



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE QUIMICA

LAS RELACIONES INMUNOLOGICAS MATERNO-FETALES

M O N O G R A F I A

Que para obtener el título de:

QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO

P r e s e n t a :

LEONOR SILVA SCHUTTE

México, D. F.

1980

M-23550



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

Jurado asignado originalmente según el tema:

PRESIDENTE Prof. Magdalena Acosta Segura
VOCAL Prof. Ma. Dolores Lastra Azpilicueta
SECRETARIO Prof. Salvador Martín Sosa
1er. SUPLENTE Prof. Luis Felipe Abreu Hernández
2do. SUPLENTE Prof. Rafael Mora Bermúdez

Sitio donde se desarrolló el tema:

BIBLIOTECAS, MÉXICO, D.F.

Sustentante



LEONOR SILVA SCHUTTE

Asesor del tema



PROF. MAGDALENA ACOSTA SEGURA



DEPTO. DE PASANTES Y
EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

A ti Señor, en alabanza y
acción de gracias.....

"Porque Tú mis entrañas has formado,
me has tejido en el vientre de mi -
madre;
yo te doy gracias por tan grandes-
maravillas:
prodigio soy, prodigios son tus -
obras".

Salmo 139, 13-14

"Toda la realidad ha sido confiada como una tarea al entendimiento y a la capacidad cognocitiva del hombre en la perspectiva de la verdad, la cual debe ser buscada y examinada hasta que aparezca en toda su complejidad y simplicidad de conjunto".

- S.S. Juan Pablo II -
Carta a los Universitarios
de México y Latinoamérica-
Febrero, 1979.

Continuad buscando sin cansaros, sin desesperar jamás de la verdad. Felices los que, poseyendo la verdad, la buscan más todavía a fin de renovarla, profundizar en ella y ofrecerla a los demás. Felices los que, no habiéndola encontrado, caminan hacia ella con un corazón sincero: que busquen la luz de mañana con la luz de hoy, hasta la plenitud de la luz.

A los hombres del pensamiento y de la ciencia.
Concilio Vaticano II

I N D I C E

	Pág.
INTRODUCCION	1
1. ANTECEDENTES	4
1.1. Antecedentes históricos	4
1.2. Antecedentes anatómo-fisiológicos	6
1.2.1. Estructura del útero	7
1.2.2. Desarrollo prenatal	8
1.2.3. Desarrollo y estructura de la placenta	13
1.3. Antecedentes inmunológicos	19
1.3.1. La naturaleza de los injertos	19
1.3.2. Los antígenos de histocompatibilidad	21
1.3.3. Respuesta de rechazo inmunológico a los injertos.	25
2. EL FETO COMO HOMOIÑJERTO. EVIDENCIAS QUE FUNDAMENTAN ESTA REALIDAD.	34
3. TEORIAS QUE EXPLICAN LA SUPERVIVENCIA -- DEL HOMOIÑJERTO FETAL.	37
4. EL FETO	43
4.1. Inmadurez antigénica del feto	43
4.2. Inmadurez inmunológica del feto	49
4.2.1. Inmunogénesis en el feto humano	50
4.4.2. Inmunidad humoral en el feto	55
4.2.3. Inmunidad celular en el feto	61
4.2.4. Células supresoras fetales	69
5. LA PLACENTA	76
5.1. Aspectos inmunológicos generales	76
5.1.1. Tráfico transplacentario	79
5.1.2. Consecuencias del tráfico transplacentario	81

5.2.	La barrera placentaria	87
5.2.1.	Barrera electroquímica	88
5.2.2.	Barrera que bloquea la adherencia celular	89
5.2.3.	Barrera inmunológica	93
5.3.	Inmunología del trofoblasto	102
5.3.1.	Ausencia de expresión antigénica del trofoblasto	103
5.3.2.	Antigenicidad del trofoblasto	108
5.3.2.1	Antígenos de histocompatibilidad	108
5.3.2.2	Antígenos específicos de tejido	111
5.3.2.3	Antígenos de grupo sanguíneo	113
5.3.3.	Mecanismos de supervivencia del trofoblasto	114
5.3.3.1	Enmascaramiento de antígenos por mucoproteínas	116
5.3.3.2	Enmascaramiento de antígenos por hormonas	120
5.3.3.3	Liberación rápida de antígenos de las células trofoblásticas	123
5.3.3.4	Antígenos trofoblásticos compartidos.	124
6.	LA MADRE	127
6.1.	El útero como sitio inmunológicamente privilegiado	127
6.2.	Estado inmunológico de la madre durante el embarazo.	135
6.2.1.	Inmunidad humoral	135
6.2.1.1	Anticuerpos citotóxicos contra antígenos de histocompatibilidad	139
6.2.1.2	Anticuerpos anti-linfocitos humanos tipo-Ia.	151
6.2.2.	Inmunidad celular	152
6.2.2.1	Respuesta específica de la madre a los antígenos fetales	162
6.2.2.2	Regulación de la respuesta celular. Tolerancia.	173

6.2.2.3	Efecto inmunosupresor de las hormonas	182
6.2.2.4	Efecto inmunosupresor de la alfa-feto- proteína	204
6.2.2.5	Efecto inmunosupresor de las proteínas asociadas al embarazo.	213
6.2.2.6	Efecto inmunosupresor de las prosta- - glandinas	226
6.3.	Facilitación inmunológica	228
6.3.1	Facilitación en embarazos murinos	229
6.3.2.	Facilitación en embarazos humanos	233
6.3.2.1	Estudios en placentas y eluidos placen- tarios	237
6.3.2.2	Estudios en sangre materna	243
7.	INERCIA INMUNOLOGICA DE LA VIVIPARIDAD	255
8.	ANALISIS INTEGRAL DE LAS DIVERSAS TEO- RIAS.	260
	BIBLIOGRAFIA	275

La supervivencia próspera del feto alogénico se encuentra como un acantilado en un mar de esfuerzo inmunológico que, de una manera asombrosa, ha permanecido incólume después de cincuenta años de continuo asalto - por las olas de experimentación y - especulación de escritorio.

A.E. Beer y R.E. Billingham (13)

-1978-

INTRODUCCION

Cada ser humano tiene características especiales + que lo diferencian de todos los otros miembros de su misma especie. Las diferencias superficiales como son el color - de la piel, el cabello y los ojos, la estatura, la comple-- xión, la forma de la cara, aluden sólo pobremente a aqué- - llas encontradas a nivel celular y genético. Estas diferen- cias, que se reducen a nivel molecular y son el origen de - las disimilitudes macroscópicas, dan al organismo la cuali- dad de la "individualidad biológica". (97)

Esta "individualidad biológica" da lugar a su vez, a que el organismo sea capaz de reconocer entre lo "propio" y lo "no propio" y rechazar células que no posean las molé- culas de reconocimiento adecuadas. Esto significa que un - injerto de tejido vivo de un sujeto extraño sea generalmen- te rechazado por el huésped en poco tiempo.

Estas amplias diferencias individuales son conser- vadas de generación en generación mediante la existencia de una serie de genes polimórficos complejos, esto es, genes - que poseen muchas alternativas de expresión y que deben ser vir a un importante propósito. Si no contribuyeran a la su pervivencia de la especie hubieran sido eliminados hace mu- cho tiempo por las presiones de la selección natural. De - hecho la variabilidad genética aumenta la habilidad de los- miembros de una especie para sobrevivir a los cambios de - los medioambientes interno y externo.

La preservación de la "individualidad biológica" - implica entonces que la progenie sea, a su vez, diferente a sus padres. Ahora bien, la reproducción de los seres huma- nos, así como la de todos los mamíferos, sucede mediante la- unión de dos células: el óvulo y el espermatozoide, de con-

tenidos genéticos disímiles pero complementarios, para formar un cigoto que adquiere características genéticas individuales gracias a la aportación de ambos padres, asegurándose así su originalidad. Este cigoto, convertido en embrión, se implanta en el endometrio del útero materno iniciando - así una relación "parásita" muy íntima de duración finita, - que en el caso del ser humano es de 267 días y que recibe - el nombre de embarazo:

Puesto que es genéticamente diferente de la madre, cuando menos en lo que se refiere a la aportación paterna y ya que se encuentra en tan íntima relación con ella, el embrión y posteriormente el feto, presentan las características de un injerto. .

¿Cómo es que este injerto no es reconocido como extraño o "no propio" y rechazado por la madre?

Admirablemente el embarazo es el único caso en el que normalmente se violan las leyes que regulan la biología de los trasplantes efectiva y consistentemente.

¿Qué tan importante será la conservación de la individualidad biológica que la naturaleza ha tenido que recurrir a una serie de mecanismos de adaptación que permitan la supervivencia, en condiciones óptimas, de este "injerto natural" que es el feto!

En los últimos años, el problema de las relaciones inmunológicas materno-fetales ha acaparado la atención de - muchos investigadores que han aportado diversas teorías para la comprensión de este fenómeno. La finalidad del presente trabajo es hacer una recopilación y un análisis de todas estas teorías con el objeto de obtener una visión, lo - más amplia y fundamentada posible, sobre las realidades que

explican esta paradoja del embarazo, que ha sido un éxito - por milenios y que asegura la supervivencia de las especies vivíparas.

1. ANTECEDENTES

1.1 Antecedentes históricos (10)

Lo que seguramente representa la primera investigación experimental del problema del homoinjerto fetal fue llevada a cabo incidentalmente por Walter Heape en Londres en el año 1891 cuando transfirió dos huevos fecundados de conejo de Angora procedentes de una hembra apareada 32 horas antes al oviducto de una liebre belga apareada, a su vez tres horas antes con un macho de su misma raza. El posterior nacimiento de una camada formada por dos conejos de Angora y cuatro liebres belgas, puso de manifiesto el hecho de que un feto no necesita poseer ninguna aportación genética de su madre (en forma de una serie haploide de cromosomas) para tener éxito como homoinjerto, esto es, no existe ningún efecto ocasionado por la cantidad y expresión de genes o antígenos. Trabajos posteriores han ampliado la contribución de Heape al establecer la invulnerabilidad al rechazo de cigotos homólogos transferidos en una variedad de especies, incluyendo ratones (Mc Laren y Michie, 1956), ratas (Nicholas, 1932), ganado (Willett, 1953) y ovejas (Averill y Rowson, 1958; Warwick y Berry 1949) (10).

El importante descubrimiento, al principio de la década de los cuarentas, de que la enfermedad hemolítica del recién nacido es el resultado de la inmunización materna a los eritrocitos fetales, que han ganado acceso a la circulación de ésta; indica que, aunque el feto se comporta como si fuera invulnerable al rechazo como homoinjerto, existen muchos riesgos inmunogenéticos en el hecho de ser gestado.

Medawar señaló por primera vez (1953) (citado ref. 10) que, a excepción de poblaciones singénicas en lo referente a la raza, el producto de cualquier especie de mamífero representa un homoinjerto en virtud de la presencia de antígenos de histocompatibilidad determinados y de origen pa-

terno que no se encuentran presentes en la madre. Propuso, además, que solamente una hipótesis era capaz de explicar - la supervivencia del feto tanto en madres normales como sensibilizadas, esto es, que éste se encuentra rodeado por algún tipo de barrera física o anatómica capaz de preservar a la madre de desarrollar un estado de inmunidad al transplante en contra de los antígenos de histocompatibilidad extraños del feto; y proveer a éste último de una protección completa contra los altos niveles de sensibilidad presentes en la madre cuando ésta ha estado previamente en contacto con otros tejidos normales de origen genético paterno.

El interés sobre los aspectos inmunológicos del embarazo ha aumentado constante y considerablemente durante las pasadas dos décadas. Con el advenimiento del transplante de órganos y los problemas asociados con esto, así como de la búsqueda de la solución al cáncer, el cuestionamiento sobre la supervivencia del producto como un homoinjerto se ha hecho aún más importante. Como en otros casos en los cuales se desconocen respuestas absolutas, se han postulado varias hipótesis para explicar el fenómeno.

1.2. Antecedentes anatómico-fisiológicos. (79)

La reproducción en el ser humano se inicia por la unión de una célula masculina, el espermatozoide y una célula femenina, el óvulo; en el fenómeno que se conoce como fecundación que da como resultado la formación de un cigoto.

Las células germinales humanas son haploides pues contienen solamente uno de los miembros de cada par de cromosomas existentes. El cigoto, por el contrario, es una célula diploide pues ha completado, por la aportación del óvulo y del espermatozoide, los 46 cromosomas que caracterizan a la especie. Como la mitad de los cromosomas provienen de la madre y la otra mitad del padre, el cigoto contiene una nueva combinación genética.

La gestación humana, que es la etapa prenatal de desarrollo, tiene una duración promedio de 267 días (con variación de 250-290) y finaliza con el nacimiento. Se divide en dos períodos:

- Período embrionario: Abarca desde la fecundación hasta el final de la séptima semana.

- Período fetal: Cubre desde la octava semana hasta el nacimiento.

El embarazo constituye una relación muy íntima entre la madre y el nuevo ser que se está formando. Este hecho da lugar a que el útero de la mujer se modifique, por acción hormonal, para presentar condiciones óptimas para el alojamiento del producto (embrión y sus membranas). Al desarrollarse el cigoto, se diferencia en el embrión y una serie de membranas: corion, amnios, saco vitelino y alantoides con funciones diversas; y un órgano, la placenta, cuya

función primordial es proporcionar una gran superficie de contacto que permita la nutrición, respiración y excreción del feto, lo cual se realiza mediante el intercambio existente entre éste y la madre a través de la llamada membrana placentaria.

1.2.1. Estructura del útero.

La pared del útero está constituida por tres capas: (1) Capa serosa externa y muy delgada o perimetrio; (2) capa media gruesa y de músculo liso o miometrio; y (3) capa mucosa interna o endometrio.

La mucosa que reviste la pared interna del útero o endometrio está formada por epitelio y una lámina propia conectiva que se continua con la del miometrio. La lámina propia suele llamarse estroma endometrial. El estroma se encuentra tachonado de glándulas tubulares simples cuyos conductos, atravesando la superficie epitelial, se abren en la luz del útero, y cuyas porciones más profundas casi alcanzan el miometrio. Las glándulas están formadas por epitelio cilíndrico similar al que reviste la cavidad del útero.

El epitelio puede considerarse formado por dos capas principales: una superficie gruesa, o capa funcional, y una profunda delgada, o capa basilar. La capa funcional cambia netamente de carácter durante el ciclo menstrual y vuelve a formarse.

A la capa funcional del endometrio del útero grávido se le conoce como decidua (del latín deciduus, que se desprende) y se desprende durante el parto. Las células deciduales son características de este tejido; estas células de estroma endometrial, grandes y de coloración pálida contienen grandes cantidades de glucógeno y lípidos. En la ac

tualidad no se conoce todavía la función específica de las células deciduales, pero se ha sugerido que quizás alimenten al embrión y protejan el tejido materno contra la invasión no controlada del trofoblasto.

Se encuentran tres regiones en la decidua según su relación con el sitio en que se implanta el embrión: (1) la parte que se encuentra por debajo del mismo y que forma el componente materno de la placenta es la decidua basal; (2) la porción superficial que está por encima del embrión es la decidua capsular; y (3) toda la mucosa uterina restante es la decidua parietal.

1.2.2. Desarrollo prenatal

Período Embrionario: Se inicia con la fecundación que se lleva a cabo en el tercio externo del oviducto o trompa de Falopio. Conforme el cigoto pasa por la trompa uterina hacia la cavidad, sufre una serie de divisiones mitóticas rápidas conocidas como segmentación. La división del cigoto en dos células hijas ocurre unas 30 horas después de la fecundación. Aparecen con rapidez divisiones subsecuentes que dan lugar, de manera progresiva a células más pequeñas llamadas blastómeros. Unos tres días después, entra en el útero una esfera sólida de 16 blastómeros denominada mórula (del latín morus, mora). Hacia el cuarto día entra líquido en la mórula desde la cavidad uterina y ocupa los espacios intercelulares. Conforme la cantidad de líquido aumenta las células se separan en dos partes: (1) una masa celular externa o trofoblasto (del griego trophe, nutrición y blastos, germen o yema), y (2) un grupo de células de localización central conocida como masa celular interna (o embrioblasto). Los espacios llenos de líquido pronto se fusionan para formar un espacio único y grande (cavidad del blastocisto) y convertirse la mórula en un blastocisto.

El blastocisto permanece libre en las secreciones uterinas durante unos dos días. Hacia el quinto día, la zona pelúcida (recubrimiento que pertenecía al óvulo) degenera y desaparece.

Hacia el sexto día el blastocisto se adhiere al epitelio endometrial. Esta adherencia sucede debido quizá a que el trofoblasto, sobre todo a nivel de la masa celular interna, es notablemente pegajoso (hecho comprobado en el trofoblasto de mono). Esto explica por qué el trofoblasto se fija al epitelio endometrial por el polo embrionario o masa celular interna generalmente.

A continuación las células trofoblásticas empiezan a invadir el epitelio endometrial y hacia el final de la primera semana posterior a la fecundación, el blastocisto tiene ya una implantación superficial en el útero.

Conforme continúa el desarrollo, el trofoblasto, cuya propiedad más característica es la invasividad, erosiona el estroma endometrial y el blastocisto se hunde lentamente en el endometrio. Al proliferar el trofoblasto se diferencia en capas: (1) el citotrofoblasto que tiene actividad mitótica, es la capa interna y da origen a la externa que se llama (2) sinciciotrofoblasto que es mucho más gruesa y no está formada por células bien diferenciadas, sino por una masa continua de citoplasma que contiene varios núcleos. Aparecen en el sinciciotrofoblasto espacios aislados llamados lagunas, que pronto se llenan con sangre materna derivada de los capilares rotos y de secreciones de las glándulas endometriales, sujetas a erosión. Este líquido nutritivo, llamado embriotrofo, pasa hacia la masa celular interna por difusión.

Mientras tiene lugar este desarrollo trofoblásti--

co, aparecen pequeños espacios entre la masa celular interna y el trofoblasto invasor. Hacia el octavo día estos espacios entran en coalescencia para formar una cavidad amniótica con forma de hendidura. Al mismo tiempo, ocurren cambios morfológicos en la masa celular interna que dan por resultado la formación del embrión propiamente dicho como un disco aplanado y circular que está constituido por dos capas: ectodermo y endodermo. Conforme aumenta de tamaño la cavidad amniótica, adquiere un techo epitelial delgado llamado amnios, derivado probablemente de células citotrofoblásticas. El ectodermo embrionario forma el piso de la cavidad amniótica. Al mismo tiempo, se deslaminan otras células desde la superficie interna del trofoblasto y forman una membrana exocelómica delgada, que se extiende alrededor de la pared interna de la cavidad del blastocisto y encierra una segunda cavidad, el saco vitelino primitivo. La deslaminación subsecuente de las células trofoblásticas origina una capa de células distribuidas de manera laxa, mesodermo extraembrionario, alrededor del amnios y del saco vitelino primitivo.

El embrión de diez días se encuentra por debajo de la superficie del epitelio endometrial pues éste ya se ha regenerado recubriéndolo, apreciándose solamente una pequeña protuberancia.

Al aumentar el volumen de las lagunas trofoblásticas se funden unas con otras para formar las redecillas lacunares intercomunicantes, que dan al sinciciotrofoblasto un aspecto esponjoso. Estas redecillas se desarrollan primero en el polo embrionario y forman lo que serán los espacios intervallosos de la placenta. Los capilares endometriales que rodean al embrión implantado se congestionan y dilatan para formar sinusoides que son erosionados por el trofoblasto. De esta manera la sangre materna fluye de ma-

nera directa hacia las redecillas lacunares y pronto empieza a circular con lentitud a través del sistema lacunar. - Se establece así una circulación uteroplacentaria primitiva.

Hacia el undécimo día ha aumentado el mesodermo extraembrionario y son visibles dentro del mismo espacios celómicos aislados que se fusionan para formar grandes cavidades.

Para el día decimotercero han crecido cordones citotrofoblásticos sólidos dentro del sinciciotrofoblasto para formar las vellosidades primarias. Los espacios celómicos aislados en el mesodermo extraembrionario se han fusionado para formar un celoma extraembrionario grande y único. Esta cavidad llena de líquido rodea al amnios y al saco vitelino, salvo en el sitio en que el amnios está insertado en el trofoblasto por el tallo de conexión. El saco vitelino ha disminuído su tamaño y aparece el saco vitelino secundario.

El celoma divide al mesodermo extraembrionario en dos capas: (1) mesodermo somático extraembrionario que cubre trofoblasto y amnios, y (2) mesodermo esplácnico embrionario, alrededor del saco vitelino. El mesodermo somático-extraembrionario y el trofoblasto juntos, constituyen el corión. El corión forma un saco dentro del cual están suspendidos por el tallo de conexión: el embrión, su amnios y el saco vitelino. La cavidad del saco coriónico está formada por el celoma extraembrionario.

Hacia el día decimoquinto del desarrollo, las vellosidades primarias han empezado a ramificarse y a formar núcleos centrales de mesénquima. En esta etapa las vellosidades se denominan vellosidades secundarias. Pronto las cé

lulas mesenquimatosas que están dentro de las vellosidades se convierten en vasos sanguíneos dando a éstas las características definitivas; ahora reciben el nombre de vellosidades terciarias.

Las células citotrofoblásticas situadas en los extremos de las vellosidades proliferan con rapidez y forman columnas que penetran en el sinciciotrofoblasto y se fijan con firmeza en el estroma endometrial. Estas vellosidades se denominan vellosidades de anclaje, porque fijan con firmeza el embrión al endometrio. Hacia el final de la tercera semana, las columnas citotrofoblásticas de estas vellosidades han emitido digitaciones hacia afuera y se han unido entre sí para formar una coraza citotrofoblástica. Esta une con firmeza el saco coriónico al endometrio.

Alrededor del decimosexto día aparece el alantoides (del griego allantos, salchicha) como divertículo relativamente pequeño y digitiforme derivado de la pared caudal del saco vitelino. Aunque aparece en todos los vertebrados, funciona sólo en unas cuantas especies, como reservorio para los productos de excreción, como cámara respiratoria o como parte de la placenta. El alantoides se conserva muy pequeña en el embrión humano, pero interviene en la formación temprana de la sangre y vasos sanguíneos y se relaciona con el desarrollo de la vejiga urinaria.

En lo que se refiere al desarrollo del embrión propiamente dicho, ocurren cambios importantes durante la tercera semana: el disco embrionario bilaminar se convierte en embrión trilaminar compuesto por tres capas germinales primarias: ectodermo, mesodermo y endodermo. Al final de esta etapa se ha iniciado la circulación sanguínea.

Duante el período comprendido entre la cuarta y -

séptima semanas las tres capas germinales primarias se diferencian en varios tejidos y órganos. Hacia el final del período embrionario ya se han establecido los puntos de iniciación de todos los sistemas orgánicos principales. El aspecto externo del embrión es afectado de manera importante por la formación de cerebro, corazón, hígado, somitas, extremidades, orejas, nariz y ojos.

Período Fetal.

El período fetal empieza unas ocho semanas después de la fecundación y termina en el nacimiento. Se caracteriza principalmente por crecimiento corporal rápido y maduración de los sistemas orgánicos, sólo aparecen algunas estructuras nuevas durante el período fetal. El ritmo del crecimiento del feto es notable, sobre todo entre la duodécima y decimosexta semanas, el aumento de peso es fenomenal durante los últimos meses.

1.2.3. Desarrollo y estructura de la placenta

Corión, amnios, saco vitelino y alantoides, constituyen las membranas embrionarias o fetales y junto con la placenta forman el sistema que aporta al embrión o al feto las funciones de protección, nutrición, respiración y excreción. A pesar que se desarrollan a partir del cigoto, ni las membranas ni la placenta intervienen en la formación de ningún tejido embrionario, salvo porciones del saco vitelino y el alantoides.

La placenta tiene dos componentes: (1) una porción fetal desarrollada a partir del corión, y (2) una porción materna formada por la decidua basal del endometrio.

Al principio de la gestación, como se ha señalado,

el trofoblasto prolifera rápidamente y se desarrollan el saco y las vellosidades coriónicas. Hacia el principio de la cuarta semana, ocurre lo necesario para que haya intercambio fisiológico entre la madre y el embrión.

Ya hacia la octava semana, las vellosidades cubren toda la superficie del saco coriónico. Conforme crece el saco, las vellosidades relacionadas con la decidua capsular se comprimen y su abastecimiento de sangre se reduce; más adelante, estas vellosidades empiezan a degenerar, produciéndose una zona relativamente avascularizada conocida como corión liso o corión leve. Conforme ocurre esto, las vellosidades relacionadas con la decidua basal crecen en número rápidamente, se ramifican de manera profusa y aumentan de tamaño. Esta porción del saco coriónico conocida como corión velloso o corión frondoso, constituye el componente fetal de la placenta, llamado a menudo placenta fetal. Conforme las vellosidades producen erosión en la decidua basal dejan varias zonas cuneiformes de tejido decidual conocidas como tabiques placentarios. Aunque estos tabiques llegan a comprimirse y cubrirse con trofoblasto, siguen conservando elementos deciduales. Los tabiques placentarios dividen la placenta en 15 a 30 zonas irregulares o lóbulos, denominados cotiledones. Cada cotiledón contiene un tallo velloso principal y numerosas ramificaciones.

Espacio intervelloso.- Los espacios intervellosos llenos de sangre se derivan principalmente de las lagunas que se desarrollaron en el sinciotrofoblasto durante la segunda semana. El espacio intervelloso es dividido en compartimientos por los tabiques placentarios, pero, como éstos no llegan a la lámina coriónica, hay comunicación entre el espacio intervelloso de los distintos compartimientos. La porción marginal del espacio intervelloso se denomina a menudo seno marginal o lagos marginales, pero se debe insis

tir en que no hay vasos alrededor de la placenta. El espacio intervelloso es drenado por venas que se encuentran sobre toda la superficie de la decidua basal.

Destino de la decidua capsular.- Conforme crece el embrión, la decidua capsular hace protrusión hacia la cavidad uterina y se adelgaza mucho. Por último, la decidua capsular se fusiona con la decidua parietal, y obstruye así la cavidad uterina. Hacia la vigésimosegunda semana, la disminución del abastecimiento de sangre hace que la decidua capsular degenera y desaparezca.

Membrana amniocoriónica.- El saco amniótico crece con rapidez un poco mayor que el saco coriónico, sus paredes muy pronto se fusionan para formar la membrana amniocoriónica. Esta membrana se fusiona con la decidua capsular y, una vez desaparecida ésta, se fusiona con la decidua parietal.

Estructura de la placenta.- La placenta fetal (o corión velloso) está anclada en la placenta materna (o decidua basal) por la coraza citotrofoblástica y por vellosidades de anclaje que se extienden a través del espacio intervelloso. La coraza citotrofoblástica está interrumpida sólo en los sitios de comunicación de los vasos sanguíneos maternos con el espacio intervelloso. Las vellosidades coriónicas son las unidades importantes de la placenta. Cada vellosidad es corta y gruesa, pero posee ramas laterales que se llaman vellosidades libres, además del tallo velloso de anclaje principal. Conforme avanza el embarazo las vellosidades se tornan arboriformes, con troncos, ramas y vástagos.

Circulación placentaria.- La placenta proporciona de manera esencial una gran superficie en la que se inter--

cambian materiales entre las circulaciones fetal y materna.

Circulación placentaria fetal.- La sangre desoxigenada deja el feto y pasa por las arterias umbilicales hacia la placenta. En el sitio en que el corión se inserta en ésta, las arterias señaladas se dividen en diversos vasos de disposición radial que se ramifican con libertad en la lámina coriónica antes de entrar en las vellosidades.

Los vasos sanguíneos forman un sistema arteriovenoso capilar extenso dentro de la vellosidad, que pone en contacto la sangre fetal con la sangre materna. Normalmente no hay mezcla importante de las sangres fetal y materna. La sangre fetal una vez oxigenada pasa hacia las venas de paredes delgadas que siguen a las arterias placentarias de retorno hacia el sitio de inserción del cordón umbilical, y convergen para formar la vena umbilical. Este gran vaso transporta la sangre oxigenada hacia el feto.

Circulación placentaria materna.- La sangre del espacio intervelloso está temporalmente fuera del sistema circulatorio de la madre; entra en el espacio intervelloso a través de 80 a 100 arterias endometriales espirales. El caudal que sale de estos vasos es pulsátil e impulsado en fuentes o torrentes de tipo de chorro por la presión arterial materna. La entrada de sangre ocurre a una presión mucho más alta que la del espacio intervelloso, por lo que fluye hacia la lámina coriónica. Conforme se disipa la presión, la sangre corre con lentitud alrededor de las vellosidades y por la superficie de las mismas, y permite el intercambio de productos metabólicos y gaseosos con la sangre fetal. La sangre materna, por último, llega al piso del espacio intervelloso, sitio en el que entra en las venas endometriales.

Membrana placentaria.- Esta membrana está constituida por tejidos fetales que separan las sangres materna y fetal. Hacia la vigésima semana aproximadamente, está constituida por cuatro capas: (1) sinciotrofoblasto, (2) citotrofoblasto, (3) núcleo de tejido conectivo de la vellosidad, y (4) endotelio del capilar fetal.

La membrana placentaria se considera a menudo "barrera placentaria"; es un término inadecuado, puesto que hay pocas moléculas, endógenas o exógenas, incapaces de atrevesar la membrana placentaria en cantidades perceptibles. La placenta actúa como barrera verdadera cuando la molécula tiene tamaño, configuración y carga determinados.

La observación en microscopio electrónico del sinciotrofoblasto muestra que la superficie libre tiene muchas vellosidades que aumentan el área de superficie para el intercambio entre las circulaciones materna y fetal. Antes de las veinte semanas, (1) el citotrofoblasto ya no forma una capa continua, (2) se reduce la cantidad relativa de tejido conectivo, y (3) aumentan en número y tamaño los capilares fetales. Conforme avanza el embarazo, la membrana placentaria se hace cada vez más delgada, y muchos capilares quedan muy cerca del sinciotrofoblasto. En algunos sitios, los núcleos sinciotrofoblásticos constituyen agregaciones nucleares o nudos sinciciales. Estos nudos se separan de manera continua y son transportados hacia la circulación materna. Algunos pueden enclavarse en los capilares del pulmón materno; sin embargo, todos estos nudos mueren pronto y desaparecen.

Células de Hofbauer.- Estas células con grandes núcleos y citoplasma vacuolado aparecen en los núcleos de las vellosidades, en particular durante la primera mitad del embarazo. Las pruebas histoquímicas indican que las va-

cuolas contienen mucopolisacáridos, mucoproteínas y lípidos. No está claro el papel de estas células pero presentan las cualidades generales de los macrófagos.

Actividades placentarias:

La placenta tiene tres actividades principales: - (1) metabolismo, (2) transferencia, y (3) secreción endócrina; todas son esenciales para comenzar el desarrollo embriológico normal y conservar el embarazo.

Metabolismo placentario.- La placenta, en particular durante el principio del embarazo, sintetiza glucógeno, colesterol y ácidos grasos, y probablemente sirve como fuente de sustancias nutritivas y energía para el embrión. Muchas de sus funciones metabólicas son, desde luego, críticas para las actividades placentarias principales de transferencia y secreción endócrina.

Transferencia placentaria.- Casi todos los materiales son transportados a través de la membrana placentaria - por uno de los siguientes cuatro mecanismos: (1) difusión simple, (2) difusión facilitada, (3) transporte activo, y (4) pinocitosis. En ocasiones ocurren otros modos de transferencia: eritrocitos fetales que pasan hacia la circulación materna, en particular durante el parto, posiblemente a través de desgarros microscópicos en la membrana placentaria; otras células cruzan la placenta por su propio poder, - por ejemplo, leucocitos maternos y virus: citomegalovirus, herpes, vaccinia, y rubéola. Algunas bacterias como Treponema pallidum; y protozoarios como Taxoplasma gondii; que infectan la placenta, crean lesiones en ella y, a continuación, entran en la sangre fetal.

Secreción endócrina.- Con los precursores derivados del feto, la madre o ambos, el trofoblasto sintetiza - las siguientes hormonas:

Hormonas protéicas: Los tres productos hormonales-protéicos que se ha comprobado produce la placenta son: - (1) gonadotrofina coriónica humana (GCH); (2) somatomatotro fina coriónica humana (SCH) o lactógeno placentario humano (LPH), y (3) tirotrofina.

Hormonas esteroides: Las hormonas esteroides que se conoce secreta la placenta son estrógenos y progesterona.

1.3. Antecedentes inmunológicos.

1.3.1. La naturaleza de los injertos. (97)

La observación de una población de seres vivos, vegetales, animales o seres humanos, nos lleva a descubrir - sus similitudes y agruparlos de acuerdo con ellas. Es en esta similaridad en la que se fundamenta el concepto de especie. Sin embargo, una inspección más detallada, hace evidente otro fenómeno biológico igualmente significativo que es la remarcada variabilidad entre individuos dentro del marco general de las características de la especie. De hecho, no existen dos individuos completamente iguales. A este fenómeno se le llama individualidad biológica.

La individualidad biológica tiene su origen en el genotipo que es la constitución genética de cada individuo de la cual son portadores los genes que forman los cromosomas del núcleo celular.

El cigoto, puesto que proviene de la unión de óvu-

lo y espermatozoide, contiene una nueva combinación genética que se ve enriquecida por fenómenos espontáneos que son las mutaciones y recombinaciones del material genético. Para ampliar la diversificación se presenta, además, el fenómeno del polimorfismo genético, esto es, la existencia de genes con muchas alternativas de expresión (alelos). Todo esto da lugar a que el nuevo individuo posea un genotipo único que al expresarse origina la individualidad biológica.

El indicador más sensible de esta realidad, tanto en el ser humano como en otros vertebrados, es la capacidad de reconocer lo "propio" de lo "no propio" o extraño, lo cual se manifiesta por la intolerancia que presenta un individuo al contacto, ciertamente íntimo y continuo, con células o tejidos de otro ser, esto es, la intolerancia y rechazo a los injertos que son trasplantes de tejidos vivos.

De acuerdo a su naturaleza, los injertos se clasifican en:

- Autoinjertos: Son los que se realizan en un individuo tomando una porción de tejido y colocándola en otro lugar en el mismo organismo.

- Isoinjertos: Son los realizados entre individuos isogénicos, esto es de la misma especie y constitución genética idéntica (gemelos idénticos).

- Homoinjertos o aloinjertos: Aquéllos que proceden de un organismo y se colocan en otro, de la misma especie pero de constitución genética (alógena) diferente.

- Heteroinjertos: Los que se realizan entre individuos de diferente especie.

Todos los injertos, excepción hecha de los autoinjertos y los isoinjertos y dos tipos de aloinjertos córnea y hueso; son sistemáticamente rechazados mediante una respuesta inmunológica de tipo celular primordialmente cuando se colocan en individuos normales.

Esta intolerancia se origina principalmente por la presencia, en la superficie de todas las células de individuos, de los marcadores de la individualidad biológica o antígenos de histocompatibilidad.

1.3.2. Los antígenos de histocompatibilidad. (36,53,100)

El sistema de histocompatibilidad en el ser humano:

Los antígenos de histocompatibilidad presentan un ejemplo clásico de polimorfismo genético extremadamente complejo pues existen varios loci de histocompatibilidad distribuidos en los genes de los cromosomas que presentan, además, multitud de alelos.

De acuerdo a las variabilidades en potencia de los antígenos que determinan, los loci de histocompatibilidad son mayores o menores. Ciertamente parece ser una regla en todas las especies, la existencia de un locus mayor que predomina sobre todos los demás en términos de poder de sensibilización o potencia de sus productos. En el hombre, el locus HLA (human leucocyte antigen) que se encuentra en el cromosoma 6, es el locus mayor de histocompatibilidad y es el responsable del más complejo polimorfismo genético conocido en nuestra especie, tanto en términos de número de alelos asociados como en el hecho de que cada alelo, por sí mismo, está formado de un número de pseudoalelos íntimamente unidos los cuales determinan en las células multiplicidad de posibles determinantes antigénicos.

Los antígenos HLA fueron descubiertos primeramente con el uso de anticuerpos producidos por mujeres multigestas, pacientes politransfundidos y receptores transplantados y verificados en ensayos de aglutinación y citotoxicidad sobre los leucocitos. Estos sueros inmunes se agruparon de acuerdo a sus patrones de reacción, y posteriormente se comprobó que cada grupo poseía alelos.

Existen en la región cromosómica designada oficialmente como genes HLA, cinco genes muy cercanos: HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-D y HLA-DR.

La figura 1 muestra la posición de los loci HLA - (SD, según la antigua nomenclatura). Puesto que son loci - que se encuentran localizados muy cerca unos de otros, los alelos son generalmente heredados "en bloque" como haplotipos, pero en estudios de familias se ha observado la existencia de combinaciones muy raras de los loci.

Debido al gran número de alelos, actualmente 77, - presente en cada uno de los loci se hizo imprescindible la formulación y regularización de una nomenclatura. La última revisión de la misma fue hecha por la Organización Mundial de la Salud en 1977 con fundamento en los trabajos del Taller Internacional de Histocompatibilidad. (Tabla 1).

Tabla 1. Nomenclatura de la organización mundial de la salud para el sistema HLA. (36).

<u>HLA-A</u>	<u>HLA-B</u>		<u>HLA-C</u>	<u>HLA-D</u>	<u>HLA-DR</u>
HLA-A1	HLA-B5	HLA-Bw42	HLA-Cw1	HLA-Dw1	HLA-DRw1
HLA-A2	HLA-B7	HLA-Bw44	HLA-Cw2	HLA-Dw2	HLA-DRw2
HLA-A3	HLA-B8	HLA-Bw45	HLA-Cw3	HLA-Dw3	HLA-DRw3
HLA-A9	HLA-B12	HLA-Bw46	HLA-Cw4	HLA-Dw4	HLA-DRw4
HLA-A10	HLA-B13	HLA-Bw47	HLA-Cw5	HLA-Dw5	HLA-DRw5
HLA-A11	HLA-B14	HLA-Bw48	HLA-Cw6	HLA-Dw6	HLA-DRw6
HLA-Aw19	HLA-B15	HLA-Bw49		HLA-Dw7	HLA-DRw7
HLA-Aw23	HLA-Bw16	HLA-Bw50		HLA-Dw8	
HLA-Aw24	HLA-B17	HLA-Bw51		HLA-Dw9	
HLA-A25	HLA-B18	HLA-Bw52		HLA-Dw10	
HLA-A26	HLA-Bw21	HLA-Bw53		HLA-Dw11	
HLA-A28	HLA-Bw22	HLA-Bw54			
HLA-A29	HLA-B27				
HLA-Aw30	HLA-Bw35				
HLA-Aw31	HLA-B37				
HLA-Aw32	HLA-Bw38				
HLA-Aw33	HLA-Bw39				
HLA-Aw34	HLA-B40				
HLA-Aw36	HLA-Bw41				
HLA-Aw43					
		HLA-Bw4			
		HLA-Bw6			

La expresión de la individualidad biológica, no se limita al sistema HLA pues existen otros loci de histocompatibilidad menores, así como otro tipo de antígenos en la superficie celular como son los heterófilos (compartidos por diferentes especies), xenogénicos (comunes a una especie), antígenos específicos de órganos y tejidos, y la presencia de todos enriquece aún más la multitud de posibles combinaciones.

Ahora bien, un ser humano en gestación posee un genotipo único y una combinación de antígenos también única. ¿No ocasiona esto, junto con su desarrollo dentro del cuerpo de la madre, que el producto se comporte como un injerto?

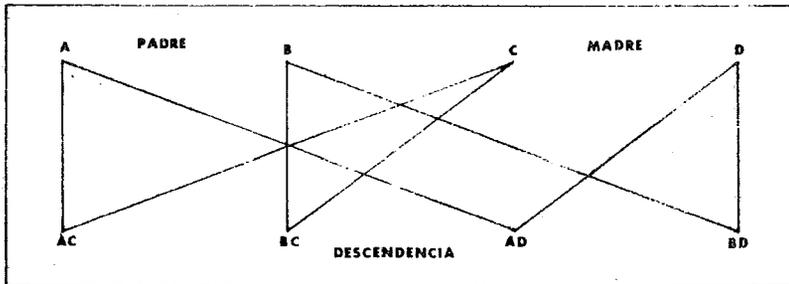
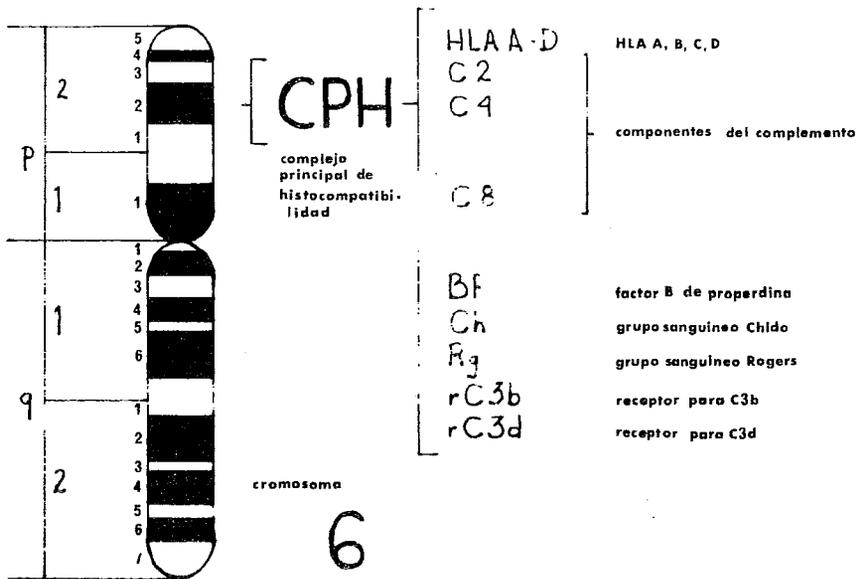


FIG. 1 EL COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD Y SU HERENCIA (36)

1.3.3. Respuesta de rechazo inmunológico a los injertos (55, 97)

¿Cuál es el mecanismo que capacita a un huésped para reconocer y destruir células extrañas con características de individualidad diferentes, como es el caso de los injertos? Existen muchas explicaciones posibles. Por ejemplo, el huésped puede proveer un medio ambiente local en el cual las células extrañas se vean privadas de los nutrientes esenciales. Las plantas son capaces de resistir a ciertos parásitos privándolos de substratos como son los polisacáridos, que necesitan para su crecimiento. Otra posibilidad es que el crecimiento de un tejido extraño pueda dar como resultado la generación y liberación de sustancias por este tejido que sean tóxicas para el huésped. Esto puede traer como consecuencia una respuesta inflamatoria no específica de éste último que pueda destruir al invasor.

Hace aproximadamente veinte años, P.B. Medawar y sus colaboradores demostraron que la respuesta del huésped al tejido extraño implicaba un mecanismo inmunológico similar al que confiere a un individuo resistencia a infecciones bacterianas o virales.

Las evidencias principales que sustentan la afirmación de que el rechazo a los injertos depende de un mecanismo inmunológico son:

a) Un homoinjerto colocado por primera vez, no parece ser rechazado por el receptor ab initio sino que durante algunos días permanece sano; esto sugiere que el rechazo depende de una respuesta adaptativa del huésped.

b) Si en algún momento después de que el primer injerto ha sido rechazado se aplica un segundo injerto del -

mismo donador (o un donador isogénico) la secuencia de eventos es mucho más rápida y no se observa el período de latencia de aparente adaptación.

c) Una vez iniciado, el mecanismo de rechazo al injerto es sistemático, de manera que la respuesta secundaria y acelerada de rechazo descrita anteriormente, puede presentarse en cualquier tejido del cuerpo que posea irrigación sanguínea y linfática.

d) La respuesta secundaria y acelerada de rechazo es específica para el animal utilizado en el injerto original (o para cualquier otro tejido derivado de una fuente isogénica) y no se manifiesta contra tejidos genéticamente disímiles.

e) La intensidad del rechazo secundario depende del tamaño y el número de los injertos colocados anteriormente y procedentes del mismo donador.

f) En muchas especies de animales, el rechazo de un injerto se lleva a cabo por la aparición de anticuerpos en el suero del receptor que se ha encontrado que reaccionan con las células del donador (aglutinan los eritrocitos del donador).

El rechazo a los homoinjertos se caracteriza por una destrucción específica de un gran número de células. Por esta razón es claro que existen mecanismos de citotoxicidad operantes in vivo, además ha sido convincentemente demostrado, por experimentos de transferencia pasiva, que estos mecanismos específicos son activados por pequeños linfocitos mientras que los anticuerpos circulantes son inefectivos. El rechazo primario al homoinjerto es, entonces, por definición, un fenómeno de inmunidad celular.

Significado biológico de la acción al homoinjerto.

Una reacción que es tan sensible y universal como es la del rechazo al homoinjerto es de suponerse que tenga algún significado biológico además de la representación de un obstáculo supremo a la cirugía reconstructiva. Una explicación convincente para la evolución de esta respuesta puede fundamentarse en el hecho de la aparición de mutantes ocasionales en el curso de la división celular normal de un organismo. Estas células mutantes anormales deben ser reconocidas y eliminadas por el propio organismo para mantener el genotipo celular constante. El reconocimiento y la eliminación deberán hacerse mediante un sistema apropiado que una vez desarrollado funcionará de manera similar para destruir células mutantes del propio organismo como células extrañas puesta en contacto íntimo con el mismo.

Mecanismo de rechazo al homoinjerto:

Todas las formas de respuesta al homoinjerto que llevan a la destrucción de órganos sólidos están invariablemente asociados con una infiltración de células mononucleares, esto es, mezclas de linfocitos con macrófagos parcialmente diferenciados. Tal infiltración celular precede y coincide con la aparición del rechazo, y estas células parecen ser las responsables de la patogénesis del rechazo. Pueden considerarse como los efectores del proceso inmunológico y la fase en la que intervienen como rama eferente o efectora de éste. Todas las formas de rechazo a homoinjertos dependen además de una estimulación inicial del aparato inmunológico central ocasionada por los antígenos de histocompatibilidad, una parte del proceso a la que nos podemos referir como rama aferente o sensibilizadora.

Los sitios principales en donde se lleva a cabo la respuesta primaria a un homoinjerto de tejido sólido son - los nódulos linfáticos regionales o de drenaje. A los cuatro días de realizado un trasplante de tejido de un animal a otro, pueden apreciarse racimos de células germinales pi-rioninofílicas en las áreas timodependientes de los nódulos. Estos se encuentran para entonces, de mayor tamaño. Bajo - estas circunstancias, el número de células germinativas alcanza un máximo, a los seis días de colocado el injerto, y a los doce días, esto es dos días después de que el injerto ha sido rechazado, el número de estas células se reduce considerablemente. Para este momento, han aparecido centros - germinales en la periferia del nódulo y se encuentran presentes en la médula etapas inmaduras de las células plasmáticas. Cabe suponer que la transformación en células germinales sucede en una población de células que se han originado en el timo y han migrado a las áreas timodependientes de los nódulos regionales. Esta es una posibilidad. La otra es que el tejido del timo aporte un factor hormonal el cual confiera específicamente a los linfocitos, independientemente de dónde estos hayan sido originados, la propiedad de la competencia inmunológica.

La competencia de las células de los nódulos regionales para transferir inmunidad empieza entre el tercer y quinto días y disminuye bruscamente hacia los diez o quince días, esto se acompaña con la gradual activación de otros - centros linfoides probablemente mediante la diseminación de linfocitos a partir de los nódulos regionales. En estudios recientes se ha encontrado que las células linfáticas activadas, identificadas como pequeños linfocitos, entran a la circulación muy rápidamente después de su formación y que - persisten, supuestamente como células recirculantes, por - cientos de días.

Rama eferente o sensibilizadora del mecanismo de rechazo.

Los injertos extraños son localizados por linfocitos "errantes" producidos por los ganglios linfáticos; estos linfocitos "revisan" las superficies celulares como si fueran vigilantes en orden de asegurar que todos los constituyentes del organismo del individuo posean los marcadores de identidad propios y no los de un invasor. Cuando los linfocitos "errantes" descubren marcadores extraños, esto es, antígenos de histocompatibilidad diferentes, en un injerto, llevan la alarma hasta los nódulos linfáticos y estimulan una reacción inmunológica.

La forma en la cual los linfocitos reconocen a los antígenos extraños no se conoce claramente, pero de acuerdo con la idea más extendida, el reconocimiento depende de receptores específicos en la superficie del linfocito. Ya que el único agente que se sabe se combina con un antígeno es un anticuerpo, se asume que el receptor es un tipo especial de anticuerpo específico presente en la superficie de la célula. Siguiendo los puntos de vista de la selección clonal de Burnet, puede suponerse la existencia de casi tantos linfocitos diferentes como antígenos existen, asumiendo una especificidad por linfocito.

La evidencia experimental de que la interacción entre pequeños linfocitos y antígeno sucede no centralmente en el nódulo linfático sino de manera periférica en el propio injerto, fue obtenida en experimentos en los cuales los linfocitos fueron perfundidos a través de riñones aislados y procedentes de donadores alogénicos. Cuando dichos linfocitos fueron inyectados de nuevo al animal que los había aportado, se encontró que éste poseía una reactividad aumentada contra los injertos de piel tomados del donador del ri

ñón. En otras palabras, los linfocitos habían sido sensibilizados durante su paso a través del riñón aislado y el animal al que fueron reincorporados se comportó como si él mismo hubiese sido sensibilizado con un injerto. Se desconoce si este proceso de sensibilización periférica es importante para todos los tipos de injertos; en realidad, existen evidencias de que parece no tener importancia en los injertos de piel. Pero cuando el injerto es un órgano grande con su ministro sanguíneo, las oportunidades de contacto entre los linfocitos circulantes y los antígenos del injerto pueden ser tan amplias que la sensibilización efectiva ocurra de manera periférica.

Sin embargo, no puede excluirse la posibilidad de que el antígeno pueda alcanzar los linfocitos en los nodulos regionales pasando por los linfáticos aferentes. Existen varias demostraciones experimentales del hecho de que si un homoinjerto no tiene conexiones linfáticas con el huésped, no origina en éste ninguna respuesta de rechazo. Si esto sucede así, no debemos eliminar la posibilidad de que la sensibilización, aunque sea solamente en forma parcial, se realice también a nivel central en el nódulo linfático.

Rama eferente o efectora del mecanismo de rechazo.

La destrucción de las células blanco del injerto es estrictamente específica, ya que las células circunstantes que poseen antígenos de histocompatibilidad diferentes de aquéllos causantes de la inmunización nunca son lisadas. La citotoxicidad mediada por linfocitos puede ser demostrada solamente si existe una diferencia de histocompatibilidad entre las células efectoras y las células blanco.

Los componentes individuales de los infiltrados ce

lulares producidos en los homoinjertos que son rechazados - son muy difíciles de identificar, pero se piensa que incluyen tanto linfocitos como macrófagos. Parece posible sugerir que los nuevos linfocitos que se formaron en el nódulo regional y los cuales invaden el injerto extraño, inician - el mecanismo de rechazo. Esto puede entonces ser apoyado - e inducido por macrófagos reclutados en el tejido mediante su inmovilización originada por la liberación de una sustancia de los linfocitos.

La necesidad del contacto entre células efectoras y blanco en la reacción de rechazo, es un hecho evidente. - En la mayoría de los diseños experimentales para imitar el rechazo a injertos in vitro, la citotoxicidad puede ser lograda solamente cuando existe contacto directo entre las membranas de los linfocitos efectores y las células blanco. Mientras que pueden ser fácilmente detectados en los sobrenadantes de las células linfoides sensibilizadas factores - solubles capaces de inhibir la función de las células blanco así como su multiplicación, en tales sobrenadantes se encuentra ausencia persistente de linfocinas citolíticas. La muerte celular es, entonces, dependiente de una actividad - que se encuentra muy íntimamente asociada a las membranas de las células agresoras, y existe evidencia de que los antígenos citolíticos pueden ser virtualmente inyectados a las células del injerto a través de proyecciones de los macrófagos o apéndices de los linfocitos, confinando así su actividad citolítica a la vecindad inmediata de las células efectoras.

Después de analizar papel principal del linfocito en el rechazo del tejido sólido, se hace esencial considerar el posible papel del macrófago. El problema se dificulta por la presente incertidumbre sobre la frecuencia con la cual los linfocitos pueden convertirse en macrófagos en los

sitios de rechazo. Se ha demostrado, en el análisis del mecanismo básico de la hipersensibilidad tardía, que algunos linfocitos interactúan con el antígeno y pueden activar un gran número de macrófagos presentes y hacer que éstos manifiesten aumento en su adherencia. Hasta donde se conoce actualmente es probable, por lo tanto, que aunque los linfocitos pueden poseer todo lo necesario en términos de especificidad y capacidad efectora para destruir homoinjertos de tejido sólido, en la situación real in vivo su actividad se suplementa por macrófagos activados secundariamente.

La influencia de los anticuerpos sobre la respuesta al homoinjerto.

Es evidente que los anticuerpos citotóxicos pueden jugar un papel subsidiario en la aceleración del rechazo de un injerto de tejido sólido, sin embargo, no existe ninguna evidencia de que los anticuerpos asuman alguna vez un papel dominante en el rechazo de injertos.

Una de las propiedades más significativas de los anticuerpos humorales es su capacidad para facilitar la supervivencia de homoinjertos debida al fenómeno conocido como "facilitación inmunológica". (46)

El término "facilitación inmunológica" se utiliza para describir un fenómeno en el cual los anticuerpos humorales favorecen el crecimiento de células antigénicamente diferentes las cuales serían normalmente rechazadas.

Existen tres tipos de "facilitación inmunológica": (1) La primera es la facilitación aferente en la cual los anticuerpos humorales neutralizan la habilidad de los antígenos extraños para inmunizar al huésped. (2) La facilitación central no puede diferenciarse fácilmente de la aferen

te. Presumiblemente, sin embargo, en la forma central de -
facilitación, los anticuerpos actúan directamente sobre las
células inmunológicamente competentes y deterioran específi-
camente su capacidad inmunológica. (3) La facilitación efe-
rente es el fenómeno mediante el cual los anticuerpos humo-
rales se unen a los antígenos de las células blanco dando -
como resultado una disminución en la susceptibilidad de las
respuestas de inmunidad celular.

