en tanto que para la mujer con infertilidad idiopática de 3 ó más años y con anticuerpos contra el espermatozoide es del 13% en contraste con un 45% para mujeres sin anticuerpos [Mandelbaum, S.L., 1986].

Es importante notar que aunque la presencia de anticuerpos contra el espermatozoide en cualquiera o ambos miembros ha sido asociada con una infertilidad de otro modo inexplicable, se reconoce que dichos anticuerpos se encuentran presentes también, aunque en menores títulos y con menor frecuencia, en hombres de parejas fértiles. Se reporta que su incidencia es del 2% en hombres fértiles y de entre 8 y 13% en infértiles [Reyniak, J. V., 1980]. Previamente se había reportado que los títulos de los anticuerpos inmunofluorescentes contra el espermatozoide se incrementan después de la vasectomía y que previo a ésta no hay anticuerpos inmovilizantes. Por lo que respecta a los títulos de anticuerpos que aglutinan a los espermatozoides por las cabezas se encontró que estos son del orden de 1/8 antes de la vasectomía y de 1/1024 en los hombres vasectomizados [Law, H. Y., 1979]. Algunos autores indican que la presencia de autoanticuerpos en pacientes sanos, a títulos generalmente muy bajos en comparación con sujetos enfermos, no constituye una rareza [Gras, J., 1979]. Aparentemente, entonces, la presencia de anticuerpos contra el espermatozoide no es significativa por sí misma en la infertilidad, sino dependiendo del sitio de unión del anticuerpo con el espermatozoide y el título, pues la fertilización in vitro se ve alterada en mujeres con anticuerpos contra el espermatozoide en suero o líquido folicular cuando estos anticuerpos se unen a la cabeza de la célula, pero no cuando se unen a la cola [Mandelbaum, S., 1986].

Los datos referentes a la posible ocurrencia de una respuesta inmune mediada por células contra el espermatozoide han sido un punto de polémica. En uno de los estudios se sugiere que la respuesta linfocítica es estimulada in vitro por células presentes en el eyaculado como son las células somáticas derivadas del fluido seminal, pero no por espermatozoides móviles purificados, ya que la coincubación de estos con linfocitos no induce la producción de interferón gama. Sin embargo, se puede inducir una activación linfocítica si hay anticuerpos contra el espermatozoide presentes sobre la superficie de éste. [Witkin, S. S., 1988].

Se han postulado diversos mecanismos para explicar la presencia de anticuerpos contra el espermatozoide en hombre y mujer. Entre los que se refieren al hombre, se encuentran las lesiones (oclusión, infección, corte) en el tracto reproductivo de los individuos, ya que la Barrera Hemato-Testicular (capítulo 1) puede romperse como resultado de un daño físico, químico o infección; lo que da por resultado la exposición de los productos específicos del tejido reproductivo a un sistema inmune del cual se encontraban aislados y, en consecuencia al cual son extraños [Alexander, N.J., 1987]. Además se ha reportado una preponderancia de la población de linfocitos CDB<sup>+</sup> (supresores / citotóxicos) dentro del epitelio del epididimo, lo que provee evidencia para un mecanismo celular que limite la respuesta inmune a los autoantígenos del espermatozoide. Adicionalmente se encontraron muy pocos linfocitos B dentro del epididimo [Ritchie Awe, 1984].

Por lo que respecta a la mujer, se ignora la razón por la cual la fagocitosis del espermatozoide no conduce a una respuesta inmune evidente. En el humano la mayor parte de los espermatozoides depositados en la vagina durante el coito, fluyen posteriormente de ésta y sólo una pequeña parte de ellos entran en el útero donde son recogidos por macrófagos y neutrófilos, aunque también pueden intervenir otras células como el epitelio metaplásico del cérvix. Debido a esto la cantidad de antígeno es baja y más que inducir una respuesta humoral con anticuerpos, posiblemente induce una tolerancia a dosis baja [Rümke, P., 1980]. En ratones vírgenes no hay una respuesta inmune mediada por células contra el espermatozoide que sí se demuestra en aquellas que se han apareado, y en la mujer sucede igual, por ejemplo en un estudio, 12 de 14 mujeres no vírgenes tuvieron resultados positivos en las pruebas de respuesta inmune mediada por células pero 7 mujeres vírgenes en estudio tuvieron resultados negativos [Rümke, P., 1980].

Es posible que bajo condiciones patológicas la respuesta primaria ocurra espontáneamente; una posible razón para una respuesta inmune incrementada puede ser la presencia de lesiones en el epitelio de la vagina, cérvix y útero. Se ha encontrado una mayor incidencia de aglutininas contra el espermatozoide en el suero de mujeres con esquistosomiasis cervicovaginal que entre las que tiene otra forma de la infección. También se encuentra una incidencia significativamente

más alta de anticuerpos contra el espermatozoide en suero de mujeres programadas para histerectomía por lesiones varias del tracto reproductor que en el suero de controles [Rümke, P., 1980].

Uno de los factores más considerados para tratar de explicar la formación de éstos anticuerpos es una alteración en el efecto inmunosupresor que normalmente ejerce el plasma seminal. En un experimento en el que se midió la habilidad del esperma para inhibir la proliferación de los linfocitos de la esposa del donador en respuesta a antígeno de cándida, se demostró que el 63% de las muestras ensayadas la inhibieron. En el mismo estudio se encontró que mientras que en la mayoría de las parejas normales (13 de 16) el suero del esposo suprimía a los linfocitos de la esposa, la mayoría de las muestras (7 de 11) no tenían el efecto inmunosupresor sobre los linfocitos de la esposa cuando ésta era seropositiva para anticuerpos contra el espermatozoide. Además se encontró que en 5 de las 11 mujeres seropositivas, el esperma del esposo más bien estimulaba dicha proliferación linfocítica aunque (en 3 de ellas y en una en la cual el esperma del esposo no estimulaba la proliferación) el esperma de un donador sano sí inmunosuprimía. Dentro de esas mismas 11 pacientes hubo 3 cuyos linfocitos no fueron inhibidos ni por el esperma de su esposo ni por el de donador con inmunosupresión probada sobre los linfocitos de otra persona [Witkin S.S., 1989]. En relación al estímulo por parte del esperma del esposo, se ha encontrado que la respuesta inmune de la mujer puede ser específica para algunos antígenos atípicos sobre el espermatozoide del esposo, diferentes a los de otros hombres, pues los títulos de anticuerpos contra los espermatozoides son significativamente elevados hacia los espermatozoides del esposo en relación con los títulos respectivos contra los espermatozoides de otro individuo [Mathur, S., 1985], ya que, como se mencionó anteriormente, los componentes antigénicos de los espermatozoides de hombres infértiles puede ser diferentes cualitativa y cuantitativamente de los de hombres fértiles.

Como se mencionó anteriormente, algunos de los antígenos del espermatozoide presentan reacción cruzada con los de los linfocitos, lo que se demostró en un estudio clínico con 70 parejas entre las cuales había 50 hombres autoinmunes y 40 mujeres aloreactivas; se encontró que éstos tenían porcentajes de linfocito T por debajo del normal y que el suero de hombres y mujeres con infertilidad de origen



inmunológico contenía títulos significativamente elevados de anticuerpos contra los linfocitos T pero no contra los linfocitos B, y que los títulos de anticuerpos contra los espermatozoides y contra los linfocitos T correlacionaban positivamente [Mellinger, Brett, 1987].

Las observaciones de los experimentos anteriores podrían explicar el origen de los procesos descritos como causados por una deficiencia en el plasma seminal para inhibir la respuesta inmune por algún mecanismo mediado por los linfocitos T tanto en el hombre como en su pareja; induciendo la formación de anticuerpos contra el espermatozoide. Con el tiempo la reacción cruzada entre los antígenos del espermatozoide con los del linfocito T provocaría una disminución en la población de estos últimos y por lo tanto en la respuesta a la inhibición por el semen normalmente inmunosupresor de un donador al no haber suficientes linfocitos T sobre los cuales inducir el efecto.

En éste respecto se ha reportado que las mujeres desarrollan títulos elevados de anticuerpos contra el espermatozoide en suero y moco cervical si su esposo tiene títulos significativos de anticuerpos aglutinantes y/o citotóxicos en suero o plasma seminal, estableciendo así una estrecha relación entre la autoinmunidad contra el espermatozoide en el varón y la aloreactividad de su esposa [Mathur, S., 1985].

Mathur encontró que el 97 % de un grupo en estudio formado por 79 hombres infértiles con títulos moderados de anticuerpos contra el espermatozoide tenían parejas con títulos igualmente moderados de dichos anticuerpo, y que el 56% de 255 hombres con títulos significativos de anticuerpo aglutinantes y el 46% de 202 hombres infértiles con títulos significativos de anticuerpo citotóxicos contra el espermatozoide, tenían parejas con títulos igualmente significativos de dichos anticuerpos [Mathur, S., 1985].

En este punto es importante notar que tanto la diversidad antigénica como la deficiencia del plasma seminal para suprimir, o de los linfocitos T para ser suprimidos, puede estar implicado un origen genético, pues se ha encontrado una asociación entre la presencia de antígenos HLA-B7, HLA-B8 Y HLA-B35 y la presencia de anticuerpos contra el espermatozoide en hombres y mujeres infértiles [Mathur, S., 1983]; y que existe una asociación estadística entre la no respuesta inmune de ciertos individuos hacia algunos antígenos (polen de cedro, toxoide tetánico, vacuna contra hepatitis B, entre otros) después de exposición natural o controlada, y varios antígenos HLA. Los sistemas de cultivos con sangre periférica de estos individuos, sin embargo, muestran una fuerte respuesta cuando se remueve del cultivo las

células T CD8+, implicando así a dichas células en el mecanismo de la no-respuesta [Sasazuki, T., 1989]. En este respecto también se sabe que algunas razas de ratón como la BALB/c responden a la inmunización con los espermatozoides mientras que otras (B10 o C57BL/10) no responde o responde muy poco, dependiendo de si se inmuniza con antígeno de la superficie celular o con antígeno acrosomal [Tarter, T. H., 1984]. Además se sabe que de los hombres a los que se les ha realizado la vasectomía, sólo entre un 50 y un 60% desarrollan anticuerpos contra el espermatozoide durante el primer año [Reyniak, J.V., 1980; Alexander, N.J., 1987].

Otro mecanismo que podría explicar la no formación de anticuerpos contra el espermatozoide en la conyugé de individuos con autoanticuerpos contra el espermatozoide es el que indica que los macrófagos del tracto reproductivo femenino, después de fagocitar los espermatozoides, pueden degradarlos y portar sobre su propia superficie los antígenos procesados de éste, pero que, en ausencia de expresión de antígenos Ia por el macrófago, las células T cooperadoras son incapaces de reaccionar con los antígenos del espermatozoide por lo que no se inicia una respuesta inmune. Sin embargo, en presencia de anticuerpos o microorganismos sobre el espermatozoide, la célula T es estimulada para que produzca interferón gama, lo que a su vez induce la expresión del antígeno Ia sobre la superficie del macrófago. Por lo tanto, la célula T cooperadora puede efectuar el reconocimiento antigénico y la subsecuente estimulación del linfocito B para la producción de los anticuerpos específicos correspondientes (Figura 10, página 49) [Witkin, S. S., 1988].

Uno de los factores más recientemente propuestos para explicar la no respuesta contra el espermatozoide, por lo menos en animales, es la observación en ratones de que la permeabilidad del epitelio vaginal para las proteínas se reduce de la etapa de diestro hacia la de estro, donde es nula, por lo que el ingreso de antígenos queda bloqueado durante el estro minimizándose las posibilidades de sensibilización contra dicho gameto y contra el plasma seminal durante la época de apareamiento [Parr, M. B., 1990].

Otros posibles mecanismos para evitar la formación de éstos anticuerpos contra el espermatozoide son: la presencia de los antígenos del plasma seminal que se adsorben al espermatozoide o antígenos de recubrimiento, ya que de ésta forma podrían enmascarar a

los antígenos espermáticos, y la acción inmunosupresora del plasma seminal descrita anteriormente [Rümke, P., 1980].

Se debe considerar como otro argumento en la falta de respuesta inmune contra el espermatozoide la naturaleza no proliferativa de ésta célula y sus antígenos, en contraste con lo que sucede con los microorganismos pues éstos confrontan al sistema inmuno-competente vía lesiones epiteliales e inflamación tisular que ellos mismos provocan [Ingerslev, 1981]. Aunque también se debe tomar en cuenta que la respuesta inmune puede ser consecuencia de la presencia de antígenos particulares del individuo o a factores ligados al sistema de histocompatibilidad como los descritos.

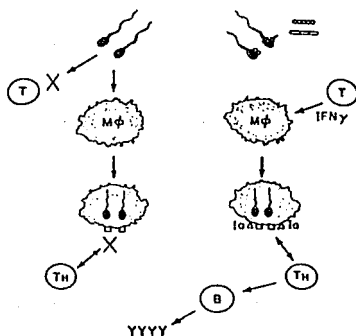


Figura 10. mecanismo propuesto para la formación de anticuerpos contra el espermatozoide en la mujer. La célula T es estimulada por los antígenos en microorganismos o por la fracción Fc de anticuerpos adsorvidos sobre el espermatozoide. Esto lleva a la expresión de la molécula Ia sobre el macrófago sin la cual no hay interacción con el linfocito  $T_c$  para activar la respuesta [Witkin, S.S., 1988].

#### ANTICUERPOS CONTRA LA ZONA PELUCIDA

Se ha demostrado en humano y en otras especies que los anticuerpos contra la zona pelúcida pueden inhibir la unión y

subsecuente penetración del espermatozoide a la misma, debido a la precipitación de la superficie externa de ésta última (figura 11). Aparentemente la precipitación ocluye los sitios de unión para el espermatozoide. Generalmente se piensa que esta oclusión involucra un impedimento estérico, es decir, bloqueando el acceso al sitio receptor, más bien que una interacción con el receptor en sí. Debido a esto se atribuye a los anticuerpos contra la zona pelúcida ser una causa de infertilidad. La deposición del precipitado sobre la superficie de la zona no es un requisito absoluto para interrumpir la interacción espermatozoide-óvulo, dado que los anticuerpos monoclonales contra la zona pelúcida (los cuales debido a su especificidad presentan reacción cruzada y forman precipitado de manera muy limitada) también son efectivos para inhibir la fertilización. En estos casos se piensa que el anticuerpo se une a un sitio antigénico de alta densidad suficientemente cercano al receptor para el espermatozoide cubriendo así a éste último [Henderson, C. J., 1988].

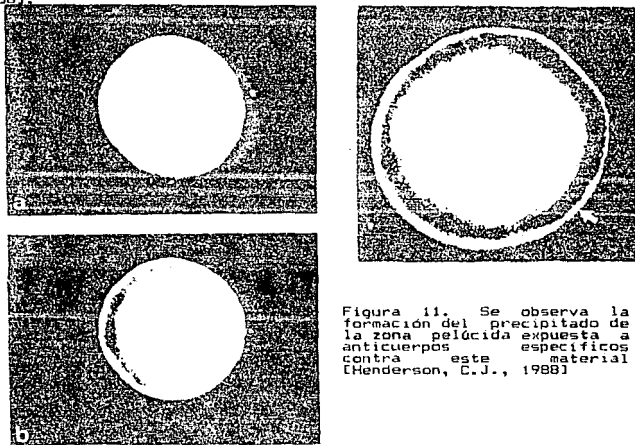


Figura 11. Se observa la formación del precipitado de la zona pelúcida expuesta a anticuerpos específicos contra este material [Henderson, C.J., 1988]

También se han encontrado anticuerpos naturales contra la zona pelúcida en mujeres infértiles pero no en controles fértiles. Estos anticuerpos también se encuentran en más del 25% de mujeres después de la ligación tubal [Caudle, M.R., 1989]. En un estudio comparativo se encontró que 76.4% de las mujeres infértiles en estudio tenían anticuerpos contra la zona pelúcida en su suero, mientras que 66% del grupo tenía dichos anticuerpos en secreción cervical o uterina y 40% los tenía tanto en suero como en secreciones [Bohmer, S., 1989].

Los anticuerpos contra la zona pelúcida, además de alterar el proceso de la fertilización, alteran las propiedades dispersoras de la luz de la zona al formar un precipitado sobre su superficie, bloquean la digestión de esta por enzimas que usualmente son altamente efectivas en disolverla y, en el caso de huevos fertilizados, evitan la salida del embrión fuera de la zona con lo que impiden también su implantación en el endometrio, como se muestra en la figura 12 [Caudle M. R., 1989].

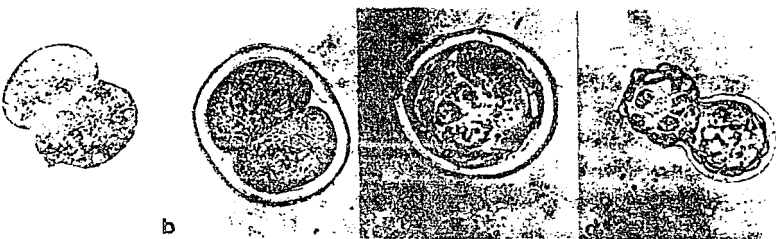


Figura 12. Formación del precipitado en la zona pelúcida de los embriones en estado bicelular (b), y cómo dicho precipitado impide que el embrión se libere de la zona pelúcida para la implantación. En (a) se observa un control no expuesto a los anticuerpos y en (d) un embrión saliendo de la zona pelúcida para implantarse [Shivers, C.A., 1974]

Por lo que respecta al sistema hormonal, está demostrado en modelos animales que los anticuerpos contra la zona pelúcida causan alteraciones permanentes en la función ovárica, pues por no ser el ovario un sitio inmunoprivilegiado, los anticuerpos se ligan a la zona pelúcida conforme el oocito del folículo primario empieza a secretar

algunas de las glicoproteínas constitutivas de la zona interfiriendo así con la comunicación oocito-foliculo. Los folículos antrales ováricos que normalmente secretan esteroides no se desarrollan y por tanto no hay retroalimentación para mantener el estado de reposo de los oocitos primarios. Como resultado los oocitos inician el crecimiento acompañado por la diferenciación celular. Si los anticuerpos contra la zona pelúcida aún están presentes, los oocitos son destruidos conforme empiezan a elaborar la matriz de la zona pelúcida, pudiéndose originar así la pérdida permanente de las células germinales y los folículos en crecimiento [Dumbar, B.S., 1989; Tesarik, J., 1989]. Entre las alteraciones en la función ovárica se puede citar de manera especial la elevación de Hormona Luteinizante (LH) y de Hormona foliculo estimulante (FSH), así como la inhibición de la secreción de progesterona inducida por la gonadotropina. Estos cambios endócrinos, como ya se mencionó, se asocian con una disminución en el número de folículos primarios y en desarrollo, y en el de cuerpos lúteos, según ha sido documentado por laparoscopia y exámen histológico de los ovarios [Keenan, J. A., 1991].

