



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

RELACION FUNCIONAL DE TEJIDO LINFOIDE DEL UTERO
CON LAS HORMONAS ESTEROIDES SEXUALES DE
MAMIFEROS DOMESTICOS: ESTUDIO RECAPITULATIVO.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

P R E S E N T A :

MIGUEL ANGEL RAMIREZ ARREDONDO



ASESOR: DR. MARIO PEREZ MARTINEZ

MEXICO, D. F.

JUNIO DE 2006.



Universidad Nacional
Autónoma de México

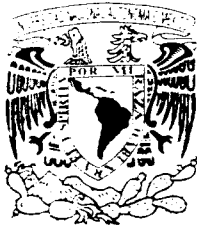


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis 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.



FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA
 DIVISIÓN DE ESTUDIOS PROFESIONALES
 EXÁMENES PROFESIONALES

UNIVERSIDAD NACIONAL
 AUTÓNOMA DE MÉXICO

Ciudad Universitaria, D.F., abril 24 de 2006.

LOS MIEMBROS DEL JURADO
 presente.

Autorizo a la Dirección General de Exámenes de la UNAM a otorgar el título profesional e impreso al candidato de mi trabajo profesional.

NOMBRE: Miguel Ángel Ramírez Arredondo
 FIRMA: [Firma]
 FECHA: 15/05/06

Quisiera ser usted integrante del jurado del Examen Profesional del alumno (a):
RAMÍREZ ARREDONDO MIGUEL ÁNGEL

Por lo tanto atentamente le revise el trabajo escrito, para que agregue sus puntos de vista o le dé su aprobación sin modificaciones en un plazo no mayor de 10 días hábiles (de acuerdo al artículo 14, del Reglamento de Titulación para la Licenciatura, FMVZ).

PRESIDENTE MVZ. ANTONIO PORRAS ALMERAYA
[Firma] 2/mayo/06
 FIRMA Y FECHA DE RECEPCIÓN

MODIFICACIONES
 CON () SIN (X)
[Firma] 18/mayo/06
 FIRMA Y FECHA DE APROBACIÓN

LOCAL MVZ. MANUEL ESPINOSA PEDROZA
[Firma] 26-04-06
 FIRMA Y FECHA DE RECEPCIÓN

CON () SIN (X)
[Firma] 16-05-06
 FIRMA Y FECHA DE APROBACIÓN

SECRETARIO MVZ. FRANCISCO BASURTO ALCÁNTARA
[Firma] 26-04-06
 FIRMA Y FECHA DE RECEPCIÓN

CON (X) SIN ()
[Firma] 8-05-06
 FIRMA Y FECHA DE APROBACIÓN

SUPLENTE MVZ. MARIO PÉREZ MARTÍNEZ
[Firma] 14-IV-06
 FIRMA Y FECHA DE RECEPCIÓN

CON () SIN (X)
[Firma]
 FIRMA Y FECHA DE APROBACIÓN

SUPLENTE MVZ. ENRIQUE MARTÍN ABURTO FERNANDEZ
EAburto 2-V-06
 FIRMA Y FECHA DE RECEPCIÓN

CON () SIN (X)
EAburto 16-05-06
 FIRMA Y FECHA DE APROBACIÓN

Nombre del Trabajo escrito:

TESIS Y EXAMEN PROFESIONAL

RELACION FUNCIONAL DEL TEJIDO LINFOIDE DEL UTERO CON LAS HORMONAS ESTEROIDES SEXUALES DE MAMIFEROS MESTICOS (Estudio recapitulativo)"

MVZ MARIO PÉREZ MARTÍNEZ

Aprobación final del asesor/tutor:

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
 La Jefa de la División

MVZ. VERÓNICA CABALLERO GUTIÉRREZ

DEDICATORIA

Dedicado a mis padres por todo el amor y apoyo incondicional que me han brindado.

A mis hermanos por su apoyo en los momentos difíciles.

A mi asesor Dr. Mario Pérez Martínez.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por toda la enseñanza que me ha dejado.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Mario Pérez Martínez que dirigió esta tesis durante su período sabático (2005) y forma parte del proyecto PAPIIT (IN212101) apoyado por la DGAPA-UNAM.

A mí jurado por su tiempo dedicado a la revisión de este trabajo:

MVZ. Antonio Porras Almeraya

MVZ. Manuel Espinosa Pedroza

MVZ. Francisco Basurto Alcántara

MVZ. Mario Pérez Martínez

MVZ. Enrique Martín Aburto Fernández

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| I. RESUMEN | 1 |
| II. OBJETIVO | 5 |
| III. INTRODUCCIÓN | 6 |
| IV. PROCEDIMIENTO | 9 |
| ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN | 10 |
| V. CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES DEL TEJIDO LINFOIDE ASOCIADO A LA MUCOSA DEL ÚTERO | 11 |
| VI. COMPORTAMIENTO MIGRATORIO DE LOS LEUCOCITOS A LA MUCOSA UTERINA EN DIFERENTES ETAPAS DEL CICLO ESTRAL | 18 |
| VII. MECANISMOS REGULADORES DE LA ACTIVIDAD MIGRATORIA DE LOS LEUCOCITOS | 21 |
| VIII. EVIDENCIAS EXPERIMENTALES SOBRE LA INFLUENCIA DEL CICLO ESTRAL SOBRE LA CAPACIDAD INMUNOLÓGICA DEL ÚTERO | 26 |
| IX. ALGUNAS PARTICULARIDADES DE ESPECIE EN RELACIÓN A LA INMUNIDAD UTERINA | 39 |
| X. PERSPECTIVAS EN PRODUCCIÓN ANIMAL SOBRE EL ESTUDIO DE LA RELACIÓN FUNCIONAL ENTRE EL SISTEMA ENDOCRINO Y LA INMUNIDAD LOCAL DEL ÚTERO | 55 |
| XI. DISCUSIÓN | 60 |
| XII. LITERATURA CITADA | 65 |

I. RESUMEN

RAMÍREZ ARREDONDO MIGUEL ÁNGEL. Relación funcional del tejido linfoide del útero con las hormonas esteroides sexuales de mamíferos domésticos, (bajo la asesoría del Dr. Mario Pérez Martínez).

En la presente revisión se abordan diferentes aspectos relacionados con la relación entre el sistema inmunológico con la mucosa uterina y las hormonas esteroides.

El tejido linfoide lleva a cabo la defensa inmunitaria del organismo. Algunos de los órganos que lo componen están encapsulados por tejido conectivo y el resto del tejido se encuentra distribuido de manera difusa por lo que no se encuentran delimitados por una cápsula. Los tipos celulares que constituyen el tejido linfoide son diversos, sin embargo todos ellos de manera coordinada participan en la protección del organismo en contra de bacterias, virus, y otros microorganismos invasores y además llevan a cabo la destrucción de células transformadas por agentes virales. En este contexto tiene gran relevancia el tejido linfoide asociado a la mucosa del útero (TLAMU).

Después de haber revisado la literatura científica publicada sobre este tópico en la última década, se puede concluir que las células del tejido linfoide asociado a la mucosa del aparato reproductor femenino son sensibles a las variaciones en la concentración de las hormonas sexuales endógenas que se registran durante el ciclo estral y durante el período de gestación.

El conocimiento generado hasta el momento debe ser aprovechado por los médicos veterinarios dedicados al manejo reproductivo del ganado con el fin de disminuir los riesgos de infección del útero en determinadas etapas del ciclo reproductivo, así como al hacer uso de las combinaciones hormonales para la sincronización de la función ovárica. Con la disponibilidad de las nuevas herramientas que nos ofrece la biología molecular hoy en día el gran reto para los biólogos de la reproducción será continuar identificando los genes que responden a las variaciones hormonales así como sus implicaciones sobre la capacidad reproductiva de los individuos. Asimismo, habrá que evaluar el impacto que tienen sobre el funcionamiento de estas células aspectos como la edad, la raza y el estado nutricional de los animales domésticos.

Actualmente también están en estudio los mecanismos de activación linfocitaria a nivel uterino y de migración "homing" de los leucocitos al aparato reproductor femenino con el fin de lograr disponer en un futuro próximo de vacunas contra las enfermedades de transmisión sexual que producen grandes pérdidas económicas en la producción pecuaria y riesgos para la salud humana.

SUMMARY

In the present review different aspects related to the relation between the immunological system with the uterine mucosa and steroids hormones are approached.

The lymphoid tissue carries out the immune defence of the organism. Some of the organs that compose it are encapsulated by connective tissue and the rest of the tissue is distributed in a diffuse way reason why they are not delimited by a capsule. The cellular types that constitute the lymphoid tissue are diverse, all of them of way nevertheless coordinated participate in the protection of the organism against bacteria, virus, and other invading microorganisms and in addition carry out the destruction of cells transformed by viral agents. In this context the mucosa associated lymphoid tissue of the uterus has great relevance. (MALT)

After I checked the published scientific literature about this topic in the last decade, can be concluded that the cells of the associated lymphoid tissue to the mucosa of the female reproductive tract are sensible to the variations in the concentration of the endogenous sexual hormones that are registered during the oestrus cycle and the period of gestation.

The knowledge generated until the moment must be taken advantage by the veterinary doctors dedicated to the reproductive handling of the cattle with the

purpose of diminishing the risks of infection of the uterus in certain stages of the reproductive cycle, as well as when doing use of the hormonal combinations for the synchronization of the ovarian function. With the availability of the new tools that offers molecular biology nowadays the great challenge for the biologists of the reproduction will be to continue identifying the genes that respond to the hormonal variations as well as their implications on the reproductive capacity of the individuals. Also, it will be necessary to evaluate the impact that has on the operation of these cells aspects like the age, the race and the nutritional state of the domestic animals.

At the moment also they are in study the mechanisms of lymphocitary activation at uterine level and homing of the leukocytes to the female reproductive tract with the purpose of managing to arrange in a next future of vaccines against the diseases of sexual transmission that produce great economic losses in the cattle production and risks for the human health.

II. OBJETIVO

Obtener y revisar la literatura científica publicada de 1999 al 2004 relacionada con el estudio de la interacción funcional entre el tejido linfoide asociado a la mucosa uterina y las hormonas ováricas, con el fin de analizar los avances más relevantes sobre este tema.

III. INTRODUCCIÓN

Hoy en día el estudio de la relación funcional del tejido linfoide de la mucosa del aparato reproductor femenino con las hormonas esteroides sexuales constituye un tema de gran relevancia para los investigadores interesados en abordar las implicaciones prácticas que pudiera tener este proceso inmunoendocrino en la producción animal.

El útero está singularmente adaptado para mantener la gestación y simultáneamente llevar a cabo la función de una barrera fisiológica que es característica de todos los tejidos que constituyen una mucosa. La capacidad de distinguir entre lo propio y de responder apropiadamente a lo extraño desde el punto de vista inmunológico se logra a través de un sistema inmune local altamente especializado. Como es bien conocido, el útero cuenta con mecanismos específicos que actúan para ejercer tolerancia inmunológica hacia el semen, y así mismo mantiene la inmunidad activa durante la concepción para defender el útero de posibles patógenos (1).

Por otra parte el útero es abastecido con un amplio drenaje linfático y contiene la línea completa de células linfohematopoyéticas y reguladores moleculares requeridos para generar y ejercer inmunidad adaptativa (1).

La resistencia del útero a las infecciones esta influenciada por la especie animal, la madurez sexual y el número de partos de la hembra y en relación a

esto, recientemente se ha comprobado que particularmente la etapa del ciclo estral y la gestación son factores determinantes (2,3,4,5,6).

Mediante estudios orientados a conocer la microanatomía de la mucosa reproductiva se sabe que el útero y el cervix de los animales domésticos presentan abundantes linfocitos, los cuales están distribuidos por todo el epitelio luminal, el estroma y las glándulas endometriales (2,4,5,7).

Se ha demostrado que la secreción de inmunoglobulinas en el aparato reproductor de la hembra está bajo control de las hormonas sexuales. Por ejemplo se sabe que la producción de inmunoglobulinas alcanza su pico en la etapa del proestro (8).

Es importante recordar que durante la inducción de una respuesta inmune, el primer evento que tiene lugar es la captación del antígeno por endocitosis o fagocitosis dentro de las células presentadoras de antígeno. Una vez que un antígeno es presentado por las células fagocíticas se inicia la síntesis de citocinas las que median tanto la respuesta inmune celular como humoral (8).

El papel regulador del estradiol en la presentación de antígenos en las células epiteliales uterinas y vaginales es mediado a través de la acción del factor de crecimiento transformacional beta ($TGF\beta$) (9).

Además del estradiol, la progesterona desempeña un papel relevante en el control de diferentes eventos de gran importancia fisiológica como son el

movimiento de inmunoglobulinas de la sangre al tejido uterino, la síntesis de los receptores IgA por las células epiteliales uterinas y la migración de linfocitos y macrófagos dentro del tracto reproductor (10,11).

En el endometrio y cervix, las moléculas predominantes implicadas en la captación de antígenos y procesamiento son el MHC clase II presentes en las células dendríticas y macrófagos (1).

