

Papel de las hormonas progesterona, estradiol y oxitocina en la función del miometrio durante el embarazo y el trabajo de parto

Ashley E. Castellanos-Villegas^{1,2}, Jorge D. Hernández-García^{1,2} y Edgar R. Vázquez-Martínez^{1,2*}

¹Unidad de Investigación en Reproducción Humana, Instituto Nacional de Perinatología; ²Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México

Resumen

El trabajo de parto es la transición de un estado de inactividad y relajación muscular a un estado de excitación, en el cual la capa muscular del útero (miometrio) realiza crecientes contracciones coordinadas para llevar a cabo la expulsión del feto y la placenta. Durante el inicio del trabajo de parto, el miometrio experimenta una serie de cambios fisiológicos, bioquímicos y moleculares, pasando de un estado de quiescencia a un fenotipo contráctil que inducirá el parto. En parte, esto es provocado por la acción de las hormonas progesterona, estradiol y oxitocina. En general, la progesterona mantiene la quiescencia del miometrio durante el embarazo al inhibir la expresión de moléculas proinflamatorias y proteínas asociadas a la contracción, mientras que al término del embarazo, el estradiol induce la expresión de dichas moléculas. Por su parte, la oxitocina induce un aumento en la concentración de calcio intracelular para llevar a cabo las contracciones de los miocitos uterinos. El objetivo del presente trabajo es presentar un resumen acerca de los mecanismos moleculares involucrados en la regulación de la actividad de las células miometriales por medio de las hormonas progesterona, estradiol y oxitocina, así como discutir las perspectivas de esta interesante área de investigación.

Palabras clave: Embarazo. Trabajo de parto. Miometrio. Estradiol. Progesterona. Oxitocina.

Role of progesterone, estradiol and oxytocin hormones in myometrial function during pregnancy and labor

Abstract

Labor is the transition from a state of inactivity and muscle relaxation to a state of muscle excitation, in which the muscular layer of the uterus (myometrium) performs increasingly coordinated contractions to deliver the fetus and expel the placenta. During the onset of labor, the myometrium undergoes a series of physiological, biochemical, and molecular changes, allowing the tissue to transition from a quiescent state to a contractile phenotype that will support labor. This is partly caused by the action of the hormones progesterone, estradiol, and oxytocin. In general, progesterone maintains the quiescence of the myometrium during pregnancy by decreasing the expression of proinflammatory molecules and contraction-associated proteins. In contrast, at the end of pregnancy, estradiol induces the expression of these molecules. For its part, oxytocin induces an increase in intracellular calcium concentration to carry out the contractions of uterine myocytes. The objective of this review is to present a summary of the molecular mechanisms involved in regulating myometrial cell activity through the hormones progesterone, estradiol and oxytocin, as well as to discuss the perspectives of this exciting area of research.

Keywords: Pregnancy. Labor. Myometrium. Estradiol. Progesterone. Oxytocin.

*Correspondencia:

Edgar R. Vázquez-Martínez

E-mail: vamer@comunidad.unam.mx

Fecha de recepción: 30-09-2022

Fecha de aceptación: 11-01-2023

DOI: 10.24875/PER.22000013

Disponible en internet: 17-04-2023

Perinatol Reprod Hum. 2023;37(1):31-38

www.perinatologia.mx

0187-5337/© 2023. Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Una vez que ocurre la fecundación del óvulo por el espermatozoide, se desencadena una secuencia de eventos que continúan con la implantación, el desarrollo de la placenta y el embrión y que finalizan, idealmente, con el nacimiento alrededor de las 38-40 semanas de gestación; esta serie de acontecimientos se denominan embarazo¹. Al término del embarazo ocurre el trabajo de parto, el cual está caracterizado, entre otros acontecimientos, por la aparición de contracciones uterinas regulares que aumentan su frecuencia (aumento de su ocurrencia en un intervalo de tiempo) e intensidad². Cuando el nacimiento ocurre antes del periodo normal establecido, se considera un parto pretérmino, el cual se define clínicamente como aquel que comienza antes de las 37 semanas de gestación³. Los nacimientos prematuros siguen siendo la principal causa de muerte y discapacidad neonatal en el mundo^{4,5}. Por otro lado, la disminución en la capacidad contráctil del miometrio (atonía uterina) está fuertemente asociada a la hemorragia posparto, una de las principales causas de mortalidad materna⁶. Por lo tanto, resulta muy importante conocer los mecanismos fisiológicos, celulares y moleculares involucrados en el establecimiento del trabajo de parto para determinar cuáles son los factores que podrían provocar las patologías asociadas al parto.

Uno de los tejidos más importantes para que se lleve a cabo el trabajo de parto es el miometrio, el cual es la capa muscular del útero. En comparación con otras células musculares, las células del miometrio (las cuales se conocen como miocitos uterinos) tienen un tamaño relativamente grande y pueden almacenar grandes cantidades de calcio (Ca^{2+}), lo que les permite llevar a cabo contracciones de gran intensidad⁷. Al término del embarazo, los miocitos experimentan una serie de cambios fisiológicos, bioquímicos y moleculares, lo que permite que el tejido pase de un estado o fenotipo de quiescencia a un fenotipo contráctil que favorecerá el inicio del trabajo de parto⁸. En parte, esto es provocado por la acción de las hormonas sexuales progesterona (P4), estradiol (E2) y la hormona peptídica⁹⁻¹¹. Estas hormonas ejercen su acción mediante sus receptores intracelulares y membranales específicos¹²⁻¹⁴.

