

Embarazo inmunidad adquirida y enfermedades parasitarias: principales mecanismos asociados a la resistencia o susceptibilidad

José Antonio Vargas-Villavicencio,* Jorge Morales-Montor*

* Departamento de Inmunología. Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México.

Pregnancy, acquired immunity and parasitic diseases: main mechanisms associated to resistance or susceptibility

ABSTRACT

During pregnancy in mammals, the endocrine system plays a protagonic role, characterized by variation of different hormonal serum levels, such as estradiol, progesterone and some gonadotrophic hormones. Furthermore, the immunological system also participates during pregnancy, self-regulation for to avoid not rejecting the fetus. The characteristic immunity during the pregnancy is the humoral type: which is characterized by an increase in the levels of the Th-2 type cytokines IL-4, IL-6, IL-10, concomitant to a diminution in the levels of IL-2, INF- γ , and TNF- α . The type of immunological response present during the pregnancy is mainly regulated by mechanisms associated to sexual hormones. This particular immunological response during the pregnancy, has individual importance if an infectious disease appears, since, depending on the parasite, a susceptibility or a resistance to the infection can exist. The proposed mechanisms to explain this resistance or susceptibility can be one of the following: 1) the hormones are influencing the immunological system of the host (by means of specific nuclear receptors); 2) the hormones acting directly on the parasite, preventing or promoting their reproduction and 3) a combination of both. These mechanisms support the idea of a complex immunoendocrine network (mediated by hormonal receptors, cytokines, antibodies) in host and parasite, interacting in a bi-directional way. The final outcome of this interaction is the death or survival of the host, or the parasite. In this review, we evaluate the information about the more frequent parasitic infections during pregnancy, and discuss the implied molecular mechanisms that affects the establishment, growth, reproduction or elimination of the parasite.

Key words. *Pregnancy. Helminths. Immune response. Parasite infections.*

RESUMEN

Durante la gestación, el sistema endocrino de los mamíferos tiene un papel protagónico, caracterizado por los incrementos de diversas hormonas, tales como la progesterona, el estradiol y algunas hormonas gonadotrópicas. Adicionalmente, el sistema inmunológico también participa durante el embarazo autorregulándose para evitar el rechazo del feto. El tipo de inmunidad típica durante la gestación es la inmunidad del tipo humoral; caracterizada por un aumento en los niveles séricos de interleucina (IL)-4, IL-6, IL-10, así como una disminución en los niveles de IL-2, INF- γ , y TNF- α . Cabe resaltar que los esteroides sexuales y factores asociados a éstos pueden regular a dicha respuesta inmunológica durante esta etapa. De esta manera, los factores endocrinos e inmunológicos, asociados al embarazo, poseen una repercusión en el desarrollo de la susceptibilidad o resistencia a una enfermedad infecciosa, en muchos de los casos propiciada por un parásito. Los mecanismos propuestos aquí para explicar esta resistencia o susceptibilidad son los siguientes: 1) los esteroides sexuales influyendo en el sistema inmunológico del hospedero (por medio de receptores nucleares específicos principalmente); 2) dichas hormonas actuando directamente sobre el parásito, impidiendo o promoviendo su reproducción o 3) que ocurra al mismo tiempo ambos efectos, en el escenario de una compleja red de interacciones immunoendocrina hospedero-parásito mediada por receptores hormonales, citocinas, anticuerpos etc., mismos que interactúan de manera directa y bidireccional afectando decisivamente el curso de la infección. El objetivo de esta revisión es discutir la información bibliográfica más reciente acerca de las infecciones parasitarias con mayor recurrencia durante la gestación, proponiendo los mecanismos moleculares implicados en el establecimiento, crecimiento, reproducción o eliminación del parásito.

Palabras clave. Embarazo. Helminths. Respuesta inmune. Infecciones parasitarias.

INTRODUCCIÓN

El embarazo en los mamíferos se caracteriza por fuertes cambios a nivel hormonal principalmente, tanto de esteroides sexuales (particularmente el estradiol y la progesterona), así como de otras hormonas proteicas (las gonadotropinas, oxitocina y prolactina, entre otras). Estos cambios hormonales en su conjunto, regulan un gran número de eventos genómicos y otros mecanismos no genómicos mediados por cascadas de fosforilación inducidas por la transducción de señales del exterior al interior de las células.

Estudios recientes demuestran que los niveles hormonales encontrados durante el embarazo, no solamente regulan la gestación, sino también le confieren al hospedero cierta susceptibilidad o resistencia hacia algunas infecciones parasitarias.¹ El mecanismo propuesto para este fenómeno de susceptibilidad o resistencia a la infección involucra una serie de interacciones entre el sistema inmune y el sistema endocrino, del sistema inmune con el parásito y del sistema endocrino con el parásito. A continuación se describirán con más detalle estas interacciones.