En el ratón, los macrófagos, eosinófilos y las células dendríticas son los leucocitos que predominan en el útero durante el ciclo estral. Su población y su cercanía a la superficie epitelial varían a través del ciclo en respuesta a los niveles cambiantes de hormonas ováricas (12).

En la actualidad se sabe que la participación funcional de algunas citocinas en eventos como la migración y estado de activación de los macrófagos, granulocitos y células dendríticas dentro del endometrio está directamente influenciada por las hormonas ováricas, por lo que el estudio de su interacción inmunoendocrina resulta clave para comprender sus implicaciones clínicas (12).

IV. PROCEDIMIENTO

Se buscó la literatura científica disponible sobre este tema utilizando diferentes sistemas de registro electrónico "Pubmed" con acceso a los artículos en texto completo. Los artículos fueron obtenidos directamente de revistas que forman parte del acervo de las hemerotecas del sistema bibliotecario de la UNAM, como son las hemerotecas de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, del Instituto de Biotecnología, del Instituto de Investigaciones biomédicas, entre otras.

Asimismo se consultaron los índices de otras Instituciones Educativas de Nivel Superior del País como lo son el Centro de Investigación y Estudios Avanzados del IPN, la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del IPN, el Instituto Nacional de Perinatología. Posteriormente los artículos científicos obtenidos se clasificaron de acuerdo a su temática específica para poder conformar los capítulos y subcapítulos que constituyen la presente tesis.

ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

V. CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES DEL TEJIDO LINFOIDE ASOCIADO A LA MUCOSA DEL ÚTERO

Dentro de los componentes del sistema inmune mucosal del organismo de los mamíferos posiblemente el aparato reproductor femenino constituye el mayor sistema inmune especializado. Lo anterior debido a su capacidad para enfrentar un doble reto, el de proveer protección continua en contra de agentes patógenos potenciales y a la vez proveer de un medio receptivo favorable para los espermatozoides y el embrión (13).

Al igual que las otras mucosas del organismo, el tracto reproductor femenino está normalmente expuesto a microorganismos patógenos y otros antígenos. Dado que las mucosas constituyen el área de mayor contacto entre el organismo y el medio ambiente, la respuesta inmunitaria que se produce en ellas, representa una de las líneas de defensa más importantes para preservar la integridad del mismo. A diferencia del útero la contribución de la vagina a la defensa inmunológica del aparato reproductor es escasa, dada su condición aglandular y a que está provista de un epitelio escamoso estratificado, lo que reduce su potencial en el sentido estricto de “defensa inmunológica” (14).

En consecuencia el grado de protección inmunológica del útero se ve influenciado por la concentración de hormonas esteroideas sexuales que

predomina durante el ciclo estral. Al respecto se ha informado que la administración de estrógenos induce el acúmulo de IgA e IgG en las secreciones uterinas y la afluencia de células productoras de IgA en el endometrio y miometrio; también inducen la transferencia de IgA e IgG de la sangre al tejido uterino a través de la trasudación del plasma. Como es bien conocido la inmunoglobulina A secretora desempeña un papel central como mecanismo efector de inmunidad local. Para conocer los mecanismos de inmunoregulación del útero, es necesario recordar que este órgano está provisto de una mucosa glandular denominada endometrio (14).

Histológicamente el epitelio columnar del útero es de tipo simple. Se ha demostrado que los vasos linfáticos pequeños del útero se localizan en las partes profundas del endometrio, y que durante el embarazo aumentan considerablemente de tamaño. Para la inducción de una respuesta inmune es necesario que células especializadas procesen al antígeno y lo presenten a los linfocitos T. Las células presentadoras de antígeno incluyen una gran variedad de tipos celulares, como son los macrófagos, células dendríticas y células de Langerhans, que poseen antígenos de clase II (14).

Desde el punto de vista inmunológico el útero se comporta de manera muy peculiar ante diferentes estímulos antigénicos, como es ante los microorganismos potencialmente patógenos, a los espermatozoides, a los antígenos solubles en el semen y a la unidad feto-placentaria (14).

Los principales elementos de la inmunidad secretora en el tracto genital parecen ser el componente secretor en las células epiteliales, las células plasmáticas IgA en el estroma y las inmunoglobulinas (SIgA e IgG) en los fluidos luminales (15).

La diferencia más notable entre la mucosa del útero y otras mucosas es la carencia de linfonodos secundarios altamente organizados que sean análogos a las placas de *Peyer* en el intestino delgado y al tejido linfoide asociado a los bronquios. Esta diferencia puede estar relacionada a la poca carga antigénica que normalmente existe en el útero (1).

La función del aparato reproductor femenino es modulada principalmente por las hormonas esteroides ováricas, y es a través de un grupo de moléculas conocidas como citocinas que ejercen su influencia en la actividad inmune local. El conjunto de citocinas uterinas constituyen un mecanismo de comunicación, a manera de red, altamente complejo junto con otros mensajeros moleculares solubles que inducen una respuesta integrada y rápida a un estímulo antigénico determinado (1).

Específicamente se sabe que ciertas citocinas influyen sobre la maduración y función de las células presentadoras de antígenos que son expresadas por células somáticas y leucocitos en el endometrio bajo la regulación de las hormonas esteroides ováricas (Figura 1) (1).

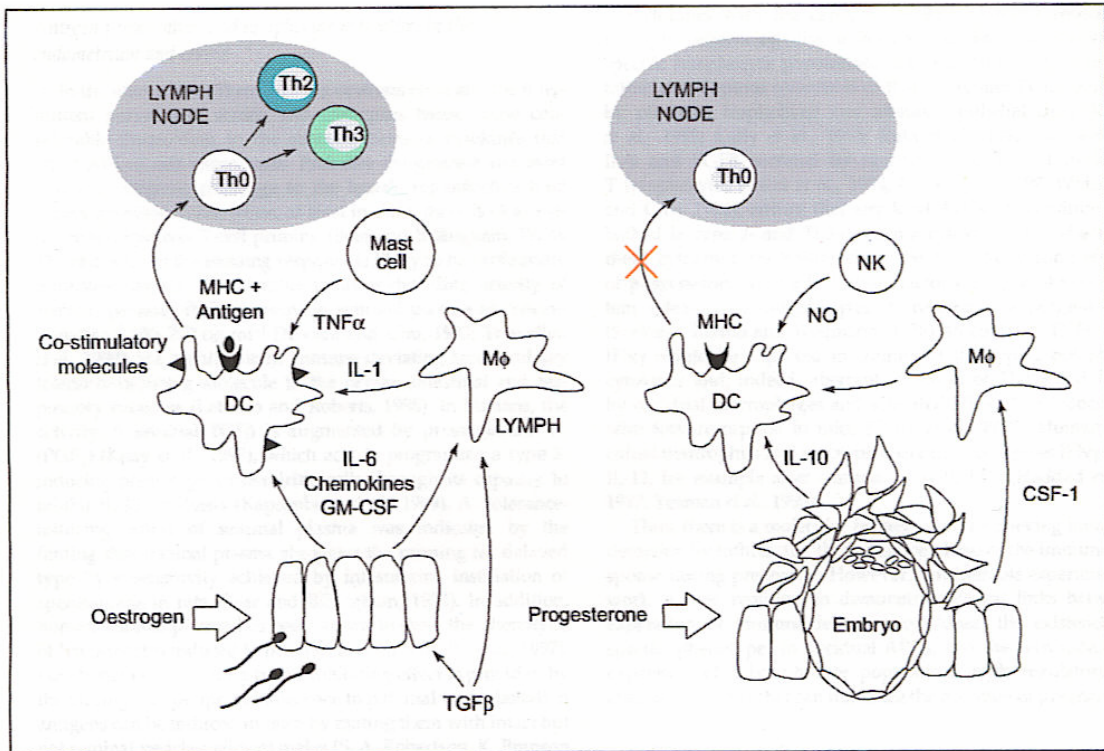


FIGURA 1. EFECTO DE LAS HORMONAS ESTEROIDES OVÁRICAS Y LA INSEMINACIÓN SOBRE LA EXPRESIÓN DE CITOCINAS Y EL FUNCIONAMIENTO DE LAS CÉLULAS PRESENTADORAS DE ANTÍGENOS EN EL ENDOMETRIO DEL RATÓN.

Tomado de Robertson (1).

Por otra parte, se ha demostrado que algunas citocinas endometriales participan en la implantación y también contribuyen a los mecanismos de defensa del endometrio (16 y 17).

Dentro de las hormonas ováricas que regulan la función del endometrio destaca la progesterona debido a que se ha demostrado que ejerce control sobre la secreción y función de las citocinas endometriales (16).

Como se sabe el útero es el lugar de implantación del embrión con sus envolturas, además experimenta un conjunto de cambios tisulares durante el ciclo estral. Desde el punto de vista funcional el endometrio se compone de dos zonas que difieren tanto en su estructura como en su función. La capa superficial o zona funcional, que en algunas especies degenera total o parcialmente durante su ciclo reproductivo y que puede perderse en algunas especies y la capa profunda o zona basal, es delgada y persiste durante todo el ciclo (18).

El epitelio de la región luminal es cilíndrico simple en la yegua, perra y gata, y es cilíndrico pseudoestratificado y/o cilíndrico simple en la cerda y en los rumiantes. La altura, función y estructura de las células epiteliales es influenciada por la secreción de hormonas ováricas a lo largo del ciclo reproductivo. La capa superficial de la lámina propia del endometrio consta de un tejido conjuntivo laxo altamente vascularizado con fibroblastos, macrófagos, linfocitos, células plasmáticas, mastocitos, neutrófilos, eosinófilos, entre otros.

Los neutrófilos, eosinófilos, linfocitos y células plasmáticas migran desde el torrente sanguíneo. La capa profunda de la lámina propia consta de un tejido conjuntivo laxo que es menos celular que la región subepitelial superficial del endometrio (18).

En la mayoría de las especies domésticas se observa en la lámina propia endometrial la presencia de glándulas tubulares secretoras provistas de ramificaciones que se pliegan y están recubiertas por un epitelio cilíndrico simple tanto ciliado como no ciliado.

Los altos niveles de estrógenos en sangre estimulan la elongación de las glándulas, sin embargo el enrollamiento y la producción de una copiosa secreción no ocurre generalmente hasta que existe un ambiente hormonal dado por la progesterona (18).

Los productos de secreción del revestimiento y de las glándulas incluyen moco, lípidos, glucógeno y proteínas (19).

La mucosa uterina es parte del sistema inmune mucosal del organismo. Sin embargo, las diferencias que existen entre especies en la estructura y función del aparato reproductor femenino han hecho difícil determinar la interacción entre el sistema inmune del útero y su proceso de desarrollo. Una fuente de dificultad radica en que las subpoblaciones de leucocitos existentes en el útero difieren entre especies. Los roedores y primates tienen placenta hemocorial y la mayoría de los leucocitos en el área de la decidua reciben el nombre de

células asesinas naturales (NK). En otras especies domésticas, incluyendo la oveja, la vaca, la cerda y la yegua que tienen placenta sindesmocorial o epiteliocorial, la mayoría de los leucocitos parecen ser linfocitos convencionales CD 4+ ó CD 8+ (20).

Como se mencionó anteriormente, las células dendríticas son células especializadas en la presentación de antígenos que experimentan diferentes etapas de maduración y rasgos funcionales. Las células dendríticas y los macrófagos son considerados como células presentadoras de antígenos “profesionales” debido a su habilidad para interiorizar, procesar y presentar antígenos y activar linfocitos T para inducir y regular respuestas inmunes primarias a antígenos exógenos (21).

Actualmente existe mucho interés en los biólogos de la reproducción en el estudio de la microanatomía funcional de la mucosa del aparato reproductor femenino en los animales domésticos con el fin de que en el futuro próximo se puedan desarrollar nuevas estrategias de inmunización local con un mayor grado de eficacia en contra de enfermedades de transmisión sexual que afectan la función reproductiva de los animales domésticos.

VI. COMPORTAMIENTO MIGRATORIO DE LOS LEUCOCITOS A LA MUCOSA UTERINA EN DIFERENTES ETAPAS DEL CICLO ESTRAL

Durante el estro cuando las concentraciones de progesterona disminuyen y las concentraciones de estradiol están elevadas, la producción uterina de $\text{PGF}_{2\alpha}$ aumenta al igual que la producción de leucotrieno B_4 y se ha observado que bajo estas condiciones el útero es capaz de evitar el desarrollo de infecciones (22 y 23).

Al respecto se sabe que la $\text{PGF}_{2\alpha}$ incrementa la quimiotaxis de neutrófilos y su capacidad para fagocitar bacterias, y por otra parte el leucotrieno B_4 incrementa la quimiotaxis y la migración aleatoria (22 y 24).

La prostaglandina $\text{F}_{2\alpha}$ es una molécula que estimula la producción de varias citocinas pro-inflamatorias; esto incrementa la producción uterina del leucotrieno B_4 lo que resulta en un aumento en la fagocitosis y las funciones de los linfocitos (22).

Además de la migración de neutrófilos, otros componentes celulares que son activados son los macrófagos, linfocitos, eosinófilos y células cebadas. Los eosinófilos y las células cebadas migran por debajo de las membranas mucosas (24).