La facilitación eferente fue descubierta en rela- -
ción al trasplante de tumores pero puede aplicarse a trans-
plantes no neoplásicos.

2. EL FETO COMO HOMOINJERTO. Evidencias que fundamentan - esta realidad. (10,12).

La actividad reproductora de los mamíferos implica la siguiente secuencia de eventos:

a) La "inoculación" natural repetida, por vía intravaginal de receptores femeninos adultos, con cientos de millones de células móviles, de corta vida y altamente especializadas, los espermatozoides, suspendidas en un medio complejo, el plasma seminal, y las cuales son de origen genético extraño.

El hecho de que los espermatozoides han demostrado poseer antígenos citoespecíficos, además de su recientemente establecida expresión de antígenos de histocompatibilidad, los convierte en homoinjertos celulares.

b) Periódicamente algunos de estos espermatozoides pueden fusionarse con células libres, óvulos, originados por el huésped para producir cigotos que en algún momento durante su subsecuente desarrollo, deberán necesariamente expresar los antígenos de histocompatibilidad de herencia paterna que son diferentes a los de la madre, esto los convierte en homoinjertos. De acuerdo con las bases puramente genéticas, y en ausencia de eventos especiales, debería esperarse entonces que las madres rechazaran a sus fetos por su naturaleza de injertos de la misma manera que son capaces de rechazar injertos de tejidos u órganos obtenidos de su progenie cuando ésta ha crecido.

c) Después de algunos días de existencia libre o "almacenamiento" in vivo, los blastocistos se adhieren como injertos libres a la superficie endometrial preparada e inician así una relación extremadamente íntima con la madre -

que puede considerarse de origen "parásita" o parabiótica y que es de duración finita. Ya que los productos son injertos en todo el sentido de la palabra, el análisis de los parámetros esenciales hormonales, vasculares e inmunogenéti--cos de la fijación primaria del huevo fertilizado, su desa--rrollo en un injerto que se diferencia en órganos y su pos--terior "rechazo" o parto después de un "tiempo de supervi--vencia" relativamente constante o período de gestación pue--den ser significativamente comparados con aquéllos que con--ciernen a la aceptación inicial y supervivencia de los in--jertos convencionales.

El reconocimiento del estado de "injerto" del feto como resultado del apareamiento entre padres genéticamente--disímiles, en conjunción con las bien establecidas observa--ciones empíricas de que:

a) Las madres no presentan evidencia alguna de una disminución progresiva de la fertilidad debida al repetido--apareamiento con el mismo macho genéticamente diferente.

b) Los injertos de la pro genie resultado de tal - unión no gozan de ninguna dispensa inmunológica cuando son--transplantados a sus madres, ya que éstas no presentan tole--rancia inmunológica adquirida cuando los reciben.

c) En términos generales, no puede ocasionarse el--rechazo de los embriones por las madres por presensibiliza--ción de las mismas a los tejidos con antígenos de histocom--patibilidad diferentes que provienen de sus consortes.

Es un fenómeno, por demás extraño, que ha origina--do grandes esfuerzos de los científicos para dilucidar los--medios que utiliza la naturaleza para pasar por alto el he--cho de que el feto es algo "no propio" y permitir su desa--

rollo en el útero de la mujer.

Desde el punto de vista del estudio de la inmunología de los trasplantes, la relación materno-fetal es mucho más compleja que aquella que se establece entre un homo injerto de un tejido u órganos y un huésped inmunológicamente maduro. Esto proviene del hecho de que el embarazo implica una unión parabiótica de dos organismos diferentes - entre los cuales no solamente existe íntimo contacto y - unión (en la interfase trofoblasto-endometrial) de células de tejidos relativamente inmóviles que son genéticamente diferentes sino también, en algunas especies como el ser humano, el riego constante de los tejidos fetales componentes - de la placenta con la sangre materna como sucede en la relación huésped-injerto convencional. Además existe evidencia de un intercambio de elementos celulares sanguíneos de varios tipos entre los parabiontes, así como de la separación de porciones de trofoblasto que son transportadas por la corriente sanguínea materna y finalmente, la transmisión de inmunidad pasiva de la madre al feto.

3. TEORIAS QUE EXPLICAN LA SUPERVIVENCIA DEL HOMOI^NJERTO FETAL.

Aspectos generales. (10,12,14,20,44,51,53,55,64,77,84).

Ante la evidencia del estado de homoinjerto del feto, los riesgos inmunológicos potenciales de la gestación - son numerosos y, de acuerdo con las reglas básicas de la inmunología, parecen insuperables. Pero la realidad es que - la naturaleza ha provisto los medios necesarios para que, - a no ser en casos especiales en los cuales parece ser que - es el aborto espontáneo la manera en la cual la madre elimina el tejido "agresivo"; esta relación injerto-receptor persiste sin complicaciones durante los 280 días que dura el - embarazo.

Tanto el feto como la madre deben afrontar tareas-
de orden inmunológico sumamente importantes:

- El feto por una parte debe escapar al rechazo - por su papel de homoinjerto y; por otra, debe adquirir un - grado de competencia inmunológica que le permita no solamente ser capaz de reconocer lo "propio" de lo "no propio" sino desarrollar los mecanismos de inmunidad celular y humo--
ral que necesitará durante su vida fuera del útero.

- La madre, a su vez, tiene que preservar su capa-
cidad de responder a la amplia variedad de material antigé-
nico con el que se encuentra comunmente en contacto, y encara además, el reto de no rechazar a su hijo en desarrollo y de equiparlo para que sea capaz de defenderse de las agre--
siones, que aumentan considerablemente después del nacimien-
to, mientras que adquiere la madurez inmunológica necesaria que le permitirá subsistir por sus propios medios.

Desde este punto de vista las relaciones materno--fetales deben considerarse como en un equilibrio dinámico - ya que la placenta es una "barrera" que permite el tránsito considerable de material potencialmente antigénico entre la madre y el feto. Para que este "equilibrio" se mantenga en condiciones óptimas de supervivencia tanto para el producto como para la madre, es necesario que uno u otra, o bien ambos, presenten un comportamiento inmunológico un tanto anormal.

Entre las teorías que se han desarrollado, según se muestra en el esquema de la figura 2, existen denominados comunes y pudieran agruparse en tres grandes grupos de acuerdo a que el comportamiento inmunológicamente anormal se presente en:

- el producto (el feto y sus membranas)
- la madre
- ambos

En lo que se refiere a considerar que es el producto el que presenta un comportamiento alterado se han aportado las siguientes teorías:

- Inmadurez antigénica del feto: La expresión antigénica de los tejidos fetales, que radica principalmente en los antígenos de histocompatibilidad heredados del padre, no se expresa o no lo hace en forma adecuada para dar lugar a que la madre reconozca los tejidos fetales como "no propios".

- Inmadurez inmunológica del feto: El feto se encuentra en desarrollo de sus capacidades inmunológicas, por lo tanto es incapaz de responder a la agresión materna y presentar algún tipo de respuesta que en este caso sería de

injerto contra receptor.

- Barrera placentaria: La placenta y su función inmunológica se han estudiado desde varios puntos de vista:

a) La placenta actúa como una barrera anatomofisiológica que da lugar a la completa separación de las circulaciones materna y fetal. Este hecho ocasiona que no exista reconocimiento antigénico ni respuesta de orden inmunológico entre los organismos que se encuentran aislados por esta barrera.

b) La placenta se encuentra recubierta por un material fibrinoide que actúa como barrera mecánica e impide el paso de material potencialmente antigénico pues este recubrimiento funciona ya sea como barrera electroquímica o barrera que bloquea la adherencia celular.

c) La placenta actúa como barrera inmunológica con receptores específicos en su membrana para IgG que impiden el acceso de este efector de la respuesta inmunológica hacia el producto.

- Contenido y expresión antigénica del trofoblasto: Se ha abordado desde tres puntos de vista:

a) El trofoblasto carece de antígenos de histocompatibilidad por lo tanto, como es la capa celular de origen fetal en contacto directo con la madre, ésta no se percata de la naturaleza extraña del producto.

b) El trofoblasto presenta una antigenicidad que no puede expresar de manera eficiente. Este fenómeno puede ser ocasionado por varios factores como son las mucoproteínas o las hormonas.

c) Algunos de los antígenos trofoblásticos son com-
partidos por linfocitos y el reconocimiento de ellos blo-
quea el de otros que pudieran dar origen al rechazo.

En lo que se refiere a la madre como la posible -
responsable del éxito de las relaciones con el producto que
se desarrolla en ella, se han propuesto las siguientes teo-
rías:

- El útero es un sitio inmunológicamente privile-
giado: El útero es un órgano que como sitio receptor de ho-
moinjertos presenta un comportamiento diferente al esperado
pues acepta sin ninguna dificultad al implantación de un te-
jido extraño, por lo cual se considera inmunológicamente -
privilegiado. Parece ser el tejido decidual que se desarro-
lla en el útero grávido el que actúa como amortiguador impi-
diendo que la madre reconozca la antigenicidad del produc-
to.

- Debilitación inespecífica de la respuesta immu-
lógica de la madre: Durante el embarazo la mujer presenta -
una disminución generalizada de sus facultades inmunológi-
cas, lo cual favorece el desarrollo no solamente del feto -
sino también de cualquier otro agente extraño.

- Alteración de la respuesta inmunológica específi-
ca de la madre: Desarrollo de un fenómeno de tolerancia. -
La madre presenta una alteración de la respuesta inmunológi-
ca específica hacia el feto la cual puede ser originada -
por:

a) La producción de factores no específicos como -
son: hormonas esteroides, hormonas protéicas, proteínas de-
origen fetal que aparecen únicamente durante el período ges-
tacional.

b) La producción de factores específicos como son los anticuerpos bloqueadores que originan el fenómeno de facilitación inmunológica.

- Por último, la teoría de la "inercia inmunológica de la viviparidad" considera que tanto la madre como el feto presentan alteraciones en lo que se refiere al reconocimiento, procesamiento y respuesta del y al material antigénico, ambos desarrollan una supresión específica mutua y temporal a la reacción de rechazo.

El fundamento experimental y un análisis crítico de las teorías hasta ahora propuestas será el tema de los siguientes capítulos.

4. EL FETO

4.1. Inmadurez antigénica del feto. (67)

Ya desde 1924 Little proponía la siguiente hipótesis:

"El embrión no tiene características fisiológicas definidas que sean lo suficientemente individuales como para ser reconocidas como extrañas por la madre hasta ya muy avanzada la ontogénesis". (citado, ref. 67)

Esta aseveración no fue producto de ningún tipo de experimentación, sin embargo, fue propuesta también por Medawar para explicar la supervivencia del producto durante el embarazo.

Esta teoría, una de las primeras en proponerse, contempla la posibilidad de que el feto, puesto que se encuentra en desarrollo, no posea células o tejidos con la suficiente capacidad antigénica como para originar en la madre una respuesta de reconocimiento y de rechazo; o bien, que aunque estos antígenos se encuentren presentes no son capaces de evocar reconocimiento alguno.

La primera observación experimental que se contrapone a esta teoría demostró que homoinjertos de tejido embrionario implantados en huéspedes adultos evocan la respuesta inmunológica de éstos hacia nuevos trasplantes de contenido genético similar. Este hallazgo no se consideró concluyente pues no excluye la posibilidad de que la maduración antigénica de los injertos fetales se presente después de hecho el trasplante.

Estudios posteriores han eliminado esta posibilidad mediante:

- La restricción del tiempo disponible que poseen las células embrionarias para sensibilizar al receptor.

- El impedimento de una diferenciación posterior de las células embrionarias implantadas sometiéndolas a radiación.

- La evaluación de la capacidad del inóculo celular de origen embrionario de inducir tolerancia en receptores infantiles que por su edad pronto perderán esta habilidad de desarrollar tolerancias como resultado de la inoculación de cantidades de células relativamente pequeñas.

- La determinación de la habilidad de preparaciones de células embrionarias para absorber anticuerpos específicos.

- La localización directa de los sitios antigénicos de las células por medio de anticuerpos fluorescentes.

Hasta ahora se conocen varios estudios en los cuales se presentan evidencias conclusivas sobre la naturaleza antigénica, no solamente del producto, sino también de las células que le dan origen.

Antigenicidad de los gametos (62);

Tanto en los gametos masculinos como femeninos se encuentran presentes antígenos celulares específicos lo cual asienta la base para la expresión de antígenos similares en el embrión en desarrollo.

El semen humano contiene cuando menos dieciseis - antígenos identificables, siete de los cuales se encuentran presentes en el espermatozoide y los restantes en el plasma seminal. Con la ayuda de sueros específicos para tipificar antígenos HLA y de la prueba de microtoxicidad, Fellous y Dausset (1970) (citado ref. 62) demostraron que cuando menos algunos antígenos determinados por el locus HLA se encuentran presentes en altas concentraciones en el semen humano.

En el caso del óvulo se han detectado antígenos de asociación viral. Se han encontrado anticuerpos a determinantes antigénicos presentes en células transformadas por acción de virus SV-40 mediante técnicas de iso y heteroinmunización.

Se ha demostrado también que cobayos inmunizados con óvulos de ratón producen anticuerpos que tienen la capacidad de lisar óvulos de ratón y células transformadas por virus SV-40. En consecuencia, estas células tienen la capacidad de eliminar de un suero la actividad anti-óvulo, esto es, los anticuerpos anti-óvulo.

Otros estudios sobre el óvulo han reportado evidencia de iso y auto-inmunidad a los llamados antígenos específicos de tejido, pero aunque es probable la relación entre estos antígenos y los antígenos embrionarios de asociación tumoral no se ha establecido.

Antigenicidad del producto (62):

Se ha estudiado en los primeros períodos del desarrollo del blastocisto la presencia de varios tipos de antígenos que pueden ser divididos en tres grandes categorías:

- Aloantígenos: Principalmente los antígenos de histocompatibilidad.
- Antígenos tisulares específicos
- Antígenos de período o de fase: Antígenos fetales.

Aloantígenos o antígenos de histocompatibilidad:

En el caso de los embriones ha sido difícil lograr la detección en roedores de antígenos de histocompatibilidad H-2 fuertes por medios serológicos o de trasplante hasta alrededor del sexto o séptimo días del desarrollo. Para entonces, algunas células de derivación de la masa celular-interna, no las que forman el trofoblasto, reaccionan con anticuerpos fluorescentes específicos para H-2 y los embriones presentan evidencia de rechazo de orden inmunológico mediado solamente por diferencias de antígenos H-2. Sin embargo, en células embrionarias han sido detectados antígenos de histocompatibilidad que no pertenecen al sistema H-2 aún antes del sexto día de gestación.

Kirby (1968) (72) demostró que los blastocistos de ratón transplantados ectópicamente pueden ser destruidos - inmunizando previamente al huésped contra antígenos de histocompatibilidad propios de la cepa donadora del huevo. De mostró también que, huevos de naturaleza alogénica transplantados a sitios fuera del útero, como son riñón o testí-

culo, son inhibidos en su desarrollo y originan la formación de zonas hemorrágicas en el órgano receptor y finalmente son rechazados. Estos datos acusan la presencia en el huevo fecundado de antígenos específicos.

Seigler y Metzgar (1970) (102) demostraron la presencia de cantidades considerables de antígenos HLA en varios tipos de tejidos embrionarios humanos a partir de la sexta semana de gestación. Estos isoantígenos de histocompatibilidad se determinaron en células fetales desarrolladas en cultivos de monocapas utilizando la técnica de aglutinación mixta.

Se ha encontrado también que los linfocitos fetales procedentes de sangre y tejido linfático poseen antígenos HLA que son capaces de dar origen a una reacción mixta de linfocitos en células alogénicas desde la décima semana de gestación. Asimismo las células hepáticas embrionarias presentan la misma capacidad a partir de la séptima semana.

Antígenos tisulares específicos:

Está bien establecido que la isoimmunización materna frente a antígenos de eritrocitos y de otras células sanguíneas puede ocurrir durante la primera mitad de la gestación en primigestas. Se ha descrito la presencia de anticuerpos circulantes contra otros tejidos fetales en casos de embarazos normales. Estos hechos aportan evidencias indirectas sobre la efectiva antigenicidad fetal.

Antígenos de período o fase. Antígenos de la etapa fetal:

Actualmente se considera que el número y las características de los antígenos del tejido embrionario pueden -

diferir de los del adulto y pueden cambiar en los diferentes períodos de la gestación. Estos antígenos llamados de período o fase han sido estudiados ampliamente en roedores y se conoce su existencia en el hombre. Este puede ser el caso de la alfa-fetoproteína.

La expresión de los antígenos H-2 en el embrión de ratón de algunos días de desarrollo se encuentra relacionada con la presencia de antígenos de superficie que se encuentran también en teratoma testicular no diferenciado que se presenta en forma espontánea. Este antígeno puede ser identificado con anticuerpos procedentes de suero de conejo y se ha demostrado que se encuentra presente en óvulos y huevos en los primeros estados de segmentación. Los niveles de este antígeno en el embrión empiezan a decrecer hacia el sexto o séptimo días de gestación, al mismo tiempo que comienzan a ser detectables los antígenos H-2.

Algunos otros isoantígenos asociados con células tumorales o transformadas por acción de virus se han detectado en el huevo y durante las primeras fases de segmentación. Se ha hecho posible mediante pruebas de inmunización cruzada en animales, como son las inyecciones de células tumorales o embrionarias, la identificación de antígenos característicos de etapas definidas de la embriogénesis y que normalmente se pierden al proseguir la diferenciación. Cuando la diferenciación no continua como es el caso del teratoma, o cuando las células revierten a formas más primitivas, como sucede en la génesis de tumores de origen químico, viral o espontáneo, o bien en la regeneración de un tejido que se presenta como consecuencia de una lesión, pueden reaparecer estos antígenos diferenciales. Es posible que estos antígenos representen productos de un acervo de genes en desarrollo, cuyos perfiles cambiantes son un reflejo de los ácidos ribonucléicos mensajeros producidos a lo largo del desarrollo.

Algunos de estos antígenos pueden representar precursores de macromoléculas que normalmente están presentes sólo en células maduras. Así, cabe la posibilidad de que los antígenos de teratoma o carcinoembrionarios, como se les llama genéricamente, pueden constituir entidades moleculares incompletas y, en consecuencia, antigénicamente diferentes y que son antecesores de las sustancias HLA, H-2 y ABH.

También, sin duda, algunos antígenos que originalmente se pensó que se hallaban ausentes en las células adultas pero presentes en el feto, pueden encontrarse solamente enmascarados mediante capas protectoras o cambios en la configuración membranal, y de esta forma no son identificables por técnicas que requieren de células intactas.

4.2. Inmadurez inmunológica del feto (67)

El feto es un ser en desarrollo, en consecuencia sus funciones no se encuentran expresadas en toda su capacidad. El sistema inmune no está excluido de esta realidad y se ha propuesto que esta inmadurez inmunológica puede ser un factor importante en las relaciones materno-fetales puesto que el papel de homoinjerto del producto es privilegiado según se ha demostrado estableciendo una analogía con otro tipo de homoinjertos.

Es importante considerar, antes que nada, el desarrollo del sistema inmune durante la gestación, pues esto puede aportar datos interesantes para el estudio del fenómeno señalado.

4.2.1. Inmunogénesis en el feto humano (67)

Las células ancestrales indiferenciadas que dan lugar a los sistemas inmunológico y hematopoyético en los mamíferos se originan en la pared del saco vitelino. Durante la segunda y tercera semanas de gestación estas células germinales pluripotenciales forman los precursores de todas las células sanguíneas. Alrededor de la sexta semana migran al hígado, sitio principal de la hematopoyesis fetal, y posteriormente a la médula ósea, el sitio análogo en el adulto. Las células germinales migran también al órgano linfoide primario, el timo, en una etapa temprana y son entonces distribuidas a los órganos linfoides secundarios.

Los linfocitos aparecen en la sangre periférica a partir de la séptima semana de gestación. Su cantidad aumenta de 1 000 células/ml en la décimosegunda semana hasta niveles máximos de 10 000 células/ml entre las semanas vigésima y vigésimaquinta, momento en el cual representan el 57% del total de leucocitos en la sangre periférica. Después de alcanzar este máximo hacia la mitad de la gestación el cual coincide con el máximo del desarrollo del timo, la concentración de los linfocitos sanguíneos declina.

El sistema linfoide evoluciona a partir de las células germinales precursoras presentes en la médula ósea por dos caminos diferentes que llevan a la formación de dos poblaciones de linfocitos funcional y morfológicamente diferentes llamadas células T y células B. Las células T son timodependientes e intervienen en las funciones de la inmunidad celular. Las células B realizan las mismas funciones que las células derivadas de la bursa de Fabricio, un órgano linfoide primario situado cerca de la cloaca en las aves, esto es colaboran en las reacciones de inmunidad humoral. La bursa regula la inmunidad humoral en las aves y, aunque-

no existe un equivalente anatómico en los mamíferos se sabe que las células B son las formadoras de anticuerpos. A partir de cultivos de médula ósea e hígado fetales se ha de mostrado que es en el tejido hematopoyético en donde se encuentra el microambiente adecuado para la maduración de los linfocitos B (100).

El timo se desarrolla alrededor de la sexta semana de gestación a partir del endodermo del tercer saco faríngeo y constituye un órgano linfoide central o primario. Posee corteza y médula pero normalmente no contiene centros germinales ni células plasmáticas. Los dos tipos celulares principales del tejido tímico son linfocitos pequeños y células epiteliales (reticulares). Estas últimas son más numerosas en la médula del timo maduro, pero rodean también las masas sólidamente empaquetadas de linfocitos que constituyen la mayor parte de la corteza.

Las primeras teorías sobre la linfopoyesis tímica-primaria se han sustituido por las demostraciones posteriores sobre el hecho de que las células germinales de origen-sanguíneo entran en el epitelio en formación del timo hacia la octava semana y aquí se induce su proliferación como linfocitos pequeños que da lugar a una población de células T bien desarrolladas hacia la duodécima semana.

Las células germinales al evolucionar a células T-adquieren marcadores específicos en su membrana y la capacidad para responder en la reacción mixta de linfocitos, para presentar citotoxicidad a los injertos y para generar hiperactividad transportadora específica. Aparecen asimismo en la corteza células sensibles a la cortisona con una función supresora potencial.

Hace tiempo se realizaron experimentos intentando la restitución parcial de inmunocompetencia mediante la gestación en ratonas timentomizadas y se encontró que el responsable, cuando menos parcialmente, de la influencia del timo en la maduración de las células T es un producto tímico soluble (derivado del timo fetal). Actualmente se ha aislado una hormona de origen tímico, la timosina, que origina la aparición de marcadores diferenciales de membrana en las células T. Los niveles séricos de timosina decrecen de manera estable con la involución del timo y precipitadamente en algunos desórdenes autoinmunes.

La diferenciación de los linfocitos en el timo fetal se sucede en completa ausencia de antígenos extraños. Las células en las áreas corticales proliferan rápidamente pero pueden morir sin abandonar el timo. Otras maduran y migran desde la corteza hacia la médula y de ahí hacia la circulación. Las células T maduras pasan entonces a formar la población de los órganos linfoides secundarios (nódulos linfáticos y bazo) en donde la proliferación posterior depende de la estimulación antigénica.

Los linfocitos tímicos se concentran en zonas especializadas del tejido linfoide secundario, llamadas zonas paracorticales de los nódulos linfáticos y en una capa que rodea los nódulos de Malpighi en el bazo. Estas son las áreas timodependientes y las células T que las habitan forman parte de un acervo circulante que tiene la siguiente trayectoria: torrente sanguíneo, vénulas postcapilares de los órganos linfoides, área paracortical de los nódulos linfáticos, linfa, conducto torácico y de nuevo al torrente sanguíneo. Algunas de estas células regresan a su lugar de origen en el timo.

Otra función importante del timo durante la vida fetal es la vigilancia inmunológica de las clonas de linfocitos anormales. La eliminación de las células T "auto-rreactivas" del timo puede ser la justificación a la gran cantidad de muertes de linfocitos tímicos maduros.

Hayward y Lawton (1977) (50) estudiaron la función de las células T mediante su habilidad para dar lugar a que las células B respondan al mitógeno llamado fitolaca (see-weed). Esta respuesta origina la diferenciación de los linfocitos B a células plasmáticas. Reportan que las células T del recién nacido aportan los valores requeridos por las células B para su transformación en células plasmáticas productoras de IgM, IgG e IgA, aunque su función no es tan eficiente como la de las células T de adulto. Como dato interesante se menciona que las células T de recién nacido son notablemente más eficientes "colaboradoras" (helper) para las respuestas IgM que para las otras inmunoglobulinas.

Hayward y Lawton concluyen que la deficiencia relativa en células T encontrada en el recién nacido con capacidad de activar a las células B puede reflejar inmadurez, ausencia de una subpoblación especializada de células T "colaboradoras", (helper) o bien un exceso de células T supresoras, sin que alguna de estas posibilidades excluya a las otras.

El sistema de células B incluye a las células plasmáticas productoras de anticuerpos y a sus precursores linfoides. Los precursores de las células B se encuentran presentes en el hígado fetal y en la médula ósea del adulto.

Poco se sabe acerca de los factores que influyen la diferenciación de estas células. Se ha supuesto que el análogo de la bursa en los mamíferos pueda ser el hí

gado fetal, en un primer momento, y la médula ósea posteriormente; estos órganos sirven como fuente de células precursoras e inducen la diferenciación. Etapas posteriores en la maduración de las células B, incluyendo la transición a células plasmáticas puede encontrarse bajo la influencia de otros órganos tales como el bazo, los ganglios linfáticos y las placas de Peyer en el intestino.

A pesar de que las células B pueden ser identificadas por la presencia de inmunoglobulinas en su superficie, la síntesis activa de éstas y su liberación sucede solamente en las etapas finales de la maduración, cuando constituyen ya las células plasmáticas. En consecuencia, la ontogénesis de las inmunoglobulinas circulantes aporta pocos datos sobre las etapas iniciales del desarrollo de esta línea celular, así como a los medios mediante los cuales estas células son capaces de generar su capacidad de respuesta inmunológica que es tan manifiesta y diversa.

Los medios de expresión de la diversidad de las células B y de la diferenciación plasmática y, en consecuencia, de la formación de anticuerpos, radican en la selección antigénica de células que se encuentran genéticamente predeterminadas de acuerdo con un mecanismo propuesto por Burnet (1959) (citado ref. 67) que es la teoría de la selección clonal. Esta teoría sostiene que los antígenos seleccionan aquellas clonas o familias particulares de linfocitos con las cuales son capaces de reaccionar. Para la población de células B esto significa el reconocimiento, por parte del antígeno, de moléculas de inmunoglobulinas específicas presentes en la membrana del linfocito. Las células B de esta forma seleccionadas proliferan hacia una clona extensa de células que sintetizan anticuerpos con la misma especificidad de aquéllos presentes en la superficie de la célula original.

Esta teoría de la selección clonal aporta fundamentos vitales para la comprensión de la tolerancia inmunológica adquirida. Esto surge del concepto de un mecanismo de reconocimiento propio que va más allá de la producción de anticuerpos en orden de asegurar que solamente los antígenos extraños sean capaces de producir respuestas inmunes. Así, la capacidad de reconocer "lo propio" se debe al hecho de que, una vez que los precursores de las células formadoras de anticuerpos durante la etapa fetal han encontrado material potencialmente antigénico en los tejidos en desarrollo, desde ese momento son incapaces de producir una respuesta inmunológica específica.

4.2.2. Inmunidad humoral en el feto (38, 43, 67, 109).

La inmunidad humoral en el feto se encuentra constituida por dos factores, el que origina el paso de anticuerpos de procedencia materna a través de la placenta y aquel inherente al feto de síntesis de inmunoglobulinas.

Inmunidad pasiva debida a la IgG materna

El feto humano adquiere inmunidad pasiva mediante el paso selectivo de IgG (Inmunoglobulina G) a través de la placenta. Las otras inmunoglobulinas no cruzan la placenta y su detección en el suero fetal puede tomarse como una evidencia de la existencia de síntesis fetal o de alguna lesión placentaria que origine la mezcla de sangres.

La transferencia de IgG principia hacia la décimo-segunda semana y los niveles fetales aumentan con la edad gestacional. La mayor parte de este incremento se realiza a partir de la IgG materna que puede identificarse por un análisis de alotipo de la IgG endógena de origen fetal.

Gill (1973) (38) propone también que el paso de anticuerpos de la madre al feto sucede por secreción de éstos al líquido amniótico y al ingerirlos el feto son absorbidos por el intestino de éste.

Existen evidencias que indican que el paso trans--placentario de IgG es un mecanismo activo que se fundamenta en una propiedad de la cadena pesada del fragmento Fc lo -cual origina una selectividad al paso entre las diferentes-subclases de IgG, a saber IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. La dife-rencia entre estas subclases radica en las cadenas pesadas-($\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3, \gamma_4$). Estas cadenas son muy parecidas, tienen estructuras en común pero cada una de ellas posee una o más entidades adicionales características de la propia subclase y que provienen de la diferencia en la composición primaria de aminoácidos y en el número y localización de los puentes disulfuro. De acuerdo con estos criterios se ha determinado que es la IgG2 la que tiene la capacidad de atravesar la -placenta con menor facilidad, mientras que las otras tres -subclases lo hacen más fácilmente (100).

Este sistema de transporte activo parece verse in-hibido cuando los niveles de IgG materna son altos y activa-do cuando son bajos. Esta capacidad moduladora estabiliza-los niveles fetales y restringe el paso de IgG materna que-puede dar origen a enfermedades en el feto.

Se ha demostrado la existencia de isoimmunización -materna a los alotipos de inmunoglobulinas de origen fetal-lo cual puede traer como consecuencia una supresión en la -síntesis de ciertos alotipos durante el desarrollo fetal.-Este fenómeno, llamado supresión alotípica, puede presentar-se cuando anticuerpos maternos dirigidos contra un alotipo-Ig específico cruzan la placenta y suprimen la síntesis de-ese alotipo. Es posible que se presente entonces un incre-

mento compensador en los niveles de los otros alotipos y - por esta razón los niveles de IgG sean normales.

La mayoría de los estudios han confirmado una elevación de la IgG de sangre del cordón umbilical sobre los - niveles maternos y se ha demostrado que existe un patrón si milar para los niveles de anticuerpos específicos de la cla se IgG. Sin embargo, existen reportes, como es el de Gus-- don (43) que indican que los niveles son iguales y hasta in feriores (Fulginiti et al., citado ref. 67) en el feto.

Actualmente se ha establecido que los niveles de IgG del cordón pueden verse influenciados por la forma en - la cual se produce el parto y esto sirve para explicar los - resultados diferentes y los límites tan amplios de valores - de IgG que se reportan en muchos estudios. El parto vagi-- nal se va asociado a un incremento en los niveles de IgG - en sangre venosa del cordón por sobre los valores maternos, fenómeno éste que no se aprecia cuando el parto se produce - por cesárea.

De acuerdo con esto, la concentración de IgG en - el recién nacido es la consecuencia del transporte activo - en el período prenatal y del tipo de nacimiento. Después - del nacimiento los niveles de IgG en el recién nacido decre - cen como resultado del catabolismo normal de la IgG materna y de la síntesis retardada en el lactante. Los niveles más - bajos se alcanzan entre las semanas octava y vigésima. La - figura 3 presenta los niveles de inmunoglobulinas en la ma - dre y su hijo desde el principio de la gestación hasta un - tiempo después del nacimiento.

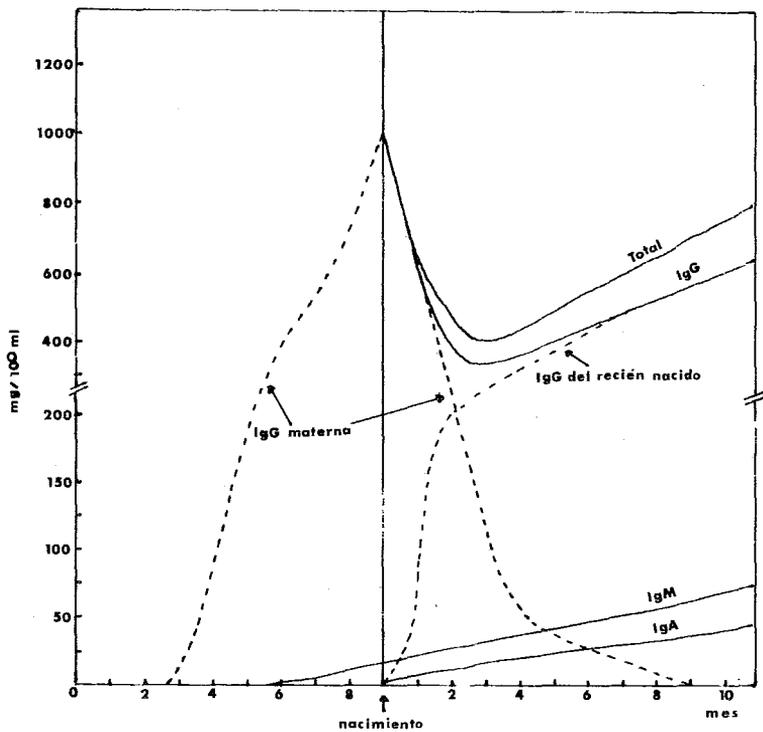


FIG. 3 NIVELES DE INMUNOGLOBULINAS EN FETO E INFANTE (67)

Síntesis de inmunoglobulinas en el feto (67)

El feto desarrolla la habilidad de sintetizar inmunoglobulinas al iniciarse el segundo trimestre de embarazo (Fig. 3). Van Furth et al. (1965) (citado ref. 67) demostraron la producción de IgM (inmunoglobulina M) e IgG en cultivos de células de bazo fetal a las veinte semanas de gestación. Estos hallazgos fueron ampliados por Gitlin et al. (1969) (citado ref. 67) quienes encontraron que la síntesis de IgG en el hígado y los nódulos linfáticos se inicia a partir de la décimosegunda semana y en el bazo y el timo a partir de la décimoctava.

La producción de IgM en el bazo se presenta a partir de la semana décima o décimoprimeras y en el timo a partir de la décimoséptima. La IgM no cruza la placenta pero es sintetizada por el feto y se encuentra presente en la sangre del cordón umbilical en infantes normales con niveles promedio de 10 ± 5 mg/100 ml al término de la gestación (109). Aparece por primera vez en el suero fetal antes de la mitad de la gestación pero, a diferencia de la IgG, no muestra relación alguna con el peso fetal ni con la edad gestacional lo cual implica que su producción es una respuesta a estimulación inmunológica intrauterina con naturaleza variable.

IgA, IgD, e IgE (Inmunoglobulinas A, D y E) (67) - tampoco cruzan la placenta pero son sintetizadas en pequeñas cantidades en el feto normal. El nivel promedio de IgA en sangre del cordón es de 3 mg/100 ml, Stiehm (109) reporta valores entre 1 y 5 mg/100 ml. Los niveles de IgD e IgE son 0.03 y 0.003 mg/100 ml respectivamente.

Producción de anticuerpos específicos por el feto.

Varios reportes recientes indican que frecuentemente al nacer el infante comparte con su madre reactividad inmunológica a antígenos específicos. Esta reactividad es generalmente medida por la producción de anticuerpos humorales (especialmente IgM) en pruebas cutáneas o mediante la demostración del aumento de la capacidad de respuesta de linfocitos a antígenos específicos demostrada in vitro. Los antígenos que han sido incluidos en este grupo son algunos agentes infecciosos y algunos otros alérgenos comunes.

Existen agentes infecciosos de varios tipos que infectan comúnmente a las mujeres durante el embarazo como son los virus que atacan las vías respiratorias superiores que no tienen consecuencias para el feto. En el caso de agentes como son los virus de rubéola y herpes, citomegalivirus, y los agentes etiológicos de la toxoplasmosis y de la sífilis, la infección materna comúnmente tiene consecuencias para el feto. Estas consecuencias son variables de acuerdo a la edad gestacional, en las primeras etapas pueden dar lugar a la muerte fetal o a la aparición de padecimientos o malformaciones congénitas. En las últimas etapas se conoce actualmente que la infección materna se encuentra asociada a una respuesta inmune activa en el feto; la tolerancia se aprecia solamente en raras ocasiones. Esta respuesta se encuentra frecuentemente en la forma de anticuerpos IgM y/o IgA específicos contra el agente agresor, y la elevación de estas inmunoglobulinas en la sangre del cordón es una prueba diagnóstica de importancia.

4.2.3. Inmunidad celular en el feto (67, 92, 109).

No es posible todavía la investigación directa de la inmunidad celular en el feto humano. Sin embargo, los estudios realizados in vitro indican que durante la vida fetal se producen reacciones inmunes de naturaleza celular y que éstas son variadas.

El conocimiento del desarrollo y funcionamiento normales de la población de linfocitos en el período fetal es de suma importancia para la comprensión de la integridad inmunológica del feto y aporta las bases para el estudio de la infección intrauterina, los síndromes de inmunodeficiencia y las enfermedades de la vida adulta que pueden tener sus orígenes en desórdenes inmunológicos de la etapa fetal. Se han estudiado extensivamente las características y el comportamiento in vitro que presentan los linfocitos y, en términos generales, se encuentran evidencias de un nivel sorprendente de competencia inmunológica a partir del primer semestre de gestación.

Respuesta de los linfocitos fetales a fitohemaglutinina (FHA) -

La respuesta de linfocitos en cultivo al mitógeno de origen vegetal conocido como fitohemaglutinina (FHA) ha sido ampliamente utilizada como un índice de inmunidad celular y se piensa que su acción es primordialmente sobre las células T. La respuesta a la FHA aparece en los linfocitos de origen tímico a las diez semanas de gestación y se encuentra bien desarrollada alrededor de las catorce semanas (Pirofsky, 1973) (92).

A pesar de hallazgos contradictorios las eviden-

cias sugieren que se presenta un incremento en la sensibilidad a la FHA de los linfocitos del cordón en referencia a células control procedentes de mujeres adultas no embarazadas. Este aumento se relaciona con el incremento en la síntesis de ácido desoxirribonucléico más que con el aumento en el número de células T reactivas.

Debe aclararse que la respuesta a la FHA es solamente un parámetro de la inmunidad celular. En los humanos esta función se encuentra bien desarrollada al momento del nacimiento mientras que las células que en ella participan presentan niveles bajos de actividad espontánea durante la etapa fetal.

Respuesta de linfocitos fetales a células alogénicas.

Se ha utilizado la reacción mixta de linfocitos (RML) para determinar la competencia de los linfocitos fetales. Se desconoce si la respuesta celular en la RML es originada por los linfocitos T o B o por ambos, pero parece ser que la FHA y las células alogénicas estimulan a poblaciones celulares diferentes.

Los linfocitos procedentes de sangre del cordón son capaces de reaccionar en una RML en un nivel comparable al de los linfocitos adultos. Ohama y Kajii (1974) (citado ref: 67) encontraron que los linfocitos sanguíneos de fetos de 12-14 semanas responden al contacto con células alogénicas, y los linfocitos tímicos y esplénicos lo hacen desde la décimoprimeras y decimosexta semanas respectivamente.

Pruebas de linfocitotoxicidad.

Además de dar lugar a la proliferación de células-

susceptibles, la FHA puede inducir la destrucción no específica de células blanco de varios tipos mediante linfocitos-inmunocompetentes. Se ha reportado que los linfocitos de sangre del cordón presentan una actividad baja y variable a la inducción de citotoxicidad por la FHA.

Linfocitos que fijan antígenos

La fijación de antígenos por linfocitos es el paso inicial en el proceso de la síntesis de anticuerpos e hipersensibilidad mediada por células. Estos antígenos se fijan a los linfocitos por medio de los anticuerpos presentes en su superficie. Esta fijación parece suceder tanto en las células B como en las T.

La proporción de células tímicas que fijan antígenos como son la flagelina y la beta-galactosidasa disminuyen con el incremento de la madurez fetal. Existen cuando menos dos explicaciones posibles para esta observación que contradice lo que predice la teoría de la selección clonal sobre la mutación somática para la generación de la diversidad. Primero, si este hallazgo puede ser ampliado a un número mayor de antígenos, es posible que las células germinales que ingresan al timo tengan una amplia variedad de receptores de antígeno en su superficie. Las divisiones celulares podrían dar como resultado la restricción en la especificidad antigénica de las células maduras. Una segunda explicación, aunque menos atractiva, sugiere que la alta proporción de células capaces de fijar antígenos en el timo fetal pueden encontrarse relacionadas con la generación de linfocitos "activados" por antígenos transplacentarios.

Células T.

La formación de rosetas entre los linfocitos humanos y eritrocitos de carnero (rosetas E) se conoce como una propiedad característica de las células T. Los estudios sobre las células formadoras de rosetas (CFR) han confirmado el patrón de desarrollo, ya descrito, para la aparición de las células T, esto es primero en el timo y después en los órganos linfoides periféricos. El 90% de los linfocitos fetales de origen tímico forman rosetas E entre las semanas décimoquinta y vigésima de gestación. Los linfocitos de origen sanguíneo y esplénico presentan menor capacidad y las células procedentes de la médula ósea son incapaces de hacerlo. Los linfocitos procedentes de sangre del cordón poseen un 50% de CFR lo cual constituye un 10% menos que la proporción existente en la sangre de individuos adultos.

Fagocitos y macrófagos (109).

La importancia de los granulocitos en el mecanismo de defensa se encuentra ampliamente ilustrada en la enfermedad granulomatosa crónica, severo padecimiento que se presenta en casos de defectos en la capacidad de destruir intracelularmente a ciertas bacterias.

Las células granulocíticas son detectadas por primera vez en el hígado alrededor del segundo mes de gestación y hacia el quinto mes la médula ósea se convierte en el órgano principal de síntesis. Sin embargo, la capacidad funcional de los granulocitos fetales de fagocitar y destruir microorganismos no ha sido bien estudiada.

Miyamoto (1965) (citado ref. 109) y otros investigadores anteriores a él han reportado una disminución en la

capacidad fagocítica de los linfocitos fetales en presencia de su propio suero. Sin embargo, estos estudios no definen con claridad la contribución del suero del recién nacido en este defecto fagocítico. Gluck y Silverman (1957) (citado-ref. 109) sugirieron, por primera vez, que la deficiencia - fagocítica neonatal puede deberse a la falta de un factor - sérico puesto que esta deficiencia se elimina por la presencia de suero de adulto. Estudios recientes de Forman y - Stiehm (1969) y Dosset et al. (1969) (citados ref. 109) con firman estos hallazgos.

En contraste con estos estudios, Coen et al. - (1969) (citado ref. 109) encontraron una capacidad bactericida disminuída en los leucocitos de 25 infantes en las primeras doce horas de vida. Este fenómeno lo atribuyen a un-defecto en el metabolismo de la glucosa a través de la derivación de la hexosa monofosfato.

La función de los macrófagos no se ha estudiado en el feto humano ni el recién nacido, pero se han llevado a - cabo estudios en ratas recién nacidas que sugieren una inmadurez en la función de los macrófagos.

Complemento y sistemas opsónicos (109)

La síntesis de complemento (C') principia tempranamente durante la ontogénesis y precede a la síntesis de inmunoglobulina. La síntesis de inhibidor de la C'1-estearasa, C'2, C'4 y C'5 principia hacia la octava semana de vida del feto. La síntesis de C'3 y C'4 se encuentra bien establecida entre las semanas décimoprimera y décimocuarta. - La síntesis de C'1q sucede posteriormente, principalmente en el bazo, posiblemente también en el colon o el ileon. -

Esta síntesis temprana de complemento evidentemente no se encuentra relacionada con la presencia de antígeno.

A pesar de la temprana aparición de la síntesis de complemento, no aparecen en el suero cantidades considerables del mismo sino hasta las semanas décimosegunda o décimocuarta, momento desde el cual se incrementan gradualmente. A término, un feto presenta títulos totales de complemento hemolítico y niveles de los componentes individuales que corresponden a un 50-65% de los niveles normales en el suero del adulto.

Los recién nacidos a término poseen aparentemente una actividad opsonica disminuida solamente frente a ciertos organismos, primariamente las bacterias gram-negativas.

De la misma manera como la sensibilización prenatal hacia antígenos infecciosos puede dar lugar al desarrollo de inmunidad humoral específica en el feto, lo mismo puede suceder con la inmunidad celular.

Se ha detectado estados de hipersensibilidad que son compartidos entre la madre y el feto hacia algunos antígenos utilizando pruebas cutáneas in vitro para inmunidad celular. Leikin y Oppenheim (1971) (citado ref. 109) demostraron que los linfocitos de sangre del cordón son generalmente reactivos a antígenos tales como el toxoide diftérico toxoide tetánico, albúmina sérica bovina, estreptolisina O y polisacárido neumocócico. Estas respuestas son probablemente resultado del paso de antígeno a través de la placenta.

Fowler et al. (1960) (citado ref. 109) aplicaron injertos de piel a niños recién nacidos y encontraron una reacción de rechazo normal de tipo adulto entre los doce y veinte días en cuatro de los seis sujetos estudiados. Sin embargo, demostraron también que existe una falta de respuesta de rechazo en infantes que previamente habían recibido transfusiones de sangre del donador del injerto de piel. Estos sugiere que se induce una tolerancia parcial mediante una exposición inicial a antígenos de histocompatibilidad. De estos estudios parece deducirse que el recién nacido tiene la capacidad de presentar reacciones de inmunidad celular pero que la efectividad de las mismas puede ser incompleta en algunas circunstancias.

En la tabla 2 se presenta esquemáticamente el desarrollo de la inmunocompetencia en el ser humano.

TABLA 2. Desarrollo de inmunocompetencia en el humano (39)

COMPONENTE	EDAD DE APARICION (SEMANAS)	COMENTARIOS
Complemento	C'2 8	La actividad del complemento al nacimiento es 50-80%
	C'4 : 8	C'1, 2, 4, 7 alcanzan los niveles del adulto al cuarto día del nacimiento
	C'5 9	
	C'1 in 11	C'3, 5, 6, 8, 9 se incrementan más lentamente
IgM, IgG	C'3 14	
	10-12	IgG1 IgG2, IgG3 en sangre del cordón umbilical IgG1, 3, 4 se encuentran en concentraciones iguales en madre y feto IgG2 la concentración en el feto es la tercera parte de la de la madre
Actividad de anticuerpos	15	
Respuesta de anticuerpos a eritrocitos-hapteno	17-26	
Linfocitos		
Timo	6	
Sangre periférica	7-8	
Bazo, nódulos linfáticos y médula ósea	12-16	
Células B		5-33% en sangre del cordón
IgD		14% + (3.5% + en adulto)
IgM	9.5	9.7% +
IgG	9.5	7.9% +
IgA	11.5	2.0%
Células T	12 timo	Los timocitos desde un principio presentan receptores SRBC y antígenos timoespecíficos
	14-15 tejido linfático de periférico	
Respuesta a FHA	10-12 timo	
	13-14 bazo, linfocitos de sangre perif.	
Respuesta RML (aloantígenos)	7.5 cél. hepáticas	
	12.5 timo	
RICR (xenogénico) RICH	12 bazo	
	18 timo	18.2/10 ⁵ en feto; 6/10 ⁵ en niño; 0.5/10 ⁵ en adulto
Células tímicas que enlazan antígenos		
Células formadoras de rosetas E		Sangre del cordón adulto
Células con receptores Fc		Sangre del cordón adulto

4.2.4. Células supresoras fetales.

Olding y Oldstone (1974) (87) realizaron estudios sobre la actividad de linfocitos fetales y encontraron que aquéllos procedentes de la sangre del cordón de varones recién nacidos tienen la habilidad de inhibir la división de los linfocitos maternos in vitro, sin embargo, los linfocitos procedentes de la madre que se cultivan por separado presentan mitosis. Los experimentos preliminares sugieren que los linfocitos de los recién nacidos son capaces de liberar un factor soluble que puede ser parcialmente responsable de la inhibición de la mitosis. Los resultados que muestra la tabla 3 indican que en cultivos de tres días de una mezcla de linfocitos la mayoría de las células que presentan mitosis son las procedentes del recién nacido. El 98% o más del total de los linfocitos de origen periférico en cultivo con o sin FHA que entran en mitosis son del recién nacido (lo que se identifica por la presencia del cromosoma Y) mientras que el 2% restante son de origen materno.

Estos resultados sugieren que cualquier linfocito de la madre es impedido de dividirse al entrar en contacto con el feto por paso transplacentario. Este proceso puede proteger el tejido fetal de linfocitos agresores, previniéndose así el rechazo fetal y explicándose la dificultad experimental de causar una reacción injerto contra huésped en el feto por transferencia celular.

TABLA 3. Porcentaje de células con cromosoma Y presentes - en cultivos de mezclas de linfocitos de humanos - recién nacidos y adultos. (87)

Caso	FHA (50 μ g/ml)	% de células en meta- fase con cromosoma Y
1	-	100
2	-	100
3	-	100
4	-	100
5	-	99
6	+	98
7	-	100
8	+	100
Resultado esperado	- ó +	50

Estudios posteriores realizados también por Olding y Oldstone (1976) (89) indican que la población de linfocitos procedentes de la sangre del cordón umbilical de varones recién nacidos que tiene la capacidad de inhibir la división de los linfocitos maternos in vitro son los linfocitos T, mientras que los linfocitos B, monocitos, macrófagos células amnióticas, células de médula ósea y bazo cultivadas y células linfoblastoides T de cultivo continuo no presentan ningún efecto sobre la mitosis. Puesto que su acción sobre las células maternas es inhibidora, se han considerado a los linfocitos del recién nacido que intervienen en este fenómeno como células T supresoras.

Las observaciones realizadas indican que, además de inhibir la proliferación de las células maternas, los linfocitos T del recién nacido continúan reproduciéndose. Esto sugiere que son capaces de resistir su propia capacidad inhibitoria.

Ptak y Skowron-Cendrzak (1977) (94) realizaron - otros estudios en ratones sobre la capacidad supresora de - los linfocitos fetales y reportan lo siguiente:

- Sensibilidad de contacto: Los animales a los que se les aplicó inmediatamente después del nacimiento y de manera tópica cloruro pícrico al 7% generaron células supresoras específicas: a esta molécula las cuales, aún después de cuatro semanas, eran capaces de impedir parcialmente la habilidad de estos animales de responder a sensibilizadores - homólogos.

- Reacción injerto contra huésped como una función de la edad del injerto: Los fetos murinos a los que se aplicaron inyecciones parenterales de células de bazo de la cepa CBA, uno o dos días antes del nacimiento, presentaron un grado de esplenomegalia significativamente inferior que los ratones que recibieron las células entre los días primero y séptimo de edad. El índice esplénico permaneció casi invariable cuando los receptores fetales fueron estudiados en el día noveno de nacimiento. Estos resultados argumentan - en contra de cualquier deficiencia ambiental en embriones - que pudiera permitir algo más que una proliferación rudimentaria de células inmunológicamente competentes antes del nacimiento. La interpretación de estos datos indica que en - los fetos de ratones entre 18 y 20 días de gestación poseen células capaces de suprimir la reactividad injerto contra - huésped de células de bazo procedentes de individuos adultos.

- Supresión de la reacción letal injerto contra - huésped: Se encontró que las células supresoras fetales pueden suprimir marcadamente, no sólo la esplenomegalia como - síntoma inicial de la reacción injerto contra huésped, sino también el curso letal de este síndrome inducido por la in-

yección intraesplénica de células de bazo de diferentes cepas de ratones.

Estos datos demuestran que las células supresoras-fetales tienen capacidad de funcionar, tanto in situ como - transferidas, modificando las reacciones de inmunidad mediadas por células solamente durante los dos primeros días posteriores al nacimiento.

Se desconoce si las células supresoras fetales - constituyen una población única del período perinatal o si se encuentran también en etapas posteriores. El bazo fetal parece ser particularmente rico en este tipo de células. - Sin embargo, después del nacimiento la actividad de estos - linfocitos declina rápidamente lo cual puede atribuirse a - su corto período de vida o a su diferenciación en otras células, lo cual parece más factible; o bien simplemente a un efecto de dilución. El tamaño de la población de las células supresoras en el bazo permanece constante después del - parto, de donde el decremento en el número de ellas puede - estar ocasionado por la proliferación de otro tipo de células.

Ptak y Skowron-Cendrzak concluyen que existen dos - explicaciones posibles para la función de las células su- - presoras fetales que parecen ser las más factibles:

- Establecen la tolerancia propia del sujeto y de esta forma previenen una expresión prematura de competencia inmunológica con consecuencias autoinmunes.

- Dan lugar a que los linfocitos maternos que atraviesan la placenta hacia el feto sean incapacitados para ac - cionar.

Recientemente se ha postulado un nuevo mecanismo para explicar el funcionamiento de las células supresoras - fetales que apoya las primeras consideraciones de Olding y Oldstone (87):

Wolf et al. (1977) (124) estudiaron los sobrenadantes obtenidos en la centrifugación de leucocitos mononucleares procedentes de sangre del cordón de humanos recién nacidos y encontraron que, a diferencia de aquéllos procedentes de la centrifugación de células de individuos adultos, éstos tienen la capacidad de inhibir tanto la transformación de linfocitos como la producción del factor inhibidor de macrófagos. El producto obtenido después de realizar estos sobrenadantes no presenta capacidad inhibidora.

Estos estudios hacen suponer la existencia de un factor producido por los monocitos fetales no estimulados que tienen la capacidad de inhibir las respuestas de los linfocitos de individuos adultos. Se habla de un factor puesto que el hecho de que se utilicen los sobrenadantes de los centrifugados elimina la posibilidad de que la actividad inhibidora sea el resultado del contacto célula-célula.

Los autores postulan que existe una sustancia soluble y dializable que es producida por los linfocitos fetales y que es capaz de atravesar la placenta y activar a las células supresoras maternas o bien inhibir la función de las células T cooperadoras. Este mecanismo puede ser el responsable del bloqueo de la respuesta de los linfocitos maternos en presencia de FHA, fenómeno que será analizado posteriormente.