SISTEMA INMUNE Y EMBARAZO

En los vertebrados, y particularmente en los mamíferos, existen dos tipos de respuesta inmune adaptativa: la inmunidad celular (respuesta tipo Th1) y la inmunidad humoral (respuesta tipo Th2). El sistema inmune humoral está diseñado para eliminar principalmente a patógenos extracelulares y evitar la diseminación de los patógenos intracelulares aprovechando que estos últimos se transmiten de célula a célula a través de fluidos extracelulares. Esto se consigue mediante la producción de anticuerpos específicos. Los anticuerpos por sí mismos, no suelen eliminar más que a ciertos virus o inactivar toxinas bacterianas. En la mayor parte de los casos, la eliminación efectiva del patógeno suele deberse a la inducción de las funciones efectoras de los anticuerpos, que dependen de la activación del complemento por la ruta clásica, misma que conlleva a lisis del patógeno, quimiotaxis de fagocitos, opsonización por anticuerpos, formación de complejos inmunes (Ab-Ag), o citotoxicidad celular dependiente de inmunoglobulinas (ADCC), en donde este último se une a receptores (Fc) presentes en la superficie de células NK y macrófagos. Por lo tanto, en la respuesta humoral podemos distinguir dos grandes fases: la inducción de la producción de anticuerpos y la fase

efectora, en la que estas inmunoglobulinas, directa o indirectamente, eliminan al patógeno.

Por otra parte, en la inmunidad celular, los linfocitos T participan principalmente en la eliminación de parásitos intracelulares. Estas células pueden activar a los fagocitos o a otras células, tales como las células asesinas naturales. En respuesta a un estímulo antigénico, las células T secretan proteínas llamadas citocinas, que tienen la función de estimular la proliferación y diferenciación celular. Dependiendo del tipo de citocina es el tipo de células inmunológicas que se activan y, por consiguiente, el patrón de citocinas que se exprese puede determinar la eliminación o no de la infección. Esta respuesta origina una población de linfocitos citotóxicos, que es fundamental en la defensa de infecciones producidas por microorganismos intracelulares, como bacterias, protozoarios y virus.

El endometrio es uno de los órganos más importantes en el proceso del embarazo, ya que es ahí donde se lleva a cabo la implantación del embrión.² Generalmente dicho órgano presenta un ambiente inmunológicamente competente ya que, alrededor del 30% del total de las células presentes, son inmunitarias.³ En las mujeres no embarazadas, las células inmunes más abundantes presentes en el endometrio son las células "asesinas naturales" (NK), los macrófagos, los linfocitos T y pocos linfocitos B.²⁻⁴ Estas células impiden la implantación del embrión y su desarrollo. Sin embargo, en las mujeres embarazadas, se presenta una supresión específica de la actividad de dichas células en contra del feto.^{5,6} Esta es la fase llamada ventana de receptividad, en donde el microambiente inmunológico cambia (disminuyen las poblaciones celulares) permitiendo la implantación del embrión.⁷⁻⁹ Este cambio celular está regulado, entre otros factores, por el estradiol, la progesterona y el sistema inmune.⁷⁻⁹

Existen dos mecanismos propuestos para comprender cómo se lleva a cabo la supresión de la inmunidad Th-1. Éstos incluyen a los esteroides sexuales (como el 17- β estradiol y la progesterona) y otros factores inmunoreguladores.

El primer mecanismo propone que los esteroides sexuales modifican el ciclo celular provocando apoptosis en las células iniciadoras de la inmunidad celular, como los monocitos y los macrófagos, y la disminución del número de estas células produce un aumento de la producción de interleucinas, como la IL-4 e IL-10 (producido por otras células como las células presentadoras de antígeno). Además de la participación de otros factores, como el factor inhibidor de la migración de leucocitos y el factor estimulante