Para que se lleve a cabo la función fagocítica de manera exitosa en el lumen uterino se requiere de la migración de neutrófilos de la circulación periférica en respuesta a un estímulo quimiotáctico inducido directa o indirectamente por las citocinas leucocitarias (25).

En las vacas después del parto se lleva a cabo de manera intensa la fagocitosis por medio de los granulocitos con la posterior destrucción de bacterias, por lo que este sistema constituye un mecanismo primario en la eliminación de bacterias del útero (25).

Se ha informado que en el útero de cerdas jóvenes ocurre una rápida migración de células inflamatorias inmediatamente después del apareamiento, especialmente por leucocitos polimorfonucleares (PMN), lo que parece ser un proceso normal para remover a los espermatozoides que quedan rezagados y para combatir la presencia de bacterias, todo esto con el fin de preparar un medio uterino óptimo para el desarrollo embrionario (26 y 27).

Dentro de los mecanismos de defensa que participan en el huésped después de la infección por organismos patógenos, los PMN emergen como la primera línea de defensa celular, migrando al área afectada en respuesta a factores quimiotácticos liberados durante la respuesta inflamatoria. Se ha visto que usando ciertas sustancias quimioatrayentes se estimula la migración de PMN en cada fase del ciclo estral (28 y 29).

En la yegua la inseminación con semen descongelado y el semen fresco inducen una importante afluencia de leucocitos polimorfonucleares. Se ha visto que la respuesta inflamatoria después de la inseminación con semen fresco, medido como conteos de PMN en fluido uterino, alcanza su pico entre las 4 y 24 horas (30).

En la cerda se ha observado que ciertos factores en la fracción del plasma del semen interactúan con el endometrio para inducir cambios en la expresión de citocinas y la infiltración de leucocitos que persisten al menos por los primeros nueve días del inicio de la gestación, lo que parece influir en la pre-implantación y desarrollo embrionario. La cascada de eventos celulares y moleculares inducidos por el plasma seminal es característica de una respuesta inflamatoria (27).

VII. MECANISMOS REGULADORES DE LA ACTIVIDAD MIGRATORIA DE LOS LEUCOCITOS

Como se mencionó anteriormente, las poblaciones de macrófagos y neutrófilos en el útero están bajo el control de los esteroides sexuales: estrógenos (E_2) y progesterona (P_4). La migración de estas poblaciones es inducida por los estrógenos mientras que la progesterona puede estimular e inhibir la afluencia de leucocitos dependiendo la proporción de progesterona con respecto a los estrógenos. La regulación de la migración de los leucocitos esta asociada con cambios en las respuestas inmunes uterinas durante el ciclo estral, la gestación e implantación. Los estrógenos tienen efectos pro-inflamatorios en el útero, donde inducen la afluencia de neutrófilos y macrófagos acompañada de edema tisular y de proliferación de células epiteliales uterinas (31).

Mediante el uso de ratones ovariectomizados *knockout* (PRKO) para el receptor de progesterona, se ha visto que el tratamiento con estrógenos resulta en una afluencia masiva de neutrófilos y macrófagos hacia el útero, estas células se localizan principalmente dentro del estroma y el miometrio, mientras que los linfocitos B no se ven afectados por los estrógenos. Esto demuestra que en la “inflamación uterina” inducida por los estrógenos participan ciertos tipos de leucocitos. La administración conjunta de estradiol y progesterona a ratones PRKO no provocó ningún cambio sobre los neutrófilos y macrófagos uterinos, esto demuestra que los efectos negativos de la progesterona sobre la migración de neutrófilos hacia el útero son mediados a través del clásico receptor de progesterona (31).

El número de neutrófilos en el útero del ratón aumenta durante el periodo previo y posterior a la implantación, momento en el cual los niveles de progesterona son altos (31).

Estudios *in vitro* indican que la PGF₂ α incrementa la quimiotaxis de neutrófilos. Asimismo, este compuesto puede mitigar los efectos inmunosupresivos de la progesterona (23).

La afluecia de leucocitos polimorfonucleares dentro del lumen uterino, resulta en la fagocitosis de los espermatozoides, bacterias y la liberación de PGF₂ α , la cual ocasiona contracciones miométrales que son necesarias para su eliminación vía cervix o vasos linfáticos. Los espermatozoides inician la quimiotaxis de PMN a través de la activación del complemento (32).

El plasma seminal suprime la quimiotaxis de PMN, la fagocitosis y la actividad hemolítica del complemento *in vitro*. Estas observaciones en conjunto sugieren que el plasma seminal tiene un papel relevante en la regulación de la respuesta inflamatoria a los espermatozoides (32).

Se ha informado que las hormonas esteroides ováricas tienen múltiples efectos sobre los leucocitos; la progesterona contribuye a mantener la viabilidad del embrión y los estrógenos promueven la migración hacia el útero (33).

Se ha informado que la infusión intrauterina de inmunomoduladores en vacas sanas y en aquellas con endometritis estimula la migración de leucocitos hacia el lumen uterino (29).

Los macrófagos funcionan como células presentadoras de antígenos y están involucrados en diversas funciones igualmente importantes tales como la fagocitosis, por esta razón proporcionan protección en contra de agentes infecciosos. Estas células están ampliamente distribuidas en el tracto reproductor de la hembra donde participan en procesos reproductivos a nivel celular y molecular (34).

En el endometrio estas células representan un importante mecanismo de defensa de la función e integridad uterina. En el útero no gestante, la degradación del detritus celular y material extraño por los macrófagos es importante para la depuración endometrial y para proveer protección contra posibles infecciones (35).

La función de los macrófagos esta estrechamente regulada por los estrógenos y la progesterona a través del control secretor del factor estimulante de colonias macrófagos (M-CSF), por lo que esta molécula es su principal quimioatrayente. Las citocinas secretadas por los macrófagos uterinos intervienen en los cambios tisulares previos a la implantación, así como en el desarrollo y subsecuente implantación del embrión (34).

En un estudio efectuado en bovinos, se demostró que el interferón- τ (IFN- τ) induce la secreción de dos proteínas recientemente sintetizadas, una de las cuales ha sido identificada como factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF). Esto demuestra por primera vez que el MIF es expresado en el endometrio de rumiantes in vivo, particularmente en la superficie apical del epitelio luminal y en las glándulas superficiales del endometrio (35).

En experimentos in vitro, existe evidencia que el MIF esta localizado específicamente en las células epiteliales porque no se detecta en las células estromales. El factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF) se identificó como una proteína activada derivada de linfocitos T que inhibe la migración aleatoria de macrófagos in vitro y es secretado por macrófagos en respuesta a la estimulación de citocinas (35).

Las citocinas son moléculas producidas por células inmunológicas del tracto reproductor femenino. Estas moléculas solubles funcionan en los sistemas inmunes y actúan como mediadores para el sistema de comunicación entre células de procedencia linfoide y no linfoide. Incluidas en esta categoría están la IL-1 α (interleucina-1 α), la IL-1 β (interleucina-1 β), el TNF α (factor de necrosis tumoral alfa), la IL-6 (interleucina-6), el TGF β (factor de crecimiento transformacional beta), y el factor estimulante de colonias macrófago-granulocitos (GM-CSF); así como la IL-4 (interleucina-4), la IL-5 (interleucina-5) y la IL-10 (interleucina-10). Algunas de estas citocinas son expresadas diferencialmente durante el ciclo reproductivo y después de tratamientos hormonales exógenos, lo que indica que estos factores están bajo control hormonal (9).

Se considera que la inmunoregulación local al inicio de la gestación esta inclinada hacia la producción elevada de citocinas reguladoras, las cuales suprimen las reacciones pro-inflamatorias. Una de estas citocinas reguladoras, la IL-10 se cree que es producida por los linfocitos T cooperadores 2 (Th2) (36).

La contaminación bacteriana inespecífica del endometrio generalmente induce un flujo neutrofilico hacia el interior del estrato compacto del útero y el lumen uterino. Los neutrófilos fagocitan bacterias con la ayuda de opsoninas en el fluido uterino. Las opsoninas comprenden el componente C3b del complemento y el anticuerpo específico y la superficie del neutrófilo tiene receptores para el C3b y receptores para el componente Fc del anticuerpo. Por otra parte, las células cebadas y los eosinófilos del útero contribuyen a la reacción inflamatoria, mediante los mediadores vasoactivos que liberan (24).

Las concentraciones de anticuerpos y sus isotipos varían con la etapa del ciclo y por su localización anatómica (24).

En un estudio en ovinos, se observó mediante el uso de medios de cultivo de tejido endometrial estimulados con IFN- τ , que se ejerció un efecto quimioatrayente sobre las células mononucleares de la sangre, mientras que el medio de cultivo endometrial que no contenía IFN- τ fue inefectivo para atraer a dichas células. (37).

VIII. EVIDENCIAS EXPERIMENTALES SOBRE LA INFLUENCIA DEL CICLO ESTRAL SOBRE LA CAPACIDAD INMUNOLÓGICA DEL ÚTERO

Existen informes que advierten de la influencia que tiene el ciclo estral sobre el comportamiento inmunológico del útero, esto en relación a que al parecer la actividad ovárica afecta la capacidad uterina para eliminar infecciones microbianas (2).

Se sabe que los linfocitos del endometrio y de la vagina de la cabra están influenciados por la etapa del ciclo estral. Se ha informado que la cantidad de linfocitos en el cérvix es significativamente mayor en la fase secretora del ciclo. Por el contrario, no se encontraron diferencias significativas en el número de linfocitos en los cuernos uterinos entre la fase secretora y la fase folicular del ciclo. Interesantemente, durante la fase folicular del ciclo la población total de linfocitos presentes en los cuernos uterinos es mayor que en el cervix (2).

Respecto a las subpoblaciones de linfocitos CD 4+ y CD 8+ presentes en el cérvix y en el endometrio de la cabra, éstas poblaciones son más abundantes en el cérvix lo que destaca la importancia estratégica de esta estructura en la protección inmunológica del útero en el combate de infecciones que pueden afectar al resto del aparato reproductor. Estos hallazgos resultan interesantes porque estando ambas estructuras anatómicas sujetas a la misma influencia hormonal el número de células inmunes presentes es diferente (Figura 2) (2).

Las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad clase II (MHC II) están presentes en células como macrófagos, células dendríticas, células B y células endoteliales. Estas células se observan en el endometrio de cerdas gestantes y no gestantes (38).

En esta especie se ha visto la utilidad de esta información para el estudio de los mecanismos de infección uterina, lo que ha permitido demostrar que las etapas del ciclo estral y los niveles de progesterona están relacionados con la respuesta inflamatoria uterina y el desarrollo de endometritis (5,26 y 29).

En el epitelio luminal de la cerda, la mayoría de los linfocitos intraepiteliales se localizan próximos a la lámina basal en el estro y al inicio del diestro y los macrófagos se observan durante el estro y proestro. En el estrato subepitelial, el efecto de la etapa del ciclo estral es significativo para la cantidad de linfocitos, neutrófilos, eosinófilos y células plasmáticas. En todas las etapas del ciclo, el tipo de célula más comúnmente observado es el linfocito y el mayor número de linfocitos se observa durante el estro. Durante el proestro y estro existe una importante infiltración de neutrófilos y la mayoría de estos se localizan próximos a la lámina basal del epitelio luminal y los capilares subepiteliales. Sin embargo, en las otras etapas se observan muy pocos neutrófilos (26 y 39).

En el estrato glandular del útero de la cerda el efecto de la etapa del ciclo estral fue significativo sobre el número de linfocitos y células plasmáticas. Hubo un

número significativamente mayor de linfocitos en el diestro comparado con las otras etapas. Las células plasmáticas se encuentran principalmente en el tejido conectivo asociado a las glándulas uterinas. Los tipos celulares que predominan en este estrato son los macrófagos y linfocitos (26).

Se ha observado que después de inocular bacterias intrauterinamente a cerdas durante la fase lútea del ciclo, las hembras son más susceptibles a la infección uterina, mientras que durante el estro son resistentes a la infección. Por otra parte, en ausencia de progesterona ovárica y/o progesterona exógena, las poblaciones de neutrófilos disminuyen en respuesta a infusiones bacterianas sin la presencia de un incremento significativo en las poblaciones de linfocitos (5).

En cerdas, se ha observado que durante la etapa de adhesión del embrión existe un incremento marcado en el fluido uterino endometrial de IL-6 y en la concentración de interferón- γ (IFN- γ) y prostaglandina E₂ (PGE₂). Estas moléculas juegan funciones importantes en la regulación de la diferenciación celular y la respuesta inmune, por lo que pueden contribuir a crear un medio uterino que favorezca la adhesión embrionaria. Las diferencias principales en la expresión de estas moléculas se observan en el día 15 de la gestación en comparación con el día 10 y con los animales que están ciclando, indicando que el reconocimiento materno de la gestación y la adhesión del embrión al tejido endometrial es necesario para inducir la secreción o expresión de estos factores inmunológicos (40).

Se ha informado que en el epitelio luminal del endometrio de la cerda existe un efecto de la etapa del ciclo estral sobre el número de células CD2+ y CD4+. El mayor número de células CD2+ y CD8+ se observa en el estro y al inicio del diestro, mientras que el mayor número de células CD4+ se encuentran en el estro (38 y 41).

