

# Papel inmunológico de la progesterona en el mantenimiento del embarazo

David Barrera,\* Euclides Avila,\* Lorenza Díaz\*

\* Departamento de Biología de la Reproducción, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

## *Immunological role of progesterone in the maintenance of pregnancy*

### ABSTRACT

*Progesterone is an essential hormone for pregnancy maintenance. This hormone acts by binding to its intracellular receptor or by rapid non-genomic actions to regulate a wide variety of biological functions in the feto-placental unit. Progesterone regulates blastocyst implantation and placental development by inducing immunosuppression through type Th2 cytokines secretion. This review summarizes current research about the role of progesterone as critical regulator of expression and secretion of cytokines by T-cell and other placental cells.*

**Key words.** Progesterone. Cytokines. NF-kB. Calcineurin. T-lymphocytes. Trophoblast.

### INTRODUCCIÓN

La progesterona ( $P_4$ ) es una hormona esteroide de 21 átomos de carbono con numerosas funciones biológicas, principalmente ligadas a eventos reproductivos. En la mujer esta hormona es producida principalmente en el ovario por las células del cuerpo lúteo. En caso de que ocurra la fertilización, los trofoblastos sintetizarán  $P_4$  en gran cantidad, gracias a la bioconversión de lipoproteínas de baja densidad maternas a pregnenolona y posteriormente a  $P_4$ . Las concentraciones séricas de  $P_4$  durante el embarazo se incrementan significativamente de forma lineal conforme avanzan las semanas de gestación,

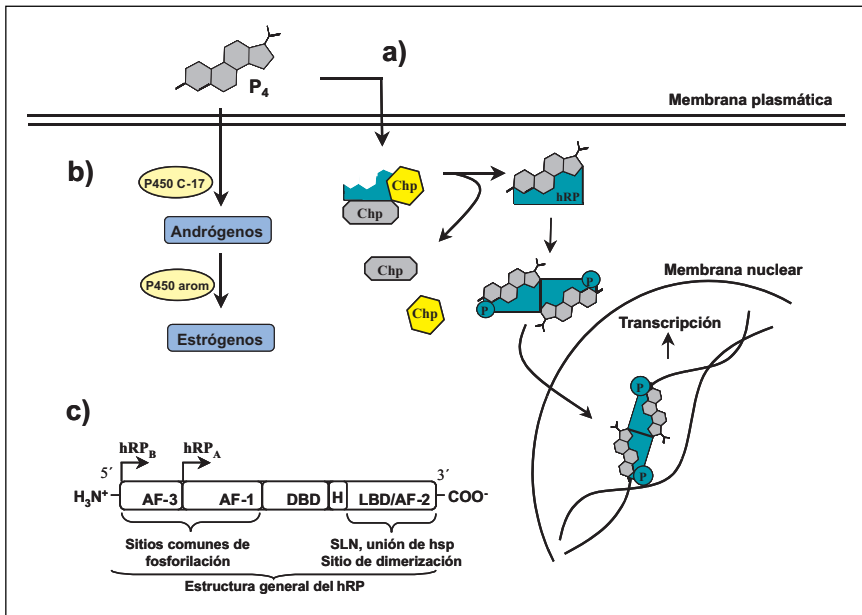
### RESUMEN

La progesterona es una hormona esteroide muy versátil y esencial para el mantenimiento del embarazo. El principal mecanismo de acción de la progesterona es el clásico, vía receptor intracelular, regulando diversas funciones, aspectos celulares y vías moleculares implicadas en el proceso de la implantación. Asimismo existen mecanismos adicionales que no dependen de la interacción del complejo hormona receptor con la maquinaria transcripcional y que son capaces de regular rápidamente cascadas de señalización que determinarán la respuesta de la célula. En particular se ha demostrado que la progesterona ejerce efectos inmunosupresores durante la gestación al favorecer la secreción de citocinas de tipo Th2 por los linfocitos T, evento importante para regular el sistema inmunológico materno y evitar el rechazo de la placenta. El objetivo de esta revisión se centra en analizar la influencia de la progesterona en la interfase materno-fetal sobre la expresión y secreción de citocinas por las células T y no T como es el caso del trofoblasto.

**Palabras clave.** Progesterona. Citocinas. NF-kB. Calcineurina. Linfocitos T. Trofoblasto.

alcanzando valores que oscilan entre 475-556 nmol/L (150-175 ng/mL) al término.<sup>1</sup> Este aumento favorece la adaptación del sistema materno-fetal al inducir cambios directos sobre blancos específicos a  $P_4$  o mediante su biotransformación a otros esteroides tales como andrógenos y estrógenos (Figura 1) producidos por la unidad funcional fetoplacentaria.<sup>2</sup>

Se ha descrito que la  $P_4$  tiene efectos sobre la ovulación y el desarrollo de la glándula mamaria. Después de la fecundación, la  $P_4$  induce la proliferación, diferenciación y decidualización de las células del endometrio creando un ambiente propicio para el proceso de la implantación. Asimismo, la  $P_4$  contribuye a la inhibición de las contracciones uterinas,