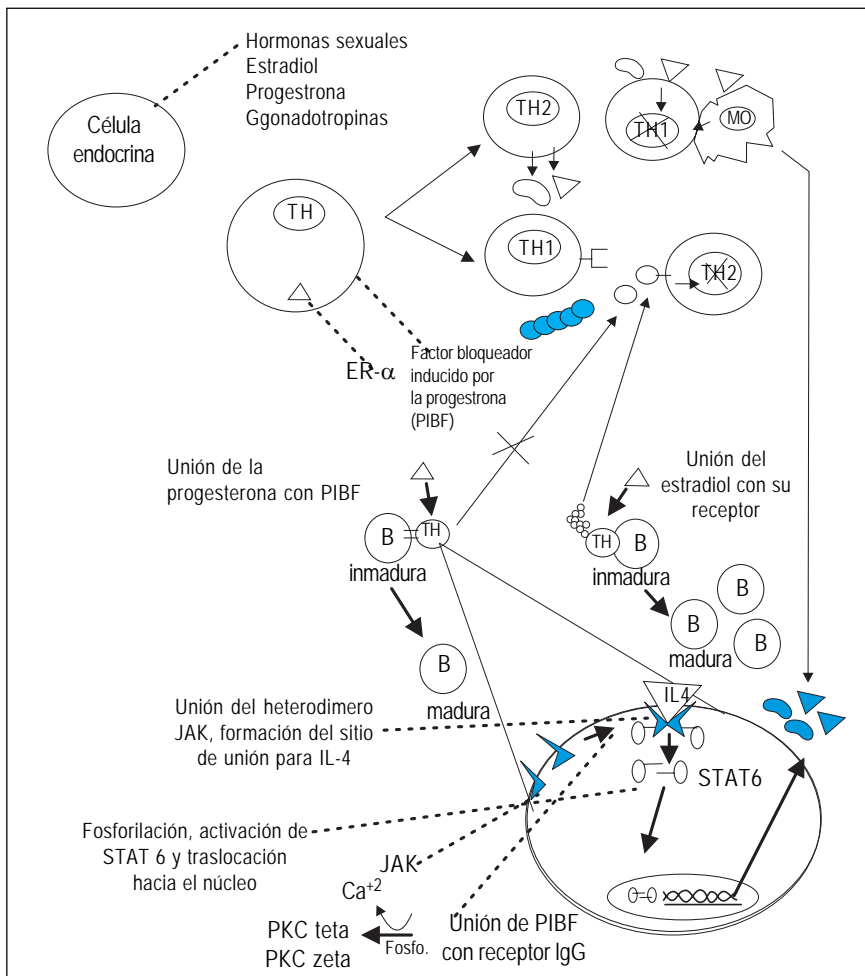


Figura 1. Comunicación celular entre los diferentes sistemas. En esta figura se esquematiza cómo la progesterona puede interactuar con el linfocito T a través de una proteína llamada PIBF. Al unirse con su receptor, se produce una fosforilación por la que se activan receptores Jak/STAT 6, induciendo la transcripción de IL-4, IL-10, TGF- β . Estas citocinas inhiben Th-1 y promueven la respuesta de tipo Th-2.⁴²⁻⁴⁸

de colonias de monocitos.^{5,6} El segundo mecanismo propuesto, sugiere que los esteroides sexuales pueden polarizar la respuesta inmune de tipo Th-1 a uno de tipo Th-2 (es decir de inmunidad celular a inmunidad humoral).¹⁰⁻¹² Estudios recientes muestran que la progesterona se une a un factor bloqueador inducido por la progesterona (PIBF) en los linfocitos T. Esta unión induce la agrupación de los homodímeros JAK, lo que desencadena la activación de la vía de STAT-6. Cuando STAT-6 es activado, éste se transloca hacia el núcleo, promoviendo así la transcripción de IL-4, IL-10, TGF- β . A su vez, estas citocinas inhiben la respuesta Th-1 y promueven la de tipo Th-2, mecanismo que origina la producción de inmunoglobulinas (Figura 1).

Por lo anterior, se deduce cómo es que la progesterona puede inhibir la respuesta tipo Th-1 y exacerbar la de tipo Th-2, caracterizada por un aumento en los niveles de IL-4, IL-5, e IL-10.⁵

Se ha propuesto que, a nivel inmunológico, el estradiol juega un papel dual, ya que, dependiendo de

su concentración, inducirá el tipo de inmunidad Th-1 o Th-2. Por ejemplo, al inicio del embarazo las concentraciones de estradiol son menores y el tipo de inmunidad es Th-2; sin embargo, al alcanzar los últimos trimestres del embarazo, existe una respuesta Th-1.⁵ Esto debido a la modulación de la expresión de genes específicos, que funcionan como marcadores de cada tipo de inmunidad, por ejemplo el IFN- γ . Aunado a estos, es bien conocido que los niveles de estradiol estimulan la expresión de este interferón, lo que explica parcialmente por qué altas concentraciones de estradiol inducen, preferencialmente, una respuesta Th-1.⁵

Los posibles mecanismos mediados por los esteroides sobre el sistema inmune incluyen la acción por vía genómica o por vía no genómica.¹³ En el mecanismo genómico, los esteroides se unen a receptores específicos, los cuales funcionan como factores de transcripción y ejercen efectos positivos o negativos sobre la expresión de genes blanco. Se ha descubierto que los linfocitos T tienen receptores a hormonas es-

teroides como la progesterona y el estradiol, e inclusive los esteroides sexuales participan en la maduración de los linfocitos T en el timo, modulando la producción de interleucinas. No obstante, también se ha observado que las células presentadoras de antígeno (APC) como los macrófagos, los linfocitos B y las células dendríticas expresan receptores de estrógenos indicando que las hormonas sexuales pudieran estar involucradas en la función de las APC alterando la respuesta inmunológica y confiriendo una susceptibilidad y/o resistencia al hospedero.¹⁴

Los efectos no genómicos, sobre la función celular inmunitaria, implican la generación de las cascadas de fosforilación a través de segundos mensajeros, aunque esto no siempre ocurre. Por ejemplo, la unión del estradiol a receptores membranales inespecíficos (GABAérgicos acoplados a proteínas G), induce la activación de fosfatidil inositol trifosfato (IP3), lo que provoca fosforilación entrecruzada de la familia Src misma que lleva a las cinasas MEK y a la expresión de factores de transcripción como ciclina D1, y otros activadores del ciclo celular (factor inhibidor de p53), que modulan diversos procesos celulares linfocitarios, como proliferación, diferenciación o expresión de citoquinas Th1 o Th2.¹³

La inmunidad tipo Th-2 está presente durante todo el embarazo desde la fase de la pre-implanta-

ción, hasta la formación y mantenimiento del feto.^{15,16} Estudios recientes llegaron a la conclusión de que la inmunidad tipo Th-1 podría estar involucrada en la pérdida del feto, ya que en mujeres embarazadas se observó que el 99% de las mujeres afectadas se presentaba un aumento en la producción de INF- γ e IL-2 (marcadores de inmunidad tipo Th-1) y abortos espontáneos dentro del primer trimestre de la gestación.^{17,18}

La polarización inmunológica a Th-2 durante el embarazo, además, garantiza una reproducción exitosa. No obstante, dicho cambio de inmunidad (de Th-1 a Th-2) puede ocasionar mayor susceptibilidad y/o resistencia al contraer infecciones, particularmente parasitarias (Cuadro 1).