Sin embargo, la presencia de anticuerpos contra la zona pelúcida no impide la fertilidad en todos los casos, sino que probablemente depende del título, lo extenso de la exposición de los oocitos al anticuerpo y la presencia de éstos en el fluido folicular, ya que aunque algunas mujeres se embarazan sin importar el anticuerpo, otras permanecen infértiles siendo la presencia del anticuerpo la única causa identificada [Caudle, M.R., 1989].

Por lo que respecta a los anticuerpos contra la zona pelúcida, una explicación para su presencia es la exposición repetida del sistema inmune a las proteínas de la zona por varios años a través de la atresia de óvulos en el ovario y la absorción de los óvulos ovulados en el tracto reproductivo. Otra explicación podría ser la sensibilización a un antígeno de reacción cruzada con la zona pelúcida humana, ya que como se mencionó los antígenos de ésta tienen especificidad de tejido pero cruzan entre diversas especies [Shivers, C.A., 1977].

Los anticuerpos contra el ovario pueden formarse como consecuencia de un defecto en el sistema de tolerancia a lo propio del sistema inmune, o pueden ser el resultado de un defecto inherente en la gónada la que eventualmente estimularía una reacción autoinmune.

Por ejemplo, se ha reportado que los pacientes con historia clínica de cirugía pélvica tienen mayor incidencia de estos anticuerpos comparados con pacientes que no han sido intervenidas, de manera análoga a los descubrimientos de la relación entre trauma quirúrgico como vasectomía y desarrollo de anticuerpos contra el espermatozoide. También se ha visto que la menopausia comienza más temprano en pacientes que han sufrido histerectomía, lo que concuerda con las observaciones de que los anticuerpos contra ovario podrían conducir a la pérdida de la estructura ovárica y/o de los oocitos por las alteraciones hormonales que provocan [Luborsky, J. L., 1990].

#### \* INMUNOLOGIA DEL CONCEPTO

El embarazo implica una íntima coexistencia entre la madre y el concepto semialogénico (o alogénico en los casos de transferencia de embriones) en desarrollo. En la frontera de la interfase materno fetal, interpuesto entre ambos, se encuentra el trofoblasto, tejido placentar derivado del feto, íntimo, y directamente expuesto a la sangre materna, por lo que los anticuerpos y células inmunes maternas pueden contactar con el sinciotrofoblasto, la capa fetal más externa. El tejido placentario del trofoblasto expresa una variedad de antígenos que han sido identificados mediante el uso de anticuerpos monoclonales. Algunos de éstos antígenos son característicos del trofoblasto pero la mayoría los comparte con otros tipos celulares. La tabla 5 muestra los antígenos más importantes expresados por los gametos y por el concepto. Algunos de dichos antígenos son los siguientes:

Uno de los primeros antígenos expresados por el embrión es el antígeno específico de la superficie de células masculinas designado H-Y que también se expresa sobre el espermatozoide, según se mencionó en la primera parte del segundo capítulo y al cual se le atribuye ser un organizador testicular. En el ratón éste antígeno aparece temprano (en el estadio de ocho células sobre el embrión masculino) [First, N. L., 1986], etapa en la que el embrión aún no expresa los antígenos HLA de Clase I ni los de clase II. Esto último se determinó por inmunofluorescencia directa mediante la cual no se detectó ni dichas moléculas ni la  $\beta_2$ -microglobulina [Desoye, G., 1988]. El feto también

ESTA TESIS NO SE  
SALA DE LA BIBLIOTECA

expresa el antígeno H-Y, además de los antígenos de grupo sanguíneo ABO, y los productos del complejo principal de histocompatibilidad y antígenos oncofetales. Sin embargo, debido a la barrera formada con el trofoblasto, éstos antígenos no entran directamente en contacto con la circulación materna [Hamilton, M.S., 1983]

Tabla 5 Principales antígenos expresados sobre los gametos y sobre el sincitiotrofoblasto. ESP.= espermatozoide; SINSTROF.= sincitiotrofoblasto; ZONA= zona pelúcida ovular. 1 Los antígenos ABO se detectan solo en el semen de individuos secretores del grupo correspondiente. 2 El antígeno H-Y no se expresa sobre el trofoblasto pero sí sobre el embrión preimplantante.

Aunque el trofoblasto no expresa ningún antígeno de grupo sanguíneo, su superficie celular es muy rica en ácido siálico, glicoesfingolípidos, fosfolípidos, inmunoglobulinas, macroglobulinas y hormonas. Respecto a los antígenos de los grupos sanguíneos, en 1932 se demostró que las células del trofoblasto humano carecen de dichos antígenos. De hecho, esto sirvió para sostener, por algún tiempo, que la falta de éstos y otros antígenos debía ser el mecanismo que permite que la unidad fetoplacentaria escape del reconocimiento por parte del sistema inmune materno [Head, J. R., 1987].

Las subpoblaciones de células del trofoblasto presentan tres patrones fenotípicos de producción de antígenos HLA clase I. Primeramente en el sincitiotrofoblasto a término hay niveles muy reducidos de éstos antígenos y de transcripciones de los genes clase I. De ésta forma aparentemente se ha desarrollado una estrategia muy efectiva para evitar el reconocimiento y lisis del trofoblasto que está continuamente expuesto a las células y anticuerpos citotóxicos de



la sangre materna. Los niveles bajos e indetectables de RNAm para HLA clase I que se encuentran, parece ser una condición que explica la falta de expresión de dichos antígenos en esa capa, lo cual parece cierto también para el sinciotrofoblasto de placentas en el primer trimestre del embarazo [Hunt, J. S., 1990], pues se ha sugerido que la expresión de los antígenos HLA sobre el trofoblasto está regulada al nivel de transcripción genética, ya que tanto en el ratón como en humano la expresión pobre o indetectable de dichos antígenos sobre la superficie celular del trofoblasto es comparable con los bajos niveles de RNAm para los productos del gen de HLA clase I. El mecanismo molecular que regula la expresión genética para los HLA en general aún no está bien comprendido, pero parece ser que implica un complejo arreglo de interacciones nucleares y citoplásmicas que podrían variar de acuerdo con el tipo y localización de la célula [Head, J. R., 1987].

El segundo patrón se presenta en las células del citotrofoblasto, residentes directamente debajo del sincicio, que no está expuesto a la sangre ni a la decidua materna. Estas células que son prominentes en el tejido del primer trimestre pero infrecuentes a término, aparentemente contienen RNAm para HLA clase I, pero no expresan antígenos HLA clase I a menos que sean liberados del corión veloso, lo cual sugiere que las interacciones con el sincicio adyacente pueden interferir con los eventos de traducción o post-traducción normales [Faulk, W. P., 1989]. Por último, las células del citotrofoblasto extraveloso, que está proliferando y migrando dentro de la decidua materna, comprenden una tercer variante, ya que exhiben antígenos HLA clase I y contienen RNAm correspondiente, al igual que las células que forman la membrana coriónica y la base de la placenta a término [Hunt, J. S., 1990].

Para entender la interacción materno fetal es de importancia comprender que la falta de antígenos MHC sobre algunas poblaciones del trofoblasto y su débil expresión sobre otras puede no ser tan excepcional como inicialmente se creía, pues hay considerable evidencia de que muchas células no expresan constitutivamente los HLA clase I, y de que en las células que los expresan la densidad y distribución de superficie varía ampliamente [Head, J. R., 1987].

Es importante notar que aunque ya es indudable que los antígenos HLA clase I se expresan sólo en ciertas subpoblaciones del trofoblasto

en la placenta madura, cada vez es más aparente, por lo menos en algunas especies, que las estructuras expresadas no son estructuras "clásicas" del MHC, ya que no reaccionan con todos los anticuerpos monoclonales contra determinantes monomórficos sobre la cadena pesada de los HLA clase I, y no se registra ninguna reactividad de los anticuerpos contra determinantes polimórficos sobre dichas poblaciones de trofoblasto. Además, los estudios de inmunoprecipitación han demostrado que la cadena pesada de los antígenos clase I sobre la placenta del humano tiene un peso molecular menor que el de las moléculas "clásicas", a pesar de que tiene una asociación normal con la  $\beta_2$ -microglobulina. En conjunto, estos datos sugieren que el trofoblasto expresa antígenos clase I nuevos en los cuales la cadena pesada de la molécula está truncada en los dominios distales que determinan el polimorfismo. La expresión de tal molécula podría estar determinada al nivel de la transcripción o de modificaciones posteriores a la traducción, como por ejemplo la glicosilación [Head, J. R., 1987].

Aun queda por establecer el significado inmunológico de la expresión restringida de los aloantígenos sobre el trofoblasto. Esta distribución restringida podría ser crítica para la supervivencia fetal durante el período previo a la implantación, cuando los antígenos clase I desaparecen de sobre la superficie del trofoectodermo coincidiendo con la pérdida de la zona pelúcida protectora y sobre las células del trofoblasto en contacto con la sangre materna en el área de mayor intercambio de la placenta madura. En estas situaciones el trofoblasto podría proveer la largamente postulada "zona de amortiguamiento inmunológico" entre los tejidos materno y fetal. Por otra parte, la expresión de determinantes HLA en la interfase materno fetal podría ser benéfica para la supervivencia de éste. La solución más fácil para el problema inmunológico de dicha interacción sería la ausencia total de los HLA sobre las poblaciones del trofoblasto, por lo tanto, su presencia a bajos niveles sobre subpoblaciones restringidas implica que dicha expresión podría jugar un papel esencial en los embarazos entre individuos de distintas razas. Una posibilidad es que estos antígenos provocan la producción de citocinas promotoras del crecimiento. Adicionalmente existe evidencia substancial de un sistema de antígeno polimórfico compartido entre el trofoblasto y los leucocitos, y se ha sugerido que éstos

antígenos pueden ser necesarios para obtener factores reguladores como los anticuerpos bloqueadores, como se verá más adelante [Head, J. R., 1987]. Las células de trofoblasto pueden expresar antígenos de clase I cuando son cultivadas in vitro con interferón gama. La expresión de los antígenos clase II no se logra en iguales condiciones. No se ha determinado si el interferón es capaz de modular la expresión de los antígenos clase I sobre el trofoblasto in vivo [Zuckerman, F. A., 1986].

En lo que respecta a los antígenos HLA clase II, se sabe que los genes para HLA-DR, P y Q se transcriben de manera constitutiva en relativamente pocos tipos de células, principalmente en aquellas involucradas en la respuesta inmune, como son los linfocitos B, las células presentadoras de antígeno y los linfocitos T activados, por lo que no es sorprendente que, en general, las células del trofoblasto han sido identificadas como negativas para los HLA clase II en todas las fases de la gestación [Hunt, J. S., 1990].

La extremadamente débil expresión de antígenos de Clase I sobre el sinciciotrofoblasto y la ausencia total de antígenos clase II sobre el trofoblasto de todas las especies hasta ahora estudiadas, indudablemente disminuye la capacidad de estas células para inmunizar al huésped materno [Head, J.R., 1987; Hill, J.A., 1990].

Otros antígenos expresados por el trofoblasto son los de reacción cruzada entre linfocitos y trofoblasto (TLX), que además han sido identificados sobre plaquetas y en el plasma seminal. Los anticuerpos contra TLX no están dirigidos contra epitopes HLA clase I públicos o privados, pero uno de los sueros tiene distribución tisular y grado de variación semejantes a la proteína cofactor de Membrana (MCP). Esta proteína y el Factor Acelerador del Decaimiento (DAF), que son dos de las proteínas con acción reguladora sobre las dos convertasas del factor C3 del complemento, han sido identificadas sobre las células del trofoblasto, lo que podría impedir la fijación de C3 sobre el trofoblasto [McIntyre, 1988].

En el humano el sinciciotrofoblasto de la placenta expresa fuertemente un receptor para la transferrina que es identificado por el anticuerpo monoclonal OKT9 [Beer, A. E., 1988]. La unión de la transferrina a su receptor podría limitar la proliferación linfocítica dentro del espacio intervilloso de la unidad fetoplacentaria. Se debe notar que el receptor de superficie para el factor epidérmico de

crecimiento tiene una distribución similar a la del receptor para la transferrina. Este factor del plasma materno se une a su receptor y promueve el crecimiento y proliferación del trofoblasto. Al igual que en el caso del receptor para insulina, no se ha encontrado anticuerpos contra el receptor para el factor epidérmico de crecimiento. Se ha publicado evidencia de que los receptores para transferrina están involucrados en reacciones de oxidación-reducción en la membrana plasmática. No hay reportes de anticuerpos maternos contra el receptor de la transferrina del trofoblasto y aunque no se sabe si dichos receptores son inmunogénicos para la madre, existe la posibilidad de que lo sean dado que : el receptor inmunorreactivo es diferente en diferentes órganos, se deporta a la circulación materna, y puede ser alotípico. Además algunas combinaciones alotípicas de la transferrina entre individuos apareados se asocian con diferentes padecimientos en el embrión o feto [Faulk, W.P. 1989].

Se ha identificado una proteína denominada Proteína Básica Principal (MBP) en un subgrupo del citotrofoblasto no vellosa. Se trata de una proteína fuertemente básica con peso molecular en el humano de 10 kd, citotóxica para las células de mamífero, que mata a algunos parásitos, probablemente activando la liberación de histamina a partir de basófilos y mastocitos. Esta proteína, que ha sido identificada también en los gránulos eosinófilos podría cumplir una función citotóxica para el trofoblasto, por ejemplo, durante la invasión del citotrofoblasto hacia dentro del tejido materno.

Dos antígenos de especial interés son los reconocidos por los anticuerpos monoclonales L25T4 y FD046B, expresados sobre la placenta tanto en el primer trimestre como a término. Los anticuerpos correspondientes presentan reacción cruzada mínima con células que no son del trofoblasto. Se trata de dos glicoproteínas de 76 y 43 kd respectivamente, aunque aún queda por establecer la naturaleza peptídica del determinante antigénico [Anderson, D. J., 1987]. La expresión del segundo de los antígenos parece estar altamente restringida al ápice de la membrana del sincitiotrofoblasto en humano. Es fácilmente detectable en la placenta del primer trimestre y escasamente a término. Es probable que también se exprese en la placenta del segundo trimestre, pero esto no se ha definido debido a la falta de placentas normales de este periodo disponibles. El trofoblasto vivo en cultivo aislado reacciona muy fuertemente con el

anticuerpo, por lo que se piensa que el epítoto se expresa sobre la superficie de membrana. El anticuerpo FDO46B no reacciona con ningún otro tejido humano de entre un panel [Mueller, V. W., 1986].

La fosfatasa alcalina placentaria, cuya expresión sobre el sinciciotrofoblasto principia alrededor de la vigésima semana y se incrementa con el progreso del embarazo, frecuentemente estimula la producción de anticuerpos, como el monoclonal H-317. Aunque se trata de una enzima altamente polimórfica, la inmunorreactividad materna hacia el isotipo paterno no ha sido descrita [Faulk, W.P., 1989; Beer, A.E., 1981-2].

Es relevante mencionar, a la luz de las evidencias inmunológicas de coagulación y fibrinólisis observada en la placenta de humano, que los antígenos de la molécula del factor V de la coagulación sanguínea ha sido identificados en el citotrofoblasto del corión vellosa a término [Faulk, W.P., 1989].

El campo de estudio en la relación materno fetal tiene mucho por avanzar, como lo expresa una de las investigadoras: "...Inevitablemente, mientras más aprendemos acerca de la relación materno-fetal, más preguntas surgen." [Head, J. R., 1987]

#### FACTORES INMUNOLOGICOS QUE PERMITEN EL EMBARAZO

La mayor documentación de los acontecimientos médicos y el manejo de estadísticas han establecido que en realidad los abortos espontáneos no son tan infrecuentes como se consideraba tradicionalmente. Se reporta que hasta un 50% de los embarazos reconocidos son abortados de manera espontánea. Aproximadamente el 30% de las parejas evaluadas clínicamente por tres o más abortos espontáneos no tienen una razón demostrable para la pérdida fetal (parejas con aborto espontáneo idiopático) [Thomas, M. L., 1985]. En algunos de éstos casos el aborto puede ser atribuible a alteraciones inmunes ya que este aspecto no es incluido en las pruebas rutinarias para determinar la causa del aborto [Hill, J.A., 1990].

El embrión, el feto y el trofoblasto son blancos inmunológicos naturales, debido a los productos genéticos heredados del padre y a los antígenos de diferenciación específicos de tejido. Sin embargo se ha demostrado en rata que el trofoblasto es invulnerable a una

reacción de rechazo que ocurre en la decidua inmediatamente yuxtapuesta, mediante experimentos con aloinjertos de piel en la unión corio-decidual de conceptos de madres apareadas con machos alogénicos o singénicos. Estos injertos pudieron sobrevivir durante toda la gestación sin evidencia de invasión por leucocitos o rechazo y sin despertar una respuesta humoral, excepto en los casos en que la madre había sido específicamente presensibilizada. En éste caso sí se presentó un rechazo hacia el injerto dentro de la placenta, pero tanto el feto como la placenta sobrevivieron sin mostrar daño inmunológico [Beer, A. E., 1988].