**Figura 1.** Mecanismo de acción genómica de P<sub>4</sub>, metabolismo, y estructura general de los receptores de P<sub>4</sub> (hRPs). a) Formación del complejo hormona-receptor, dimerización e interacción con el DNA sobre elementos de respuesta a P<sub>4</sub> para iniciar la transcripción. b) Biosíntesis de andrógenos y estrógenos a partir de P<sub>4</sub> mediante sus correspondientes citocromos, P450C-17 y P450 aromataasa (P450 arom), y c) Principales componentes del hRP. Fosfatos (P); chaperonas (Chp), dominio de activación funcional (AF), dominio de unión al DNA (DBD), secuencias de localización nuclear (SLN), región bisagra (H), dominio de unión al ligando (LBD).

disminuye las conexiones gap, estimula la actividad del óxido nítrico sintetasa uterina y regula la secreción de citocinas.<sup>3-5</sup> Sin embargo, los mecanismos para ejercer estos efectos son diversos y en algunos casos no han sido totalmente esclarecidos. En esta revisión se analizan las principales vías que utiliza la P<sub>4</sub> para modular el proceso de implantación y la retención del feto a lo largo de la gestación, enfatizando sus propiedades inmunológicas.

### MECANISMO CLÁSICO DE ACCIÓN DE LA P<sub>4</sub>

Desde hace varias décadas el mecanismo por el cual la P<sub>4</sub> ejerce sus efectos ha sido motivo de estudio, atribuyendo en gran parte sus acciones al mecanismo clásico de la acción genómica de las hormonas esteroides. Por sus propiedades hidrofóbicas la P<sub>4</sub> atraviesa la membrana plasmática de las células blanco y se internaliza en el citoplasma para interaccionar con su receptor intracelular específico (hRP). La interacción del esteroide con su receptor en el dominio de unión al ligando (LBD) induce un cambio conformacional que permite separar las moléculas chaperonas (hsp90, hsp70, hsp40, Hop y p23) que se encuentran unidas al hRP y favorece la fosforilación del receptor para iniciar su dimerización. Posteriormente el complejo hormona-receptor se une a los elementos de respuesta a P<sub>4</sub> en el DNA y se acoplan los factores de transcripción necesarios para que la polimerasa se una al promotor e inicie la transcripción de genes específicos dependiendo del

tipo celular (Figura 1). La expresión de genes blanco es modulada a través del efecto de coactivadores o correpresores, respectivamente.<sup>6,7</sup>

### RECEPTORES A P<sub>4</sub>

En el ser humano existen principalmente dos isoformas del receptor para P<sub>4</sub> que son estructuralmente similares pero diferentes funcionalmente: el receptor A (hRP<sub>A</sub>) de 94 kDa y el B (hRP<sub>B</sub>) de 116 kDa que pertenecen a la familia del tipo I de los receptores a hormonas nucleares.<sup>8</sup> El gen del hRP<sub>B</sub> consiste de ocho exones separados por siete intrones que codifican para una proteína que contiene diferentes dominios funcionales. El exón 1 codifica para la región N-terminal del receptor y para uno de los tres dominios de activación funcional: el AF-3. Los exones 2 y 3 codifican para el AF-1 y el dominio de unión al DNA altamente conservado, que contiene dos dedos de cinc asimétricos coordinados cada uno por cuatro residuos de cisteína. Los exones 4-8 codifican para el LBD y para el AF-2. En esta parte también se codifica para la región bisagra, los sitios de localización nuclear y motivos importantes para la dimerización del receptor y unión de las proteínas de choque térmico (hsp) e inmunofilinas. El hRP<sub>A</sub> proviene del mismo gen que el hRP<sub>B</sub>, pero su transcripción es regulada por un promotor alternativo que presenta la terminación N-terminal truncada, y que carece de 164 aminoácidos que corresponden al dominio AF-3.<sup>9,10</sup>

Las isoformas de los receptores a P<sub>4</sub>, al igual que otros miembros de la familia de receptores a hormo-

nas esteroides, son susceptibles de ser fosforiladas por múltiples proteínas cinasas principalmente sobre residuos de serina a través de toda la molécula, pero particularmente en la región amino terminal (Figura 1). Los RPs contienen un total de 14 sitios de fosforilación conocidos (ser<sup>20, 25, 81, 102, 130, 162, 190, 213, 294, 345, 400 y 676</sup> y Thr<sup>430, 554</sup>). Los residuos de serina en la posición 81, 162, 190, 400 y un residuo de treonina son definidos como sitios basales constitutivamente fosforilados en ausencia de la hormona, mientras que las serinas 102, 294 y 345 son sitios inducidos por la hormona que se fosforilan entre 1-2 horas después del tratamiento con progestinas.<sup>11</sup> Aunque la importancia de la fosforilación no ha sido totalmente estudiada, se ha implicado en la regulación de la transcripción de genes al permitir la interacción del receptor con algunos correguladores aún independientemente del ligando. Por otra parte, la P<sub>4</sub> y los RPs pueden activar vías de señalización que involucran el entrecruzamiento de señales para inducir diferentes efectos biológicos.<sup>12-14</sup>