GENES Y EMBARAZO: MECANISMOS DE INVASIÓN PARASITARIA

Diversos genes se han examinado en las distintas fases de los procesos celulares, incluyendo la regulación del ciclo celular, la reparación del ADN, la apoptosis, el mantenimiento de la segregación cromosómica y la construcción del citoesqueleto.¹⁹ Estos diferentes tipos de genes participan además en el fenómeno de la pre-implantación embrionaria, el evento previo a la implantación que comienza desde

Cuadro 1. Comparativo que muestra las diferentes enfermedades parasitarias y si éstas están involucradas en la susceptibilidad o resistencia en el periodo del embarazo.

Parásito	Enfermedad	Efecto de la infección durante el embarazo	Mecanismos asociados	Referencia
<i>Coccidioides immitis</i>	Coccidiosis	↑ S	↓ T ayudador ↓ T supresor	38
<i>Schistosoma japonicum</i>	Esquistosomosis	↑ S	Variaciones hormonales que pueden afectar al SI o aumentar la capacidad parasitaria para reproducirse	35
<i>Leishmania major</i>	Leishmaniosis	↑ S	↑ IL-4 sérica ↑ IL-10 sérica ↑ INF- γ sérico	1 39
<i>Plasmodium falciparum</i>	Malaria	↑ S	↑ Prolactina ↑ Cortisol ↑ Carga parasitaria	40 27 28
<i>Trypanosoma cruzi</i>	Chagas	↑ S	No descritos	41

S: Susceptibilidad. ↓: Disminuye. ↑: Aumenta. SI: Sistema inmunológico.

la fecundación del óvulo (en su recorrido por el cuello uterino) hasta la fase de adhesión en el endometrio y su división como blastocito.

Los genes involucrados en la implantación (como por ejemplo: BRCA1, BRCA2, ATM, TP53, ERB1, MAD2, BUB1, AP1)²⁰ controlan varias vías de señalización. Una de estas vías es la de mitógenos activadores de cascada de proteínas cinasas (MAPK).²¹ Otra vía de señalización es la vía ERK, la vía JNK y la vía p38.²¹ La mayoría de estos genes actúan en la formación y el mantenimiento de la cavidad donde se implantará el embrión (decidua), pero también en la activación del engrosamiento del endometrio.²² Aún se desconoce el mecanismo por el cual aumenta la cavidad endotelial; sin embargo, algunos experimentos sugieren que este efecto es mediado por la migración quimiotáctica de las células sanguíneas hacia el sitio de acción formando nuevos capilares desarrollando un proceso conocido como angiogénesis.²²

La mayoría de las expresiones génicas que controlan el embarazo están presentes principalmente en la fase de la pre-implantación dentro del útero, ya que esta regulación induce la migración de células sanguíneas hacia el sitio de acción (endometrio) y es en este sitio en donde existe mayor susceptibilidad a las invasiones por parásitos, debido a que la migración de los nutrientes, por vía sanguínea hacia el endometrio, puede acarrear consigo diversos patógenos.²³ Un ejemplo de ellos es *Plasmodium falciparum*, agente etiológico de la malaria. Este parásito se adhiere a la membrana del eritrocito y circula libre por todo el torrente sanguíneo hasta la muerte del mismo. Si el eritrocito migra hacia el endometrio (a través de la sangre) existen mecanismos moleculares que liberan al parásito y lo adhieren a la zona de la decidua. La molécula que regula la adhesión del parásito con el eritrocito es la proteína 1 de membrana del eritrocito del *Plasmodium falciparum* (PfEMP1), la cual es codificada por una familia de genes polimórficos llamados genes var. La proteína PfEMP1 controla la adhesión del plasmodio a través de la unión con el receptor CD36²⁴ (un receptor que le permite a la célula reconocer y fagocitar células apoptóticas). El parásito puede alojarse en la placenta durante todo el embarazo y provocar la migración de anticuerpos hacia el feto.²⁵

EMBARAZO E INFECCIONES PARASITARIAS

Existen algunas evidencias que respaldan el concepto de que la susceptibilidad a ciertas infecciones parasitarias presentada durante el embarazo, puede estar modulada por diferentes factores biológicos,

principalmente las interconexiones entre los diferentes sistemas que regulan la homeostasis del organismo (inmunológico, nervioso y endocrino) (Figura 2). Sin embargo, en la actualidad se cuenta con evidencias que apoyan el concepto de que los parásitos también son capaces de utilizar el ambiente endocrinológico de su entorno y utilizarlo en su beneficio. Los factores involucrados en la susceptibilidad o resistencia a infecciones parasitarias durante el embarazo, pueden agruparse en tres principales:

- **Parasitemia.** El número de parásitos o parasitemia es determinante en una infección. Las mujeres embarazadas son, por lo menos, cinco veces más susceptibles a infectarse que las mujeres no embarazadas. Estas enfermedades incluyen desde parásitos protozoarios (como en el caso de la malaria o la toxoplasmosis), hasta parásitos metazoarios, como las filarias y los esquistosomas (Cuadro 1). La parasitemia afecta no sólo a la madre sino también al embrión, ya que estudios recientes muestran que ciertas proteínas que liberan algunos parásitos (como el *Schistosoma mansoni* o *Toxoplasma gondii*) pueden atravesar el saco vitelino.²⁶

También se ha observado que los parásitos pueden migrar hacia órganos blanco como tejido endocrino, feto, placenta, órganos sexuales y otros, lo que le propicia una susceptibilidad mayor al hospedero. Un ejemplo de esto es la migra-

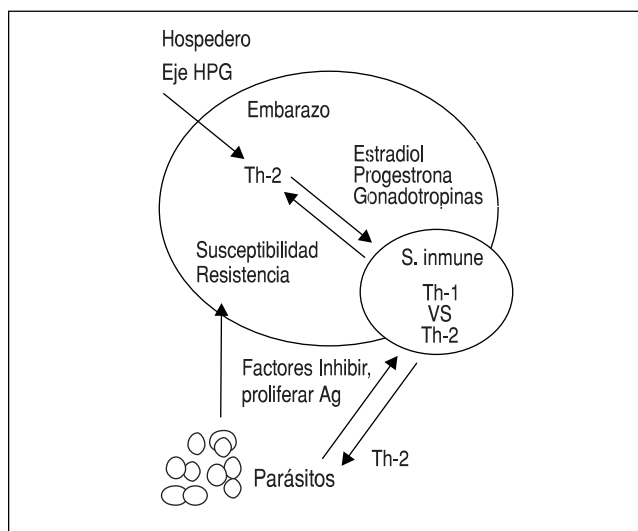


Figura 2. Interacciones inmuno-endocrinas. Esta figura representa los diferentes sistemas interactuando entre sí de manera compleja y ordenada. Cada sistema tiene una respuesta local y una respuesta a distancia, su interacción modula la respuesta definitiva como lo puede ser en este caso "una susceptibilidad o resistencia" a las infecciones parasitarias durante el embarazo.

ción de *Plasmodium falciparum* hacia los órganos reproductores femeninos, en particular hacia el endometrio, la decidua e inclusive la placenta y el cordón umbilical.²⁵

Por otro lado, algunas infecciones son capaces de dañar ciertos órganos específicos como el endometrio abriendo canales en donde puede haber infiltrados celulares hacia el interior. Se ha demostrado previamente que en ratonas gestantes e infectadas con *Trypanosoma cruzi* existe migración de células mononucleadas hacia el intersticio del útero.²⁷ Otro estudio en mujeres embarazadas e infectadas con el mismo parásito mostró la existencia de células polinucleadas en zonas de la decidua, en la placenta y en los fetos abortados.^{28,29}

- **Factores inmunológicos.** El perfil de citocinas presentes en el hospedero también determina la susceptibilidad a diversas infecciones parasitarias, ya que en ciertos casos, la inmunidad Th-1 elimina a ciertos parásitos y la inmunidad Th-2 exacerba la enfermedad. En las mujeres embarazadas la inmunidad Th-2 garantiza la sobrevivencia del feto. Sin embargo, esta inmunidad puede implicar mayor susceptibilidad hacia infecciones parasitarias dependientes de inmunidad Th-1, como por ejemplo las provocadas por *Leishmania major* o *Taenia crassiceps* en hospederos murinos.^{1,30} En estas infecciones, no solamente se presenta un aumento en la inmunidad Th-2 sino también una disminución en la inmunidad Th-1. En el caso de las infecciones causadas por *Neospora caninum* y *Toxoplasma gondii*, se observa que el aumento en el número de parásitos se correlaciona con la disminución de IL-2 e INF- γ (inmunidad Th-1) mientras que la inmunidad Th-2 no tiene efecto en la infección.³¹⁻³³
- **Factores hormonales.** Uno de los aspectos más importantes en el embarazo es la concentración de hormonas esteroideas dependientes de fase. Estas hormonas se producen normalmente en el organismo; no obstante, se ha visto que las infecciones parasitarias pueden alterar las concentraciones hormonales, aumentándolas o disminuyéndolas. Por ejemplo, en la infección por *Schistosoma mansoni*, se observó que, conforme aumenta la carga parasitaria, aumentan también los niveles de testosterona,³⁴ mientras que los niveles de progesteronas y estradiol disminuyen significativamente.³⁵