La naturaleza precisa de los mecanismos inmunológicos responsables del paradójico éxito del injerto de la unidad feto-placentaria no son muy claros aún. Algunos de los mecanismos propuestos para la continuación del embarazo son los siguientes :

El embarazo humano puede resultar exitoso debido a la débil antigenicidad del trofoblasto en la interfase materno-fetal. Los datos disponibles también sugieren que el trofoblasto es resistente a la lisis directa por anticuerpos, complejos antígeno-anticuerpo y linfocitos T citotóxicos. Respecto a éstos últimos se ha encontrado abundante evidencia en órganos transplantados como riñón, piel, corazón y glándulas endócrinas, tanto en humano como en modelos animales, de que las células T con marcadores citotóxicos (que incluyen a células sensibilizadas con actividad anti-donador), se acumulan dentro el injerto. Aparentemente este no es el caso con el semi-aloinjerto feto-placentar, pues entre los linfocitos colectados de la decidua murina sólo una pequeña proporción es portadora de marcadores citotóxicos. Son varios los factores que podrían explicar la falta de linfocitos T citotóxicos anti-paternos en placenta y decidua del embarazo normal, entre ellos se debe mencionar que, a diferencia de lo que sucede en el endotelio en un aloinjerto, las células del trofoblasto en contacto con linfocitos de la sangre materna carecen de cantidades reconocibles de antígenos del complejo principal de histocompatibilidad; y que las células del trofoblasto portadoras de dichos antígenos podrían expresarlos de manera polarizada, como se ha descrito en algunas células endoteliales, de tal forma que son reconocibles sobre células disociadas, pero no in situ. También se debe considerar la posible existencia de un mecanismo que evita la migración significativa de linfocitos T citotóxicos hacia

la decidua normal donde podrían encontrarse con las células del trofoblasto potencialmente portadoras de antígenos del complejo principal de histocompatibilidad [Head, J. R., 1989].

Se ha propuesto que la capa del trofoblasto provee una barrera física que previene el ingreso de células maternas inmunocompetentes al feto durante el embarazo normal, por lo que la unidad feto-placentaria no es un verdadero injerto en el sentido clásico de la palabra, debido a la ausencia de una conexión vascular directa entre la circulación materna y la fetal. A pesar de esto es posible que células blancas sanguíneas fetales pasen a la circulación materna. También se ha reportado que la placenta actúa como un inmunoabsorbente que protege al concepto en desarrollo de un ataque inmune, pero esto no se ha probado en humano por consideraciones éticas.

Otra teoría explica que el trofoblasto recluta o da la señal para la migración de células supresoras u otros factores inmunológicamente relevantes hacia la unidad feto-placentaria. Dichas células o factores proveen un manto protector al feto en desarrollo contra un ataque inmune materno. Los factores responsables del reclutamiento celular no han sido aislados ni su especificidad determinada. En este respecto se ha encontrado en estudios de fertilización in vitro que los sobrenadantes de embriones humanos suprimen la proliferación de linfocitos in vitro, pero esto no se ha corroborado apropiadamente, ya que el medio de fertilización in vitro es inmunosupresivo por sí mismo.

Los mecanismos endócrinos, parácrinos y autócrinos también son importantes en el establecimiento y continuidad del embarazo, uno de los componentes podría ser una inmunosupresión local en el útero preñado, pues hay evidencia de una debilidad inmune muy limitada durante el embarazo. Por ejemplo, se encontró que el grado de diseminación de la coccidiodomicosis se incrementa del 0.2 % en la población general de zonas endémicas hasta el 91% en mujeres durante el último tercio del embarazo [Hibma, M., 1987]. Se sabe que la progesterona en concentraciones encontradas en la interfase materno-fetal es inmunosupresora en una variedad de pruebas in vitro de la función celular. Además de un efecto directo, la progesterona podría afectar la inmunidad al inducir la secreción de proteínas endometriales inmunomoduladoras, tales como la proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) y la uteroglobulina placentaria a las

que se les adjudica un papel inmunosupresor en la interfase materno-fetal. Actualmente se sabe que el efecto supresor de la progesterona sobre los linfocitos en el embarazo es mediada por los receptores específicos correspondientes, sin involucrar los sitios ligantes a glucocorticoides [Szekeres-B., 1970]. La producción local de progesterona por la unidad feto-placentaria es muy importante para la continuidad del embarazo, pero la vida media de esta hormona en la circulación sistémica es muy corta y como resultado su efecto inmunosupresor sistémico es muy débil [Beer, A. E., 1988]. También se piensa que la progesterona, actuando sinérgicamente con la PGE inhibiendo la respuesta proliferativa de las células T en endometrio secretor, tejido en el que se encuentran niveles elevados de ambas sustancias. De esta manera se facilitaría la implantación del tejido fetal histoincompatible en el útero materno [Power, D. A., 1983].

En muchos casos, la falta de respuesta del sistema inmune se atribuye a la presencia de células T supresoras y de factores supresores elaborados por las células T (especialmente por las L3T4). Con la elaboración de anticuerpos monoclonales (mAb 14-30) contra uno de estos factores se incrementó la investigación referente al bloqueo de la actividad del factor mediante la inyección de antisuero a ratonas preñadas y la valoración de cuántos embarazos lograban seguir hasta término. Los resultados indican que bloquear el factor reduce significativamente el número de embarazos exitosos. Este factor supresor se puede demostrar en tejido materno y fetal, pero no se ha definido con exactitud su origen. Los niveles del factor supresor se elevan rápidamente en el embarazo, y para el día 5 el nivel es mucho mayor que en el tejido no preñado. En los nódulos linfáticos que drenan el útero la implantación del embrión coincide con un incremento de este factor que se mantiene elevado, aunque en menor proporción, durante todo el embarazo [Hoversland, R.C., 1990]. En estudios anteriores se ha reportado la presencia de un factor temprano del embarazo (EPF) que se detecta en suero durante el embarazo tanto de humano como en animales. En un estudio comparativo de la reacción mixta de linfocitos, este factor con actividad inmunosupresora se detectó sólo en el suero de aquellas mujeres en las que la implantación del embrión tuvo éxito. El factor es sensible a la digestión proteolítica por tripsina y su presencia es indicativa de la gravidez consecuente a la concepción [Roy, R., 1986]. Existen indicios



de la presencia de EPF, o de un factor similar en el líquido amniótico [Zheng Zen-Q, 1970].

Los reportes respecto a la actividad inmunosupresora de la gonadotropina coriónica humana (hCGH) son bastante contradictorios y más tarde se confirmó que en muchos de los primeros estudios el efecto era causado por impurezas en las preparaciones de la hormona y no por ésta. Estudios posteriores indican que ésta hormona reduce la respuesta linfo-proliferativa de los linfocitos de sangre periférica hacia algunos mitógenos (PHA, Con A, PWM) siempre que no se eliminen los monocitos de la sangre. Los efectos de la hCGH parecen ser selectivos en la mujer, ya que el efecto anterior no se presenta en hombres y a concentraciones semejantes a las retroplacentarias la hCGH suprime la proliferación y diferenciación de las células B estimuladas por PPD, pero no suprime a los linfocitos B masculinos [Beer, A. E., 1988].

Un mecanismo propuesto para explicar el éxito del embarazo normal es la existencia de anticuerpos maternos dirigidos contra aloantígenos paternos expresados sobre el sincitiotrofoblasto, pero capaces de bloquear una respuesta inmune celular potencialmente perjudicial contra el trofoblasto. Aunque éste es un tema controversial, se ha demostrado que la reacción mixta de linfocitos entre linfocitos maternos y paternos (usando éstos últimos como estimuladores de la respuesta) se ve bloqueada en presencia del suero materno [Shigenori, G., 1989]. En ésta misma prueba las mujeres con aborto espontáneo recurrente de etiología desconocida y sin anticuerpos contra el espermatozoide, responden de manera reducida y en general presentan una frecuencia significativamente mayor de antígenos HLA HLA-A, HLA-B y HLA-D/DR compartidos con su pareja en relación con las parejas en las que el aborto espontáneo recurrente tiene una etiología conocida. También se observó que mientras que ninguna de éstas parejas compartía antígenos en más de un locus, las parejas en las que el aborto era inexplicable compartían de dos a cinco especificidades en múltiples loci [Beer, A. E., 1981]. Aunado a lo anterior, la observación en animales de que la reproducción se ve favorecida cuando hay diferencias entre la pareja al nivel del complejo principal de histocompatibilidad, llevaron a la conclusión de que se requiere una heterogenicidad en los HLA para la producción de los anticuerpos bloqueadores, por existir una intensa presión selectiva contra

individuos homogéneos con su madre en lo que se refiere a estos antígenos. Por otra parte, los estudios entre los Muteritas, una población cerrada (sin matrimonios fuera del grupo) y sin ningún control natal, originada a partir de unas pocas individuos, se ha encontrado que en las parejas que comparten más de un antígeno HLA A, B o DR el tiempo promedio del matrimonio al primer hijo y el espaciamiento entre uno y otro hijo son mayores, conllevando a un menor número de hijos, que en el resto de la población. Estas diferencias, que se acentúan con la paridad y son notables después del tercer nacimiento, se acompañan por un incremento en los abortos espontáneos entre parejas con participación de antígenos HLA-DR. Es importante notar que aunque la compatibilidad de los HLA por sí sola puede no ser pernicioso para la reproducción, juegan un papel potencialmente importante, y que la asociación observada entre compatibilidad HLA y aborto espontáneo debe ser resultado de la acción de múltiples mecanismos [Ober, 1985].

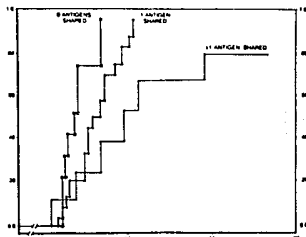


Figura 13 Diferencia en el tiempo transcurrido desde el matrimonio hasta que la pareja completa cinco hijos (en el eje de las X). En Y se marca la proporción de parejas con los cinco hijos. A la izquierda aparecen las parejas que no comparten antígenos HLA, al centro las que comparten uno y a la derecha los que comparten más de un antígeno HLA [Ober, 1985].

Mientras que la interpretación inmunológica de los hechos mencionados indica la necesidad de una respuesta inmune materna para la implantación adecuada del embrión, la interpretación genética postula que los abortos espontáneos crónicos en humano resultan de la condición homocigótica para genes recesivos ligados al sistema principal de histocompatibilidad, y que la participación de antígenos

HLA entre los miembros de la pareja es sólo un marcador detectable para el segmento del cromosoma portador de los genes [Thomas, M. L., 1985]. Adicionalmente el análisis de las tasas de aborto indica que el síndrome de aborto recurrente idiopático y probablemente, también la tendencia a abortos esporádicos, son condiciones hereditarias determinadas por genes de la región HLA, a través de un modo poligénico aditivo de herencia [Christiansen, D. B., 1989].

En el campo de la terapéutica se ha demostrado la utilidad de preinmunizar a las mujeres con aborto espontáneo recurrente idiopático que presentan una respuesta reducida en la reacción mixta de linfocitos, usando para ello leucocitos o plasma seminal del esposo o de otro individuo no relacionado con la mujer, lo que conduciría a la producción de dichos anticuerpos [Beer, A. E., 1988]. Por éste medio se puede obtener un éxito del 78%. El fundamento para ésta terapia es que: durante el embarazo se presenta una respuesta inmune materna antifetal mediada por células, la cual debe ser bloqueada; en los embarazos exitosos se forman anticuerpos bloqueadores que previenen dicha respuesta; y, en ausencia de dichos anticuerpos, se presenta un rechazo contra el feto [Hill, J. A., 1990]. Es importante, sin embargo, que antes de que la inmunización aquí descrita se aplique extensivamente en la práctica clínica se establezca un registro bien documentado de las complicaciones reales o potenciales que podría haber, pues se ha registrado casos de menor peso al nacimiento, nacimientos prematuros, problemas dermatológicos y de crecimiento en algunos de los niños nacidos de embarazos logrados por inmunización [Beer, A. E., 1988].

Se desconoce que antígenos podrían ser responsables de la producción de los anticuerpos bloqueadores, mismos que tampoco han sido caracterizados, pero se propone que son un grupo nuevo de antígenos ligados a los HLA, como el sistema de reacción cruzada entre linfocitos y trofoblasto (TLX), descritos en la parte anterior, debido a que su naturaleza alotípica requiere que la mujer preñada sea capaz de regular la respuesta inmune hacia ellos a fin de evitar que el concepto sea rechazado. Un mecanismo para regular específica y sistémicamente la inmunidad a TLX es la red idiotipo-anti-idiotipo, lo que se demostró en un experimento en el cual el suero de una mujer primigrávida fue inicialmente encontrado negativo para anticuerpos contra los antígenos TLX. Sin embargo, la absorción de éste suero con

siero de otra mujer con aborto secundario (con lo que se estaría removiendo un segundo anticuerpo dirigido contra el anticuerpo anti TLX), resultó en la seroconversión del primero. El anticuerpo contra TLX así encontrado resultó citotóxico para los linfocitos paternos y de otros individuos en un patrón no restringido a los HLA. Por otro lado, la recuperación del segundo anticuerpo (anticuerpo contra el anti-TLX) mostró que éste es capaz de inhibir la citototoxicidad del suero tanto de la mujer con aborto secundario como de la mujer primigrávida [Torry, D. S., 1989] (La figura 14 es un esquema de ésta teoría).

CIRCUITO DE CONTROL EN EL EMBARAZO HUMANO

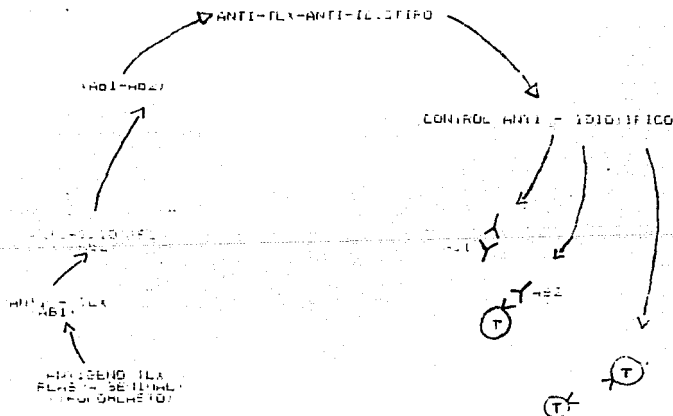


Figura 14. Mecanismo de la Red Inmunológica que permite el embarazo. El organismo de la mujer responde a los antígenos TLX del plasma seminal produciendo anticuerpos específicos (Anti-TLX), los que a su vez inducen la formación de anticuerpos que bloquean la respuesta contra el trofoblasto (Anti-idiotipo) [Torry, 1989].

Muchas de la teorías respecto al éxito del feto como semi-aloinjerto se basan en estudios referentes a las poblaciones celulares de la interfase materno-fetal y lo atribuyen a estas y a las propiedades del tejido en la interfase decidua-trofoblasto. En ratonas con conceptos que logran sobrevivir en los sitios deciduales de implantación presentan células con actividad supresora, pero estas no se encuentran en la unidad feto-placentaria cuando hay reabsorción del producto. Estas células tampoco son reclutadas en la decidua cuando se implanta en el útero un feto de una especie cercana, lo que da por resultado la infiltración de linfocitos T citotóxicos maternos al feto y la reabsorción de éste. En estas circunstancias el trofoblasto sobrevive sin sufrir daño, a pesar de haber perdido su función de barrera que impida a los leucocitos maternos atravesarlo. Los experimentos han demostrado que la presencia de las células con actividad supresora es importante en el establecimiento de la identidad inmunológica (el reconocimiento de lo propio) durante la ontogénesis. Por lo que respecta a los macrófagos obtenidos del útero de ratona preñada, estos presentan actividad inmunosupresora in vitro [Beer, A. E., 1988].

También se ha formulado la teoría de que las células presentadoras de antígeno en la decidua podrían dirigir una respuesta materna protectora al procesar y presentar los antígenos fetales al sistema inmune materno, a falta de lo cual otros mediadores inmunológicos podrían atacar al trofoblasto. Sin embargo, esto mismo ha sido propuesto como una vía de sensibilización de la madre.

Un factor que adicionalmente podría proteger al feto contra un ataque inmune es la  $\alpha$ -feto-proteína a la que se han adjudicado propiedades inmunosupresoras. Esta glicoproteína, que constituye más del 50% de las proteínas del líquido amniótico, tiene un peso molecular de entre 64 y 70 kd, consiste en una cadena de 30 aminoácidos, aparece en el suero fetal durante la 4ª semana de gestación [Cruikshank, D., 1977], su síntesis principia en la membrana vitelina e hígado fetal y más tarde continúa predominantemente en hígado. El suero de raton preñado suprime la reacción mixta de linfocitos y la respuesta primaria de anticuerpos in vitro, pero el efecto desaparece si se remueve la  $\alpha$ -feto-proteína del suero. Esta proteína también inhibe la generación de linfocitos T citotóxicos in vitro e induce células con actividad supresora que a su vez inhiben a

los linfocitos T cooperadores aunque carecen de efecto sobre los linfocitos B con respuesta hacia antígenos timo-independiente [Beer, A. E., 1988].