#### ACCIONES INMUNOSUPRESORAS Y ANTIINFLAMATORIAS DE LA P<sub>4</sub> DURANTE EL EMBARAZO

El embarazo es una condición única que garantiza el desarrollo de un organismo independiente con diferente perfil antigénico al de la madre. El proceso de la implantación se controla por la integración de mecanismos promovidos por los diferentes tipos celulares presentes en la interfase materno-fetal que incluyen: células del trofoblasto, células deciduales y linfocitos T. Como ha sido revisado en extenso por otros autores, durante este proceso están involucradas diversas moléculas que incluyen a las hormonas esteroides sexuales, los factores de crecimiento, las citocinas, los mediadores lipídicos, los agentes vasoactivos, el calcitriol, los factores de adhesión celular y los factores de transcripción que implican a los genes HOX, entre otros.<sup>15,16</sup> Asimismo, la regulación del aspecto inmunológico materno se mantiene en constante estudio, señalándose que las moléculas producidas por las células deciduales y del trofoblasto tienen una importante participación en la aceptación de la placenta por la madre.

En particular, la P<sub>4</sub> contribuye de forma preponderante e integral en funciones de tolerancia inmunológica que permiten la supervivencia del feto al evitar el rechazo de la placenta, que es considerada como un alo-injerto dentro del útero.<sup>17</sup> Durante el embarazo los diferentes tipos celulares que median la implantación, son susceptibles a los efectos de la

P<sub>4</sub> debido a la creciente producción de esta hormona y sus receptores en este periodo.<sup>18</sup> El efecto de la P<sub>4</sub> sobre estas células promueve la retención del alo-injerto fetal regulando el reconocimiento de antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad paternos, la polaridad de las células T efectoras, la sensibilidad de las células presentadoras de antígeno y suprimiendo la actividad de los macrófagos.

Es importante mencionar que diferentes estudios han concluido que las citocinas como IL-12 (un poderoso inductor de IFN- $\gamma$ ), IFN- $\gamma$  e IFN- $\alpha$  promueven la diferenciación de las células T vírgenes hacia células Th1 y que son dañinas para el embarazo, mientras que en numerosos sistemas IL-4 es un factor que determina la polarización de las células T vírgenes y células Th de memoria a células Th2 para favorecer así la implantación, evitando el rechazo de la madre.<sup>19</sup> Sin embargo, el mecanismo de regulación de la secreción de citocinas presentes en la interfase continúa en estudio.

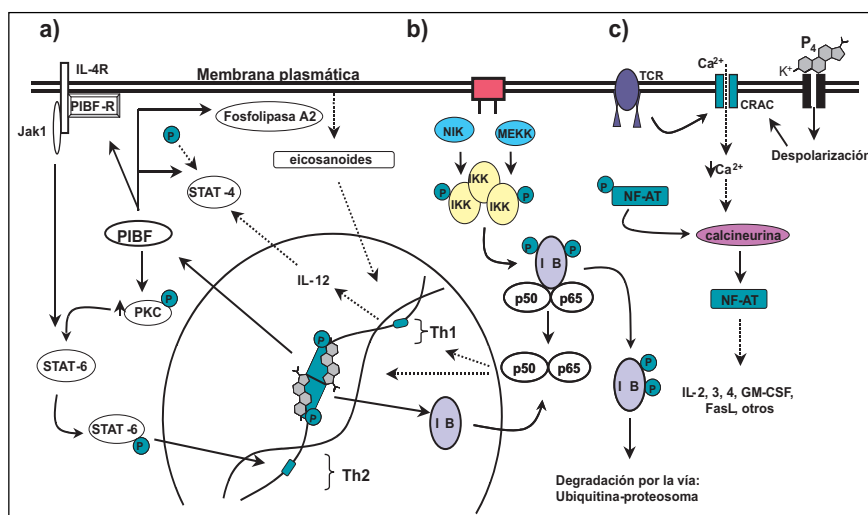
Los trabajos de Szekeres-Bartho, *et al.*<sup>20</sup> señalan que los efectos inmunomoduladores de la P<sub>4</sub> son mediados por una proteína de 34 kDa llamada factor bloqueador inducido por progesterona (PIBF). El PIBF es sintetizado por la acción de P<sub>4</sub> en los linfocitos de mujeres embarazadas sanas mediante el mecanismo clásico antes descrito. El incremento del PIBF en linfocitos bloquea la acción de la fosfolipasa A2, evitando así la liberación del ácido araquidónico y la producción de prostaglandinas y/o leucotrienos, lo que conduce a su vez a la disminución de la producción de IL-12 dependiente de esta vía. Paralelamente, se inhibe la actividad de las células "natural killer" (NK) que son activadas por IL-12, con una subsecuente degranulación y liberación de las perforinas.<sup>21</sup> La biosíntesis del PIBF se favorece por la sobreproducción de los receptores a P<sub>4</sub> en los linfocitos activados entre las células del trofoblasto y las células deciduales.<sup>22</sup> Trabajos realizados en ratones Balb/c y en humanos tratados con la antiprogestina RU486 han confirmado la importancia de la P<sub>4</sub> sobre la producción del PIBF. La administración del RU486 en ratones propicia la reabsorción de las crías, lo cual se asocia con la incapacidad de las células del bazo para producir PIBF.<sup>23</sup> Este efecto se revierte cuando existe un tratamiento simultáneo con PIBF. En el humano, se determinó que el índice de expresión de esta proteína disminuye en los linfocitos de sangre periférica de mujeres embarazadas que interrumpieron su gestación por la administración del RU486 y los estudios inmunocitoquímicos mostraron que el porcentaje de linfocitos positivos a PIBF se redujo después de la administración de la