Olding et al. (1977) (89) refuerzan esta hipótesis pues demuestran que el contacto directo célula-célula no es fundamental para la supresión de la proliferación de linfo-

bitos maternos ocasionada por los linfocitos fetales. Sus experimentos revelan que los linfocitos de el recién nacido suprimen en forma significativa la síntesis de ADN de los linfocitos maternos, aún cuando estas células se separen unas de otras por medio de una membrana Nucleopore o una membrana de diálisis. Esta sustancia inmunosupresora parece ser específica de los leucocitos mononucleares de los recién nacidos, sin embargo, su acción no se limita a los linfocitos maternos pues tiene la capacidad de actuar sobre los linfocitos de otras madres y aún sobre los procedentes de mujeres no embarazadas.

Los autores reportan una discrepancia entre el grado de supresión de las células maternas en cultivos mixtos de linfocitos (90-100%) al compararlos con la supresión en cultivos de linfocitos separados por una membrana (40-71%). La razón de esta diferencia puede ser que la actividad de la sustancia soluble liberada por las células del recién nacido es de corto alcance y/o que el contacto célula-célula facilita la liberación de la sustancia. Concluyen que toda vía no es posible definir si la supresión en los cultivos mixtos es originada por sustancias dializables, no-dializables o por ambas.

La existencia de la sustancia supresora liberada por los linfocitos del recién nacido que se ha detectado in vitro, puede tener varias implicaciones in vivo:

- Prevenir, de una manera efectiva, la proliferación de los linfocitos maternos que cruzan la placenta hacia la circulación fetal.

- Es posible que el agente supresor soluble que es liberado por los linfocitos fetales que circulan en los capilares fetales de las vellosidades cariónicas se difunda -

a través de esta barrera y se interponga entre las circulaciones materna y fetal en la placenta. De esta forma se evita que las células maternas que están en contacto directo con el trofoblasto respondan con proliferación y con una reacción injerto-contra huésped.

5. LA PLACENTA

5.1. Aspectos inmunológicos generales (15,55).

El grado y tipo de contacto entre el feto y los tejidos maternos varía ampliamente en las diferentes especies animales. El grado de unión entre las vellosidades fetales y la mucosa uterina puede ser desde una simple superposición de estos dos tejidos hasta su íntima fusión. El grado de erosión de los tejidos uterinos y el número de capas del tejido involucrado en la barrera feto-materna ha dado lugar a la siguiente clasificación de las placentas en los mamíferos que ha sido propuesta por O. Grosser (citado ref. 55):

- Placenta epiteliocorial: Todos los tejidos maternos se mantienen intactos durante toda la gestación, Ejemplo: cerdo.

- Placenta sindesmocorial: El epitelio uterino desaparece dejando el corión en contacto con los tejidos más internos del útero materno. Ejemplo: rumiantes.

- Placenta endoteliocorial: La mucosa uterina se encuentra más erosionada y el epitelio coriónico hace contacto con el endotelio de los capilares maternos. Ejemplo: carnívoros.

- Placenta hemocorial: El endotelio del útero materno se encuentra ausente y la sangre de la madre circula en espacios delineados por el trofoblasto. Ejemplo: mono y hombre.

- Placenta hemoendotelial: La capa celular del trofoblasto entre los vasos fetales y la sangre materna es muy delgada o más aún se encuentra ausente durante las últimas etapas de la gestación. Ejemplo: conejo, cobayo, rata.

La tabla 4 muestra los diferentes tipos de placentas y los tejidos involucrados en la formación de la membrana de separación para cada uno de los casos.

TABLA 4. Tejidos constitutivos de los diferentes tipos de placentas (55)

Tejido	PLACENTA			
	epitelio- corial	endotelio corial	hemocorial	hemoendote- lial
materno:				
endotelio	+	+	-	-
epitelio	+	-	-	-
fetal:				
corión	+	+	+	-
endotelio	+	+	+	+

Enders (1965) (citado ref. 15) sugiere una clasificación diferente para la placenta hemocorial, dependiendo del número de capas de trofoblasto que se interponen entre las corrientes sanguíneas materna y fetal. En la rata, el ratón y el hamster se observan tres capas celulares: placenta hemotricorial; dos en el conejo: placenta hemodicorial; y una en el cobayo; placenta hemomonocorial. En la placenta hemotricorial la capa más externa del trofoblasto es celular, pero las dos capas más internas son aparentemente sinciciales. En la placenta hemodicorial, la capa más externa es sincicial mientras que la interna contiene algunas agrupaciones celulares. La forma hemomonocorial está constituida solamente por una capa continua de trofoblasto sincicial. Enders clasifica a la placenta humana como hemomonocorial con vellosidades, basándose en que el citotrofoblasto de las vellosidades coriónicas es discontinuo por debajo de la capa de sinciciotrofoblasto.

La capa sincicial del trofoblasto que cubre las vellosidades de la placenta humana presenta variaciones regionales muy marcadas en su estructura. Hamilton y Boyd (1966) (citado ref. 15) consideran que existen cuando menos cuatro tipos: proyecciones de la superficie sincicial al espacio intervelloso (brotes sinciciales); proyecciones hacia el interior del estroma de la vellosidad (botones sinciciales); áreas carentes de núcleos (placas epiteliales) y áreas de agregados nucleares (nudos sinciciales). Ya que el sincicio delinea completamente el espacio intervelloso, constituye la línea fronteriza de la llamada "barrera placentaria" y consecuentemente se encuentra involucrado en el control de la transferencia de materiales entre la madre y el feto. Desde este punto de vista, aún se desconoce la razón de las variaciones regionales de la placenta.

La facilidad con la cual las diferentes sustancias cruzan de la circulación materna a la fetal y viceversa, se relaciona parcialmente con el espesor así como con el número de membranas placentarias que intervienen en la formación de la membrana de separación. Es muy claro que el paso directo de proteínas parece poco probable en aquellas especies que poseen una placenta constituida por varias capas de células y, en realidad, puede esperarse solamente en las que simplemente están formadas por tejido fetal. Existen, sin embargo, otras rutas posibles de paso; si el saco vitelino es grande como sucede en el conejo, la rata y el caballo éste constituye una membrana potencialmente absorbente - la cual puede tomar cualquier proteína materna que se encuentre en el lumen.

La placenta se ha considerado generalmente como una barrera inmunológica incompleta. Se estableció anteriormente (1,2,3) que la transferencia transplacentaria se lleva a cabo por cuatro mecanismos diferentes: difusión sim

ple, difusión facilitada, transporte activo y pinocitosis.- La evidencia de un intercambio de partículas subcelulares, células y material antigénico soluble entre la madre y el feto es un hecho substancial. El problema, tanto potencial como real, resultado del tráfico transplacentario de antígenos y anticuerpos, se encuentra muy claramente demostrado en la incompatibilidad materno-fetal de grupo sanguíneo, el desorden inmunológico de la gestación que es más ampliamente conocido. El creciente interés en el estudio del paso a través de la placenta, la magnitud en la que se realiza y las consecuencias que puede traer a la madre y al feto el compartimento de antígenos celulares y subcelulares, acompaña a la esperanza de que estos desórdenes, hasta ahora tan pobremente entendidos, puedan ser explicados y resueltos.

El hecho de la existencia de transferencia de material antigénico en el ser humano es una realidad que puede explicarse por dos procesos posibles, uno es el transporte activo y el otro los pequeños desgarros en la integridad de la separación vascular entre la madre y el feto. Ambos procesos pueden dar lugar al paso de material celular y de otro tipo.

5.1.2. El tráfico transplacentario (10, 53, 78, 114)

Transferencia del feto a la madre:

La detección de eritrocitos de origen fetal en la circulación materna ha sido facilitada por la propiedad de la hemoglobina fetal que la capacita para resistir la desnaturación por ácidos o álcalis, permitiéndose así la detección de pequeñas cantidades de eritrocitos fetales en una laminilla de sangre materna tratando ésta ya sea con un ácido o con un álcali.



El desbalance hemodinámico entre las circulaciones materna y fetal parece hacer más probable el paso de material potencialmente antigénico del feto hacia la madre hasta el momento del parto. La existencia de incompatibilidad de grupo sanguíneo o de factor Rh, con la resultante anemia-hemolítica fetal, es la prueba más evidente de la existencia del paso de eritrocitos del feto hacia la madre.

El paso de leucocitos fetales hacia la circulación materna se ha estudiado por dos caminos. Indirectamente, se han identificado anticuerpos anti-leucocitos en 25 de 144 sueros de mujeres multíparas; las leucoaglutininas formadas son contra los leucocitos tanto paternos como del infante. Directamente, la transmisión se ha demostrado en un estudio extensivo del cariotipo de leucocitos de suero materno en mujeres cuyo embarazo tuvo como producto un varón-pues se detectaron leucocitos con cariotipo XY.

Además de los elementos celulares comunes que son transmitidos a través de la placenta, se ha demostrado que entra diariamente en la circulación materna hasta un gramo de tejido trofoblástico (Ikle, 1958, citado ref. 78) en un fenómeno que se conoce como "deportación trofoblástica". Después de ser atrapado en los capilares pulmonares, el trofoblasto desaparece gradualmente sin que aparentemente ocurra ninguna reacción en la madre (Park, 1965, citado ref. 78).

Por otro lado, además de los elementos celulares es obvio que las proteínas séricas fetales pueden entrar en la circulación materna. En algunos casos los antígenos-subcelulares originan respuestas en la madre. Los alotipos de las inmunoglobulinas pueden también ser antigénicos. Existe evidencia experimental de varios antígenos que pueden cruzar la placenta y estimular la síntesis de anticuerpos en la madre.

Transferencia de la madre al feto

Al considerar el paso de material antigénico de la madre al feto, como en el caso anterior, deben utilizarse - diferentes técnicas para poder detectar esta transferencia. La evidencia parece demostrar que el paso de eritrocitos maternos hacia la circulación fetal es un evento fisiológico - normal (Smith et al., 1961, citado ref. 78).

Se ha demostrado que los leucocitos maternos pueden entrar en la circulación fetal utilizando células marcadas con atebrina; se ha reportado también, que un diez por ciento de las células cultivadas de productos abortados a las doce semanas de gestación poseen el cariotipo XX, mientras que el análisis del cariotipo de las células de la piel de estos mismos productos acusa la presencia únicamente de células XY.

Es probable que el gradiente de presión sanguínea desfavorable sea el responsable de que la entrada de células maternas hacia la circulación fetal sea relativamente - limitada, pero debe considerarse también que los mecanismos inmunológicos utilizados por el feto para evitar el ingreso de material potencialmente antigénico actúan impidiendo el paso de células de origen materno.

5.2.2. Consecuencias del tráfico transplacentario en la madre. (10, 78):

El material antigénico de origen fetal puede o no provocar una respuesta de origen inmune en la madre al ingresar a su circulación. La respuesta puede ser variada, - desde un estado de hipersensibilidad hasta estados de tolerancia inmunológica o facilitación. Pueden influir en la -

respuesta hechos tales como la dosis del antígeno, la forma en la que se encuentra (celular, subcelular, soluble) y su naturaleza. Además, como veremos más adelante, existen en la madre a lo largo de toda la gestación factores que pueden alterar la respuesta. Las pruebas in vitro que se han realizado para confirmar la existencia de la respuesta materna han puesto en evidencia reacciones tanto humorales como celulares de naturaleza específica.

Beer et al. (1971) (10) demostraron que durante el embarazo existe un crecimiento de los nódulos linfáticos - que drenan el útero, mientras que Nelson y Hall (1964) encontraron que en el ser humano existe una aparente falta de actividad en los nódulos linfáticos y atribuyeron este hecho a los altos niveles de corticoesteroides.

Es ampliamente conocido el hecho de que los antígenos de los eritrocitos fetales son potentes inmunógenos. - Básicamente se conoce el fenómeno de la incompatibilidad - ABO y Rh y las consecuencias que esto origina en la madre.

Como se ha señalado, la detección de anticuerpos - anti-linfocitos en el suero de mujeres multíparas indica - claramente que la madre responde a los antígenos HLA presentes en la superficie de los linfocitos fetales que ingresan en su circulación. En general se ha reportado, que los iso anticuerpos contra leucocitos y plaquetas pueden ser detectados en la mujer después de múltiples embarazos. Terasaki et al. (1970) (117) encontraron que a partir del cuarto embarazo cerca del 50% de las mujeres presentan anticuerpos - anti-HLA. Tabla 5.

TABLA 5 Presencia de anticuerpos anti-HLA en mujeres embarazadas. (116)

Embarazos	# casos	# casos c/ Ac	# casos c/ Ac probab	# casos s/Ac	% casos c/ Ac
0	20	0	2	18	0.0
1	24	4	4	16	16.7
2	106	25	23	58	23.6
3	89	32	19	38	36.0
4	110	49	14	47	44.5
5	95	41	15	39	43.2
6	46	29	3	14	63.0
7	44	19	8	17	43.2
8	27	16	1	10	59.3
9	33	16	4	13	48.5
Total	594	231	93	270	

Sin embargo, la respuesta materna parece no afectar considerablemente al feto. Es importante tomar en cuenta que la respuesta de anticuerpos inducida en la madre tiene efectos potenciales que dependen de la clase a la que pertenecen, de su posible transmisión a través de la placenta, de la naturaleza de la unión antígeno-anticuerpo y de la localización y naturaleza del antígeno.

Cuando se produce un anticuerpo de la clase IgG contra un antígeno específico de los eritrocitos fetales, la respuesta esperada es la producción de hemolisinas si el antígeno se localiza solamente en los eritrocitos. Si el antígeno se encuentra además presente en otras células y fluidos fetales, el anticuerpo producido puede interactuar con antígenos presentes en sitios diferentes a aquéllos que dieron lugar a la inmunización.

Las aglutininas originadas por incompatibilidad - ABO y por el factor Rh son del tipo IgM, y por lo tanto, in capaces de atrevesar la placenta y producir daño a los eritrocitos fetales. Por otro lado, los anticuerpos antileuco citos son de la clase IgG y pueden atravesar la placenta, - pero muy rara vez producen leucopenia en el feto.

Resumiendo, las consecuencias del tráfico transpla centario para la madre se concretan a la sensibilización y- respuesta a los antígenos fetales, hechos que se ven altera dos por un sinnúmero de factores que se considerarán poste- riormente.

Es importante hacer mención al hecho de que se des conoce la función que las células supresoras fetales o sus- productos puedan ejercer en la madre si es que atraviesan - la placenta durante la gestación, puesto que no existen es- tudios in vivo sobre el fenómeno.

En el feto:

Se ha establecido que el feto tiene capacidad de - presentar entre sus reacciones inmunes la de tolerancia co- mo sugieren las observaciones de sífilis congénita y la de- tección de quimerismo linfoide de larga duración como conse- cuencia de una transfusión intrauterina. Puede esperarse - que el feto, en lo que se refiere al desarrollo de su pro- pia competencia inmunológica y su síntesis de IgG suprimida por la recepción pasiva de anticuerpos, responda de una ma- nera diferente o en un grado diferente a los antígenos que- entran en su circulación, dependiendo del momento de la ges- tación. Las respuestas del feto pueden detectarse por exa- men de los tejidos, al encontrar niveles elevados de IgM o- IgA en sangre del cordón, analizando la reactividad de lin-

focitos a antígenos seleccionados o encontrando indicadores fisiopatológicos que acusen la presencia de células o anticuerpos procedentes de la madre.

Se ha demostrado que la incompatibilidad Rh entre madre y feto, en el caso de que la madre carezca del factor presenta una respuesta de formación de anticuerpos que tiene consecuencias definitivas para el feto, como es la lisis de sus eritrocitos como resultado de la interacción antígeno-anticuerpo así como la consecuente activación del complemento. Así, el paso transplacentario de estos anticuerpos puede ser fatal para el feto.

En el ser humano los estudios realizados son muy reducidos, sin embargo, se conoce que existen otras situaciones en las cuales los anticuerpos maternos contra los antígenos fetales pueden fijarse, alterar o destruir al inmunógeno. Terasaki et al. (1970) (117) detectaron una mayor incidencia de anomalías congénitas entre la descendencia de madres que habían producido anticuerpos citotóxicos contra antígenos de histocompatibilidad del tipo HLA.

Se supone que el feto tolera la presencia de proteína materna en cierto grado. Sólo se han detectado pequeñas cantidades de proteína, diferente a IgG con la capacidad de atravesar la placenta.

En lo que se refiere al paso de células los datos conocidos son menos seguros. Turner et al. (1966) (citado - ref. 78) realizaron un análisis cromosómico de 5490 células de la sangre del cordón procedente de 183 recién nacidos del sexo masculino y encontraron evidencia de transferencia celular solamente en dos infantes que presentaron alteraciones y murieron dentro de los 34 días posteriores al nacimiento. Los autores consideran que en estos dos casos ocu-

rrió transferencia de leucocitos de la madre al feto como consecuencia de una placenta o feto defectuosos y esto no implica la presencia de una reacción injerto contra huésped.

Como se señaló anteriormente, la posibilidad del paso de leucocitos de la madre al feto se ve poco favorecida por el gradiente hemodinámico, sin embargo, la transferencia celular tardía durante la gestación puede provocar un rechazo de los leucocitos maternos por los linfocitos maternos inmunocompetentes, pero si el paso ocurre tempranamente el feto puede responder con una variedad de reacciones que van desde la tolerancia hasta la reacción injerto contra huésped. Se reporta un caso (Grogan et al, 1975) (42) de una niña que murió a los nueve meses de nacida a consecuencia de una reacción injerto contra huésped desarrollada contra su madre.

De acuerdo con las evidencias hasta aquí analizadas, podemos concluir lo que expresaron Anderson (1971) (7): "El uso del término barrera para referirse a la placenta es inapropiado, más aún, en el caso de la placenta hemocorial como es el caso del ser humano, pues la palabra barrera implica la existencia de una obstrucción de cualquier tipo que impide o proviene el acceso. Ya que se ha demostrado la existencia de un intercambio fisiológico normal entre la madre y el feto, se hace necesario utilizar una terminología más adecuada, más aún cuando se estudia a la placenta desde el punto de vista inmunológico y hablar de una obstrucción selectiva o diferencial. Quizás la palabra "filtro" sea un término más apropiado, ya que barrera implica la carencia total de intercambio de agentes y vectores de inmunidad entre la madre y el feto, cosa que no sucede".

Sin embargo, en adelante utilizaremos el término "barrera placentaria" pues es el más difundido, haciendo la

salvedad de que al mencionarlo se hace referencia a una entidad cuya naturaleza real es la de filtro selectivo.

5.2. La barrera placentaria

Una de las hipótesis más fundamentadas sobre las relaciones de índole inmunológico entre la madre y el feto es aquélla que propone la existencia de algún tipo de barrera selectiva entre los tejidos maternos y fetales.

El primer factor que se consideró al estudiar la barrera placentaria es el hecho de que hacia el sexto día de gestación se deposita en la superficie externa del trofo^oblasto una capa de sialomucina, material fibrinoide que contiene mucoproteínas, ácido siálico y ácido hialurónico. En un principio se pensó que este recubrimiento fibrinoide constituía una barrera mecánica que impedía el flujo de antígenos y esto se fundamentó con el hecho de que otros recubrimientos similares presentaban esta facultad, es el caso del abazón del hamster. Sin embargo, ya hemos hecho men-ción al tráfico transplacentario, lo cual elimina esta posibilidad.

Posteriormente se ha estudiado este recubrimiento desde dos puntos de vista, lo cual ha dado lugar a la proposición de dos hipótesis (15, 17, 27, 65, 71): la primera, propuesta por Currie y Bagshawe (1967) (27) considera al recubrimiento como una barrera electroquímica; y, una segunda, propuesta por Jones y Kemp (1969) (65) sugiere que la función de la barrera es evitar la adhesión célula-célula enmascarando los sitios adhesivos que son fundamentales para que se presente el reconocimiento antigénico.

5.2.1. Barrera electroquímica.

Las sialomucinas pericelulares presentan una importante barrera electroquímica a las células inmunológicamente competentes, no sólo durante el embarazo normal de los mamíferos, sino también en algunas formas tumorales.

La presencia de material fibrinoide a todo lo largo de la interfase materno-fetal se conoce desde hace tiempo, y su posible significado inmunológico fue sugerido por Bardawil y Toy (1959) (citado ref. 27). Kirby et al. (1964) (71) señalaron que proporciona un recubrimiento completo a las células trofoblásticas. Bradbury et al. (1965) (citado ref. 27) encontraron que el recubrimiento está constituido por una sialomucina electrodensa y amorfa que se tiñe con ácido peryódico y da positiva la reacción de fierro coloidal de Schiff y Hale.

En base a los estudios histoquímicos e inmunohistológicos de Mc. Cormick et al. (1971) (77) se ha demostrado la presencia de fibrina y/o fibrinógeno en el material fibrinoide. En microfotografías electrónicas se ha descrito la presencia de fibrilas electrodensas y estrías cruzadas lo cual indica la presencia de fibrina, pero el número de tales fibrilas es menor que lo que se espera de acuerdo con la distribución total de fibrina que demuestra la técnica histoquímica.

Los mucopolisacáridos son aminoazúcares en combinación con ácido hialurónico o monosacáridos que frecuentemente contienen ácido siálico, se encuentran en una gran variedad de fluidos y tejidos biológicos, generalmente combinados con proteínas como mucoproteínas. Los grupos carboxílicos ionizados del ácido N-acetil-neuramínico (ácido siálico) contribuyen significativamente a la carga neta negativa de-

la superficie celular.

La hipótesis de Currie y Bagshawe enuncia que estos grupos carboxílicos libres del ácido siálico en la sialomucina pericelular ejercen un efecto altamente electronegativo el cual da lugar a la repulsión de los linfocitos - que se encuentran, a su vez, cargados negativamente. Esto de alguna manera es análogo al hecho de que los anticuerpos humorales pueden proteger los sitios antigénicos de las células linfoides de naturaleza inmune.

El hecho de que los linfocitos posean una carga superficial negativa fue demostrado por Carey y Lepley (1962) (citado ref. 27) al investigar el efecto de la corriente eléctrica sobre la cicatrización de heridas, encontraron - que los linfocitos se hallaban alejados del electrodo negativo y supusieron, de acuerdo con esto, que su superficie - está cargada negativamente.

Recientemente estudios histoquímicos en placentas humanas a término, trofoblasto ectópico y mola hidatiforme han demostrado que la mucoproteína que recubre al trofoblasto tiene un grado extremo de sulfatación (Bradbury et al., - 1969) (17) Este hecho da lugar a que se aumente la carga - negativa sobre el recubrimiento, lo cual refuerza la propuesta de Currie y Bagshawe.

5.2.2. Barrera que bloquea la adherencia celular

Esta teoría fue propuesta por Jones (1969) (65). - Señala que la unión entre células no depende de la asociación antígeno-anticuerpo, y la inaccesibilidad de los grupos antigénicos del trofoblasto no explica el por qué las células linfoides son incapaces de adherirse al trofoblas-

to. Por consiguiente, el problema debe encontrarse en el tipo de unión que establece la adherencia célula-célula.

Existe amplia evidencia de que las células se unen unas a otras por enlaces químicos y, ya que cada célula es capaz de adherirse a otras, parece ser que los sitios adhesivos en la superficie celular son equivalentes al número de células que se unen. Células que son del mismo tipo pero de constitución genética diferente también se unen indiscriminadamente; por consiguiente, es de esperarse que las células trofoblásticas de origen epitelial se adhieran firmemente a las células epiteliales uterinas cuando estos dos tipos celulares se encuentran en contacto a partir de las primeras etapas del desarrollo. Las células que se encuentran en contacto unas con otras están inevitablemente expuestas a una serie de señales a las cuales responden. Por otro lado, el reconocimiento de las diferencias y similitudes entre las células unidas lleva inevitablemente a que se presenten varios tipos de respuesta.

Es posible que el trofoblasto al reconocer su diferencia genética con el epitelio uterino a través de un intercambio de información (ácido ribonucléico de transferencia) responda secretando una capa de sialomucina que actúe como aislante. Al mismo tiempo el trofoblasto se vuelve regionalmente diferenciado.

El material de sialomucina secretado por el trofoblasto transforma su superficie exterior en no-adhesiva enmascarando los sitios adhesivos que anteriormente se encontraban involucrados en las uniones entre células trofoblásticas y del epitelio uterino que, en un principio, originaron el reconocimiento. De esta manera, los linfocitos maternos, que se han sensibilizado por el reconocimiento, no pueden destruir a las células del trofoblasto pues están in

capacitados para unirse pues la superficie del trofoblasto es ahora anti-adhesiva. Así, mientras que los linfocitos poseen los sitios de adherencia que se requieren para formar enlaces con células "extrañas", los sitios de adherencia en la superficie de las células trofoblásticas se han hecho inaccesibles por el depósito de sialomucina.

Ahora bien, la capa de sialomucina que actúa como "aislante" no necesita ser muy gruesa; sin embargo, los depósitos son excesivamente gruesos. La explicación más factible a esto es que, mientras más grueso sea el recubrimiento, es más efectiva la barrera para prevenir el flujo de antígenos del trofoblasto.

Jones ha sugerido también que el material de recubrimiento pueda ser de origen materno. Para ilustrar la manera en la cual este material puede depositarse en la superficie del trofoblasto, sugiere que sea un factor transferido por las células maternas el que ocasione la expresión de genes de origen materno en las células trofoblásticas.

Finn (1975) (34) propone una hipótesis paralela sobre la naturaleza de la placenta como barrera que bloquea la adherencia celular. Señala los siguientes postulados:

- El rechazo potencial del feto depende de los antígenos de la superficie celular.

- La sensibilización y el ataque inmunológico de los linfocitos depende del contacto íntimo entre los linfocitos y las células de la superficie del injerto que se va a rechazar.

- Cualquier cosa que prevenga el contacto íntimo de superficies celulares entre linfocitos y células extra--

ñas procedentes del injerto previene el rechazo.

Si se aceptan estos postulados solamente se necesita sugerir un mecanismo que prevenga el contacto íntimo entre un linfocito materno que gane acceso al feto y la superficie de las células fetales.

Es también un hecho conocido que los linfocitos de un sujeto son incapaces de atacar células del organismo al que pertenecen, cuando menos en casos normales; de acuerdo con el segundo postulado esto significa que los linfocitos no se encuentran en contacto íntimo con ninguna de las otras células del organismo. La explicación más sencilla a este fenómeno consiste en suponer la existencia, tanto en los linfocitos como en todas las otras células, de moléculas repelentes de superficie (MRS) las cuales imprimen a la célula la propiedad de repeler a otras células.

Si las MRS son producidas por el organismo, pueden recubrir tanto los linfocitos como las otras células del receptor y de esta manera impedir el contacto íntimo entre ellas. La acción de las MRS puede ser de tipo no específico o bien sobre receptores membranales específicos.

Cualquier célula extraña que posea MRS diferentes a las del organismo o carezca de ellas será atacada por los linfocitos del organismo con el cual entra en contacto. Esta explicación puede fundamentar el tan conocido hecho del reconocimiento de lo "propio" y "no propio".

Esta hipótesis no depende de la naturaleza exacta de las MRS sino más bien de la mutua repulsión que presentan las diferentes MRS. Las MRS deberán ser específicas de un individuo, pero el número de MRS diferentes puede ser muy limitado.

De acuerdo con estos conceptos Finn propone un mecanismo que explica la mutua tolerancia entre la madre y el feto: Las MRS fetales cruzan la placenta hacia la circulación materna y recubren los linfocitos de la madre. Una vez llevado esto a cabo los linfocitos maternos ya no atacan a las células fetales. De manera similar, las MRS maternas recubren los linfocitos fetales que se harán tolerantes a la madre. Así, el tráfico transplacentario de las MRS de la madre y el feto originan una tolerancia mutua entre ambos organismos.

Esta hipótesis especifica las propiedades de mutua repulsión de las MRS pero no su naturaleza. Si son moléculas pequeñas, probablemente no sean antigénicas. Sin embargo, no se excluye la posibilidad de que el sistema HLA se encuentre involucrado. Las sustancias HLA se encuentran presentes en solución y pueden funcionar como MRS.

Es muy poco probable que la función del sistema HLA se encuentre restringida a la respuesta a las células extrañas y el autor contempla la posibilidad de que actúen también en la superficie celular haciendo a las células mutuamente repelentes.

5.2.3. La barrera inmunológica

Otra hipótesis posible enunciada en referencia a la barrera placentaria selectiva es la que se refiere a la barrera inmunológica.

En la membrana de varios tipos de células del sistema inmune, como son linfocitos y monocitos, se han caracterizado receptores específicos para IgG agregada (agregada se refiere a la unión de varias moléculas de IgG por acción-

del calor) o para complejos inmunes, (complejos antígeno-anticuerpo). A la presencia de dichos receptores se le han encontrado varias explicaciones de índole inmunológico. Sin embargo, se ha demostrado en algunas células, que se pensaba que no se encontraban directamente involucradas en el sistema inmune, la capacidad de fijar inmunoglobulinas complejadas o agregadas. Por ejemplo, la IgG sérica humana puede fijarse, a través de una reacción dependiente del fragmento Fc, a tejido de músculo esquelético y de sistema nervioso central.

Se ha demostrado, por Johnson et al. (1973) (63) y Jenkinson et al. (1976) (61) que las células endoteliales de los capilares fetales en el tejido placentario son capaces de fijar inmunoglobulinas. Estas células fijan inmunoglobulina G agregada pero son incapaces de fijar IgG nativa, parece ser que la especificidad de fijación se refiere a inmunoglobulinas "alteradas" más que nativas y se habla de receptores específicos en la superficie celular.

El hecho de que no se observe bloqueo de la capacidad de fijación de inmunoglobulinas en las células fetales por acción del suero polivalente anti-HLA, sugiere que existen diferencias entre los receptores presentes en estas células y aquéllos que se encuentran en células del sistema inmune como son los linfocitos B.

Johnson et al. (1976) (64) realizaron estudios sobre la clase específica de inmunoglobulina que se fija a estos receptores de las células endoteliales de los capilares fetales en la placenta y su caracterización en términos de especificidad de subclase y fragmentos de IgG. Se estudió el efecto inhibitorio de las preparaciones de inmunoglobulina humana agregada sobre la fluorescencia del endotelio placentario originada por la previa fijación de IgG agrega-

da y marcada con isotiocianato de fluoresceína (ITCF).

Se encontró inhibición de la fluorescencia después de un tratamiento de las secciones placentarias con IgG1 e IgG3 agregadas procedentes de proteínas de mieloma, así como con fragmentos de inmunoglobulina G del tipo Fc agregados de cada una de las cuatro subclases de IgG humana y de la misma procedencia. No se encontró inhibición con fragmentos Fab o F (ab')₂ agregados procedentes de IgG, ni de IgM o IgA2, tampoco con cadenas L del tipo kappa o lambda. Los resultados se muestran en la tabla 6.

La inhibición de la reacción entre la IgG humana - agregada y marcada con ITCF y las células endoteliales placentarias demuestra que la unión debe encontrarse mediada - por el fragmento Fc de las cuatro subclases de IgG humana y no por otras clases de inmunoglobulinas o fragmentos de IgG.

Los datos indican que los receptores Fc en el endotelio de los capilares fetales placentarios puede funcionar más bien como protección para el feto de los complejos inmunes que para el transporte activo de IgG. En el ser humano las cuatro subclases de IgG materna son transportadas hacia la circulación fetal y, posiblemente existan para cada una de tales subclases anticuerpos maternos contra alotipos fetales incompatibles. Estos anticuerpos se encuentran por primera vez con sus respectivos antígenos en la placenta a nivel de los capilares fetales de anclaje, sitio donde se espera que se forme los complejos inmunes (antígeno-anti-cuerpo). Si se va a evitar la entrada de estos complejos a la circulación fetal, como es de suponerse si la placenta actúa como barrera inmunológica, se requiere de un mecanismo para removerlos, pues de no ser así, ocurren en la placenta lesiones inmunopatológicas (del tipo III de acuerdo a la clasificación de Coombs y Gell) (100).

TABLA 6. Inhibición por preparaciones de inmunoglobulina humana agregada (5 mg/ml) de la subsecuente fijación de IgG humana agregada y marcada ITCF (0.2 mg/ml) que origina fluorescencia. (64)

Agente bloqueador	Inmunofluorescencia (escala de intensidad de - a +++)
IgG sérica normal (policlonal)	-
Proteína IgG1 (kappa) intacta	-
Proteína IgG3 (lambda) intacta	-
Fragmento Fc (IgG1)	-
Fragmento Fc (IgG2)	-
Fragmento Fc (IgG3)	±
Fragmento Fc (IgG4)	-
Fragmento Fab IgG1 (kappa)	+++
Fragmento Fab IgG2 (Kappa)	+++
Fragmento F(ab') ₂ (IgG policlonal)	++(+)
Cadena L tipo lambda	+++
Cadena L tipo kappa	+++
Proteína IgA (lambda) intacta	++
Proteína IgM (kappa) intacta	++
Sol. salina amortiguada con fosfatos	+++

Ockleford (1977) (86) propone un mecanismo utilizado por la placenta para remover los complejos inmunes así como para transportar IgG que consiste en la existencia de vesículas micropinocíticas recubiertas.

Este sistema micropinocítico selectivo, que funciona para transportar las moléculas de anticuerpo a través de la placenta, enlaza a la IgG precisamente en la dirección opuesta de la que le permitiría participar en las respuestas inmunológicas antitrofoblasto; esto es, se impide que la IgG se encuentre dispuesta con su sitio activo en ca

pacidad de interaccionar con células del trofoblasto o del torrente sanguíneo.

Esta hipótesis es posible si la fijación en la membrana celular de una inmunoglobulina de la clase G se lleva a cabo por el fragmento Fc y no por el Fab. Esto da lugar a que la IgG sea captada rápidamente hacia el interior de las vesículas micropinocíticas que son el medio de transporte. Este fenómeno da lugar a que sea muy poca la cantidad de IgG que permanece en la orientación correcta con referencia a la superficie celular placentaria como para interaccionar con ella como con una célula "blanco".

Esta posibilidad se ve apoyada por el hallazgo de que los niveles de IgG histoquímicamente demostrables por fluorescencia son más elevados en la membrana trofoblástica basal que en las cercanías del límite del sinciciotrofoblasto con el tejido materno.

Morisada et al. (1976) (80) proponen una hipótesis paralela para explicar la eliminación de los complejos antígeno-anticuerpo de la placenta, esto lo hicieron estudiando la respuesta de las células trofoblásticas en reacciones con anticuerpos anti-gonadotropina coriónica humana (GCH). Se estudiaron, mediante la observación con microscopio electrónico, los cambios intracelulares a que daban lugar estos anticuerpos. La técnica utilizada consistió en la incubación de los tejidos en presencia de los anticuerpos y su observación en microscopio electrónico.

En estudios previos, los autores reportan la acción citotóxica de anticuerpos anti-GCH en el trofoblasto y postulan que estos anticuerpos deben tener afinidad inmunológica hacia los antígenos del trofoblasto. El estudio realizado asocia las alteraciones morfológicas apreciadas -

con la función inmunobiológica del trofoblasto.

Es bien conocido que la IgG homóloga puede pasar a través de la barrera placentaria y penetrar en el feto. Este paso es posiblemente realizado por transporte activo principalmente, para lo cual es necesaria la existencia de un receptor para IgG en la superficie del sinciciotrofoblasto. En la observación al microscopio electrónico del trofoblasto, sometido a la acción de anticuerpos anti-GCH, se aprecia una disminución en el número de mitocondrias lo cual puede ser una consecuencia secundaria al hecho de que el proceso de transporte activo es de alta energía y causa la depleción de las mitocondrias. Esta degeneración mitocondrial se pone en evidencia por la presencia de pequeñas gotas de grasa en el sinciciotrofoblasto.

Se utilizó en el experimento globulina de conejo anti-GCH que se supone es absorbida a través de la membrana celular y actúa como un complejo inmune o un complejo antígeno-anticuerpo-complemento en el sistema membranoso del sinciciotrofoblasto, es de esperarse la presencia de vacuolas intrasinciciotrofoblásticas gigantes que se observaron adyacentes al citototrofoblasto y el aumento peculiar en el volumen del complejo de Golgi.

Debido a que un complejo inmune tiene un alto peso molecular y probablemente causa una diferencia de osmolaridad alrededor del sistema membranoso (esto es, el complejo del Golgi, el retículo endoplásmico rugoso y la membrana nuclear) esto da lugar a la formación de un edema intracelular. La alteración de la osmolaridad intracelular puede, a su vez, originar disturbios en el metabolismo del sinciciotrofoblasto y daño celular.

También debe considerarse que la membrana celular-

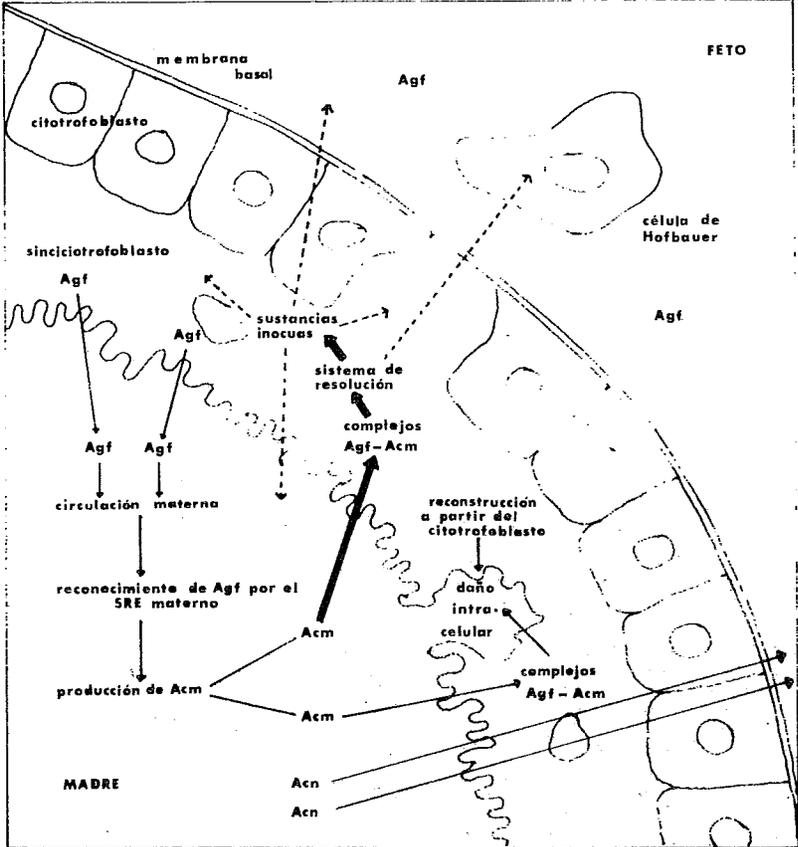
del sinciciotrofoblasto puede tener algún efecto enzimático sobre la GCH pues facilita el transporte activo de esta hormona del citoplasma al exterior. De esta manera, el complejo inmune enzima-GCH-globulina anti-GCH puede aparecer en la membrana celular del sinciciotrofoblasto; puesto que este complejo se mantiene unido al complemento, puede dar lugar a la lisis de la membrana celular del sinciciotrofoblasto.

Los autores sugieren, si esta teoría de la alteración osmolar intracelular es correcta, la presencia dentro del sinciciotrofoblasto de una barrera contra los complejos inmunes. Los resultados encontrados indican que el sinciciotrofoblasto es incapaz de destruir estos complejos inmunes y sufre un daño, que se repara a partir del citotrofoblasto.

En la figura 4 se presenta la hipótesis de Morisada et al. (80) en referencia a la formación de complejos antígeno-anticuerpo y el sistema de resolución dentro del sinciciotrofoblasto que explica el funcionamiento de la barrera inmunológica.

El anticuerpo materno (Acm) contra el antígeno fetal (Agf) tiene afinidad inmunológica específica al sinciciotrofoblasto y penetra en él fácilmente. Una vez dentro, el anticuerpo materno se combina con el antígeno fetal y forma complejos antígeno-anticuerpo (Agf-Acm).

Estos complejos son en su mayoría resueltos o metabolizados en sustancias inocuas (de bajo peso molecular) a través de un "sistema de resolución". Este sistema parece funcionar a través de un proceso de digestión que incluye la acción enzimática proteolítica. Si la formación de complejos ocurre en exceso y sobrepasa la capacidad resolutoria



Agf antigeno fetal
Acm anticuerpo materno a Agf
Acn anticuerpo materno inespecifico

FIG. 4 HIPOTESIS DE MORISADA *et al.* (80)

de la célula puede ocasionarse daño intracelular que en su mayor parte es reversible y puede ser fácilmente reparado por la formación de sinciciotrofoblasto a partir de citotrofoblasto.

De acuerdo con esta hipótesis el trofoblasto tiene una función inmunológica. También puede analizarse por esta hipótesis la función de las células de Hofbauer, que es similar a la de los macrófagos, pues fagocitan a la sustancia incompletamente digerida que es producto del sistema de resolución.

Otra explicación colateral al fenómeno que se analizará posteriormente (6.3) señala que los complejos antígeno-anticuerpo se unen a los receptores Fc en el sinciciotrofoblasto para contribuir a la resistencia de este tejido ocasionando una interferencia con el reconocimiento de los linfocitos maternos.

Jeannet et al. (1977) (56) apoyan la teoría de la barrera inmunológica con otras elucubraciones. Señalan que la placenta actúa como adsorbente de los anticuerpos anti-HLA formados por la madre y evita su acceso al feto. Esto lo fundamentan en el hecho de que estos anticuerpos no se encuentran en la sangre del cordón umbilical pero sí en eluidos placentarios. Los anticuerpos anti-HLA son probablemente fijados por los antígenos HLA que se encuentran en las células del estroma mesenquimatoso de las vellosidades coriónicas; o más correctamente, de acuerdo con los recientes hallazgos de Faulk et al. (1976) (31) en los fibroblastos del estroma de las vellosidades coriónicas.

5.3. Inmunología del trofoblasto (10, 13, 15, 16, 78).

El trofoblasto, a lo largo de todo el embarazo, se encuentra en contacto directo y prácticamente total con los tejidos maternos por superposición celular directa o por el baño continuo del torrente sanguíneo materno.

La disposición anatómica del trofoblasto lo coloca en una situación estratégica con referencia a las relaciones inmunológicas entre la madre y el producto.

En consecuencia, el estudio de las propiedades inmunológicas del trofoblasto es esencial para la comprensión de los factores que operan en el embarazo normal. Este hecho se encuentra apoyado con el hallazgo de que ciertos cambios patológicos en el comportamiento del trofoblasto se relacionan al parecer con algún tipo de fenómeno inmunológico.

El trofoblasto es un tejido que se deriva del trofoectodermo que es la primera capa del ectodermo del blastocisto en diferenciarse. Su origen fetal le asocia la misma información genética que los otros componentes del producto. Sin embargo, resulta considerablemente más difícil identificar los productos antigénicos, que necesariamente son consecuencia de la expresión genética, en el trofoblasto que en cualquier otro tejido adulto o fetal.

Como se ha establecido, existen varios tipos de antígenos que pueden ser detectados en la superficie celular y son (16): antígenos heterófilos, xenogénicos, aloantígenos, antígenos específicos de órganos o tejidos, antígenos de individualidad y antígenos exógenos. En lo que se refiere al trofoblasto, el interés ha recaído principalmente sobre los antígenos de histocompatibilidad (aloantígenos) ya que

se les considera como responsables directos de las reacciones de rechazo; los antígenos específicos de tejido propios del trofoblasto, pues son de naturaleza extraña para la madre; y los antígenos de grupo sanguíneo, por la posible incompatibilidad ABO entre la madre y el producto.

En relación al comportamiento antigénico del trofoblasto y el papel que juega en el equilibrio materno-fetal se han hecho un sinnúmero de estudios pero son dos las líneas de investigación principales que han originado la proposición de dos hipótesis fundamentales.

La primera hipótesis establece que el aloinjerto fetal no es rechazado por la madre pues la capa celular que se encuentra en contacto directo con el endometrio uterino, esto es el trofoblasto, carece de expresión antigénica lo cual impide su posible reconocimiento como tejido extraño.

La segunda hipótesis estudia al trofoblasto como un tejido que posee expresión antigénica, pero propone que esta expresión se encuentra alterada por la acción de algún factor o factores que de alguna manera impiden o modifican esta característica. En consecuencia, el trofoblasto posee privilegios inmunológicos únicos entre todos los tejidos existentes en el organismo humano.

5.3.1. Ausencia de expresión antigénica del trofoblasto. (10, 15, 16).

La primera investigación sobre los antígenos de superficie del trofoblasto fue llevada a cabo por Witebsky et al. en 1928 y 1932 (citado ref. 10), quienes reportaron la ausencia de sustancias de grupo sanguíneo A y B en las vellosidades de la placenta humana. Fue a partir de este

hallazgo que se propuso por primera vez que la placenta tenía una función como barrera en virtud de su componente trofoblástico no antigénico.

Existe también evidencia derivada de investigaciones que utilizan como modelo el trasplante extrauterino del trofoblasto de ratón. Se ha encontrado que el desarrollo de este injerto se presenta sin ningún obstáculo a pesar de la diferencia genética que existe entre donador y huésped. Esto sucede aún y cuando se haya producido anteriormente en el huésped contacto con los antígenos procedentes del trofoblasto, esto es, que el huésped se encuentre sensibilizado.

Simmons y Russel (citado ref. 16) hicieron estudios en trofoblastos de ratón y reportan que existe en este tejido una ausencia completa o una deficiencia intrínseca relativa en los antígenos de histocompatibilidad.

Hulka y Mohr (1968) (citado ref. 16) hicieron estudios colocando trasplantes de trofoblasto fuera del útero en ratones de cepas alogénicas que fueron previamente sometidos a otros trasplantes de la misma cepa de la que proveía el trofoblasto, y encontraron que el crecimiento de este disminuye en relación al que se observa en ratones que no fueron previamente trasplantados. Establecen que el trofoblasto es inmunogénico (esto es, capaz de inducir una respuesta inmune) y señalan que no se puede establecer diferencia entre el reconocimiento de antígenos específicos de cepa o tejido.

Sin embargo, los estudios recientes desmienten lo que señalan Hulka y Mohr pues indican que los trasplantes sucesivos de conos ectoplacentarios a sitios ectópicos de ratones alogénicos no da como resultado ni la inhibición

del crecimiento trofoblástico, ni la alteración en el tiempo de supervivencia de injertos de piel aplicados posteriormente. De cualquier forma, estos estudios son incapaces de reflejar el reconocimiento de antígenos de histocompatibilidad.

Schlesinger (1964) (citado ref. 16) estudió la detección de antígenos en el trofoblasto de manera diferente-pues examinó la habilidad de este tejido para absorber anticuerpos de hemaglutinación específicos. El tejido trofoblástico utilizado provenía de injertos ectópicos de blastocistos de ratón y, en múltiples pruebas seriadas, pudo demostrar la actividad de antígenos de histocompatibilidad en varios tejidos fetales y adultos, pero nunca en el trofoblasto.

Los datos reportados sobre la ausencia de antígenos de histocompatibilidad en el trofoblasto concuerdan con la observación de que secciones cortadas de trofoblasto humano no fijan concanavalina A, en tanto que los antígenos - HLA son glucoproteínas que pueden ser parcialmente caracterizadas porque se fijan en columnas de Sephadex sobre la que se ha fijado concanavalina A.

También son fundamentales los resultados reportados por Siegler y Metzgar (1970) (102) que utilizaron sinciotrofoblasto intacto y lavado para probar, mediante una prueba de aglutinación mixta con un suero anti-antígenos de histocompatibilidad, la posible presencia de éstos y reportan el estudio uniformemente negativo.

El problema de la detección de antígenos HLA es difícil ya que los sueros humanos frecuentemente contienen otro tipo de anticuerpos, y los sueros anti-HLA heterólogos, por otro lado, carecen de la especificidad precisa.

Faulk et al. (1976) (31) con fundamento en el hecho de que el sistema HLA se encuentra invariablemente asociado con β_2 -microglobulina, aportaron información en apoyo al concepto de que el trofoblasto humano no contiene ni β_2 -microglobulina ni antígenos HLA. No pudieron detectar la presencia ninguna de éstas moléculas en trofoblastos -- provenientes de placentas de productos con 6-13 semanas de gestación, como tampoco en tejidos placentarios mantenidos en cultivo durante cinco días.

Los autores reportan que no pudieron demostrar la presencia de β_2 -microglobulina en el trofoblasto de cortes de placenta tratados con neuraminidasa, hialuronidasa, colagenasa o tripsina mediante técnicas de inmunofluorescencia. Sin embargo, la exposición del tejido a grandes cantidades de hialuronidasa y un lavado prolongado con solución salina amortiguada con fosfatos disminuyó, en cierto grado, la intensidad de las reacciones de fluorescencia en las células endoteliales y de estroma. Tabla 7.

TABLA 7. Efecto del tratamiento enzimático sobre la tinción de Ψ_2 -microglobulina en tejido placentario (31).

Tratamiento	Dosis ^o	Inmunofluorescencia		
		Trofoblasto	Endotelio	Cel. estroma
Neuraminidasa (<i>C. perfringens</i>)	3.6	-	++	++
	9.0	-	+	+
Neuraminidasa (<i>V. cholerae</i>)	500	-	++	++
Colagenasa (Sigma)	920	-	++	++
Hialuronidasa (Sigma)	920	-	++	++
	2300	-	-	++
	4600	-	-	-
Hialuronidasa (Fisons)	1500	-	-	++
Tripsina (Sigma)	67	-	++	++
Sol. salina amort. c/fosfatos 2 hr.	--	-	+	+
	18 hr.	-	-	+

^o Unidades enzimáticas/ml

En relación a la diversidad de opiniones existentes en lo que se refiere a la presencia de antígenos HLA en el trofoblasto, se deben tomar en cuenta las diferentes técnicas de detección utilizadas y comparar sólo aquellos experimentos que reporten técnicas similares

Puede suceder, en los modelos experimentales que requieren de la separación física del trofoblasto de otras células placentarias, que las preparaciones se contaminen con células de las vellosidades del estroma que poseen antígenos de histocompatibilidad.

Faulk et al. reportan que se conserva la relación estadísticamente geométrica del trofoblasto a la membrana basal trofoblástica y al estroma en secciones de placenta estudiadas por inmunofluorescencia. Utilizando esta técnica demostraron la existencia de un tipo de segregación antigénica en la distribución de γ_2 -microglobulina y antígenos HLA en las vellosidades coriónicas. Ahora, también es importante conocer si los antígenos de histocompatibilidad se encuentran o no presentes en las membranas celulares del trofoblasto.

Este hecho puede demostrarse experimentalmente por la fluorescencia de la membrana utilizando trofoblastos procedentes de cultivos, pero aún existe la posibilidad de contaminación de las preparaciones con otras células. Lo que se necesita en un marcador de membrana para el trofoblasto humano y algunos estudios preliminares sugieren que éste puede ser la transferrina.

5.3.2. Antigenicidad del trofoblasto

5.3.2.1. Antígenos de histocompatibilidad (10, 16, 27).

Currie y Bagshawe (1967) (27) reportan que cuando el trofoblasto se cultiva in vitro sufre citólisis severa en presencia de linfocitos alógenicos maternos. Esta "inhibición alogénica" indica que el trofoblasto expresa antigenicidad y que ésta es detectada por las células maternas. En estudios in vitro se encontró que, de manera similar, el

coriocarcinoma postgestacional que es un tumor sumamente maligno que prolifera en la madre a pesar de que ésta haya si-
do inmunizada contra antígenos de origen paterno, sufre ci-
tolisis en presencia de linfocitos de la madre. En conse-
cuencia, el coriocarcinoma expresa antigenicidad como lo ha
ce el trofoblasto normal.

Los antígenos de histocompatibilidad en el ratón -
se encuentran presentes en las células del trofoblasto, pe-
ro su efecto se encuentra enmascarado por una capa de recu-
brimiento de sialomucina. Sin embargo, en el ser humano só-
lo existe evidencia circunstancial de una posible situa-
ción análoga. Loke, Joysey y Borland (1971) (76) han podi-
do demostrar la presencia de antígenos HLA en cultivos celu-
lares de trofoblasto humano utilizando pruebas de citotoxi-
cidad in vitro. Utilizaron suero multiespecífico anti-HLA-
(Burke) el cual origina reacciones citotóxicas intensas, -
con linfocitos en más del 70% de la población caucásica. -
Estas pruebas de citotoxicidad fueron evaluadas de acuerdo-
al método descrito por Joysey (citada ref. 76) según mues-
tra la tabla 8.

TABLA 8. Reacción de células fetales y trofoblásticas con -
suero anti-HLA. (76)

Grado	% promedio de células muertas
-	0
+	5
++	15
+++	30
++++	50
+++++	75
++++++	100

Tanto las células fetales como las de trofoblasto reaccionaron intensamente con el suero multiespecífico anti HLA, y la actividad citotóxica resultó dependiente de complemento.

Los resultados del experimento (tabla 9) indican que ninguno de los sueros maternos poseía actividad citotóxica contra las células fetales y del trofoblasto respectivas.

Los autores concluyen, de acuerdo con los resultados obtenidos, que un suero que contiene anticuerpos multiespecíficos anti-leucocitos posee actividad citotóxica contra células de trofoblasto de humano (in vitro) y parece ser que esta actividad se encuentra dirigida contra los determinantes HLA. Señalan, además, que el hallazgo de antígenos HLA en células de trofoblasto que se cultivan in vitro, no elimina la posibilidad de que estos determinantes antigénicos puedan presentar un bloqueo en su expresión in vivo.

TABLA 9. Reacción de células fetales de piel y de trofoblasto con suero anti-HLA, suero materno y controles.- (76)

Tejido	Suero multiespecífico		suero mat		Hanks	
	- compl.	+ Hank ^o	+ compl	+ compl		
Trofoblasto						
T9	+++++	-	++	-	-	-
T13	+++++	-	+	+	++	++
T15	+++++	-	++	++	+	+
T16	+++++	-	ND ^{oo}	+	+	+
Piel fetal						
S9	+++++	-	+	-	-	-
S13	+++++	-	+	-	-	-
S15	+++++	-	++	+	-	-
° Solución fisiológica de Hank						
°° No Determinado						

5.3.2.2. Antígenos específicos de tejido (16, 32)

Por muchos años se ha considerado la posible existencia de antígenos específicos de tejido en la placenta, - en base principalmente a los experimentos que demuestran - que después de una inyección de suero anti-placentario heterólogo a animales embarazados, la gestación se suspende. - Se ha encontrado, en diversos estudios in vitro como es la inmunofluorescencia, la evidencia experimental de la presencia de antígenos específicos de tejido en los estados tardíos del desarrollo del trofoblasto. Currie (1967) (10) reporta la destrucción del trofoblasto humano que fue cultivado en presencia de linfocitos del mismo donador así como de otros donadores alogénicos.