En el tejido conectivo del estrato subepitelial, no se observan efectos significativos del ciclo estral sobre las poblaciones de células CD2+, CD4+ y CD8+. Por otra parte, en el tejido conectivo del estrato glandular existe un efecto del ciclo sobre el número de células CD4+ pero no sobre las células CD2+ y CD8+ (38).

Como se sabe las células cebadas son componentes del tejido conjuntivo y constituyen una fuente importante de aminas biógenas como la histamina. Diversos hallazgos experimentales sugieren la participación de las hormonas esteroides ováricas sobre la regulación de la población de células cebadas en el aparato reproductor femenino. En el cuello uterino de cerdas púberes, se ha visto diferencia significativa en el número de células cebadas en tres diferentes porciones anatómicas del cuello uterino en dos fases del ciclo estral, resultando mayor cantidad de células cebadas en el cuello uterino de cerdas con desarrollo folicular con respecto a las cerdas con cuerpo lúteo. Estas observaciones sugieren que la dinámica funcional de las células cebadas del cuello uterino de la cerda varía dependiendo de su porción anatómica y de la condición morfofuncional ovárica que predomina en determinado momento del ciclo estral (42).

Se ha visto que durante el estro y proestro en la cerda hay una infiltración marcada y significativa de neutrófilos en el tejido conectivo subepitelial cercano a la membrana epitelial basal, mostrando que en estas etapas el endometrio esta bien preparado para una rápida reacción inflamatoria sin ninguna exposición a antígenos (39).

El número de macrófagos y de células que expresan el MHC II en el epitelio luminal en cerdas recién inseminadas es ligeramente mayor en comparación con aquellos animales no inseminados. Esto indica que tras una inseminación normal, los neutrófilos junto con otros factores tales como actividad miometral incrementada en el estro se encargan de eliminar bacterias y material extraño resultando en la limpieza del útero, condición necesaria que debe existir al momento de que el embrión ingrese al útero (39).

El antígeno SWC3 en el cerdo está expresado en diferentes tipos celulares, tales como granulocitos, monocitos y macrófagos. En la superficie epitelial y glandular hay un efecto significativo de la etapa del ciclo estral sobre el número de células que expresan el SWC3. En la superficie epitelial, el número más grande de células se encuentra en el estro. El mayor número de células SWC3 en el epitelio glandular se encuentra en el proestro y estro. Asimismo, el número de células que expresan SWC3 en el epitelio de superficie y glandular esta relacionado positivamente con los niveles plasmáticos de 17β -estradiol (43).

Durante el inicio de la gestación en rumiantes, el embrión no solo evita la liberación de $PF2\alpha$, sino que también modifica la síntesis de proteínas en el endometrio. Esto es completado por la secreción de interferón- τ (IFN- τ) como producto de la interacción útero-embrión (35).

Al respecto se sabe que el IFN- τ es la principal señal producida por el trofoblasto durante el periodo de previo a la implantación (17).

En la cabra y la oveja recientemente se ha identificado en el endometrio una citocina denominada proteína inducible 10 (IP-10) durante el periodo de implantación. La expresión de la IP-10 es muy alta en el endometrio de animales gestantes en comparación con animales que están ciclando (36 y 37).

Se ha visto que la producción endometrial de IP-10 parece estar regulada por el IFN- τ del embrión y la migración de células mononucleares de la sangre esta afectada por la expresión de IP-10 (36).

En el ovino la IP-10 se ha detectado en el estroma subepitelial pero no en el epitelio luminal y glandular del útero gestante. La expresión de la IP-10 se detectó sobre los monocitos pero no en los linfocitos (37).

Asimismo en el útero de la cabra en el día 20 de gestación la población de linfocitos CD4⁺ (linfocitos Th) y CD11b (células NK y macrófagos) del endometrio es mayor comparado con otros días de la gestación. En cuanto al

número de células CD4+, CD8+ y CD11b parece ser mayor en el subepitelio del estroma y el epitelio luminal de cabras gestantes que en animales ciclando (36).

Respecto a estudios efectuados en la oveja, se ha informado que en hembras que se encuentran ciclando, las células CD68+ están dispersas por todo el endometrio dentro del estroma, a lo largo de la membrana basal del epitelio glandular y luminal y son menos abundantes en el epitelio glandular y luminal (44).

En estudios realizados en yeguas, se ha visto que la etapa del ciclo estral no influye sobre el número de macrófagos presentes en la lámina propia endometrial. Se observan macrófagos en forma de cúmulos en el tejido periglandular en el estrato esponjoso, pero están ausentes en el epitelio luminal y glandular. De igual manera, los linfocitos T y los linfocitos B no parecen afectarse por las etapas del ciclo estral (45).

En un estudio realizado en yeguas en estro, se observó que las células que expresan las moléculas del MHC II prevalecen en el estrato compacto, principalmente como células individuales con características morfológicas de monocitos. Las moléculas del MHC clase II se expresan también en la superficie epitelial y en menor grado en el ducto glandular del epitelio y células endoteliales de los vasos menores. Las células que expresan las moléculas

CD4+ y CD8+ se observan predominantemente en el estrato compacto, residiendo cerca del epitelio de superficie. Por otra parte, se observó mayor cantidad de estas células en el cuerpo uterino en comparación con los cuernos, dentro del cuerpo uterino predominaron las CD8+ (46).

En un estudio efectuado en ovejas, bajo la influencia de la progesterona se observó que tras inocular dos géneros bacterianos se desarrollaron infecciones uterinas, pero los animales con concentraciones basales de progesterona no desarrollaron infección alguna (47).

En la vaca el mayor número de células cebadas endometriales se observa alrededor del estro. De igual modo los linfocitos intraepiteliales están presentes generalmente en el estrato compacto del endometrio y el mayor número se observa alrededor del estro. Las subpoblaciones de células T endometriales son principalmente linfocitos CD8+ en el útero y los linfocitos CD4+ prevalecen en la parte profunda del estrato esponjoso en el diestro (7 y 24).

Por otro lado, en la cabra no gestante se ha observado sin tomar en consideración la etapa del ciclo estral, que los linfocitos se encuentran infiltrados en el epitelio endometrial, en el estroma y en las áreas caruncular e intercaruncular. Asimismo se encuentran en el epitelio de las glándulas endometriales y sus ductos (48).

Una subpoblación especial de linfocitos intraepiteliales se observa dispersa a través del epitelio endometrial del área intercaruncular, principalmente alrededor de la región basal del epitelio. Además de los linfocitos se observan macrófagos en el estroma caruncular e intercaruncular, formando parte del tejido conectivo laxo asociado a las glándulas endometriales. Por otra parte, en las hembras gestantes el principal rasgo histológico que se observa en el área de los placentomas es la ausencia total de linfocitos. En el epitelio interplacentomal los linfocitos no granulados desaparecen, mientras que en el estroma inter-placentomal su número disminuye totalmente. Sin embargo, se observa un incremento en el tamaño de la subpoblación de linfocitos intraepiteliales granulados (Cuadro 1) (48).

En cuanto a las subpoblaciones de linfocitos, los linfocitos CD8⁺ son la subpoblación más numerosa presente en el epitelio glandular, endometrial y el estroma. Se han distinguido dos subpoblaciones inmunofenotípicamente de linfocitos intraepiteliales en el endometrio de la cabra: los linfocitos T CD2⁺ CD8⁺ y los CD2⁺ CD8⁻. Los linfocitos CD4⁺ menores en número que los CD8⁺, se observan dispersos a través del estroma endometrial, no se observan linfocitos CD4⁺ en el epitelio glandular o en el epitelio endometrial (48).

En relación a estudios efectuados en especies de laboratorio, se ha visto que en ratas que se encuentran en etapa de proestro, el fluido uterino inhibe el crecimiento bacteriano. Por otra parte, en ratas ovariectomizadas tratadas con

estradiol, las secreciones uterinas lograron suprimir el crecimiento bacteriano en más del 50%. En contraste, la progesterona no tuvo efecto sobre la actividad bactericida en las secreciones uterinas, sin embargo cuando se administró junto con estradiol, la progesterona suprimió el efecto estimulante del estradiol sobre la actividad bactericida. Estas observaciones en conjunto indican que en respuesta a las hormonas sexuales, las secreciones uterinas de ratas contienen factores bactericidas de amplio espectro (49).

En animales como la rata y el ratón que se encuentran ciclando, los estrógenos mejoran e incrementan las densidades de células NK, macrófagos y eosinófilos. Durante la gestación, los agregados de linfocitos B y T desaparecen, las células cebadas y eosinófilos son más difíciles de identificar. Las células NK y los macrófagos emergen como las subpoblaciones más significativas de leucocitos (33).

En el miometrio del ratón, el número de células cebadas y el volumen de histamina varía de acuerdo a la etapa del ciclo estral, siendo mayor durante el diestro en comparación con el estro, sugiriendo que la actividad de las células cebadas puede estar regulada por mecanismos endocrinos (50).

La piometra en perras ocurre generalmente durante la primera mitad del diestro, período en el cual la concentración sanguínea de progesterona es la más alta y la concentración de estrógenos es la más baja. El aumento en la incidencia de esta enfermedad resulta parcialmente de la supresión de las respuestas celulares antígeno-específicas y de la inmunidad celular por la progesterona (3).

Se ha visto que la respuesta de las células mononucleares de la sangre periférica aisladas del útero de una perra con piometra en contra del *E. coli* PYO-252 disminuyen en el diestro (día 10), y la respuesta se incrementa en el estro (1-3 días). Con lo que se ha propuesto que los estrógenos aumentan la respuesta de las células mononucleares al PYO-252, mientras que la progesterona puede suprimir esta respuesta (3).

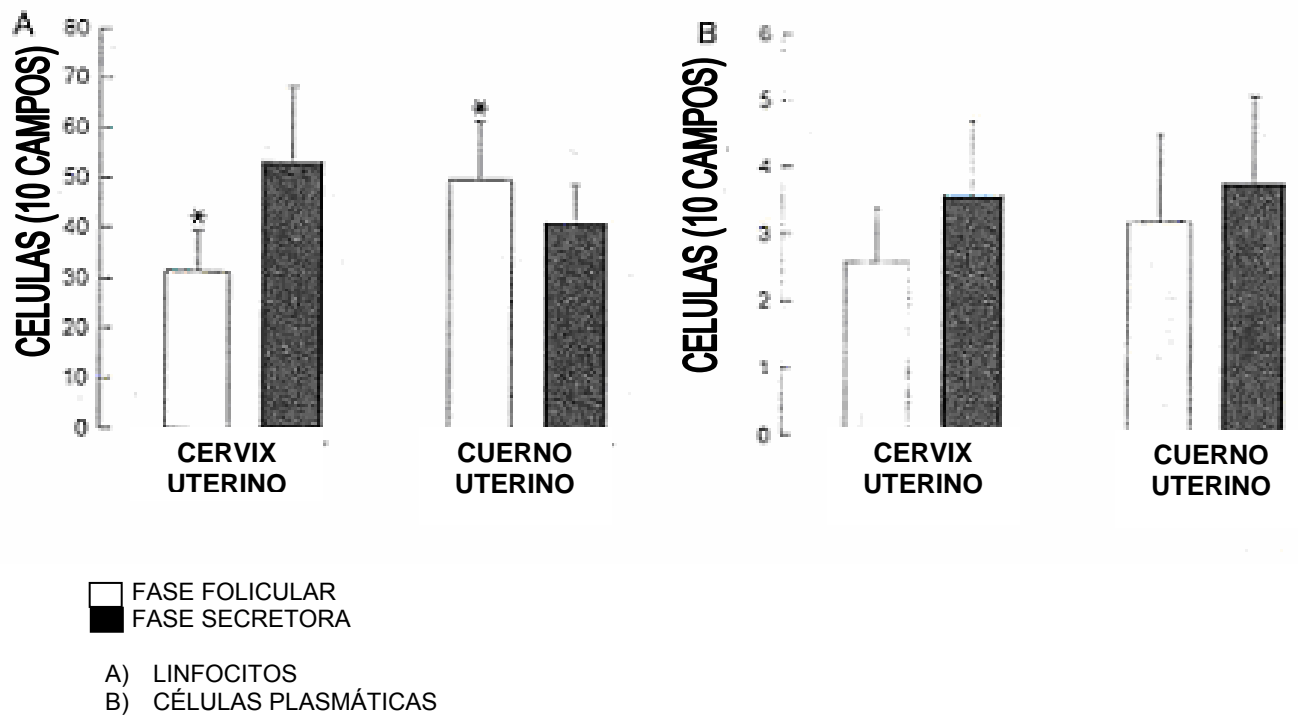


FIGURA 2. DISTRIBUCIÓN DE LAS CÉLULAS INMUNES EN EL TRACTO REPRODUCTOR DE LA CABRA DURANTE TODO EL CICLO ESTRAL.

Modificado de Pérez-Martínez *et al* (2).