antihormona.<sup>24</sup> Experimentos *in vivo* e *in vitro* muestran que en linfocitos activados y tratados con PIBF se induce la producción de citocinas de tipo Th2 (IL-3, IL-4 e IL-10) capaces de suprimir la diferenciación a Th1. El mecanismo propuesto para explicar este hecho es por la interacción del PIBF con las proteínas transductoras de señales y activadoras de la transcripción (STATs), las cuales juegan un papel importante en la síntesis y vías de señalización de las citocinas.<sup>20</sup> Diferentes miembros de la familia STAT (en los mamíferos la familia STAT consta de al menos seis miembros, designados como STAT 1-6), son activados por una variedad de citocinas que incluyen a los interferones  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ , la IL-6, hormonas de crecimiento, la eritropoyetina y la leptina de una forma dependiente de la familia Janus cinasas. Este tipo de tirosinas cinasas pueden activar a las proteínas STAT, fosforilando directamente los residuos de tirosina críticos para que las moléculas STAT formen homo- o hetero-dímeros. Los complejos STAT fosforilados en residuos de tirosina entran al núcleo y activan genes blanco al unirse con sus secuencias de DNA específicas. En particular se sabe que STAT-4 es principalmente fosforilado por una vía dependiente de IL-12 en células T y en las células NK por las tirosinas cinasas Jak2 y Tyk2, lo que conduce a la producción de citocinas de tipo Th1.<sup>25</sup> Sin embargo, el PIBF producido por la acción genómica de la  $P_4$  ejerce efectos negativos sobre la fosforilación de la proteína STAT-4 impidiendo su translocación al núcleo. En contraste, el PIBF fosforila a la proteína cinasa C (PKC) y al receptor de IL-4 los cuales interaccionan con la proteína STAT-6 para favorecer su fosforilación y translocación nuclear e inducir la producción de citocinas de tipo

Th2.<sup>26,27</sup> Cuando IL-4 e IL-12 están presentes, la diferenciación de las células T y NK es regulada por el balance de PKC activa y las concentraciones de calcio, de manera que la alta actividad de PKC y la baja concentración de calcio favorecen el desarrollo tipo Th2 y viceversa (Figura 2).

## INMUNOSUPRESIÓN DE $P_4$ POR INTERFERENCIA DE LA VÍA NF- $\kappa$ B

Por otra parte, el proceso de polarización celular de los linfocitos T hacia un fenotipo Th1 *vs.* Th2 es un evento regulado por la activación y/o inhibición del factor nuclear NF- $\kappa$ B. Al respecto se ha descrito que la  $P_4$  ejerce su función inmunosupresora en los linfocitos de forma similar a los glucocorticoides, al impedir la activación del NF- $\kappa$ B (Figura 2).<sup>28</sup> El NF- $\kappa$ B es un factor de transcripción que está formado por dímeros pertenecientes a la familia proteica Rel constituido principalmente por el heterodímero prototípico p65/p50, considerado como el mejor inductor de genes inflamatorios. El NF- $\kappa$ B se localiza en el citoplasma inactivado por una proteína inhibidora llamada I $\kappa$ B de 60 a 70 kDa que se asocia específicamente con los dímeros NF- $\kappa$ B formando un trímero incapaz de unirse al DNA. El mecanismo de señalización comienza cuando I $\kappa$ B es fosforilado por la vía dependiente del complejo I $\kappa$ B cinasa (IKK), un complejo con una masa molecular de aproximadamente 700-900  $\kappa$ Da, que contiene una subunidad reguladora IKK $\gamma$ /NEMO 2 y dos subunidades catalíticas; IKK $\alpha$  e IKK $\beta$ . La activación de IKK requiere de la fosforilación previa de las dos subunidades catalíticas y finalmente de I $\kappa$ B, marcándola para su degradación por la vía de la ubiquitina-proteosoma, así el