Hasta el momento, no se conocen por completo los mecanismos moleculares implicados en la activación del miometrio durante el trabajo de parto. En particular, se tiene poca información acerca de cuál es el efecto de las hormonas sexuales en la actividad miometrial. En el presente trabajo se realizó una revisión bibliográfica de

trabajos en los que se han estudiado los mecanismos moleculares involucrados en la regulación de la actividad de las células miometriales por las hormonas P4, E2 y OXT, y sus receptores correspondientes.

Eventos y moléculas que desencadenan las fases del trabajo de parto

El trabajo de parto es un proceso fisiológico único que ocurre durante el término de la gestación, el cual requiere la rotación del feto hacia la posición de nacimiento, lo que va acompañado de una cascada de cambios endocrinos que termina con un parto exitoso¹⁵. El miometrio se encuentra relativamente quiescente durante el 95% del embarazo, lo cual corresponde a la fase 0 del parto. La activación del miometrio corresponde a la fase 1 y se efectúa predominantemente por el estiramiento mecánico del útero, y por medio de la acción de los estrógenos (principalmente el E2). La estimulación corresponde a la fase 2, cuando las uterotoninas endógenas, incluidas las prostaglandinas (PG) y la OXT, actúan sobre el miometrio activado. Esta serie de eventos concluye con la involución posparto, que corresponde a la fase 3¹⁶.

A continuación se describen las fases del trabajo de parto que abarcan desde el embarazo hasta el término de este, junto con las moléculas involucradas en cada etapa.

Embarazo. Fase 0 del parto

Durante el desarrollo del embarazo, el útero se mantiene en un estado de reposo o quiescencia principalmente por la acción de la P4 y otros factores como la prostaciclina, la relaxina, el péptido relacionado con la hormona paratiroidea, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, el péptido intestinal vasoactivo y el óxido nítrico¹⁷. Todos estos agentes actúan en los miocitos uterinos como mediadores de un aumento de las concentraciones intracelulares de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) o monofosfato de guanosina cíclico, los cuales inhiben la liberación de Ca^{2+} intracelular para evitar así la contracción del miometrio^{11,17}.

Activación del miometrio. Fase 1 del parto

La activación del miometrio está asociada a un aumento de E2 y de la hormona liberadora de corticotropina, junto con el estiramiento mecánico de este tejido que es provocado por el crecimiento fetal¹⁸. Dichos eventos conducen a una regulación positiva de la expresión de un grupo de genes necesarios para las contracciones, los cuales

codifican a las proteínas asociadas a la contracción (PAC). Dentro de las PAC, se incluye a GJA1, también conocida como conexina 43, la cual forma uniones comunicantes o tipo *gap* entre los miocitos uterinos, permitiendo la comunicación entre cada una de las células que forman este tejido para llevar a cabo contracciones coordinadas¹⁹. Otras PAC corresponden al receptor de oxitocina (OXTR) y a la ciclooxygenasa 2 (PTGS2), que estimulan el inicio del trabajo de parto^{2,17}.

Estimulación del miometrio.

Fase 2 del parto

La fase de activación prepara al miometrio para responder a los estimulantes producidos que provocan la contractilidad miometrial. La contracción es estimulada por uterotoninas como la OXT y citocinas proinflamatorias como la interleucina (IL) 1 β , la IL-6, la IL-8, el factor de necrosis tumoral alfa y la proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1) las cuales promueven el trabajo de parto^{11,20}.

Involución del útero. Fase 3 del parto

La tercera etapa del trabajo de parto se define como el tiempo que transcurre desde el nacimiento del bebé, la expulsión de la placenta y la reparación del tejido que forma al útero¹⁶. Esta etapa incluye la involución uterina y se ha atribuido principalmente a los efectos de la OXT²¹. Los cambios moderados en las concentraciones de OXT en el plasma materno al final de la gestación se compensan con un aumento sustancial en la expresión del OXTR en el miometrio, lo que causa un aumento dramático en la sensibilidad uterina a la estimulación con esta hormona^{2,11,17}.

Características del miometrio

El miometrio es la pared más gruesa del útero, la cual está conformada por dos tipos de capas musculares: circular y longitudinal²². Durante el embarazo, el miometrio sufre hipertrofia (incremento de tamaño) e hiperplasia (aumento del número de células). Durante el trabajo de parto, el miometrio experimenta contracciones rítmicas que ayudan al feto a atravesar el cuello uterino que se ablanda y dilata al término del embarazo⁸.

En un estudio reciente, se demostró mediante la técnica de secuenciación masiva de transcriptoma de célula única (*single-cell RNA-seq*), que el miometrio humano está compuesto principalmente por tres tipos de células de músculo liso, monocitos/macrófagos,

células estromales, células endoteliales, entre otros tipos celulares, los cuales se comunican y participan en procesos asociados al parto. En particular, se identificaron tres tipos de células de músculo liso que se denominaron SMC-1, SMC-2, SMC-3 (por su nombre en inglés *smooth muscle cells*). Durante el trabajo de parto, el perfil transcripcional de estas células se asoció a los siguientes procesos biológicos: SMC-1 a las contracciones musculares, SMC-2 a la expresión de IL-1 β e IL-6 (moléculas proinflamatorias indispensables durante el trabajo de parto) y SMC-3 a la respuesta al estímulo inflamatorio del interferón gamma. Con este estudio se confirmó la naturaleza contráctil de las SMC uterinas y se amplió el conocimiento acerca de la participación de estas células en el proceso inflamatorio que tiene lugar en el parto²³.