Los avances en la inmunología han permitido estudios más detallados respecto a los efectos de los mediadores solubles de la respuesta inmune, colectivamente llamados citocinas, sobre las células reproductoras y su función. Muchas de estas citocinas han demostrado interferir con los procesos reproductivos, aunque los reportes respecto al papel que desempeñan son contradictorios, por ejemplo, mientras que algunos autores adjudican al factor estimulante de colonias producido por granulocitos-macrófagos (GM-CSF) un efecto estimulador sobre el crecimiento fetal y del trofoblasto *in vivo* [Beaman, K. D., 1990], otros le adjudican poder inhibitorio tanto sobre el desarrollo embrionario como sobre la proliferación del trofoblasto *in vitro* [Hill, J. A., 1990]. Otra de las citocinas estudiadas es la J6B7, capaz de suprimir la reacción mixta de linfocitos que ha sido asociada con el establecimiento de la tolerancia específica y el mantenimiento del equilibrio entre los efectos positivo y negativo que podría tener sobre el desarrollo fetal la activación de un grupo de linfocitos. Esta citocina, cuyo gen ha sido clonado, es una proteína con un peso molecular de 125 kd producida por células T cooperadoras en timo, pero no en hígado y su producción en bazo es poca o nula. Al tiempo de la nidación, los nódulos linfáticos deciduales crecen marcadamente y se ha demostrado que llegan a contener esta citocina en concentraciones de nanogramos sólo al tiempo de la nidación. El útero materno y la placenta también contienen altos niveles de J6B7 durante la gestación y estos niveles llegan al máximo durante la implantación para después reducirse considerablemente hacia el final del embarazo. También se ha demostrado que bajo ciertas circunstancias las células T son inducidas para producir citocinas que a su vez inducen tolerancia hacia grupos específicos de antígenos, efecto que podría resultar en la tolerancia del concepto dentro del útero materno [Beaman, K. D., 1990].

Adicionalmente las propiedades inmuno-reguladoras del plasma seminal humano descritas en el capítulo anterior pueden actuar sobre una respuesta inmune posterior a la fertilización y no sólo para facilitar ésta. La presencia de los aloantígenos de reacción cruzada entre linfocitos y trofoblasto (TLX) en el plasma podría preparar a la

futura madre antes de la fertilización al inducir la mencionada respuesta inmune protectora hacia el blastocisto. Este efecto para la aceptación de la preñez es respaldado por mayores tasas de implantación en pruebas clínicas de fertilización in vitro administrando semen en la vagina a tiempos controlados. [Thaler, C. J., 1989].

#### \* ESTADO INMUNOLOGICO DURANTE EL EMBARAZO

La continuidad exitosa de un embarazo involucra directamente tanto a la madre como al feto. En las páginas anteriores se ha descrito muchos de los mecanismos involucrados en llevar a término un embarazo. Varios de ellos implican modificaciones locales en el sistema inmune materno a fin de lograr el éxito. A continuación se relaciona algunos otros mecanismos pero un poco más enfocados a los cambios sistémicos de dicho sistema inmune.

Desde hace tiempo se ha postulado la existencia en la circulación materna de factores que impiden el rechazo del feto y facilitan su desarrollo intrauterino. En un estudio en el que se analizó los niveles de algunas proteínas séricas importantes como las inmunoglobulinas A, G y M, los factores C3 y C4 del sistema del complemento, la proteína C reactiva,  $\alpha_1$  antitripsina,  $\alpha_2$  macroglobulina, transferrina y otras, a lo largo de todo el embarazo normal, se encontró lo siguiente: En el embarazo temprano los niveles de  $\alpha_1$  antitripsina,  $\alpha_2$  macroglobulina, transferrina, ceruplasmina y C4 se incrementan en relación con los niveles encontrados en mujeres no embarazadas, lo que sugiere un papel importante de los inhibidores de las proteasas y la ceruplasmina (principal transportador del cobre) en facilitar la implantación del embrión y mantener la energía necesaria para la aceptación del concepto equivalente a un semi-aloinjerto. Al mismo tiempo se observa una disminución de las inmunoglobulinas IgG e IgA. El aumento de transferrina,  $\alpha_1$  antitripsina y globulina Gc se observa en el curso del embarazo. La transferrina es un intermediario celular en el transporte del hierro entre madre y feto. La globulina Gc por su parte provee al feto de vitamina D. En el embarazo avanzado, y especialmente durante el tercer trimestre, el nivel de  $\alpha_2$  macroglobulina, responsable de la energía (falta de respuesta contra

el feto) en la gravidez, se reduce y su decremento explicaría la preparación del organismo materno para la remoción del feto durante el parto [Zbroja-S., W., 1986]. Esto último concuerda con la observación de que el proceso del parto es muy semejante a un rechazo inmunitario, consecuencia de la terminación de la tolerancia inmunológica entre feto y madre [Pavia, C. S., 1985].

En cobaya preñada, como modelo animal de estudio, se demostró que existe una alteración en la inmunocompetencia humoral que se refleja en un menor nivel de las IgM observadas en la respuesta primaria contra albúmina sérica bovina. La habilidad de los animales grávidos para producir IgG se ve desajustada, y en caso de detectarse producción de éstas inmunoglobulinas, la afinidad del anticuerpo es más baja que la de anticuerpos producidos por los animales control [Hibaa, M., 1987]. Se debe mencionar que con anterioridad algunos investigadores han propuesto que la disminución continua de los niveles de IgG (en general) conforme progresa el embarazo, puede obedecer a la transferencia de dichos anticuerpos de la circulación materna a la fetal, y que los estudios metabólicos en muestras del bazo de ratas preñadas indican un aumento marcado en el catabolismo de las IgG. Aparentemente también la respuesta inmune mediada por células sufre un desajuste durante la gestación, probablemente como parte de todo el complejo mecanismo que permite la continuidad y progreso fetal [Gall, S. A., 1977].

Las alteraciones marcadas en las proteínas plasmáticas de la madre se presentan rápidamente después de la concepción y hasta después del parto, debido a la presencia de una variedad de proteínas asociadas al embarazo y de proteínas específicas de éste. De entre dichas proteínas, se piensa que las siguientes suprimen la blastogénesis de células T y se involucran en la continuidad del embarazo: Fracción Cruda de la Gonadotropina Corionica humana (hCGH), Lactogeno Placentar Humano (hPL), Glicoproteína  $\beta$ -1 específica del embarazo (SP1), Proteína Plasmática A Asociada al Embarazo (PAPP-A), Proteína de la Zona del Embarazo (PZP) [Saito, S., 1990]. Varias de las proteínas asociadas al embarazo son producto de la decidua y/o el endometrio secretor en el humano, aunque antes se creía que eran producidas por el trofoblasto. En la ratóna preñada, las células productoras de la proteína  $\alpha$ -asociada al embarazo se encuentran en la placenta, decidua, mucosa intestinal e hígado. A ésta proteína se le



han atribuido propiedades inmunosupresoras, la inhibición del receptor Fc y de la expresión de los antígenos HLA-DR sobre la superficie de los linfocitos y monocitos sanguíneos [Beer, A. E., 1988]. La Proteína de la Zona del Embarazo tiene una secuencia de aminoácidos muy semejante a la de la  $\alpha_2$  macroglobulina, debido a ello muchos de los estudios realizados con la PZP se vieron alterados por la influencia de ésta. Actualmente se sabe que la PZP por sí sola es capaz de suprimir la blastogénesis de células T inducida por fito-hemaglutinina, Concavalina A y por la reacción mixta de linfocitos. Este efecto es mediado por una reducción en la producción de Interleucina 2 sin afectar la expresión del receptor específico de ésta citocina [Saito, S., 1990]. Por último, en lo que respecta a la proteína A asociada al plasma durante el embarazo (PAPP-A), se trata de una glicoproteína producida por la placenta y decidua, que ha sido aislada y caracterizada. Se sabe que la PAPP-A ejerce un potente efecto inmunosupresor tanto sobre el complemento como sobre la transformación de linfocitos inducida por fito-hemaglutinina [Beer, A. E., 1988].

#### 4 \* CONTROL INMUNOLOGICO DE LA NATALIDAD

En 1972 la Organización Mundial de la Salud estableció su Programa Especial de Investigación y Capacitación para el Desarrollo e Investigación en Reproducción Humana, teniendo como principales objetivos los siguientes :

- Desarrollo de métodos nuevos y mejorados para controlar la fertilidad;
- Evaluación de la seguridad y eficacia de los métodos ya existentes;
- Incrementar el acceso de la población a los métodos reguladores de la fertilidad;
- Aliviar la infertilidad;
- Fortalecer la capacidad de los países en desarrollo para conducir investigación en estas áreas.

El componente de investigación y desarrollo del programa se cumple a través de un mecanismo de destacamentos que involucran a científicos de diferentes disciplinas, instituciones y países en proyectos de investigación con una colaboración internacional. Entre los varios destacamentos en que el programa dividió sus funciones se encuentra el Destacamento de Pruebas en Vacunas Contraceptivas como una organización encargada de la investigación de métodos de control natal con enfoque inmunológico. Con este fin se ha concentrado en la valoración de antígenos específicos de la reproducción como base para el desarrollo de vacunas contraceptivas seguras y efectivas [Griffin, P. D., 1986].

En los párrafos siguientes se habla de las investigaciones encaminadas a la elaboración de un método inmunológico para controlar la natalidad que han sido reportadas, incluyendo algunas cuya investigación ha sido dirigida por este organismo. Estos métodos en estudio se presentan resumidos en las tablas 6 y 6A.

ALTERNATIVAS INMUNOLÓGICAS AL CONTROL NATAL			
CONTRACEPTIVOS	ESPERMATOZOIDE	ESPERMATOZOIDE	ADONIDAS
ANTI EP-1	ANTI ZFS	FDG4cb	ANTI LFS
ANTI EP-2	ANTI SUNDLO	LS574	ANTI LDM-1
ANTI SP-10	ANTI GGRH	ANTI GGRH	ANTI H-1
ANTI LDM-1			
ANTI GGRH			
ESPERMATOZOIDE	ESPERMATOZOIDE	ESPERMATOZOIDE	ADONIDAS
ANTI EP-1	ANTI ZFS	FDG4cb	ANTI GGRH
ANTI EP-2	ANTI SUNDLO	LS574	ANTI GGRH
ANTI SP-10	ANTI GGRH	ANTI H-1	
ANTI LDM-1			

En las que aparecen algunos de los anticuerpos que han sido estudiados como posibles candidatos para la elaboración de una vacuna que controle la Natalidad. La tabla 6 muestra dichos anticuerpos de acuerdo con el blanco-objetivo del anticuerpo y en la segunda de acuerdo con su método de acción.

#### \*CONTRACEPTIVOS

#### \*ANTICUERPOS CONTRA EL ESPERMATOZOIDE:

Desde 1899, año en que se demostró que la inyección de espermatozoides de una especie puede producir una repuesta de anticuerpos en otra especie, el espermatozoide ha ganado considerable interés como antígeno blanco para la inmuo-regulación de la fertilidad. Los estudios realizados en diferentes especies han demostrado que la inmunización deliberada de animales masculinos o femeninos con preparaciones de espermatozoides de la misma especie o de otra, conduce a la infertilidad causando tanto falla en la fertilización como mortalidad del embrión preimplantante [Naz, R.K., 1990-21].

Los estudios en diferentes especies de animales sirvieron de base a los ensayos para corroborar y aprovechar éste efecto inmune del espermatozoide en el humano. Las primeras aplicaciones de la

inmunización con espermatozoide en el humano, de la cual tenemos conocimiento se realizó en Rusia en 1926 en un programa del gobierno en el que se utilizó una vacuna formulada con espermatozoides de carnero a fin de provocar una inmunidad activa y consecuentemente un estado de esterilidad temporal. Adicionalmente se preparó un suero espermotóxico mediante el cual se obtuvo una inmunidad pasiva. El éxito de estos métodos se estimó en un 92% de eficacia. Tres años más tarde se inició en Colorado, uno de los Estados Unidos de América, la inmunización de mujeres con espermatozoides humanos. En Uruguay se inició en 1929 la inoculación de mujeres con preparados de epidídimo de carnero con concentraciones crecientes de espermatozoides y a partir de 1933 se empezó a usar espermatozoides humanos muertos y dos años más tarde las células vivas, obteniéndose en promedio una esterilización con duración de entre 8 y 15 meses con las diferentes técnicas [Rodríguez-L., 1936]. En 1934 se utilizó una técnica de aplicaciones repetidas con espermatozoides muertos de carnero en el Instituto de la Maternidad en Buenos Aires, Argentina en el que se observó prevención del embarazo en 80% de las 62 mujeres controladas durante un periodo de entre 6 y 15 meses. Aproximadamente en esa época se consiguió en Francia la esterilidad temporal de tres mujeres empleando también espermatozoide de carnero, pero en ésta ocasión, además de la aglutinación y lisis de los espermatozoides en contacto con el suero de las mujeres inmunizadas, se analizaron las secreciones vaginales y se encontró que éstas aglutinaban a los espermatozoides y los inmovilizaban definitivamente sin lisarlos. En todos éstos estudios se observó al microscopio que al cabo de aproximadamente 1 semana el suero de las mujeres inmunizadas aglutinaba casi instantáneamente a los espermatozoides, seguido por una lisis. El tiempo requerido para dicha aglutinación y lisis aumentaba con el tiempo post inmunización. Entre las complicaciones encontradas sólo se reportó un ligero estado febril y malestar persistente durante algunas horas; absceso sin importancia y herpes ligero. Con los resultados de éstos experimentos se llegó a la conclusión de que la esterilización de la mujer a través de la inoculación con espermatozoide humano simplificaría el problema del aborto voluntario y otros problemas sociales derivados de un número crecido de embarazos [Escuder, C. J., 1936], sin embargo, aún en nuestros días, después de varias décadas de

estudio, todavía queda mucho por investigar en este terreno antes de que la inmunización con espermatozoide o productos derivados sea una práctica cotidiana en medicina. No hay reportes posteriores que den seguimiento a los ensayos aquí mencionados. Es posible que estas técnicas hayan sido descontinuadas debido a efectos colaterales al cruzamiento inmunológico entre antígenos en espermatozoide y otras células, los que, debido al proceso de inmunización se manifestarían de manera más marcada que los reportados como resultado de la vasectomía, que había sido asociada con tromboflebitis, glomerulonefritis, esclerosis múltiple, aumento en los anticuerpos antinucleares y antimúsculo y presencia de complejos inmunes circulantes cuya deposición en la capa íntima de los vasos sanguíneos conduciría a aterosclerosis [Pavia C. S., 1985].

La evidencia de que la presencia de anticuerpos contra el espermatozoide en cualquiera de los miembros de una pareja infértil son el factor causal de la infertilidad en aproximadamente el 30% de los casos, la constituyen los siguientes argumentos [Naz, R.K., 1990-2]:

- \* La auto-inmunización del hombre con espermatozoide autólogo o con preparaciones de testículo maduro causa la formación de anticuerpos contra el espermatozoide, y en consecuencia una orquitis aspermatogénica. La iso-inmunización de la mujer fértil con espermatozoide humano produce dichos anticuerpos e induce la infertilidad.

- \* El tratamiento con agentes inmunosupresores reduce el título de anticuerpos contra el espermatozoide en las parejas inmuno-infértiles resultando en un exitosa concepción;

- \* Los datos obtenidos de programas de fertilización *in vitro* y transferencia de embriones indican que la presencia de anticuerpos contra el espermatozoide impide la fertilización al impedir la unión y penetración del espermatozoide humano a la zona pelúcida humana al igual que la fusión con el óvulo libre de zona. También se considera como un mecanismo alterno la inhibición de la hialuronidasa del espermatozoide por efecto de los anticuerpos contra el espermatozoide, lo que evitaría la dispersión del cúmulo ooforo y en consecuencia la fertilización [Clarke, G. N., 1988].

Sin embargo, como se mencionó más arriba, el uso de espermatozoide completo no es recomendable en la búsqueda de un contraceptivo inmunológico, debido a que expresa no sólo antígenos específicos del gameto masculino, sino algunos otros antígenos comunes tanto al espermatozoide como a células somáticas entre los que se puede mencionar el antígeno NS-6 presente sobre la superficie celular de espermatozoide, células de cerebro y de riñón.

Entre los antígenos específicos del espermatozoide, definidos mediante anticuerpos monoclonales, se puede citar el antígeno de las células germinales (GA-1) y el autoantígeno de espermatozoide de conejo (RSA), cuyo anticuerpo es capaz de unirse al espermatozoide humano e inhibir su penetración al óvulo de hámster libre de zona pelúcida. Un efecto similar lo tiene el anticuerpo monoclonal HS-63 que reacciona con el acrosoma del espermatozoide de humano y de ratón. Las enzimas acrosomales acrosina y hialuronidasa, con un papel fisiológico esencial en la fertilización, también son antígenos capaces de inducir la producción de anticuerpos en grandes títulos. Sin embargo, la inmunización activa con éstos tres últimos antígenos no reduce la fertilidad in vivo [Naz, R.K., 1990-21].

Uno de los antígenos específicos del espermatozoide más estudiado en los últimos años es el antígeno de la fertilización (FA-1) descrito en el capítulo 2. Este antígeno, que ha sido purificado de la membrana plasmática de las células germinales masculinas de humano y de ratón, es capaz de inhibir la fertilización murina in vitro y la penetración del espermatozoide humano al huevo de hámster libre de zona pelúcida. La inmunización de conejas con FA-1 conduce a un impedimento total de la fertilidad en la mayoría de los animales inmunizados. El antisero correspondiente es específico de tejido implicando la utilidad de este antígeno como candidato para el desarrollo de una vacuna contraceptiva que sería efectiva tanto en el hombre como en la mujer, ya que, por lo que respecta al hombre, los estudios con anticuerpos anti FA-1 marcados indican que éstos pueden ligarse al espermatozoide en el epidídimo y vasos deferentes, probablemente sin infiltrarse hasta el testículo. Una vez ligados, los anticuerpos podrían surtir su efecto en el tracto reproductor femenino impidiendo la fertilización. Por lo que respecta a la mujer, los anticuerpos contra el antígeno FA-1

podrían producir un efecto similar al observado en conejos al unirse al espermatozoide en el tracto reproductor [Naz, R.K., 1990-2].