**Figura 2.** Control de la  $P_4$  sobre la secreción de citocinas tipo Th1/Th2. a) El complejo hormona receptor en el DNA induce la producción del PIBF. El PIBF permite la fosforilación (P) del receptor a IL-4 (IL-4R $\alpha$ ) y de la PKC con la subsecuente activación de STAT-6. Asimismo, el PIBF inhibe la fosforilación de STAT-4 y la acción de la fosfolipasa A, impidiendo la liberación de los eicosanoides y la producción de citocinas Th1, b) Inhibición de la  $P_4$  sobre la producción de citocinas proinflamatorias inducidas por NF- $\kappa$ B, c) Interacción de la  $P_4$  con canales de  $Ca^{2+}$  en la membrana celular, disminuyendo la  $[Ca^{2+}]_i$  y en consecuencia evitando la activación de NF-AT, respectivamente. Nótese la supresión de citocinas tipo Th1. Las líneas punteadas representan las vías de señalización bloqueadas.

NF- $\kappa$ B queda activado para su translocación nuclear e inducir la expresión de algunas citocinas que incluyen: IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 y TNF- $\alpha$  entre otras.<sup>29</sup> En la línea celular T47D, que expresa constitutivamente los receptores a P<sub>4</sub>, se mostró la capacidad de P<sub>4</sub> para inducir la producción de I $\kappa$ B $\alpha$  (inhibidor de NF- $\kappa$ B) interfiriendo directamente con la activación de NF- $\kappa$ B.<sup>29</sup> Asimismo se propone que la P<sub>4</sub> unida a su receptor puede competir con NF- $\kappa$ B por un sitio de unión adyacente al DNA impidiendo la expresión de genes inducidos por parte del NF- $\kappa$ B, así como por la competición de cofactores esenciales para su transcripción o bien al modificar la producción de citocinas por efecto de transrepresión del RP con el NF- $\kappa$ B directamente o con factores de transcripción clave de forma tejido específico.<sup>30</sup>

#### ACCIONES DE LA P<sub>4</sub> POR VÍAS NO GENÓMICAS

En contraste a la acción genómica de la P<sub>4</sub>, existen efectos que han sido catalogados como de tipo no genómico,<sup>31</sup> determinados por su rápido inicio de acción (de segundos a minutos), que resultan en diferentes vías de señalización que involucran proteínas de membrana. La activación de dichas vías favorece o reprime la producción de algunas citocinas linfocitarias, que en consecuencia determinarán su tipo de polarización. En efecto, se determinó que los canales de potasio (K<sup>+</sup>) de la membrana de linfocitos T son sensibles a la acción de P<sub>4</sub> más que a otros esteroides como testosterona o estradiol. Los canales de K<sup>+</sup> activados por voltaje y los canales de K<sup>+</sup> activados por calcio son bloqueados por acción directa de la P<sub>4</sub> de forma rápida y reversible. El bloqueo provoca la despolarización de la membrana y la inhibición de vías que dependen de la concentración de calcio intracelular ([Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>).<sup>32,33</sup> En los linfocitos T la expresión del gen IL-2 puede activarse mediante el factor nuclear de las células T activadas en el citoplasma (NF-ATc), sin embargo, la activación del NF-ATc es dependiente de una fosfatasa de treonina y serina, llamada calcineurina. Cuando el receptor de la célula T interacciona con el antígeno, se induce la liberación de Ca<sup>2+</sup> de almacenes intracelulares y la captura de Ca<sup>2+</sup> extracelular por la apertura de los canales de calcio regulados por capacitancia (CRAC) en la membrana celular. El incremento en la [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> activa a la calcineurina, que se une y desfosforila al NF-ATc para promover su translocación al núcleo e inducir la expresión de IL-2. Este proceso es reprimido por la interacción de P<sub>4</sub> sobre los canales de K<sup>+</sup> que al despolarizar la membrana

disminuye la [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>, evitando la activación de la calcineurina, de NF-ATc y la expresión génica de IL-2, respectivamente. Las concentraciones séricas de P<sub>4</sub> secretada por las células de la placenta son suficientes para bloquear los canales de K<sup>+</sup> en los linfocitos circulantes en la interfase materno-fetal, mostrando un mecanismo que contribuye al efecto inmunosupresor que presenta la P<sub>4</sub> de manera independiente a la unión con su receptor específico (Figura 2).