Posteriormente el problema de los antígenos específicos del tejido placentario se abordó mediante el intento de la creación de un anticuerpo específico anti-trofoblasto con propiedades abortivas al inocularse en animales embarazados. Beer, Billingham y Yang (1972) (11) realizaron este tipo de estudios y encontraron que el suero antitrofoblasto de rata producido en conejo, adsorbido con eritrocitos y linfocitos de rata, tenía un potente efecto abortivo sobre ratas embarazadas de una gran variedad de cepas; y que este efecto podía ser completamente eliminado mediante adsorción del suero con células de trofoblasto. Concluyen que este hallazgo refuerza la hipótesis de que existe un antígeno único y altamente específico asociado al trofoblasto.

La observación de que la actividad abortiva del suero antitrofoblástico puede ser eliminada por adsorción con suspensiones puras de células de trofoblasto intactas y viables, sugiere que este antígeno se encuentra presente en la superficie celular. A la luz del hallazgo de que diluciones altas de sueros de conejo con anticuerpos anti-GCH son letales in vitro tanto para células de coriocarcinoma como de trofoblasto, debe considerarse la posibilidad de que el antígeno asociado a las células del trofoblasto puede ser una hormona producida por estas células, o adsorbida del suero por ellas. Puede tratarse también de un receptor a la hormona.

Faulk et al. (1978) (32) estudiaron la existencia de antígenos trofoblásticos en el humano mediante la preparación de sueros antitrofoblasto y de reacciones de inmunofluorescencia. Reportan que este suero, adsorbido con suero normal, reacciona con trofoblasto, células del estroma, endotelio de las vellosidades coriónicas, linfocitos viables y algunas líneas celulares humanas. El suero presentó linfocitotoxicidad, propiedad que se eliminó con la adsor-

ción con leucocitos. Una vez adsorbido el suero conserva su capacidad de reaccionar con trofoblasto y algunas líneas celulares, pero no lo hace con linfocitos, células del estroma y endotelio placentarios.

De acuerdo con esto, los autores definen la existencia de dos categorías de antígenos trofoblásticos presentes en la membrana celular; uno compartido entre el trofoblasto y algunas líneas celulares humanas, designado tentativamente como AT_1 , y otro presente en el trofoblasto y linfocitos, fibroblastos vellosos y endotelio, llamado AT_2 .

5.3.2.3. Antígenos de grupos sanguíneos (16)

Como se señaló anteriormente, Witebsky reporta la ausencia de sustancias de grupo sanguíneo A y B en las vellosidades de la placenta humana. En investigaciones posteriores se ha localizado en el trofoblasto el antígeno del grupo A. Parece, sin embargo, que esta sustancia se encuentra en muy baja concentración en la superficie celular.

Loke y Ballard (1973) (citado ref. 16) encontraron en cultivos de células de trofoblasto una reacción positiva para la prueba mixta de antiglobulina, a pesar de que la reacción en un sistema mixto de aglutinación con eritrocitos en negativa. Los autores interpretan sus resultados en términos de una distribución muy espaciada de antígeno en la superficie celular, lo cual da lugar a que el anticuerpo que se une para formar puentes estables entre los eritrocitos no se encuentre en cantidad suficiente y no se presente hemaglutinación. En cambio, al utilizarse una anti-globulina, ésta facilitó la formación de puentes y la consecuente hemaglutinación.

5.3.3. Mecanismos de supervivencia del trofoblasto (16)

Es evidente que el trofoblasto posee propiedades especiales que le permiten sobrevivir a estados de inmunidad dirigidos específicamente contra él, tanto in situ como en diversas pruebas in vitro. Estas propiedades son interesantes no sólo para la comprensión de la forma en que el trofoblasto actúa como una barrera de protección del producto alogénico, sino también por su importancia en el problema de desarrollo de tumores trofoblásticos y de otro tipo, así como en el rechazo a los injertos.

Además de una ausencia intrínseca de determinantes antigénicos, existen otros mecanismos posibles que pueden actuar y lograr que la expresión antigénica no sea afectiva. Estos incluyen:

1) Maduración progresiva de los antígenos placentarios (11). Los estudios en placentas maduras e inmaduras hacen posible proponer que el cambio aparente en la reactividad de linfocitos maternos a lo largo del embarazo puede atribuirse a la maduración de los antígenos trofoblásticos.

2) Baja densidad antigénica: El trofoblasto posee determinantes antigénicos demasiado espaciados como para unirse con linfocitos, anticuerpos o complemento.

3) Enmascaramiento de la superficie celular mediante agentes tales como mucoproteínas u hormonas sintetizadas localmente.

4) Rasgos topográficos de la superficie celular que dan lugar a la posible agregación de antígenos dentro de los pliegues de la membrana.

5) Pérdida de antígenos: Causada por la inestabilidad de la membrana. Es un fenómeno de "liberación" o penetración similar al que se presenta en ciertas células tumorales.

6) Ausencia de división celular y peculiaridades del ciclo celular asociadas con el grado de poliploidía que existe en muchas formas de trofoblasto, y que se sabe que reduce la expresión de antígenos H2 en algunas líneas celulares de ratón.

7) "Modulación antigénica": Regulación mediante la cual los antígenos pueden no expresarse o dejar de sintetizarse en presencia de sus anticuerpos específicos.

8) Procesos de reparación muy eficientes de las células trofoblásticas que se presentan después del reconocimiento antigénico y los primeros pasos de la lisis inmune.

9) Antígenos compartidos: Reconocimiento de un antígeno compartido por el trofoblasto y los linfocitos que impide la detección de otro antígeno exclusivo del trofoblasto que pudiera ocasionar el rechazo.

Dentro de los mecanismos propuestos para la modificación de la expresión antigénica del trofoblasto son los más profundamente estudiados y de los cuales se tiene alguna evidencia experimental: el que se refiere al enmascaramiento de antígenos, el que analiza la posible liberación rápida de antígenos de histocompatibilidad y una hipótesis reciente sobre el mecanismo de inmunorregulación a que dan lugar los antígenos trofoblásticos compartidos.

5.3.3.1. Enmascaramiento de antígenos por mucoproteínas -
(17)

La primera observación sobre el posible enmascaramiento de antígenos en el trofoblasto fue realizada por Kirby et. al. (1964) (62) en estudios histológicos y con microscopio electrónico realizados en placenta de ratón. Consideraron que el material fibrinoide que recubre la superficie del trofoblasto podía prevenir el reconocimiento de los antígenos que se encontraban en el interior.

La teoría del enmascaramiento antigénico fue estudiada más ampliamente por Currie y Bagshawe (1967) (27) sobre las bases de un estudio de la interacción in vitro entre el trofoblasto humano y linfocitos. Estos investigadores sugieren que la citólisis del trofoblasto humano normal y maligno, en presencia de linfocitos del receptor, es un fenómeno que se observa en cultivos de tejido pero no in vivo. Lo que origina la citólisis in vitro es el hecho de que el recubrimiento fibrinoide que rodea a las células del trofoblasto se elimina durante la tripsinización a que se someten estas células antes de hacer el cultivo.

Indican además que ya que los antígenos de histocompatibilidad son relativamente insolubles, la barrera de la placenta opera, no previniendo la liberación de antígenos hacia la circulación, sino evitando que los linfocitos del receptor realicen un contacto célula-célula con el trofoblasto.

Si el fibrinoide placentario puede enmascarar efectivamente las diferencias de histocompatibilidad ocasionadas por el sistema HLA entre los tejidos materno y fetal, se deduce que los factores antigénicos más débiles pueden ser enmascarados fácilmente por mecanismos similares. Por-

consiguiente, es de considerable interés que se haya encontrado una sialomucina similar al material fibrinoide placentario en la superficie de células malignas y que tal recubrimiento confiera una carga negativa a la superficie celular, lo cual evita el contacto célula-célula.

Posteriormente, Currie, et al. (1968) (28) estudiaron el efecto de la neuraminidasa sobre la capacidad inmunogénica del trofoblasto de ratón. Los experimentos consistieron en la destrucción enzimática de esta capa para determinar la antigenicidad del trofoblasto de ratón y la posible participación del material fibrinoide periplacentario en el enmascaramiento de antígenos. Tabla 10.

Los resultados se presentan en la tabla como "supervivencia epitelial media" puesto que el experimento consistió en tratar ratones CBA primeramente con inyección de células de diverso origen procedentes de ratones A₂G y, a los que posteriormente se les aplicaron injertos de piel procedentes también de animales A₂G. Los ratones que previamente fueron inoculados con células de bazo de la cepa A₂G mostraron una supervivencia epitelial media (promedio de supervivencia del injerto de piel) muy baja; mientras que aquellos animales que recibieron en la inyección solamente medio 199 (controles) presentaron niveles muy altos. Las células de trofoblasto no tratadas indujeron respuestas secundarias a los injertos de piel que no fueron muy evidentes, mientras que el tratamiento con neuraminidasa produjo niveles muy bajos, esto es, una reacción secundaria similar a la inducida por las células de bazo.

Estos resultados indican que el tratamiento con neuraminidasa llevado a cabo en las células de cono ectoplacentario desenmascara la presencia de antígenos de histocompatibilidad y revela que no existe deficiencia intrínseca -

de los mismos en el trofoblasto de ratón. Las células de cono ectoplacentario no constituyen la barrera trofoblástica definitiva, pero parece poco probable que sus propiedades inmunológicas varíen con el desarrollo. En consecuencia, la barrera inmunológica que separa los antígenos fetales de los linfocitos maternos parece ser extracelular. La única estructura conocida que puede llenar estas características es el material fibrinoide periplacentario.

TABLA 10. Efecto del tratamiento de neuraminidasa sobre la capacidad inmunogénica del trofoblasto de ratón.

Inyección intraperitoneal	Porcentaje de supervivencia de injertos epiteliales.						Supervivencia epitelial media
Medio 199	100	100	100	75	50	--	85
Células de cono A ₂ G	0	0	0	0	25	--	5
Cél. de cono ectoplacentario A ₂ G no tratadas	100	100	100	100	95	75	95
Cél. de cono ectoplacentario A ₂ G tratadas con neuraminidasa	0	0	0	0	25	25	10

El desenmascaramiento de los antígenos de histocompatibilidad por neuraminidasa puede indicar la manera en que actúa la barrera extracelular. La neuraminidasa rompe el enlace o-glucosídico entre el ácido N-acetil neuramínico y el amino-azúcar enlazado, esto origina que se remuevan los grupos terminales del ácido de las sialomucoproteínas de la pared celular.

En estudios realizados en placenta humana, Bradbury et al. (1969) (17) señalan que en el tejido ectópico de la placenta existe un engrosamiento significativo de material electrodenso homogéneo que rodea al trofoblasto y que es comparable con la capa fibrinoide descrita para la placenta de ratón. Los estudios histoquímicos han demostrado que esta capa de trofoblasto ectópico humano fija fierro coloidal y, como se indicó anteriormente, debe tratarse de una mucoproteína ácida; probablemente se trata de la mucosustancia altamente sulfatada que revela la histoquímica óptica.

Estos autores sugieren que esta superficie de recubrimiento altamente sulfatada, de la cual se desconoce la acción, puede enmascarar a los antígenos de histocompatibilidad procedentes del feto.

Debe hacerse notar, en lo que se refiere a la composición química de la mucoproteína superficial del trofoblasto, que a pesar de que la del ratón parece contener un ácido siálico (ácido N-acetil neuramínico), existe poca evidencia de que lo mismo suceda en el humano. El término "sialomucina" utilizado en este contexto por varios autores no es suficientemente justificado y las mucinas superficiales, tanto del trofoblasto humano como del de otros mamíferos, requieren de mayor caracterización.

Sin embargo, una investigación posterior y más detallada de trofoblastos humanos normales y patológicos indica que el recubrimiento celular se encuentra en forma de una mucoproteína unida a la membrana y que es muy diferente a los depósitos gruesos de material fibrinoide que son histológicamente demostrables en otras partes de la placenta. Ahora se sabe que el fibrinoide en la unión del trofoblasto con el tejido materno y el recubrimiento de mucoproteína de la

superficie del mismo son hallazgos comunes en la placenta - hemocorial de varias especies. Los reportes que señalan - que las capas de material fibrinoide de la placenta no siempre son continuas, tienen limitada importancia cuando se es tudia el enmascaramiento de los antígenos trofoblásticos, - pues no corresponde a la mucoproteína de la superficie celu lar.

De cualquier manera, a pesar de las proposiciones- contrarias, puede no ser necesario para el trofoblasto en-- contrarse completamente enmascarado pues quizás sea más im-- portante el que exista un nivel bajo de reconocimiento anti génico. Esta posibilidad apoya la hipótesis de la baja den sidad antigénica del trofoblasto que impide, no el reconoci miento, pero si la unión de linfocitos, anticuerpos o com-- plemento.

5.3.3.2. Enmascaramiento de antígenos por hormonas (15,18).

La producción hormonal de la placenta humana (1.2) implica dos categorías: hormonas proteicas y hormonas este roides. Entre las primeras se encuentran gonadotrofina co riónica humana (GCH) y lactógeno placentario humano (LPH) o somatomamotrofina coriónica humana (SCH); entre las segun-- das: estrógenos y progesterona.

Con el tiempo se ha esclarecido el sitio de produc ción de estas hormonas en la placenta. Muchos de los estu dios recientes, particularmente los realizados in vitro con trofoblasto humano y los exámenes histoquímicos de la pla-- centa indican que el citotofoblasto se encuentra involucra do en la secreción de GCH, de acuerdo con Löke (1970) (75). Sin embargo, actualmente parece haberse demostrado que las hormonas proteicas y esteroides se sintetizan en el sinci--

ciotrofoblasto. El hecho de que existan opiniones contrasdictorias al respecto puede deberse a que las técnicas utilizadas son incapaces de distinguir entre los sitios de producción y los de simple almacenamiento de las hormonas; o quizás, en vista a la información más reciente sobre el sin ciotrofoblasto, estas técnicas revelan simplemente la localización de la hormona en estados celulares transitorios.

Las altas concentraciones hormonales en el sitio de su producción o almacenamiento ha dado lugar a que se señale su posible intervención como factores enmascaradores de antígenos presentes en el trofoblasto.

Los datos reportados a este respecto se limitan - prácticamente a la GCH (1, 49, 75) y a la progesterona (18, 106).

Gonadotrofina coriónica humana.

La función precisa de la GCH durante el embarazo - no es todavía muy clara, aunque se han hecho especulaciones sobre su capacidad de estimular la secreción placentaria de esteroides y su participación en la función endócrina fetal.

Adcock (1973) (1) propone la hipótesis de que la gonadotrofina coriónica humana es una glucoproteína cuya - porción de carbohidratos constituye el 31.1% del peso total de la molécula e indica que ésta puede representar un antígeno de superficie celular en el trofoblasto, por analogía con los hechos bien conocidos de que algunas glucoproteínas en la saliva son transportadoras de los antígenos de grupo-ABO. Si este fuera el caso, entonces las altas concentraciones de GCH que circundan el trofoblasto puede enmascarar la presencia de antígenos HLA y de esta forma evitar el re-

chazo del trofoblasto por los linfocitos maternos.

Lactógeno placentario humano. (LPH)

El LPH es una hormona de naturaleza glucoproteica con peso molecular de 22 000, que se relaciona inmunológicamente con la hormona de crecimiento. Es secretada en forma estable que va en aumento durante la gestación y se ha localizado principalmente en el sincitiotrofoblasto. Sin embargo, más que una función enmascaradora se le ha asociado (Gusdon et al., 1970) (44) la de antígeno que ocasiona la formación de anticuerpos bloqueadores dando lugar a un fenómeno de facilitación.

Progesterona

Los altos niveles de progesterona circulantes en la unidad feto-placentaria durante la gestación humana sugieren que esta hormona pueda tener una función importante en este sitio, además de actuar como precursor en la biosíntesis de esteroides. En referencia a este hecho, se estudió la distribución intracelular de la progesterona en tejidos de esta unidad feto-placentaria para determinar si esta hormona se encontraba asociada preferentemente con alguna fracción subcelular (Smith y Brush, 1971) (106). La proporción relativa de progesterona en la fracción microsomal es significativamente mayor que en las otras fracciones, lo cual sugiere su asociación con las proteínas membranales.

Brush y Smith (1974) (18) emuncian la posibilidad de que exista alguna relación entre la tolerancia inmunológica de la madre y los altos niveles de progesterona en la unidad feto-placentaria. Esto es consistente con la hipóte

sis de que la progesterona se encuentra asociada con los factores de reconocimiento celular en la superficie externa de las células del trofoblasto ocasionando posiblemente el enmascaramiento de los antígenos de histocompatibilidad.

A todas estas hormonas se les ha asociado además un papel inmunosupresor. Este efecto es ejercido sobre la competencia inmunológica de la madre pues la producción hormonal de la placenta es vertida al torrente sanguíneo materno. Este efecto se estudiará más adelante (6.2.2.3.).

5.3.3.3. Liberación rápida de antígenos de las células del trofoblasto.

Alexander (1974) (4) apoya con sus experimentos en células tumorales la hipótesis de Currie y Sime que indica que las células del embrión y del feto difieren de las del adulto en que liberan a gran velocidad antígenos de histocompatibilidad de su superficie. Si este fuera el caso durante la gestación humana, debieran encontrarse en la circulación materna y en la fetal antígenos de histocompatibilidad libres o formando complejos antígeno-anticuerpo.

Los experimentos que intentan demostrar esta hipótesis no son muy conclusivos pues tanto in vivo como in vitro las células embrionarias se diferencian muy rápidamente. A pesar de esto, los experimentos preliminares de Alexander parecen prometedores.

En experimentos anteriores a éstos, Currie ha demostrado que la hembra de ratón embarazada rechaza injertos de células tumorales procedentes de la cepa de su pareja en mucho mayor tiempo que el que le toma rechazar injertos de cepas con las cuales nunca ha estado en contacto. Este he-

cho puede explicarse por la liberación de antígenos por parte del feto, ya que el tamaño de la molécula de los antígenos de histocompatibilidad es suficientemente pequeño como para pasar a través de la placenta hacia la circulación materna y originar en la madre un fenómeno de tolerancia.

Cualquiera que sea el mecanismo que se lleve a cabo, es evidente que el proceso de liberación antigénica debe encontrarse muy desarrollado en el sistema feto-placentario y que puede encontrarse relacionado con los procesos fisiológicos presentes en las células fetales pero no en las del adulto. De forma similar, una célula que ha sufrido una transformación maligna debe adquirir la capacidad de liberación si se va a manifestar como tumor.

Alexander sugiere que la célula maligna imita los mecanismos de escape o liberación que se desarrollan en las células del trofoblasto. De esta forma, al ser liberados los antígenos rápidamente, tanto las células del trofoblasto como del tumor, aparecen ante el receptor materno como material prácticamente no antigénico.

5.3.3.4. Antígenos trofoblásticos compartidos.

Recientemente, Faulk et al. (1979) (32) proponen una nueva hipótesis en referencia a la expresión antigénica del trofoblasto y a la supervivencia de éste. Estudiaron membranas de trofoblasto y su reacción por inmunofluorescencia con sueros heterólogos anti-trofoblasto y concluyen que los antígenos trofoblásticos (AT) pueden clasificarse en dos grupos; uno compartido entre el trofoblasto y algunas líneas celulares humanas (AT₁) y otro presente en el trofoblasto y en células mononucleares de sangre periférica humana normal, leucocitos y vasos del endotelio placentario (AT₂).

Los autores proponen que el embarazo humano normal involucra una respuesta inmune materna al antígeno AT_2 que presenta reacción cruzada con linfocitos. Se espera que los anticuerpos formados se unan a los antígenos trofoblásticos (AT_2) presentes en la placenta normal. El fundamento para esta proposición proviene de dos evidencias:

Primera: los anticuerpos de origen materno que reconocen y bloquean las funciones de algunos linfocitos pueden eluirse de placentas tanto murinas como humanas (30).

Segunda, se han identificado en suero materno anticuerpos bloqueadores contra linfocitos y similares (99). A pesar de que estos anticuerpos bloquean ciertas respuestas de linfocitos in vitro, su función in vivo no se ha establecido.

Tradicionalmente, se considera que las madres son tolerantes al homoinjerto placentario. Los autores sugieren que la tolerancia es ocasionada por una falla de respuesta efectiva a AT_1 . Esto teóricamente es posible si se origina una respuesta con formación de anticuerpos al AT_2 , la cual sea capaz de inhibir ya sea el reconocimiento o la citotoxicidad al AT_1 .

El sistema propuesto consiste en suponer la existencia de una asociación transportador-hapteno en donde el AT_2 , antígeno reconocido por la madre como propio, que presenta reacción cruzada con los linfocitos, actúa como hapteno y el AT_1 de asociación oncofetal y que es extraño para la madre, es el transportador (carrier). Esto puede explicar la presencia de un anticuerpo con especificidad cruzada para antígenos presentes en los tejidos del receptor pero tiene la gran desventaja teórica de la posible generación de inmunidad celular a AT_1 .

Sin embargo, la necesidad de cooperación de células T transportadoras en un sistema transportador-hapteno, puede ser circunscrita a la estimulación alogénica, dando lugar a que las células B antígeno-reactivas se encuentren presentes en el receptor y que se induzca una reacción injerto contra huésped. El caso más extremo de este fenómeno son los tumores trofoblásticos.

La mujer embarazada posee linfocitos B antígeno reactivos, esto es susceptibles de reaccionar, contra los antígenos del trofoblasto; por otro lado, está en contacto con esta membrana alogénica a partir de la implantación. De acuerdo con esto, los autores sugieren que la producción de anticuerpos contra AT_2 en el embarazo normal, es el resultado de la estimulación ocasionada por las células alogénicas de origen trofoblástico sobre las células maternas AT_2 -reactivas. Proponen que la función de estos anticuerpos es bloquear ya sea el reconocimiento o la citotoxicidad del AT_1 . Sin embargo, queda aún por establecer el papel de las células supresoras y auxiliares en esta reacción.

Si falla el efecto alogénico, esto es el reconocimiento de AT_2 y la respuesta, se presenta el reconocimiento de AT_1 , la reacción de rechazo que puede terminar en el aborto.

6. LA MADRE

Entre todas las hipótesis que se han establecido - en torno al enigma del embarazo humano y que intentan explicar el fenómeno proponiendo una alteración en el sistema inmunológico materno, la teoría más antigua sugiere que el útero es un sitio inmunológicamente privilegiado. Sin embargo, se han considerado también hechos importantes como son: el estado inmunológico general de la madre durante el embarazo, la aparición de tolerancia, la presencia de factores de diversa índole que la facilitan, el desarrollo del fenómeno de facilitación inmunológica, teorías todas ellas con amplia fundamentación experimental (10, 13).

6.1. El útero como sitio inmunológicamente privilegiado.

Existen en el organismo humano ciertos sitios "privilegiados" en los cuales los injertos de origen extraño pueden adquirir abastecimiento sanguíneo y permanecer aún por un largo período in situ exentos del proceso de rechazo. Más aún, tales sitios pueden ser creados por procedimientos experimentales que privan al sitio en donde se intenta colocar el injerto de la circulación linfática, estos, se interfiere el arco eferente del reflejo inmunológico. Una gran cantidad de evidencias circunstanciales de su importancia hacen difícil suponer que cualquier tipo de estado privilegiado en el medio uterino pueda contribuir al desarrollo del feto en su carácter de homoinjerto. Se han realizado varios estudios para dilucidar de manera específica las propiedades que presenta el útero como sitio apto para aceptar injertos tanto de tejido íntegro como de células de varios tipos y de origen homólogo y heterólogo (10, 12, 14).

Schlesinger (1962) (citado en ref. 10) estudió el posible estado privilegiado del útero implantando pequeños injertos de tumores en los cuernos uterinos de ratas y ratones. Encontró que si los injertos eran genéticamente compatibles, se desarrollaban con éxito, pero sobrevivían un tiempo relativamente corto en huéspedes normales y eran rechazados de una manera acelerada del útero de huéspedes específicamente sensibilizados sin importar si se encontraban embarazadas, no embarazadas o pseudoembarazadas. Desafortunadamente el diseño de este experimento no permitía excluir la posibilidad de que los homoinjertos de tumores pudieran sobrepasar los límites anatómicos del útero penetrando en el miometrio.

Posteriormente, Poppa et al. (1964) (citado ref. 10) demostraron que los homoinjertos de un tejido normal no invasivo como es el paratiroideo transplantado al útero de ratas paratiroidectomizadas pseudoembarazadas y no embarazadas era constantemente rechazado dentro de los primeros veinte días posteriores al trasplante. Esto indica que, en lo que se refiere a células homólogas de tejido embrionario, la inmunidad al trasplante en el ambiente uterino puede provocarse y expresarse. Sin embargo, Kirby (1968) (72) objetó estos hallazgos refutándolos con la hipótesis que dice que, cuando menos en lo que se refiere a la implantación local, existe un fenómeno de sitio privilegiado, señalando que los injertos de paratoroides estudiados por Poppa et al. eran incapaces de provocar reacciones deciduales típicas de la implantación del óvulo fecundado.

Beer y Billingham (1970) (9,10) han desarrollado técnicas simples para colocar pequeños injertos cilíndricos de piel preparados a partir de colas de rata o de suspensiones monodispersas de células de origen epidérmico, en contacto íntimo con la superficie del endometrio uterino com--

pletamente intacta, simulando así de una manera relativamente tosca, la implantación de un blastocisto. Los estudios realizados con estos injertos han ayudado a evaluar la receptabilidad del útero a los injertos. La incidencia de aceptación y supervivencia indefinida de injertos de piel genéticamente compatibles en el endometrio uterino se aproxima al 100% siempre que se inyecten estrógenos exógenos en el día del trasplante. Sin embargo, en ratas no tratadas con estrógenos los injertos no pudieron implantarse y fueron eliminados a través de la vagina del huésped dentro de las primeras 48 horas posteriores al trasplante.

Los resultados de varios experimentos indican que la influencia fundamental de los estrógenos se ejerce sobre el útero, más que sobre el injerto de piel, pero la forma en la cual los estrógenos afectan el ambiente uterino para permitir la implantación de un injerto sobre su superficie completamente cubierta por el epitelio, no se conoce con claridad.

En ausencia de estrógenos exógenos, los injertos de piel insertados en el útero de ratas previamente apareadas con 4-5 días de anticipación, rápidamente se implantan y no interfieren con la supervivencia ni el continuo desarrollo de los productos. Sin embargo, el momento de aplicación del trasplante en relación al del apareamiento interfiere con el sitio en el cual se implanta el injerto de piel con referencia al sitio de implantación de los embriones.

Los diferentes hallazgos experimentales que se encuentran en la tabla 11, son consistentes con la hipótesis que indica que el ambiente hormonal inmediato a la implantación incluye la presencia de estrógenos que es esencial para que cualquier injerto uterino pueda implantarse, ya sea

éste un blastocisto o el placebo que constituye un injerto de piel o una suspensión de células de epidermis.

TABLA 11. Influencia de varios tratamientos en ratas hué-- ped en referencia a la aceptación de injertos de piel intrauterinos libres. (10)

Grupo exper.	Núm. anim.	Tratamiento	Implantaciones	
			Núm.	%
1	50	50 µg. de estrógeno	48/50	96
2	24	Sin tratamiento	2/24	8
3	6	Ovariectomía bilateral	0/6	0
4	12	Ovariectomía bilateral y 50 µg. de estrógeno	12/12	100
5	24	Embarazo de 4-5 días-- anterior a la implanta ción.	24/24	100

Al inocular suspensiones de células isólogas de epidermis en la cavidad uterina de ratas tratadas con estrógenos, se encontró hacia el décimosegundo día de la intervención, la presencia de numerosos focos pequeños de proliferación de epidermis. Estas placas de epidermis escamosa se distribuyen longitudinalmente en la superficie endometrial en sitios análogos a los de la implantación de productos, lo cual sugiere que las células de epidermis se implantan solamente en la superficie uterina en sitios circunscritos y determinados en número, que normalmente recibirían blastocistos. De la misma forma en que los injertos de piel no se implantan, tampoco sucede con injertos monodispersos de células de epidermis colocados en ratas vírgenes no tratadas.

Beer et al. (1971) (10) realizaron estudios inser-

tando de manera atraumática injertos de piel de donadores pertenecientes a la capa Lewis dentro del útero de huéspedes cepa Fisher vírgenes y tratadas con estrógenos. Los injertos se implantaron rápidamente pero fueron destruidos de la misma forma acelerada que como sucede con homoinjertos similares transplantados en forma ortotópica en huéspedes control, con un tiempo medio de supervivencia de alrededor de once días. Sin embargo, cuando fueron transplantados homoinjertos de piel Lewis a úteros de hembras Fisher que se encontraban en el período de preimplantación de una gestación consecuencia de apareamiento con machos de la misma cepa, los injertos disfrutaron de una supervivencia prolongada en forma altamente significativa, hasta el momento del parto en la mayoría de los casos.

Los injertos transplantados cuatro días después de un apareamiento fecundo, por ejemplo, dieron evidencia de viabilidad cuando fueron removidos para estudios histológicos justamente antes del parto, generalmente después de haber resido en el huésped por 17 días. Sin embargo, en ninguno de los casos el embarazo prolongó la supervivencia de homoinjertos de piel similares colocados en el lomo de otros huéspedes también durante el estado de preimplantación del óvulo fecundado. Fig. 5.

Esta prolongación de la supervivencia de los injertos intrauterinos de piel en huéspedes embarazadas puede deberse al tejido decidual, que se desarrolla en el útero y está en contacto con el producto al implantarse, lo cual interfiere con el desarrollo de la respuesta inmunológica del huésped; esto es, interfiere con el arco eferente del reflejo inmunológico.

Sin embargo, se ha demostrado que el tejido decidual es incapaz de conferir protección alguna a los injer-

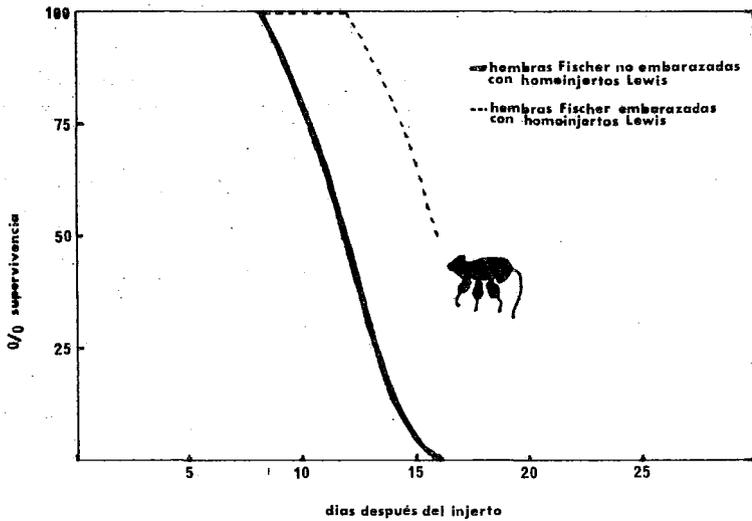


FIG. 5 SUPERVIVENCIA DE HOMOIJERTOS DE PIEL LEWIS EN UTEROS DE HEMBRAS FISCHER EMBARAZADAS Y NO EMBARAZADAS (10)

tos en el caso de que el huésped se encuentre presensibilizado. Esto se demostró por la destrucción acelerada de injertos de piel Lewis en el útero de hembras Fisher embarazadas que habían sido previamente inmunizadas contra los antígenos de histocompatibilidad Lewis y por el hecho de que los homoinjertos intrauterinos residentes en el útero gravido de un huésped tolerante pueden ser rápidamente eliminados durante el embarazo por la transferencia de inmunidad pasiva con células linfoides sensibilizadas.

Ahora bien, como sucede con homoinjertos colocados en sitios muy vascularizados del cuerpo, la exposición intrauterina de ratas a homoinjertos de piel origina un sorprendente crecimiento y aumento de peso (por un factor cercano a tres) de los nódulos para-aórticos linfáticos de drenaje. El hecho de que esta linfadenopatía es inmunológicamente específica se demuestra pues los injertos inmunológicamente compatibles que no la originan.

Una hipertrofia similar de los nódulos de drenaje fue observada por Beer et al. (1971) (10) en el útero de ratas que gestaban fetos genéticamente diferentes, el crecimiento alcanza un máximo alrededor del décimoctavo día de gestación. Ya que no se encuentra asociada ninguna linfadenopatía en grado significativo en gestaciones heteroespecíficas, parece razonable atribuir el crecimiento de los nódulos a la estimulación por antígenos de histocompatibilidad de origen fetal, los cuales de ninguna manera alcanzan los linfáticos que drenan el útero materno.

A pesar de que esta hipertrofia de los linfáticos sucede durante la gestación, es similar a la que se encuentra después de la colocación de injertos de piel de constitución genéticamente similar dentro del útero, existe una diferencia funcional muy clara entre ambos fenómenos. Por-

razones hasta ahora desconocidas, mientras que los homoinjertos intrauterinos de piel son altamente efectivos en evocar la inmunidad a los trasplantes, los fetos genéticamente diferentes son totalmente incapaces en lo que a esto se refiere, aunque pueden ocasionar la formación de anticuerpos humorales en la madre y provocar también la respuesta celular.

Este fenómeno de crecimiento de los nódulos linfáticos que drenan los cuernos uterinos durante embarazos heteroespecíficos se ha observado en ratas, ratones y hamsters y, basándose en muy pocas observaciones, se ha reportado también en el humano.

Mediante estudios comparativos se ha demostrado que las suspensiones de células linfoides homólogas introducidas a la cavidad uterina de ratas vírgenes son igualmente efectivas para provocar sensibilidad a homoinjertos que las inoculadas por vías de sensibilización convencionales. Un número tan pequeño como 3000-4000 células de nódulo linfático procedentes de un animal de la cepa Lewis inoculadas dentro del cuerno uterino de una hembra Fisher vírgen y madura originan un incremento de tres a cuatro veces el peso de los nódulos para-aórticos regionales. Sin embargo, se necesita un inóculo de 500,000 células para provocar un estado de inmunidad detectable en términos de un rechazo acelerado a un homoinjerto de piel colocado por segunda vez en el mismo huésped.

Si se ponen en contacto ratas que han sido sensibilizadas primariamente contra antígenos de histocompatibilidad extraños mediante la inoculación intrauterina con linfocitos homólogos, con inóculos similares colocados en el mismo cuerno uterino, el órgano inoculado sufre un rápido crecimiento y se encuentra visiblemente inflamado. Este hecho

no puede provocarse en el útero de ratas previamente sensibilizadas con homoinjertos de piel colocados en forma ortotópica o por células linfoides inoculadas por otra vía que no sea la intrauterina. Una interpretación provisional de este fenómeno es que se debe a la pronta reactivación de células de memoria inmunológica que han persistido en el endometrio uterino y en el estroma después de la sensibilización intrauterina inicial. No obstante una preparación endocrinológica apropiada del huésped, los homoinjertos de piel introducidos en el ambiente uterino específicamente sensibilizado si se implantan lo hacen en forma débil y transitoria.

Ante todas estas evidencias podemos concluir que, cuando menos en las ratas, el tejido decidua juega un papel menor al asegurar el éxito del feto en su comportamiento como homoinjerto. Sin embargo, como se ha establecido, el estado endocrinológico de la madre, sobre todo en lo referente al medio uterino, es muy importante.

6.2. Estado inmunológico de la madre durante el embarazo.

6.2.1. Inmunidad humoral (46)

Gudson (1969) (43) realizó un estudio para determinar los niveles séricos de inmunoglobulinas en la mujer embarazada y encontró los siguientes datos:

La concentración sérica promedio de IgG en la madre, determinada en 175 muestras obtenidas en todas las etapas de la gestación fue de 1,381 mg/100 ml. El promedio durante cada una de las etapas de la gestación se encuentran en la figura 6.

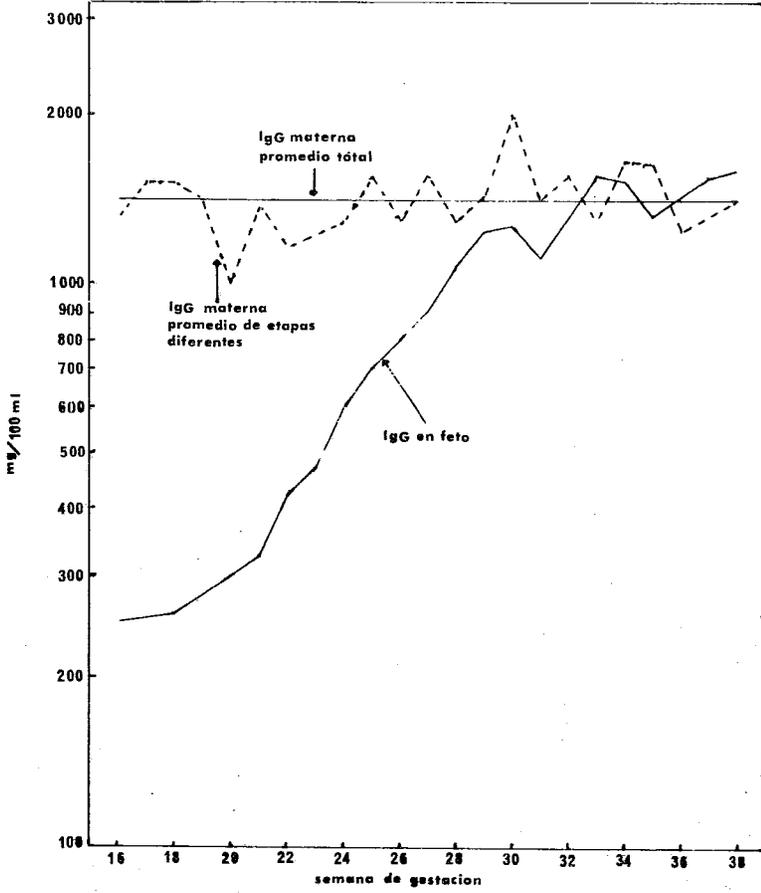


FIG. 6 NIVELES MATERNO Y FETAL DE IgG EN SUERO (43)

Los niveles séricos fetales de IgG (\pm D.S.). se encuentran también en la figura 6 la cual muestra un incremento gradual durante los primeros dos trimestres del embarazo, pero hacia la semana 32 de gestación los niveles fetales y maternos coinciden. Durante las siete últimas semanas de embarazo, los niveles maternos y fetales continuando siendo aproximadamente iguales, con promedios fetales ligeramente más altos. La figura 6 muestra solamente las concentraciones séricas de IgG hasta la semana 38 de gestación, pero observaciones posteriores a este límite no presentan desviación alguna del patrón general considerado.

Los niveles maternos de IgA muestran una muy ligera variación en el curso del embarazo y el valor encontrado utilizando los datos obtenidos en todas las muestras maternas fue de 189 ± 90 mg/100 ml.

Las concentraciones séricas de IgM materna también resultaron ser relativamente estables a través de todo el embarazo, el valor encontrado fue de 124 ± 73.3 mg/100 ml. Los valores promedio y las desviaciones estándar de los niveles séricos maternos de inmunoglobulinas se encuentran en la tabla 12.

TABLA 12. Niveles normales de inmunoglobulinas en el suero materno (mg/100 ml) (43)

	IgG	IgA	IgM
Promedio \pm	1,381	189	124
2 D.S.	499	90	74

Por otro lado, existen datos que indican que el embarazo tiene como resultado un aumento en la capacidad de sintetizar anticuerpos. Jackson, estudiando la anafilaxis, se encontró que los niveles más altos de anticuerpos ocu-

rren en las conejas embarazadas. Posteriormente, Mitchell-
et al. (citado en ref. 43) han demostrado que las mujeres -
embarazadas presentan títulos más altos de anticuerpos con-
tra E. coli que los datos reportados para sujetos no embara-
zadas.

Los datos de inmunoglobulinas maternas postparto -
son también de interés, aunque las determinaciones reporta-
das son pocas. Se estudiaron (Gudson, 1969) (43) siete mu-
jeres y las concentraciones de IgA e IgG permanecen en los-
niveles anteriores al parto durante los tres días en los -
cuales se hicieron las cuantificaciones, pero cinco de las-
siete mujeres estudiadas presentaron niveles de IgM más ele-
vados. Los resultados se muestran en la tabla 13. Este ha-
llazgo tiene un interés particular en relación al hecho de-
que se han descrito antígenos humanos específicos del em- -
brión. Es posible que el incremento de la IgM sea una mani-
festación de que se ha removido el órgano "blanco", el fe--
to, aunque no sería prudente plantear esta conclusión en -
vista de los datos existentes que son tan limitados.

TABLA 13. Niveles de IgM en el suero materno durante el par-
to comparados con los datos post-parto (mg/100 ml)
en siete casos. (43)

Caso	Día del parto	Días después del parto		
		1	2	3
1	49	49	68	92
2	180	200	230	262
3	58	77	123	129
4	200	200	242	266
5	58	57	98	120
6	147	152	154	150
7	120	112	132	128

Existe muy poca información sobre los niveles de - IgD e IgE durante el embarazo. Klapper y Mendenhall (1971), Studd (1971) y Gudson y Princharde (1972) (citados en referencia 43) han reportado un incremento significativo en las concentraciones séricas de IgD al término del embarazo, en contraste con los niveles presentes en mujeres no embarazadas. En el último estudio enunciado los niveles promedio de IgD al término del embarazo fueron de 8.5 mg/100 ml. mientras que en mujeres no embarazadas y en aquellas que se encuentran en los primeros dos trimestres del embarazo este valor fue de 3.3 mg/100 ml. El significado de la elevación gestacional de IgD, así como la función de este tipo de anticuerpos son inciertos. Se ha sugerido que se encuentran involucrados en el proceso de facilitación inmunológica, lo cual puede tener mucha importancia.

6.2.1.1. Anticuerpos citóxicos contra los antígenos de histocompatibilidad:

En 1958, se demostró por primera vez, en el suero de mujeres embarazadas, la presencia de factores que aglutinaban los leucocitos fetales (van Rood et al., 1958; Payne y Rolfs, 1958) (citada referencia 19). Posteriormente se encontró que estas citotoxinas maternas eran reactivas contra los antígenos de histocompatibilidad (HLA) presentes en los leucocitos fetales, y que tenían un origen paterno. Se conoce también que estas citotoxinas son principalmente - gammaglobulinas IgG las cuales tienen la capacidad de atravesar placenta.

Terasaki et al. (1970) (117) realizaron estudios para determinar la incidencia de anticuerpos citotóxicos en -

mujeres embarazadas. Las pruebas demostraron que treinta - hombres normales, y veinte mujeres nulíparas no poseían citotoxinas, mientras que se encontró un aumento progresivo - en la cantidad de las mismas en mujeres embarazadas con relación al número de embarazos. Los resultados se muestran en la tabla 14.

Cuatro de las 24 mujeres estudiadas (16.7%) que se encontraban en su primer embarazo desarrollaron anticuerpos citotóxicos. Estos anticuerpos HLA se encuentran presentes en número cada vez mayor en mujeres que han tenido dos - (23.6%), tres (36%) y cuatro (44.5%) embarazos. Alrededor del cuarto embarazo los valores permanecen prácticamente - constantes.

Los datos reportados por Burke y Johansen (19) son ligeramente inferiores. Entre las primigrávidas la incidencia fue del 10%, elevándose a 17% en el segundo embarazo y a 22% a partir del tercero, siendo los incrementos significativos sólo hasta el segundo embarazo.

TABLA 14 Presencia de anticuerpos citotóxicos en múltiparas (19).

Num. emba-razos	Núm. mu- jeres	Num. muje- res c/Ac	Num. mujeres c/Ac proba- bles	Num. muje s/Ac.	% muje c/Ac.
0	20	0	2	18	0.0
1	24	4	4	16	16.7
2	106	25	23	58	23.6
3	89	32	19	38	36.0
4	110	49	14	47	44.5
5	95	41	15	39	43.2
6	46	29	3	14	63.0
7	44	19	8	17	43.2
8	27	16	1	10	59.3
9	33	16	4	13	48.5
Total	594	231	93	270	

Schröder et al. (1974) (101) cuantificaron también la producción de anticuerpos citotóxicos. De las 85 muestras de suero colectadas entre las 2 y 48 horas postparto, 15 de ellas contenían anticuerpos linfocitotóxicos (18%). Treinta de las madres fueron sometidas a pruebas repetidas entre la primera semana y los catorce meses posteriores al parto. Aproximadamente seis meses después del parto, cuatro de ellas se encontraban produciendo anticuerpos no detectados en el momento del parto, cinco mujeres que produjeron anticuerpos en una etapa primaria permanecían sintetizándolos y dos madres habían dejado de producirlos. De acuerdo con esto, la evidencia de inmunización se encontró en 19 de las 85 primíparas (22%), y pudo haberse encontrado quizás más frecuentemente si se hubiera seguido la pista de las otras 55 madres.

Los mecanismos mediante los cuales se origina la formación de anticuerpos HLA se desconocen con exactitud. La isoimmunización de tipo Rhesus, es consecuencia del paso transplacentario de eritrocitos que sobreviven en la circulación materna en caso de no ser destruidos por las hemolisinas anti-A y anti-B normalmente presentes. Por consiguiente, la isoimmunización de este tipo es poco común en las primigrávidas y, aunque puede traer como consecuencia el aborto, sucede más frecuentemente después del parto a término. En contraste con esto, los anticuerpos HLA aparecen frecuentemente durante la segunda mitad del primer embarazo. Por analogía con la situación Rhesus, podría suponerse que el portador más probable de los antígenos HLA pudieran ser los leucocitos que cruzan la placenta durante un sangrado transplacentario o simplemente por diapedesis. El paso de células trofoblásticas a la circulación materna pudiera ser un mecanismo alternativo.

Una tercera posibilidad considera que los antígenos liberados en el suero pueden ser los responsables de la inmunización. Van Rood et al. (1970) (citado ref. 19) han mostrado evidencia de que esto sucede así, mientras que trabajos recientes de Aster et al. (1973) (citado ref. 19) reportan que hasta un 10% de los antígenos HLA presentes en la sangre se encuentran en la fracción lipoproteica.

La determinación de que los anticuerpos HLA se encuentran involucrados entre los diversos factores que dan lugar a un aborto y a anomalías congénitas requiere aún de mucho estudio. Sin embargo, una proporción significativamente mayor de madres con anticuerpos HLA tienen niños normales, en relación a aquellas que no los tienen.

La cantidad de anticuerpos que se forman durante un embarazo no se encuentra aumentada significativamente si

ha existido un aborto previo. Cuando se compara con los productos de embarazos a término, el feto abortado parece expresar un efecto antigénico insignificante. La razón de esto aún no se ha establecido. Puede ser que el estímulo antigénico no sea apreciable hasta la segunda mitad del embarazo. Alternativamente, pudiera ser que los anticuerpos detectables aparezcan sólo después de una prolongada exposición al antígeno; en este caso, las mujeres que han sufrido varios abortos quizás pueden formar anticuerpos tan fácilmente como aquéllas que han tenido embarazos a término.

Schröder et al. (1974) (101) estudiaron la correlación existente entre la producción de anticuerpos y la ausencia de células fetales en la madre. En cuarenta y seis madres que tuvieron hijos varones, se determinó la presencia tanto de anticuerpos HLA como de leucocitos procedentes del feto varón. La tabla 15 muestra que en cuatro de las ocho productoras primarias de anticuerpos (50%) las células fetales se encontraban ausentes, mientras que solamente seis de las treinta y seis madres que no produjeron anticuerpos (17%) se encontraban libres de células extrañas.

TABLA 15. Células fetales en sangre materna después del parto en relación con la presencia de anticuerpos HLA en el suero materno durante el parto.
(101)

Células fetales	Madres c/Ac	Madres s/Ac	Total
Presentes	4 (6)	30 (28)	34 (75%)
Ausentes	4	6	10 (25%)
Total	8 (10)	36 (34)	44 (100%)

No sólo se encontró una correlación entre la presencia de anticuerpos y la ausencia total de células fetales, sino que entre las madres que poseían células fetales-circulantes, estas células extrañas se encontraban en menor número en aquéllas que producían anticuerpos (Tabla 16). - Estas diferencias eran ya notables en el momento del parto pero se hicieron más evidentes después del mismo.

La diferencia en los datos de mujeres con y sin anticuerpos en relación a la presencia o ausencia de células-fetales no es estadísticamente significativa.

TABLA 16. Correlación entre la presencia de anticuerpos citotóxicos HLA en el suero materno y la permanencia de linfocitos fetales en la sangre materna.
(101)

Anticuerpos	En el parto			Un mes después del parto		
	madres	Cél. Y/ linf. T	%	madres	Cél.Y/ linf. T	%
Presentes	8	12/39000	0.0307	7	4/33000	0.0121
Ausentes	36	93/172100	0.0540	10	16/48000	0.0333

Estos resultados apoyan la teoría que indica que los anticuerpos citotóxicos juegan un papel importante en el mantenimiento de la integridad materna durante el embarazo. Las isoaglutininas ABO pueden quizás contribuir a la eliminación de las células fetales. La proporción de niños ABO-incompatibles y compatibles es cercana a 1:2 para todos los nacimientos. La proporción fue de 4:14 entre los 18 madres e hijos estudiados en donde persistieron células fetales en la sangre materna. Sin embargo, los pocos datos -

existentes impiden llegar a cualquier conclusión.

El hecho de la asociación aparente entre la ausencia de leucocitos fetales y la presencia de anticuerpos HLA maternos dirigidos contra antígenos paternos presentes en la madre, sugiere la presencia de un mecanismo inmunológico. Ya que las células fetales atraviesan la placenta durante todos los embarazos, la ausencia de las células fetales, no obstante la ausencia de anticuerpos citotóxicos, puede ser el reflejo de una operación de inmunidad celular.

Tiilikainen et al. (1974) (118) realizaron pruebas cruzadas entre sueros maternos y linfocitos fetales en 61 pares madre-hijo (Tabla 17). De estas pruebas 55 fueron negativas. Entre los sueros maternos que contenían anticuerpos, los primeros seis no fueron nocivos para las células fetales recientemente obtenidas. Se encontró efecto citotóxico en cinco de las siete muestras restantes que contenían anticuerpos al ser probadas con células fetales incubadas durante la noche en condiciones de cultivo de tejidos.

Se obtuvo una segunda muestra de sangre en el quinto día de vida de uno de los niños estudiados. Al realizar se la prueba de citotoxicidad los anticuerpos maternos destruyen a los linfocitos casi inmediatamente, en contraste con lo que había sucedido con los linfocitos procedentes del cordón obtenidos en el momento del nacimiento.

TABLA 17. Efecto de los anticuerpos maternos sobre las células inmunogénicas en pruebas cruzadas. (117)

Ac. Maternos citotóxicos	Sangre cordón fresca ^o	Sangre cordón incuba da	Niño prueba día - 5 ^{oo}	Células paternas	Núm. total de madres
Presentes en el parto	0/6	5/7	1/1	6/6	13
Ausentes en- el parto, pre- sentes des- pués	0/3 ---	--- ---	--- ---	0/4 4/4	4 4
No detectados	0/28	0/25	---	0/16	51
Total de madres		61		26	68

^o Núm. de pruebas positivas/Núm. total de muestras de linfocitos antigénicos.

^{oo} Sangre de un lactante en el 5o. día después del nacimiento.

Siempre que la madre produce anticuerpos citotóxicos las células paternas se ven afectadas al máximo.

Estos experimentos parecen indicar que en la mayoría de los casos las células fetales fueron de alguna manera protegidas en contra de los efectos citotóxicos de los anticuerpos maternos; debido posiblemente a que los antígenos en el feto se encuentran enmascarados.

La expresión de antígenos en los linfocitos es di

námico, las pruebas in vitro han demostrado fenómenos de re distribución (capping), liberación y ciclos de síntesis en los antígenos, entre otras. La recuperación de la expresión antigénica original parece presentarse cuando las células son simplemente transferidas a un medio fresco y mantenidas en condiciones de cultivo de tejidos por algunas horas. Al realizar esta recuperación de los linfocitos procedentes del cordón se encontró que presentaron mayor expresión antigénica desde las primeras horas de incubación.

La exposición de la madre a los antígenos de histo compatibilidad del producto, que generalmente son incompatibles, parece ser un fenómeno general, aunque la respuesta que se suscita no es siempre demostrable. Por otro lado, ni el número ni la especificidad de los antígenos HLA fetales parecen importantes para inducir la formación de linfo-citotoxinas.

Tiilikainen y sus colaboradores sugieren también que en algunas madres productoras primarias de anticuerpos citotóxicos éstos pueden pasar a través de la placenta hacia el feto, dañando las células fetales en la sangre del cordón. Este daño, sin embargo, parece encontrarse compensado con la rápida división celular que presentan los linfocitos. Sin embargo, Tongio et al. (1975) (120) señalan que los anticuerpos citotóxicos maternos que se originan durante un embarazo normal no se encuentran presentes en la sangre del cordón, mientras que los anticuerpos originados por una inmunización diferente al embarazo normal (transfusión o embarazo anterior con un haplotipo paterno diferente) sí se encuentran presentes en la sangre del cordón umbilical.

La hipótesis de Tongio sugiere que los anticuerpos maternos inducidos durante el embarazo son absorbidos, ya -

sea por antígenos placentarios, hipótesis apoyada por Jeannet (1977) (56), o por las células del infante presentes en la sangre materna. Cualquiera que sea el mecanismo elegido para explicar este hecho, es evidente que el proceso implica de igual manera a los anticuerpos HLA del primer y del segundo loci, a aquéllos dirigidos contra el antígeno principal o a los inducidos por una reacción cruzada.

Intentando determinar la posible intervención de la placenta en este fenómeno, se intentó eluir de la misma los anticuerpos no detectados en el infante, lo cual fue posible en el caso estudiado. Esto demuestra que los anticuerpos no detectados en el niño pueden fijarse a la placenta de donde pueden ser removidos in vitro.