CUADRO 1. CAMBIOS Y DISTRIBUCIÓN DE LAS SUBPOBLACIONES DE LINFOCITOS EN LOS DIFERENTES COMPARTIMIENTOS DEL ÚTERO DE LA CABRA.

| | ÚTERO NO GESTANTE | | ÚTERO GESTANTE | |
|-------------------------------------|--|--|----------------|--|
| | Área caruncular | Áreas intercarunculares | Placentomas | Área interplacentomal |
| CD3 ⁺ y CD2 ⁺ | Numerosos en el epitelio y estroma | Numerosos en el epitelio y estroma | No | Numerosos en el epitelio, escasos en el estroma |
| CD8 ⁺ | Numerosos en el epitelio y estroma | Numerosos en el epitelio y estroma | No | Esporádicos en el estroma |
| CD4 ⁺ | Escasos en el estroma, ausentes en el epitelio | Escasos en el estroma, ausentes en el epitelio | No | Esporádicos en el estroma |
| WCI ⁺ | Escasos en el estroma | Escasos en el estroma | No | Esporádicos en el estroma |
| IgM ⁺ | Esporádicos en el estroma | Esporádicos en el estroma | No | No |
| MHC II ⁺ | Numerosos en el estroma | Numerosos en el estroma | Escasos | Condensados en una limitada banda (estrecha) en el estroma |

Modificado de Martínez *et al* (48).

X. ALGUNAS PARTICULARIDADES DE ESPECIE EN RELACIÓN A LA INMUNIDAD UTERINA

Así como en otras mucosas, las células epiteliales uterinas producen un espectro de compuestos antimicrobianos tales como lactoferrina, lisozima y complemento que ingresan a las secreciones uterinas junto con la inmunoglobulina IgA e IgG que confieren protección en contra de patógenos. La efectividad del medio antimicrobiano en el útero es vital para la supervivencia de los mamíferos. La liberación de agentes antimicrobianos dentro del lumen uterino ofrece un caso interesante de interdependencia de la función inmune innata y adaptativa (Figura 3) (51).

El epitelio de la vagina, cervix y útero ha evolucionado para proveer una barrera física que protege al huésped sin comprometer las funciones reproductivas cruciales incluyendo el transporte del espermatozoides y el óvulo al sitio de fecundación e implantación y el mantenimiento de uno o más productos a través de la gestación (51).

El útero es considerado generalmente como un sitio privilegiado inmunológicamente que aísla al embrión implantado de una respuesta hostil inmune materna. El embrión debido a la presencia de los antígenos del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) paterno, se asemeja a un aloinjerto y por lo tanto representa un objetivo potencial para los inmunocitos maternos. (52)

Durante la gestación las células asesinas naturales, los macrófagos y las células T son los inmunocitos más abundantes presentes en la decidua, mientras que las células B suelen ser pocas o están ausentes (52).

Entre las células presentadoras de antígeno, las células dendríticas son los activadores más potentes de las respuestas de linfocitos T jugando una función de centinelas para el sistema inmune al iniciar respuestas antígeno-específicas de linfocitos T a antígenos microbianos. Existe evidencia clara que sugiere que los linfocitos T maternos en la interfase materno-fetal juegan un papel importante en la supervivencia y el desarrollo fetal (52).

De acuerdo a estudios realizados en la vaca se ha propuesto que las diferencias en la acción antibacteriana de los neutrófilos pueden deberse a un gran número de factores. Un factor puede estar relacionado a la influencia del estadio fisiológico reproductivo de la hembra sobre el número de neutrófilos presentes en la circulación periférica, lo que a su vez está determinado por la condición endocrina del animal (25).

Dependiendo la etapa del ciclo estral, el endometrio del ganado posee células efectoras que tienen la capacidad de ejercer respuestas en contra de células específicas y moléculas (41).

En un estudio realizado en cerdas respecto a las poblaciones de linfocitos, macrófagos y neutrófilos en el endometrio en etapa post-inseminación se observaron diferencias en su distribución. La mayoría de los linfocitos intraepiteliales se localizaron cercanos a la lámina basal del epitelio luminal. En

todos los grupos estudiados se observó que las células CD2+ son la subpoblación de linfocitos más frecuentemente observada (53).

En la cerda los linfocitos predominantes en el útero gestante son los linfocitos T y/o las células NK. La gestación esta acompañada de cambios drásticos en cuanto al número y tipo de poblaciones de células inmunes presentes en el útero. Asimismo, la morfología uterina es similar en todas las etapas de la gestación. En el útero gestante y el útero no gestante, los leucocitos CD44+ están ausentes en el miometrio, son escasos en el epitelio luminal y se observan numerosos en el estroma endometrial. En los sitios de implantación, los leucocitos están dispersos por todo el tejido conectivo laxo del estroma y se aprecian como células individuales o en grupos entorno a las glándulas y a los vasos sanguíneos (54).

La densidad de los leucocitos en el estroma durante la fase lútea es similar a la observada en los sitios de adhesión en animales gestantes, sugiriendo que la infiltración ocurre en sitios de adhesión específicos. Posterior a la etapa de adhesión, los leucocitos son aproximadamente tres veces más numerosos en el estroma endometrial que esta en contacto directo con el embrión que en el tejido obtenido de otros sitios de adhesión (54).

El útero y cervix de la cabra esta provisto de abundantes linfocitos, los cuales están distribuidos por todo el epitelio luminal, el estroma y las glándulas endometriales (2).

En la oveja durante la gestación, el endometrio secreta bajo la influencia de la progesterona cantidades importantes de una proteína llamada serpina uterina ovina (OvUS). El principal sitio de la síntesis de la OvUS está limitado al epitelio glandular. Esta proteína inhibe la proliferación de linfocitos y la actividad de las células asesinas naturales (55).

A diferencia de las células T citotóxicas, las células NK no requieren la presencia de las moléculas del MHC clase I en las células blanco. Las NK participan en la inmunidad innata ejerciendo lisis no específica. Diversas moléculas reguladoras producidas durante la gestación han sido implicadas en la regulación de la función inmune en la oveja. Como se mencionó anteriormente la más conocida es la serpina uterina ovina (OvUS), esta molécula puede inhibir diversas reacciones de linfocitos (56).

Se ha propuesto que la progesterona es una hormona con función inmunomoduladora en el útero. La oveja ha sido utilizada en el estudio de la participación de esta hormona sobre la inmunidad uterina. En esta especie se ha visto que las acciones de la progesterona sobre la función inmune uterina varían durante la gestación. Antes del día 50, cuando el útero es aún dependiente del cuerpo lúteo, las concentraciones de progesterona probablemente no son suficientemente altas en la interfase materno-fetal para inhibir la activación linfocitaria. En el transcurso de este corto periodo de gestación, la progesterona inhibe la función inmune uterina induciendo la secreción endometrial de una proteína llamada "proteína de la leche uterina"

(UTPM) que por si misma es inhibidora de la función linfocitaria. Posteriormente al día 50 de la gestación, es posible que la placenta produzca mayores cantidades de progesterona para inhibir directamente la proliferación de linfocitos (57).

La progesterona participa en la regulación de la función inmune uterina de forma tal que permite su inhibición en la interfase uteroplacentaria sin que se desencadene una inmunosupresión sistémica. Las acciones de la progesterona sobre la función inmune también incrementan la susceptibilidad del útero en el establecimiento de infecciones (57).

La progesterona también puede suprimir la síntesis de eicosanoides. Este efecto de la progesterona parece ser un importante factor en el inicio de infecciones uterinas porque los eicosanoides pueden aumentar las defensas inmunes del útero. Sin embargo, se ha considerado que la progesterona juega un papel permisivo en el inicio de la piometra, la cual coincidentemente se desarrolla en estadios acompañados de cuerpos lúteos activos durante el período posparto (23).

En las etapas iniciales de la piometra en vacas, las bacterias que residen en el útero aparentemente se encuentran en una condición latente sin desarrollar un proceso infeccioso de tipo clínico y es en el momento que la concentración de progesterona aumenta cuando se desarrolla la infección posiblemente por un abatimiento del sistema inmunológico local, esta condición persiste hasta el momento de la luteolisis (23).

En resumen, la evidencia experimental sugiere que la susceptibilidad a las infecciones uterinas esta asociada con el incremento en las concentraciones de progesterona, baja producción de PGF2 α y reducida proliferación de linfocitos *in vitro*. Por el contrario, la resistencia a las infecciones uterinas se asocia a concentraciones basales de progesterona, producción elevada de PGF2 α y proliferación de linfocitos elevada (23).

Como se sabe, el factor de necrosis tumoral α (TNF α) interviene en las reacciones inflamatorias y citotóxicas, y estimula la producción de PGF2 α .

La progesterona suprime la producción de interleucina 6, la cual promueve la diferenciación de células B e inhibe la producción de interleucina 12 (IL-12). La IL-12 induce la producción de interferón- γ e incrementa la citotoxicidad por las células NK (23).

En vacas lecheras gestantes los linfocitos B están presentes en la sangre periférica donde constituyen aproximadamente el 20% de la población de linfocitos. El número de células CD8+ varía durante el segundo trimestre de la gestación, período donde alcanzan alrededor del 30% de la población linfocítica (58).

En estudios realizados en ganado lechero y ovejas se ha visto que la producción de PGF2 α uterina esta relacionada con la capacidad del útero para prevenir o eliminar infecciones. Por otra parte, se sabe que la prostaglandina E₂ puede abatir diferentes funciones inmunológicas, incluyendo la función de los neutrófilos y predispone al ganado a infecciones uterinas (22).

Se ha visto que el número de leucocitos, así como la producción de inmunoglobulinas en el útero de roedores, dependen del estado hormonal. *In vitro*, el tratamiento de células T con concentraciones farmacológicas de progesterona bloquean la activación de dichas células (59).

Se ha observado una sensibilidad cien veces mayor a la progesterona en linfocitos de individuos gestantes comparado con los linfocitos de individuos no gestantes (59).

Se ha observado que la administración de estradiol a ratas ovariectomizadas confiere protección contra la infección por *chlamydia*. Cuando se administra progesterona sola, los animales llegan a infectarse severamente y la infección esta acompañada por una respuesta inflamatoria aguda. En contraste, en presencia de las hormonas estradiol y progesterona, las ratas llegan a infectarse pero no muestran respuesta inflamatoria (13).

Esta información indica que ambas hormonas de origen ovárico tienen efectos distintos e individuales en cuanto a la susceptibilidad a infecciones e inflamación (13).

La respuesta inmune relativamente pobre que se presenta posterior a la inmunización local en el útero y vagina con antígenos invasivos se debe probablemente a la incapacidad del antígeno para interactuar con el epitelio luminal y por la rápida pérdida del antígeno del tracto genital (15).

La presentación de antígenos por las células epiteliales uterinas de la rata se incrementa en el proestro, etapa del ciclo reproductivo donde se sabe que los niveles sanguíneos de estradiol son elevados. Por el contrario, la presentación de antígenos a las células del estroma uterino y a las células vaginales se inhibe en esta misma etapa en respuesta al estradiol (10).

En un estudio en la oveja se observó que la progesterona ya fuera de origen exógeno o endógeno, influyó sobre el útero durante el posparto haciéndolo más susceptible a las infecciones (6).

Estudios realizados en rumiantes indican que la gestación tiene un efecto importante sobre la población uterina de linfocitos y macrófagos. Cerca de la mitad de la gestación no se encuentran linfocitos o macrófagos en el endometrio caruncular, aunque están presentes en el endometrio intercaruncular (17).

La producción de citocinas y la distribución de células inmunes dentro del útero varían durante el inicio de la gestación (17).

En el útero la concentración más alta de linfocitos CD4+ se encuentra en el estroma subepitelial; poblaciones menores se observan en el resto del endometrio. Los linfocitos T en el endometrio más que encontrarse distribuidos aleatoriamente aparecen en grupos, los CD21+ (linfocitos B) tienden a ser mayores en el estroma subepitelial. Los CD14+ (macrófagos) se observan en el estroma subepitelial (Cuadro 2) (17).

En la yegua los linfocitos que expresan el antígeno CD4+ y CD8+ se observan principalmente en la proximidad de la superficie epitelial. Después de la inseminación, se presenta en el cuerpo uterino un incremento en el número de linfocitos T cooperadores (CD4+) y esto ocurre a las 6 y a las 48 horas posteriores. Este comportamiento no se aprecia con los linfocitos CD4+ en los cuernos uterinos después de la inseminación. En cuanto al número de linfocitos T citotóxicos (CD8+) posterior a la inseminación no se observó diferencia en el útero (Cuadro 3) (30).

En especies con placenta hemocorial se presenta una acumulación de macrófagos en uno o más compartimientos del endometrio durante la mitad y hacia el final de la gestación. Los macrófagos endometriales pueden además promover el crecimiento del trofoblasto a través de la secreción de citocinas mitogénicas, participando en la inducción de apoptosis y eliminación de células apoptóticas (44).

En la coneja doméstica (*Oryctolagus cuniculus*) se ha visto que los linfocitos se localizan entre las células del epitelio luminal uterino, en la región subepitelial de la lámina propia de tejido conjuntivo y entre las células epiteliales de las glándulas endometriales en animales gestantes y pseudogestantes. En animales gestantes los linfocitos totales presentes en el endometrio son menores entre los días 1 al 5 y 8 de la gestación con respecto a los valores encontrados en

animales no gestantes. Por otra parte, se ha visto que en animales pseudogestantes ocurre una disminución en el número de linfocitos totales los días 1 y 2 y esta disminución es mayor con respecto a las conejas no gestantes. Estas observaciones indican que la migración de linfocitos al endometrio de la coneja disminuye significativamente en los días 1 al 5 y 8 de la gestación (60).