El efecto dual de la P<sub>4</sub> en su mecanismo de acción incrementa la posibilidad de su asociación en las diferentes vías y mecanismos de señalización, para direccionar el fenotipo Th2 durante el embarazo y mantener el efecto inmunosupresor a lo largo de la gestación; no obstante, su interacción con otras moléculas se encuentra en constante estudio. Interesantemente, reportes recientes han mostrado que además de los linajes Th1 y Th2, existe el subtipo poblacional Th17, involucrado en enfermedades autoinmunes y cáncer.<sup>34</sup> Las células Th17, así como las células de cito- y sincitiotrofoblasto secretan IL-17, una citocina proinflamatoria que se encuentra involucrada en procesos de neovascularización, en la producción de moléculas proangiogénicas y en el proceso invasor del trofoblasto.<sup>35,36</sup> En general, la producción de células Th17 es determinada por la asociación de TGF- $\beta$ 1 e IL-6 y en menor grado por IL-23.<sup>34,37,38</sup> Su diferenciación depende de la activación de STAT-3 por acción de IL-6 o IL-23, mientras que su producción es inhibida por IL-4, IL-13 e IL-25.<sup>39</sup> Estas observaciones abren importantes fuentes de investigación del efecto de la P<sub>4</sub> en la regulación de esta subpoblación y en la producción de IL-17 de una forma autocrina o paracrina por las células del trofoblasto o las deciduales. Cabe mencionar que las células del trofoblasto expresan además de IL-17 otras citocinas tales como IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, el IFN- $\gamma$ , el TNF- $\alpha$  y el GM-CSF<sup>35,40,41</sup> y se ha descrito que en mujeres con preeclampsia la placenta secreta cantidades mayores de IL-2, IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$  y produce menos IL-10 que las embarazadas normales.<sup>42</sup> Asimismo, se ha determinado que los niveles de IL-4 e IL-10 producidos por las células T deciduales son bajos en mujeres que sufren abortos espontáneos en comparación con los de una mujer normal,<sup>43</sup> estos hallazgos sugieren que la secreción de citocinas no es regulada correctamente por la P<sub>4</sub>.

#### P<sub>4</sub> Y EL PARTO

Es interesante destacar que los trabajos realizados a la fecha no han logrado determinar si la funcionalidad de la P<sub>4</sub> se pierde durante el parto en el

ser humano, ya que a diferencia de otras especies, la concentración de la  $P_4$  en circulación no disminuye en relación con el inicio de la labor. Con base en esta observación, algunas explicaciones han sido sugeridas para el inicio de trabajo de parto:

1. La inactivación de  $P_4$  en tejidos blanco antes de la interacción con su receptor, por un cambio en la síntesis local de su metabolismo o mediante su secuestro por una proteína de unión.
2. Un cambio en el número, afinidad o distribución de los receptores a  $P_4$ , determinando que en mujeres que no han entrado a labor la isoforma predominante es  $hPR_B$  mientras que en mujeres que entraron a trabajo de parto es  $hPR_A$ ,<sup>44,45</sup> con el subsecuente aumento en la expresión de los receptores de estrógenos. Asimismo, no se descarta la participación de nuevas isoformas de los RPs presentes en la decidua.<sup>46</sup>
3. La producción de antiprogestinas endógenas y/o la participación de inhibidores naturales de las cascadas de señalización, los cuales previenen las acciones biológicas de la  $P_4$ .
4. El incremento en la concentración de agentes uterotónicos, los cuales mimetizan las acciones iniciales de la  $P_4$  y/o cambian el patrón de secreción de algunas citocinas que han sido reguladas por la  $P_4$  y en consecuencia provocan un cambio local del balance Th1/Th2 al término del embarazo, y
5. Las acciones génomicas de las isoformas del RP podrían ser diferencialmente modificadas por su asociación con las chaperonas y correguladores nucleares o bien ser moduladas por la fosforilación del receptor y por el entrecruzamiento con otras vías de señalización.

## CONCLUSIÓN

Las evidencias mostradas dilucidan de manera general cómo la  $P_4$  afecta el balance Th1/Th2 durante el embarazo; evento indispensable para contrarrestar el rechazo inmunológico materno. Asimismo, la producción local de citocinas por las células del trofoblasto podrían ser influenciadas por la  $P_4$  interactuando de forma paracrina sobre la polaridad de los linfocitos circulantes. Sin embargo, no se ha determinado aún cuál vía es la más importante para regular el evento de la tolerancia inmunológica y la retención del producto. Sin duda, es necesaria la integración simultánea de diversos mecanismos para mantener el embarazo, así como la interacción de la  $P_4$  con otras moléculas indispensables para el proceso de implantación, lo cual es favorecido por el cons-

tante incremento de las concentraciones séricas de la  $P_4$  durante la gestación. Por ejemplo, no se excluye la interacción de la  $P_4$  con otros esteroides para sinergizar o potenciar su efecto. Dichos esteroides pueden ser otras progestinas o el calcitriol, que disminuye la expresión de IL-2 e INF- $\gamma$  cuando es administrado periféricamente,<sup>47</sup> lo cual evoca un patrón de respuesta Th2 beneficiando la implantación.<sup>48</sup> Cabe señalar que algunas citocinas derivadas de las células Th2 como IL-4 e IL-6 estimuladas por la presencia de  $P_4$ , inducen la liberación de la gonadotropina coriónica humana (hCG) del trofoblasto y esta hormona a su vez estimula la secreción de  $P_4$ , estableciéndose una estrecha relación entre el sistema endocrino y el inmunológico.<sup>49</sup>

## AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Ma. Eugenia Torres M., por la clase impartida "Transducción de señales" en la Facultad de Medicina, UNAM.