La placenta parece jugar un papel importante en la prevención de la transferencia de anticuerpos (probablemente por absorción) a través de la barrera placentaria, como se ha analizado; pero parece poseer también un sentido muy agudo de discriminación en lo que se refiere a la naturaleza de los anticuerpos con los que se encuentra en contacto.

Existe también la posibilidad, propuesta por Tiilikainen, de que existan anticuerpos HLA que no posean la capacidad de fijar complemento. Si tal es el caso, estos anticuerpos pueden quizás cruzar la placenta y los antígenos fetales ser de esta forma enmascarados selectivamente. El enmascaramiento significa solamente que la expresión fenotípica de los mismos no es consistente con las reglas genéticas conocidas, y bien puede deberse a cualquiera de los siguientes mecanismos: (1) recubrimiento de los antígenos respectivos con anticuerpos citofílicos (o factores bloqueadores o fragmentos Fab); (2) limitación temporal de los determinantes antigénicos en las células después de la libera-

ción de complejos antígeno-anticuerpo que realizan las mismas y mientras progresa la síntesis; (3) pinocitosis en lugar de liberación de los complejos; o (4) modulación antigénica, término que implica que la síntesis de un antígeno cesa en presencia del anticuerpo respectivo.

El enmascaramiento de antígenos HLA en las células fetales es un mecanismo importante in vivo, que contribuye a la supervivencia de estas células en el feto mismo y, además, las hace más tolerables a la madre. La madre quizás puede alcanzar tolerancia verdadera a los linfocitos fetales. Un hecho más probable sería la presencia de una inmunidad de larga duración mantenida por las células enmascaradas mediante la continua liberación de complejos antígeno-anticuerpo. La eliminación final de estas células enmascaradas de origen fetal sucede si el balance entre los factores bloqueadores citofílicos, los anticuerpos bloqueadores y los inmunocitos se inclina a favor de los dos últimos.

Otra posible explicación sobre cómo el feto evita la acción citotóxica de los anticuerpos anti HLA es propuesta por Wegmann y Carlson (123) donde señalan que el producto presenta exceso de antígenos de tal forma que neutralizan la reactividad antifetal materna. Esta hipótesis predice que las mujeres embarazadas deben ser capaces de absorber rápidamente anticuerpos contra los antígenos HLA paternos administrados en forma pasiva al compararlos con controles específicos apropiados. Al probar esta predicción en animales demostraron que los anticuerpos contra los determinantes paternos con capacidad citotóxica probada in vivo -- desaparecen rápidamente de la circulación de las hembras embarazadas.

Jenkins et al. (1977) (60) realizaron estudios en muestras de suero provenientes de mujeres que presentaron estado de pre-eclampsia y no encontraron en ninguno de ellos anticuerpos anti-HLA. El suero de siete de las pacientes control estudiadas mostró la presencia de anticuerpos específicos a los antígenos HLA provenientes del cónyuge y se encontró que presentaban citotoxicidad hacia los linfocitos respectivos.

En la tabla 18 se muestran los resultados de las pruebas realizadas.

TABLA 18. Anticuerpos anti-HLA en mujeres con pre-eclampsia severa y en controles. (Los datos entre paréntesis muestran el número de muestras estudiado).

Tiempo de la muestra	Toxémicos	Controles
Prenatal	- (8)	5 (22)
En el parto	- (35)	6 (29)
Después del parto	- (27)	7 (21)
Totales	- (70)	7 (72)

La diferencia entre el número de mujeres pre-eclámpicas y controles que produjeron anticuerpos anti-HLA es significativa. De acuerdo con esto, los resultados sugieren que en casos de pre-eclampsia severa existe una hiporrespuesta materna a los antígenos fetales.

Sin embargo, si esta respuesta materna deficiente es un factor etiológico primario en la pre-eclampsia severa,

es de esperarse que sea más frecuente en primigestas.

6.2.1.2. Anticuerpos anti-linfocitos humanos tipo Ia.

Jeannet et al. (1977) (56) reportan un estudio realizado en sueros maternos y eluidos placentarios en referencia a la existencia de actividad anti-Ia para el cual utilizaron poblaciones de linfocitos B enriquecidos procedentes del padre (cuando era posible) y células Dandé como células blanco. Los anticuerpos anti-HLA fueron eliminados con plaquetas (procedentes de 20-30 donadores), en ocasiones con las plaquetas del padre, después de lo cual ni los sueros maternos ni los eluidos placentarios eran capaces de reaccionar con suspensiones enriquecidas de linfocitos T paternos. Sin embargo, como se esperaba en todos los casos de sueros maternos y eluidos placentarios estudiados se encontró la presencia de anticuerpos anti-linfocitos B. (semejantes a los anti-Ia).

Recientemente se ha sugerido que el efecto inhibitorio del suero materno en el cultivo mixto de linfocitos se encuentra originado por los linfocitos anti-B específicos (semejantes a los Ia) dirigidos contra los productos del locus HLA-D (descrito para RML) muy ligados a las especificidades HLA-A y B de la membrana de los linfocitos estimulados.

En el caso de IgG procedente de eluidos placentarios los resultados no fueron concluyentes.

6.2.2. Inmunidad celular (46).

La hipótesis propuesta por Purtilo (1972) (95) señala que la inmunidad materna mediada por células (IMC) se encuentra disminuída durante el embarazo. Evidencias que apoyan esta hipótesis consisten en las respuestas disminuídas de PPD cutánea y de linfocitos in vitro, y una supervivencia prolongada de homoinjertos de piel. Esta hipótesis es apoyada por Smith et al. (citado ref. 46).

La inmunidad a homoinjertos y a tumores y la protección contra microorganismos intracelulares se consideran como actividades funcionales de la inmunidad celular. La deficiencia en la inmunidad celular que se encuentra en individuos inmunosuprimidos, incluyendo a mujeres embarazadas puede determinarse probando la respuesta de los linfocitos in vitro a la FHA, utilizándose como control los linfocitos de mujeres no embarazadas.

La mayoría de las mujeres embarazadas presentan una respuesta disminuída a la acción de la FHA. La diferencia entre las respuestas de linfocitos de mujeres no embarazadas y embarazadas es significativa durante todas las etapas de la gestación.

Sin embargo, esta reducción en las respuestas de linfocitos maternos en mujeres embarazadas puede ser resultado de la acción conjunta de anticuerpos bloqueadores, hormonas y algunas proteínas plasmáticas.

Finn et al. (1972) (33) realizaron algunos de estos estudios pero utilizaron diferentes diluciones del mi-

tógeno. Los resultados se encuentran en la figura 7.

La diferencia de 1.71 en la escala logarítmica implica que las mujeres embarazadas necesitan, en promedio, - un estímulo de aproximadamente 3.27 veces mayor, en unidades absolutas, que el requerido por las mujeres control, - para producir respuestas iguales.

Paralelamente, se realizaron estudios sobre la respuesta inmunológica de tipo celular a otros antígenos específicos como son PPD y virus de rubéola.

Thong et al. (1973) (citado ref. 46) estudiaron la inmunidad celular durante el embarazo en referencia a un antígeno específico. Utilizaron un microensayo de liberación de cromo radioactivo (^{51}Cr) para medir la inmunidad celular in vitro al virus de rubéola. Al comparar mujeres embarazadas y no embarazadas que anteriormente tenían niveles similares de reacciones positivas de inhibición de la hemaglutinación (IHA) con virus de rubéola, encontraron una diferencia significativa en la respuesta de linfocitos al virus entre los dos grupos. De 13 mujeres IHA-positivas embarazadas, ocho de ellas no mostraron liberación significativa de cromo 51; en contraste, 14 mujeres IHA-positivas no embarazadas presentaron una liberación significativa de cromo - 51. A pesar de que no fue posible identificar a las células responsables de la reacción, la interpretación de los - resultados sugiere una disfunción intrínseca de linfocitos-T durante el embarazo, cuando menos en lo que se refiere a la acción contra un agente patógeno de origen viral.

Smith et al. (1972) (citado ref. 46) reportan que la sensibilización a PPD se encuentra clara y significativa

mente reducida al final del embarazo. La prueba utilizada fue una modificación de la inhibición de la migración de macrófagos, en donde los linfocitos del paciente se incubaron en presencia de PPD.

También se han estudiado en la mujer embarazada - las respuestas clásicas de inmunidad celular del rechazo a injertos y de hipersensibilidad tardía. En el hombre y - otras especies investigadas se ha demostrado que la capacidad de rechazar injertos de células de piel de naturaleza - alogénica se encuentra ligeramente disminuida durante el em - barazo. Cualquier disminución encontrada se ha referido a - la respuesta primaria del injerto, pero no a la que se pre - senta ante un segundo injerto del mismo contenido genético - el cual se rechaza en la forma normalmente acelerada (fenó - meno de reacción secundaria) (Peer, 1958; citado ref. 46).

Estos resultados indican que existe una reducción - en la inmunidad celular durante el embarazo, y esta observa - ción tiene dos posibles interpretaciones. Puede tratarse de un fenómeno inherente al embarazo sin ningún significado o - propósito específicos o puede ser indicativo de alguna alte - ración significativa en el estado inmunológico asociado al - embarazo. La evidencia con que se cuenta parece reforzar - la segunda alternativa. La protección de la madre a sufrir algún tipo de infección durante el embarazo es crítica para la supervivencia de la especie, y es difícil explicar cómo - las presiones de la selección ocurren durante el curso de - la evolución pueden permitir cualquier depresión de las res - puestas inmunológicas durante el embarazo a menos de que - exista algún valor compensatorio para la supervivencia.

Si el análisis anterior es correcto, y si una de - las tareas del sistema inmunológico de la madre durante el -

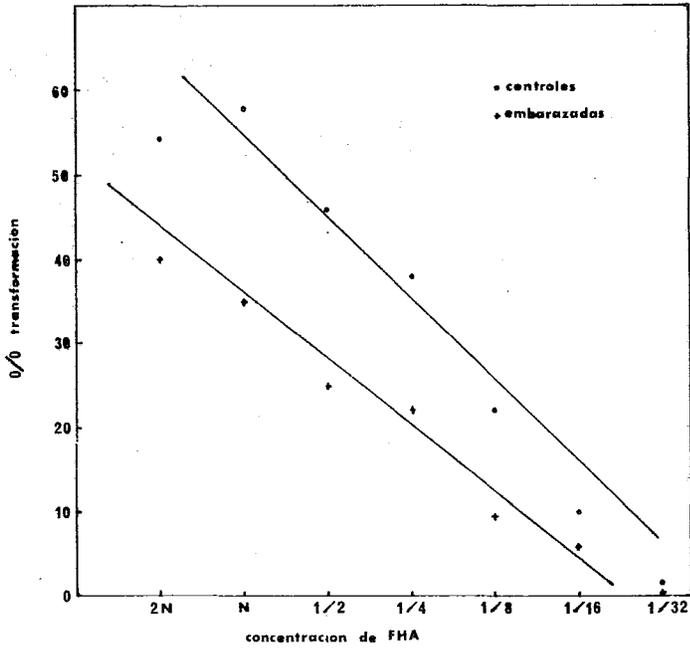


FIG.7 CURVA DOSIS RESPUESTA DE TRANSFORMACION INDUCIDA POR
FHA (33)

N = 0.05 ml FHA

embarazo es neutralizar los linfocitos que ocasionalmente - cruzan la placenta, podría predecirse que, de acuerdo a sus características diferentes, la función de las células B durante el embarazo no se encuentra disminuída y pudiera aún- encontrarse aumentada para proteger contra la infección bac- teriana, mientras que la actividad de las células T si pue- de estar restringida.

Si la inmunidad celular se encuentra disminuída du- rante la gestación para proteger al feto, puede pensarse - que la madre se encuentra entonces más susceptible a las in- fecciones de tipo viral. Los estudios recientes en que uti- lizan técnicas de hemodiálisis en casos de hepatitis han de- mostrado que algunos individuos pueden llevar al virus por- muchos años sin ningún daño hepático, de donde puede dedu- cirse que el virus de la hepatitis no es citotóxico y que - la hepatitis clínica ocurre solamente como un resultado de- un ataque inmunológico sobre el virus y se ha sugerido que- esta función se lleva a cabo por las células T.

Es posible que esta situación pueda extrapolarse - a muchas enfermedades de origen viral y pudiera proponerse- la hipótesis general que indica que la mayoría de los virus no son citotóxicos (de otra manera no se duplicarían intra- celularmente) y que una enfermedad se presenta solamente si el virus altera la superficie celular lo suficiente como - para precipitar una respuesta de las células T. Si esto se acepta como hipótesis, entonces la depresión de la inmuni- dad celular durante el embarazo no aumenta el riesgo de una enfermedad viral y aún pudiera ser que la disminuyera en su severidad. Sin embargo, no puede eliminarse la posibilidad de que la diseminación ocasionalmente rápida de una neoplasia o la presencia de una infección viral letal durante el- embarazo es el precio que tiene que pagarse debido a la dis-

minución de la inmunidad celular, pero estos sucesos son ex tremadamente raros.

Es necesario especular sobre el mecanismo mediante el cual la inmunidad celular se encuentra deprimida durante la gestación. Si al análisis de este fenómeno se limita la transformación de linfocitos inducida por FHA, es posible - que estos linfocitos se encuentren recubiertos por alguna - molécula que interfiera con el receptor a FHA. Esta molécula puede ser un anticuerpo, una hormona u otras sustancias - que posean moléculas pequeñas y puede provenir de la madre, del feto o de la placenta.

Otra alternativa posible es la existencia de una - supresión central de las células T durante la gestación con un incremento proporcional de células B y los resultados ob - tenidos en los experimentos de estimulación con FHA pueden - deberse al hecho de que existe menor cantidad de células T - que pueden ser estimuladas. La similitud en la forma de - las dos curvas dosis-respuesta de la figura 7 puede inter - pretarse como indicativa de que la respuesta de los linfoci - tos a la FHA durante el embarazo no es cualitativamente di - ferente sino que simplemente existe menor cantidad de célu - las T que pueden estimularse.

Strelkauskas et al. (1978) (112) realizaron estu - dios longitudinales en embarazos humanos que los llevaron - a concluir la existencia de alteraciones en los niveles y - la respuesta funcional de los linfocitos T y B... Reportan - en todos los casos estudiados (22) una inversión en los ni - veles de células T y B, esto es, los niveles de células T - se encuentran disminuídos y los de células B incrementados. Esta inversión se presenta a partir de la primera semana de implantación.

El cambio en los porcentajes de células B y T puede ser resultado de un decremento en las células T, un incremento en las células B, o de ambos. Un cambio unilaterial se reflejaría en la cuenta total de linfocitos. Los autores estudiaron longitudinalmente a 6 mujeres durante su embarazo y no observaron cambios significativos en el porcentaje o cuenta total de linfocitos.

De acuerdo con esto, la inversión observada se debe a una pérdida de células T y a un incremento simultáneo de células B durante el primer trimestre, seguidos por una reversión de los niveles normales de células B y T durante el segundo trimestre.

El patrón observado durante el embarazo debe representar una inmunorregulación fisiológica necesaria y normal. Esta regulación tiene como resultado un decremento en las células T periféricas, las cuales pueden incluir, quizás preferencialmente, a la población de células supresoras.

Se ha demostrado en hembras de ratones, ratas y hamsters embarazadas la existencia de hipertrofia e incremento en el número de células en los nódulos linfáticos para-aórticos que drenan el flujo linfático del útero (10, 12). Este incremento puede representar el movimiento de células de la sangre periférica hacia los nódulos durante la fase de inversión. Para compensar esta desaparición, los autores reportan un incremento en el número de células B en la circulación que puede llevar a un incremento en el mínimo de estas células capaces de secretar inmunoglobulinas. Entre este número incrementado de células inmunoglobulina-secretoras pueden encontrarse las células que secretan anticuerpos bloqueadores, los cuales pueden recubrir la membrana trofoblástica y proteger a la placenta y al feto como se

estudiará posteriormente (6.3).

Gudson (1976) (46) indica que a pesar de que datos como los anteriormente analizados sugieren que existe una depresión en la inmunidad celular, en las mujeres embarazadas, esta evidencia no es de ninguna manera incontrovertible. Carr et al. (1973) (22) reportan que, con dosis óptimas de FHA, los linfocitos de mujeres embarazadas no muestran ninguna depresión en la respuesta cuando ésta se compara con la de controles no embarazadas. Además los linfocitos de mujeres embarazadas parecen tener una incorporación espontánea de precursores de ácidos nucleicos mayor que los controles, una mayor respuesta a concentraciones sub-óptimas de FHA y un máximo menor en la dosis-respuesta. Estos efectos fueron más evidentes durante el último trimestre, sugiriendo que los linfocitos maternos se encuentran completamente reactivos aún al final del embarazo y son estimulados constantemente a dosis menores.

Es necesario enfatizar que estos estudios de Carr (1973,74) (22,23) representan un punto de confusión y que éste surge a raíz de la gran cantidad de estudios sobre la blastogénesis de linfocitos que se han realizado en los últimos años. Al llevar a cabo un balance la evidencia de los experimentos realizados in vitro sugiere que la reactividad intrínseca de los linfocitos muestra muy poca, si es que hay alguna, alteración durante el embarazo. Sin embargo, la mayoría de los estudios publicados favorece la hipótesis de que la reactividad celular de los linfocitos puede encontrarse deprimida in vivo y hacer surgir la posibilidad de que para este efecto se encuentren involucrados factores plasmáticos.

Nelson et al. (1973) (84) reportan estudios sobre la respuesta de linfocitos de mujeres embarazadas a la FHA-

durante los tres trimestres del embarazo.

Los resultados (tabla 19) revelan una diferencia - significativa entre la transformación linfocítica en mujeres no embarazadas (controles) y la que se presenta durante el primero y segundo trimestres del embarazo. Parece, sin embargo, que no existe diferencia significativa entre mujeres no embarazadas y aquéllas que se encuentran en el tercer trimestre de embarazo.

Los resultados se analizaron por dos métodos diferentes y en ambos se encontró que existe diferencia en la transformación de linfocitos entre mujeres no embarazadas y embarazadas, siendo ésta más evidente durante el primero y segundo trimestres del embarazo. Durante el tercer trimestre uno de los métodos de análisis no reporta diferencia - significativa entre ambos grupos de mujeres, mientras que - el método alternativo si presenta una diferencia significativa.

TABLA 19. Respuesta de los linfocitos de mujeres embarazadas y controles a la -
FHA. (84)

Sujeto	Semanas embarazo	R E S P U E S T A (cpm)		
		Sin estimulación	con FHA	Diferencia
1	C	2 254	12 082	9 828
2	O	849	15 048	14 199
3	N	981	15 840	14 859
4	T	1 625	15 102	13 477
5	R	1 693	10 075	8 382
6	O	3 376	16 019	12 643
7	L	1 317	8 144	6 827
8	E	1 848	12 127	10 279
9	S	2 485	10 237	7 752
10	8-10	3 754	8 313	4 559
11	8-10	2 771	7 061	4 290
12	8-10	4 076	8 140	4 064
13	10-12	2 251	6 780	4 529
14	8	2 635	8 095	5 460
15	10-12	2 088	4 178	2 090
16	10	2 217	5 358	3 141
17	10	1 933	9 750	7 817
18	8	1 305	5 500	4 195
19	8	3 543	8 427	4 784
20	18	1 010	1 353	343
21	18	1 870	5 614	3 744
22	18	1 026	5 574	4 548
23	18	1 033	5 685	4 652
24	22	1 189	4 449	3 260
25	14-16	2 655	7 447	4 792
26	20	1 442	10 994	9 552
27	16	3 870	5 930	2 060
28	14	1 096	6 670	6 574
29	28	1 389	7 050	5 661
30	36	2 960	17 257	14 297
31	28	1 608	6 775	5 167
32	24	1 074	3 629	2 555
33	32	1 321	9 554	8 233
34	32	851	8 309	7 458
35	36	776	4 515	3 739
36	32	991	7 654	6 663

Hasta ahora nos hemos avocado a analizar, en forma genérica, el estado de la inmunidad celular en la madre; - sin embargo, es muy importante considerar el factor de respuesta específica a la antigenicidad del producto.

6.2.2.1. Respuesta específica de la madre a los antígenos - fetales.

Youtananukorn et al. (1972) (126) realizaron estudios utilizando la prueba de inhibición de la migración de macrófagos, esto es la producción del factor inhibidor de la migración (MIF) para probar la reactividad de leucocitos de sangre periférica a los antígenos placentarios de mujeres durante el período del puerperio. De esta forma, se obtuvo una evidencia sobre la sensibilización de la inmunidad celular materna a los antígenos placentarios.

Se probaron leucocitos de sangre periférica de 31- mujeres que se encontraban en el puerperio para determinar la reactividad que tenían ante antígenos placentarios procedentes de varias placentas. Se utilizaron como controles - sujetos del sexo masculino (7) y mujeres nuligrávidas (5). Los resultados obtenidos indican que la migración de macrófagos se encuentra significativamente inhibida en presencia de los antígenos cuando se utilizaron los leucocitos de mujeres recién paridas. Los leucocitos controles no presentaron inhibición alguna ante los antígenos placentarios; sin embargo, reaccionaron positivamente a la prueba de PPD.

Los resultados que se encuentran en la tabla 20 de muestran que los leucocitos de todas las mujeres púerperas respondieron a los antígenos placentarios de la preparación realizada con todas las placentas (pool), mientras que la - preparación de cada una de las placentas en forma indivi- -

dual era solamente capaz de dar lugar a una respuesta al ponerse en contacto con - los leucocitos de la madre correspondiente.

TABLA 20. Prueba de inhibición de la migración de macrófagos de leucocitos de sangre periférica de madres entre los 4 y 5 días postparto, hombres sanos o mujeres nuligrávidas ante antígenos placentarios. (127)

Sujeto	Migración de tubos capilares (mg de papel)		Media + DS
	Sin antígenos placentarios	Con antígenos placentarios	Con PFD
Mujeres puérperas.			
1	38.8 + 9.3	10.7 + 2.4	
2	22.9 + 10.7	6.3 + 6.7	
3	39.3 + 5.8	7.0 + 3.5	
4	30.2 + 5.6	5.5 + 0.8	
5	31.2 + 5.5	6.0 + 1.1	
6	32.3 + 7.3	8.7 + 2.3	
7	30.3 + 7.5	7.2 + 2.4	
8	31.1 + 8.1	11.3 + 3.3	
9	36.6 + 7.9	10.2 + 1.8	
10	35.2 + 6.1	10.7 + 2.3	
11	35.4 + 9.1	10.3 + 2.3	
12	32.8 + 7.2	11.1 + 1.7	
13	13.3 + 6.8	11.4 + 2.2	
14	30.9 + 5.8	11.8 + 2.6	
15	35.1 + 8.4	12.0 + 2.7	
16	31.6 + 5.9	11.5 + 0.8	
17	33.6 + 5.2	10.7 + 2.9	
18	40.0 + 6.8	10.6 + 0.9	
19	36.2 + 7.8	12.0 + 1.0	
20	32.4 + 4.2	10.7 + 2.3	
21	33.4 + 3.8	10.4 + 2.9	
22	34.9 + 6.9	10.2 + 2.7	
23	32.9 + 5.4	11.1 + 2.3	
24	39.6 + 5.5	12.3 + 3.5	
25	39.4 + 7.1	12.3 + 2.6	
26	42.2 + 2.8	17.2 + 5.3	
27	41.9 + 7.7	15.3 + 4.4	
28	33.4 + 8.3	10.4 + 1.8	
29	31.6 + 3.8	10.5 + 0.9	
30	40.5 + 6.5	12.3 + 3.6	
31	38.7 + 6.8	12.3 + 3.0	
Hombres sanos			
32	33.7 + 18.8	35.6 + 23.3	16.2 + 9.6
33	35.6 + 23.5	39.0 + 6.3	11.3 + 8.2
34	39.4 + 8.7	37.7 + 6.3	15.1 + 5.1
35	31.9 + 14.7	32.2 + 13.3	16.9 + 6.3
36	34.3 + 7.4	34.1 + 5.2	13.9 + 7.7
37	34.1 + 8.8	35.5 + 6.8	14.7 + 8.5
38	35.5 + 8.3	30.8 + 5.6	10.2 + 5.0
Mujeres nuligrávidas			
39	36.0 + 4.7	35.9 + 4.4	12.4 + 4.9
40	37.1 + 4.8	37.4 + 4.8	15.7 + 8.8
41	41.5 + 8.5	42.5 + 6.7	18.8 + 7.7
42	39.1 + 4.1	38.3 + 4.3	N. D.
43	42.1 + 3.5	42.8 + 4.4	20.7 + 3.7

En este estudio todos los leucocitos probados provenientes de mujeres puérperas (41) demostraron reactividad ante los antígenos placentarios, situación que no se presentó en ninguno de los controles. Por consiguiente, las mujeres puérperas se encuentran específicamente sensibilizadas contra uno o más de los determinantes antigénicos presentes en la preparación de placentas. Los determinantes antigénicos implicados son presumiblemente antígenos de histocompatibilidad de origen fetal.

La alta incidencia de reactividad que presentaron los leucocitos a la preparación de placentas sugiere la existencia de un número finito de antígenos "fuertes" del sistema pertinente de acuerdo a la población y que la mezcla de placentas utilizada contiene muy probablemente una gran proporción de los determinantes antigénicos del sistema. Debido a la falta de reactividad de los sujetos controles, tanto a la mezcla de antígenos placentarios como a placentas individuales, puede sugerirse la existencia de especificidad tanto en la sensibilización como en las reacciones in vitro.

Esta especificidad se ve apoyada por el hecho de que los leucocitos de los sujetos controles presentan in vitro reacciones específicas cuando se realiza la prueba de PPD, un antígeno ante el cual todos los sujetos fueron sensibles. Una evidencia más proviene de los resultados obtenidos con antígeno procedente de una sola de las placentas. Al poner en contacto los leucocitos de todas las mujeres estudiadas con esta preparación, solamente se encontraron resultados positivos en el caso de la madre de quien provenía la placenta y de otra de las nueve mujeres, debiéndose éste último fenómeno quizás a una reacción cruzada, por la presencia de antígenos comunes.

En trabajos posteriores, Youtananukorn et al. (1974) (128) estudiaron la respuesta de primigestas a los antígenos placentarios utilizando la misma técnica anterior.

Los resultados indican que la sensibilización de la madre a los antígenos fetales no se pudo detectar antes del segundo trimestre en el transcurso del primer embarazo. Sin embargo, puede suceder que se presente un grado de sensibilización no detectable con la técnica utilizada.

La hipótesis propuesta por estos investigadores indica: En algún momento durante el primer trimestre de embarazo, los antígenos fetales empiezan a expresarse en una forma apropiada y en cantidades adecuadas. Posteriormente, se presenta un período inductivo cuya duración depende del grado de exposición de los linfocitos maternos a estos antígenos. Eventualmente, se lleva a cabo la sensibilización materna lo cual se hace rápidamente detectable por la prueba de producción de MIF durante el cuarto mes de embarazo, como indican sus estudios. Asumiendo que el hecho de que se requiera una concentración menor de antígeno para provocar la respuesta de la inmunidad celular materna in vitro, refleja un nivel mayor de sensibilidad, como lo indican estudios con otros sistemas antigénicos, los resultados reportados en la tabla 21 indican un aumento gradual de sensibilización materna (del tipo celular) a través de todo el curso del primer embarazo. El alto grado de sensibilidad parece mantenerse durante el período del puerperio más reciente (tabla 22).

Los hallazgos de que la inmunidad celular en la madre a los antígenos fetales ocurre tempranamente durante el embarazo, implica que la tolerancia materna es dependiente como ya se ha sugerido del bloqueo eferente de la respuesta.

TABLA 21. Desarrollo de la reactividad en la respuesta celular a antígenos placentarios por la prueba de inhibición de la migración de macrófagos durante el curso del primer embarazo. (127)

Mes de embarazo	Sujetos Núm. de	Núm. de sujetos con respuesta celular a antígenos placentarios				PPD (10 µg/ml)
		0.05%	0.1%	0.5%	1.0%	
Nuligrávidas	15	0	0	0	0	15
Primero	1	n.d. ^o	n.d.	n.d.	0	1
Segundo	2	n.d.	n.d.	n.d.	0	2
Tercero	7	0	0	0	0	7
Cuarto	8	0	0	0	7	8
Quinto	7	0	0	0	7	7
Sexto	7	0	0	0	7	7
Séptimo	7	0	0	6	7	7
Octavo	7	0	0	7	7	7
Noveno	6	0	6	6	6	6
4 días d/parto	7	0	7	7	7	7

^o n.d. no determinado

TABLA 22. Prueba de inhibición de la migración de macrófagos de leucocitos de sangre periférica de mujeres entre 4 y 5 días postparto; antígenos placentarios mezclados e individuales. (127)

Sujeto	Migración de los tubos capilares (mg) Media ± DS.		
	Sin antígenos placentarios	Con antígenos placentarios	Con antígeno placent. indiv.
1	34.9 ± 4.5	12.4 ± 3.3	35.7 ± 3.9
2	34.1 ± 6.6	14.2 ± 4.3	33.7 ± 5.1
3	35.4 ± 5.5	18.5 ± 4.7	32.8 ± 4.9
4	36.7 ± 8.7	14.3 ± 4.5	36.5 ± 6.1
5	34.4 ± 4.5	13.1 ± 4.1	12.0 ± 4.4
6	35.4 ± 7.7	15.4 ± 4.2	32.6 ± 4.8
7	38.8 ± 11.0	15.8 ± 3.6	35.8 ± 7.0
8	36.2 ± 5.5	13.5 ± 3.1	32.6 ± 5.0
9	37.1 ± 3.6	14.1 ± 3.7	34.9 ± 4.2

Rocklin et al. (1973) (98) realizaron estudios similares a los anteriores pero cuantificaron la producción de MIF en porcentajes de migración, considerando un dato inferior al 82% como significativo. Reportan los siguientes resultados (tabla 23).

TABLA 23. Producción de MIF en el embarazo.

Núm. de embarazos	Edad gestacional (semanas)	Porcentaje de migración	
		madre/hijo	hijo/madre
I	41	87	97
I	38	90	117
I	39	101	111
II	38	87	91
III ^o	39	97	106
III	40	68	110
III	40	71	96
III	39	71	109
V	38	76	102
VII	18	62	89

^o Recibió radioterapia y quimioterapia por carcinoma ovárico.

Estos datos señalan que las cinco madres que se mostraron sensibilizadas se encontraban, cuando menos, en su tercer embarazo. Las diferencias con los datos antes reportados (Youtanamukorn et al. 1972, 1974) radican posiblemente en la sensibilidad de la técnica utilizada o en el tipo de análisis de los datos. Sin embargo, este último trabajo nos permite obtener datos importantes.

Señalan Rocklin et al. que en las condiciones experimentales utilizadas es posible demostrar, a partir de los datos obtenidos, que algunas madres son capaces de presentar reacción de tipo celular a los productos que se gestan en ellas y que esta respuesta se ve incrementada en razón directa al número de embarazos.

Señalan, por otro lado, que debido a que los estudios se realizaron en ausencia del suero materno o fetal, no existe la posibilidad de que algún factor pudiera enmascarar la producción de MIF.

Timonen y Saksela (1976) (119) enfocaron el problema utilizando una técnica de microcitotoxicidad para evaluar la presencia y especificidad de células maternas anti-fetales de naturaleza efectora durante las primeras 23 semanas del embarazo y en el período comprendido después del parto.

Con la finalidad de detectar cualquier citotoxicidad específica de los linfocitos maternos hacia las células fetales semialogénicas, se realizaron comparaciones con linfocitos controles. De la serie total de 32 pacientes que se encontraban en la primera mitad del embarazo, las células efectoras de seis de ellas mostraron tener la capacidad de eliminar también a los fibroblastos de adulto utilizados como control; consecuentemente, estas pruebas se excluyeron. Los resultados se muestran en la tabla 24.

Las reducciones significativas en el número de células fetales, pero no en el de fibroblastos adultos, surgen al compararse la acción de las células efectoras maternas con las células control. Este fenómeno se aprecia en catorce casos.

Ninguna de las madres que se encontraban antes de las quince semanas de embarazo (fetos 1-6) poseían células-citotóxicas específicas. Por otro lado, de las doce madres que se encontraban entre las semanas 15 y 17 de embarazo - (fetos 7-18), siete mostraron una respuesta celular específica (58%) ante células fetales de pulmón, y en el grupo de embarazos más avanzados (fetos 19-26), siete de ocho (88%) -madres presentan linfocitos con capacidad citotóxica. La -citotoxicidad observada, como muestra la tabla 24, no se encuentra asociada con el número de embarazos, sino con la -etapa en el que el mismo se encuentre. Estos resultados, -al ser comparados con los anteriores, pueden hacer pensar -que la técnica de citotoxicidad sea menos sensible.

TABLA 24. Efecto de las células efectoras maternas y controles sobre la supervivencia de las células de pulmón fetal y fibroblastos de piel controlados en experimentos de microcitotoxicidad. (118).

Caso	Paridad	Edad gestacional	Cél. pulmonares fetales*			Controles fibroblastos piel		
			prueba	control	% Cx [†]	Prueba	Control	% Cx
1	III (V)	8	67 + 13	87 + 4	23	53 + 4	61 + 4	13
2	0 (I)	11	18 + 5	17 + 3	-6	18 + 3	20 + 3	10
3	I (V)	12	58 + 16	65 + 18	11	104 + 10	71 + 15	-47
4	III (IV)	12	17 + 5	16 + 4	-6	36 + 5	33 + 7	-9
5	I (II)	14	91 + 5	36 + 1	-153	90 + 6	78 + 4	-15
6	I (IV)	14	146 + 21	111 + 13	-32	31 + 2	32 + 3	3
7	VI (VII)	15	28 + 2	24 + 4	-17	38 + 4	41 + 6	7
8	0 (I)	15	46 + 5	25 + 8	-84	96 + 5	125 + 15	22
9	0 (I)	15	126 + 10	141 + 9	11	82 + 5	98 + 3	16
10	0 (I)	15	7 + 3	17 + 3	59	183 + 22	207 + 33	12
11	IV (V)	16	37 + 3	65 + 3	43.	42 + 2	41 + 4	-2
12	IV (V)	16	19 + 4	47 + 9	60.	105 + 13	128 + 7	18
13	I (IV)	16	13 + 3	30 + 1	57.	53 + 3	47 + 3	13
14	0 (I)	16	11 + 2	21 + 2	48.	35 + 3	39 + 3	10
15	II (III)	16	23 + 4	54 + 10	57	44 + 6	34 + 6	-29
16	0 (I)	16	84 + 7	92 + 7	9	42 + 6	44 + 1	-45
17	I (III)	17	46 + 3	97 + 11	53.	44 + 6	30 + 2	-47
18	III (IV)	17	17 + 6	19 + 6	11	13 + 3	19 + 2	32
19	0 (I)	19	83 + 11	124 + 16	31	58 + 7	50 + 7	-16
20	I (II)	19	16 + 5	31 + 6	48	53 + 6	44 + 5	-21
21	0 (I)	20	33 + 6	45 + 01	27	47 + 5	33 + 3	-42
22	I (II)	20	103 + 14	206 + 27	50.	95 + 12	103 + 5	8
23	0 (I)	20	14 + 4	31 + 3	55.	43 + 1	49 + 7	12
24	0 (I)	20	78 + 6	99 + 5	21.	86 + 6	79 + 5	-9
25	0 (I)	22	31 + 11	48 + 15	35	55 + 5	50 + 10	-10
26	0 (I)	23	51 + 6	80 + 6	36.	84 + 5	79 + 7	-10

* Cel./pozo + d.s.

† % Cx = citotoxicidad porcentual

. Significativo

Las reducciones específicas en el número de células fetales originado por las células efectoras maternas, que se demuestran al compararse estos datos con los de los linfocitos controles, se presentan solamente en casos de embarazos con una edad gestacional mayor a las quince semanas. Los linfocitos efectores citotóxicos parecen encontrarse dirigidos predominantemente contra los antígenos individuales presentes en las células blanco, ya que estas mismas poblaciones efectoras son citotóxicas contra células fetales alogénicas sólo ocasionalmente. Sin embargo, aún en estos casos ocasionales, sólo se afectaron células de fetos con una edad de quince semanas o más. Los efectos específicos pueden demostrarse comparando células efectoras de prueba y control en el mismo pozo. Las células fetales de productos muy jóvenes (1-8) parecen ser de alguna manera más vulnerables a los efectos no específicos y esto puede enmascarar algunos de los específicos.

Aún no se comprende con claridad la causa de la aparición tardía de la inmunidad celular específica en contra del producto en la gestación humana, y puede encontrarse parcialmente enmascarada por efectos inespecíficos, como se señaló anteriormente.

Tampoco es claro aún, cuáles son las células responsables de la inmunización materna. Las células trofoblásticas son, según parece, inmunógenos pobres in vivo, pero los linfocitos fetales se encuentran con regularidad en la circulación materna. El retraso en la inmunización, por consiguiente, puede depender de la cinética de penetración de las células inmunogénicas, de factores de tipo endócrino o de fenómenos similares.

Por último, el reporte de Chaonat et al. (1979) - (24) aporta un panorama general y concluyente sobre la respuesta específica de la madre al feto, y señala que las reacciones inmunológicas de la madre hacia los antígenos alogénicos del producto presenta in vivo dos consecuencias opuestas sobre las células blanco que poseen antígenos paternos alogénicos; una de ellas protectora, realizada a partir de anticuerpos facilitadores y células T supresoras, y otra agresiva a partir de células sensibilizadas. Estos dos aspectos son característicos de las reacciones de facilitación y rechazo respectivamente. Los estudios de Chaonat et al. los llevan a señalar que durante el embarazo las madres producen anticuerpos dirigidos contra los antígenos de la unidad feto-placentaria de origen materno. Estos anticuerpos se fijan in vivo a la placenta y pueden eluirse de la misma. Pueden enlazarse in vitro a estructuras (placentas eluidas o timocitos) que posean los antígenos paternos correspondientes. Se trata principalmente de anticuerpos de tipo IgG, y son capaces de facilitar (en el caso de ratones) el crecimiento de tumores de la cepa paterna injertados en ratones de la cepa materna. Simultáneamente, células del bazo de la embarazada contienen tanto células sensibilizadas capaces de promover el rechazo de tal injerto como células T supresoras específicas que facilitan el crecimiento y la supervivencia.

Se ha demostrado en este estudio que las madres embarazadas son capaces de reaccionar contra los antígenos paternos existentes en el producto, y que esta reacción implica tres tipos de agentes inmunes: células sensibilizadas (agresivas), anticuerpos bloqueadores y células T supresoras (protectoras).

6.2.2.2. Regulación de la respuesta celular. Tolerancia. -
(10, 14, 46).

Los datos hasta aquí reportados indican que la disminución de la respuesta inmunológica en la mujer embarazada, esto es, la presencia de un fenómeno de tolerancia hacia el producto, es debida probablemente a la existencia de algún factor circulante en la madre que ocasiona inmunosupresión.

Es importante señalar que las características que se asocian a este factor dan lugar a que pueda considerarse desde dos puntos de vista diferentes:

- Factores inhibidores inespecíficos: Ocasionan depresión en la respuesta inmunológica materna y funcionan por un mecanismo que ciertamente no es de tipo inmunológico. Esta disminución en la respuesta inmune es, además, generalizada. A esta categoría pertenecen las proteínas y las hormonas tanto proteicas como esteroides características del embarazo o cuya producción se encuentra elevada durante el mismo: gonadotropina coriónica humana, lactógeno placentario humano, cortisol, estrógenos, progesterona, prostaglandinas, y todas las proteínas asociadas al embarazo como son alfa-feto proteína, alfa-2-globulina.

Purtilo (1975) (96) señala que la placenta es un órgano endócrino estratégicamente colocado para optimizar el impacto del efecto inmunosupresor de estas moléculas.

- Factores inhibidores específicos: Dan lugar a la ausencia o depresión en la respuesta específica de la madre

al producto mediante un mecanismo de tipo inmunológico. En tre estos factores se consideran: los anticuerpos bloqueadores y los complejos antígeno-anticuerpo. Esta respuesta - inmunológica específica originada por este tipo de factores recibe el nombre de "Facilitación Inmunológica".

Existen varios reportes sobre la existencia de un factor presente en la sangre materna que tiene características supresoras en relación a la capacidad inmunológica de la madre (3, 33, 51, 52, 58, 66, 68, 108).

Hellström et al. (1969, 1971) (51,52) reportan - un estudio en el cual utilizaron la prueba de citotoxicidad para determinar si los ratones nacidos tolerantes a aloinjertos poseían inmunidad mediada por linfocitos (detectable in vitro) contra "células blanco" de la cepa a la cual presentaban tolerancia in vivo; y si el suero de estos animales tenía la capacidad de abolir tal manifestación de inmunidad. Los hallazgos que realizaron indican que células - provenientes de nódulos linfáticos de ratones CBA tolerantes a injertos A son citotóxicas para fibroblastos A cultivados en presencia de suero control normal, y que el suero de animales tolerantes puede nulificar este efecto citotóxico. Se obtuvieron resultados similares con ratones A tolerantes a injertos CBA, lo cual nos lleva a suponer que se trata de un efecto específico.

La hipótesis planteada señalada que los ratones - son tolerantes pues poseen factores séricos capaces de inducir y mantener este estado. En vista de que el suero procedente de la cepa del ratón del cual se obtienen las "células blanco" no aporta protección alguna, parece ser que el estado de tolerancia no se mantiene por la circulación de - aloantígenos solubles capaces de fijarse a linfocitos que -

de otra manera son reactivos. Tales antígenos debieran encontrarse también presentes en los ratones de las respectivas cepas que aportan las "células Blanco", a menos de que se enuncie un postulado adicional que indique que el suero de ratones tolerantes a partir de la etapa neonatal contiene algún tipo especial de antígeno teratogénico. Estas observaciones hacen imposible decidir si el factor que disminuye la reactividad in vitro de los linfocitos es un anticuerpo o un complejo antígeno-anticuerpo o si se trata de algún otro tipo de molécula específica.

Kasakura (1971) (68) realizó estudios sobre cultivo mixto de linfocitos para analizar la reactividad de los linfocitos maternos estimulados por los leucocitos del recién nacido. Estudió también el efecto de plasmas de mujeres embarazadas y de fetos sobre la reacción mixta de linfocitos (RML) tanto en pares madres-recién nacido como en pares no relacionados.

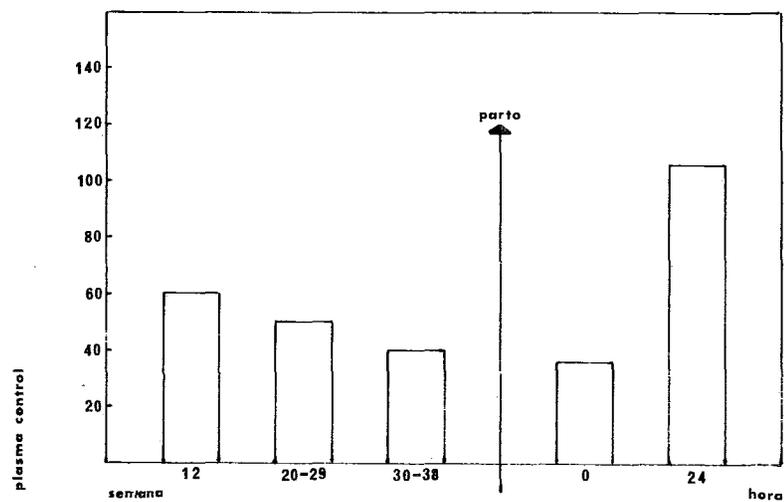
Los resultados obtenidos muestran que tanto los pares de linfocitos de adultos no relacionados como los de madre-recién nacido presentan reacciones consistentemente disminuidas en presencia de plasma de embarazadas al ser con los realizados en presencia de plasma control. El suero de embarazada tiene mayor capacidad inhibitoria en la RML en los pares madre-recién nacido. El plasma fetal mostró también tener actividad supresora sobre la RML de los pares madre-recién nacido pero no sobre los pares no relacionados. La actividad del suero de embarazadas es mayor que la del suero fetal. Como muestran los resultados de la tabla 25, la RML de los pares madre-recién nacido presentaron una reactividad significativa en plasma control pero esta actividad se vió disminuída cuando las células fueron cultivadas en plasma materno o fetal.

TABLA 25. Efecto de los plasmas fetal y materno sobre la -
reacción mixta de linfocitos. (68)

Experimento	Captación de ^3H -timidina en cultivos mixtos de linfocitos de pares madre-recién nacido- (cpm/cultivo).		
	Plasma control	Plasma materno	Plasma fetal
1	17 856	195	4 121
2	16 529	380	14 033
3	7 094	583	786
4	30 695	584	1 313
5	12 161	416	286
6	12 725	610	2 726
7	7 080	2 983	2 000
8	34 595	1 262	10 771
9	11 742	3 303	4 869
10	18 801	919	1 771
11	16 312	184	694
12	4 574	2 004	2 454

En la figura 8 se muestra la comparación entre los efectos inhibitorios de plasma de embarazadas y controles - en la RML tanto en los pares no relacionados como en los - madre-recién nacido. Es evidente que es más poderoso el - efecto de los plasmas de embarazadas y que éste es máximo - al momento del parto. Sin embargo, esta capacidad desaparece del suero de embarazada 24 horas después del parto. Este dato es muy importante, pues el hecho de que la actividad inhibitoria del suero materno desaparezca rápidamente - al terminar el embarazo hace pensar en que no es un anti- - cuerpo el responsable de este efecto.

CML DE PARES DE LINFOCITOS NO RELACIONADOS



CML DE PARES MADRE-FETO

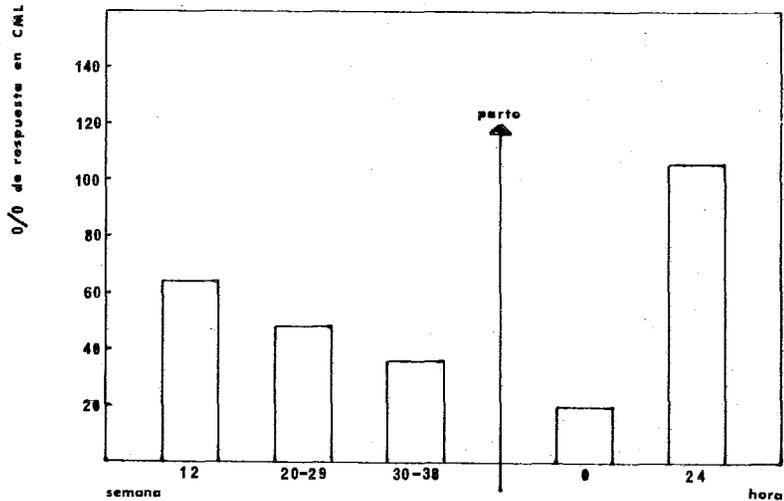


FIG. 8 ACTIVIDAD INHIBITORIA DE PLASMA DE MUJERES PRIMIGESTAS Y RECIENTE PARIDAS (68)

Por otro lado, esta actividad inhibitoria parece ser no específica pues se encuentra tanto en pares madre-recién nacido como en los no relacionados.

A diferencia del suero materno, el suero fetal no afecta significativamente la reactividad en la RML de pares no relacionados utilizados control, mientras que si lo hace en pares madre-recién nacido. Estos hallazgos sugieren que las actividades anotadas son llevadas a cabo por moléculas de características diferentes a las de un anticuerpo.

Jenkins y Hancock (1972) (58) postulan en sus estudios la posibilidad de que los anticuerpos presentes en el suero materno fijen a los antígenos paternos inhibiendo así la velocidad de transformación. Este hecho se examinó utilizando linfocitos maternos lavados y linfocitos de sangre del cordón umbilical cultivadas en suero procedentes del cordón mismo. (tabla 26). Las velocidades medias de transformación en cultivos sin suero materno fueron significativamente mayores que las encontradas en los cultivos con sueros provenientes de mujeres multíparas. Este efecto no se encontró en las primigrávidas.

TABLA 26. Reacción mixta de linfocitos madre-feto. (58)

Casos	Embarazos	Suero materno	% de transformación ^o
111	0	presente	10.1111 ± 5.5101
		ausente	11.4444 ± 15.1667
24	1	presente	5.8958 ± 6.8920
		ausente	10.1875 ± 10.4287

^o Media aritmética ± D.E.

Estos resultados indican que la madre presenta una deficiencia en la respuesta específica a los antígenos de - histocompatibilidad paternos, de lo cual pudiera ser responsable algún factor del suero materno.

Jones et. al. (1973) (66) demostraron que el suero materno durante el tercer trimestre de embarazo contiene un factor humoral el cual da lugar a una inhibición substancial de la RML de linfocitos de individuos no relacionados. El efecto inhibitorio del plasma materno es superior durante el tercer trimestre de embarazo que en los dos trimestres anteriores, como se aprecia en la figura 9.

El factor inmunosupresor que se ha demostrado en el plasma de embarazada, puesto que es efectivo contra linfocitos de individuos no relacionados, es de esperarse que sea de naturaleza no específica. Se ha señalado que puede tratarse de una proteína que aparece solamente durante el embarazo y que tiene origen placentario.

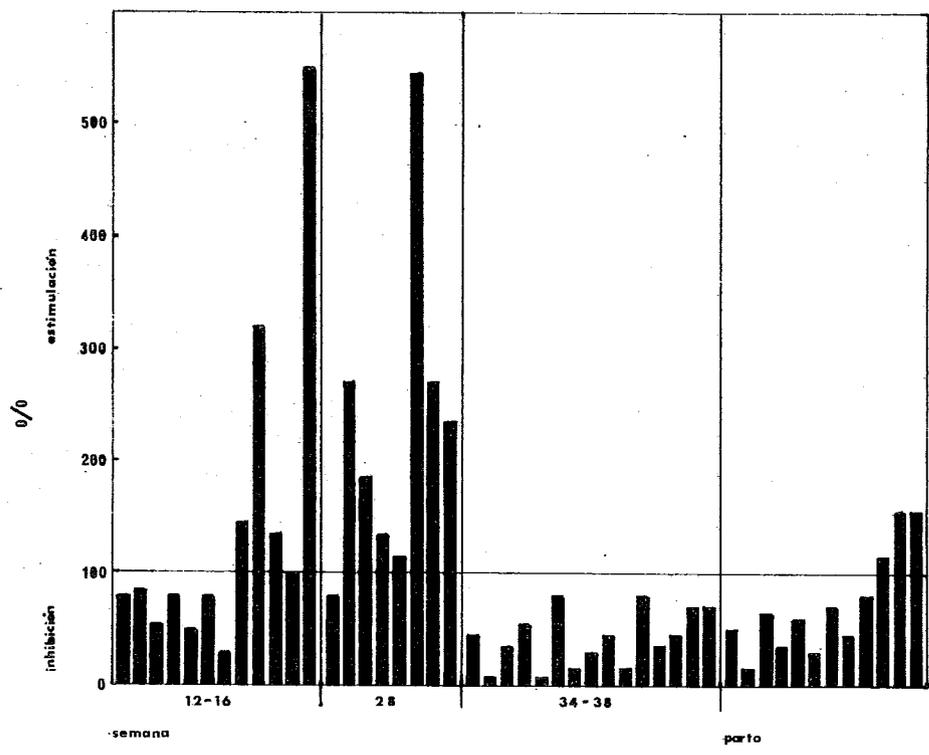


FIG. 9 EFECTO DEL PLASMA MATERNO EN LA RML EXPRESADO COMO
 $\frac{\text{CUENTA PROMEDIO EN PLASMA MATERNO}}{\text{CUENTA PROMEDIO EN SUERO CONTROL}} \times 100$ (66)

Ya que el factor estudiado por Jenkins y Hancock - se encuentra solamente presente en el plasma durante la última parte del tercer trimestre de embarazo, es evidente - que juega un papel parcial en la capacitación de la madre a tolerar a su feto.

St. Hill et al. (1973) (108) encontraron también - una disminución en la transformación de linfocitos originada por la acción de FHA en presencia de suero heterólogo - (allogénico) y de manera especial en presencia de suero de embarazada o suero fetal. A diferencia de Kasakura (68), estos autores reportan que el suero fetal tiene una acción-depresora mayor que el suero materno, lo cual hace pensar - en que el factor inhibidor de que se ha hablado se deriva - de la unidad feto-placentaria.

La evidencia parece indicar que durante el embarazo se encuentra presente un factor sérico que inhibe la res puesta a la FHA posiblemente bloqueando algún sitio recep-- tor sobre la superficie de los linfocitos.

La naturaleza exacta de este factor se desconoce y solamente se puede especular sobre su identidad. Puede tra tarse de un anticuerpo bloqueador específico producido por el feto y que se encuentra activo en contra de los linfocitos maternos. Aunque los sueros no fueron inactivados, todos los cultivos presentaron una transformación activa lo - cual parece excluir la posible presencia de un anticuerpo - citotóxico que actúe en presencia de complemento.

Por otro lado, se ha demostrado una disminución en la transformación de los linfocitos originada por FHA en mu jeres que se encuentran tomando anticonceptivos, con lo -

cual pudiera pensarse que la reducción en la transformación presente durante el embarazo se debe a la acción de un factor hormonal; y entonces adquiere importancia el que los niveles circulantes de estrógenos y progesterona se encuentren elevados durante la gestación. Otras posibilidades son: que la alfa-feto proteína, las alfa-2-globulinas y la gonadotropina coriónica humana pueden originar inmunosupresión.

También es interesante considerar que los inhibidores séricos de la actividad de los linfocitos se encuentran presentes en una gran variedad de enfermedades que incluyen carcinomas, tuberculosis, sarcoidosis, esclerosis múltiple y candidiasis; de donde parece posible que estos inhibidores séricos tengan una significación biológica más amplia.

6.2.2.3. Efecto inmunosupresor de las hormonas.

Entre los factores plasmáticos que pueden originar un estado de inmunosupresión en la madre, revisten importancia fundamental las hormonas. Algunas de éstas son características exclusivamente del embarazo, puesto que son producidas por la placenta, mientras que otras simplemente se encuentran en mayor cantidad en el transcurso de éste, pues la producción placentaria es colateral a la ovárica y suprarrenal, como es el caso de los esteroides (54).