En el caso de la cisticercosis experimental murina por *Taenia crassiceps*, se ha observado que durante las primeras cuatro semanas de infección (aguda)

los machos y las hembras presentan una importante y marcada susceptibilidad asociada al sexo: las hembras presentan cargas parasitarias cuatro veces más que los machos. Sin embargo, durante la infección crónica (más de cuatro semanas) el parásito logra vencer la resistencia inicial que el macho presenta y lo termina por parasitar igual que a las hembras. En los ratones machos, los niveles de estradiol incrementan 200 veces su valor normal, mientras que los de testosterona disminuyen 90%. Las vesículas seminales y testículos también sufren una atrofia considerable.³⁶ Estos cambios endocrinos coinciden con un importante aumento en la carga parasitaria conforme avanza el período de infección. Por otra parte, se ha encontrado recientemente que en cerdas gestantes, la prevalencia de la infección por *Taenia solium* se incrementa de manera muy marcada comparada con hembras no gestantes.³⁰ Todos estos datos sugieren que factores biológicos producidos durante el embarazo, regulan la respuesta inmunológica y pueden afectar considerablemente el establecimiento y velocidad de reproducción de los parásitos a través de dos mecanismos: ya sea afectando la respuesta inmune específica del huésped contra el parásito o sirviendo como factores de crecimiento directos y positivos para el parásito.

INTERACCIONES INMUNO-ENDOCRINAS HOSPEDERO-PARÁSITO

En las infecciones parasitarias intervienen múltiples eventos post-infecciosos que facilitan o restringen el mantenimiento y reproducción del parásito. Estos eventos están regulados por una red de interacciones, debido a que todos los sistemas del organismo se encuentran interactuando directa y bi-direccionalmente. Como ya lo mencionamos, los sistemas se encuentran comunicados a través de moléculas que actúan como señales intercelulares o a distancia. Estas pueden ser hormonas, interleucinas, neuropéptidos, receptores membranales o nucleares, canales de Na⁺, material genético (ADN o ARN), azúcares, lípidos antígenos del parásito.

Las hormonas no solamente pueden actuar sobre las células del sistema inmune, sino además, sobre el parásito. En el caso de la cisticercosis murina, causada por el metacésto *Taenia crassiceps*, se ha observado que el tratamiento *in vitro* con estradiol y progesterona incrementan la reproducción del parásito, presumiblemente, por la unión del esteroide a un receptor nuclear parasitario.³⁷ De esta forma es posible que otros parásitos puedan utilizar el mecanismo mediado por los receptores a hormonas y és-

tas modular la sobrevivencia del parásito y/o la susceptibilidad del hospedero.

CONCLUSIONES

La comunicación entre el sistema inmunológico y neuro-endocrinológico, así como su interacción directa con el parásito no han sido previamente estudiadas. Sin embargo, se proponen dos mecanismos: 1) las hormonas interactuando con el sistema inmune o 2) dichos esteroides sexuales interviniendo directamente sobre el parásito. El resultado es la susceptibilidad o resistencia del hospedero ante diversas infecciones parasitarias durante el embarazo. Nosotros proponemos que estas interacciones pudieran estar mediadas por receptores clásicos de hormonas presentes en células inmunes (APC, Linfocitos T y B, macrófagos, entre otros) y/o moléculas semejantes a “receptores de hormonas” en los parásitos.

Las interacciones entre el sistema inmune y el endocrino nos sirve como base para el entendimiento de los procesos co-evolutivos entre el parásito y el hospedero, así como su supervivencia en que el parásito ha adquirido la “habilidad” no solamente para sobrevivir en un ambiente inmunológicamente hostil dentro del hospedero, sino utilizar los recursos hormonales existentes en el hospedero para su completo beneficio.

Por otro lado, el hospedero necesita reproducirse y no infectarse. Por lo tanto, es de esperarse que el hospedero haya desarrollado los mecanismos necesarios para defenderse ante las infecciones parasitarias y reproducirse en buenos términos, asegurándose así la continuidad de su especie. Un entendimiento más claro de estos mecanismos nos proporcionará las bases necesarias para el desarrollo de estrategias sociales, biológicas y farmacológicas, en contra de infecciones parasitarias, antes, durante y después del embarazo y la comprensión de las interacciones inmunoendocrinas a niveles moleculares y evolutivos, siempre en el contexto de la relación hospedero-parásito.