Las células del músculo liso del miometrio están caracterizadas por tener forma de huso (forma alargada y elipsoide), núcleo central, un elevado número de mitocondrias, retículo sarcoplásmico (RS) y mioproteínas, como la actina y miosina²⁴. Lo que distingue a los miocitos uterinos de otras células musculares es su tamaño relativamente grande, de hasta 0.5 mm de largo, que permite la entrada de grandes cantidades de Ca²⁺ y llevar a cabo poderosas contracciones⁷. La membrana plasmática delimita el miocito miometrial y alberga los canales iónicos, bombas e intercambiadores necesarios para la función uterina⁷.

Una característica universal de la contracción en las células musculares es el aumento en la concentración de Ca²⁺ intracelular. En el músculo liso, el Ca²⁺ tiene una función dual que consiste en activar los potenciales de acción y formar el complejo Ca²⁺-calmodulina. Este complejo activa a la cinasa de cadena ligera de miosina, que a su vez fosforila a la cadena ligera de la miosina (MLC) para que la miosina interactúe con la actina y finalmente se lleve a cabo la contracción⁷.

Los miocitos uterinos se encuentran conectados por uniones comunicantes o tipo *gap*. Estas conexiones están formadas por la conexina 43, la cual es una proteína transmembranal que oligomeriza formando un canal de seis subunidades que se conectan con el canal correspondiente a la célula adyacente, permitiendo de esta manera el acoplamiento eléctrico entre las células^{25,26}. Se ha demostrado que las uniones entre los miocitos uterinos y su correspondiente sincronización eléctrica juegan un papel fundamental en el desarrollo gradual de la contractilidad uterina durante el trabajo de parto²⁷⁻²⁹. Durante el parto, el miometrio uterino pasa de ser un tejido con una conectividad relativamente baja entre los miocitos individuales a un tejido con amplias

conexiones físicas mediadas por los canales de conexina 43³⁰. Las conexiones entre los miocitos durante el parto también se forman por la liberación paracrina de prostaglandina F2 α y la liberación local de Ca²⁺. Esta amplia conectividad física y bioquímica permite que la despolarización en los miocitos individuales se transmita a las células vecinas y así se forman extensas ondas de despolarización y contracción en grandes áreas del útero. Esto provoca un aumento de la presión intrauterina y una distensión progresiva del cuello uterino, lo que conduce a la expulsión del feto⁸.

Participación de los estrógenos, progesterona y oxitocina en el trabajo de parto

La función de las células miometriales durante el embarazo está controlada por una interacción compleja de señales endocrinas, paracrinas y autocrinas de los sistemas materno y fetal que inducen dos estados principales: 1) inactividad para el mantenimiento del embarazo, y 2) trabajo de parto, que termina el embarazo¹⁰.

En los mamíferos, esta transición es provocada por la alteración de los niveles y/o respuesta a las hormonas esteroideas sexuales E2 y P4 en torno al término de la gestación. En la mayoría de los mamíferos, los niveles de P4 disminuyen y los niveles E2 aumentan o se mantienen constantes, dependiendo la especie³¹. En el humano, los niveles de E2 y P4 se mantienen elevados al término del embarazo, por lo que su participación en esta etapa del embarazo depende de la respuesta de las células miometriales a dichas hormonas³¹ (Fig. 1). Durante el término del embarazo, también se presenta un aumento en los niveles de OXT durante el parto (Fig. 1), que si bien no es una hormona esteroide, es importante para que este proceso y la involución del útero se lleven a cabo de una manera adecuada³². Para una mejor comprensión de los mecanismos de acción de las hormonas E2, P4 y OXT durante el trabajo de parto, nos centraremos en los efectos que desencadenan estas hormonas al unirse a sus receptores específicos de manera general y específica para cada hormona.

Receptores de hormonas implicadas en el trabajo de parto

La acción de las hormonas en el miometrio ocurre por medio de sus receptores hormonales, de los cuales hay dos tipos: los receptores intracelulares y los receptores membranales (Fig. 2).

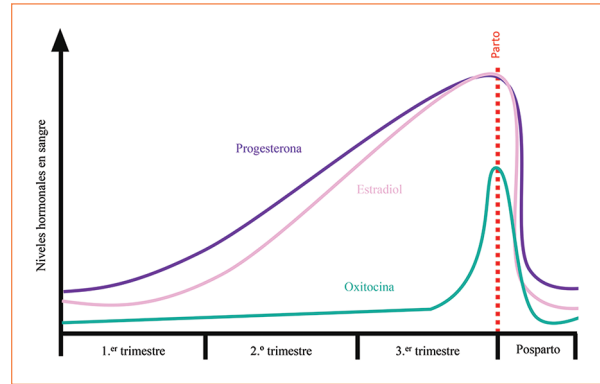


Figura 1. Niveles relativos de las hormonas progesterona, estradiol y oxitocina en sangre a lo largo del desarrollo del embarazo. Las escalas de los niveles hormonales en sangre son aproximadas.