## REFERENCIAS

1. Albrecht ED, Pepe GJ. Placental steroid hormone biosynthesis in primate pregnancy. *Endocr Rev* 1990; 11: 124-50.
2. Diczfalusy E. Steroid metabolism in the human foeto-placental unit. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1969; 61: 649-64.
3. Ragusa A, de Carolis C, dal Lago A, Miriello D, Ruggiero G, Brucato A, et al. Progesterone supplement in pregnancy: an immunologic therapy? *Lupus* 2004; 13: 639-42.
4. Astle S, Slater DM, Thornton S. The involvement of progesterone in the onset of human labour. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 108: 177-81.
5. Weiss G. Endocrinology of parturition. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4421-5.
6. Auboeuf D, Dowhan DH, Dutertre M, Martin N, Berget SM, O'Malley BW. A subset of nuclear receptor coregulators act as coupling proteins during synthesis and maturation of RNA transcripts. *Mol Cell Biol* 2005; 25: 5307-16.
7. Bain DL, Heneghan AF, Connaghan-Jones KD, Miura MT. Nuclear receptor structure: implications for function. *Annu Rev Physiol* 2007; 69: 201-20.
8. Conneely OM, Mulac-Jericevic B, Lydon JP. Progesterone-dependent regulation of female reproductive activity by two distinct progesterone receptor isoforms. *Steroids* 2003; 68: 771-8.
9. Bramley T. Non-genomic progesterone receptors in the mammalian ovary: some unresolved issues. *Reproduction* 2003; 125: 3-15.
10. Mulac-Jericevic B, Conneely OM. Reproductive tissue selective actions of progesterone receptors. *Reproduction* 2004; 128: 139-46.
11. Lange CA. Making sense of cross-talk between steroid hormone receptors and intracellular signaling pathways: who will have the last word? *Mol Endocrinol* 2004; 18: 269-78.
12. Ballare C, Vallejo G, Vicent GP, Saragueta P, Beato M. Progesterone signaling in breast and endometrium. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2006; 102: 2-10.
13. Vallejo G, Ballare C, Baranao JL, Beato M, Saragueta P. Progesterin activation of nongenomic pathways via cross talk of progesterone receptor with estrogen receptor beta induces