REFERENCIAS

1. Krishnan L, Guilbert LJ, Wegmann TG, Belosevic M, Mosmann TR. T helper 1 response against *Leishmania major* in pregnant C57BL/6 mice increases implantation failure and fetal resorptions. Correlation with increased IFN-gamma and TNF and reduced IL-10 production by placental cells. *J Immunol* 1996; 156(2): 653-62.
2. Loke YW, King A. Immunological aspects of human implantation. *J Reprod Fertil Suppl* 2000; 55(1): 83-90.
3. Critchley HO, Kelly RW, Brenner RM, Baird DT. The endocrinology of menstruation-a role for the immune system. *Clin Endocrinol* 2001; 55(6): 701-10.
4. Chantakru S, Wang WC, van den Heuvel M, Bashar S, Simpson A, Chen Q, Croy BA, Evans SS. Coordinate regulation of lymphocyte-endothelial interactions by pregnancy-associated hormones. *J Immunol* 2003; 171(8): 4011-9.
5. Thongngarm T, Jenkins JK, Ndebele K, McMurray RW. Estrogen and progesterone modulate monocyte cell cycle progression and apoptosis. *Am J Reprod Immunol* 2003; 49(3): 129-38.
6. Chaouat G, Ledee-Bataille N, Zourbas S, Ostojic S, Dubanchet S, Martal J, Frydman R. Cytokines, implantation and early abortion: re-examining the Th1/Th 2 paradigm leads to question the single pathway, single therapy concept. *Am J Reprod Immunol* 2003; 50(3): 177-86.
7. Galan A, O'connor JE, Valbuena D, Herrer R, Remohi J, Pamper S, et al. The human blastocyst regulates endometrial epithelial apoptosis in embryonic adhesion. *Biol Reprod* 2001; 64(4): 1283.
8. Salamonsen LA, Nie G, Dimitriadis E, Robb L, Findlay JK. Genes involved in implantation. *Reprod Fertil Dev* 2001; 13(1): 41-9.
9. Ma WG, Song H, Das SK, Paria BC, Dey SK. Estrogen is a critical determinant that specifies the duration of the window of uterine receptivity for implantation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(5): 2963-8.
10. Besedovsky HO, Del Rey A. Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocr Rev* 1996; 17(1): 64-102.
11. Correale J, Arias M, Gilmore W. Steroid hormone regulation of cytokine secretion by proteolipid protein-specific CD4+ T cell clones isolated from multiple sclerosis patients and normal control subjects. *J Immunol* 1998; 161(7): 3365-74.
12. Giron-Gonzalez JA, Moral FJ, Elvira J, Garcia-Gil D, Guerrero F, Gavilan I, Escobar L. Consistent production of a higher TH1:TH2 cytokine ratio by stimulated T cells in men compared with women. *Eur J Endocrinol* 2000; 43(1): 31-6.
13. Falkenstein E. Multiple actions of steroid hormones a focus on rapid, nongenomic effects. *Pharmacol Rev* 2000; 52(4): 513-55.
14. Nalbandian G, Kovats S. Understanding sex biases in immunity: effects of estrogen on the differentiation and function of antigen-presenting cells. *Immunol Res* 2005; 31(2): 91-106.
15. Piccinni MP. T-cell cytokines in pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2002; 47(5): 289-94.
16. Lim KJ, Odukoya OA, Ajjan RA, Li TC, Weetman AP, Cooke ID. The role of T-helper cytokines in human reproduction. *Fertil Steril* 2000; 73(1): 136-42.
17. Blois SM, Joachim R, Kandil J, Margni R, Tometten M, Klapp BF, Arck PC. Depletion of CD8+ cells abolishes the pregnancy protective effect of progesterone substitution with dydrogesterone in mice by altering the Th1/Th2 cytokine profile. *J Immunol* 2004; 172(10): 5893-9.
18. Lim KJH, Odukoya OA, Ajjan RA, Tin-Chiu Li, et al. The role of T-help cytokines in human reproduction. *Fertil and Steril* 2000; 73(1): 136-42.
19. Wells D, Bermudez MG, Steuerwald N, Thornhill AR, Walker DL, Malter H, et al. Expression of genes regulating chromosome segregation, the cell cycle and apoptosis during human preimplantation development. *Hum Reprod* 2005; 20(5): 1339-48.
20. Wang Y, Wang F, Sun T, Trostinskaia A, Wygle D, Puscheck E, Rappolee DA. Entire mitogen activated protein kinase (MAPK) pathway is present in preimplantation mouse embryos. *Dev Dyn* 2004; 231(1): 72-87.
21. Maekawa M, Yamamoto T, Tanoue T, Yuasa Y, Chisaka O, Nishida E. Requirement of the MAP kinase signaling pathways for mouse preimplantation development. *Development* 2005; 132(8): 1773-83.
22. Zygmunt M, Herr F, Munstedt K, Lang U, Liang OD. Angiogenesis and vasculogenesis in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 110(Suppl 1): S10-S18.