Los receptores intracelulares generalmente actúan como factores de transcripción, que son proteínas que interaccionan con sus genes blanco para inducir o inhibir su expresión. Estos receptores cuentan con un dominio de unión específico para una hormona (generalmente de tipo esteroide), un dominio de unión a ADN y varios dominios de unión a otras proteínas que regulan su actividad transcripcional³³. En la mayoría de los casos, los receptores intracelulares se localizan en el citoplasma, unidos a chaperonas (generalmente proteínas de choque térmico) que inhiben su activación. Una vez que las hormonas entran a la célula por medio de difusión simple a través de la membrana plasmática, se forma el complejo hormona-receptor, las chaperonas se separan del receptor y este se asocia en forma de dímeros que son objeto de una serie de modificaciones postraduccionales para finalizar su activación. El complejo hormona-receptor se transloca al núcleo y se une a dominios de unión al ADN conocidos como elementos de respuesta a hormonas, que son secuencias específicas localizadas en la región promotora de sus genes blanco a la cual se reclutan cofactores para regular su expresión³⁴.

Los receptores membranales de hormonas generalmente se encuentran acoplados a proteínas G, que al activarse conducen a la formación de moléculas que actúan como segundos mensajeros, que a su vez inducen la activación de una cascada de señalización en la célula³⁵.

Oxitocina y su papel en la regulación del inicio del trabajo de parto

Durante el parto, los niveles de OXT incrementan de manera local en los tejidos placentarios y uterinos³⁶.

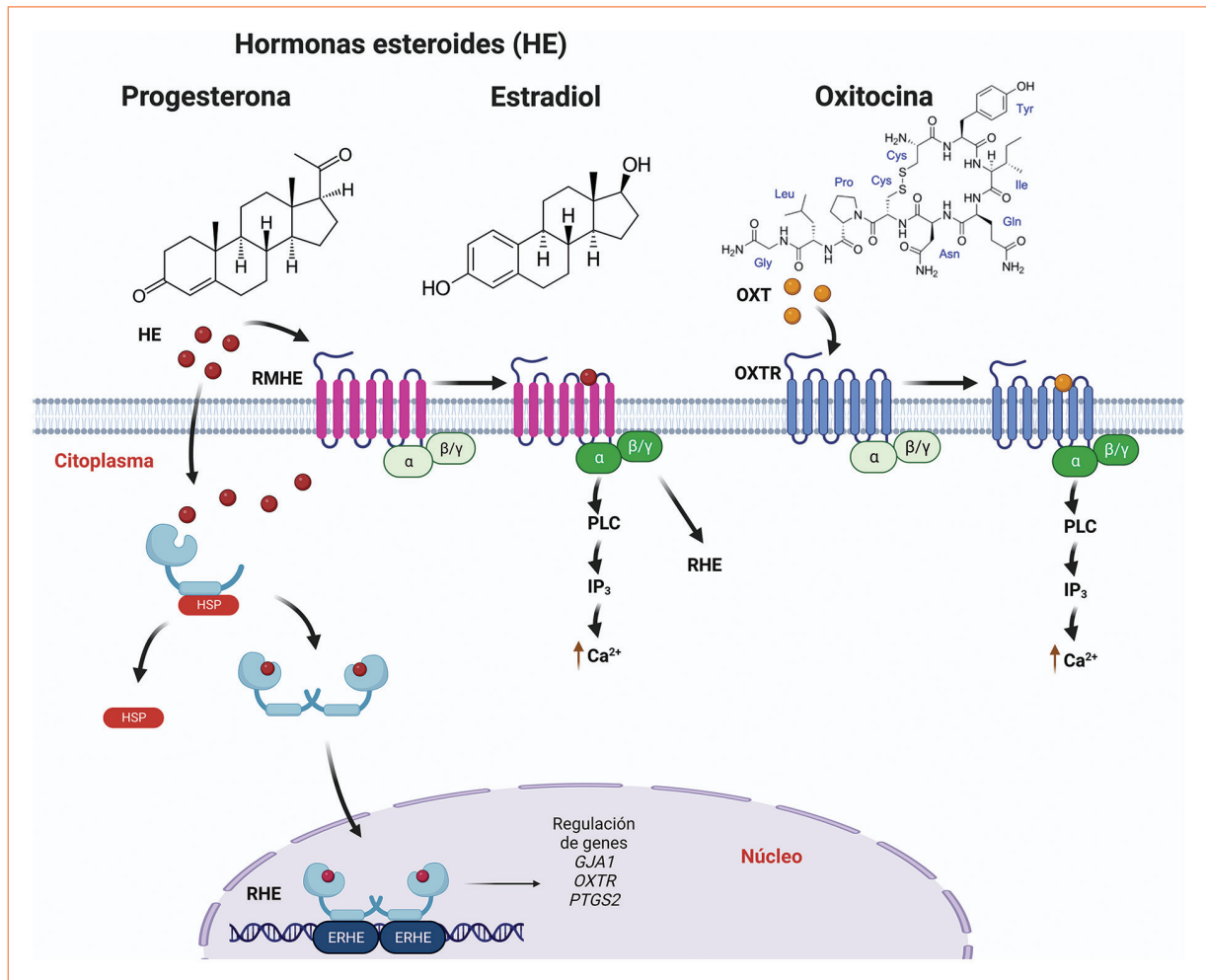


Figura 2. Mecanismo de acción de las hormonas esteroides (E2 y P4) y la OXT en el miometrio humano.