El sistema inmune materno permite la implantación y crecimiento de un producto que en buena parte es antigénicamente distinto, ello mediante la inhibición local de la respuesta inmune sin inmunosupresión sistémica. El aumento de la susceptibilidad a las infecciones en cabras durante la gestación hacia ciertos patógenos que causan abortos puede estar relacionada con cambios en la distribución y fenotipo de las subpoblaciones de linfocitos en el útero (48).

Las concentraciones de anticuerpos en el tracto reproductor de la hembra aumentan después de la exposición a antígenos locales y se sabe que la respuesta es dependiente del sitio anatómico. De las diversas clases de inmunoglobulinas, la IgG predomina en el útero y la IgA en la vagina. Solo una porción de la IgG₁ total encontrada en el lumen uterino es sintetizada localmente en el endometrio, el resto y toda la IgG₂ es proveniente del aporte sanguíneo local uterino (29).

La gestación en la oveja esta asociada con cambios en el número de las poblaciones de linfocitos T específicos en el endometrio, pero la distribución no está afectada. Se ha visto que las CD45 R, las células T $\gamma\delta$ y las CD8+ se localizan en el epitelio luminal y glandular. No se detectan células CD25 en el endometrio. La disminución asociada a la gestación en las células CD45 R intraepiteliales que ocurre en ambos cuernos uterinos puede ser el resultado de las acciones inmunosupresivas de la progesterona. En cambio, se observa un incremento en la población de células T $\gamma\delta$ en ambos cuernos uterinos de ovejas gestantes (Cuadro 4) (41 y 61).

Estos resultados indican que estos cambios más que deberse a factores locales del embrión, son el resultado de señales hormonales de origen materno o fetal que actúan ya sea directamente sobre los linfocitos endometriales o estimulan al endometrio para inducir la síntesis de moléculas reguladoras que afecten a los linfocitos (61).

Las células epiteliales del tracto reproductor femenino no expresan niveles detectables de MHC clase II en cultivos celulares primarios, pero usando células epiteliales pretratadas con IFN- γ por 18 horas se observa una marcada expresión del MHC clase II, indicando que las células epiteliales endometriales bajo las condiciones apropiadas pueden ser inducidas para expresar el MHC clase II (62).

Por otra parte, en el humano y los roedores los leucocitos están distribuidos de la misma manera y la densidad de población es comparable aunque existen ciertas diferencias. En el endometrio de la rata y el ratón, los agregados linfoides son menos comunes que en el endometrio humano mientras que los macrófagos, las células NK y las células cebadas son abundantes (50).

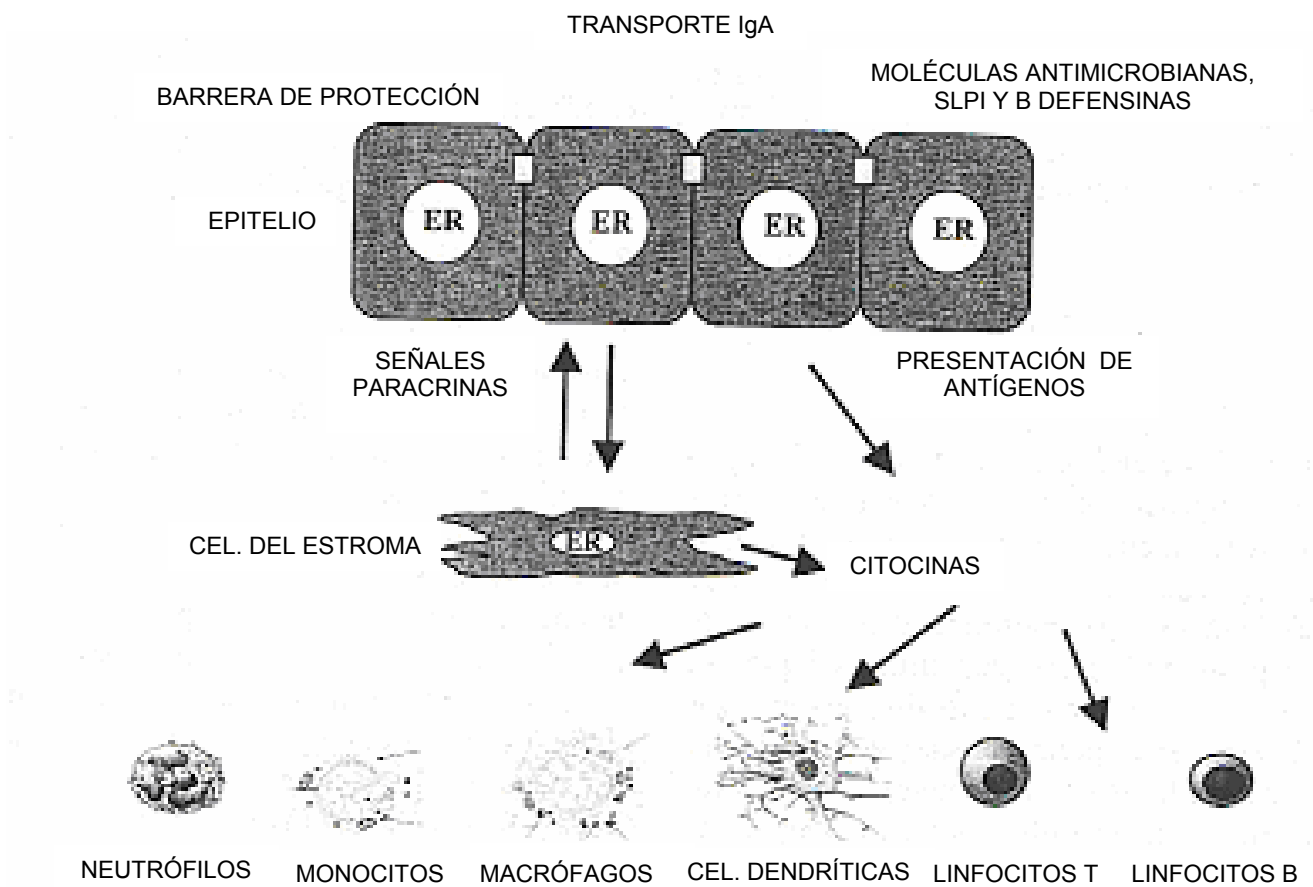


FIGURA 3. ESQUEMA DE LAS MÚLTIPLES FUNCIONES LLEVADAS A CABO POR LAS CÉLULAS EPITELIALES UTERINAS COMO CENTINELAS DE LA PROTECCIÓN INMUNE EN EL TRACTO REPRODUCTOR DE LA HEMBRA.

Modificado de Wira *et al* (51).

CUADRO 2. DISTRIBUCIÓN DE LAS CÉLULAS CD4⁺, CD14⁺, Y CD21⁺ EN EL ÚTERO DE BOVINO EN EL DÍA 16 DEL CICLO ESTRAL Y AL INICIO DE LA GESTACIÓN.

| Área | Muestra | Número de vacas | CD4 ⁺ (Linfocitos T) | CD21 ⁺ (Linfocitos B) | CD14 ⁺ (Macrófagos) |
|----------------------|------------------------------|-----------------|------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|
| Estroma subepitelial | Gestante | 7-9 | 239±51.0 | 151±49.3 | 527±86.3 |
| | Controles | 6-8 | 214±26.7 | 210±50.7 | 487±129.0 |
| | Inseminadas pero no gestante | 4-5 | 156±85.9 | 131±45.0 | 383±106.4 |
| Endometrio | Gestante | 5 | 44±11.3 | 44±15.5 | 435±105.2 |
| | Controles | 5 | 53.5±21.1 | 87±16.9 | 320±130.5 |
| | Inseminadas pero no gestante | 5 | 59±21.1 | 63±11.2 | NR |
| Miometrio | Gestantes | 5 | 30±7.0 | 59±7.0 | 78±12.0 |
| | Controles | 5 | 14±8.0 | 107±21.0 | 187±97.4 |
| | Inseminadas pero no gestante | 5 | 30±12.7 | 87±8.4 | NR |

NR: NO REALIZADAS

Modificado de Leung *et al* (17).

CUADRO 3. PROMEDIO DE CÉLULAS T COOPERADORAS (CD4+) Y CÉLULAS T CITOTÓXICAS (CD8+) EN EL CUERPO Y CUERNO UTERINO DE LA YEGUA ANTES, 6 Y 48 HORAS POST-INSEMINACIÓN.

| | CD4+ | | CD8+ | |
|-------------|------------------|-------------------|------------------|-------------------|
| | Pre-inseminación | Post-inseminación | Pre-inseminación | Post-inseminación |
| 6 h cuerpo | 53.2±4.8 | 72.6±5.3 | 46.6±6.2 | 54.9±9.7 |
| n=10 cuerno | 40.4±9.6 | 43.1±8.0 | 27.4±5.8 | 41.5±11.9 |
| 48 h cuerpo | 41.3±10.7 | 61.9 ±17.4 | 52.0±10.7 | 55.1±8.9 |
| n=8 cuerno | 31.8±3.1 | 28.6±2.7 | 24.3±4.5 | 23.0±2.1 |

Modificado de Tunón *et al* (30).

CUADRO 4. CÉLULAS INMUNES ENDOMETRIALES IDENTIFICADAS EN EL ESTRO Y DURANTE LA GESTACIÓN EN TRES ESPECIES DOMÉSTICAS.

| Fenotipo | Especie | | | Identificación |
|-----------|---------|-------|------|--|
| | Cerda | Oveja | Vaca | |
| CD1 | + | + | ND | Timocitos, subpoblación de células B, células dendíticas y de Langerhans |
| CD2 | + | + | ND | Células T cooperadoras y citotóxicas, timocitos y células NK |
| CD3 | ND | ND | ND | Células T (timocitos y células T maduras) |
| CD4 | + | + | + | Células T cooperadoras, macrófagos y monocitos, receptor de MHC clase II |
| CD5 | ND | + | + | Específico para todas las células T, subpoblacion de células B y timocitos |
| CD8 | + | + | + | Células T citotóxicas, receptor de MHC clase I |
| CD4- CD8- | + | + | ND | Subpoblación de TCR + $\gamma\delta$ |
| CD25 | + | + | ND | Células T activadas, células B y macrófagos, IL-2 |
| CD29 | ND | + | ND | Células T |
| CD44 | + | + | ND | Leucocitos, eritrocitos, plaquetas. |
| CD45 | ND | + | + | Antígeno común leucocitario |
| CD45R | ND | + | ND | Predominantemente células B, subpoblación de células T, monocitos, macrófagos y granulocitos |

ND: NO DETERMINADAS
 + DETECTADAS
 - AUSENTES

Modificado de Segerson *et al* (41).

IX. PERSPECTIVAS EN PRODUCCIÓN ANIMAL SOBRE EL ESTUDIO DE LA RELACIÓN FUNCIONAL ENTRE EL SISTEMA ENDOCRINO Y LA INMUNIDAD LOCAL DEL ÚTERO

La primera etapa de una infección en las membranas mucosas tiene como base la adherencia y la colonización de los agentes infecciosos. Las inmunoglobulinas de tipo A secretoras son el tipo que predomina en la mucosa reproductiva, principalmente en las áreas más cercanas al exterior como la vagina. Estas inmunoglobulinas evitan la adherencia de agentes infecciosos sobre la superficie de la mucosa con lo que se evita su penetración al útero.

Generalmente en los textos sobre histología animal no se aborda a detalle lo referente a la estructura y la organización del tejido linfoide asociado al aparato reproductor femenino. La mayoría de los autores tratan aspectos de la histología del tejido linfoide del intestino y del conducto respiratorio. Algo similar ocurre en los textos sobre inmunología general y sólo en algunos de ellos se aborda la histofisiología del tejido linfoide asociado al aparato reproductor de manera general. De manera que la información sobre este tópico en los animales domésticos aun es muy escasa.

El número de patologías que afectan el aparato reproductor femenino de las especies domésticas es grande y generalmente se hace hincapié en los aspectos relacionados con los agentes etiológicos de naturaleza infecciosa así como a los mecanismos clásicos de respuesta del organismo a la infección.

Debido a lo anteriormente expuesto, hoy en día los investigadores tienen mucho interés por revisar cual es el efecto que tienen los cambios endocrinos asociados al ciclo estral sobre la capacidad inmunológica de la mucosa del aparato reproductor femenino en los mamíferos domésticos.

Como se sabe, las enfermedades de transmisión sexual en los animales domésticos ocasionan grandes pérdidas económicas en la producción animal al afectar su potencial reproductivo; además que algunas de ellas constituyen un problema importante de salud pública por ser consideradas zoonosis. Dentro de los agentes etiológicos involucrados en las infecciones agudas y crónicas del aparato reproductor, se citan: *Brucella abortus*, *Brucella melitensis*,

Campylobacter fetus, *Trichomona foetus*, *Leptospira spp*, *Escherichia coli*, entre otros (29 y 63).