En el aspecto clínico se ha encontrado que el suero de hombres y mujeres inmuno-infértiles reaccionan fuertemente con el antígeno FA-1, al igual que el suero de hombres vasectomizados, contrastando con la falta de reacción de sueros procedentes de hombres y mujeres fértiles. También se ha observado una correlación entre la presencia de anticuerpos contra el antígeno FA-1 en el hombre y la tasa de fertilización en estudios de fertilización *in vitro* de humano. Además la absorción del suero de éstos pacientes y del de hombres vasectomizados con el antígeno FA-1 produce un incremento en las tasas de prueba de penetración del espermatozoide al óvulo libre de zona [Naz, R.K., 1990-2].

Los avances en éste campo han logrado obtener un fragmento triptico de 10 aminoácidos que reacciona con alta afinidad con el anticuerpos contra el antígeno FA-1, lo que indica la naturaleza polipeptídica del epítipo de éste antígeno y establece la posibilidad de clonar el gen que lo codifica.

Otro antígeno que se ha estudiado como blanco de una posible vacuna para controlar la fertilidad es el conocido como PH-30. Este antígeno se encuentra restringido a la superficie posterior de la cabeza del espermatozoide. Los estudios han comprobado que inseminar óvulos libres de zona pelúcida con espermatozoides que han presentado la reacción acrosomal pre-incubados con el anticuerpo monoclonal contra éste antígeno reduce en 75% el porcentaje de óvulos que presentan fusión de su membrana con la del espermatozoide [Primakoff, P., 1987].

En un estudio en el que se analizaron 66 anticuerpos monoclonales contra el espermatozoide, y debido a su especificidad de tejido y a que el anticuerpo correspondiente inhibe la fertilización en la prueba de penetración al huevo de hámster, el antígeno SP-10 ha sido designado como un candidato para elaborar una vacuna primaria contra la concepción por el Destacamento de Pruebas en Vacunas Contraceptivas. [Anderson, D. J., 1987; Herr, C., 1990].

Uno de los antígenos considerado inicialmente como blanco potencial para una vacuna contraceptiva es la isoenzima de la deshidrogenasa láctica específica del espermatozoide, conocida como

LDH-X o LDH-C<sub>4</sub> (por estar formada por cuatro cadenas C, distintas de las A y/o B detectadas en las deshidrogenasas lácticas de otros tejidos), ya que ésta proteína citosólica difunde a través de la membrana plasmática y se asocia con la superficie, lo que la pone al alcance de los anticuerpos correspondientes. Su absoluta especificidad evita reacciones autoinmunes con otros tejidos, puede ser purificada a homogeneidad en cantidades suficientes y provoca una respuesta inmune que desajusta la fertilidad. Además, dado que la LDH-C<sub>4</sub> no se presenta en los testículos prepubertales ni en ningún otro tejido del hombre y esta totalmente ausente en la mujer, resulta antigénica en ambos sexos. Es importante notar que, como una ventaja adicional a la especificidad de tejido de ésta enzima, el suero de conejo contra la enzima de origen murino reacciona con la enzima de todas las especies de mamíferos. Experimentalmente se ha encontrado que la inmunización de conejas con LDH-C<sub>4</sub> murina suprime la fertilidad en un 67% a través de una respuesta que impide el transporte del espermatozoide y la fertilización. La inmunización sistémica reforzada con aerosol de la enzima incrementa los niveles de anticuerpos correspondientes hasta en cinco veces, reforzando el hecho de que se puede provocar inmunidad en un sitio secretorio mediante la activación del sistema inmune de una mucosa distante, lo que en éste caso permite encontrar altos niveles de dichos anticuerpos en el sitio de la fertilización resultantes de la respuesta inmune secretoria local [Goldberg, E., 1986; Shelton, J. A., 1964].

A pesar de la disponibilidad de la LDH-C<sub>4</sub> en relativamente grandes cantidades, se ha tratado de sintetizar un péptido que sustituya a la isoenzima natural en las pruebas de inmuncontracepción. El procedimiento implica la digestión química o enzimática de esta isoenzima, aislamiento de los fragmentos y caracterización de los péptidos que se unen al anticuerpo correspondiente a fin de identificar el determinante antigénico. Dichos péptidos son sintetizados y se obtienen los anticuerpos correspondientes, los que a su vez son probados para su unión a la LDH-X [Goldberg, E., 1986]. Sin embargo, a pesar de éstas buenas cualidades, estudios posteriores indican que los anticuerpos contra el espermatozoide presentes en sueros de pacientes con problemas de esterilidad involuntaria de origen inmunológico no reconocen a ésta



enzima, y parece ser que el efecto de los anticuerpos correspondientes es más bien a través de mortalidad del embrión que por impedimento de la concepción [Naz, R. K., 1988].

Un método que podría reducir la fertilidad al actuar sobre la espermatogénesis es la inmunización contra la Hormona Liberadora de la Gonadotropina (GnRH) que resulta en una reducción de los niveles séricos de Hormona Luteinizante, Hormona Foliculo Estimulante y Testosterona. La reducción en los niveles séricos de testosterona y gonadotropinas a su vez conducen a la involución de los testículos y de órganos sexuales accesorios y, por tanto, a una completa azoospermia compatible con el estado de infertilidad. Sin embargo, la reducción de la testosterona también provoca una modificación en el comportamiento sexual de los animales inmunizados, y se ha postulado que en el humano implicaría reversión de los caracteres sexuales masculinos secundarios. Se ha tratado de evitar este inconveniente a través del suministro complementario de testosterona a los animales inmunizados. La administración de testosterona no provoca la restauración de la espermatogénesis como resultado de la administración de dicho andrógeno en dosis suficientes para mantener el comportamiento sexual normal. Este método requiere de mayor investigación para determinar posibles efectos colaterales y comprobar su reversibilidad [Ladd, A., 1988].

#### \*ANTICUERPOS CONTRA EL OVULO.

Los procesos de reconocimiento celular que constituyen la fertilización son extremadamente específicos, la zona pelúcida posee dominios inmunogénicos específicos de tejido y de especie involucrados en la interacción entre gametos. La especificidad de la interacción espermatozoide-óvulo y la aparente susceptibilidad de este evento a un ataque inmunológico ha creado un considerable interés en el desarrollo de anticuerpos contra la zona pelúcida como agentes contraceptivos.

La idea de usar la zona pelúcida como blanco para una vacuna contraceptiva se origina de la investigación sobre la influencia de antiseros anti-ovario en mamíferos en los sistemas de fertilización

in vitro en los que se observó que los antisueros obtenidos contra extractos acuosos de tejido ovárico podían bloquear la fertilidad al inhibir el acoplamiento y posterior unión del espermatozoide a la zona pelúcida. Rápidamente se comprendió que los antígenos ováricos responsables de ésta actividad inhibitoria se originan en la zona pelúcida [Henderson, C.J., 1988].

Un componente principal del mecanismo de acción de los anticuerpos contra la zona pelúcida involucra la inhibición del acoplamiento del espermatozoide a la zona pelúcida mediante la oclusión de los sitios sobre la superficie de ésta a los cuales se une el espermatozoide. Aunque ya se ha logrado preparar antisueros que parecen actuar directamente sobre el receptor específico para el espermatozoide, el hecho de que los anticuerpos contra la zona pelúcida puedan impedir la fertilidad por impedimento estérico es muy importante para cualquier estrategia en la elaboración de una vacuna contraceptiva debido a que en el humano la especificidad de especie de la interacción espermatozoide-óvulo parece residir en los carbohidratos colaterales de las glicoproteínas de la zona pelúcida y a que actualmente no es posible elaborar una vacuna que contenga una secuencia de carbohidratos definida. Por otra parte, estudios posteriores (1987) demostraron que el esqueleto peptídico, es decir, la estructura desglucosilada de la familia ZPC, sobre la cual residen los receptores también es capaz de inducir la formación de anticuerpos con actividad contraceptiva [Henderson, C.J., 1988].

Los estudios con inmunización pasiva en varias especies sucedieron a los estudios de fertilización in vitro estableciéndose en 1975, que los antisueros contra antígenos ováricos como los dirigidos contra óvulo libres de cumulo oóforo o contra la zona pelúcida aislada, podían inducir infertilidad temporal prolongada en hamster y que los anticuerpos contra la zona pelúcida pueden unirse no sólo a la zona pelúcida de los óvulos ovulados, sino también a los que aún permanecían en sus folículos resultando así en infertilidad por varios ciclos mientras se ovulaban todos los gametos cubiertos por los anticuerpos. Los óvulos colectados de los animales inmunizados presentaron un inmuno-precipitado en la superficie externa de la zona pelúcida, evidenciando que el mecanismo de acción de los anticuerpos contra la zona pelúcida era el mismo tanto in vivo como in vitro.

El primer reporte de inmunización in vivo con antígenos heterólogos de la zona pelúcida es de 1977 y consistió en inmunizar ratonas con zona pelúcida de hámster solubilizada con lo que se obtuvo un estado reversible de infertilidad aparentemente sin efectos colaterales. Sin embargo, los óvulos recolectados de los animales así inmunizados presentaron perforaciones sobre la zona pelúcida, indicando que los anticuerpos generados dañan seriamente su integridad. Se demostró posteriormente que la duración de la infertilidad provocada por la inmunización correlaciona con la cantidad de antígeno administrado. Estos primeros reportes indicaban que la infertilidad inducida no se acompañaba de ningún efecto adverso colateral ni afectaba la normalidad de la función ovarica, esto último basándose en la concentración plasmática de progesterona y en citología vaginal. Mientras los títulos de anticuerpos contra la zona pelúcida no declinaban hasta el punto de no poder evitar la concepción, los animales en experimentación se apareaban normalmente y mostraban un comportamiento de pseudopreñez [Henderson, C.J., 1988].

Hacia 1981 se estableció que la zona pelúcida porcina presenta reacción cruzada con la de los primates y la de humano, y para 1983 se reportó una asociación entre irregularidades menstruales y atresia ovular con la inducción de infertilidad temporal en monos cinomólogos, pero se atribuyeron dichos efectos a impurezas en la preparación del agente inmunizante. En 1987 se indujo la infertilidad en monos por periodos de hasta 18 meses en los que inicialmente se encontraron desajustes en el estado hormonal y cambios histológicos que sugerían una interferencia con la foliculogénesis, estas alteraciones aparentemente desaparecían entre el décimo y el decimoquinto mes y fueron atribuidas a la cantidad de antígeno administrada y, sobre todo, al adyuvante (Freund) usado en la preparación [Henderson, C.J., 1988].

Sin embargo y a pesar de la eficacia de los anticuerpos contra la zona pelúcida para inducir una infertilidad temporal, la utilización de derivados antigénicos de la zona pelúcida como base para una vacuna contraceptiva para humano está un tanto comprometida debido a que los experimentos más recientes refuerzan el hecho de que los anticuerpos

contra la zona pelúcida atacan algunos componentes ováricos además de la zona pelúcida, resultando efectos adversos sobre la función ovárica. La unión de los anticuerpos contra la zona pelúcida a los oocitos que se encuentran en sus folículos resulta en serios disturbios del crecimiento folicular y la reducción definitiva de la reserva de oocitos en desarrollo, además de los disturbios hormonales mencionados. Estos estudios establecen, mediante el uso de diferentes preparados de la zona pelúcida, ya sea en estado nativo solubilizado o en forma desglicosilada, una asociación entre la patogénesis de ésta disfunción ovárica y los carbohidratos presentes en los componentes estructurales de la zona pelúcida. Esto se demostró en conejos, animales especialmente sensibles a los efectos colaterales de la inmunización, mediante el uso de fracciones ZP3 $\alpha$  y  $\beta$  desglicosiladas. En contraste con lo que ocurre con las fracciones nativas, con estos antígenos los niveles séricos de LH, FSH, estradiol y progesterona se mantienen en niveles normales durante los siete ciclos de pseudopreñez estudiados (42 semanas) [Keenan, J. A., 1991].

El hecho de que dichos anticuerpos podrían desarrollar su efecto sobre la fertilidad a nivel de la concepción favorece la aceptación del programa de vacuna antifertilidad orientada en la zona pelúcida, más bien que en los mecanismos abortivos de otros posibles candidatos, como es el caso de los anticuerpos contra la gonadotropina coriónica humana de los que se hablará más adelante. Sin embargo, es necesario aclarar éste punto dado que la zona pelúcida es accesible a las inmunoglobulinas tanto en ovario como en el tracto reproductor, hay en realidad dos puntos focales de ataque para regular la fertilidad: el primero antes de contactar con el espermatozoide, mientras el óvulo todavía está en el ovario o en el oviducto, impidiendo así la concepción; y el segundo después de la fertilización, mientras el huevo fértil está en el oviducto o en el útero antes de la implantación ya que ésta es evitada debido a que el embrión no puede liberarse de la zona pelúcida precipitada por los anticuerpos lo cual es necesario antes o durante el acoplamiento a la mucosa uterina. Aunque se desconoce el mecanismo por el cual el embrión se libera de la zona pelúcida, el desprendimiento de ésta podría deberse a los movimientos vibratorios y de expansión. La precipitación resultante del entrecruzamiento de los antígenos adyacentes sobre la superficie

de la zona debido a la acción de los anticuerpos añadiría fuerza a la zona restringiendo los movimientos del embrión y consecuentemente evitando la ruptura de la zona [Shivers, C. A., 1974; Shivers, C. A., 1977].

Aunque muchos de los efectos colaterales podrían aparentemente ser resueltos mediante la purificación del antígeno, el uso de antígenos desglucosilados y la estandarización de las técnicas usando dosis del antígeno suficientes para inmunizar pero no para inducir los efectos adversos, se debe considerar la posibilidad de basar la tan buscada vacuna contraceptiva en algún otro antígeno del tracto reproductor, por ejemplo, la matriz intercelular del cúmulo oóforo. Dicho material, que interviene en la función del espermatozoide y su interacción con la zona pelúcida, se forma en las etapas tardías del periodo preovulatorio, debido a lo cual se supone que los anticuerpos correspondientes no reaccionan con los componentes de los folículos jóvenes. Los antígenos de la matriz intercelular del cúmulo oóforo humano son capaces de inducir la producción de anticuerpos y éstos tiene la habilidad de bloquear el proceso de la fertilización, principal requerimiento para considerar un material como candidato a blanco para la inducción de infertilidad temporal por un mecanismo inmunológico. No se conoce el mecanismo exacto por el cual los anticuerpos contra el cúmulo oóforo bloquean la fertilización, aparentemente el efecto puede deberse a un daño en la interacción espermatozoide-zona pelúcida mas que a una deficiente penetración de aquel a través del cúmulo oóforo, probablemente debido a la neutralización de los componentes de la matriz del cúmulo responsables de la activación de la acrosina [Tesarik, J., 1989].

Los experimentos de inmunización pasiva mostraron que la administración de una dosis de anticuerpos contra el cúmulo oóforo en ratón inhibe reversiblemente la fertilidad durante seis semanas sin que se detecten cambios en el comportamiento sexual de los animales, de donde se deduce que no hay cambios hormonales. Como los anticuerpos generados se unen a los complejos cúmulo oóforo-óvulo ovulado o a los más grandes de los preovulatorios, y no a las células de la granulosa ni a otras estructuras ováricas, el resto de los folículos preovulatorios pueden continuar virtualmente su desarrollo normal. Después de la eliminación de los anticuerpos circulantes practicamente

todos los folículos que se desarrollen estarán libres de anticuerpos, lo que permitiría una relativamente rápida restauración de la fertilidad. La evaluación histológica del ovario no mostró ningún cambio en la estructura ni en la cantidad de los folículos primordiales preantrales y en crecimiento que pudiera ser atribuida a la acción de los anticuerpos contra el cúmulo oóforo. Sin embargo, se observa un incremento en el número de folículos antrales atrésicos, posiblemente debido a la persistencia de los más grandes cuyo desarrollo preovulatorio es detenido durante el tratamiento ya que el efecto de los anticuerpos contra el cúmulo oóforo se limita a éstos y se ha demostrado un decremento en la tasa de ovulación. A pesar de esto la administración prolongada de anticuerpos contra el antígeno del cúmulo oóforo preovulatorio no parece agotar la existencia de oocitos ováricos, no causa ningún disturbio endócrino evidente y no compromete la reproducción futura. Los estudios de inmunización activa y posterior aplicación en el humano quedan aún por realizarse [Tesarik, J., 1990].

#### \*ABORTIVOS

##### NO SELECTIVOS

Otro mecanismo por el que se puede controlar la natalidad consiste en la destrucción del producto dentro de las primeras etapas del desarrollo intrauterino. Es importante aclarar aquí que estos estudios se tratan en una sección aparte debido precisamente a su mecanismo para reducir la tasa de crecimiento poblacional. Sin embargo, el enfoque de los mismos no es como métodos para promover o facilitar el aborto, sino como parte de un programa diseñado para el control natal. Es decir, no se pretende utilizarlos con el fin específico de destruir el concepto, salvo en las aplicaciones terapéuticas como la señalada más adelante. Algunos de éstos estudios han llegado a la fase I de experimentación para ser aplicados en el humano, se les ha ensayado en algunas poblaciones y han sido

patrocinados por organismos internacionales, pero las implicaciones sociales, morales, religiosas y jurídicas de su aplicación escapan a los propósitos del presente trabajo.