E2: estradiol; ERHE: elementos de respuesta a hormonas esteroides; HSP: complejo de chaperonas multiproteicas; IP₃: inositol trifosfato; OXT: oxitocina; OXTR: receptor membranar de OXT; P4: progesterona; PLC: fosfolipasa C; RMHE: receptor membranar de hormonas esteroides.

Se ha reportado que los niveles plasmáticos de OXT se mantienen relativamente constantes durante el inicio del trabajo de parto, sin embargo, los niveles de esta hormona incrementan durante el parto y disminuyen de manera gradual durante el posparto^{37,38}. La OXT únicamente actúa mediante su receptor membranar (OXTR), cuya expresión en el útero aumenta hasta 200 veces al término del embarazo³⁹. El aumento de la sensibilidad a la OXT favorece la aparición de las contracciones uterinas¹⁰.

El OXTR pertenece a la clase A de la superfamilia de receptores membranales acoplados a la proteína G. Cuando la OXT se une a su receptor, este sufre cambios conformacionales que inducen la disociación de las subunidades β y γ de la proteína G, y por lo tanto,

la activación de la subunidad α. Esto induce la fosforilación y activación de la fosfolipasa C, la cual cataliza la hidrólisis de fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato a inositol-trifosfato (IP₃) y diacilglicerol^{40,41}. El IP₃ funciona como un segundo mensajero que propaga la señal de la OXT, activando la liberación de los iones Ca²⁺ del interior del RS hacia el citoplasma. El RS es un orgánulo vesicular presente en las células de músculo liso formado por una bicapa lipídica, que permite el paso unidireccional de los iones, permitiendo su almacenamiento hasta el estímulo de liberación provocado por el IP₃⁴².

Como se describió anteriormente, el Ca²⁺ liberado estimula las contracciones mediante su acción por medio de la calmodulina¹⁴. Además, hay una redistribución del

Ca²⁺ mediante la formación de canales de comunicación intercelular por medio de la proteína GJA1, lo que favorece la propagación de las contracciones en todo el tejido miometrial.

Progesterona y su efecto durante el embarazo y el trabajo de parto

La P4 actúa principalmente mediante su receptor intracelular, codificado por el gen *PGR*. Este gen cuenta con dos sitios de inicio de la transcripción y da como producto a las isoformas PGR-A y PGR-B, las cuales son idénticas excepto en la región amino-terminal de la isoforma B, que es más larga por 164 aminoácidos⁴³. Ambas isoformas funcionan como factores de transcripción al regular la expresión de sus genes blanco³⁴.

En el caso del ser humano, no hay una disminución en los niveles plasmáticos de P4 durante el término del embarazo, sino que la inducción del parto es desencadenada por un cambio en la proporción de la expresión de las dos isoformas del PGR⁴⁴. A lo largo del embarazo predomina la isoforma PGR-B, que inhibe la expresión de genes proinflamatorios y del receptor de estrógenos alfa (*ESR1*). Esto mantiene al útero en un estado de quiescencia durante el embarazo⁴³. Al inicio del trabajo de parto, cambian las proporciones de PGR-A respecto a PGR-B, aumentando la expresión de la isoforma A, que induce la expresión de genes proinflamatorios como *IL-6*, *IL-1B* y *PTGS2*⁴⁵. Además, PGR-A promueve la expresión del gen *GJA1* que codifica para la conexina 43, proteína esencial para la propagación de las contracciones durante el parto⁴⁶.

Hasta el momento, aun no se conoce por completo cuál es el mecanismo asociado al cambio en la proporción de las isoformas del PGR durante el inicio del trabajo de parto, aunque se ha propuesto que mecanismos epigenéticos pudieran estar involucrados⁴⁷. Adicionalmente, se ha propuesto que durante el inicio del trabajo de parto los niveles intracelulares de P4 en los miocitos uterinos disminuyen debido al aumento de la expresión de la 20- α hidroxisteroide deshidrogenasa, la cual es una enzima que metaboliza a la P4, sugiriendo que la actividad de la isoforma PGR-A es independiente de ligando⁴⁸.

Existe una amplia variedad de receptores membranales de P4 que se dividen en dos tipos principales. El primer tipo de estos receptores se compone de los isotipos de la familia de los receptores membranales de P4 y adiponectina Q (PAQR) acoplados a proteína G y los principales son PAQR5, PAQR7 y PAQR8⁴⁹. A lo largo del embarazo, la activación de los receptores

PAQR5 y PAQR7 potencia la actividad de PGR-B para el mantenimiento de la quiescencia uterina durante el embarazo. Por otro lado, ambos receptores pueden inducir la fosforilación de la MLC para activar la contracción del miometrio durante el trabajo de parto⁵⁰.

Adicionalmente, se encuentra la familia de los componentes de membrana del receptor de P4 (PGRMC), de los cuales se encuentran el PGRMC-1 y PGRMC-2⁵¹. Se ha propuesto que estos receptores membranales participen en la falta de la respuesta a la P4 que se presenta en el miometrio durante el trabajo de parto⁵², sin embargo se requieren de más estudios para confirmarlo.

Estradiol y su participación en la inducción del trabajo de parto

El E2 es el estrógeno más potente en el cuerpo humano⁵³. El E2 puede actuar mediante receptores intracelulares y membranales. Existen dos receptores intracelulares del receptor de estrógenos, codificados en dos genes distintos, *ESR1* y *ESR2*. Ambos genes se expresan a lo largo del embarazo en las células del miometrio, pero *ESR1* es el único que, durante el parto, cambia su expresión de forma significativa⁵⁴.