Como se ha señalado, estas hormonas constituyen dos clases principales: hormonas esteroides que son estrógenos, progesterona y corticoesteroides y hormonas protéicas entre las que se consideran gonadotropina coriónica humana y lactógeno placentario humano (somatomamotropina coriónica humana).

La probable acción inmunosupresora de estas substancias puede ser ejercida en forma: local, debido a la alta concentración en los espacios intervellosos por la producción placentaria; o bien, generalizada al ser vertida la producción placentaria y glandular al torrente sanguíneo materno. La figura 10 muestra los niveles séricos maternos de estas hormonas a lo largo del embarazo.

Hormonas esteroides (47)

La función inmunosupresora de las hormonas esteroides viene a constituir una actividad que pudiera considerarse como secundaria para las mismas, puesto que el papel endócrino que realizan es ampliamente conocido. Es quizás por esta razón que los estudios sobre el papel inmunológico de los esteroides son limitados.

Sin embargo, analizaremos por separado el papel inmunosupresor asociado a cada una de estas entidades hormonales:

Corticoesteroides

Hulka et al. (1963) (54) explican la deficiencia de anticuerpos anti-trofoblasto y su aparición en el período post-partum por la acción inmunosupresora de corticoesteroides procedentes de las glándulas suprarrenales (adrenocorticoesteroides) cuya concentración disminuye de manera importante después del parto.

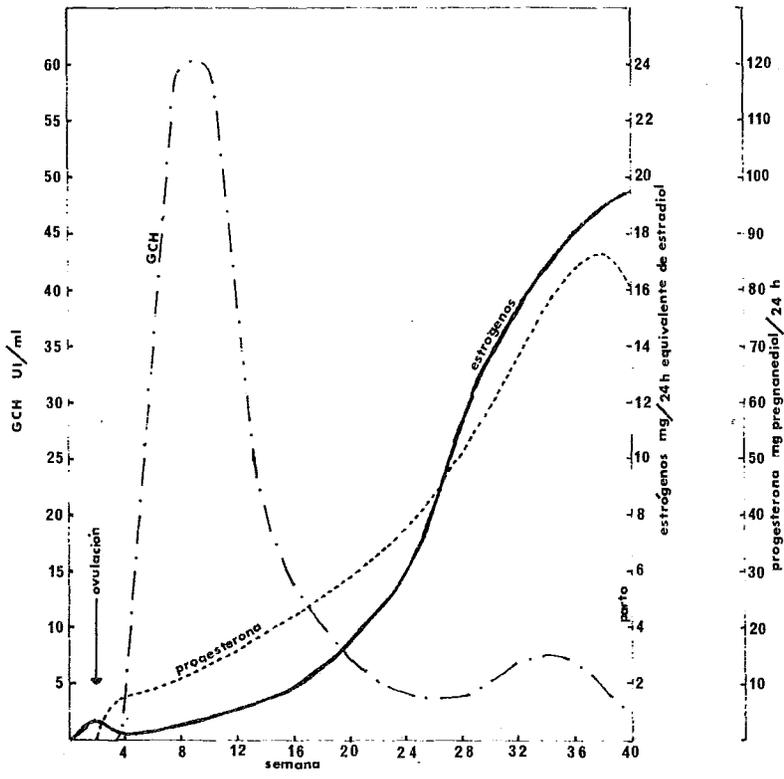


FIG.10 NIVELES DE SECRECION DE ESTROGENOS, PROGESTERONA Y GCH EN DIFERENTES ETAPAS DEL EMBARAZO (47)

La administración de corticoesteroides produce una regresión en el tejido linfático. El orden de efectividad de acción sobre el tejido linfoide de los cuatro esteroides naturales es: cortisol, cortisona, corticosterona y 11-dihidroxicorticosterona. Claman (1974) (47) sugiere que la linfopenia acelerada que se presenta en animales como resultado del tratamiento con corticoesteroides se debe en realidad al secuestro de los linfocitos en la médula ósea, más que a la muerte celular. La situación puede ser la misma en el embarazo humano.

Nelson et al. (1973) (84) estudiaron este efecto de la atrofia que originan los corticoesteroides sobre el tejido linfático. Señalan que existen tres caminos por medio de los cuales los esteroides son capaces de originar regresión: producen linfocitocariorexis, inhiben la mitosis destruyendo células que se encuentran en metafase o inhiben la síntesis de ácido desoxirribonucleico que debe ocurrir en cada división mitótica. Estos efectos causados sobre los linfocitos pueden ser detectados en cualquiera de las estructuras linfoides del cuerpo humano, así como en la sangre. De acuerdo con esto, la cuenta total de linfocitos circulantes es un indicador moderadamente sensible de la función adrenal.

Los autores señalan que la cantidad de 17-hidroxicorticoesteroide no enlazado a proteína presente en el suero de mujeres embarazadas es siete y media veces mayor que la que se encuentra en mujeres normales no embarazadas. Este hecho tiene mayor importancia si se considera que el 90% del 17-hidroxicorticoesteroide no enlazado presente en el plasma durante el embarazo se encuentra en forma de cortisol.

La marcada elevación en la producción de estrógeno durante el embarazo es importante desde dos puntos de vista: (1) tiene un efecto inmunosupresor directo y otro in directo sobre las estructuras linfoides y (2) desplaza al cortisol enlazado a proteína de sus sitios de enlace. La progesterona, de manera similar, desplaza al cortisol del enlace proteico y es aún más activa, desde este punto de vista, la 17α - hidroxiprogesterona.

Kasakura (1973) (69) estudió el efecto inhibitor de los 17-hidroxicorticoesteroides, específicamente del cortisol. El efecto se midió mediante la reacción mixta de linfocitos en presencia de plasma de mujeres embarazadas, determinándose simultáneamente la concentración presente de cortisol.

Anteriormente este investigador (1971) (68) determinó que la actividad supresora del plasma de mujeres embarazadas es máxima en el momento del parto. De forma similar, los niveles plasmáticos de cortisol se elevan durante el embarazo alcanzando un máximo en el momento del parto.

La figura 11 muestra los valores medios de la actividad inhibitoria de los niveles de cortisol durante la gestación. Para cada uno de los períodos señalados del embarazo parece apreciarse una correlación entre la actividad inhibitoria del plasma materno y la concentración de cortisol en este plasma. Sin embargo, al graficar individualmente los puntos, esta correlación no parece ser tan evidente. En cada experimento el plasma que contenía los niveles más altos de cortisol no era necesariamente el que presentaba mayor reactividad en la RML. Parece ser, en consecuencia, que aunque el período del embarazo se encuentra relacionado con el grado de inhibición de la RML, no existe una muy cla

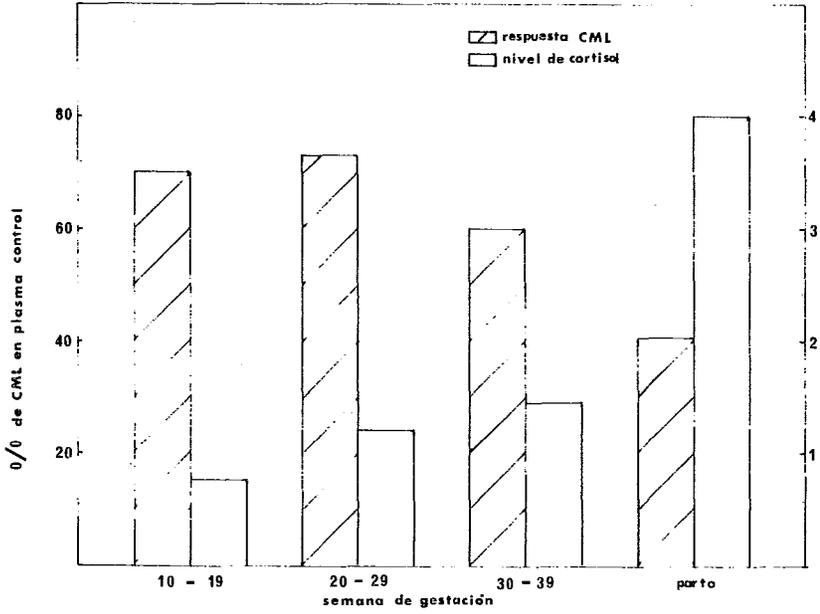


FIG.11 ACTIVIDAD INHIBITORIA DE PLASMA DE PRIMIGESTAS Y NIVELES DE CORTISOL CORRESPONDIENTES (83)

ra correlación entre la concentración de cortisol y la inhibición en la RML.

Estrógeno y progesterona.

Nelson et al. (1967) (83) al estudiar el efecto - del embarazo sobre el sistema timolinfático en ratas, reali- zaron algunas pruebas sobre los cambios que se originan en- estos animales al ser sometidos a administración exógena de GCH, estrógeno y progesterona. Los resultados obtenidos - se muestran en la tabla 27..

Los datos obtenidos demuestran que el estrógeno - produce una disminución significativa en el peso del timo, - mientras que la progesterona no origina un cambio significa- tivo ni en el peso del bazo ni en el del timo. Estrógeno - y progesterona juntos dan lugar a una disminución significa- tiva tanto en el peso del bazo como en el del timo. Existe una diferencia significativa entre el peso del bazo en los- animales tratados solamente con progesterona y aquéllos tra- tados con estrógenos y progesterona.

TABLA 27. Efecto del tratamiento de estrógeno y/o progeste- rona sobre el peso total y de algunos órganos de- ratas. (83)

	Control	Estrógeno	Progeste- rona	Estro. + Proges.
Peso promedio al <u>ini</u> ciar el tratamiento (g)	191.2	186.2	188.6	187.4
Peso promedio del <u>ba</u> zo (mg)	448.8	402.6	466.8	339.8
Peso promedio del <u>ti</u> mo (mg)	330.4	40.8	126.2	32.0

La hipótesis planteada por estos autores señala - que la placenta se encuentra rodeada, en los espacios intervellosos, por sangre materna con títulos extremadamente altos de estrógeno, progesterona y cortisol. Si esto es así, con el efecto que tienen estas sustancias sobre el sistema-timolinfático, a saber: supresión de la linfopoyesis y, - cuando menos en el caso de cortisol, lisis directa de los - linfocitos, existe la posibilidad de que la supervivencia - de la placenta como homoinjerto sea permitida debido a que estas sustancias se encuentran en altas concentraciones rodeando y, de hecho, protegiendo a la placenta del ataque de los linfocitos que entran en estos espacios intervallos.

Simmons et al. (1968) (105) realizaron estudios - sobre el efecto que los estrógenos y la progesterona pudieran tener sobre la supervivencia de aloinjertos en ratones - y reportan los resultados anotados en la tabla 28.

TABLA 28. Efecto del estradiol y la progesterona sobre la - supervivencia de injertos de piel A sobre ratones hembras CBA. (105)

Tratamiento	Dosis (mg)	Frecuencia	Animales	Muertes	Tiempo medio de supervivencia \pm E.S.
Ninguno	---	---	16	0	9.9 \pm 0.2
Estradiol	1.0	2/sem	10	1	13.5 \pm 0.7
Estradiol	1.0	3/sem	10	0	12.7 \pm 0.5
Estradiol	1.0	diaria	10	4	15.0 \pm 0.8
Progesterona	5.0	2/sem	10	0	10.3 \pm 0.4
Progesterona	5.0	3/sem	10	0	9.8 \pm 0.3
Progesterona	5.0	diaria	10	0	9.6 \pm 0.3

La supervivencia media de los injertos de piel A - en todos los ratones CBA receptores a los que se inyectó - estradiol se encontró significativamente prolongada en comparación con la supervivencia en controles normales no tratados.

La administración de progesterona no tiene ningún efecto sobre la supervivencia de injertos en este tipo de combinación donador-receptor.

Ahora bien, Waltman et al. (1971) (122) reportan - que tanto la estrona como el estradiol tienen la propiedad de prevenir el rechazo de transplantes de cornea en conejo, lo cual, de alguna manera, apoya la hipótesis de su posible función inmunosupresora durante el embarazo.

Existen reportes en referencia al hecho de que los estrógenos también pueden aumentar la respuesta inmune (39). Por otro lado la acción inmunosupresora se localiza solamente en algunos tejidos. Estos hechos cuestionan la hipótesis de que las concentraciones fisiológicas de estrógenos - puedan ser responsables de la supresión de la respuesta celular materna.

Ya se hizo mención también, a los trabajos de Smith y Brush (1971) (106) sobre la gran cantidad de progesterona presente en la unidad feto-placentaria en el humano, y al trabajo de Brush y Smith (1974) (18) que enuncia la hipótesis de que existe la posibilidad de alguna relación entre la tolerancia materna y los altos niveles de progesterona presentes en la placenta y sus alrededores. Esta hipótesis parece no poder ser reforzada por las evidencias arriba señaladas.

Siiteri et al. (1977) (104) estudiaron la naturaleza inmunosupresora de la progesterona mediante la inhibición de las respuestas medidas por linfocitos T y demostraron que esta molécula ejerce su efecto tanto in vitro como in vivo cuando su concentración es similar a la existente in utero durante la gestación. Los estudios se realizaron en ratas utilizando implantes de cápsulas de silastic que contenían progesterona y recubiertas con piel de hamster o hilo de algodón y que fueron colocadas en forma subcutánea a diferentes distancias del útero. Los resultados reportados señalan que hasta los 21 días, cuando menos, los implantes con progesterona permanecieron viables, mientras que los controles habían sido completamente destruidos. Con estos experimentos se demuestra que la progesterona tiene actividad inmunosupresora in vivo, aún en sitios extrauterinos, siempre y cuando su concentración sea alta.

Como se ha señalado anteriormente, la concentración de progesterona en los tejidos placentarios alcanza valores de 6 000 ng por gramo de tejido muy al principio de la gestación, estabilizándose después alrededor de los 2 000 ng/g de tejido durante el resto del embarazo. A estas concentraciones la progesterona inhibe las reacciones de inmunidad celular in vivo e in vitro. Entre las primeras se encuentra el rechazo a los trasplantes y entre las segundas la transformación mitogénica de los linfocitos originada por PPD o FHA y la inhibición en las reacciones mixtas de linfocitos.

La función inmunosupresora de la progesterona presente en el plasma materno es más difícil de determinar, pues esta hormona se encuentra libre solamente en un 10% de su concentración total. De acuerdo con esto, Siiteri et al. proponen que la acción inmunosupresora de la progesterona

na es ejercida en forma local en el útero, previniéndose - así la destrucción de la placenta, sin que la respuesta inmune materna sea modificada en cualquier otro sitio.

A pesar de que las concentraciones de progesterona en la circulación fetal son considerablemente mayores que - en la materna, debido a que los niveles de la globulina que - enlaza corticoesteroides son muy inferiores, es muy poco - probable que se presente la supresión de la función de los - linfocitos fetales.

Simmons et al. (105) señalan que existe la posibi- lidad de que la incapacidad que presenta el trofoblasto pa- ra expresar antígenos de histocompatibilidad se deba a la - secreción endócrina. El problema es complejo, ya que la na - turalidad y cantidad de estas secreciones no han sido clara- mente definidas. Sin embargo, existe una variedad de evi- - dencias indirectas sobre el hecho de que las células gigan- tes del trofoblasto, tanto en placentas de ratas como de ra - tones, secretan hormonas esteroides. Existe también eviden- cia de que la concentración local de estas hormonas puede - ser mayor que las concentraciones sistémicas, lo cual apoya la hipótesis de la inmunosupresión local.

A pesar de que en referencia al ser humano los es- tudios son aún más limitados, la acción inmunosupresora lo- cal de las hormonas esteroides parece muy factible, si bien quizás no sea sino uno más de los factores que participan - en el sistema inmunorregulador del embarazo.

Hormonas protéicas

Gonadotrofina coriónica humana (GCH)

La presencia característica y exclusiva de esta - hormona durante el embarazo ha dado lugar a que recaigan so bre ella frecuentemente las sospechas de que sea la responsable del efecto inmunosupresor encontrado en el suero ma-- terno.

Nelson et al. (1967) (83) reportan los resultados- obtenidos en el tratamiento de ratas con GCH en términos - del peso del animal y de los pesos del bazo y el timo. (ta- bla 29).

TABLA 29. Efecto del tratamiento con gonadotrofina corióni- ca humana sobre el peso total y de algunos órga-- nos de ratas. (83)

	Grupo control	Grupo tratado
Peso promedio al ini- ciar el tratamiento (g)	201.2	219.4
Peso promedio del bazo (mg)	588.4	421.2
Peso promedio del timo (mg)	500.4	46.2

Como puede apreciarse, no existe una diferencia - significativa entre el peso inicial de las ratas en los dos grupos. Existe, sin embargo, una reducción significativa - en el peso tanto del bazo como del timo en el grupo que - fue tratado con GCH.

Jenkins et al. (1972) (57) realizaron estudios sobre el efecto que tiene la GCH sobre la reacción mixta de linfocitos. Los resultados que obtuvieron demuestran claramente que se presenta una ligera inmunosupresión en la reactividad de los linfocitos en un cultivo mixto cuando las concentraciones de la hormona son 20-30 U.I./ml. esto es, valores superiores a los niveles normalmente presentes durante el embarazo. A concentraciones de 150 U.I./ml o mayores todos los cultivos presentaron una marcada supresión.

Los autores señalan que la producción de GCH se caracteriza por dos etapas de producción máxima a lo largo del embarazo (fig. 10), un pico primario y otro secundario. El primero de ellos es muy notable por su altura y poca duración.

Durante la mayor parte del embarazo se encuentran en la sangre periférica de la madre niveles relativamente bajos de GCH, pero es lógico suponer que esta hormona se encontrará en concentraciones máximas en el sitio de su producción que es precisamente en donde se lleva a cabo el reto inmunológico materno-fetal: la superficie de las células trofoblásticas.

El estudio de Jenkins et al. demuestra que la GCH, en concentraciones similares o mayores a aquéllas correspondientes al pico primario del primer trimestre de embarazo, tiene propiedades inhibitorias y que estas funcionan en la respuesta de linfocitos maternos en donde evidentemente participa el sistema HLA. En consecuencia, puede suponerse que la GCH tiene el mismo efecto en lo que se refiere a la habilidad de los linfocitos maternos de reconocer a los antígenos HLA sobre la superficie de las células del trofoblasto. Esta función inmunosupresora puede ser de

particular importancia en el momento en que se presenta el pico primario de producción de GCH, esto es entre las semanas octava y décimoprimera de gestación; y en el lugar en donde la concentración es máxima, la unidad feto-placentaria.

Adcock et al. (1973) (1) realizaron estudios cuantitativos sobre los efectos de la GCH en la respuesta de linfocitos humanos a la FHA.

La tabla 30 muestra el efecto de la GCH sobre la incorporación de ^3H -timidina por los linfocitos estimulados con FHA en un individuo. Los resultados se reportan en cuentas por minuto y en porcentaje en relación a los controles.

TABLA 30. Efecto de la GCH sobre la incorporación de ^3H -timidina por linfocitos estimulados con FHA. (1)

GCH (U.I./ml)	Incorporación de ^3H -timidina		Reversibilidad del efecto	
	media \pm ESM (10^3 cuen/min)	%	media \pm ESM (10^3 cuen/min)	%
Control	19.8 \pm 2.8	100	30.2 \pm 4.4	100
10	15.3 \pm 0.7	77	35.1 \pm 2.7	116
100	15.6 \pm 1.8	79	32.2 \pm 1.6	106
1000	9.5 \pm 1.7	48	34.4 \pm 1.0	114
2500	3.6 \pm 0.3	18		
5000	1.9 \pm 0.4	9		
10000	0.7 \pm 0.1	4	34.2 \pm 1.3	113
Fondo	0.17 \pm 0.003	0.9	0.07 \pm 0.0004	0.2

Estos estudios indican que la GCH es un potente - inhibidor de acción reversible de la respuesta de los linfocitos humanos a la FHA y que ésta inhibición se presenta - sin citotoxicidad.

Puede apreciarse que concentraciones tan bajas como 1 U.I./ml presentan ya algún efecto, el cual se hace más evidente a partir de las 100 U.I./ml, lo cual, según Adcock et al. se encuentra dentro de los niveles normales de GCH - presentes en el suero materno en la segunda mitad del embarazo. Sin embargo, es más importante considerar que a concentraciones de 10 000 U.I./ml se alcanza la inhibición completa en la actividad de los linfocitos.

Los estudios de Braunstein et al. (1973) (citado - ref. 1) indican que el trofoblasto procedente de un embrión de diez días es capaz de producir GCH en concentraciones locales que exceden ampliamente a las 10 000 U.I./ml. Como - es en este lugar en donde entran en contacto en primera - instancia los linfocitos maternos con el trofoblasto, es de esperarse la inmunosupresión.

Contractor y Davies (1973) (25) realizaron estudios similares a los anteriores pero consideraron no solamente el efecto de la GCH sino también el de la somatomamotrofina coriónica humana (SCH) o lactógeno placentario humano (LPH) (44).

El lactógeno placentario humano es una hormona de origen polipeptídico que es sintetizada por las células del sinciciotrofoblasto y que se ha encontrado en la sangre materna a partir de la cuarta semana de embarazo. Su concentración aumenta rápidamente a lo largo de éste, alcanzando-

un máximo en el tercer trimestre. Se reportan datos de 5 $\mu\text{g/ml}$ a la mitad del embarazo y de 10 $\mu\text{g/ml}$ durante los dos últimos meses.

Los autores proponen la hipótesis de que la GCH o el LPH o ambas pueden modificar la competencia inmunológica de los linfocitos maternos. Sus resultados indican que en todos los casos estudiados la transformación de linfocitos se ve suprimida tanto por la GCH como por el LPH. El grado de supresión es, sin embargo, hasta un 100% mayor cuando los linfocitos se preincuban por 24 horas en presencia de alguna de estas hormonas anteriores a la adición de FHA. La acción supresora del LPH es casi el doble de la que presenta la GCH; este dato fue determinado por los autores en base a una relación de peso de hormona por peso de proteína.

Existe la posibilidad adicional de que estas hormonas polipeptídicas originen una supresión de la transformación de linfocitos inducida por FHA enlazándose a ésta última bloqueando de esta manera su acción mitogénica. Este fenómeno, analizado por Powell (1974) (93), parece poco probable de acuerdo a los resultados de Contractor y Davies.

Esta diversidad de opiniones es discutida por Contractor y Davies. Señalan que suponiendo que sucede la formación de un complejo hormona-FHA, con lo cual se eliminaría el efecto mitogénico de la FHA, la supresión de la transformación de linfocitos debiera alcanzar un máximo cuando la hormona se adiciona simultáneamente con la FHA; sin embargo, sus resultados muestran lo opuesto pues la supresión es mucho mayor cuando los linfocitos son preincubados en presencia de la hormona antes de la adición de FHA, lo cual hace pensar que ésta compite por el sitio activo de estimulación de la FHA. (Fig. 12).

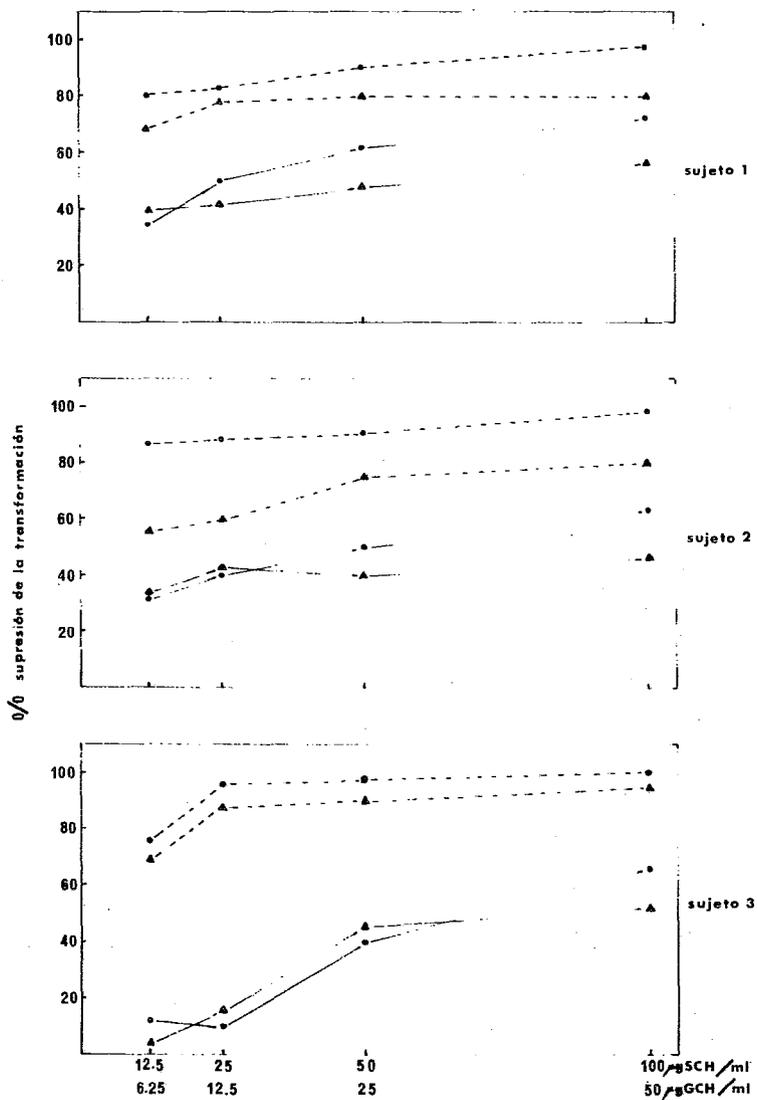


FIG. 12 SUPRESION DE LA TRANFORMACION DE LINFOCITOS. (25)
ADICIONES:

- ▲- - - GCH DIA1, FHA DIA 2
- - - SCH DIA1, FHA DIA 2
- ▲- - - GCH Y FHA DIA 2
- - - SCH Y FHA DIA 1

Uno de los hechos interesantes que se derivan de estos resultados consiste en la baja concentración a la cual tanto la GCH como el LPH tienen efecto supresor, lo cual sucede dentro de los límites de las concentraciones circulantes durante las distintas etapas del embarazo. Algunos autores han demostrado que la elevación de la concentración sérica de LPH, la cual alcanza un máximo entre las semanas trigésimosexta y trigésimoséptima de embarazo, es seguida de una disminución considerable antes de la iniciación del proceso de parto. De manera similar, las concentraciones séricas de LPH se han encontrado significativamente disminuídas al momento en que se presenta un aborto espontáneo, lo cual sugiere que dichos abortos pueden ser el resultado de un proceso inmunológico de rechazo.

Han (1974) (49) realizó estudios similares a los anteriores sobre el efecto inhibitorio de la GCH en la RML pero utilizó FHA como agente mitogénico y Varidasa como antígeno (Tabla 31).

TABLA 31. Efecto inhibitorio de la GCH sobre la blastogénesis de linfocitos. (49)

Estimulante	Gonadotropina coriónica humana (U.I./ml) ^o						
	0	10	100	500	10000	2000	4000
FHA (mitógeno)	116 ± 14.2	98 ± 15.1	85 ± 16.6	48 ± 13.8	33 ± 6.5	20 ± 4.5	5 ± 1.0
Varidasa (antígeno)	22 ± 4.2	18 ± 3.4	12 ± 4.1	8 ± 2.7	6 ± 2.1	5 ± 1.7	4 ± 0.5
RML (bilateral)	19 ± 2.4	15 ± 2.9	15 ± 2.7	14 ± 3.5	10 ± 2.1	6 ± 2.1	4 ± 1.2

^o Los resultados se encuentran expresados como incorporación de ³H-timidina, medida en cpm x 10³ (media ± E.S.)

Las concentraciones muy bajas de GCH (10 U.I./ml) presentan una inhibición moderada de la respuesta de linfocitos. A concentraciones de 500 U.I./ml puede apreciarse una inhibición significativa tanto de la acción de la FHA como de la Varidasa, pero ésta no es muy definida sino hasta niveles de 1000 U.I./ml y con 4000 U.I./ml la inhibición es casi total. A este nivel se observa una inhibición ligeramente menor (78-82%) en la blastogénesis inducida por Varidasa y la RML.

Caldwell et al. (1975) (21) en su reporte cuestionan el papel inmunosupresor de la GCH pues al utilizar preparaciones crudas y purificadas de esta hormona en la transformación de linfocitos, bien sea espontánea o inducida por FHA, encontraron resultados contradictorios. Las preparaciones de GCH crudas dieron resultados muy variables mientras que las preparaciones purificadas no produjeron supresión en la respuesta de linfocitos que fuese dosis-dependiente. Por otro lado, el análisis por electroenfoque de las diferentes preparaciones de GCH permitió la determinación de contaminantes en las preparaciones comerciales.

Recientemente, Muchmore y Blaese (1977) (81) continuaron con este tipo de estudios y reportan el efecto que tienen las preparaciones comerciales de GCH sobre la transformación de linfocitos inducida por un mitógeno; en dos situaciones: antes y después del tratamiento de la hormona mediante diálisis. Las preparaciones comerciales una vez dializadas se liofilizaron y reconstituyeron y al probar su efecto se encontró una marcada depresión en la transformación por FHA.

Como puede apreciarse en la figura 13 y en la tabla 32 mediante diálisis se eliminó la inhibición en una proporción significativa. Sin embargo, se encontró que todas las muestras de preparaciones comerciales poseían este inhibidor dializable.

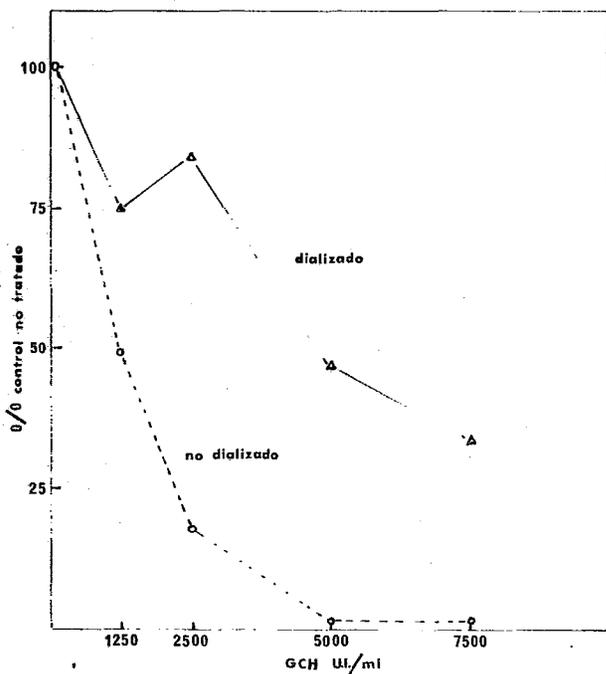


FIG. 13 EFECTO DE LA DIALISIS EN LA CAPACIDAD DE LA GCH PARA INHIBIR LA TRANSFORMACION DE LINFOCITOS INDUCIDA CON FHA. (81)

TABLA 32. Efecto de la GCH y del dializado de la misma sobre la transformación de linfocitos inducida por mitógeno. (81)

Estimulante	Inhibidor	cpm \pm e.s.
Medio		39 \pm 3
SLO ^o		16 731 \pm 2944
SLO +	Dializado 6000 ^{oo}	98 \pm 9
SLO +	Dializado 1250	444 \pm 13
SLO +	Dializado 250	7 089 \pm 968
SLO +	6000 U.I. GCH	1 661 \pm 321
SLO +	1250 U.I. GCH	2 087 \pm 449
SLO +	250 U.I. GCH	6 878 \pm 806

^o Antígeno de estreptolisina O

^{oo} Preparado dializando GCH comercial contra 1000 volúmenes de agua destilada. El material fue liofilizado y rehidratado al volumen inicial. Así, el dializado 6000 corresponde al mismo volumen de 6000 U.I. de GCH.

En un esfuerzo por descartar la posibilidad de que los efectos observados pudieran deberse a contaminantes de la GCH de preparaciones comerciales, se utilizó GCH altamente purificada de potencia biológica conocida con una actividad específica de aproximadamente 12 000 U.I./mg (Las preparaciones comerciales tienen una actividad aproximada de 3 000 U.I./mg). Contrariamente a lo esperado, los tres experimentos realizados en tres días diferentes, con diferentes concentraciones de GCH y diferentes donadores normales de linfocitos demostraron que la GCH altamente purificada solamente dió lugar a una ligera depresión de la transformación de linfocitos inducida por FHA y no se presentó efecto alguno sobre la transformación de linfocitos ocasionada por

el antígeno de estreptolisina O (SLO). Esto sugiere que los resultados previos fueron consecuencia de algún contaminante presente en las preparaciones comerciales de GCH.

Antes de continuar la discusión sobre este particular, es importante señalar que la purificación de la GCH conduce invariablemente a que la molécula sufra la degradación de la porción de carbohidrato que la constituye, con lo cual pudiera disminuir la actividad de la hormona. Más aún, aunque se demostró por bioensayos del peso del útero de ratas que la GCH purificada mantiene su actividad biológica, es posible que la actividad medida por este estudio no se encuentre relacionada con la actividad inmunológica.

En relación a este problema Caldwell et al. (21) proponen una explicación adicional. Indican que como para la preparación de GCH se utiliza orina fraccionada de mujeres embarazadas como fuente del producto, éste puede encontrarse contaminado con proteínas propias del producto que tengan la capacidad de inhibir la actividad mitogénica originada por la FHA, ya sea enlazándose directamente a la FHA o uniéndose competitivamente a los receptores de la membrana de los linfocitos. El hecho de que la inhibición de la transformación de linfocitos a que da lugar la GCH, en forma de preparación cruda, puede eliminarse aumentando los niveles de FHA apoya la hipótesis de que las proteínas contaminantes de la preparación de la hormona son las responsables del efecto inhibitor y que éste se realiza por un mecanismo de competencia no específica.

6.2.2.4. Efectos inmunosupresor de la alfa-feto proteína - (AFP)

La alfa-feto proteína es sintetizada por el hígado fetal y por el saco vitelino durante la gestación. Los niveles máximos en la producción de AFP se presentan entre las semanas trigésimosegunda y trigésimocuarta y la producción empieza a disminuir a partir de la trigésimoquinta. En el suero del recién nacido la AFP permanece detectable alrededor de cinco semanas después del parto.

Hasta hace poco tiempo se discutía aún sobre la presencia de AFP en el suero materno. La aplicación de técnicas de radioinmunoensayo sumamente sensibles han permitido la detección y cuantificación de la AFP en la madre a lo largo de todo el embarazo; existe en el transcurso de éste un aumento progresivo de la AFP hasta niveles de 500 ng/ml que se reportan durante la mitad del tercer trimestre. La vida media de la AFP en el suero de la madre después del parto es de alrededor de cinco días. En embarazos normales no se ha detectado en el suero materno anticuerpos contra AFP- (Adinolfi et al., 1975) (2). La figura 14 presenta los niveles séricos de AFP en la madre a lo largo del embarazo.

Tradicionalmente se ha considerado que la producción de AFP cesa en el momento del nacimiento y los estudios realizados confirman este hecho. Algunos autores han postulado que la producción hormonal del embarazo da lugar a que el mecanismo de represión de la síntesis de AFP se bloquee dando como consecuencia la síntesis de la molécula también por la madre. Esta hipótesis es difícil de apoyar; de hecho no se ha podido determinar ninguna elevación en la AFP ocasionada por los cambios hormonales a que da lugar el uso de algunos anticonceptivos.

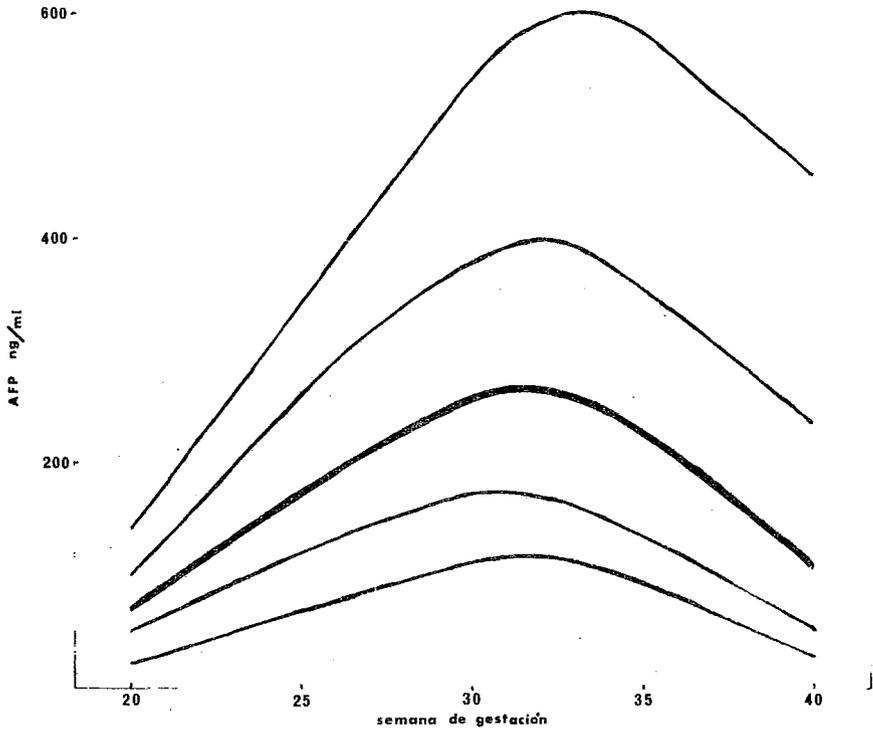


FIG.14 NIVELES DE AFP EN EMBARAZOS NORMALES (100). MEDIA Y DOS DESVIACIONES STANDARD (2)

Es importante también considerar el fenómeno de la presencia de AFP en el suero de individuos con tumores hepáticos primarios o con teratoblastoma, así como la existencia de reportes en relación a la producción de antígenos de origen fetal por células cancerosas; y como esta producción se elimina al ser extirpado el tumor.

Purtilo (1975) (96) señala que la AFP puede mulificar la respuesta de los linfocitos maternos contra el feto y cita que Murgita y Tomasi demostraron la supresión de la respuesta humoral, en la reactividad de linfocitos en la RML y en la transformación de linfocitos inducida por agentes mitogénicos, como es el caso de la AFP. Indica que la AFP puede funcionar como un agente inmunosupresor natural que elimina las respuestas maternas potencialmente dañinas para el feto atravesando la placenta y ejerciendo su función en la circulación materna.

El autor hace mención también a que la AFP es capaz de inhibir la linfopoyesis, y señala el caso de una mujer con hemocromatosis y linfocitosis que desarrolló un carcinoma hepatocelular AFP positivo al mismo tiempo que una linfopenia. Aunque esta última pudo tener su origen en causas diferentes a la presencia de AFP, esta posibilidad merece ser considerada. En consecuencia puede suponerse que la AFP tiene acción inmunosupresora no sólo durante el embarazo sino cuando existe un tumor hepático productor.

Sin embargo, si bien la AFP producida por el feto presenta propiedades supresoras in vitro, la AFP procedente de hepatoma humano tiene una actividad supresora muy variable y reducida aún y cuando los parámetros fisicoquímicos y el mapeo de péptidos de ambas moléculas indican que son estructuralmente indistinguibles. Recientemente se ha demos-

trado que la proporción de las variables electroforéticas - entre ambas AFP es diferente.

Goeken y Thompson (1977) (40) demostraron que tanto la AFP como la albúmina procedente del cordón umbilical del recién nacido tienen propiedades inmunosupresoras, mientras que la albúmina de adulto tiene esta propiedad en un grado muy inferior. Paralelamente se ha reportado que la albúmina fetal y la del adulto tienen propiedades funcionales diferentes.

La propiedad inmunosupresora tanto de la AFP como de la albúmina puede también encontrarse determinada por el medio a partir del cual son obtenidas. Ambas proteínas tienen la propiedad de enlazar a otras moléculas y pueden funcionar como sustancias transportadoras. Puesto que la AFP y la albúmina tienen constantes de asociación muy altas, es muy probable que la molécula que unan sea retenida durante todo el proceso de purificación de las mismas. Es posible que sea esta molécula, de naturaleza posiblemente protéica, la que origina la inmunosupresión.

Mucho se ha especulado sobre la forma en la cual - la AFP ejerce su acción inmunosupresora in vivo sobre el sistema inmune materno:

- Una de ellas, anteriormente señalada, es la propiedad de la AFP de enlazar otras moléculas y que sea una de éstas la que posea capacidad inmunosupresora. Este hecho sería la explicación de que varias fracciones de suero materno presenten esta actividad.

- Se ha propuesto también la existencia de formas activas e inactivas de AFP.

- Otra de las hipótesis más estudiadas consiste en asociar a la AFP una función inductora de células T supresoras.

Murgita et al. (1977) (82) reportan, a partir de sus estudios hechos en ratones, que la presencia continua de AFP en cultivos de linfocitos durante 8-12 horas fue suficiente para mantener la supresión en un ambiente libre de AFP cuando menos durante cinco días en estudios in vitro - y diez días in vivo. Estos resultados sugieren que la AFP inhibe las respuestas inmunes de una manera indirecta activando las células supresoras reguladoras. Los experimentos demostraron que la AFP induce la formación de células T supresoras con capacidad de inhibir a las células T cooperadoras (helper), sin afectar a las células B. La activación de las células T supresoras puede suceder por proliferación y/o diferenciación. Olding et al. (89) proponen que en el ser humano el mecanismo inmunorregulador de la AFP es similar.

Peck et al. (1978) (90) proponen otra explicación para la acción de la AFP a partir de los resultados obtenidos en sus experimentos realizados en ratones en los cuales encontraron que la AFP suprime la generación de linfocitos T citotóxicos. Señalan que antes de establecer cualquier mecanismo posible para explicar la acción inmunosupresora de la AFP, se requiere comprender los fundamentos de los procesos que controlan el desarrollo de las células T "asesinas" (killer), esto es, con capacidad citotóxica.

Una hipótesis ampliamente sostenida propone que - la reacción es iniciada por una subpoblación de células T, precursoras de las citotóxicas que reconocen primero aloantígenos de la región de antígenos de histocompatibilidad y se diferencian después en linfocitos T citotóxicos receptores de las señales de auxilio. Una segunda población de células T, células cooperadoras proliferativas, reconocen y responden a los determinantes del sistema HLA activadores de linfocitos. Entonces son ya capaces de colaborar con los linfocitos T citotóxicos, ya sea por contacto célula-célula o por producción de un factor soluble. La diferenciación final de las células T citotóxicas es inducida por el contacto célula T-célula T.

Plate et al . (1977) (citado en ref. 90) refuerzan esta hipótesis pues sugieren que la célula T que se constituirá en "asesina" (killer) para lograrlo debe recibir dos señales, una procedente de la célula T "colaboradora", (helper) para diferenciarse después a linfocitos T efectores específicos.

Peck et al. (90) de acuerdo a los resultados que obtuvieron señalan que son tres los mecanismos que parecen posibles para la supresión inducida por la AFP:

- Puede suprimir directamente varias subpoblaciones de linfocitos T diferentes.

- Puede interferir solamente con la respuesta de las células T cooperadoras que se encuentran en proliferación pues han sido activadas por los determinantes asociados al sistema de histocompatibilidad mayor (H2, HLA). De esta forma la molécula de AFP bloquea la colaboración célula-

la T-célula T necesaria para que se presente la diferenciación del linfocito T citotóxico en célula "asesina".

- Puede inhibir la producción de linfocitos T citotóxicos induciendo la formación de células T supresoras capaces de bloquear directa o indirectamente a las poblaciones de células T cooperadoras. Este último mecanismo es el más fundamentado.

El reporte de Seppälä y Rouslahti (1972) (48,103) es el primero en el cual se hace mención a la existencia de niveles diferentes de AFP en embarazos normales y patológicos. Entre las mujeres que presentan una amenaza de aborto, éste se presentó en mayor proporción en aquellas con niveles séricos de AFP anormales. La proporción entre mujeres con niveles anormales y normales fue de 87% en las primeras y 17% en las segundas.

Al realizar el estudio los autores encontraron también que los niveles de AFP estaban elevados en el suero de mujeres que habían sufrido abortos tanto provocados como espontáneos (tabla 33 y 34). El aumento de la AFP en el suero materno como consecuencia del aborto tiene su origen en la elevación de los niveles en la sangre fetal o en el líquido amniótico. De hecho se reporta el hecho de que los altos niveles de AFP acusan sufrimiento fetal, que puede evolucionar en un aborto. El por qué estos niveles elevados de AFP son poco frecuentes cuando el aborto se presenta durante el primer trimestre de gestación se encuentra en el hecho de que la ontogenia del hígado fetal aún no ha alcanzado la etapa de producción de cantidades significativas de AFP.

TABLA 33. Concentraciones de AFP en el suero materno en casos de abortos practicados por técnica quirúrgica durante el primer trimestre de gestación. (103)

Caso	Semana de embarazo	Concentración de AFP (ng/ml)	
		Antes del aborto	Después del aborto
1	8	12	85
2	9	14	27
3	9	15	25
4	9	34	275
5	9	38	30
6	10	10	30
7	10	13	25
8	10	15	120
9	10	15	170
10	10	20	60
11	11	10	26
12	11	15	30
13	11	25	45
14	12	550	950

TABLA 34. Concentraciones de AFP en el suero materno en abortos provocados mediante la inyección de prostaglandina F₂ alfa durante el segundo trimestre de gestación. (103)

Caso	Semana de embarazo	Concentración de AFP (ng/ml)	
		Antes del aborto	Después del aborto
1	14	25	220
2	15	50	60
3	15	50	405
4	16	75	55
5	16	90	140
6	16	100	90
7	19	60	40
8	24	55	105

Habib (1978) (48) realizó un estudio en el cual se intentó evaluar el nivel de AFP circulante en la madre en - casos de embarazos que terminaron en abortos espontáneos. - La diferencia en los niveles de AFP entre estas mujeres y - las que tuvieron embarazos normales fue significativa (ta- - bla 35). Estos resultados concuerdan con los de Seppälä y - Rouslahti.

TABLA 35. Valores plasmáticos de AFP en 54 mujeres embara- zadas que abortaron. (48)

Semana de embarazo	Número de casos	Valores de AFP (ng/ml) promedio + D.S.	
		Abortos	Controles
6	1	30	32
7	1	37	26
8	3	33.3 + 5.7	53.0 + 20.4
9	8	38.2 + 15.9	61.1 + 12.8
10	19	33.6 + 16.1	60.9 + 13.6
11	12	36.5 + 13.8	69.3 + 17.4
12	5	27.4 + 4.3	62.6 + 7.6
13	2	36.5 + 6.3	60.0 + 21.2
15	3	32.3 + 18.0	81.0 + 13.5
Total	54	34.4 + 13.6	62.4 + 16.2

Se ha señalado que la AFP se encuentra involucrada en el mecanismo de supervivencia del feto como aloinjerto; - más aún, la inoculación de suero anti-AFP en ratones ha da- - do como resultado la interrupción del embarazo. Por consi- - guiente, los autores señalan que en las mujeres estudiadas - que presentaron niveles bajos de AFP el aborto fue la conse- - cuencia de la incapacidad del feto para sobrevivir ante la-

incompatibilidad biológica con su madre. Señalan que es más probable que los bajos niveles sean el resultado de una deficiencia en la síntesis de AFP y no de un defecto en la barrera placentaria.

En conclusión, sugieren que es razonable considerar que un valor plasmático bajo de AFP al principio del embarazo puede sugerir un posible aborto.

Khoó et al. (1978)(70) estudiaron también los niveles de AFP pero compararon embarazos normales con pre-eclámpicos y reportan niveles séricos de AFP significativamente menores en mujeres con problema de pre-eclampsia. Los valores de AFP en las mujeres pre-eclámpicas fueron en un 68% menores que la mediana normal y 56% se encontraron por abajo del quinto percentil de los valores normales. Los autores no hacen ninguna consideración de tipo inmunológico pero dado el reconocido origen inmune de la pre-eclampsia, estos hallazgos son de tomarse en cuenta.

Es evidente que el papel inmunosupresor de la AFP es un pilar importante en el estudio de las relaciones inmunológicas materno-fetales que, una vez bien estudiado, puede conducir a la comprensión exacta del fenómeno.

6.2.2.5. Efecto inmunosupresor de las proteínas asociadas al embarazo (46)

Los estudios de los niveles séricos de proteínas en mujeres embarazadas han mostrado alteraciones en relación a los que presentan las mujeres que no lo están. Se ha encontrado que la fracción de alfa-globulinas se encuen-

tra elevada durante el embarazo. Esta fracción del plasma humano tiene la propiedad de inhibir la transformación de linfocitos y la síntesis de ADN inducidas por FHA o por antígenos específicos. Se le ha asociado también un posible papel regulador de la reactividad inmune y de la proliferación de las células linfoides.

Por otro lado, se han reportado algunas proteínas características del embarazo que se han clasificado en referencia a su movilización electroforética. Primero fueron descritas por Smithies (1959) y posteriormente estudiadas por Afonso y Farnham (1972) y Afonso y de Alvarez (1963) (citados ref. 46). En años posteriores un número cada vez mayor de estudios han intentado determinar la presencia y posible significado biológico de estas proteínas asociadas al embarazo. Lin et al. (1974) (74) han detectado y caracterizado parcialmente cuatro de dichas proteínas utilizando suero hiperimmune obtenido a partir de plasma de multigestas. Sin embargo, otros investigadores han demostrado la existencia de otras fracciones proteicas utilizando sueros obtenidos a partir de inmunización con extractos placentarios. Bohn (1971) (citado ref. 46) encontró mediante inmunoelectroforesis cuatro líneas de precipitación mientras que Hofmann et al. (1969) (citado ref. 46) reportan cuando menos siete, utilizando suero antiplacentario específicamente adsorbido. En otro estudio, Hofmann et al. (1971) (citado ref. 46) obtuvieron cuatro fracciones a partir de placenta y definen cinco proteínas típicas del embarazo.

Se ha especulado mucho sobre el origen de estas proteínas, mientras que algunos autores apoyan su procedencia materna, la mayoría se inclina a considerarlas de origen fetal.

Las proteínas asociadas al embarazo migran en la inmunoelectroforesis como alfa-2 y beta-globulinas. La proteína C descrita por Linn es idéntica a la glucoproteína B₁ descrita por Bohn. La fracción D corresponde al lactógeno no placentario.

Alfa 2 globulinas

En general, las alfa-2-globulinas han sido designadas con varios nombres que pueden representar la misma sustancia, o bien especies moleculares diferentes dentro de la clase de las alfa-2-globulinas. Su peso molecular fluctúa entre 326 000 y 507 000 y son sintetizadas al parecer por leucocitos de sangre periférica y por macrófagos.

Von Schoultz (1974) (121) y Stimson (1976) (110, - 111) estudiaron una proteína asociada al embarazo, una alfa-2-globulina de origen desconocido que se encuentra en el suero únicamente durante el embarazo. Von Schoultz la llama proteína de "zona de embarazo" (PZE) y Stimson alfa-macro-globulina asociada al embarazo (MGE). La figura 15 muestra los niveles séricos maternos de esta proteína durante la gestación.

Inicialmente se pensó que esta proteína era característica del embarazo; pero el hecho de encontrarla en mujeres con tratamiento anticonceptivo y en hombres con cáncer de próstata que eran tratados con estrógenos, desmintió esta hipótesis. Por otro lado, estos hallazgos cuestionan también el origen fetal de estas proteínas. Se ha asociado la identidad de esta proteína, descrita por Von Schoultz y Stimson, a la PE₃ de Bohn y a las proteínas plasmáticas descritas por Lin et al.

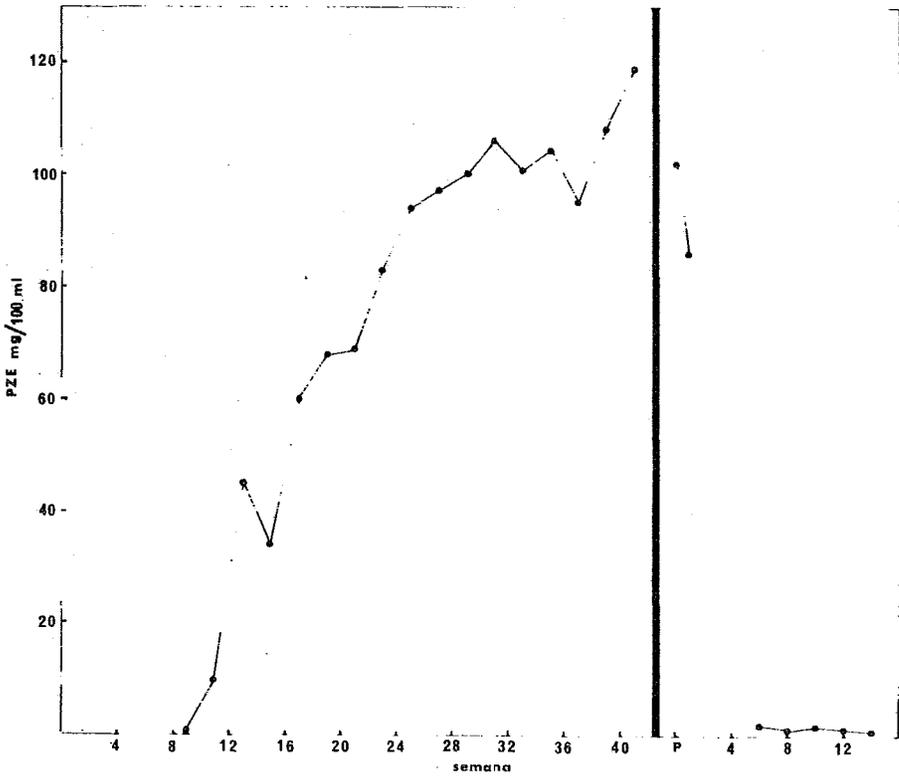


FIG. 15 NIVELES DE PZE EN PRIMIGRAVIDAS (63) DURANTE Y DESPUES DEL EMBARAZO (120)

El peso molecular de la MGE, como la llamaremos de aquí en adelante, es de 326 000. No se encuentra presente en la sangre del cordón, en la placenta o en el líquido amniótico. Al término del embarazo se detectó en el 90% de los 350 embarazos estudiados. Se encontraron niveles anormales durante el principio del embarazo en mujeres que presentaron abortos espontáneos.