En el campo inmune, el candidato más estudiado como blanco para un control inmunológico de la natalidad es la Hormona Gonadotrofina Coriónica Humana (hCGH). Desde 1974 el Destacamento de Pruebas en Vacunas Contraceptivas del Programa Especial de Investigación y Capacitación para el Desarrollo e Investigación en Reproducción Humana, dependiente de la Organización Mundial de la Salud, ha promovido el desarrollo de una vacuna contraceptiva dirigida contra la hCGH esencial durante el embarazo. Hay varios posibles mecanismos a través de los que dicha vacuna podría ejercer sus efectos contra la fertilidad. Uno de ellos es la estimulación de anticuerpos que neutralicen la acción luteotrópica del antígeno/hormona blanco, lo que resultaría en la regresión del cuerpo lúteo, la reabsorción del embrión peri-implantación y una consecuente menstruación aparentemente normal. Otra posible acción es a través de un efecto directo sobre las células productoras de hCGH en el blastocisto peri-implantación mediado por células o por anticuerpos. Cualquiera que sea el modo de acción, los datos obtenidos en monos tití y babuino establecen el principio de que la inmunidad contra la hCGH es capaz de bloquear la reproducción en una etapa temprana del embarazo sin alteraciones discernibles en el ciclo menstrual [Jones, W. R., 1988].

Existen tres tipos de vacunas basadas en la hCGH que han completado la fase I de pruebas clínicas. La primera de ellas, una vacuna contra un péptido sintético de los aminoácidos 109 a 145 de la región carboxilo-terminal de la subunidad  $\beta$  de la hormona, probada en 20 mujeres quirúrgicamente estériles y 10 controles. Al grupo experimental se le administraron dos dosis intramusculares de la preparación (una emulsión aceite-agua del péptido sintético conjugado con toxoide diftérico), con un intermedio de seis semanas; En el seguimiento durante seis meses no se encontraron reacciones adversas pero se detectaron niveles potencialmente contraceptivos de anticuerpos contra la hCGH en todas las mujeres (se considera que una concentración de anticuerpos de  $0.52 \text{ n-mol/l}$  en sangre periférica es suficiente para neutralizar los efectos fisiológicos de la hormona o para mediar el efecto citotóxico contra el blastocisto). Es necesario

aclarar que algunos elementos del grupo original fueron sustituidos debido a que se les administró una dosis inapropiada de la preparación inestable [Jones, W. R., 1988].

El segundo tipo de vacuna incorpora la subunidad  $\beta$  de la hCGH ( $\beta$ hCGH) ligada a toxoide tetánico como acarreador, éste ha sido probado en cinco centros de control natal en La India y en otros tres centros en el exterior. La tercer vacuna emplea también la subunidad  $\beta$  de la hormona pero ligada a la hormona luteinizante ovina y ha sido probada en un estudio paralelo al anterior. Una de las ventajas de éstas dos últimas formulaciones sobre la primera es que se pueden administrar en adyuvante de hidróxido de aluminio, aprobado para vacunas en el humano. De las 90 mujeres que recibieron la formulación basada en la subunidad  $\beta$ , todas desarrollaron anticuerpos contra la hormona. Además de éstas dos formulaciones, se empleó otra en la que la subunidad  $\beta$  estaba ligada a la cadena B de la toxina de cólera. Con éstas formulaciones se reportó dolor y fiebre en el sitio de inyección tanto de los controles como de las mujeres inmunizadas, los niveles de progesterona y de estradiol se mantuvieron normales durante el ciclo menstrual, no hubo efectos adversos significativos en los valores hematológicos ni en los de química clínica y otros metabolitos. Los anticuerpos generados se mantienen durante 35 a 37 semanas arriba del título necesario para evitar el embarazo [Kharat, I., 1990].

Los anticuerpos inducidos por las formulaciones fueron estudiados y se encontró que a diferencia de los producidos por el péptido sintético, los producidos por la subunidad  $\beta$  son de alta afinidad e inactivan a la hormona tanto in vitro (evitando el ligamento de la hCGH marcada a sus receptores), como in vivo (en ratón disminuye la producción de testosterona inducida por hCGH). Los títulos de anticuerpos son reversibles y los anticuerpos no cruzan con otras hormonas como la FSH ni la TSH [Shing Om, 1989]. Aunque se sabe que éste último tipo de vacuna induce anticuerpos de reacción cruzada con la LH en el humano, el grado de reacción es reducido y la afinidad muy baja por lo que no se observan desajustes en la ovulación. En un grupo de 88 mujeres inmunizadas con tres formulaciones distintas basadas en la subunidad  $\beta$  de la hCGH, no se encontró irregularidad en los ciclos menstruales ni en los días de sangrado [Talwar, 1990]. Debido a la presencia de la LH en sangre y no sobre la membrana de las



células de la pituitaria, ésta reacción cruzada no se acompaña por efectos patológicos adversos, según se demostró en estudios toxicológicos crónicos en 63 monos hiperinmunizados repetidamente durante 5 a 7 años en los que no se observó ninguna anomalía patológica. Por otra parte, se ha reportado que las vacunas que emplean el péptido sintético de la porción carboxilo terminal generan anticuerpos de reacción cruzada con las células pancreáticas.

Una aplicación adicional para los anticuerpos contra la hCGH ha sido la terapéutica en casos de embarazo ectópico. Dichos anticuerpos (generados en ratón) fueron administrados a tres pacientes con éste problema. Los anticuerpos se eliminaron sin provocar la formación de anticuerpos contra ratón. En una de las pacientes el embarazo se resolvió, según los niveles de la hormona detectados en sangre y la evidencia obtenida por salpingografía. En las otras dos se observó una marcada y rápida reducción en los niveles de progesterona y estradiol, pero los niveles de hCGH se mantuvieron elevados y se hizo necesaria la cirugía. Aparentemente la administración del anticuerpo no tiene consecuencias sobre la fertilidad subsecuente, pues posteriormente fue posible llevar un embarazo normal a término (Frydman, R., 1987).

Varios años más tarde, el Destacamento de Pruebas en Vacunas Contraceptivas extendió su programa de investigación a otros antígenos distintos de los de la hCGH e incluyó a los antígenos del espermatozoide y del trofoblasto. De estos últimos, cuyo efecto abortivo reduciría la tasa de nacimientos, se estudiaron 45 de los anticuerpos monoclonales correspondientes y solo dos de ellos el L25T4 y el FDO46B, designados T05 y T09 por el Destacamento, respectivamente, demostraron reacción cruzada mínima con células que no son del trofoblasto y reconocen a este en la placenta del primer trimestre y a término. Los antígenos correspondientes, fueron considerados como candidatos para ser el blanco de una vacuna contraceptiva. Particularmente, la expresión de T09 sobre la placenta de babuino facilita la posibilidad de realizar las pruebas explorando los efectos de infertilidad y los posibles efectos colaterales del anticuerpo en éste modelo animal (Anderson, D. J., 1987).

En años más recientes, dentro del estudio de las citocinas se ha encontrado que los anticuerpos monoclonales contra J6B7, citocina que se cree induce la tolerancia específica hacia grupos específicos de

antígenos (como los del trofoblasto) puede causar la interrupción completa del embarazo en ratón. Para ser efectivo, éste anticuerpo debe ser administrado al tiempo de la nidación del embrión. Otros anticuerpos relacionados no tienen efecto en el resultado de la gravidez al administrarse de ésta manera [Beaman, K. D., 1990], sin embargo no hay reportes respecto a la utilización de éste hecho como medida de control natal.

Finalmente se puede recordar que la administración post-concepción de sueros contra la zona pelucida puede impedir la implantación del embrión y su desarrollo en consecuencia [Shivers, C. A., 1974 y 1977].

### SELECTIVOS

A través de los años el hombre ha sentido fascinación y deseo de predeterminar el sexo de su progenie, por ello existe una enorme cantidad de recomendaciones para lograr un hijo de determinado sexo. En el terreno escrito existen más de 400 publicaciones respecto a métodos de preselección del sexo de un hijo. Independientemente de los motivos personales que podrían alentar en una pareja la preferencia por hijos de uno u otro sexo, se debe considerar que existen algunas enfermedades que se transmiten de una generación a otro mediante un modelo ligado al sexo del descendiente, pudiéndose citar la hemofilia como ejemplo, que harían deseable y preferible no tener hijos de un determinado sexo. También se debe considerar que la disponibilidad de un método completamente seguro de predeterminar el sexo de la descendencia podría implicar futuros problemas epidemiológicos, sociales y éticos de profundas repercusiones al alterarse el balance natural entre los sexos en la población [Batsofin, J. H., 1987].

Existen principalmente dos tipos de métodos para la selección del sexo de los hijos por nacer. El primero implica la separación de los espermatozoide que darán vida a un descendiente femenino de los que originarán uno masculino, el segundo consiste en la detección de marcadores específicos del sexo sobre el embrión mismo [Wachtel, S., 1988].

Como se vio en el capítulo 1, el sexo genético queda determinado al momento de la concepción, dependiendo de que el espermatozoide que fertilice al óvulo sea portador de un cromosoma X o de uno Y, lo que

[Batzofin, M. D., 1987]. Con el desarrollo de las técnicas de fertilización in vitro, el interés por encontrar métodos que permitan separar a unos gametos de otros para posteriormente fertilizar el ovulo con el que dará origen a un hijo del sexo deseado con un grado de confiabilidad. Se ha intentado lograr esta separación con una serie de métodos basados en características del espermatozoide, algunas de las cuales como la de cariotipificación y la tinción con quinacrina resultan letales para la célula y en consecuencia inaplicables. Entre otras técnicas se ha intentado separarlos mediante centrifugación en gradientes de densidad, como el Ficoll o Percoll basándose en la suposición de que por ser más grande el cromosoma X, la densidad del espermatozoide que lo porta debe ser ligeramente mayor. Otra técnica usa electroforesis asumiendo la presencia de mayor cantidad de ácido siálico sobre la membrana del espermatozoide portador de cromosoma X. Una de las técnicas más recientes establece que existen diferencias de motilidad entre ambos tipos de espermatozoide cuando se encuentran en flujo laminar. Como se acepta que los espermatozoides portadores del cromosoma Y expresan sobre su membrana el antígeno H-Y específico de tejidos masculinos, se ha intentado la elaboración de antisueros contra éste antígeno. El paso del semen de ratón a través de columnas de inmovilidad con dicho anticuerpo a logrado enriquecer la fracción retenida en la columna hasta un 80-90 % de espermatozoides portadores de cromosoma Y. La inseminación con esta fracción logró obtener camadas con casi el 90 % de ratones masculinos. Sin embargo, a pesar de ser éste un método eficiente, resulta económicamente inconveniente, se recuperan relativamente pocos espermatozoides y éstos son en general poco viables [Bradley, M. P., 1989].

Esto implica entonces la necesidad de técnicas alternativas de predeterminar el sexo del individuo que será concebido. Una técnica bastante útil en ganado es la de selección de embriones para transferencia. En la industria del ganado lechero, ya es un tanto usual el inducir la superovulación de una vaca de raza fina o de buena producción. Los ovulos así obtenidos se inseminan in vitro con semen de un semental igualmente seleccionado cuidadosamente y los embriones son transferidos a otras vacas para su implantación y desarrollo, lograndose así varias y numerosas camadas de la pareja particularmente importante. Mediante estas técnicas una vaca específica podría

producir de 10 a 12 crías por año (sin tener que portar ninguna de ellas), cantidad que normalmente le requeriría toda su vida reproductiva [Wachtel, S., 1988]. Alternativamente se puede inseminar artificialmente las vacas superovuladas y recuperar mediante cateterización uterina los embriones, ya que transcurre cerca de un mes antes de la implantación. También se puede congelar y almacenar los embriones en nitrógeno líquido para posteriormente implantarlos. Este proceso es aún más explotado mediante la selección del sexo de los embriones antes de transferirlos. Dado que en esta industria lo importante es obtener crías femeninas que incrementen la proporción de unidades productoras de leche dentro del ganado. Con este propósito se han empleado técnicas que incluyen la cariotipificación de células del embrión, técnica lenta, difícil y poco práctica; y la detección del antígeno H-Y sobre el embrión masculino. La expresión temprana de este antígeno y su especificidad masculina constituyen un método efectivo de reconocimiento e identificación de los embriones masculinos. En presencia de anticuerpos contra H-Y y complemento se observa lisis de aproximadamente el 50 % de los embriones. Si no se añade complemento y se utiliza un anticuerpo fluorescente para detectar el anti H-Y ligado al embrión, entonces es posible diferenciar el sexo de los embriones sin muerte citotóxica de los masculinos [First, N. L., 1986].

Entre los reportes disponibles se habla en general de entre un 73 y un 82 % de eficacia con estas prácticas en un total de 149 embriones, todos los cuales nacieron sanos a término y se están desarrollando normalmente [Wachtel, S., 1988]. Esto podría constituir un buen estímulo en la búsqueda de un método seguro para evitar la transmisión de enfermedades con herencia ligada al sexo genético, como se mencionó al principio de esta sección. Sin embargo, hasta el momento no contamos con ningún reporte respecto a la aplicación de selección del sexo en embriones humanos. Esto puede obedecer a la necesidad de estudios más y mejor detallados y a otros argumentos éticos y legales similares a los que han implicado las técnicas de Reproducción Asistida como la inseminación artificial, fertilización in vitro, subrogación de maternidad y crío-conservación de embriones humanos.

## \* DISCUSION

Los gametos humanos presentan sobre su superficie antígenos que les confiere la calidad de autoantigenicos para el individuo o aloantigenicos para su conyugé, esto último es particularmente cierto para el gameto masculino. Los principales antígenos de las células germinales son las estructuras que se empiezan a desarrollar después de la vida intrauterina. En el gameto femenino la antigenicidad radica sobre la zona pelúcida y el cúmulo ooforo.

Los antígenos que expresa el espermatozoide pueden ser intrínsecos o pueden estar adsorbidos sobre él a partir del plasma seminal; algunos son exclusivos de esta célula pero la mayoría se expresan en otras células del cuerpo. La barrera Hemato Testicular impide que los antígenos espermáticos entren en contacto con el sistema inmune en condiciones normales.

La mayoría de los antígenos del plasma seminal también se encuentran en otros tejidos. Algunos de ellos pueden adsorberse al espermatozoide y evitar una respuesta inmune en la mujer al enmascarar los antígenos espermáticos, o inducir una respuesta inmune protectora hacia el concepto. El plasma seminal además inhibe algunas funciones inmunes lo que refuerza su capacidad para modular una respuesta en contra del espermatozoide.

La principal explicación para la formación de anticuerpos contra el espermatozoide en el hombre es la ruptura de la Barrera Hemato testicular y la consecuente exposición del gameto al sistema inmune. En el caso de la mujer la respuesta contra el espermatozoide puede originarse por predisposición hereditaria o lesiones vaginales, deficiencia en las funciones del plasma seminal o la presencia de un antígeno particularmente inmunogénico en el semen de su compañero. Es muy probable que la formación de anticuerpos contra el espermatozoide se deba a la coincidencia de dos o más factores.

Los anticuerpos contra el espermatozoide y los dirigidos contra el óvulo tienen la capacidad de interferir con la reproducción al

impedir la fertilización del óvulo o la implantación y desarrollo del concepto.

Es evidente que en los vivíparos debe existir una estrecha y bien coordinada relación entre Sistema Inmune y Sistema Reprodutor, ya que algunas funciones de el primero se ven alteradas durante el embarazo. Esto último permite el desarrollo de un nuevo individuo dentro del cuerpo materno, pues de otra manera el concepto sería rechazado y expulsado. El éxito de la reproducción vivípara se atribuye a la acción conjunta de varios mecanismos que incluyen: modificaciones en el sistema inmune materno, establecimiento de una respuesta protectora, carencia de factores predisponentes al aborto, débil antigenicidad del trofoblasto y la existencia de circulaciones sanguíneas prácticamente separadas en una estructura en la que ambos seres coexisten íntimamente sin perder su individualidad, a diferencia de lo que sucede con un injerto. Al igual que en el caso del espermatozoide, la respuesta inmune que lleva a la terminación prematura del embarazo puede resultar de la ausencia de un factor en particular o de varios de ellos.

Existe la posibilidad de controlar la natalidad mediante procesos inmunes. Además de los gametos, las hormonas que participan en la reproducción pueden servir como blanco para un anticuerpo cuya administración o inducción sea capaz de controlar la natalidad.

Actualmente los estudios mas avanzados son los que toman como blanco a la Hormona Gonadotropina Corionca humana. La inmunización con la fracción ZP3 de la zona pelúcida ovular acarrea fuertes efectos colaterales adversos por lo que la investigación se encamina al uso de una forma desglicosilada y purificada de la ZP3.

El antígeno de la fertilización (FA-1) sobre el espermatozoide y la matriz intercelular del cumulo oóforo del óvulo han despertado gran interés en la búsqueda del anticonceptivo inmunológico. Los resultados hasta ahora obtenidos con estos antígenos son muy prometedores, pero la necesidad de mayor experimentación indican que su aplicación en el humano, llegado el caso, requerirá de un poco mas de tiempo que en el caso de otros antígenos, particularmente la hCGH.

La relación entre el Sistema Inmune y el Sistema Reproductivo es al mismo tiempo tan fascinante y complejo, que ha motivado la formación de una nueva disciplina, la Inmunología de la Reproducción, encausada a su estudio y comprensión. La elucidación de los mecanismos inmunológicos conducentes al éxito del embarazo y de los que podrían provocar infertilidad y abortos espontáneos constituye hoy en día el centro de atención de muchos investigadores en el mundo. Esta revisión ha presentado de manera un tanto general, los principales puntos de acción de un sistema en el otro, pero el estudio detallado de cada uno de los aspectos aquí tratados podría requerir de por lo menos un volumen igual al total empleado. Los resultados obtenidos de los estudios realizados además permiten inferir nuevas posibilidades en la realización de los tan importantes y, en muchos casos, vitales trasplantes de órganos. Por ejemplo, se piensa que la inducción de un estado de tolerancia semejante al que existe durante el embarazo, propiciado por la formación de los anticuerpos bloqueadores o protectores de la red idiotipo-antiidiotipo, podría permitir aumentar la aceptación de los tejidos transplantados.