Durante el trabajo de parto, se inhibe la represión de la expresión del gen *ESR1* mediada por PGR-B, lo que aumenta la sensibilidad del miometrio a los estrógenos. A su vez, el *ESR1* unido al E2 incrementa la transcripción del *OXR*, que al activarse, libera iones de Ca²⁺, necesarios para las contracciones uterinas⁵⁵.

El *ESR1* cuenta con varias isoformas, entre ellas las de mayor interés en el miometrio durante el trabajo de parto son: ER66 que contiene todos los exones⁸ codificados en el gen y ER Δ 7, que omite el séptimo exón. A lo largo del embarazo, ER Δ 7 es la isoforma predominante y se encarga de inhibir la expresión de ER66. La expresión de la isoforma ER Δ 7 es favorecida por el factor de *splicing* RBMX o proteína con motivo de unión a ARN asociada al cromosoma X. Cuando aumentan los niveles de E2 al término del embarazo, se inhibe la expresión de RBMX, evitando la síntesis de la isoforma ER Δ 7 y por lo tanto, permitiendo la síntesis completa de ER66, que induce la expresión de *GJA1* al término del embarazo⁵⁶.

El receptor membranal de estrógenos (GPER1) regula la expresión de diversos genes de manera indirecta. El GPER1 actúa estimulando la producción de segundos mensajeros, como AMPc, que a su vez estimulan la activación de proteínas como la proteína cinasa C y la proteína cinasa A activada por AMPc⁵⁷. En particular, se ha demostrado que la activación selectiva de GPER1

aumenta la respuesta contráctil a OXT en las células de miometrio⁵⁸, por lo que contribuye a la propagación e inicio de las contracciones durante el parto.

Conclusiones y perspectivas

El trabajo de parto es un evento fisiológico que ha sido objeto de estudio desde hace más de un siglo, sin embargo aun no se conocen por completo los mecanismos celulares y moleculares implicados en su inicio. El miometrio es la capa muscular del útero que se encarga de llevar a cabo las contracciones durante el trabajo de parto. Se ha demostrado que existen múltiples factores que inducen la actividad contráctil del miometrio, tales como la inflamación, estímulos mecánicos, el estrés oxidante, el cortisol y las hormonas sexuales, entre otros. En este trabajo, nos centramos en el papel de las hormonas, E2, P4 y OXT en la actividad de las células y/o el tejido miometrial. En general, la P4 mantiene la quiescencia del miometrio durante el embarazo al regular la expresión de moléculas proinflamatorias y proteínas asociadas a la contracción, mientras que, al término del embarazo, el E2 induce la expresión de dichas moléculas. Por su parte, la OXT induce un aumento en la concentración de Ca^{2+} intracelular para llevar a cabo las contracciones de los miocitos uterinos.

Hasta el momento, no se han dilucidado por completo los mecanismos moleculares por medio de los cuales actúan estas hormonas en el miometrio humano, así como la relación que guardan entre sí al inicio del trabajo de parto. Las técnicas actuales de edición genómica serán de gran utilidad para establecer cuál es la participación de los receptores y moléculas señalizadoras que responden a estas hormonas⁵⁹. Asimismo, el estudio detallado de otros procesos celulares y moleculares, como el estrés del retículo endoplásmico⁶⁰ y mecanismos epigenéticos⁶¹ y su contribución a la activación del miometrio permitirá en un futuro identificar la compleja red de procesos que inducen el trabajo de parto, tanto fisiológico como patológico. En este sentido, el entendimiento de estos procesos será fundamental para la búsqueda de blancos terapéuticos y estrategias para la prevención de patologías muy frecuentes que ponen en riesgo la vida y calidad de vida de los neonatos y sus madres, tales como el parto pretérmino y la hemorragia posparto⁶.

Finalmente, tomando en cuenta que gracias a los estudios de célula única se conoce el atlas de las células que componen al miometrio²³, los cultivos tridimensionales⁶² serán de gran utilidad para comprender los

procesos que ocurren en este tejido y la participación de las hormonas sexuales de una manera más integral y cercana al tejido *in vivo*.

Financiamiento

Este trabajo fue financiado por el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes (INPer), número de registro 2017-2-93 y la Universidad Nacional Autónoma de México-Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (UNAM-PA-PIIT, número de registro IA203822.

Conflicto de intereses

AECV y JDHG son becarios del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), con número de becarios 1147105 y 1102454, respectivamente.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Bhatia P, Chhabra S. Physiological and anatomical changes of pregnancy: Implications for anaesthesia. *Indian J Anaesth.* 2018;62(9):651-7.
2. Challis JRG. Mechanism of parturition and preterm labor. *Obstet Gynecol Surv.* 2000;55(10):650-60.
3. Kim YS. Analysis of spontaneous preterm labor and birth and its major causes using artificial neural network. *J Korean Med Sci.* 2019;34(16):e131.
4. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health.* 2019;7(1):e37-e46.
5. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet.* 2016;388(10063):3027-35.
6. Gill P, Patel A, van Hook JW. Uterine atony [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; enero 2022. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29630290>
7. Wray S, Prendergast C. The myometrium: From excitation to contractions and labour. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1124:233-63.
8. Smith R. Parturition. *N Engl J Med.* 2007;356(3):271-83.
9. Lévy F. Neuroendocrine control of maternal behavior in non-human and human mammals. *Ann Endocrinol (Paris).* 2016;77(2):114-25.
10. Wilson R, Mesiano S. Progesterone signaling in myometrial cells: role in human pregnancy and parturition. *Curr Opin Physiol.* 2020;13:117-22.
11. Challis JR. Mead Johnson Symp Perinat Dev Med. 1980;(15):8-15.
12. Gardner D, Shoback D. Greenspan Endocrinología básica y clínica (9.ª edición). McGraw-Hill/Interamericana Editores; 2012.
13. Illic M, Zakar T, Paul JW. The regulation of uterine function during parturition: an update and recent advances. *Reprod Sci.* 2020;27(1):3-28.
14. Arthur P, Taggart MJ, Mitchell BF. Oxytocin and parturition: a role for increased myometrial calcium and calcium sensitization? *Front Biosci.* 2007;12:619-33.