23. Scherf A, Pouvelle B, Buffet PA, Gysin J. Molecular mechanisms of *Plasmodium falciparum* placental adhesion. *Cell Microbiol* 2001; 3(3): 125-31.
24. Rowe JA, Kyes SA. The role of *Plasmodium falciparum* var genes in malaria in pregnancy. *Mol Microbiol* 2004; 53(4): 1011-9.
25. Beeson JG, Reeder JC, Rogerson SJ, Brown GV. Parasite adhesion and immune evasion in placental malaria. *Trends Parasitol* 2001; 17(7): 331-7.
26. King CL, Malhotra I, Mungai P, Wamachi A, Kioko J, Ouma JH, Kazura JW. B cell sensitization to helminthic infection develops in utero in humans. *J Immunol* 1998; 160(7): 3578-84.
27. Solana ME, Celentano AM, Tekiel V, Jones M, Gonzalez Cappa SM. *Trypanosoma cruzi*: effect of parasite subpopulation on murine pregnancy outcome. *J Parasitol* 2002; 88(1): 102-6.
28. Mjihdi A, Lambot MA, Stewart IJ, Detournay O, Noel JC, Carlier Y, Truysens C. Acute *Trypanosoma cruzi* infection in mouse induces infertility or placental parasite invasion and ischemic necrosis associated with massive fetal loss. *Am J Pathol* 2002; 161(2): 673-80.
29. Torrico F, Alonso-Vega C, Suarez E, Rodriguez P, Torrico MC, Dramaix M, et al. Maternal *Trypanosoma cruzi* infection, pregnancy outcome, morbidity, and mortality of congenitally infected and non-infected newborns in Bolivia. *Am J Trop Med Hyg* 2004; 70(2): 201-9.
30. Morales J, Velasco T, Tovar V, Fragoso G, Fleury A, Beltran C, et al. Castration and pregnancy of rural pigs significantly increase the prevalence of naturally acquired *Taenia solium* cysticercosis. *Vet Parasitol* 2002; 108(1): 41-8.
31. Quinn HE, Miller CM, Ellis JT. The cell-mediated immune response to *Neospora caninum* during pregnancy in the mouse is associated with a bias towards production of interleukin-4. *Int J Parasitol* 2004; 34(6): 723-32.
32. Abou-Bacar A, Pfaff AW, Letscher-Bru V, Filisetti D, Rajapakse R, Antoni E, et al. Role of gamma interferon and T cells in congenital *Toxoplasma* transmission. *Parasite Immunol* 2004; 26(8): 315-8.
33. Andrianarivo AG, Anderson ML, Rowe JD, Gardner IA, Reynolds JP, Choromanski L, Conrad PA. Immune responses during pregnancy in heifers naturally infected with *Neospora caninum* with and without immunization. *Parasitol Res* 2005; 96(1): 24-31.
34. Abdalla KF, Abdel-Aziz SM, el Fakahany AF, el-Hamshary AS, Afifi LM. Effect of praziquantel on sex hormone levels in murine *Schistosomiasis mansoni*. *J Egypt Soc Parasitol* 1994; 24(3): 627-32.
35. Wang YN, Ma XM, Li H, Zhang XY, Huang WC. Effect of experimental infection with *Schistosoma japonicum* on the pregnancy of mice. *Zhongguo Ji Sheng Chong Xue Yu Ji Sheng Chong Bing Za Zhi* 2001; 19(4): 233-5.
36. Larralde C, Morales J, Terrazas I, Govezensky T, Romano MC. Sex hormone changes induced by the parasite lead to feminization of the male host in murine *Taenia crassiceps* cysticercosis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995; 52(6): 575-80.
37. Escobedo G, Larralde C, Chavarria A, Cerbon MA, Morales-Montor J. Molecular mechanisms involved in the differential effects of sex steroids on the reproduction and infectivity of *Taenia crassiceps*. *J Parasitol* 2004; 90(6): 1235-44.
38. Barbee RA, Hicks MJ, Grosso D, Sandel C. The maternal immune response in coccidioidomycosis. Is pregnancy a risk factor for serious infection? *Chest* 1991; 100(3): 709-15.
39. Arinola OG, Louis J, Tacchini-Cottier F, Aseffa A, Salimonu LS. Interleukin-4 (IL-4) and interferon-gamma (IFN-gamma) in pregnant C57BL/6 mice infected with *L. major* at different pregnancy periods. *West Afr J Med* 2004; 23(3): 202-7.
40. Bouyou-Akotet MK, Adegnik AA, Agnandji ST, Ngou-Milama E, Kombila M, Kremsner PG, Mavoungou E. Cortisol and susceptibility to malaria during pregnancy. *Microbes Infect* 2005; (7): 1217-23.
41. Cardoni RL, Garcia MM, De Rissio AM. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in pregnant women chronically infected with *Trypanosoma cruzi*. *Acta Trop* 2004; 90(1): 65-72.
42. Miranda S, Litwin S, Barrientos G, Szereday L, Chuluyan E, Bartho JS, et al. Dendritic cells therapy confers a protective microenvironment in murine pregnancy. *Scand J Immunol* 2006; 64(5): 493-9.
43. 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(2): 122-9.
44. 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(2): 819-26.
45. Li J, McMurray RW. Effects of estrogen receptor subtype-selective agonists on immune functions in ovariectomized mice. *Int Immunopharmacol* 2006; (9): 1413-23.
46. Nakaya M, Tachibana H, Yamada K. Effect of estrogens on the interferon-gamma producing cell population of mouse splenocytes. *Biosci Biotechnol Biochem* 2006; 70(1): 47-53.
47. Sakazaki H, Ueno H, Nakamuro K. Estrogen receptor alpha in mouse splenic lymphocytes: possible involvement in immunity. *Toxicol Lett* 2002; 133(2-3): 221-9.
48. Lachmann M, Gelbmann D, Kalman E, Polgar B, Buschle M, Von Gabain A, Szekeres-Bartho J, Nagy E. PIBF (progesterone induced blocking factor) is overexpressed in highly proliferating cells and associated with the centrosome. *Int J Cancer* 2004; 112(1): 51-60.

Reimpresos:

José Antonio Vargas-Villavicencio

Departamento de Inmunología.
 Instituto de Investigaciones Biomédicas.
 Universidad Nacional Autónoma de México.
 A.P. 70228
 04510 México, D.F.
 Tel.: +(55) 56223854, Fax: + (55) 56223369.
 Correo electrónico: javvcs@yahoo.com.mx

Recibido el 3 de abril de 2006.
 Aceptado el 9 de mayo de 2007.