Paradójicamente los resultados de los muchos experimentos realizados en el creciente campo de la Inmunología de la Reproducción proveen simultáneamente herramientas para promover y evitar la reproducción. Al igual que con todos los demás descubrimientos científicos, el curso de su aplicación queda a criterio de quienes dirigen nuestro mundo. Confiamos en que su uso realmente repercuta en el bienestar de la población.

B I B L I O G A F I A

AUTOR	REFERENCIA
*Alexander, N.J., 1987 D.C. Anderson	IMMUNOLGY OF SEMEN FERTIL STERIL 47, 192
*Alian, F. D., 1973	LO ESENCIAL DE LA EMBRIDLOGIA HUMANA EDITORIAL EL MANUAL MODERNO, MEXICO
*Amenta, P. S., 1987	HISTOLGY, 5a ED JOHN WILEY & SONS, ITALIA, P. 480-6
*Anderson, D. J., 1987 P.M. Jhanson, N.J. Alexander, W.R. Jones, P.D. Griffin	MONOCLONAL ANTIBODIES TO HUMAN TROPHBLAST AND SPERM ANTIGENS J. REPROD. IMMUNOL. 10:231
*Bach J. F., 1983	INMUNOLOGIA EDITORIAL MASSON, S. A., ESPAÑA
*Batzofin, J. H. 1987	XY SPERM SEPARATION FOR SEX SELECTION UROLOGIC CLINICS OF NORTH AMERICA, 14(3), 609
*Beaman, K. D., 1990	NIDATION, TOLERANCE AND IMMUNOTROPHISM AM. J. REPROD. IMMUNOL. 23(2):54
*Beer, A. E., 1981-1 N.S. Quebbeman, J.W. Ayers, R. Haines.	MHC ANTIGENS, MATERNAL AND PATERNAL IMMUNE RESPONSE AND CHRONIC ABORTION IN HUMAN AM. J. OBSTET. GYNECOL. 141:987
*Beer, A. E., 1981-2	IMMUNOLOGY OF REPRODUCTION EN: IMMUNOLOGICAL DISEASES, LITTLE BROWN & CO., U.S.A., TOMO 1, CAP. 12, p. 329-360.
*Boenmer, S., 1989 D.H. Hass, S. Zander, F. Degenhardt, M. Mesroglu	ZONA PELLUCIDA ANTIBODIES CONCENTRATION IN SERUM AND UTERIN SECRETION J. REPROD. IMMUNOL. SUPL.:52
*Bouvet, J.-P., 1990 S. L. Azambuis, C. Rouh, L. Lebrun, J. Piliot.	HUMAN SEMINAL PLASMA SUPPRESSES CHEMILUMINESCENCE OF PHN AM. J. REPROD. IMMUNOL. 23(2):54
*Bredlav, M. F., 1987 J.I. Forrester, B.F. Heslop.	IDENTIFICATION OF A CELL-SPECIFIC HART ANTIGEN ON THE LABELLED CLONAL DERIVATIVE OF HART EPIDIDYMAL SPERMATIDZOA HUMAN GENETICS 75:362-367
*Bradley, M. P., 1989	IMMUNOLOGICAL SEXING OF MAMMALIAN SEMEN J. DAIRY. SCI 72(12):3372-3380
*Caule, M. R., 1989 C.A. Snivers	CURRENT STATUS OF ANTI ZONA PELLUCIDA ANTIBODIES AM. J. REPROD. IMMUNOL. 21:57
*Cechova, D., 1989	IMMUNOSUPPRESSIVE FACTOR FROM SEMINAL PLASMA INTERNATIONAL JOURNAL FERTILITY 34 (2):149
*Clarke, G. N., 1988 R.V. Dyne, Y. DuPlessis, W.I. Jhonston	SPERM ANTIBODIES AND HUMAN IN VITRO FERTILIZATION FERTIL. STERIL. 49(6):1018
*Coppas M., E. 1990	ANTICUERPOS MONOCLONALES MUY INTERESANTE AÑO VII # 2 (1 feb 90) pag 14
*Cruikshank, D., 1977	FETAL ANTIGENS SEMINARIES ON PERINATOLOGY 1(2):135
*Chamberlin, 1989	PRIMARY SPERM RECEPTOR OF MOUSE ZONA PELLUCIDA DEV. BIOL. 131(1):207



- \*Chaouat, G., 1985 LA DEFENSA DEL FETO CONTRA SU MADRE  
MUNDO CIENTIFICO 6(60):718
- \*Christiansen, U. B., 89 ASSOCIATION OF MATERNAL HLA HAPLOTYPES WITH  
K. Risom, C. Jersild, RECURRENT SPONTANEOUS ABORTION  
J. G. Lauritsen, N. G. Brunnet
- \*Davison-Eagleston, 70 FISIOLOGIA HUMANA  
EDITORIAL AGUILAR, MEXICO, 1970 p. 1548
- \*Desoye, G., 1988 LACK OF HLA CLASS I AND II ANTIGENS ON HUMAN  
G. A. Unor, M. Motter, PREIMPLANTATION EMBRYO  
R. Winter, W. Urdl, J. IMMUNOL. 140(12):4157  
M. Busch, B. Ucharakoz, Zl
- \*Diario Oficial, 1984 LEY GENERAL DE SALUD CAPITULO IV, ARTICULO 67  
DIARIO OFICIAL DE LA FEDERACION, FEBRERO 7
- \*Diario Oficial, 1985 REGLAMENTO DE PRESTACION DE SERVICIOS MEDICOS.  
ARTICULO 118  
DIARIO OFICIAL DE LA FEDERACION, MAYO 14
- \*Dumbar, B. S., 1989 OVARIAN ANTIGENS AND INFERTILITY  
AM. J. REPROD. IMMUNOL. 21(1):26
- \*Escuder, C., 1936 LA ESTERILIZACION BIOLOGICA TEMPORARIA DE LA  
MUJER CON ESPERMA HUMANO  
ARCHIVOS URUGUAYOS DE MEDICINA 8:464
- \*E. A. A. A., 1968 DICCIONARIO ENCICLOPEDICO QUILLET  
(EDITORIAL ARGENTINA ARISTIDES QUILLET) TOMO V  
pag. 178, COLON, PANAMA.
- \*Falck, W. P., 1989 HUMAN PLACENTA VIEW FROM AN IMMUNOLOGICAL BIAS  
Munt. Joan S. AM. J. REPROD. IMMUNOL. 21(3-4):108
- \*First, N. L., 1986 BOVINE EMBRIO DEVELOPMENT, CLONING, SEXING AND  
E.S. Critser, J.M. TRANSFER OF GENES  
Rubi EN IMMUNOLOGICAL APPROACHES TO CONTRACEPTION AND  
PROMOTION OF FERTILITY  
PLENIUM PRESS, U.S.A. p. 375-383
- \*Fitzgerald M.J. 1970 EMBRIOLOGIA HUMANA  
HARPER & ROW LATINOAMERICANA, MEXICO
- \*Florman, H. H., 1985 O-LINKED OLIGOSACCHARIDES OF MOUSE EGG ZPC PROTEIN  
M. Wassarman WITH SPERM RECEPTOR ACTIVITY  
CELL 41:313
- \*Franklin, E. C., 1974 STRUCTURE AND FUNCTION OF IMMUNOGLOBULINES  
A. ENDOCR. sup 194:77
- \*Frydman, R., 1989 PHASE I CLINICAL TRIAL OF MONOCLONAL ANTIBODIES  
J. Fernandez, F. AGAINST hCG IN WOMEN WITH ECTOPIC PREGNANCY  
Troalen, P.G. FERTIL. STERIL. 52(5):734  
Hillani, J.D.  
Rainhorn D. Bellet
- \*Fu Chen, 1989 A SPERM PROTEIN RESPONSIBLE FOR HIGH TITER OF  
L. Tiangen, I. Xiao, ANTISPERM ANTIBODIES AND INFERTILITY  
C. Xu J. REPROD. IMMUNOL. SUPPL:40
- \*Gall, S. A., 1977 MATERNAL IMMUNE SYSTEM DURING HUMAN GESTATION  
SEMINARS IN PERINATOLOGY 1(2):115
- \*Gao Hui Bao, 1990 SEPARATION AND IDENTIFICATION OF IMMUNOSUPPRESSOR  
Wang Yi Fei, Jiang Yu FACTOR IN HUMAN SEMEN  
ARCH. ANDROL. 24(1) 101
- \*Gcer, Henci, 1990 EL FASCINANTE MUNDO DEL FETO  
SELECCIONES DE READER'S DIGEST FEBRERO 1990:67
- \*Goloberg, E., 1986 CONTROL OF FERTILIZATION BY IMMUNIZATION WITH  
Shelton, J. A. PEPTIDE FRAGMENTS OF SPERM SPECIFIC LDHC-X  
ADVANCES IN EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY  
100, 395

- \*Goldberg, J., 1991 SALVADO ANTES DE NACER  
SELECCIONES DE READER'S DIGEST ABRIL 1991:9
- \*Gordon, B. L., 1974 LO ESENCIAL DE LA INMUNOLOGIA  
EL MANUAL MODERNO, S. A., MEXICO
- \*Griffin, P. D., 1986 THE WHO SPECIAL PROGRAMME OF RESEARCH IN HUMAN  
REPRODUCTION  
J. REPROD. IMMUN. supl:1c
- \*Guyton, A. C., 1983 FISILOGIA HUMANA  
EDITORIAL INTERAMERICANA, JUNTA EDICION, MEXICO
- \*Haas, G. G., 1988 ABH BLOOD GROUP ANTIGENS IN HUMAN SEMEN  
O.J. D'Cruz AM. J. REPROD. IMMUNOL. 10:26
- \*Halpern, Sue, 1989 INFERTILITY: A SEARCH FOR SOLUTIONS  
READER'S DIGEST JULY 1989:129
- \*Hamilton, M.S., 1983 MATERNAL IMMUNE RESPONSE TO ONCOFETAL ANTIGENS  
J. REPROD. IMMUNOL. 5:249
- \*Haruyama, Y., 1991 EFFECTS OF ENDOMETRIAL IgG ON PHA-INDUCED T CELL  
K. Kawano, N. Mori, MITOSIS  
S. Fujisaki J. REPROD. IMMUNOL. 19:1
- \*Head, J. R., 1987 MHC ANTIGENS ON TROPHOBLAST AND THEIR REGULATION  
Drake, B.L. Zuckermann, AM. J. REPROD. IMMUNOL. 15:12  
F.A.
- \*Head, J. R., 1989 CAN TROPHOBLAST BE KILLED BY CITOTOXIC CELLS?  
AM. J. REPROD. IMMUNOL. MICROBIOL. 20:100
- \*Henderson, C.J. 1988 CONTRACEPTIVE POTENTIAL OF ANTIBODIES TO ZONA  
Hulme, M.J., Aitken, R.J. PELLUCIDA  
J. REPROD. FERT. 85:325-43
- \*Herr, J. C., 1986 CHARACTERIZATION OF A MONOCLONAL ANTIBODY TO A  
T.A. Sumers, R.S. CONSERVED HUMAN SEMINAL VESICLE SPECIFIC PEPTIDE  
McGee, V.M. BIOL. REPROD., 35:773  
Sutherland, R.J.  
Evans, M. Sigman
- \*Herr, J. C., 1990 IDENTIFICATION OF HUMAN SPERM ACROSOMAL ANTIGEN  
R.M. Wright, SP-10  
J. Foster, T. Kays, BIOL. REP. 42, 377  
C.J. Flickinger
- \*Hibma, M., 1987 ALTERED HUMORAL IMMUNE RESPONSE DURING PREGNANCY  
J.F.F. Griffin J. REPROD. IMMUN. 10(4):309
- \*Hill, J. A., 1990 IMMUNOLOGICAL MECHANISM FOR PREGNANCY MAINTENANCE  
AND FAILURE  
AM. J. REPROD. IMMUNOL. 22(1-2):33
- \*Hoversland, R.C., 90 EMBRYO IMPLANTATION ASSOCIATED WITH INCREASE IN  
K.D. Beaman T-CELL SUPPRESSOR FACTOR IN UTERUS (MICE)  
J. REPROD. FERT. 88:135
- \*Hunt, J. S., 1990 EVASIVE STRATEGIES OF TROPHOBLAST: CELL SELECTED  
Bae-Li Hsi EXPRESSION OF MEMBRANE ANTIGENS  
AM. J. REPROD. IMMUNOL. 23(2):57
- \*Ingerslev, H. J. 1981 ANTISPERM ANTIBODIES SURFACE MEMBRANE ANTIGENS IN  
INFERTILE WOMEN  
ACT. OBST. GYNECOL. SCANL. SUPL 100
- \*Isojima, S., 1988 MONOCLONAL ANTIBODIES FOR SPERMATOZOAL ANTIGENS  
STUDIES  
AM. J. REPROD. IMMUNOL. MICROBIOL. 17(4):150
- \*Jaroff, Leon, 1988 STOP THAT GERME  
TIME MAY 25, p 56-54.
- \*Jones, W. R., 1988 PHASE 1 CLINICAL TRIAL OF A WHO BIRTH CONTROL  
VACCINE  
LANCET 1/9392:1295

- \*Jurado Garcia, E. 1990 CRECIMIENTO Y DESARROLLO EMBRIONARIO EN : EL FETO Y SU AMBIENTE, G.E.N., MEXICO
- \*Katz, David H., 1985 EL SISTEMA INMUNITARIO: GENERALIDADES EN INMUNOLOGIA BASICA / CLINICA EL MANUAL MODERNO, S.A., MEXICO
- \*Keenan, J. A., 1991 ENDOCRINE RESPONSE IN RABBITS IMMUNIZED WITH A. B. SACCO, M.G. SUBRAMANIAN; KRUGER, NATIVE VERSUS DEGLYCOSYLATED PORCINE ZONA PELLUCIDA ANTIGENS E.C. YUREWICZ, K.S. BIOL. REPROD. 44:150-56  
MOGHISSI
- \*Kharat, I., 1990 ANALYSIS OF MENSTRUAL RECORDS OF WOMEN IMMUNIZED WITH HCGH ANTIBODIES CONTRACEPTION 41(3):295
- \*Koyama, K., 1991 FURTHER CHARACTERIZATION OF THE PORCINE ZONA A. HASEGAWA, S. ISOJIMA PELLUCIDA ANTIGEN CROSS REACT WITH PORCINE AND HUMAN ZONA PELLUCIDA J. REPROD. IMMUNOL. 19(2):131
- \*Kurth, B. E., 1991 LOCALIZATION OF SPERM ANTIGEN SF-10 DURING THE S. KLOTZ, J.C. HERR SIX STAGES OF THE CYCLE OF THE SEMINIFEROUS C.J. FLICKINGER EPITHELIUM IN MAN BIOL. REPROD. 44:814
- \*Labarrere, C.H., 1989 MATHERNO TROPHOBLASTIC IMMUNOLOGICAL BALANCE W.P. FAULK, J.A. MCINTYRE, G.H. ALTHABE AM. J. REPROD. IMMUNOL. 21(1):16
- \*Ladd, A., 1988 ACTIVE IMMUNIZATION AGAINST GONADOTROPIN RELEASE G. PRABHU, Y.Y. TSONG, HORMONA COMBINED WITH ANDROGEN SUPPLEMENT PROBST. CHUNG, THAU AM. J. REPROD. IMMUNOL. 17(4):121
- \*Law, H. Y., 1979 THE IMMUNE RESPONSE TO VASECTOMY AND ITS RELATION TO HLA SYSTEM TISSUE ANTIGENS 14:115
- \*Lee, Chung., 1989 DEMONSTRATION OF THE ROLE OF PROSTATE SPECIFIC KEEFER, WHEN-ZHAO, ANTIGEN IN SEMEN LIQUEFACTION KROES, BERG, LIU, J. ANDROL 10(6):432  
SENSIB
- \*Luborsky, J.L., 1990 OVARIAN ANTIBODIES DETECTED BY IMMOBILIZED ANTIGEN IMMUNOASSAY J. CLIN. ENDOCRINOL. METAB. 70(1):69
- \*Mandelbaum, S.L. 1986 IMMUNOLGY OF THE SPERM-EGG INTERACTION M.P. DIAMOND, A.H. J. IN VITRO FERT. EMBR 5 TRANSF. 3(5):279-83  
DECHERNEY
- \*Martin-DuPan R. 1984 PREGNANCY ASSOCIATED PLASMA PROTEIN A AND IMMUNOSUPPRESSIVE ACTIVITY IN SPERM EJACULATED ARCH. ANDROL. 12:29
- \*Martin-DuPan, R. 1983 IMMUNOSUPPRESSIVE ACTIVITY OF SEMINAL PLASMA AND PAPP-A IN MEN ARCH. ANDROL. 10:185
- \*Mathur, S., 1983 ASSOCIATION OF HLA B7 AND B35 WITH ANTISPERM P.V. GENCO, F.F. RUST, ANTIBODIES H.H. FUDENBERG, W.R. FERTIL. STERIL 39:343  
KROOPMAN
- \*Mathur. S., 1985 FEMALES ISOIMMUNITY TO SPERM IS ASSOCIATED WITH SPERM AUTOIMMUNITY IN THEIR HUSBANDS J. CLIN. IMMUNOL 5:166
- \*Mathur, S., 1988 SPECIAL ANTIGENS ON SPERM FROM AUTOIMMUNE INFERTILE L. CHAO, J. Z. CALDWELL, MEN H.O. WILLIAMSON, J. DARU AM. J. REPROD. IMMUNOL. MICROBIOL. 17(1):5  
G. T. MILROY, J.M. Goust