15. Kota SK, Gayatri K, Jammula S, Kota SK, Krishna SV, Meher LK, et al. Endocrinology of parturition. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(1):50-9.
16. Liao JB, Buhimschi CS, Norwitz ER. Normal labor: mechanism and duration. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2005;32(2):145-64, vii.
17. Vannuccini S, Bocchi C, Severi FM, Challis JR, Petraglia F. Endocrinology of human parturition. *Ann Endocrinol (Paris).* 2016;77(2):105-13.
18. Kamel RM. The onset of human parturition. *Arch Gynecol Obstet.* 2010;281(6):975-82.
19. Petrocelli T, Lye SJ. Regulation of transcripts encoding the myometrial gap junction protein, connexin-43, by estrogen and progesterone. *Endocrinology.* 1993;133(1):284-90.
20. Sivarajasingam SP, Imami N, Johnson MR. Myometrial cytokines and their role in the onset of labour. *J Endocrinol.* 2016;231(3):R101-R119.
21. Terzidou V. Preterm labour. Biochemical and endocrinological preparation for parturition. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2007;21(5):729-56.
22. Kagami K, Ono M, Iizuka T, Matsumoto T, Hosono T, Sekizuka-Kagami N, et al. A novel third mesh-like myometrial layer connects the longitudinal and circular muscle fibers-A potential stratum to coordinate uterine contractions. *Sci Rep.* 2020;10(1):8274.
23. Pique-Regi R, Romero R, Garcia-Flores V, Peyvandipour A, Tarca AL, Pusod E, et al. A single-cell atlas of the myometrium in human parturition. *JCI Insight.* 2022;7(5):e153921.
24. Taggart MJ, Morgan KG. Regulation of the uterine contractile apparatus and cytoskeleton. *Semin Cell Dev Biol.* 2007;18(3):296-304.
25. Laird DW. Life cycle of connexins in health and disease. *Biochem J.* 2006;394(Pt 3):527-43.
26. Unwin PN, Zampighi G. Structure of the junction between communicating cells. *Nature.* 1980;283(5747):545-9.
27. Miyoshi H, Boyle MB, MacKay LB, Garfield RE. Voltage-clamp studies of gap junctions between uterine muscle cells during term and preterm labor. *Biophys J.* 1996;71(3):1324-34.
28. Ramondt J, Verhoeff A, Garfield RE, Wallenburg HC. Effects of estrogen treatment and inhibition of prostanoïd synthesis on myometrial activity and gap junction formation in the oophorectomized ewe. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1994;54(1):63-9.
29. Sheldon RE, Mashayamombe C, Shi SQ, Garfield RE, Shmygol A, Blanks AM, et al. Alterations in gap junction connexin43/connexin45 ratio mediate a transition from quiescence to excitation in a mathematical model of the myometrium. *J R Soc Interface.* 2014;11(101):20140726.
30. Lefebvre DL, Piersanti M, Bai XH, Chen ZQ, Lye SJ. Myometrial transcriptional regulation of the gap junction gene, connexin-43. *Reprod Fertil Dev.* 1995;7(3):603-11.
31. Norris DO, Carr JA. *Vertebrate Endocrinology.* Elsevier. 5a Edición, California, EE.UU. 2013.
32. Fuchs AR, Fuchs F, Husslein P, Soloff MS. Oxytocin receptors in the human uterus during pregnancy and parturition. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;150(6):734-41.
33. Cornell W, Nam K. Steroid hormone binding receptors: application of homology modeling, induced fit docking, and molecular dynamics to study structure-function relationships. *Curr Top Med Chem.* 2009;9(9):844-53.
34. Camacho-Arroyo I, Vázquez-Martínez ER, Cerbón M. Mechanism of progesterone action in the brain. En: Pfaff DW, Joëls M, editores. *Hormones, brain, and behavior.* Elsevier; 2017. pp. 181-214.
35. Hammes SR, Levin ER. Extranuclear steroid receptors: nature and actions. *Endocr Rev.* 2007;28(7):726-41.
36. Blanks AM, Thornton S. The role of oxytocin in parturition. *BJOG.* 2003;110(Suppl 20):46-51.
37. Leake RD, Weitzman RE, Glatz TH, Fisher DA. Plasma oxytocin concentrations in men, nonpregnant women, and pregnant women before and during spontaneous labor. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;53:730-3.
38. Uvnäs-Moberg K, Ekström-Bergström A, Berg M, Buckley S, Pajalic Z, Hadjigeorgiou E, et al. Maternal plasma levels of oxytocin during physiological childbirth - a systematic review with implications for uterine contractions and central actions of oxytocin. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):285.
39. Gimpl G, Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: Structure, function, and regulation. *Physiol Rev.* 2001;81:629-83.
40. Busnelli M, Sauliere A, Manning M, Bouvier M, Gales C, Chini B. Functional selective oxytocin-derived agonists discriminate between individual G protein family subtypes. *J Biol Chem.* 2012;287(6):3617-29.