La endometritis es una alteración tisular frecuentemente observada en la patología del aparato reproductor ocasionada por distintos agentes infecciosos.

La endometritis es una enfermedad común que afecta la función reproductiva de los animales que ocasiona pérdidas económicas considerables. Al respecto se ha estimado que la endometritis ocasiona en el ganado lechero pérdidas cercanas a los US\$ 106 por lactancia debido a la prolongación de los intervalos entre partos, costos por medicamentos y aumento en la tasa de desecho de animales y de leche (64).

Por otra parte, se ha informado que animales que cursan con endometritis pueden presentar en promedio 154 días abiertos en contraste con 115 días abiertos que presentan los animales libres de infección (65).

En los cuadros de piometra asociados a la infección con *Escherichia coli* se sabe que generalmente esta enfermedad ocurre en la primera

mitad del diestro, período durante el cual la concentración sanguínea de progesterona esta elevada, sin embargo la concentración de 17 β -estradiol se encuentra disminuida significativamente. Los cúmulos focales de linfocitos son una característica que se observa frecuentemente en el útero de vacas que cursan con endometritis (7).

Actualmente se dispone de suficiente evidencia experimental que confirma la existencia de diferencias en la resistencia del útero a la infección en la oveja, cabra, coneja y rata entre las etapas de diestro y estro (2,9,49 y 60).

Por otra parte, es bien conocida clínicamente la incidencia de piometra en perras que han sido tratadas con progesterona con el fin de bloquear la etapa del estro (3).

Asimismo la progesterona inhibe la síntesis de citocinas uterinas que participan en la regulación de la afluencia de neutrófilos y monocitos al útero. Por otra parte, los estrógenos promueven el reclutamiento de macrófagos y neutrófilos hacia el útero como una actividad pro-inflamatoria, fenómeno que es antagonizado por la progesterona.

Se ha planteado que la progesterona desempeña un papel fundamental en la regulación del funcionamiento del sistema inmunológico local del útero durante la gestación. Al inicio de la gestación el ambiente uterino depende en buena medida de la secreción de progesterona por lo que la secreción de esta hormona resulta crítica para la supervivencia del embrión. Este hecho constituye otro ejemplo de la interacción fisiológica que existe de manera permanente entre el sistema endocrino y el tejido linfoide asociado a la mucosa uterina.

Es necesario continuar el estudio encaminado a identificar otros factores que influyen sobre la respuesta del sistema inmunológico del aparato reproductor a las infecciones. Estos estudios aportarán las bases esenciales de la prevención de la infección local en la mucosa genital y ofrecerán nuevas alternativas en el manejo de las enfermedades de transmisión sexual.

Generalmente los animales son resistentes a las infecciones uterinas durante el estro y se ha planteado que esto se debe al aumento que ocurre en el flujo sanguíneo así como al incremento en la inmunidad

humoral y celular favorecidas por la existencia una elevada concentración de estrógenos circulantes.

De igual importancia es el estudio de los cambios que ocurren en la inmunidad local del útero durante el período posparto, lapso en el que tiene lugar la

involución uterina. Como se sabe bien, este período se caracteriza por cambios drásticos en la función endocrina de los ovarios; cambios que son de suma importancia para el adecuado inicio de la función reproductiva en el siguiente ciclo. En el ganado lechero durante este período se sabe que la respuesta inmunológica del huésped esta disminuida. Se ha encontrado que las funciones efectoras de los linfocitos tales como la proliferación, síntesis de anticuerpos y producción local de citocinas están disminuidas durante dicho período. Esta disminución en las funciones efectoras de los leucocitos durante el período posparto tiene relación con el aumento en la susceptibilidad a la infección. Se sabe que en las vacas lecheras cuando se aproxima el inicio del parto la concentración de los estrógenos y progesterona

aumenta dramáticamente; condición endocrina que disminuye la función de los linfocitos (7).

Actualmente existen múltiples esfuerzos de experimentación tendientes a lograr incrementar la respuesta inmunológica local del útero por medio de la manipulación de la síntesis y secreción de algunas citocinas de origen endometrial como son los factores estimulantes de colonias de macrófagos-granulocitos, entre otros, sin embargo aun es prematuro pensar en su aplicación a nivel clínico. Asimismo se esta estudiando los mecanismos de activación inmunológica y de migración "homing" de los leucocitos al aparato reproductor femenino con el fin de disponer en un futuro próximo de vacunas contra las enfermedades de transmisión sexual.

XI. DISCUSIÓN

En los últimos años la literatura científica generada acerca de la influencia que ejercen las hormonas esteroides sexuales sobre el comportamiento del tejido linfóide asociado a la mucosa del aparato reproductor femenino ha aumentado considerablemente. Por otra parte, los resultados obtenidos de las investigaciones realizadas sobre este tópico en animales domésticos cada vez son publicados en un mayor número de revistas de circulación internacional con un alto índice de impacto, lo que indica la importancia que va adquiriendo este tema.

De los artículos publicados sobre esta materia en los últimos siete años (1999 a 2005) es de llamar la atención que en su mayoría las investigaciones se han efectuado en especies de rumiantes domésticos.

Como resultado de la presente revisión se encontró que el porcentaje de los estudios realizados por especie fue el siguiente: el 39% correspondió a especies rumiantes (bovinos, ovejas y cabras), el 18% correspondió a estudios efectuados en cerdas y en el mismo porcentaje a animales de laboratorio (rata, ratón y coneja), el 14% corresponde a estudios realizados en mujeres, el 9% se efectuó en la yegua y el 2% restante fue en perra (Figura 4).

CUADRO 5. NÚMERO DE ARTÍCULOS CIENTÍFICOS PUBLICADOS POR ESPECIE (1999-2005).

| ESPECIE | No. DE ARTÍCULOS |
|-------------------------|------------------|
| RUMIANTES | 22 |
| CERDA | 10 |
| ANIMALES DE LABORATORIO | 10 |
| HUMANO | 8 |
| YEGUA | 5 |
| PERRA | 1 |

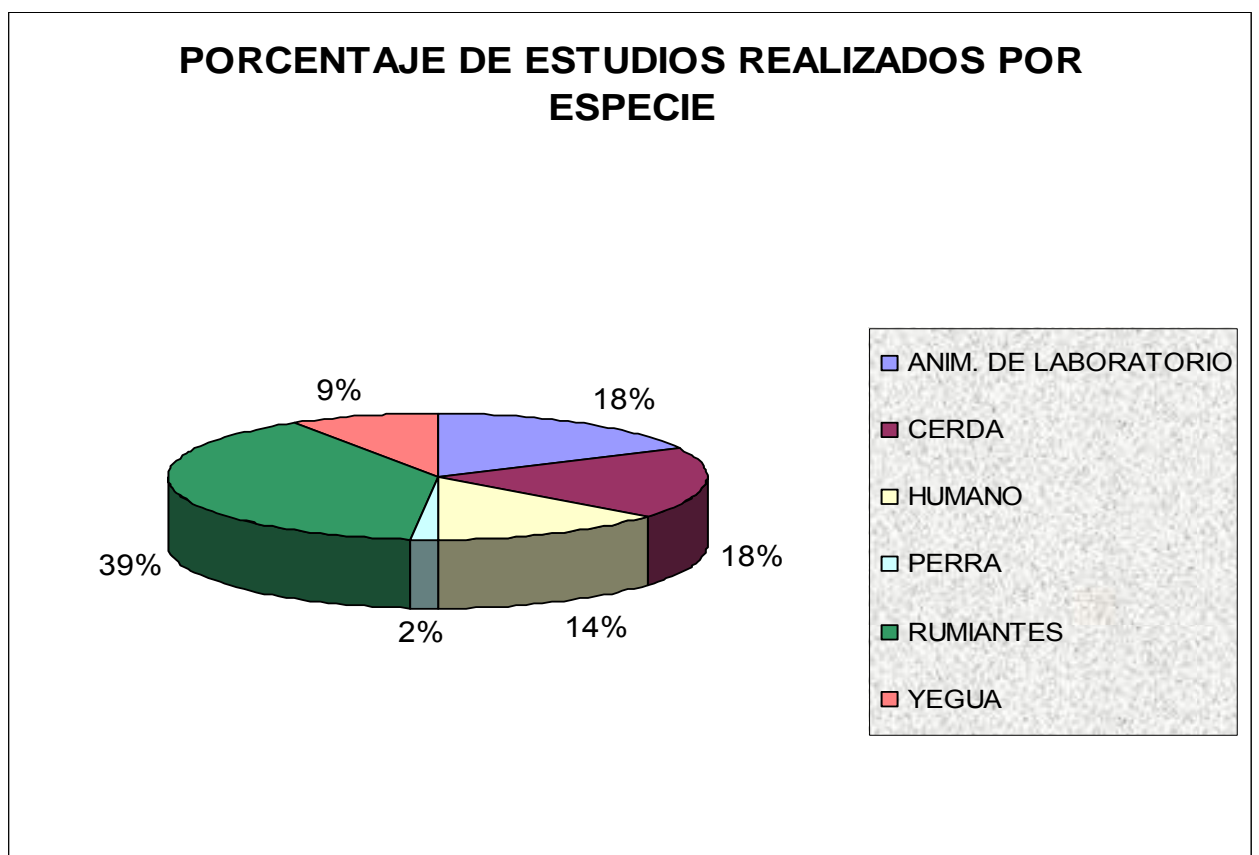


FIGURA 4. DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE ESTUDIOS PUBLICADOS EN REVISTAS CIENTÍFICAS DE ACUERDO A LA ESPECIE.

Además de clasificar los artículos científicos de acuerdo a la especie estudiada se agruparon de acuerdo a la región geográfica en donde se efectuaron los estudios, así se pudo observar que Estados Unidos es el país con mayor número de artículos publicados sobre este tema (35%), le siguieron países del continente europeo (33%) y el 4% restante se realizó en Asia, Latinoamérica y Canadá.

Las hormonas ováricas influyen en la respuesta inmune en el útero dependiendo el estado fisiológico del animal; en particular existe evidencia experimental que advierte sobre el papel inmunomodulador de la progesterona sobre la expresión y función de algunas citocinas endometriales. Las citocinas de origen epitelial y las moléculas de adhesión de la matriz extracelular son en gran parte las moléculas que regulan la migración de los linfocitos del torrente sanguíneo hacia el epitelio uterino.

Por otra parte, actualmente se sabe que en la migración de las células inmunológicas hacia el útero, los estrógenos y la progesterona tienen un papel determinante en su regulación, como consecuencia de esto, el grado de protección inmunológica del útero se ve influenciado por la concentración de dichas hormonas sexuales que predominan durante el ciclo estral (10, 11).

Al respecto se ha identificado que la progesterona endógena y exógena disminuye la capacidad del útero de la cerda a resistir infecciones (5).

Asimismo se ha informado de la participación de algunos productos bacterianos y de las prostaglandinas en la regulación de la inmunidad uterina. En ese sentido la prostaglandina F₂α incrementa la proliferación linfocítica, mientras que la inoculación bacteriana y el tratamiento *in vitro* con PGE₂ suprime la proliferación linfocitaria (47).

La información obtenida del presente estudio recapitulativo nos confirma la importancia que tiene la relación existente entre las hormonas esteroides ováricas y el tejido linfoide del útero en las especies domésticas. Las evidencias experimentales recientes permiten considerar el tema de la interacción inmunoendocrina en el útero como uno de los tópicos de mayor relevancia en la medicina veterinaria a continuar analizando dado su impacto en la producción animal.

Si tomamos en cuenta que dentro de las prácticas mas comunes en el manejo reproductivo de los rumiantes para sincronizar el estro está el uso de hormonas exógenas (progestágenos sintéticos solos o combinados con estradiol) por medio de esponjas vaginales, implantes subcutáneos o mezcladas con el alimento, para tratar de “imitar” el funcionamiento del cuerpo lúteo con el fin de inducir la ovulación al momento de retirar el progestágeno, es necesario evaluar cuales pueden ser los efectos que inducen en el sistema inmune mucosal del útero el uso indiscriminado de estas hormonas a corto, mediano y largo plazo. Lo anterior tomando en cuenta que existe suficiente información que indica sobre los efectos negativos que puede tener sobre diversas células

inmunitarias la exposición a un ambiente progestacional natural e inducido artificialmente.

Por otra parte, el conocimiento de la interacción inmunoendocrina en el aparato reproductor de la hembra permitirá en un futuro próximo, desarrollar nuevas estrategias de inmunización local, que contrarresten los daños que ocasionan sobre el potencial reproductivo de los animales las enfermedades infecciosas de transmisión sexual; así como estar en condiciones de poder proponer nuevos esquemas en el uso de las vacunas ya existentes que permitan obtener respuestas inmunológicas de mejor calidad tomando en cuenta la etapa del ciclo estral en que se encuentran los animales.