La MGE se encuentra circulante en el suero materno a partir de la implantación en niveles que aumentan bruscamente durante el embarazo y que disminuyen hasta un nivel - comparativamente insignificante dentro de las seis primeras semanas post-partum. Se han observado concentraciones séricas elevadas de esta proteína en pacientes con cáncer; este hecho se relaciona con el curso clínico de la enfermedad.

En algunos casos que se ha detectado la ausencia - de MGE al final del embarazo no se ha demostrado ninguna alteración en el desarrollo del feto; mientras que, como se - señaló anteriormente, su ausencia entre las semanas novena- y décimosegunda del embarazo se ha asociado con alto riesgo de aborto espontáneo. Es notable que durante el primer - trimestre, cuando son frecuentes los abortos espontáneos, - los niveles séricos de MGE aumentan rápidamente.

La capacidad de la MGE de suprimir la respuesta inmune se demostró por primera vez utilizando cultivos mixtos de linfocitos (Stimson, 1972) (citado ref. 110) y, desde en tonces, se ha demostrado que esta glucoproteína modifica - tanto la transformación de linfocitos inducida por la FHA - como la reacción mixta de linfocitos simple. Recientemente se ha encontrado que la MGE posee propiedades inmunológicas específicas que se han confirmado utilizando la transforma-

ción de linfocitos y evaluando el factor de inhibición de la migración de macrófagos, pero se ha llegado a la conclusión de que la actividad supresora del suero materno no puede adjudicarse solamente a esta alfa-globulina.

Es evidente que la MGE reduce, en forma significativa la transformación de linfocitos, no solamente aquélla que se presenta en forma espontánea en la reacción mixta de linfocitos, sino también la originada por la presencia de ciertos factores inespecíficos (Con A y FHA) y específicos (PPD y células alogénicas) que tienen la propiedad de ser agentes estimuladores de la mitosis. Como indica la figura 15 los niveles de MGE se elevan rápidamente durante el primer trimestre de embarazo y alcanzan una meseta durante el tercero con valores promedio de $979 + 682$ (D.S. $\mu\text{g/ml}$) al término del mismo. Esta concentración es muy alta (más del doble de la que se requiere para lograr una máxima supresión in vitro) de donde las grandes variaciones encontradas in vivo no son significativas pues, por muy bajos que sean los niveles, siempre serán superiores al mínimo necesario para que se presente la inmunosupresión.

A pesar de que trabajos anteriores han demostrado que no existe ninguna correlación entre los niveles de MGE y la actividad inmunosupresora del plasma de la mujer embarazada, Stimson (1976) (110) y Finn et al. (1976) (35) llegan a la conclusión de que este efecto inmunosupresor excede al que puede asociarse a la concentración presente de MGE.

El hecho de que la MGE sea capaz de acciones tan diversas como son la de bloquear la producción de MIF inducida por BCG, la depresión en la formación de rosetas T, la inhibición de la respuesta a diferentes mitógenos o antígenos

nos y la depresión de estimulación en la RML, sugiere que - la acción supresora es ejercida directamente sobre el linfocito. Concretamente parece ser que el efecto primario es - ejercido directamente sobre el linfocito T.

Se desconoce aún cual es el mecanismo exacto por - el cual las alfa-gluproteínas inhiben la capacidad de res-- puesta de los linfocitos. Se ha postulado que la MGE puede interferir con la capacidad de los antígenos o los mitóge-- nos de combinarse con los receptores de membrana de los linfocitos T, modificando la estabilidad de la membrana o impobilitando el acceso a posiciones críticas sobre la superficie celular mediante un efecto de "enmascaramiento".

Svendsen, et al. (1978) (113) reportan el primer - intento realizado para estudiar el efecto inmunosupresor de la MGE en un sistema in vivo. El modelo utilizado fue el- transplante heterotópico de injertos de corazón de ratón - fuertemente histoincompatibles. Los resultados obtenidos - confirman la naturaleza inmunosupresora de la molécula de - MGE, puesto que la supervivencia de los injertos histoincompa- tibles de corazón colocados subcutáneamente en el lomo de - ratones se vió aumentada de manera significativa en los ani- males tratados con MGE en comparación con aquéllos utiliza- dos como controles.

Gaugas (1974) (37) investigó si la interacción de- la Concanavalina A (ConA) con el suero de mujeres embara- das tenía alguna influencia en la transformación de linfoci- tos. Encontró en el suero de embarazadas un incremento sig- nificativo del 24% en los niveles de una sustancia capaz de enlazar ConA en relación al suero normal. Esto hace surgir la pregunta en relación al hecho de que la presencia del mitóge- no libre en un cultivo mixto de linfocitos pueda encontrar-

se reducida debido a la capacidad que éste tiene de enlazar se con algunos componentes séricos no identificados. Se ha calculado, sin embargo, que se requiere una gran cantidad - de Con A (alrededor de 6.0 mg/ml de medio de cultivo) para saturar todos los componentes que puedan enlazar al mitógeno en el suero de mujeres embarazadas.

Los factores supresores del suero y el complejo mi togénico suero-Con A parecen competir por los sitios receptores en el cultivo mixto de linfocitos.

Al aislar el componente del suero materno capaz de fijar Con A se obtuvo una fracción proteica que representa 120 mg/100 ml del total de las proteínas séricas. Se encontraron presentes en esta fracción grandes cantidades de alfa-2-macroglobulinas, IgM, IgG de menor movilidad electroforética, transferrina y una pequeña proporción de siete componentes no identificados. Se encontró también la presencia de MGE. Al adicionar esta fracción a los cultivos de linfocitos (180 μ g/ml de medio) se encontró significativamente disminuída la transformación mediada por Con A.

Probablemente los sitios en donde las glucoproteínas séricas se enlazan con la Con A se asemejan mucho a - aquéllos presentes en las membranas de los linfocitos. Pudiera suponerse que sólo los componentes séricos que se - unen a los linfocitos y de alguna manera regulan su trans-- formación son capaces de unirse a la Con A específica o - inespecíficamente.

Good et al., (1973) (41) estudiaron paralelamente - los efectos inmunosupresores de la fracción de glucoproteína ácido-soluble de las proteínas séricas maternas, esto es

el seromucoide. Encontraron que esta glucoproteína se encuentra elevada significativamente en mujeres que presentan estados de pre-eclampsia o eclampsia en referencia a las mujeres que presentan embarazos normales, más aún, se reporta que los niveles continuaron elevados aún después del parto.

Si la elevación de los niveles séricos de seromucoide en la madre es consecuencia del reto inmunológico que presenta el aloinjerto fetal entonces, al presentarse el parto, estos valores debieran descender. Puesto que permanecen después del parto, cabe suponer que la madre continúa en contacto con antígenos idénticos o, cuando menos, similares.

De acuerdo con este reporte, Jenkins et al. (1973) (59) sugieren que pueda existir alguna relación entre las diferencias de histocompatibilidad entre el padre y la madre y los niveles séricos de seromucoide en embarazos complicados con síndromes de pre-eclampsia o eclampsia. En la tabla 36 se presentan los valores de los índices de transformación para los cultivos mixtos de linfocitos maternos y paternos, tanto antes como después de eliminar el suero materno.

TABLA 36. Índices de transformación para la reacción mixta de linfocitos materno-paternos con y sin la presencia de suero materno. (59)

Índice materno-paterno		Concentración sérica de se
Con suero	Sin suero	romucoide en la madre -
materno	materno	(mg. hexosa/100 ml)
5.05	7.78	22.4
2.59	4.43	11.0
6.55	12.92	19.0
6.64	2.56	14.5
4.69	3.92	20.7
8.06	10.71	24.1
1.26	5.74	17.9
11.64	50.72	31.0
2.32	4.55	19.0
1.74	1.35	12.4
3.69	0.94	11.7
3.44	5.04	10.7

Este reporte demuestra que existe una relación estadísticamente significativa entre la cantidad de seromucoi de presente en el suero materno y el grado de reactividad en el cultivo mixto de linfocitos de estas mujeres y sus respectivas parejas. Esto sugiere una posible relación entre la diferencia en histocompatibilidad y la pre-eclampsia. Parece ser que la presencia de seromucoide puede ejercer un papel inhibitor sobre la actividad de los linfocitos en estos cultivos.

Es posible que el seromucoide posea in vivo una actividad inmunosupresora similar y que para la supervivencia del aloinjerto fetal en casos de pre-eclampsia es nece-

sario que esta actividad se encuentre aumentada, o bien que se refleje un deterioro de los mecanismos normales que operan en la tolerancia.

Se señaló anteriormente (Jenkins et al., 1977). - (60) que las mujeres que presentan estados de pre-eclampsia severa muestran también deficiencia de anticuerpos anti-HLA originada probablemente por una hipo-respuesta a los antígenos fetales. Este fenómeno puede ser ocasionado por los altos niveles de seromucoide presentes, de donde se concluye que la producción aumentada de esta proteína podría ser la causante de los estados de pre-eclampsia o eclampsia en el embarazo.

En otro estudio, Stimson y Blackstock (1976) (111) reportan que al hacer una mejor purificación de la fracción inmunosupresora del suero materno encontraron que la actividad inhibidora se asocia con compuestos que poseen una relación lípido-proteína alta por lo cual posiblemente se trata de alfa-lipoproteínas. Es posible que sean estas moléculas las que originen la inmunosupresión, o bien que, se trate de otra sustancia que unida a la lipoproteína adquiere forma activa. Esta puede ser la explicación al hecho de que la actividad bloqueadora se encuentre aparentemente distribuida en sustancias que se encuentran en rangos de peso molecular muy grandes.

Asimismo, señalan que a pesar de que se ha asociado una función inmunosupresora a la MGE, ésta se encontró ausente de la fracción electroforética que presentó mayor actividad.

Los autores concluyen, en razón a la asociación del efecto bloqueador con la fracción lipoproteica, que la-

sustancia en cuestión tiene una constitución lipoprotéica.

Beta₁-globulinas (39).

Estas proteínas presentes durante el embarazo han sido designadas de diferentes maneras: Schwangerschaftsproteine-1, 2, 3 (SP-1, 2, 3), beta globulina específica del embarazo (BGEE) y beta₁-glucoproteína (B₁G)) y su producción se relaciona directamente con la etapa de la gestación. Se han detectado a partir del séptimo día posterior a la ovulación y su concentración se incrementa de manera estable después de la vigésima semana de gestación y alcanza una meseta hacia la semana trigésimoséptima.

Las beta-globulinas son sintetizadas por los tejidos maternos y muy pocas y en muy poca cantidad llegan al feto. Se ha encontrado en sangre fetal solamente un 0.1% de los niveles séricos maternos. Se encuentran también en pacientes con tumores trofoblásticos. Los tres tipos existentes de beta₁-globulinas son capaces de enlazar estrógenos y testosterona y pueden decrementar la respuesta del linfocitos a FHA en medio libre de suero. De acuerdo con estas características también han recaído sobre ellas las sospechas de que actúan como inmunosupresoras durante el embarazo.

Factor del principio del embarazo

Noonan et al. (1979) (85) reportan la existencia de un factor de origen proteico al que han llamado factor del principio del embarazo (FPE) detectable a partir de las 24 horas del apareamiento y han postulado que es responsable de la depresión de la actividad de los linfocitos al

inicio del embarazo.

El FPE ha sido detectado dentro de las primeras 6-24 horas posteriores a un apareamiento fértil en linfocitos y suero de ratones, borregos y humanos, y permanece aproximadamente durante los dos primeros trimestres del embarazo. En el caso de apareamientos estériles este FPE no se encontró presente en ningún momento ni tampoco en ninguna de las tres especies estudiadas.

El FPE se encontró presente en el suero en dos formas diferentes, una de ellas con un peso molecular aparentemente de 200 000-240 000 detectada a partir de las seis horas del apareamiento y otra, con un peso aproximado de 50 000 detectada a partir del sexto día después del apareamiento.

Para determinar si el FPE presentaba actividad inmunosupresora in vivo, los autores utilizaron la técnica de transferencia adoptiva de sensibilidad de contacto a trinitroclorobenceno (TNCB) por linfocitos de ratones sensibilizados y demostraron que esta molécula es capaz de suprimir completamente la transferencia de esta sensibilidad.

Se demostró también que además de bloquear la transferencia adoptiva de la sensibilidad de contacto el FPE inhibe la formación de rosetas T. Puesto que estos dos fenómenos son dependientes de las células T, cabe suponer que la actividad de la molécula está dirigida contra los linfocitos T de la madre y de esta manera colaboran con la protección del producto durante el principio de la gestación.

Queda aún por establecer si el FPE ejerce su función de inmunosupresor simplemente recubriendo la superficie del linfocito y evitando la interacción con los antígenos, o si utiliza un mecanismo más activo.

6.2.2.6. Efecto inmunosupresor de las prostaglandinas (39)

Los estudios sobre prostaglandinas reportan que esta familia de moléculas posee una función reguladora en diversas actividades biológicas incluyendo la fisiología de la reproducción. Durante el embarazo las prostaglandinas modulan la circulación umbilical y fetal, el desarrollo del parto y la lactancia.

De acuerdo con esto, es de esperarse que la distribución, concentración y proporción de las prostaglandinas se encuentren alteradas durante el embarazo. Existen reportes que señalan que la prostaglandina E es sintetizada por el corión, decidua, placenta y particularmente el amnios humanos.

La unidad feto-placentaria posee la capacidad de modular la actividad de las prostaglandinas. Estas pueden ser rápidamente transportadas a través de la placenta: la administración de prostaglandina F_2 marcada a mujeres embarazadas trae como resultado altos niveles de actividad en los tejidos fetales, particularmente en el hígado.

El análisis de los niveles de prostaglandinas es técnicamente complicado, por lo cual es difícil el estudio de la cinética de su comportamiento durante el embarazo. Sin embargo, se ha demostrado claramente que los niveles de prostaglandinas se elevan hacia el final del embarazo y du-

rante el parto.

Se han estudiado ampliamente los efectos de las prostaglandinas sobre la proliferación de linfocitos y sobre las funciones efectoras que de los mismos pueden detectarse y cuantificarse in vitro. La prostaglandina E en bajas concentraciones (35 ng/ml) suprime la inducción de blastogénesis originada por FHA en los linfocitos de sangre periférica de humanos, mientras que las prostaglandinas A y F son efectivas para esta función a concentraciones de 10- a 100 veces mayores. Sin embargo, cuando se utiliza fitolaca como agente mitogénico, la blastogénesis de linfocitos humanos no se ve alterada a concentraciones similares de prostaglandina E. Las prostaglandinas E_1 y E_2 inhiben la capacidad citolítica de los linfocitos citotóxicos, pero esto no sucede con la prostaglandina F.

Las prostaglandinas, particularmente de la serie E, son capaces de deprimir in vitro un amplio número de funciones de los linfocitos. Esta depresión se presenta cuando las concentraciones de estas sustancias se encuentran razonablemente cerca de aquéllas consideradas como fisiológicas.

Sin embargo, el problema que presenta la cuantificación de las prostaglandinas circulantes, acompañado al número tan reducido de estudios hechos in vivo, obstaculizan los intentos por definir si los niveles de prostaglandinas encontrados durante el embarazo pueden ejercer un papel inmunorregulador adecuado. No obstante, es posible que el incremento general de prostaglandinas, que se ha confirmado claramente que se presenta durante el parto, pueda suprimir ciertos aspectos de la inmunidad en el momento en el que se presenta la mayor mezcla de sangres entre la madre y el fe-

to.

Otra posibilidad consiste en que las prostaglandinas influyan en el sistema inmune materno de manera indirecta regulando los niveles de hormonas potencialmente inmunorreguladoras.

6.3. Facilitación Inmunológica

La demostración de la existencia de factores facilitadores que actúan en la respuesta inmune ha sido un avance muy significativo en el conocimiento de las respuestas inmunológicas materno-fetales. El término "facilitación inmunológica", anteriormente definido, se introdujo por primera vez por Kaliss en 1958 para describir un fenómeno en el cual los anticuerpos humorales facilitan el crecimiento de células antigénicamente extrañas, las cuales normalmente son rechazadas en ausencia de éstos. (46)

La posibilidad de que este mecanismo pudiera operar durante el embarazo impulsó a Kaliss y Dagg (1964) (citado ref. 46) a estudiar ratonas embarazadas por apareamiento con machos de diferentes cepas. Encontraron que las hembras producían hemaglutininas a los antígenos del macho, y, aunque se eliminó el rechazo a injertos alogénicos de tumores, se encontró elevado el rechazo a los injertos de células de animales leucémicos cuando el macho y la hembra diferían en el locus H-2. Finalmente sugirieron que la facilitación juega un papel protector en el embarazo pero no pudieron demostrar esta hipótesis.

6.3.1. Facilitación en embarazos murinos. (46)

La mayor parte de los trabajos sobre el fenómeno - de facilitación se ha llevado a cabo en relación a los tumores. Sin embargo, Hellström et al. (1969, 71) (51,52) demostraron la existencia del fenómeno en embarazos murinos - utilizando pruebas de inhibición in vitro (10).

Los ratones que ya han tenido varios embarazos - muestran ser más tolerantes a los injertos de piel y de células tumorales provenientes de la cepa del padre a pesar - de que sus linfocitos presentan inmunidad contra los antígenos paternos. Se sugiere que este hecho es indicativo de - que los anticuerpos bloqueadores pueden dar lugar a la creación de un estado aparente de "tolerancia" in vivo.

Hellström et al. investigaron si los linfocitos - de ratones que gestaban fetos antigénicamente diferentes - eran capaces de inhibir el crecimiento in vitro de células-fetales del mismo tipo genético y si el suero de estos mismos ratones podía nulificar el efecto de los linfocitos. - Los resultados obtenidos son análogos a los que se han encontrado al estudiar los tumores; los embriones antigénicamente extraños no son dañados por los linfocitos del huésped durante su estancia en el mismo a pesar de que estos - mismos linfocitos presentan actividad citotóxica in vitro - contra los tejidos del embrión. Por otro lado, el suero de los huéspedes puede proteger a las células embrionarias del efecto de los linfocitos, lo cual sugiere la presencia de - un fenómeno de facilitación inmunológica eferente.

La facilitación inmunológica puede explicar por - qué las ratones, después de varios embarazos debidos a cru-

zas con machos de diferente cepa, son inmunológicamente hiporreactivas a aloinjertos de células tumorales de piel de los machos, aunque posean linfocitos que son específicamente inmunes a los antígenos placentarios según refieren las pruebas in vitro. Más aún, puede explicar el por qué estos animales poseen anticuerpos hemaglutinantes o leucocitoaglutinantes a los antígenos del macho, así como por qué los anticuerpos citotóxicos antifetales, aunque pueden ser producidos y transferidos al feto durante los embarazos alogénicos, no dañan en forma apreciable al producto.

Currie (1970) (29) realizó un experimento en el cual intentó transferir la falta de respuesta originada en el embarazo mediante la inoculación a hembras vírgenes, inoculadas previamente con células tumorales CBA en el día cero, de suero obtenido de hembras embarazadas por machos de la misma y de diferente cepa en el día decimoctavo del embarazo aplicando este suero por vía intraperitoneal cada tercer día.

Los resultados en la figura 16 indican que las inoculaciones repetidas de suero de hembras embarazadas por machos de cepa diferente dan lugar a un dramático aumento en el diámetro promedio del tumor de origen paterno. El suero de animales con embarazos de la misma cepa origina un aumento menor en el diámetro del tumor. El suero de ratas A₂G no tiene ningún efecto sobre el crecimiento del tumor. Esta falta de reactividad materna específica hacia los injertos paternos puede transferirse en forma pasiva con el suero.

El crecimiento de tumores en hembras vírgenes A₂G no se encontró alterado significativamente por la administración de suero de otra embarazada de la misma cepa cuando

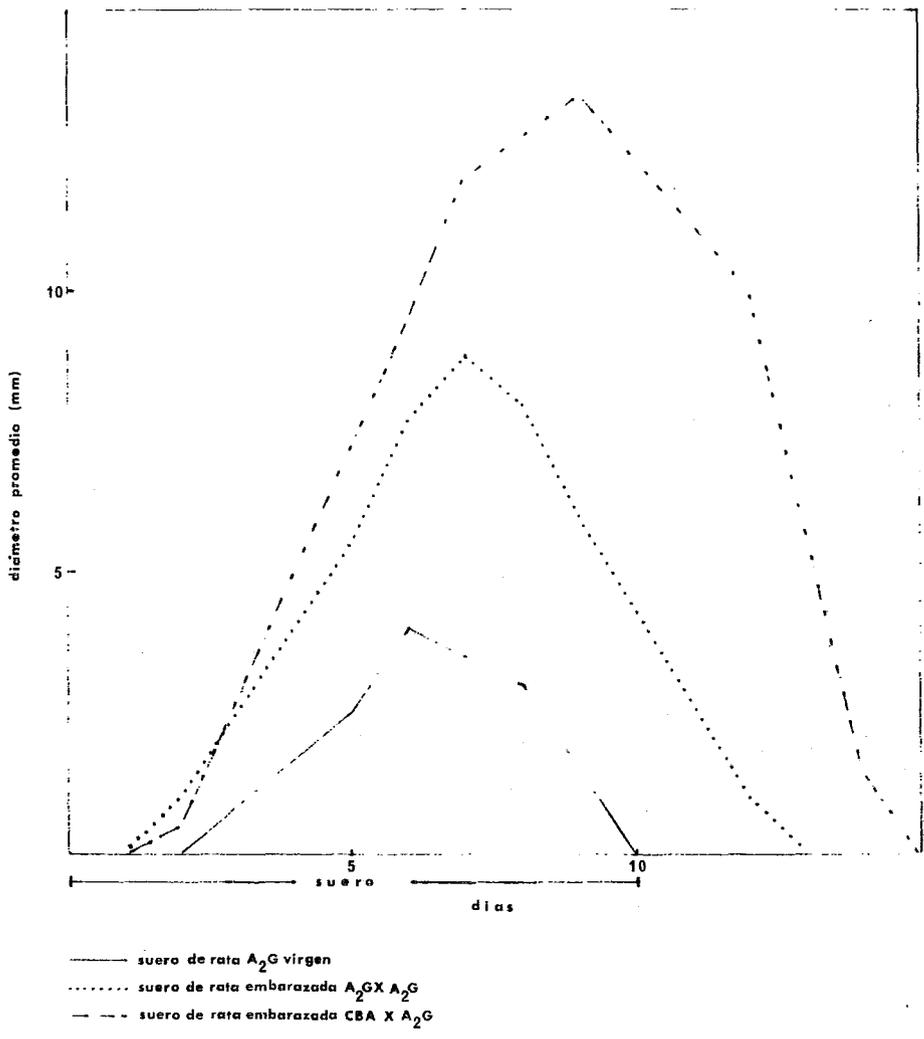


FIG. 16 EFECTO DEL SUERO DE RATA EMBARAZADA EN EL CRECIMIENTO DE TUMORES DE LA CEPA PATERNA. (29)

la combinación de apareamiento fue la inversa, esto es, A₂G X CBA. Por consiguiente, la falta de respuesta de la hembra embarazada al tumor se encuentra específicamente determinada por la cepa del macho y no se relaciona al apareamiento cruzado por sí mismo. Puede ser transferida en forma pasiva con el suero y esto sugiere que la facilitación inmunológica es el mecanismo fundamental en la carencia de respuesta específica a los antígenos paternos que presentan las hembras embarazadas.

La inmunización de ratones con células nucleadas lleva generalmente a un rechazo acelerado de los trasplantes subsecuentes, en tanto que la inmunización con eritrocitos no ocasiona este fenómeno. En el eritrocito se encuentran aparentemente ausentes los antígenos de histocompatibilidad, aún cuando estas células son capaces de inducir la formación de hemaglutininas específicas y las suspensiones de estas células pueden favorecer el crecimiento de un tumor subsecuente. Esto último implica que los eritrocitos poseen antígenos de histocompatibilidad pero presentan una inmunogenicidad incompleta o deficiente, aunque conservan su especificidad. Pudiera sugerirse que la entrada de los eritrocitos a la circulación materna lleva a la formación de anticuerpos protectores los cuales facilitan el desarrollo del injerto fetal.

Pudiera postularse que la inmunogenicidad deficiente del trofoblasto murino es similar a la del eritrocito y que a pesar de su incapacidad para inducir inmunidad de trasplantes, el trofoblasto es responsable de la inducción de anticuerpos facilitadores específicos y que el déficit inmunogénico de antígenos de histocompatibilidad compartidos por el trofoblasto y el eritrocito puede relacionarse a la alta concentración de ácido siálico presente en la peri-

feria de estos dos tipos de células.

6.3.2. Facilitación en embarazos humanos (46).

El fenómeno de la facilitación inmunológica se ha asociado también al embarazo en el ser humano e implica la localización o recubrimiento de anticuerpos bloqueadores sobre sitios antigénicamente pobres del trofoblasto de acuerdo con la hipótesis de Kaliss y Dagg (citado ref. 46). Es de esperarse que esta reacción antígeno-anticuerpo de características débiles no presente efectos citotóxicos sino que más bien proteja a la célula de la destrucción ocasionada por los linfocitos sensibilizados. Por otro lado, se ha reportado que en el suero materno existen factores capaces de bloquear la inmunidad celular dirigida en contra de las células fetales de manera directa y contra los antígenos paternos presentes en ellas, así como contra los antígenos placentarios. Se han aislado, además, anticuerpos de homogenados de placentas humanas los cuales cumplen exactamente con la función de bloqueadores aunque aún es incierto el mecanismo mediante el cual facilitan el crecimiento del trofoblasto. Por otro lado, Taylor y Hancock (1975) (115) encontraron que la acción tóxica in vitro de los linfocitos maternos sobre el trofoblasto puede verse bloqueada por las inmunoglobulinas del suero materno. Esta acción bloqueadora tiene también un componente inespecífico ya que el efecto citotóxico de los linfocitos alogénicos también se previene de alguna manera.

La facilitación inmunológica de tipo eferente no implica necesariamente la presencia de anticuerpos libres, ya que los antígenos embrionarios o placentarios, libres o complejados, pueden actuar también como factores bloqueadores. Entre los diferentes responsables posibles de esta -

función se encuentran los antígenos tisulares específicos - del trofoblasto, las glucoproteínas placentarias y la alfa-feto-proteína.

La figura 17 muestra los diferentes mecanismos posibles de facilitación inmunológica eferente que dan lugar a la supervivencia del trofoblasto:

a) Los sitios antigénicos del trofoblasto son bloqueados por anticuerpos.

b) Los linfocitos sensibilizados son bloqueados por el antígeno o complejo antígeno-anticuerpo.

c) Los antígenos o complejos antígeno-anticuerpo bloquean a las células asesinas (K ó killer) que poseen anticuerpos.

Gudson y Facog (1971) (45) presentan también un diagrama (figura 18) que explica la facilitación inmunológica pues señala cómo es que los anticuerpos humorales, no citotóxicos pueden proteger a una célula de otras células antígeno-reactivas e inmunológicamente competentes que se encuentran programadas para atacar a antígenos específicos - (linfocitos sensibilizados).

Es evidente que los estudios sobre el fenómeno de la facilitación inmunológica en el embarazo se dificultan cuando implican al ser humano, sin embargo, varios autores apoyan esta teoría con sus experimentos realizados utilizando placentas o eluidos placentarios en busca de anticuerpos bloqueadores o receptores para anticuerpos en la membrana; y otros han orientado sus esfuerzos al estudio de la -

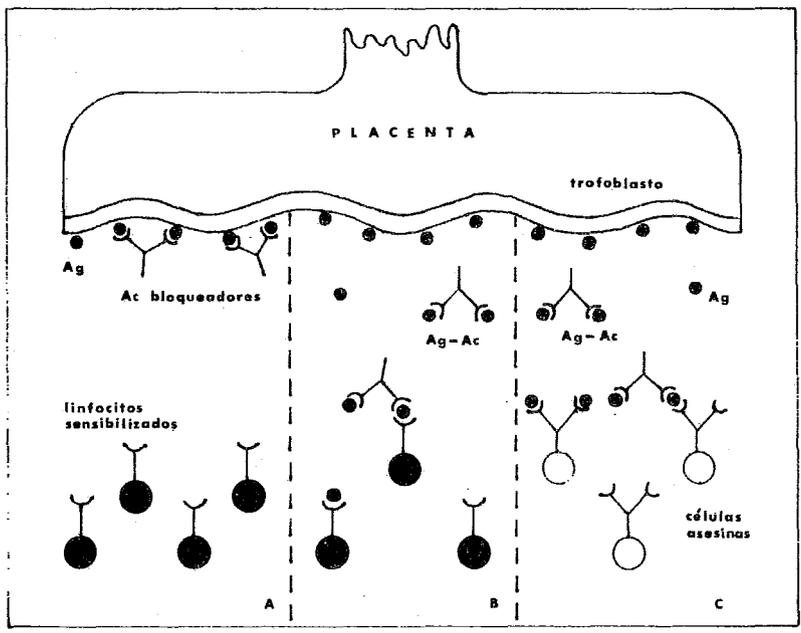


FIG.17 MECANISMOS DE FACILITACION INMUNOLOGICA (46)
A) SITIOS ANTIGENICOS DEL TROFOBlasto BLOQUEADOS POR ANTICUERPOS
B) LINFOCITOS SENSIBILIZADOS BLOQUEADOS POR Ag O COMPLEJOS Ag-Ac
C) CELULAS ASESINAS BLOQUEADAS POR Ag O COMPLEJOS Ag-Ac

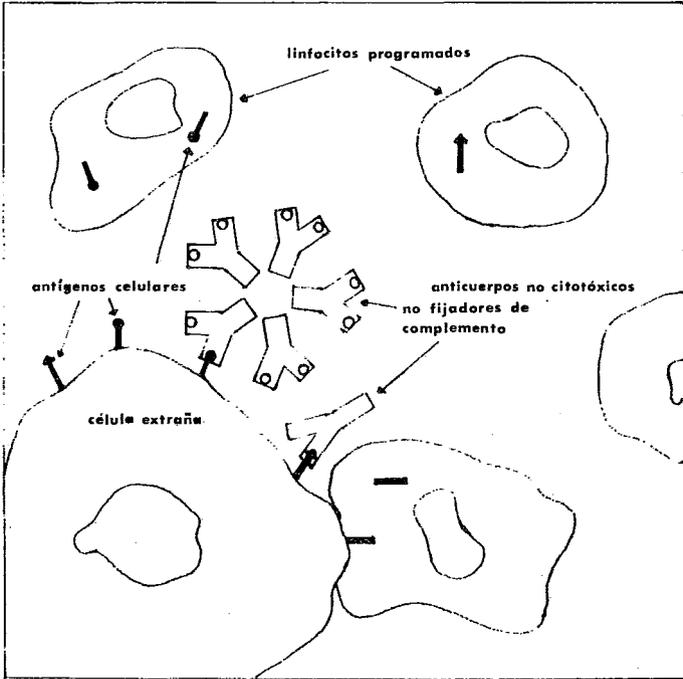


FIG. 18 FACILITACION INMUNOLOGICA EFERENTE. (45)
GUDSON Y FACOG

presencia de estos factores en la sangre materna y de las características que este fenómeno origina en la inmunidad celular, lo cual se ha realizado con diversas pruebas in vitro.

6.3.2.1. Estudios en placentas y eluidos placentarios.

Mc. Cormick et al. (1971) (77) realizaron estudios inmunohistológicos y de elución de placentas humanas y reportan hechos muy importantes: la presencia de material de naturaleza fibrinoide así como de IgG, IgM, β 1C y β 2E en las vellosidades de placentas humanas en diferentes momentos del embarazo y sugieren que puede verse involucrada alguna reacción inmunológica en la formación de estos depósitos. A pesar de que no se ha demostrado la presencia de albúmina en los depósitos fibrinoides, parece poco probable que las inmunoglobulinas y fracciones de complemento presentes se hayan depositado por una precipitación inespecífica.

Estos depósitos deben tener un origen inmunológico puesto que las proteínas que se han fijado a la placenta sólo pueden separarse a pH bajo lo cual también sucede en casos de disociación de complejos antígeno-anticuerpo, mientras que la albúmina puede separarse simplemente mediante un lavado a un pH de 7.2.

La recuperación en los eluidos placentarios de una IgG que tiene la capacidad de reaccionar con la membrana basal y con los depósitos fibrinoides sugiere, una vez más, la naturaleza inmunológica de este proceso. Más aún, la inhibición aparente de la actividad del eluido ocasionada por moléculas enlazadas in vivo y la eliminación de tal inhibición mediante el lavado previo al estudio de las secciones-

placentarias, y realizado a pH bajo puede ser también indicativa de una reacción inmunológica específica.

Page Faulk et al. (1974) (30) reportan estudios - muy interesantes, tanto cualitativos como cuantitativos de eluidos de placenta humana, así como de la acción de estos eluidos sobre reacciones características de inmunidad celular.

Los estudios cualitativos del eluido placentario - realizados por inmunoelectroforesis contra suero antihumano revelaron la presencia de IgG. En la tabla 37 se presentan los resultados de la reacción de doble difusión de Ouchterlony.

TABLA 37. Doble difusión radial de eluidos placentarios con tra. antisuero y otros sueros humanos. (30)

Suero	% experimentos positivos
Anti-IgG	100
Anti-IgA	85
Anti-IgM	10
Anti-fibrinógeno	40
Otros	0

Los estudios cuantitativos del eluido placentario - se realizaron con pruebas de difusión radial simple. Las pruebas se efectuaron para IgG, IgA e IgM en pares de muestras madre-hijo con eluidos preparados con la placenta correspondiente. Los resultados se muestran en la tabla 38.

TABLA 38.- Cantidades de inmunoglobulinas en sueros maternos y del niño y eluidos placentarios. (30)

Inmunoglobulinas	Madres*	Hijos	Eluidos placentarios
IgG	115.6 \pm 22.32	143.1 \pm 24.30	23.6 \pm 28.14
IgM	141.31 \pm 34.15	13.1 \pm 4.07	0
IgA	145.9 \pm 63.70	0	3.05 \pm 2.82

* Valores en $\mu\text{g/ml}$ (media \pm SEM) n \pm 20

Los resultados sugieren que el eluido placentario es de origen materno puesto que la IgM se encuentra presente en la sangre del cordón y ausente en los eluidos y con la IgA sucede a la inversa.

Se estudió posteriormente la inhibición de varios sistemas de cultivo de linfocitos originada por el eluido de placenta.

Acción mitogénica de la FHA.- Tanto los eluidos placentarios como la IgG obtenida a partir de éstos inhiben en forma efectiva el efecto mitogénico de la FHA sobre los linfocitos humanos in vitro, los resultados se muestran en la figura 19.

Cultivo mixto de linfocitos.- Los eluidos placentarios y la IgG proveniente de los mismos tienen la capacidad de inhibir en forma efectiva la reacción mixta de linfocitos unilateral. En la figura 20 se encuentran los resultados obtenidos. Para esta prueba el efecto inhibitorio de -

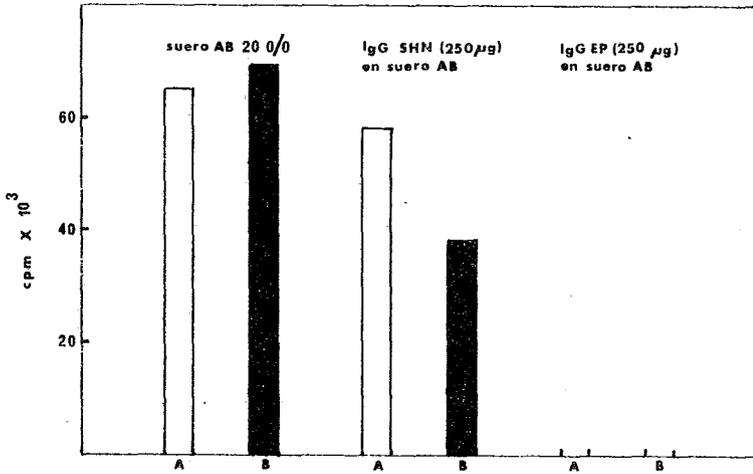


FIG. 19 EFECTO DE IgG DE SUERO HUMANO NORMAL (IgG SHN) E IgG DE ELUIDO PLACENTARIO (IgG EP) SOBRE LA RESPUESTA DE LIFOCITOS A LA FHA (30)

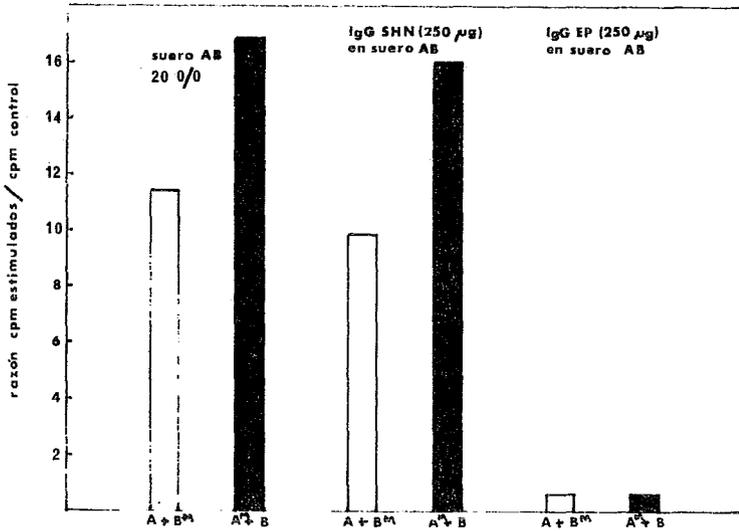


FIG. 20 EFECTO DE IgG DE SUERO HUMANO NORMAL (IgG SHN) E IgG DE ELUIDO PLACENTARIO (IgG EP) SOBRE LA RML (30)

AB LOTES DIFERENTES DE CELULAS

A^MB^M CELULAS ESIMULADORAS TRATADAS CON MITOMICINA

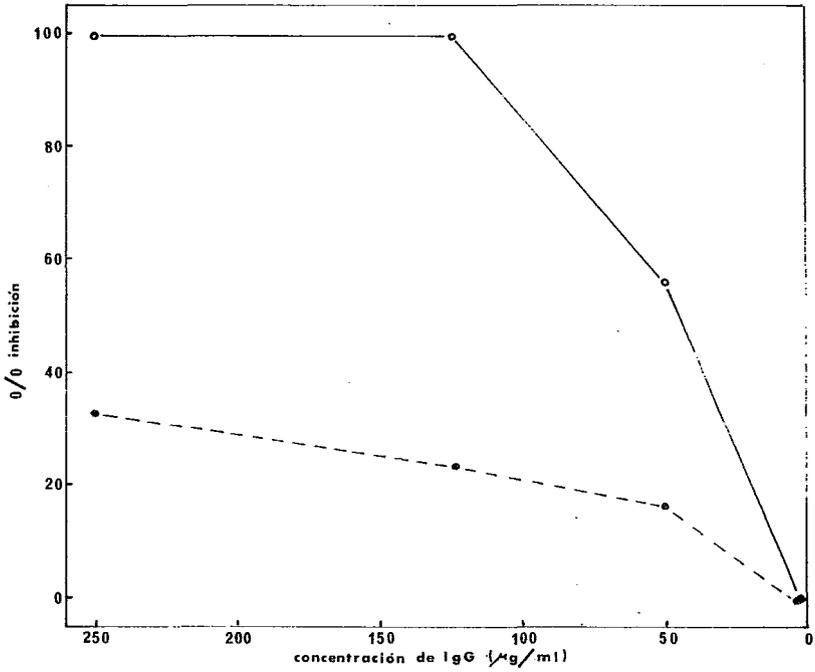
la IgG de suero humano normal es menor que la observada en el sistema FHA. El efecto inhibitorio inespecífico de la IgG del suero humano normal comparado con el que origina la IgG del eluido en la RML es mínimo (a concentraciones de 125 μg de IgG). Los estudios dosis-respuesta se muestran en la figura 21.

Al caracterizar el eluido se encontró que está constituido predominantemente por IgG y concentraciones pequeñas de IgA e IgM. La presencia de IgA sugiere que el eluido es de origen materno lo cual se apoya en la presencia de tipos Gm idénticos en muestras de suero materno y eluidos placentarios. Por otro lado, el eluido parece carecer de complejos antígeno-anticuerpo.

A juzgar por las pruebas de inmunofluorescencia la IgG del eluido es incapaz de reconocer a los linfocitos humanos. Los eluidos no presentan reacciones de linfocitotoxicidad ni linfocitohemaglutinación que pudiera atribuirse a la actividad de anticuerpos anti-HLA.

Page Faulk et al. concluyen que la IgG del eluido inhibe en forma efectiva la respuesta de los linfocitos a las reacciones a la tuberculina de Koch, la FHA y RML. Esta inhibición puede apreciarse con cantidades relativamente pequeñas de IgG en el eluido y la capacidad de inhibición de las respuestas blastogénicas de linfocitos in vitro de esta inmunoglobulina es mucho mayor que la que presenta la inmunoglobulina del suero humano normal. Los inhibidores no específicos de las respuestas blastogénicas no parecen ejercer efecto por debajo de 125 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

La inhibición de la RML es inespecífica para los -



— IgG DE ELUIDO PLACENTARIO

- - - IgG DE SUERO HUMANO NORMAL

FIG.21 CURVAS DOSIS-RESPUESTA. INHIBICION DE CML (30)

linfocitos paternos pues la mayoría de los elúidos inhiben a la mayor parte de los linfocitos. El efecto inhibitorio se elimina parcialmente lavando las células después de la incubación con el eluido y antes de colocarlas en el cultivo. Los fragmentos $F(ab')_2$ de la IgG del eluido conservan cuantitativamente una capacidad de inhibición más efectiva que los fragmentos similares de la IgG de suero humano normal, lo cual sugiere que la inhibición es de tipo inmunológico.

Es importante hacer mención nuevamente a los estudios de Johnson et al. (1973, 76) (63,64) y de Jenkinson et al. (1976) (61) en referencia a los receptores Fc pues aportan una nueva posibilidad mediante la cual los complejos antígeno-anticuerpo pueden ejercer su función bloqueadora. Estos complejos pueden unirse a los receptores Fc que se encuentran en el sincitiotrofoblasto expuesto a la circulación materna y contribuir así a la inmunorresistencia de este tejido pues esto ocasiona la interferencia en el reconocimiento de sus determinantes superficiales por los linfocitos maternos.

6.3.2.2. Estudios en sangre materna.

Youtananukorn y Matangkasombut (1973) (127) estudiaron el efecto del plasma de una madre sobre la reactividad de sus propios leucocitos a los antígenos placentarios con la finalidad de demostrar la posible presencia de factores bloqueadores. La prueba in vitro que utilizaron para medir la respuesta celular fue la producción de MIF.

Al utilizar plasma control procedente de individuos normales, los leucocitos de todas las mujeres recién -

paridas reaccionaron en forma positiva tanto a una mezcla de antígenos placentarios como al PPD, con la producción de MIF. Los leucocitos de mujeres nuligrávidas no reaccionaron a la mezcla de antígenos placentarios, sin embargo, sí lo hicieron al PPD.

La reactividad de los leucocitos maternos a la mezcla de antígenos se encontró completamente bloqueada ante la presencia de plasma autólogo (al 15% en el medio de cultivo). El efecto bloqueador parece ser antígeno-específico - pues los plasmas autólogos no fueron capaces de bloquear la reactividad al PPD.

Estos resultados indican que existe algún factor - en el plasma de las mujeres recién paridas que bloquea la expresión in vitro de la inmunidad celular a los antígenos placentarios.

El hecho de que el efecto bloqueador sea antígeno-específico se encuentra apoyado además en estudios anteriores que reportan que los linfocitos de las mujeres recién paridas reaccionan solamente con algunos de los determinantes antigénicos de la mezcla de antígenos placentarios, en que no todas las mujeres reaccionan a los mismos determinantes y en que el plasma de estas mujeres bloquea sólo la reactividad de sus propias células pero no las de otra mujer.

Taylor y Hancock (1975) (115) estudiaron la interacción entre las células del trofoblasto humano procedentes de cultivos y los linfocitos maternos como un modelo in vitro para investigar la antigenicidad del trofoblasto. Al comparar los efectos citotóxicos de los leucocitos mater

nos con aquéllos originados por leucocitos de individuos - controles normales encontraron una diferencia significativa a partir del cuarto día de edad del cultivo. Los resultados se encuentran en la figura 22.

En los trece casos estudiados se observó efecto - citotóxico de los leucocitos maternos sobre el trofoblasto-incubado en suero fetal de ternera según muestra la figura-22, este efecto se vió completamente eliminado en presencia del suero materno. La eliminación de IgG del suero materno-bloquea aparentemente la mayor parte de esta capacidad protectora.

La lisis del trofoblasto causada tanto por los leucocitos maternos como por los alogénicos fue descrita anteriormente por Currie (1967) (25) y Douthwaite y Urbach (1971)(citado ref. 115) y se ha atribuido a inhibición de - tipo alogénico. Este mecanismo de citotoxicidad de células "blanco" originado por células linfoides no inmunes, según lo postulan Hellström y Hellström (1965) se ha demostrado - en varios sistemas de cultivo de tejidos y tiene aparentemente las siguientes características: (1) la reacción es rápida, ocurre entre las 24 y 48 horas; (2) se encuentra favorecido por la presencia de agentes de agregación; (3) puede ocurrir en ausencia de leucocitos no linfocíticos, y (4) no se encuentran implicadas en él las respuestas inmunes convencionales y no es un prerrequisito la transformación de - linfocitos.

Sin embargo, Taylor y Hancock señalan que este fenómeno es diferente al por ellos estudiado que posee las siguientes características: (1) los efectos citotóxicos aparecen hasta las 72 horas y son máximos hacia el cuarto día; - (2) no son necesarios agentes de agregación para que ocurra

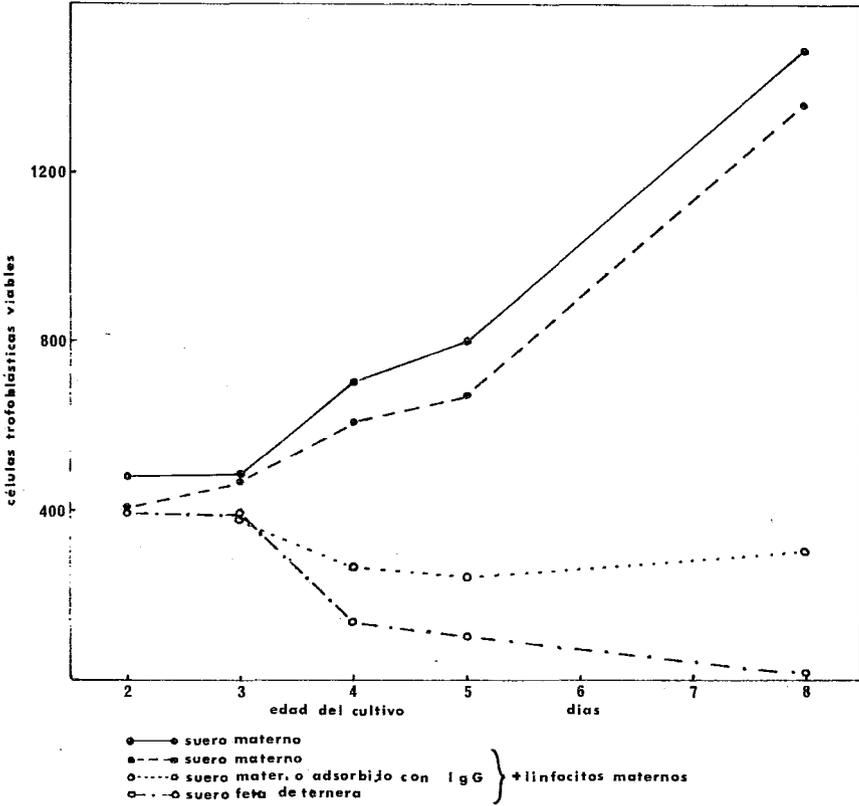


FIG. 22 EFECTO DEL SUERO Y LINFOCITOS MATERNOS SOBRE CULTIVOS DE CELULAS TROFOLASTICAS (46)

la lisis; (3) la reacción requiere de la presencia de tipos celulares no-linfoides además de linfocitos ya que suspensiones de linfocitos relativamente puras no produjeron la lisis del trofoblasto mientras que las preparaciones de leucocitos totales si lo hicieron; (4) la exposición de los linfocitos maternos al trofoblasto resulta en un fenómeno de transformación blastoide.

Estos hechos corresponden con la iniciación de la respuesta inmune primaria in vitro tanto por los linfocitos maternos como por los alogénicos que se presenta ante los antígenos de histocompatibilidad del trofoblasto.

Pence et al. (1975) (91) reportan estudios en los cuales han encontrado evidencia de que los anticuerpos de la clase IgG que se encuentran presentes en el plasma materno no bloquean de manera específica la respuesta de la madre a los antígenos paternos.

Los resultados mostrados en la tabla 39 indican que la actividad bloqueadora del plasma se encuentra contenida en la fracción de IgG y no en la de IgM. Estos resultados sugieren que la IgG materna contra los antígenos paternos es la responsable de la supresión de la respuesta materna. Esta actividad bloqueadora se midió por la producción de MIF.

TABLA 39. Presencia de las diferentes inmunoglobulinas en la fracción del plasma con propiedad bloqueadora. La cuantificación se realizó por producción de - MIF (91)

Experimento	Fracción de IgG	Fracción de IgM
	Porcentaje	
1	106.113	65.71
2	103.98	69.65

Rocklin et al. (1976) (99) reportan un estudio en el cual se empleó una técnica in vitro para detectar la respuesta inmune de tipo celular en las mujeres multigrávidas en referencia a sus parejas y con el uso de las células de éstas como antígenos. El método utilizado fue la producción de MIF. Con este ensayo se ha demostrado que, en ausencia de suero en los cultivos, los linfocitos de donadores elegidos al azar no producen MIF unos contra otros.

Los linfocitos de mujeres multigrávidas producen - MIF en respuesta a los antígenos paternos, mientras que los procedentes de mujeres con uno o dos embarazos no lo hacen. Sin embargo, se ha demostrado la presencia de un factor bloqueador en el suero normal de multigrávidas que evita la producción de MIF por los linfocitos. Se conoce también - que los linfocitos paternos no producen MIF contra los maternos.

En las condiciones experimentales en las que trabajaron Rocklin et al., la producción de MIF se interpreta - como significativa de la presencia de un estado de sensibilización existente de antemano en la madre. Proponen la - presencia de un factor en el suero de las multigrávidas que

bloquea en forma específica la capacidad de los linfocitos-maternos para producir MIF como respuesta a la interacción-con antígenos placentarios.

Los autores estudiaron a ocho mujeres que habían - sufrido tres o más abortos espontáneos durante el primero - o segundo trimestres de embarazo y que presentaron un estado de sensibilización a los aloantígenos paternos pero cuyos sueros no poseían actividad bloqueadora de la producción de MIF y se compararon con ocho mujeres multigrávidas-con edades y tiempos de embarazo similares que siempre habían tenido embarazos normales, cuyos sueros presentaron actividad bloqueadora definida y cuyos linfocitos producían - MIF.

Al hacer el estudio a una mujer que había presentado tres abortos espontáneos se encontró la evidencia del papel biológico del factor bloqueador que actúa durante el embarazo. Como muestra la tabla 40, al iniciar el estudio el suero de esta mujer carecía de actividad bloqueadora. Sin-embargo, durante el cuarto embarazo, que presentó un desa--rrollo normal, el suero que fue estudiado durante el tercer trimestre y dos meses después del parto, presentó actividad bloqueadora. De acuerdo con esto, la presencia de esta actividad bloqueadora en el suero de las mujeres embarazadas-se encuentra asociada con el desarrollo normal de la gesta--ción.

TABLA 40. Producción durante el cuarto embarazo del factor inhibidor de la migración en una mujer que había presentado anteriormente tres abortos espontáneos. (99)

Tiempo del estudio	% de inhibición de la migración Producción de MIF en suero	
	Homólogo	Autólogo
25/03/75	20	26
3/11/75	20	23
Tercer trimestre	24	6
Segundo mes <u>post-partum</u>	27	-5

Los autores reportan que la actividad bloqueadora del suero puede ser eliminada utilizando la filtración en gel y que esta actividad permanece en la fracción 7S. Más aún, la actividad bloqueadora puede eliminarse del suero con repetidas adsorciones con linfocitos de origen paterno. Indican que este factor es un anticuerpo de la clase IgG puesto que al pasar el suero a través de una columna de afinidad con anticuerpo anti-IgG se eliminó la capacidad bloqueadora; esto no sucedió cuando se utilizó una columna con IgM, según muestra la tabla 41. La actividad bloqueadora parece encontrarse dirigida contra antígenos presentes en las células de origen paterno que no pertenecen al locus HLA-A, B ó C, ya que la actividad no se vió disminuída al adsorber el suero en forma repetida con plaquetas humanas.

TABLA 41. Eliminación de la actividad bloqueadora del suero de embarazada mediante cromatografía de afinidad. (99)

Experimento	% de inhibición de la migración			
	suero homólogo		suero autólogo	
	sin adsorber	sin adsorber	anti-IgG	anti IgM
1	26	-12	23	7
2	27	- 5	31	6

Rocklin et al. concluyen que la inhibición de las respuestas blastogénicas de los linfocitos originada por la IgG del eluido placentario o del suero materno no parece ser ocasionada por una reacción anti-HLA y puede encontrarse dirigida contra un locus diferente al de histocompatibilidad como es el de la RML o el de estructuras de reconocimiento. Es posible que la especificidad de la IgG este dirigida contra algún antígeno trofoblástico que es compartido por los linfocitos (como proponen Faulk et al., 32) y que la inhibición de la blastogénesis in vitro sea causada por una reacción cruzada entre la IgG del eluido o del suero materno y de los linfocitos.

La IgG de la membrana basal del trofoblasto puede representar un anticuerpo materno bloqueador que proteja a la placenta de la inmunidad celular de la madre. El antígeno responsable de la formación de este anticuerpo bloqueador hipotético puede ser específico del trofoblasto o posiblemente producto de los loci Ir o RML de los linfocitos.