- \*Mavligit, G., 1984 CHRONIC IMMUNE STIMULATION BY SPERM ALLOANTIGENS  
JAMMA 25:237
- \*McIntyre, J. A., 1988 IN SEARCH OF TROPHOBLAST-LYMPHOCITES CROSS  
REACTING (TLX) ANTIGENS  
AM. J. REPROD. IMMUNOL. 17:100
- \*Mellinger, B., 1987 NEW AREAS OF RESEARCH IN MALE INFERTILITY  
UROLOGIC CLINICS OF NORTH AMERICA 14(3):619  
M. Goldstein
- \*Monge, A. C., 1982 INCIDENCE AND INFLUENCE OF ANTISPERM ANTIBODIES  
J.W. Dietrich, N.E. FERTIL. STERIL. 38:439  
Medley, C.M. Mangione
- \*Milion, Genevive 1985 LA DEFENSA ANTIBACTERIANA  
Marchal, Gillies MUNDO CIENTIFICO 6(60), 786
- \*Moore, K. L., 1979 EMBRIOLOGIA CLINICA, EDITORIAL INTERAMERICANA,  
J.C. Hay SEGUNDA EDICION, MEXICO
- \*Mueller, V. W., 1986 CELL SURFACE ANTIGENS OF HUMAN TROPHOBLAST  
W.R. Jones, C.S. Hawes IMMUNOL 59:135
- \*Naz, R. K., 1990-1 LYMPHOCITIC PROLIFERATIVE RESPONSE TO  
FERTILIZATION ANTIGEN  
AM. J. OBSTET. GYNECOL 163:610
- \*Naz, R. k., 1990-2 DEVELOPMENT OF ANTISPERM CONTRACEPTIVE VACCINE  
Menge, Alan FOR HUMANS  
HUMAN REPROD. 5(5):511-518
- \*Naz, Rajesh K., 1988 THE FERTILIZATION ANTIGEN: APPLICATIONS IN  
IMMUNOCONTRACEPTION AND FERTILITY  
AM. J. REPROD. IMMUNOL. MICROBIOL. 16(1):21
- \*Naz, Rajesh K., 1989 RELEVANCE OF FERTILIZATION ANTIGEN TO HUMAN  
INFERTILITY  
J. REPROD. IMMUNOL. SUPPL. :46
- \*Ober, C. L., 1985 ADVERSE EFFECTS OF HUMAN LEUKOCYTE ANTIGEN-DR  
W.W. Hauck, D.D. Kostyo SHARING ON FERTILITY  
E. D' brien, J.L. FERTIL. STERIL. 44:227  
Simpson, A.D. Martin,  
S. Elias
- \*Ohman, J. L., 1990 ALLERGY TO HUMAN SEMINAL PLASMA: CHARACTERIZATION  
OF THE ALLERGEN  
J. ALLERGY CLIN. IMMUNOL. 85(1 pt 1):103
- \*Okabe, M., 1986 STUDIES ON SPERM CAPACITATION USING MONOCLONAL  
Takada, Adachi, ANTIBODY  
Kohama, Mimura, J. PHARMACOBIO-DYN., 9(55), 55  
Aonuma
- \*Olson G. P., 1984 SEMINAL LYMPHOCITES, PLASMA AND AIDS  
NATURE 309:116
- \*Ortiz Ortiz, L. 1987 INMUNOLOGIA  
NUEVA EDITORIAL INTERAMERICANA, S.A., MEXICO
- \*Parr, M. B., 1990 ANTIGEN RECOGNITION IN FEMALE REPRODUCTIVE TRACT  
E. L. Parr J. REPROD. IMMUNOL. 17:101-114
- \*Pavia C., S., 1985 INMUNOLOGIA BASICA Y CLINICA  
D. P. Stites EL MANUAL MODERNO, S. A., MEXICO
- \*Petersen B. H., 1980 HUMAN SEMINAL PLASMA INDUCED INHIBITION OF  
COMPLEMENT  
J. LAB. CLIN. MED. 96, 362
- \*Power, D. A., 1983 THE FETUS AS AN ALLOGRAFT: EVIDENCES FOR  
PROTECTIVE ANTIBODIES TO HLA-LINKED PATERNAL  
ANTIGENS  
LANCET II/8352:701
- \*Prakash, C., 1980 STUDIES ON IMMUNE INFERTILITY  
MOUNT SINAI J. MED. 47:491

- \*Primakoff, P., 1987 IDENTIFICATION AND PURIFICATION OF A SPERM SURFACE PROTEIN WITH POTENTIAL ROLE IN SPERM-EGG MEMBRANE FUSION  
H. Hyatt, J. Trecick-Kline  
JOURNAL CELL BIOLOGY 104, 141
- \*Primakoff, P., 1990 IDENTIFICATION OF HUMAN SPERM SURFACE GLYCOPROTEIN RECOGNIZED BY SERA FROM INFERTILE MEN, WOMEN AND VASECTOMIZED MEN  
W.Latrop, R. Bronson  
BIOL. REPROD. 42:929
- \*Reyniak, J. V., 1980 IMMUNOLOGY OF INFERTILITY  
MOUNT SINAI JOURNAL OF MEDICINE 47 (5), 485
- \*Ritcoe Aws, 1984 INTRAEPITHELIAL LYMPHOCYTES IN NORMAL EPIDIDYMI  
BR. J. UROL. 56:79
- \*Rodriguez-Cordoba 85 HLA-A AND -B ARE EXPRESSED ON PURIFIED SPERMATOZOA  
M. Arnáiz-Villena  
TISSUE ANTIGENS 25, 11
- \*Rodriguez-Cordoba 90 HLA-D ARE NOT EXPRESSED BY PURIFIED SPERMATOZOA  
A. Arnáiz-Villena, J.R. Regueira  
J. REPROD. IMMUNOL. 18:237
- \*Rodriguez-L.M., 1986 ESTERILIZACION BIOLÓGICA TEMPORARIA DE LA MUJER  
ARCH. URUGUAYOS DE MEDICINA, CIRUGIA Y ESPECIALIDADES 9(4):373
- \*Roitt, Ivan M., 1975 IMMUNOLOGIA ESENCIAL  
2ª EDICION, ESPAÑA
- \*Rougeon, F., 1985 LA DIVERSIDAD DE LOS ANTICUERPOS  
MUNDO CIENTIFICO 6 (60):776
- \*Roy, R., 1986 IMMUNOSUPPRESSIVE EFFECT OF A HUMAN EARLY PREGNANCY FACTOR IN SERA AFTER SUCCESSFULL EMBRYO IMPLANTATION  
R.Lambart, P. Dupont, A. Leyman, S.Lille, R. Beaudoin, F. Marceau  
J. REPROD. IMMUNOL. suppl:107
- \*Rümke, P., 1980 AUTO AND ISOIMMUNE REACTION TO ANTIGENS OF GONADS AND GENITAL TRACT  
EN: PROGRESS IN IMMUNOLOGY IV, ACADEMIC PRESS, GREAT BRITAIN. P.1065
- \*Sacco, A. G., 1973 LOCALIZATION OF TISSUE SPECIFIC ANTIGEN IN OVARY, OVIDUCT AND UTERUS  
C.A., Shivers  
J. REPROD. FERTILITY 32:415
- \*Sacco, A. G., 1989 ANALYSIS OF PORCINE ZONA PELLUCIDA 5E: ANTIGEN FOR CONTRACEPTIVE USE  
J. REPROD. IMMUNOL. SUPL. :11
- \*Sacco, A. G., 1990 PORCINE ZONA PELLUCIDA: SPERM RECEPTOR GLYCOPROTEIN COMPONENT  
E.C. Yurewicz, P.D. Matzat  
BIOL.REPROD. 41:523
- \*Sadler, T. W., 1987 EMBRIOLOGIA MEDICA  
EDITORIAL MEDICA PANAMERICANA, S. A.
- \*Saito, S., 1990 PREGNANCY ZONE PROTEIN INHIBITS PRODUCTION OF IL-2 BUT DOES NOT AFFECT IL-2 RECEPTOR EXPRESSION  
Hashimoto, Ichijo, Yonemasu  
ON T CELL ACTIVATION  
J. REPROD. IMMUNOL. 17:115
- \*Sanjurjo, C., 1990 PARTICIPATION OF HUMAN EPIDIDYMAL SPERM COATING ANTIGENS IN FERTILIZATION  
Dawidowski, Cameo, Gonzalez, Blaquier  
J. ANDROL. 11(5):476
- \*Sasazuki, T., 1989 HLA LINKED IMMUNE SUPPRESSION IN HUMANS  
I. Kikuchi, S. Hirayama, N. Matsushita, Y. Nishamura  
IMMUNOLOGY, SUPL 2:21
- \*Sasson, Albert, 1985 LAS VACUNAS MODERNAS  
MUNDO CIENTIFICO 6(60):816

- \*Scodras, J. M., 1990 PROSTAGLANDIN MEDIATED INACTIVATION OF NK CELLS  
CELL IMMUNOL. 127(2):252
- \*Shabanowitz, R., 1990 MOUSE ANTIBODIES TO HUMAN ZONA PELLUCIDA  
BIOL. REPROD. 43(2):260
- \*Shelton, J. A., 1984 LOCAL SECRETION OF IMMUNITY  
E. Goldberg, T. E. Wheat, BIOL. REPROD. 30 suppl.:74  
N. J. Alexander
- \*Shigenori G., 1989 MLR-BLOCKING ANTIBODIES ARE DIRECTED AGAINST  
K. Takakuwa, S. ALLOANTIGENS EXPRESSED ON SYNCYTIOTROPHOBLAST  
Takeuchi, K. Kanazawa AM. J. REPROD. IMMUNOL. 21:30
- \*Shivers, C. A., 1974 IMMUNOLOGIC INTERFERENCE WITH FERTILIZATION  
ACTA ENDOCR. SUPPL. 194:223
- \*Shivers, C. A., 1977 AUTOANTIBODIES TO ZONA PELLUCIDA: A POSSIBLE  
B. B. Dumar CAUSE FOR INFERTILITY IN WOMEN  
SCIENCE 197:1082
- \*Shohat, B., 1990 IMMUNOSUPPRESSIVE ACTIVITY AND POLYAMINE LEVELS  
R. Maayan, R. Singer, ON SEMINAL PLASMA  
M. S. G. Iu, ARCH. ANDROL. 24(1) 41  
F. Zuckerman,  
H. Kaufman
- \*Shulman, S., 1986 SPERM ANTIGENS AND AUTOANTIBODIES: EFFECTS ON  
FERTILITY  
AM. J. REPROD. IMMUNOL. MICROBIOL. 10:82
- \*Shulman, S., 1988 IMMUNOLOGICAL INFERTILITY AND OTHER GONADAL  
DISTURBANCES IN: IMMUNOLOGICAL DISEASES LITTLE,  
BROWN & CO., U.S.A. p:1756
- \*Siddhartha S., 1984 MOTILITY, EXPRESSION OF A SURFACE ANTIGEN AND X/Y  
HUMAN SPERM SEPARATION IN IVF MEDIUM  
FERTILITY AND STERILITY 42(6): 899
- \*Singh, Om 1989 ANTIBODY RESPONSE AND CHARACTERIZATION OF  
A. Gaur, N. C. Sharma, ANTIBODIES IN WOMEN IMMUNIZED WITH 3  
A. Alam, B. P. Talwar CONTRACEPTIVE VACCINES INDUCING ANTI hCGH  
ANTIBODIES  
FERTIL. STERIL. 52:739
- \*Stites, D. P., 1988 IMMUNOLOGIA BASICA Y CLINICA  
J. D. Stobo, J. V. Wells, 68 EDICION, EL MANUAL MODERNO, MEXICO  
H. H. Fudenberg
- \*Susumo Tonegawa 1985 THE MOLECULES OF THE IMMUNE SYSTEM  
SCIENTIFIC AMERICAN 253(4), 122
- \*Szokeres-B., J., 1990 PROGESTERONE SUPPRESSION OF MATERNAL LYMPHOCITES  
G. Cahouat, D. Philibert AM. J. REPROD. IMMUNOL. 23(2):43
- \*Tabidzabeh, S. S., 1988 DIFFERENTIAL EXPRESSION OF HLA -DR, -DF AND -DW  
P. G. Satyaswaroop ANTIGENIC DETERMINANTS IN HUMAN ENDOMETRIUM  
AM. J. REPROD. IMMUNOL. 18(4):124
- \*Talwar, G. P., 1989 VACCINES FOR CONTROL OF FERTILITY  
IMMUNOLOGY suppl 2:93
- \*Talwar, G. P., 1990 PHASE I OF CLINICAL TRIALS WITH FORMULATIONS OF  
D. Singh, R. Jayashan, ANTI hCGH VACCINE  
C. CONTRACEPTION 41(3):301  
Shaha, A. Suri, A. Alam,  
L. Rao, S. Upadhyay,  
R. Palm
- \*Tarter, T. H., 1984 GENETIC CONTROL OF HUMORAL IMMUNE RESPONSE TO  
N. J. Alexander ACROSOMAL AND CELL SURFACE ANTIGEN  
J. REPROD. IMMUNOL. 6:213
- \*Tesarik, J., 1989 IMMUNOINHIBITION OF HUMAN FERTILIZATION IN VITRO  
BY ANTIBODIES TO CUMULUS OOPHORUS  
J. REPROD. FERTILITY 87(1):193-198

- \*Tesarik, J., 1990 EFFECTS OF PROLONGED ADMINISTRATION OF ANTI  
J. Testart, F. Nome CUMULUS OOPHORUS ANTIBODIES ON REPRODUCTION IN  
MICE  
J. REPROD. FERT. 90(2):605-10
- \*Thaler, C. J., 1990 Fc RECEPTOR AND TROPHOBLAST ANTIGENS IN SEMINAL  
PLASMA  
IMMUNOLOGICAL LETTERS 26(29):145
- \*Thomas, M. L., 1985 HLA SHARING AND SPONTANEOUS ABORTION IN HUMANS  
AM. J. OBSTET. GYNECOL. 151:1053
- \*Tien Shun Li, 1970 THE SPERM AND SEMINAL PLASMA-SPECIFIC ANTIGENS OF  
Benrman, S.J. HUMAN SEMEN  
FERTILITY AND STERILITY 21(7):565
- \*Torry, J. S., 1989 REGULATION OF IMMUNITY TO EXTRAEMBRYO ANTIGEN IN  
Faulk, W.P., Mcityre, HUMAN PREGNANCY  
J.A. AM. J. REPROD. IMMUNOL. 21(3-4):76
- \*Truffa-Bacni, P. 1985 COMO COOPERAN LAS CELULAS PARA DEFENDER AL  
LeClerc, Claude ORGANISMO  
MUNDO CIENTIFICO 6(60), 796
- \*Tung, K. S., 1976 HUMAN SPERMATOZOAL ANTIGENS AND SPONTANEOUS  
ABORTION  
CLIN. EXP. IMM. 25:73
- \*Turner, M. J., 1990 HUMAN SEMINAL PLASMA INHIBITS THE LYMPHOCITIC  
RESPONSE TO INFECTION WITH EPSTEIN-BARR VIRUSES  
GYNECOL. ONCOL. 37(1) 60
- \*Vaerman, J. P., 1974 LOCAL IMMUNE RESPONSE IN THE VAGINA, CERVIX AND  
J. Ferrin ENDOMETRIUM  
ACTA ENDOG. SUPPL 194:261
- \*Valley, P. J., 1988 IDENTIFICATION OF FACTORS IN SEMINAL PLASMA FOR  
J.M. Snprac, R. Rees SUPPRESSION OF NATURAL KILLER CELL ACTIVITY  
IMMUNOLOGY 63: 451
- \*Wachtel, S., 1988 SEX SELECTION WITH MONOCLONAL H-Y ANTIBODY  
Nakamura, Felton, Kent, FERTIL. STERIL. 50(2):355  
Wachtel, Jaswaney
- \*Wassarman, P. M. 1988 FERTILIZATION IN MAMMALS  
SCIENTIFIC AMERICAN 259(6):78
- \*Welch, J. E., 1990 CHARACTERIZATION OF A SPERM SPECIFIC NUCLEAR AUTO  
M. G. O'Rand ANTIGEN  
BIOL. REP. 43. 569
- \*Wicklin S., S., 1986 SELECTIVE ACTIVATION OF FUNCTIONAL SUPPRESSOR CELL  
BY HUMAN SEMINAL PLASMA  
CLIN. EXP. IMMUNOL 64:364
- \*Witkin S., S., 1988 PRODUCTION OF INTERFERON GAMMA BY LYMPHOCYTES  
EXPOSED TO ANTIBODY-COATED SPERMATOZOA  
FERTILITY AND STERILITY 50(3):498-502
- \*Witkin S., S., 1989 FAILURE OF SPERM INDUCED IMMUNOSUPPRESSION CAUSES  
ANTISPERM ANTIBODIES  
AM. J. OBST. GYNECOL. 160 (5):1166
- \*Witkin, S.S., 1989-1 IMMUNOREGULATORY PROPERTIES OF HUMAN SEMINAL  
PLASMA  
J. REPROD. IMMUNOL. suppl:164
- \*Witkin, S.S., 1989-2 CIRCULATING GAMMA INTERFERON IN WOMEN SENSITIZED  
A. Chaudhry TO SPERM  
FERTIL. STERIL. 52:867
- \*Yurewicz, E.C., 1987 STRUCTURAL CHARACTERIZATION OF Mr= 55000 ANTIGEN  
A.G. Sacco, M.G. (ZPS) OF PORCINE ZONA FELLUCIDA OOCYTE  
Supramanian J. BIOLOGICAL CHEMISTRY 262(2):564
- \*Zbroja-S., W., 1986 HUMORAL RESPONSE OF MOTHER TO INTRAUTERINE  
J. Danilos, B. Torun DEVELOPMENT OF THE FETOPLACENTAL ALLOGRAFT  
J. REPROD. IMMUNOL. suppl:115
- \*Zuckermaun, F., 1986 EXPRESSION OF MHC ANTIGENS ON MURINE TROPHOBLAST