XII. LITERATURA CITADA

1. Robertson S. Control of the immunological environment of the uterus. *Reviews of Reproduction* 2000;5:164-174.
2. Perez-Martinez M. Luna J. Mena R. Romano C. Lymphocytes and T lymphocyte subsets are regionally distributed in the female goat reproductive tract: influence of the stage of the oestrus cycle. *Res Vet Sci.* 2003;72:115-121.
3. Sugiura K. Nishikawa M. Ishiguro K. Tajima T. Inaba M. Torii R. Hatoya S. Wijewardana V. Kumagai D. Tamada H. Sawada T. Effect of ovarian hormones on periodical changes in immune resistance associated with estrous cycle in the beagle bitch. *Immunobiology* 2004;209 (8):619-627.
4. Ramadan AA. Johnson GL. Lewis GS. Regulation of uterine immune function during the estrous cycle and in response to infectious bacteria in sheep. *J Anim Sci.* 1997;75 (6):1621-32.
5. Wulster-Radcliffe M. Seals RC. Lewis GS. Progesterone increases susceptibility of gilts to uterine infections after intrauterine inoculation with infectious bacteria. *J Anim Sci.* 2003;81:1242-1252.
6. Lewis GS. Role of ovarian progesterone and potential role of prostaglandin F₂α and prostaglandin E₂ in modulating the uterine response to infectious bacteria in postpartum ewes. *J Anim Sci.* 2003;81:285-293.
7. Cobb SP. Watson ED. Immunohistochemical study of immune cells in the bovine endometrium at different stages of oestrous cycle. *Res Vet Sci.* 1995;59:238-241.

8. Wira CR. Rossoll RM. Antigen-presenting cells in the female reproductive tract: influence of sex hormones on antigen presentation in the vagina. *Immunology* 1995;84:505-508.
9. Wira CR. Roche MA. Rossoll M. Antigen presentation by vaginal cells: Role of TGF β as a mediator of estradiol inhibition of antigen presentation. *Endocrinology* 2002;143 (8):2872-2879
10. Wira CR. Fahey JV. Abrahams VM. Rossoll RM. Influence of stage of the reproductive cycle and estradiol on thymus cell antigen presentation. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2003;84:79-87.
11. Wira CR. Rossoll RM. Antigen-presenting cells in the female reproductive tract: influence of the estrous cycle on antigen presentation by uterine epithelial and stromal cells. *Endocrinology* 1995;136 (10):4526-4534.
12. Robertson SA. O'Connell AC. Hudson SN. Seamark RF. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) targets myeloid leukocytes in the uterus during the post-mating inflammatory response in mice. *J Reprod Immunol* 2000; 46:131-154.
13. Kaushic CH. Zhou F. Murrin AD. Wira CR. Effects of estradiol and progesterone on susceptibility and early immune responses to *Chlamydia trachomatis* infection in the female reproductive tract. *Infect Immun.* 2000;68 (7):4207-4216.
14. Acosta G. *Inmunología de las mucosas*. Distribuidora y Editora Mexicana. 1992.
15. Parr MB. Parr EL. *Mucosal Immunity in the Female and Male Reproductive Tracts*. Handbook of Mucosal Immunology. Academic Press Inc. San Diego California, USA 1994.

16. Rodney WK. King AE. Cytokine control in human endometrium. *Reproduction* 2001;121:3-19.
17. Leung ST. Derecka K. Mann GE. Flint PF. Wathes DC. Uterine lymphocyte distribution and interleukin expression during early pregnancy in cows. *J Reprod Fertil.* 2000;119:25-33.
18. Dellman HD. *Histología Veterinaria*. Editorial Acribia. 1994.
19. Banks WJ. *Histología Veterinaria Aplicada*. Editorial El Manual Moderno. 1986.
20. Antczak DF. Baker JM. Immune cells and placentation. Minisymposium VIII: Immune privilege in the pregnant. <http://abstracts.co.allenpress.com/pweb/ssr2000/abstracts/ANT-4-417-190.html>
21. Hudson SN. Robertson SA. Diversity in phenotype and steroid hormone dependence in dendritic cells and macrophages in the mouse uterus. *Biol Reprod.* 2004;70:1562-1572.
22. Lewis GS. Steroidal regulation of uterine resistance to bacterial infection in livestock. *Reprod Biol Endocrinol.* 2003;1:117.
23. Lewis GS. Steroidal regulation of uterine immune defenses. *Anim Reprod Sci.* 2004;82-83:281-294.
24. Bondurant RH. Inflammation in the bovine female reproductive tract. *J Anim Sci.* 1999;2:101-110.
25. Subandrio AL. Sheldon IM. Noakes DE. Peripheral and intrauterine neutrophil function in the cow: the influence of endogenous and exogenous sex steroid hormones. *Theriogenology* 1999;53:1591-1608.

26. Kaeoket K. Persson E. Dalin M. The sow endometrium at different stages of the oestrus cycle: studies on morphological changes and infiltration by cells of the immune system. *Anim Reprod Sci.* 2001;65 (1-2):95-114.
27. Leary SO. Jasper MJ. Warnes GM. Armstrong DT. Robertson SA. Seminal plasma regulates endometrial cytokine expression, leukocyte recruitment and embryo development in the pig. *Reproduction* 2004;128 (2):237-247.
28. Da Costa R. Carvalho H. Agrícola R. Alpoim-Moreira J. Martins C. Ferreira-Dias G. Peripheral blood neutrophil function and lymphocyte subpopulations in cycling mares. *Reprod Dom Anim.* 2003;38:464-469.
29. Dhaliwal GS. Murray RD. Woldehiwet Z. Some aspects of immunology of the bovine uterus related to treatments for endometritis. *Anim Reprod Sci.* 2001;67 (3-4):135-152.
30. Tunón AM. Katila T. Magnusson U. Nummijärvi A. Rodríguez-Martínez H. T-cell distribution in two different segments of the equine endometrium 6 and 48 hours after insemination. *Theriogenology* 2000;54:835-841.
31. Tibbetts TA. Conneely OM. O'Malley BW. Progesterone via its receptor antagonizes the pro-inflammatory activity of estrogen in the mouse uterus. *Biol Reprod.* 1999;60:1158-1165.
32. Troedsson MHT. Loset K. Alghamdi AM. Dahms B. Crabo BJ. Interaction between equine semen and the endometrium: the inflammatory response to semen. *Anim Reprod Sci.* 2001;68:273-278.
33. Hunt. J. Petroff MG. Burnett TG. Uterine leukocytes: key players in pregnancy. *Semin Cell Dev Biol.* 2000;11:127-137.

34. Wojciechowska M. The role of macrophages in mammals reproductive tract: from Paul Ehrlich to present immunology of reproduction. *Advances in Cell Biology* 2002;29:409-422.
35. Wang B. Goff AK. Interferon- τ stimulates secretion of macrophage migration inhibitory factor from bovine endometrial epithelial cells. *Biol Reprod.* 2003;69:1690-1696.
36. Imakawa k. Nagaoka k. Hara Y. Nojima H. Christenson RK. Changes in immune cell distribution and IL-10 production are regulated through endometrial IP-10 expression in the goat uterus. *American J Reprod Immunol.* 2005;53 (1):54-64.
37. Nagaoka K. Sakai A. Nojima H. Suda Y. Yokomizo Y. Imakawa K. Sakai S. Christenson K. A chemokine, Interferon (IFN)- γ -inducible protein 10 kDa, is stimulated by IFN- τ and recruits immune cells in the ovine endometrium. *Biol Reprod.* 2003;68 (4):1413-1421.
38. Kaeoket K. Dalin AM. Magnusson U. Persson E. The sow endometrium at different stages of the oestrous cycle: studies on the distribution of CD2, CD4, CD8 and MHC class II expressing cells. *Anim Reprod Sci.* 2002;73:109-119.
39. Dalin AM. Kaeoket K. Persson E. Immune cell infiltration of normal and impaired sow endometrium. *Anim Reprod Sci.* 2004;82-83:401-413.
40. Chabot V. Lambert RD. Laforest JP. St-Jacques S. Matte JJ. Guay F. Palin MF. Lessard M. Effect of estrous cycle and early pregnancy on uterine production and expression of immune regulatory factors in gilts. *Anim Reprod Sci.* 2004;81:137-149.
41. Segerson EC. Beetham PK. Immunosuppressive macromolecules of endometrial and conceptus origins in livestock species. *J Reprod Immunol.* 2000;48:27-46.

42. Prado Méndez R. Pérez Martínez M. Lavielle RE. Anzaldúa Arece SR. Distribución diferencial de células cebadas en el cuello uterino de cerdas con desarrollo folicular y cuerpo lúteo ováricos. *Vet Méx.* 1999;30 (2):143-147.
43. Kaeoket K. Dalin AM. Magnusson U. Persson E. The sow endometrium at different stages of the oestrous cycle: immunohistochemical study on the distribution of SWC3-expressing cells (granulocytes, monocytes and macrophages). *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 2001;48 (8):507-511.
44. Tekin S. Hansen PJ. Regulation of numbers of macrophages in the endometrium of the sheep by systemic effects of pregnancy, local presence of the conceptus, and progesterone. *American J Reprod Immunol.* 2004;51:56-62.
45. Summerfield NJ. Watson ED. Endometrial macrophages populations in genitally normal mares at oestrus and dioestrus and in mares susceptible to endometritis. *Equine Vet J.* 1998;30 (1):79-81.
46. Tunón AM. Nummijärvi A. Rodríguez-Martínez H. Influence of age and parity on the distribution of cells expressing major histocompatibility complex class II, CD4, or CD8 molecules in the endometrium of mares during estrus. *Am J Vet Res.* 1999;60 (12):1531-1535.
47. Seals RC. Wulster-Radcliffe MC. Meghan C. Lewis GS. Uterine response to infectious bacteria in estrous cycle ewes. *American J Reprod Immunol.* 2003;49:269-278.
48. Martínez CM. Buendía AJ. Sánchez J. Navarro JA. Immunophenotypical characterization of lymphocyte subpopulations of the uterus of non-pregnant and pregnant goats. *Anat Histol Embryol.* 2005;34 (4):240-246.

49. Fahey JV. Rossoll RM. Wira CR. Sex hormone regulation of anti-bacterial activity in rat uterine secretions and apical release of anti-bacterial factor(s) by uterine epithelial cells in culture. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005;93 (1):59-66.
50. Rudolph MI. Rojas IG. Penissi AB. Uterine mast cells: A new hypothesis to understand how we are born. *Biocell* 2004;28 (1):1-11.
51. Wira CR. Grant-Tschudy KS. Crane-Godreau MA. Epithelial cells in the female reproductive tract: a central role as sentinels of immune protection. *American J Reprod Immunol.* 2005;53:65-76.
52. Piccinni MP. T-cell cytokines in pregnancy. *American J Reprod Immunol.* 2002;47:289-294.
53. Kaeoket K. Persson E. Dalin AM. Influence of post-ovulatory insemination on sperm distribution, pregnancy and the infiltration by cells of the immune system, and the distribution of CD2, CD4, CD8 and MHC class II expressing cells in the sow endometrium. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 2003;50 (4):169-178.
54. Engerhardt H. Croy BA. King GJ. Conceptus influences the distribution of uterine leukocytes during early porcine pregnancy. *Biol Reprod.* 2002;66:1875-1880.
55. Peltier MR. Liu WJ. Hansen PJ. Regulation of lymphocyte proliferation by uterine serpin: Interleukin-2 mRNA production, CD25 expression and responsiveness to interleukin-2. *Proc Soc Exp Biol Med.* 2000;223:75-81.
56. Tekin S. Hansen PJ. Natural killer-like cells in the sheep: Functional characterization and regulation by pregnancy-associated proteins. *Exp Biol Med.* 2002;227:803-811.

57. Hansen P.J. Regulation of uterine immune function by progesterone. *J Reprod Immunol.* 1998;40:63-79.
58. Meiom R. Samina I. Brenner J. Changes in the cellular subpopulations of peripheral blood leukocytes during the reproductive cycle of dairy cows. *Israel J Vet Med.* 1999;54 (4).
59. Szekeres-Bartho J. Barakonyi A. Polgar B. Par G. Palkovics T. Szereday L. Progesterone as an immunomodulatory molecule. *Int Immunopharmacol.* 2001;1 (6):1037-1048.
60. Zamora Huerta VX. Villaseñor Gaona H. Pérez Martínez M. Anzaldúa Arce SR. Disminución de la migración de linfocitos totales el útero de la coneja en los primeros días de la gestación y pseudogestación. *Vet Méx.* 2005;36 (1):63-73.
61. Majewski AC. Tekin S. Hansen PJ. Local versus systemic control of numbers of endometrial T cells during pregnancy in sheep. *Immunology* 2001;102 (3):317-322.
62. Wallace PK. Yeaman GR. Johnson K. Collins JE. Guyre PM. Wira CR. MHC II class expression and antigen presentation by human endometrial cells. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2001;76:203-211.
63. Garin-Bastuji B. Blasco JM. Grayon M. Verger JM. *Brucella melitensis* infection in sheep: present and future. *Vet Res.* 1998;29:255-274.
64. Bartlett PC. Kirk JH. Wilke MA. Kaneene JB. Mather EC. Metritis complex in Michigan Holstein-Friesian cattle: incidence, descriptive epidemiology and estimated economic impact (Abstract). *Preventive Veterinary Medicine* 1986;4: 235-248.

65. Gilbert RO. Reproductive opportunities and challenges. College of Veterinary Medicine. Cornell University Ithaca, New York.
<http://www.abc.cornell.edu/tmplobs/baaGjwBib.pdf>