41. Strakova Z, Soloff MS. Coupling of oxytocin receptor to G proteins in rat myometrium during labor: Gi receptor interaction. *Am J Phys.* 1997;272(5 Pt 1):E870-6.
42. Reyes-Juárez JL, Zarain-Herzberg A. Función del retículo sarcoplásmico y su papel en las enfermedades cardíacas. *Arch Cardiol Mex.* 2006;76(Supl. 4).
43. Conneely OM, Lydon JP. Progesterone receptors in reproduction: functional impact of the A and B isoforms. *Steroids.* 2000;65(10-11):571-7.
44. Merlino AA, Welsh TN, Tan H, Yi LJ, Cannon V, Mercer BM, et al. Nuclear progesterone receptors in the human pregnancy myometrium: evidence that parturition involves functional progesterone withdrawal mediated by increased expression of progesterone receptor-A. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(5):1927-33.
45. Tan H, Yi L, Rote NS, Hurd WW, Mesiano S. Progesterone receptor-A and -B have opposite effects on proinflammatory gene expression in human myometrial cells: implications for progesterone actions in human pregnancy and parturition. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(5):E719-30.
46. Nadeem L, Shynlova O, Mesiano S, Lye S. Progesterone via its type-A receptor promotes myometrial gap junction coupling. *Sci Rep.* 2017;7(1):13357.
47. Ke W, Chen C, Luo H, Tang J, Zhang Y, Gao W et al. Histone deacetylase 1 regulates the expression of progesterone receptor during human parturition by occupying the progesterone receptor A promoter. *Reprod Sci.* 2016;23(7):955-64.
48. Nadeem L, Shynlova O, Matysiak-Zablocki E, Mesiano S, Dong X, Lye S. Molecular evidence of functional progesterone withdrawal in human myometrium. *Nat Commun.* 2016;7:11565.
49. Zhu Y, Bond J, Thomas P. Identification, classification, and partial characterization of genes in humans and other vertebrates homologous to a fish membrane progesterin receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(5):2237-42.
50. Karteris E, Zervou S, Pang Y, Dong J, Hillhouse EW, Rande HS, et al. Progesterone signaling in human myometrium through two novel membrane G protein-coupled receptors: potential role in functional progesterone withdrawal at term. *Mol Endocrinol.* 2006;20(7):1519-34.
51. Mifsud W, Bateman A. Membrane-bound progesterone receptors contain a cytochrome b5-like ligand-binding domain. *Genome Biol.* 2002;3(12):RESEARCH0068.
52. Wang R, Sheehan PM, Brennecke SP. Changes in myometrial expression of progesterone receptor membrane components 1 and 2 are associated with human parturition at term. *Reprod Fertil Dev.* 2016;28(5):618-27.
53. Thomas MP, Potter BV. The structural biology of oestrogen metabolism. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013;137:27-49.
54. Mesiano S, Chan EC, Fitter JT, Kwek K, Yeo G, Smith R. Progesterone withdrawal and estrogen activation in human parturition are coordinated by progesterone receptor A expression in the myometrium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(6):2924-30.
55. Welsh T, Johnson M, Yi L, Tan H, Rahman R, Merlino A, et al. Estrogen receptor (ER) expression and function in the pregnant human myometrium: estradiol via ER α activates ERK1/2 signaling in term myometrium. *J Endocrinol.* 2012;212(2):227-38.
56. Ananthmakula P, Kyathanahalli C, Ingles J, Hassan SS, Condon JC, Jeyasuria P. Estrogen receptor alpha isoform ERdelta7 in myometrium modulates uterine quiescence during pregnancy. *EBioMedicine.* 2019;39:520-30.
57. Lösel R, Wehling M. Nongenomic actions of steroid hormones. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2003;4(1):46-56.
58. Maiti K, Paul JW, Read M, Chan EC, Riley SC, Nahar P, et al. G-1-activated membrane estrogen receptors mediate increased contractility of the human myometrium. *Endocrinology.* 2011;152(6):2448-55.
59. Khan FA, Pandupuspitasari NS, ChunJie H, Ahmad HI, Wang K, Ahmad MJ, et al. Applications of CRISPR/Cas9 in reproductive biology. *Curr Issues Mol Biol.* 2018;26:93-102.
60. Kyathanahalli C, Organ K, Moreci RS, Ananthmakula P, Hassan SS, Caritis SN, et al. Uterine endoplasmic reticulum stress-unfolded protein response regulation of gestational length is caspase-3 and -7-dependent. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(45):14090-5.
61. Mitsuya K, Singh N, Sooranna SR, Johnson MR, Myatt L. Epigenetics of human myometrium: DNA methylation of genes encoding contraction-associated proteins in term and preterm labor. *Biol Reprod.* 2014;90(5):98.
62. Heidari Kani M, Chan EC, Young RC, Butler T, Smith R, Paul JW. 3D Cell culturing and possibilities for myometrial tissue engineering. *Ann Biomed Eng.* 2017;45(7):1746-57.