Las características bloqueadoras de este anticuerpo materno pueden establecerse estudiando la fisicoquímica del

antígeno del trofoblasto o del linfocito, utilizando la analogía con el concepto de que la densidad antigénica es un determinante importante para la presencia de anticuerpos fijadores de complemento.

Sjörögen et al. (1971) (citado ref. 99) han sugerido que el efecto bloqueador presente en los animales que padecen un tumor y que permite su crecimiento se debe a complejos antígeno-anticuerpo; entonces, proponen que el factor bloqueador sea un complejo inmune. Sin embargo, otros autores proponen que es debido a la interacción con el trofoblasto, más que con los linfocitos maternos que el factor sérico materno presenta su efecto bloqueador y lo demostraron preincubando células de trofoblasto y maternas en presencia de suero de la madre antes de cultivarlas en suero fetal de ternera. Esto evidentemente elimina la posibilidad de que la actividad bloqueadora sea ejercida por un complejo inmune.

Algunos investigadores han caracterizado anticuerpos, en el suero de mujeres multigrávidas que bloquean la RML y que no se encuentran dirigidos contra los antígenos HLA-A, B ó C pues se unen de manera selectiva a los linfocitos B. La manera en la cual estos anticuerpos bloquean la RML puede ser uniéndose a la superficie de la célula estimuladora cubriendo así los antígenos necesarios para activar a las células efectoras de manera que éstas no respondan.

De estos estudios puede concluirse que las mujeres que presentan abortos espontáneos puede ser que carezcan de un factor bloqueador que se encuentra presente en las mujeres con embarazos normales. Una posible explicación a este fenómeno consiste en que la histocompatibilidad de la mujer y su pareja sea tal que la ausencia de un estímulo suficiente evite la formación del factor bloqueador. Entre otras -

posibilidades puede considerarse también la presencia de antígenos trofoblásticos anormales que no provocan la produc--ción del factor bloqueador, o bien, que estas mujeres sean incapaces de responder a los antígenos trofoblásticos debi--do a factores genéticos, aunque se ha observado que esta de--ficiencia puede ser compensada por la madre.

Smith (1976) (107) señala que existen cuando menos dos mecanismos generales por los cuales pueden ser inhibi--dos los linfocitos T maternos potencialmente reactivos por acción de anticuerpos específicos, lo cual constituye otro mecanismo de la facilitación inmunológica. Señala que lo que se conoce como anticuerpo bloqueador puede ser un com--plejo de antígenos de histocompatibilidad solubles y de anticuerpos específicos. Propone que el antígeno que forma el complejo se combina con un receptor específico es el linfocito T y obstaculiza el reconocimiento específico de las células "blanco", en este caso los leucocitos paternos, en el caso del embarazo, los leucocitos fetales. El segundo mecanismo sugerido para la inhibición del reconocimiento implica la combinación del anticuerpo con un grupo especial de antígenos presentes en las células B, antígenos que probablemente son controlados por el sub-locus HLA-D.

La mujer embarazada posee normalmente linfocitos hereditariamente sensibles capaces de presentar una actividad citotóxica hacia un grupo de antígenos paternos procedentes de los linfocitos y que posiblemente se encuentran determinados por el locus HLA-D. Estas células se encuentran incapacitadas para el reconocimiento in vitro de los antígenos paternos mediante anticuerpos bloqueadores. Este factor bloqueador se encuentra ausente en el suero de mujeres que presentan abortos espontáneos consecutivos. Ya que se encontraron presentes en estas pacientes linfocitos po--

tencialmente citotóxicos, los datos hacen surgir la inquietante posibilidad de que tales células, actuando sin reto - alguno, dañen al feto y a la placenta y den lugar al aborto espontáneo.

Se ha sugerido también que los anticuerpos bloqueadores actúen en cooperación con las células T supresoras - (Kanellopoulos et al., 1976; Voisin, 1976; citados ref. 39). Tal cooperación entre los anticuerpos facilitadores y las células supresoras puede ser mejor concebida como un hecho que se presenta a nivel de las células trofoblásticas en donde los anticuerpos, unidos a sus correspondientes antígenos, además de enmascararlos, pueden activar a las células supresoras. Alternativamente, pueden también inhibir directamente la actividad de las células citotóxicas o sensibilizadas. En el orden sistémico pueden jugar un papel similar - los complejos inmunes circulantes con especificidades similares.

7. INERCIA INMUNOLOGICA DE LA VIVIPARIDAD.

Anderson propone una teoría particular en la cual explica las relaciones inmunológicas entre la madre y el feto con el concepto que el llama "Inercia Inmunológica de la Viviparidad" (5, 6, 7, 8, 10).

En el año de 1965 reporta que realizó experimentos en donde encuentra evidencia directa de la falta de respuesta inmunológica inmediatamente después del parto, tanto en perros como en ratas, que presenta características de reciprocidad y especificidad entre la madre y la prole.

Anderson introduce el término "inercia" para refe- rirse a este estado pues indica que las palabras comúnmente utilizadas en la literatura de los trasplantes tales como "parálisis", "tolerancia", "sobrecarga antigénica" y "desen- sibilización", poseen significados especiales dictados por- los contextos de los estudios respectivos y por los simpatizadores de la teoría de la selección clonal de la inmuni- -dad. Asimismo, el término "inercia" es menos difícil de manejar que el de "falta de respuesta", es igualmente descrip- tivo y no tiene connotación inmunológica; se utiliza en sentido general para describir: Una falta de acción por el sistema inmune de un individuo cuando se le somete a un estímulo antigénico y origina la preservación de la homeostasis - inmunológica. El añadir el término viviparidad es para de- finir que el fenómeno se estudia en referencia a los anima- les que tienen su desarrollo dentro del vientre materno y - nacen vivos.

Anderson et al. (1964) (citado ref. 7) señalan que el mecanismo probable que origina en la madre una inercia inmuológi-

ca a los tejidos de su progeñie es el intercambio mutuo de células a través de la placenta. Por otro lado, se ha demostrado la existencia de una inercia correspondiente en cachorros recién nacidos que se asocia al mismo fenómeno descrito.

El componente materno de esta inercia mutua y específica merece investigación detallada puesto que se induce en forma natural en un animal adulto, en contraste con la inducción artificial de "tolerancia" en los ratones recién nacidos, que fue la primera solución encontrada en el laboratorio para el problema de los homoinjertos.

El esclarecimiento de los mecanismos básicos implicados, en términos de las poblaciones celulares circulantes en la madre y el feto y del papel de las células linfoides comprometidas o no comprometidas, desde el punto de vista inmunológico; es necesario para la posterior comprensión de las relaciones madre-feto y los fenómenos inmunes que caracterizan al embarazo.

Parece ser que el hecho de que los injertos de piel de animales muy jóvenes sobrevivan por un período significativamente mayor en sus madres que los injertos de animales mayores es un fenómeno temporal que decrece gradualmente. El hallazgo de que los injertos de ratas recién nacidas transplantados a ratas genéticamente diferentes y recién paridas son rechazados rápidamente se considera como una evidencia de la especificidad del fenómeno.

Sin embargo, los hallazgos de otros investigadores en la línea de la inmunogenicidad de la piel de roedores infantas, han hecho evidente que es inferior en relación a la piel de donadores mayores, especialmente cuando se encuentran implicadas diferencias en los loci de histocompatibilidad menores. Esto trae como resultado que sea una explicación alternativa la que señala que la inercia se ocasiona solamente en la madre.

Para establecer la validez del concepto de inercia inmunológica entre cruza de cepas diferentes, se requiere la demostración de que los injertos de piel de infantas tienen posibilidades de supervivencia significativamente mayores al ser transplantados a la madre en comparación al padre.

Anderson (1971) (7) señala que la interpretación más simple de inercia es que ha sido precedida por un intercambio de información entre la madre y el feto acerca de los perfiles de antígenos de histocompatibilidad que posee cada uno de ellos. En algunas especies que presentan un nivel bajo de inercia, como son el perro y la oveja, el paso-transplacentario se encuentra probablemente limitado por la separación de las circulaciones materna y fetal originada por un número mayor de capas de tejido placentario que en otras especies, como son el armadillo y la rata en las que se ha demostrado la inercia más claramente.

En la tabla 42 se encuentra la posible relación entre la inercia y el número de capas de la placenta en diferentes especies.

TABLA 42. Relación entre la inercia y el número de capas de la placenta en diferentes especies. (7)

Especie	Rata	Armadillo	Hombre	Perro	Oveja
Inercia presente					
Madre	+	+	-	0	(+)
Prole	+	+	+	+	+
Placenta:	Hemoco- rial	Hemoco-- rial	Hemoco- rial	Endote lioco- rial	Epitelio- corial
Número de capas	2	3	3	4	6
+ Inercia demostrada					
0 Inercia ausente					
(+) Inercia pobremente demostrada					

Parece poco probable que la similitud genética entre la madre y su prole sea la responsable del fenómeno ya que en todos los casos en los cuales se intercambian injertos entre la madre y su progenie en edad adulta se presentó rechazo. Puede ser que el paso transplacentario de los antígenos de histocompatibilidad suceda mediante alguna forma subcelular particular y soluble, de manera que la incapacidad de demostrar la presencia de quimerismo celular no excluye la posibilidad de un intercambio de información.

La probabilidad de que tal intercambio sea frecuente durante la gestación humana se sugiere por el hallazgo de que la sensibilidad de los linfocitos de los recién naci

dos y de niños pequeños a varios antígenos con los cuales - no pudieron estar en contacto después del nacimiento se asemeja mucho a la sensibilidad observada en sus madres. Este fenómeno solamente es posible por el paso de antígenos o de linfocitos o de sus componentes informativos de la madre al feto.

Anderson (1977) (8) concluye que la inercia inmunológica de la viviparidad es mutua, temporal y específica en relación a la pareja e indica que se han intercambiado elementos entre los miembros de la pareja con información precisa en relación a las especificidades de histocompatibilidad individuales (probablemente se trate del perfil de antígenos HLA). Esto lleva en forma clara, cuando menos en muchos casos, a la supresión específica de las reacciones de rechazo. Así la acción parece tomar lugar en los sistemas linforreticulares de las madres y sus fetos, y existe una necesidad casi nula de postular la participación inmunológica activa del trofoblasto, excepto posiblemente por un corto tiempo posterior a la implantación y antes del desarrollo del sistema reticuloendotelial en el feto.

8. ANALISIS INTEGRAL DE LAS DIVERSAS TEORIAS

El estudio de todas las teorías propuestas para explicar el enigma inmunológico del embarazo conduce al dilema de: optar por una de ellas en definitiva e ignorar todas las demás evidencias; o bien, intentar conjugar todas las hipótesis que se encuentran suficientemente fundamentadas y proponer la participación de de varios factores, que posiblemente actúen en diferentes sitios y a diferentes tiempos, que son importantes para el desarrollo normal del producto hasta el final de la gestación (51).

Es difícil integrar todas las teorías emitidas en relación a la inmunología de la gestación, algunas de ellas son antagónicas o proponen explicaciones contradictorias. Sin embargo, se puede adquirir una imagen más clara de la realidad si se intenta conjugar, si no todas las hipótesis propuestas, al menos las más precisas y fundamentadas, tomando en consideración que los diferentes hechos inmunológicos pueden suceder o adquirir magnitudes que afecten al sistema en momentos diferentes del embarazo.

Anderson (7) considera al embarazo como "un sistema dinámico multifactorial en equilibrio en el cual existe un intercambio estable de información de orden inmunológico y una serie concomitante de reacciones siempre cambiantes". Y añade: "Muchos de los estudios inmunológicos hechos durante la gestación se han realizado en etapas específicas del proceso reproductivo. Los detalles sobre la cinética de estos fenómenos a lo largo de todo el embarazo son aún desconocidos. Es posible que algunos mecanismos de tolerancia tengan mayor influencia en una etapa gestacional que en otra".

En relación a esto Burstein (20) escribe: "Algunas de las reacciones que se consideran indicativas del fenómeno inmunológico que sucede durante la gestación parecen incrementar su intensidad durante el primer trimestre, declinando después, para elevarse finalmente al término del embarazo".

Taylor y Hancock (115) establecen que: "Parece poco probable que sea suficiente un solo mecanismo para explicar el éxito del homoinjerto fetal. Probablemente operan un complejo de factores específicos y una disminución total e inespecífica de la respuesta inmune materna. La importancia relativa de estos factores puede cambiar en el curso del embarazo."

Es evidente que conforme transcurre la gestación - aumenta la interacción madre-feto, sobre todo en lo que se refiere al transporte transplacentario pues las paredes de las vellosidades coriónicas se adelgazan progresivamente y el paso a través de ellas se facilita. Esto da lugar a que aumenten el número de células y la concentración de sustancias de origen fetal en la circulación materna y viceversa, lo cual dificulta necesariamente la relación. Parece ser que el transporte transplacentario del feto a la madre está limitado por el gradiente de presión sanguínea desfavorable; por esta misma razón, el transporte en sentido contrario se encuentre favorecido.

Todas las evidencias presentadas a lo largo de este trabajo nos llevan a concluir que el sistema inmunológico de la madre se percata de la presencia del producto prácticamente desde el principio de la gestación, a partir de la implantación, y con mayor certeza cuando se establece el

intercambio fisiológico transplacentario; y que además es capaz de responder a la agresión que implica la presencia de un aloinjerto, de donde la alteración en el sistema inmunológico se encuentra en el arco eferente de la respuesta.- Esta aseveración puede corresponder con el concepto de "Inercia Inmunológica" acuñado por Anderson, siempre y cuando se considere que es la consecuencia de la acción de un factor determinado.

La respuesta materna se expresa básicamente mediante cuatro mecanismos:

- Presencia de anticuerpos citotóxicos del tipo HLA que aparecen a la mitad del primer embarazo y aumentan progresivamente con el número de los mismos.

- Presencia de anticuerpos bloqueadores capaces de enmascarar los antígenos fetales.

- Presencia de linfocitos citotóxicos a partir de la decimoquinta semana de gestación y que aumentan conforme avanza la misma.

- Presencia de células supresoras que bloquean la respuesta celular del feto.

En lo que al feto se refiere, éste reconoce también su situación de homoinjerto y responde inmunológicamente de acuerdo con ella. Se reporta cuando menos un caso (Grogan et al., 1975) (42) de una niña que falleció a las nueve semanas de nacida a consecuencia del desarrollo de una reacción injerto contra huésped. En embarazos normales

la respuesta del feto se identifica por la presencia de linfocitos supresores de origen fetal o por sustancias producidas por estas células.

Estos mecanismos de respuesta, tanto el materno como el fetal, se originan con la finalidad de proteger a ambos individuos, pero un sistema protector para la madre puede ser agresivo al feto y viceversa; por lo tanto, es condición fundamental en el equilibrio inmunológico que los efectores de la respuesta en uno y otro caso no crucen la placenta o que al hacerlo sean inmediatamente destruidos o inactivados.

Este es el caso de los anticuerpos citotóxicos anti-HLA que se encuentran circulantes en la madre pero no en el feto. La posible explicación a este fenómeno es la existencia de receptores para complejos antígeno-anticuerpo en las células endoteliales de los capilares fetales que impiden el acceso al feto de los anticuerpos específicos. Asimismo, los linfocitos citotóxicos maternos tienen un acceso muy limitado por el gradiente hemodinámico y son bloqueados por los linfocitos supresores fetales. Por otro lado, en caso de que se presente la destrucción de los linfocitos fetales, por acción de los linfocitos citotóxicos maternos, ésta es neutralizada por la reproducción acelerada que presentan las células de origen fetal.

De forma similar, el paso de linfocitos fetales a la madre da lugar a la formación de leucoaglutininas o anticuerpos anti-linfocíticos (anti-HLA) que nulifican su acción.

Ahora, si bien es cierto que existe una respuesta de orden inmunológico en la madre y el producto, también -

lo es que, al menos en el caso de la madre, esta respuesta se encuentra alterada de alguna manera y no puede expresarse adecuadamente. La alteración en la respuesta materna posiblemente implica no sólo a uno sino a varios de los factores que se han considerado:

La situación del útero como sitio inmunológicamente privilegiado originada sin duda por la secreción hormonal, específicamente de estrógenos, que da lugar a la implantación y de progesterona, que asegura la permanencia.

La disminución aparente de la respuesta materna es específica y es la consecuencia del desarrollo de tolerancia inmunológica originada por lo que han dado en llamarse:

- Factores inespecíficos
- Factores específicos

Entre los primeros se han considerado prácticamente todas las sustancias que son características del período gestacional o que alteran su concentración durante el mismo. Algunas de ellas como son los estrógenos, progesterona, cortisol, gonadotropina coriónica humana, lactógeno placentario humano, prostaglandinas tienen una función concreta e importante durante el embarazo, de donde su papel como agente inmunosupresor puede considerarse paralelo a su acción primordial, más no fundamental.

Sin embargo, la función de las otras sustancias características del embarazo se desconoce. Tal es el caso de la alfa-feto proteína y de las proteínas asociadas al embarazo. Más aún, la presencia de alfa-feto proteína circulante en individuos que presentan hepatoma, el hecho de que -

los niveles elevados se consideren como indicativos de sufrimiento fetal, las bajas concentraciones en mujeres que presentan abortos y el hecho de que favorecen el desarrollo de las células supresoras, son datos que apoyan la característica inmunosupresora de la molécula.

La alfa-macroglobulina asociada al embarazo (MGE), la proteína propia de la etapa gestacional más estudiada se ha encontrado también en pacientes con cáncer y se ha observado que su concentración aumenta en forma brusca entre las semanas 9 y 12 del embarazo para deprimir la respuesta materna en este período en el que son más frecuentes los abortos y alcanza un pico máximo en el momento del parto.

Por otro lado, estas proteínas desaparecen en la etapa inmediatamente posterior al parto, lo cual apoya su origen fetal y su papel inmunosupresor, se elimina a la vez la fuente productora de la sustancia, el producto, y la necesidad de su presencia.

Los factores específicos estudiados son los anticuerpos bloqueadores que originan el fenómeno de facilitación inmunológica. Estos anticuerpos no se limitan solamente a bloquear los sitios antigénicos del trofoblasto, puesto que se encuentran circulantes en el torrente sanguíneo materno solos o formando complejos antígeno-anticuerpo, bloquean también la función de los linfocitos sensibilizados y de las células asesinas.

Cabe considerar ahora que los mecanismos señalados, tanto los que implican a la madre como al producto, no parecen contraponerse uno a otro y puede proponerse, como se ha mencionado, que se conjuguen para dar lugar al siste-

ma dinámico multifactorial en equilibrio del que habla Anderson (7).

En este sistema dinámico el tiempo constituye un factor muy importante que se ha considerado en pocas ocasiones pues los estudios cinéticos del fenómeno del embarazo son muy limitados y parciales. Existen reportes que señalan el efecto del suero materno sobre la reacción mixta de linfocitos en pares madres-feto y controles no relacionados que aumenta considerablemente desde el primer trimestre, alcanza el máximo en el parto y se ve eliminado veinticuatro horas después. También se encuentran datos sobre la concentración del factor bloqueador, estudiando inicialmente como desconocido y que evidentemente se relaciona con el efecto-inmunosupresor del suero materno pues es quien le da origen. Otro dato reportado señala que los linfocitos citotóxicos maternos se presentan a partir de la semana décimo-quinta y su número aumenta con el tiempo.

Si intentamos analizar la manera en la cual cada uno de los factores estudiados interaccionan entre sí en relación al tiempo, nos encontramos con que al iniciarse la gestación, a partir de la implantación y durante los primeros días del desarrollo adquieren importancia dos hechos:

- La respuesta del útero y la secreción hormonal de la madre. A la primera se le ha concedido poca importancia desde el punto de vista inmunológico, su papel es de amortiguador decidual. Sin embargo, sin esta respuesta decidual que es consecuencia de la secreción de estrógenos es imposible la implantación. De aquí la consideración del posible papel inmunosupresor local de los estrógenos y la progesterona.

- La expresión antigénica del embrión y más exactamente del trofoblasto. Esta incapacidad de expresión antigénica característica del trofoblasto parece no ser consecuencia de la ausencia de antígenos sino del enmascaramiento de los mismos, de su rápida liberación por las células o bien de la respuesta a antígenos compartidos con linfocitos que evitan el reconocimiento de otros antígenos presentes.

Este hecho no sólo es importante en la implantación sino durante todo el tiempo en que el producto se encuentra dentro del útero pues el trofoblasto es el tejido que está en contacto directo con el torrente sanguíneo materno. A lo largo del embarazo, esta capa celular se adelgaza y posiblemente sufre modificaciones pero, debido a que la mayoría de los estudios en relación al comportamiento inmunológico de la misma se concretan al de placentas a término no se limitan las consideraciones cinéticas del fenómeno.

Al final de la tercera semana de gestación se establece la circulación en el embrión y al principio de la cuarta ha sucedido lo necesario para que haya intercambio fisiológico entre la madre y su hijo. Este hecho marca el principio de una nueva etapa en las relaciones inmunológicas entre ambos, pues este intercambio implica necesariamente el contacto de la madre primordialmente con material antigénico en la forma más directa posible a través del torrente sanguíneo. Este material está constituido por eritrocitos, linfocitos, porciones trofoblásticas, elementos subcelulares y sustancias de origen proteico, todos potencialmente antigénicos.

De esta manera, durante las primeras semanas de gestación se presenta en el organismo materno la etapa aférente del arco de respuesta inmunológica, esto es, la esti-

mulación del sistema inmune materno. Sin embargo, la cuantificación in vitro de los agentes efectores sólo es posible a partir del segundo trimestre pues las concentraciones iniciales son muy pequeñas.

Es importante hacer referencia a los factores inmunosupresores propuestos que en esta etapa pueden ser importantes, bien sea por el inicio de su producción o por los altos niveles que alcanzan. Es el caso de:

- Gonadotropina coriónica humana (GCH). Principia su producción en el embarazo y alcanza un máximo entre las semanas octava y décimosegunda.

- Lactógeno placentario humano (LPH). Empieza a producirse durante la cuarta semana y aumenta progresivamente.

- Alfa-feto proteína (AFP). Es producida por el hígado fetal y el saco vitelino a lo largo de todo el embarazo.

- Macroglobulina del embarazo (MGE). Empieza a producirse a partir de la novena semana y aumenta progresivamente.

- Proteína del principio del embarazo (PPE). Se detecta entre las 6 y 24 horas posteriores a un apareamiento fértil. Es un factor importante exclusivamente durante esta etapa de la gestación.

Se ha hecho mención de la importancia de los niveles de AFP, MGE, GCH y PPE especialmente durante este período cuando el riesgo de aborto es máximo. El hecho de que -

se encuentren en concentraciones importantes apoya su función inmunosupresora.

El desarrollo del sistema inmunológico del feto - durante este primer trimestre es acelerado, se encuentran - linfocitos en sangre periférica a partir de la séptima semana y responden a FHA y en la reacción mixta de linfocitos - desde la décimosegunda. Las inmunoglobulinas empiezan también a producirse durante la décimosegunda semana y el complemento entre ésta y la décimocuarta.

Como es fácil apreciar el primer trimestre de gestación es importante pues se establecen las condiciones inmunológicas fundamentales en la madre, el feto y entre ambos.

Durante el segundo trimestre se desarrollan y se hacen más evidentes los mecanismos de rechazo y protección, por un lado se encuentran en mayor proporción los efectores de la respuesta, son más apreciables las reacciones que demuestran la presencia de inmunosupresión y los factores que la regulan también aumentan progresivamente.

A partir del tercer trimestre la situación se hace más crítica. Además de los niveles máximos de sustancias y células efectoras e inmunosupresoras que se han señalado, - ahora el feto se encuentra con sus capacidades inmunológicas mucho más desarrolladas, entre estas capacidades hay - una muy singular que es la presencia de linfocitos supresores que inhiben la mitosis de los linfocitos maternos.

El fenómeno del parto, desde el punto de vista inmunológico, es también interesante. La interacción madre

feto es máxima, los niveles de agentes efectores y la acción de los inmunosupresores y los anticuerpos bloqueadores alcanzan valores límite. El feto ha llegado al máximo de su capacidad inmunológica in utero. De acuerdo con esto, es posible suponer que el parto se presente debido a que la relación madre-feto es insostenible por más tiempo.

Después del nacimiento el feto abandona su situación de homoinjerto para iniciar una vida independiente, ya no recibe protección en forma pasiva de la madre a no ser por la adquirida a través de la lactancia y continúa la maduración de su sistema inmunológico.

En la madre el embarazo ha dado lugar al desarrollo de varios mecanismos de agresión y defensa para convivir con el producto con el que bruscamente deja de estar en contacto. Al terminar esta relación paralelamente desaparecen de la circulación materna los factores inmunosupresores inespecíficos que daban lugar a la tolerancia de la madre, pues su origen es fetal o placentario. Es tan brusco el cambio que se reporta (Kasakura, 60) que a las veinticuatro horas después del parto la RML en pares madre-feto y controles no relacionados en presencia de suero materno se eleva hasta un 100% en relación al resultado obtenido utilizando suero control.

Ahora bien, los anticuerpos y linfocitos citotóxicos y los anticuerpos bloqueadores permanecen en la circulación materna por períodos más prolongados. Schröder et al. (1974) (101) reportan la presencia de anticuerpos en la madre hasta seis meses después del parto y, más aún, señalan la existencia de nuevos tipos de anticuerpos que no se encontraron anteriormente.

Existen reportes en referencia a la relación que pueda tener el número de embarazos y el grado de sensibilización de la madre y se ha encontrado directamente proporcional en lo que se refiere a la presencia de anticuerpos anti-HLA. Estos anticuerpos citotóxicos aumentan proporcionalmente hasta el cuarto embarazo y a partir de entonces parece ser que permanecen constantes.

La respuesta celular, medida generalmente por la transformación de linfocitos por acción de la FHA o por la producción de MIF, también aumenta la manera consistente con el número de embarazos.

Estos hechos resaltan la importancia de los sistemas bloqueadores de la respuesta y de la "barrera" placentaria, pues a pesar de que la madre se encuentra más capacitada en cada nuevo embarazo para presentar una reacción de rechazo al producto, esto no sucede así, por otro lado, la exposición de la mujer a los antígenos de histocompatibilidad del mismo varón pudiera esperarse que ocasionara en ella después de varios embarazos un estado de sensibilización. Sin embargo, se ha demostrado que ni el número de embarazos ni el hecho de que la pareja sea siempre la misma afectan a la fertilidad.

Si bien la comprensión de la gestación desde la concepción inmunológica es aún incompleta, faltan ya pocas piezas para llegar al conocimiento exacto de la realidad. Es importante no perder la visión de conjunto y considerar el fenómeno como un sistema multifactorial en equilibrio.

Existen aún varios puntos que requieren ser estudiados y analizados más cuidadosamente:

- El origen y la función de los linfocitos supresores fetales.

- Otros mecanismos posibles de protección del feto que pudieran asociarse también con la supervivencia de tumores en los seres que los presentan.

- El estudio de la placenta desde el punto de vista inmunológico no sólo al final sino a lo largo de todo el embarazo, con la finalidad de establecer su participación - como filtro selectivo y como varía esta función en los diversos momentos de la relación.

- El mecanismo exacto que utiliza el trofoblasto para sobrevivir.

- La demostración de la naturaleza inmunosupresora de cada una de las sustancias propuestas para tal función, - por medio de otros estudios diferentes a los de la gestación como sería el de la implantación de injertos o regresión de tumores, como se ha hecho ya con la progesterona - (Siiteri et al., 104). y la MGE (Svendsen et al., 113). - Esto aportaría datos comparativos.

- El estudio comparativo de los niveles de estrógenos, progesterona, cortisol, GCH, LPH, AFP, MGE, PPE, prostaglandinas y seromucoide en mujeres que representan embarazos normales y en aquéllas que tienen abortos espontáneos - de etiología desconocida.

- La función del seromucoide en el embarazo: su relación con la presencia de anticuerpos anti-HLA y el origen

del aumento en casos de pre-clampsia y eclampsia.

- La naturaleza y función exactas de la inmunoglobulina que actúa como anticuerpo bloqueador.

- La determinación de la cinética de los fenómenos inmunológicos que se presentan en el transcurso del embarazo; esto es, la concatenación exacta de los procesos de esta índole, tanto de los normales como de aquéllos que pueden dar lugar a un fenómeno patológico.

Una vez comprendidas todas las posibles incógnitas existentes se podrá integrar en una unidad consistente y exacta todos los conocimientos que se encuentran ahora - tan confusos y que se han analizado desde puntos de vista - parciales y limitados.

En el futuro podrá manejarse el fenómeno inmunológico de la gestación de una manera íntegra y así se podrá - llegar a la solución de problemas tales como el aborto espontáneo, cuando su causa es inmunológica, aplicando sistemas profilácticos con el fin de resolver la esterilidad de algunas parejas; o bien, aquél que representan los fenómenos de pre-eclampsia y eclampsia, que parecen tener también origen inmune.

Al conocer los diversos mecanismos del control del rechazo que utilizan el feto y la madre, éstos podrán ser - aplicados más ampliamente como puede ser en los sujetos que requieren de un injerto. La supervivencia se asegurará por medios más naturales y factibles que los hasta ahora aplicados.

Desde un punto de vista más amplio, podrá establecerse una relación entre el comportamiento del producto y de la madre y aquél que presentan un tumor y el huésped que lo aloja. Con esto podrá plantearse, por analogía entre las células embrionarias y las cancerosas, algún método de profilaxis o tratamiento del cáncer.

Si se apoyan y se unifican los esfuerzos, las "olas" del estudio integral acabarán por devastar lo que ahora permanece como un acantilado incólume (Beer y Billingham, 13) y llegaremos a la comprensión de su verdad, de la realidad sobre el maravilloso y milenario fenómeno de la gestación sin la cual sería imposible la existencia de la raza humana.

B I B L I O G R A F I A

- 1) Adcock, E. W. III (1973); Human chorionic gonadotropin: Its possible role in maternal lymphocyte suppression, - Science 181: 845-7.
- 2) Adinolfi, A., Adinolfi, M., Lessof, M.H. (1975); Alpha-feto-protein during development and in disease. J. Med. Genet. 12: 138-51
- 3) Adinolfi, M. (1976): Inhibition of mitosis of maternal-lymphocytes by fetal cells. Lancet 1 (7950): 97.
- 4) Alexander, P. (1974): Escape from immune destruction - by the host through shedding of surface antigens: Is - this a characteristic shared by malignant and embryonic cells? Cancer Res. 34: 2077-82
- 5) Anderson, J.M. (1965): Immunological inertia in pregnancy. Nature 206: 786-7
- 6) Anderson, J.M. (1971): Nature's transplant. Brit. Med.-J. 2: 166-7
- 7) Anderson, J.M. (1971): Transplantation: Nature's success Lancet 2: 1077-82.
- 8) Anderson, J.M. (1977): Immunological inertia of viviparity. Lancet 1 (8005) 262.
- 9) Beer, A.E., Billingham, R.E. (1970): Implantation, transplantation, and epithelial-mesenchymal relationships in the rat uterus. J. Exp. Med. 132: 721-36.

- 10) Beer, A.E., Billingham, R.E. (1971): Immunobiology of - mammalian reproduction. *Adv. Immunol.* 14: 1-84
- 11) Beer, A.E., Billingham, R.E., Yang, S.L. (1972): Fur- - ther evidence concerning the autoantigenic status of - the trophoblast. *J. Exp. Med.* 135: 1177-84
- 12) Beer, A.E. Billingham, R.E. (1974): The embryo as a - transplant. *Sci. Am.* 230 (4): 36-46.
- 13) Beer, A.E., Billingham, R.E. (1978): Immunoregulatory - aspects of pregnancy *Fed. Proc.* 37: 2374-78
- 14) Billingham, R.E. (1971): The transplantation biology of mammalian gestation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 111: 469--83.
- 15) Billington, W.D. (1971): Biology of the trophoblast. - *Adv. Reprod. Physiol.* 5: 27-66.
- 16) Billington, W.D. (1976): The immunobiology of the tro- - phoblast. In: Immunology of Human Reproduction. Scott, - J.S. & Jones W.R. (Eds) Academic Press, London. pp. - 81-102.
- 17) Bradbury, S., Billington, W.D., Kirby, D.R.S., Williams, E.A. (1969): Surface mucin of human trophoblast. *Am. J. Obstet. Gynec.* 104: 416-18.
- 18) Brush, M.G., Smith, N.C. (1974): The surface membrane - of human placental villi and aspects of its possible ro - le in the foeto-maternal relationship. *J. Physiol.* - (London) 239: 14p - 15p.

- 19) Burke, J., Johansen, K. (1974): The formation of HL-A - antibodies in pregnancy. The antigenicity of aborted - and term fetuses. J. Obstet. Gynaecol. Brit. Comwlth. - 81: 222-28.
- 20) Burstein, R.H. Blumenthal H. T. (1969): Immune reac- - tions of normal pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 104: 671-77.
- 21) Caldwell, J.L., Stites, D.P., Funderberg, H.H. (1975):- Human chorionic gonadotropin: Effects of crude and puri- - fied preparations on lymphocyte responses to phytohema- gglutinin and allogenic stimulation J. Immunol. 115: - 1249-53.
- 22) Carr, M.C. (1973): Cellular immune aspects of the human fetal-maternal relationship. II: In vitro response of - gravida lymphocytes to phytohemagglutinin. Cell. Immu- - nol. 8: 448-54.
- 23) Carr, M.C., Stites, D.P., Funderberg, H.H. (1974): Ce- - llular immune aspects of the human fetal-maternal rela- tionship. III: Mixed lymphocyte reactivity between rela- ted maternal and cord blood lymphocytes. Cell. Immunol. 11: 332-41.
- 24) Chaouat, G., Voisin, G.A., Escalier, D., Robert, P. - (1979): Facilitation reaction (enhancing antibodies and suppressor cells) and rejection reaction (sensitized - cells) from the mother to the paternal antigens of the- conceptus. Clin. exp. Immunol. 35: 13-24.
- 25) Contractor, S.F., Davies, H. (1973): Effect of human - chorionic somatomammotrophin and human chorionic gonado- trophin on phytohemagglutinin-induced lymphocyte trans- formation. Nature New Biol. 243: 284-86.

- 26) Cramer, D.V., Kunz, H.W., Gill III, T.J. (1974): Immunologic sensitization prior to birth. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 120: 431-39.
- 27) Currie, G.A., Bagshawe, K.D. (1967): The masking of antigens on trophoblast and cancer cells. *Lancet* 1: 708-10.
- 28) Currie, G.A. van Doorninck, W., Bagshawe, K.D. (1968): - Effect of neuraminidase on the immunogenicity of early-mouse trophoblast. *Nature* 219: 191-92
- 29) Currie, G.A. (1970): The conceptus as an allograft: - Immunological reactivity of the mother. *Proc. Roy. Soc. Med.* 63: 61-64.
- 30) Faulk, P.W., Jeannet, M., Creighton, W.D., Carbonara, A. (1974): Immunological studies of the human placenta: Characterization of immunoglobulins on trophoblastic - basement membranes. *J. Clin. Invest.* 54: 1011-19
- 31) Faulk, W.P., Temple, A. (1976): Distribution of β_2 microglobulin and HLA in chorionic villi of human placentae. *Nature* 262: 799-802.
- 32) Faulk, W.P., Temple, A., Lovins, R.E., Smith, N. (1978): Antigens of human trophoblasts: A working hypothesis - for their role in normal and abnormal pregnancies. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 75: 1947-51.
- 33) Finn, R., St. Hill, C.A., Govan, A.J., Ralfs, I.G., Gurney, F.J., Denye, V. (1972): Immunological responses in pregnancy and survival of fetal homograft. *Brit. Med. J.* 3: 150-52.

- 34) Finn, R. (1975): Survival of the genetically incompatible fetal allograft. *Lancet* 1: 835-38.
- 35) Finn, R., Davis, J.C., St. Hill, C.A., Hipkin, L.J., - Harvey, M. (1976): The placenta as an immunological - barrier. *Brit. Med. J.* 2 (6034): 527.
- 36) Fudenberg, H.H., Stites, D.P., Caldwell, J.L., Wells, - J.V. (1978): Basic and Clinical Immunology. 2nd. edi- - tion. Lange Medical Publications pp. 27, 145-53, 165- - 74.
- 37) Gaugas, J.M. (1974): Glycoproteins in pregnancy serum - which interact with concanavalin A and may suppress lym- - phocyte transformation. *Transplantation* 18: 538-41.
- 38) Gill III, T.J. (1973): Maternal/fetal interactions and - the immune response. *Lancet*. 1: 133-35.
- 39) Gill III, T.J. Repetti, C.F. (1979): Immunologic and ge - netic factors influencing reproduction. *Am. J. Pathol.*- - 95: 465-570.
- 40) Goeken, N.E., Thompson, J.S. (1977): Conditions affec- - ting the immunosuppressive properties of human α -feto- - protein. *J. Immunol.* 119: 139-42.
- 41) Good, W., Jenkins, D.M., Collins, M.C., Cumberbatch, K. - N. (1973): Serum seromucoid levels in women with pre- - vious severe pre-eclampsia or eclampsia. *J. Obstet. Gy- - necol. Brit. Commonw.* 80: 22-26.
- 42) Grogan, T.M., Broughton, D.D., Doyle, W.F. (1975): - Graft-versus-host reaction (GVHR): A case report sugges- - ting GVHR occurred as a result of maternofetal cell - - transfer. *Arch. Pathol.* 99: 330-34.

- 43) Gudson, J.P., Jr. (1969): Fetal and maternal immunoglobulin levels during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 103: 895-900.
- 44) Gudson, J.P., Jr. Leake, N.H., Burt, R.L. (1970): Naturally occurring antibody to placental protein in human pregnancy. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 108:1056-62.
- 45) Gudson, J.P., Jr. (1971): Immunologic studies of the fetal allograft. *Obstet. Gynecol.* 37: 192-204.
- 46) Gudson, J.P. Jr. (1976): Maternal immune responses in pregnancy. In: Immunology of Human Reproduction. Scott, J.S., Jones, W.R (Eds.) Academic Press Inc., London. - pp. 103-125.
- 47) Guyton, A.C. (1976): Textbook of Medical Physiology. - Fifth edition. Saunders, U.S.A. pp. 1110.
- 48) Habib, Z. (1978): Maternal plasma alpha-feto-protein in pregnancies terminating in spontaneous abortion. - *Biol. Neonate* 33: 39-42.
- 49) Han, T. (1974): Inhibitory effect of human chorionic gonadotropin on lymphocyte blastogenic response to mitogen, antigen and allogenic cells. *Clin. exp. Immunol.* - 18: 529-35.
- 50) Hayward, A.R., Lawton, A.R. (1977): Induction of plasma cell differentiation of human fetal lymphocytes: evidence for functional innaturity of T and B cells. *J. Immunol.* 119: 1213-17.

- 51) Hellström, K.E., Hellström, I., Brawn, J. (1969): Abrogation of cellular immunity to antigenically foreign mouse embryonic cells by a serum factor. *Nature* 224: 914-15.
- 52) Hellström, I., Hellström K.E., Allison, A.C. (1971): - Neonatally induced allograft tolerance may be mediated by serum-borne factors. *Nature* 230: 49-50.
- 53) Hobart, M. J. (1976): The Immune System. A course on the molecular & cellular basis of immunity. Revised reprinted 1st. edition. Blackwell Scientific Publications, Great Britain, pp 228-37; 308-16.
- 54) Hulka, J.F., Brinton, V., Schaaf, J., Baney, C. (1963): Appearance of antibodies to trophoblast during the post partum period in normal human pregnancies. *Nature* 198: 701-02.
- 55) Humphrey, J.J., White, R.G. (1970): Immunology for Students of Medicine. 3rd edition. Blackwell Scientific Publications, Great Britain, pp. 312-5, 346-57, 573-9.
- 56) Jeannet, H., Werner, Ch., Ramírez, E., Vassalli, R., - Faulk, W.P. (1977): Anti-HLA, anti-human "Ia-like" and-MLC blocking activity of human placental IgG. *Trans. - Proc.* 9: 1417-22.
- 57) Jenkins, D.M., Acres, M.G., Peters, J., Riley, J. - (1972): Human chorionic gonadotropin and the fetal allo graft. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 114: 13-15.
- 58) Jenkins, D.M., Hancock, K.W. (1972): Maternal unresponsiveness to paternal histocompatibility antigens in human pregnancy. *Transplantation* 13: 618-19.

- 59) Jenkins, D.M., Good, W., Good, S.M. (1973): Serum sero- mucoid and the materno-paternal mixed leucocyte reac- - tion following previous severe pre-eclampsia. J. Obstet. Gynecol. Brit. Commonw. 80:19-21.
- 60) Jenkins, D.M. Need, J., Rajah, S.M. (1977): Deficiency- of specific HLA antibodies in severe pregnancy pre- - eclampsia/eclampsia. Clin. exp. Immunol. 27: 485-86.
- 61) Jenkinson, E.J., Billington, W.D., Elson, J. (1976): De- tection of receptors for immunoglobulin on human placen- ta by EA rosette formation. Clin. exp. Immunol. 23: - 456-61.
- 62) Johnson, M.H. (1976): Fertilization and implantation. - In: Immunology of Human Reproduction. Scott, J.S. & Jo- nes W.R. (Eds.) Academic Press Inc. London. pp. 33-60.
- 63) Johnson, P.M., Trenchev, P., Faulk, W.P. (1973): Immuno- logical studies of human placenta: Binding of comple- - xed immunoglobulin by stromal endothelial cells. Clin.- exp. Immunol. 22: 133-38.
- 64) Johnson, P.M., Faulk, W.P., Wang, A.C. (1976): Immunolo- gical studies of human placenta: subclass and fragment specificity of binding of aggregated IgG by placental - endothelial cells. Immunology 31: 659-64.
- 65) Jones, B.M. (1969): Self-isolation of the foetal tropho- blast. Nature 221: 829-31.
- 66) Jones, E., Curzen, P., Gaugas, J.M. (1973): Suppressiv- e activity of pregnancy plasma on the mixed lymphocyte - reaction. J. Obstet. Gynecol. Brit. Commonw. 80: 603-07.

- 67) Jones, W.R. (1976): Fetal and neonatal immunology. In:--
Immunology of Human Reproduction. Scott, J.S. & Jones--
W.R. (Eds.) Academic Press Inc. London. pp. 127-67.
- 68) Kasakura, S. (1971): A factor in maternal plasma during
pregnancy that suppresses the reactivity of mixed leu-
kocyte cultures. *J. Immunol.* 107: 1296-1301.
- 69) Kasakura, S. (1973): Is cortisol responsible for inhibi-
tions of MLC reactions by pregnancy plasma? *Nature* -
246: 496-97.
- 70) Khoo, S.K., Chang, A., Mackay, E.V. (1978): A compari--
son of maternal serum levels of alpha-feto protein in -
normal and pre-eclamptic pregnancies. *Br. J. Obstet. Gy-
necol.* 85: 914-30.
- 71) Kirby, D.R.S., Bilington, W.D., Bradbury, S., Goldstein,
D.J. (1964): Antigen barrier of the mouse placenta. *Na-
ture* 204: 548-49.
- 72) Kirby, D.R.S. (1968): The immunological consequences of
extrauterine development of allogenic mouse blastocyst.
Transplantation 6: 1005-9.
- 73) Leek, A.E., Ruoss, C.F., Kitau, M.J., Chard, T. (1975):
Maternal plasma alfa-fetoprotein levels in the second -
half of normal pregnancy: relationship to fetal weight,
and maternal age and parity. *Brit. J. Obstet. Gynaecol.*
82: 669-73.
- 74) Lin, T.M., Halbert, S.P., Kiefer, D., Spellacy, W.N., -
Gall, S. (1974): Characterization of four human pregnan-
cy-associated plasma proteins. *Am. J. Obstet. Gynecol.*--
118: 223-36.

- 75) Loke, Y.W., Borland, R. (1970): Immunofluorescent localization of chorionic gonadotropin in monolayer cultures of human trophoblast cells. *Nature* 228: 561-62.
- 76) Loke, Y.W., Joysey, V.C., Borland, R. (1971): HLA antigens on human trophoblastic cells. *Nature* 232: 403-04.
- 77) McCormick, J.N., Faulk, W.P., Fox, H., Fundenberg, H. - H. (1971): Immunohistological and elution studies of the human placenta. *J. exp. Med.* 133: 1-18.
- 78) Mendenhall, H.W. (1976): The immunology of the fetal-maternal relationship. In: Immunology of Human Reproduction. Scott, J.S. & Jones, W.R. (Eds.). Academic Press Inc. London. pp. 61-80.
- 79) More, K.L. (1975): Embriología Clínica. Primera edición. Nueva Editorial Interamericana, pp. 1, 23-99.
- 80) Morisada, M., Yamaguchi, H., Iizuka, R. (1976): Immunobiological function of the syncytiotrophoblast: A new theory. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 125: 3-16.
- 81) Muchmore, A.V., Blaese, R.M. (1977): Immunoregulatory properties of fractions from human pregnancy urine: evidence that human chorionic gonadotropin is not responsible. *J. Immunol.* 118: 881-86.
- 82) Murgita, R.A., Goidl, E.A., Kontiainen, S., Wigzell, H. (1977): α -Feto-protein induces suppressor T cells in vitro. *Nature* 267: 257-59.

- 83) Nelson, J.H., Jr., Hall, J.E., Manuel-Limson, G., Freidberg, B.A., O'Brien, F.J. (1967): Effect of pregnancy - on the thymolymphatic system I. Am. J. Obstet. Gynecol. 98: 895-99.
- 84) Nelson, J.H. Jr., Lu, T., Hall, J.E., Krown, S., Nelson J.M., Wright, Fox, C. (1973): The effect of trophoblast on immune state of women. Am. J. Obstet. Gynecol. 117: 689-99.
- 85) Noonan, F.P., Halliday, W.J., Morton, H., Clunie, G.J.-A. (1979): Early pregnancy factor is immunosuppressive. Nature:278: 649-51.
- 86) Ockleford, C.D. (1977): Antibody clearance by micropinocytosis: a possible role in fetal immunoprotection. Lancet. 1 (8006): 310.
- 87) Olding., L. B., Oldstone, M.B.A. (1974): Lymphocytes - from human newborns abrogate mitosis of their mother's-lymphocytes. Nature 249: 161-2.
- 88) Olding., L.B., Oldstone, M.B.A. (1976): Thymus-derived-peripheral lymphocytes from human newborns inhibit division of their mother's lymphocutes. J. Immunol. 116: - 682-86.
- 89) Olding., L.B., Murgita, R.A., Wigzell, H. (1977): Mito-gen-stimulated lymphoid cells from human newborns su- -ppress the proliferation of maternal lymphocytes across a cell-impermeable membrane. J. Immunol. 119: 1109-14.
- 90) Peck, A.B., Murgita, R.A., Wigzell, H. (1978): Cellular and genetic restrictions in the immunoregulatory activity of alpha-fetoprotein. II. J. exp. Med. 148: 360-72.

- 91) Pence, H., Petty, W.M., Rocklin, R.E. (1975): Suppression of maternal responsiveness to paternal antigens - by maternal plasma. *J. Immunol.* 114: 525-28.
- 92) Pirofsky, B., Davies, G.H., Ramírez-Mateos, C., Newton, B.W. (1973): Cellular immune competence in the human - fetus. *Cell. Immunol.* 6: 324-28.
- 93) Powell, A.E. (1974): Maternal lymphocytes: Suppression - by human chorionic gonadotropin. *Science* 184: 913-14.
- 94) Ptak, W., Skowron-Cendrzák, A. (1977): Fetal suppre- - ssor cells. Their influence on the cell-mediated immune responses. *Transplantation* 24: 45-51.
- 95) Purtilo, D.T., Hallgren, H.M., Yunis, E.J. (1972): De-- pressed maternal lymphocyte response to phytohaemagglu- - tinin in human pregnancy, *Lancet* 1: 769-71.
- 96) Purtilo, D.T. (1975): Survival of the genetically incom- - patible fetal graft *Lancet* 1 (7916): 1148..
- 97) Reisfeld, R.A., Kahan, B.D. (1972): Markers of biological individuality In: Immunology, Readings from the - Scientific American. W.H. Freeman and Company, U.S.A. - 1976.
- 98) Rocklin, R.W., Zuckerman, J.E., Alpert, E., David, J.R.- (1973): Effect of multiparity on human maternal hiper-- sensitivity to foetal antigen. *Nature* 241: 130-31.
- 99) Rocklin, R.W., Kitzmiller, J.L., Carpenter, C.B., Garovoy, M.R., David, J.R. (1976): Maternal fetal relation: Absence of an immunologic blocking factor from the se-- rum of women with chronic abortions. *N. Engl. J. Med.* - 295: 1209-13.

- 100) Roitt, I. (1977): Essential Immunology. 3rd. edition.- Blackwell Scientific Publications. London pp. 40-1, - 94-7, 151-4.
- 101) Schröder, J., Tiilikainen, A., de la Chapelle, Al - (1974): Fetal leukocytes in the maternal circulation - after delivery. I. Cytological aspects. Transplanta- - tion 17: 346-54.
- 102) Seigler, H.F., Metzgar, R.S. (1970): Embryonic develop- ment of human transplantation antigens. Transplanta- - tion 9: 478-86.
- 103) Seppälä, M., Rouslahti, E. (1972): Alpha-fetoprotein - in abortion. Brit. Med. J. 4: 769-71.
- 104) Siiteri, P. K., Febres, F., Clemens, L. E., Chang. R.- J., Gondos, B., Stites, D. (1977): Progesterone and - maintenance of pregnancy: Is progesterone nature's im- munosuppressant? Ann. N. Y. Acad. Sci 286: 384-97.
- 105) Simmons, R.L., Price, A.L., Ozerkis, A.J. (1968): The- immunologic problem of pregnancy V. Am. J. Obstet. Gy- necol. 100: 908-11.
- 106) Smith, N.C., Brush, M.G. (1971): Intracellular localiza- tion of progesterone in tissues of the foeto-placental unit. J. Endocr. 51: 409-10.
- 107) Smith, R.T. (1976): The immunobiology of abortion. N.- Engl. J. Med. 295: 1249-50.
- 108) St. Hill, C.A., Finn, R., Denye, V. (1973): Depression of cellular immunity in pregnancy due to a serum fac- - tor. Brit. Med. J. 3: 513-14.

- 109) Stiehm, E.R. (1975): Fetal defense mechanisms. *Am. J.-Dis, Child.* 129: 438-43.
- 110) Stimson, W.H. (1976): Studies on the immunosuppressive properties of a pregnancy-associated α -macroglobulin.-*Clin. exp. Immunol.* 25: 199-206.
- 111) Stimson, W.H., Blackstock, J.C. (1976): Identification of an immunosuppressive factor in pregnancy serum. - *Obstet. Gynecol.* 48: 305-11.
- 112) Strelkauskas, A.J.; Davies, I.J., Dray, S. (1978): Longitudinal studies showing alterations in the levels and functional response of T and B lymphocytes in human pregnancy. *Clin. exp. Immunol.* 32: 531-39.
- 113) Svendsen, P., Stigbrand, T., Teisner, B., Folkersen, - J., Damber, M. G. Von Schoultz, B., Kemp, E. Svehag, S. E. (1978): Immunosuppressive effect of human pregnancy zone protein on H-2 incompatible mouse heart allograft. *Acta path microbiol. scand. sect. C.* 86: 199-201.
- 114) Swinburne, L. M. (1970): Leucocyte antigens and placental sponge. *Lancet* 2: 592-94.
- 115) Taylor, P.V., Hancock, K.W. (1975): Antigenicity of trophoblast and possible antigen-masking effects during pregnancy. *Immunology* 28: 973-982.
- 116) Taylor, P.V., Gowland, G., Hancock, K.W., Scott, J.S. (1976): Effect of length gestation on maternal cellular immunity to human trophoblast antigens. *Am. J. - Obstet. Gynecol.* 125: 528-31.

- 117) Terasaki, P.I., Mickey, M.R., Yamazaki, J.N., Vrede-
voe, D. (1970): Maternal-fetal incompatibility. I. In-
cidence of HLA antibodies and possible association
with congenital anomalies. *Transplantation* 9: 538-
43.
- 118) Tiilikainen, A., Schroder, J., de la Chapelle, A. -
(1974): Fetal leukocytes in the maternal circulation -
after delivery. II. Masking of HLA antigens. *Transplan-*
tation 17: 355-60.
- 119) Timonen, T., Saksela, E. (1976): Cell-mediated anti-em-
bryo cytotoxicity in human pregnancy. *Clin. exp. Immu-*
nol. 23: 462-70.
- 120) Tongio, M.M., Mayer, S. (1975): Transfer of HLA antibo-
dies from the mother to the child. *Transplantation*, -
20: 163-66.
- 121) Von Schoultz, B. (1974): A quantitative study of the -
pregnancy zone protein in the sera of pregnant and -
puerperal women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 119: 792- -
97.
- 122) Waltman, S.R., Burse, R.M., Berrios, J. (1971): Preven-
tion of corneal homograft rejection by estrogens. -
Transplantation 11: 194-6.
- 123) Wegman, T.G., Carlson, G.A. (1977): Allogenic pregnan-
cy as immuno absorbent. *J. Immunol.* 119: 1659-63.
- 124) Wolf, R.L., Lomnitzer, R., Rabson, A.R. (1977): An in-
hibitor of lymphocyt proliferation and lymphokine pro-
duction released by unstimulated foetal monocytes. -
Clin. exp. Immunol. 27: 464-68.

- 125) Wynn, R.H. (1969): Noncellular components of the placenta. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 103: 723-39.
- 126) Youtananukorn, V., Matangkasombut, P. (1972): Human maternal cell mediated immune reaction to placental antigens. *Clin. exp. Immunol.* 11: 549-56.
- 127) Youtananukorn, V., Matangkasombut, P. (1973): Specific plasma factors blocking human maternal cell-mediated immune reaction to placental antigens. *Nature (New Biol.)* 242: 110-11.
- 128) Youtananukorn, V., Matangkasombut, P., Osathanondth, V. (1974): Onset of human maternal cell-mediated immune reaction to placental antigens during the first pregnancy. *Clin. exp. Immunol.* 16: 593-98.