- proliferation of endometrial stromal cells. *Mol Endocrinol* 2005; 19: 3023-37.
14. Faivre EJ, Lange CA. Progesterone Receptors upregulate Wnt-1 to Induce epidermal growth factor receptor transactivation and c-Src-dependent sustained activation of Erk1/2 Mitogen-activated protein kinase in breast cancer cells. *Mol Cell Biol* 2007; 27: 466-80.
  15. Dey SK, Lim H, Das SK, Reese J, Paria BC, Daikoku T, et al. Molecular cues to implantation. *Endocr Rev* 2004; 25: 341-73.
  16. Lee KY, DeMayo FJ. Animal models of implantation. *Reproduction* 2004; 128: 679-95.
  17. Peltier MR. Immunology of term and preterm labor. *Reprod Biol Endocrinol* 2003; 1: 122.
  18. Piccinni MP, Romagnani S. Regulation of fetal allograft survival by a hormone-controlled Th1- and Th2-type cytokines. *Immunol Res* 1996; 15: 141-50.
  19. Piccinni MP. T cells in normal pregnancy and recurrent pregnancy loss. *Reprod Biomed Online* 2006; 13: 840-4.
  20. Szekeres-Bartho J, Polgar B, Kozma N, Miko E, Par G, Szere-day L, et al. Progesterone-dependent immunomodulation. *Chem Immunol Allergy* 2005; 89: 118-25.
  21. Par G, Geli J, Kozma N, Varga P, Szekeres-Bartho J. Progesterone regulates IL12 expression in pregnancy lymphocytes by inhibiting phospholipase A2. *Am J Reprod Immunol* 2003; 49: 1-5.
  22. Druckmann R, Druckmann MA. Progesterone and the immunology of pregnancy. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97: 389-96.
  23. Joachim R, Zenclussen AC, Polgar B, Douglas AJ, Fest S, Knackstedt M, et al. The progesterone derivative dydrogesterone abrogates murine stress-triggered abortion by inducing a Th2 biased local immune response. *Steroids* 2003; 68: 931-40.
  24. Salomon LJ, Rozenberg P, Szekeres-Bartho J, Malagrida L, Giudicelli Y, Ville Y. Changes in progesterone-induced-blocking-factor expression rates following mifepristone administration in termination of pregnancy at 5 to 8 weeks. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005; 17: 353-6.
  25. Murphy KM, Reiner SL. The lineage decisions of helper T cells. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 933-44.
  26. Kozma N, Halasz M, Polgar B, Poehlmann TG, Markert UR, Palkovics T, et al. Progesterone-induced blocking factor activates STAT6 via binding to a novel IL-4 receptor. *J Immunol* 2006; 176: 819-26.
  27. Kozma N, Halasz M, Palkovics T, Szekeres-Bartho J. The progesterone-induced blocking factor modulates the balance of PKC and intracellular Ca. *Am J Reprod Immunol* 2006; 55: 122-9.
  28. Kelly RW, King AE, Critchley HO. Cytokine control in human endometrium. *Reproduction* 2001; 121: 3-19.
  29. Wissink S, van Heerde EC, van der Burg B, van der Saag PT. A dual mechanism mediates repression of NF-kappaB activity by glucocorticoids. *Mol Endocrinol* 1998; 12: 355-63.
  30. McKay LI, Cidlowski JA. Molecular control of immune/inflammatory responses: interactions between nuclear factor-kappa B and steroid receptor-signaling pathways. *Endocr Rev* 1999; 20: 435-59.
  31. Losel RM, Falkenstein E, Feuring M, Schultz A, Tillmann HC, Rossol-Haseroth K, et al. Nongenomic steroid action: controversies, questions, and answers. *Physiol Rev* 2003; 83: 965-1016.
  32. Ehring GR, Kerschbaum HH, Eder C, Neben AL, Fanger CM, Khoury RM, et al. A nongenomic mechanism for progesterone-mediated immunosuppression: inhibition of K<sup>+</sup> channels, Ca<sup>2+</sup> signaling, and gene expression in T lymphocytes. *J Exp Med* 1998; 188: 1593-602.
  33. Simoncini T, Genazzani AR. Non-genomic actions of sex steroid hormones. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 281-92.
  34. Tato CM, O'Shea JJ. Immunology: what does it mean to be just 17? *Nature* 2006; 441: 166-8.
  35. Pongcharoen S, Somran J, Sritippayawan S, Niumsup P, Chanchan P, Butkhamchot P, et al. Interleukin-17 expression in the human placenta. *Placenta* 2007; 28: 59-63.
  36. Pongcharoen S, Niumsup P, Sanguanserm Sri D, Supalap K, Butkhamchot P. The effect of interleukin-17 on the proliferation and invasion of JEG-3 human choriocarcinoma cells. *Am J Reprod Immunol* 2006; 55: 291-300.
  37. Mangan PR, Harrington LE, O'Quinn DB, Helms WS, Bullard DC, Elson CO, et al. Transforming growth factor-beta induces development of the T(H)17 lineage. *Nature* 2006; 441: 231-4.
  38. Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature* 2006; 441: 235-8.
  39. Kleinschek MA, Owyang AM, Joyce-Shaikh B, Langrish CL, Chen Y, Gorman DM, et al. IL-25 regulates Th17 function in autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2007; 204(1): 161-70.
  40. Robertson SA, Seaman RF, Guilbert LJ, Wegmann TG. The role of cytokines in gestation. *Crit Rev Immunol* 1994; 14: 239-92.
  41. Bowen JM, Chamley L, Mitchell MD, Keelan JA. Cytokines of the placenta and extra-placental membranes: biosynthesis, secretion and roles in establishment of pregnancy in women. *Placenta* 2002; 23: 239-56.
  42. Rein DT, Breidenbach M, Honscheid B, Friebe-Hoffmann U, Engel H, Gohring UJ, et al. Preeclamptic women are deficient of interleukin-10 as assessed by cytokine release of trophoblast cells in vitro. *Cytokine* 2003; 23: 119-25.
  43. Piccinni MP. T-cell cytokines in pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2002; 47: 289-94.
  44. Oh SY, Kim CJ, Park I, Romero R, Sohn YK, Moon KC, et al. Progesterone receptor isoform (A/B) ratio of human fetal membranes increases during term parturition. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1156-60.
  45. Goldman S, Weiss A, Almalah I, Shalev E. Progesterone receptor expression in human decidua and fetal membranes before and after contractions: possible mechanism for functional progesterone withdrawal. *Mol Hum Reprod* 2005; 11: 269-77.
  46. Taylor AH, McParland PC, Taylor DJ, Bell SC. The progesterone receptor in human term amniochorion and placenta is isoform C. *Endocrinology* 2006; 147: 687-93.
  47. Staeva-Vieira TP, Freedman LP. 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits IFN-gamma and IL-4 levels during in vitro polarization of primary murine CD4<sup>+</sup> T cells. *J Immunol* 2002; 168: 1181-9.
  48. Evans KN, Bulmer JN, Kilby MD, Hewison M. Vitamin D and placental-decidual function. *J Soc Gynecol Investig* 2004; 11: 263-71.
  49. Saito S. Cytokine network at the fetomaternal interface. *J Reprod Immunol* 2000; 47: 87-103.

*Reimpresos:*

**Dr. David Barrera**

Departamento de Biología de la Reproducción  
 Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición  
 Salvador Zubirán,  
 Vasco de Quiroga No. 15, Tlalpan  
 14000, México, D.F.  
 Tel.: 5573-1160,  
 Fax: 5655-9859,  
 Correo electrónico: barrera1912@gmail.com

*Recibido el 8 de agosto de 2006.  
 Aceptado el 23 de enero de 2007.*