

REVISIÓN

Linfocitos B, estrógenos y progesterona

Avila, Ana Valentina; Bussetti, Julieta Analy; Devalle, Maria Luz; Murano, Maria Soledad; Sabatini, Marcela Andrea; Wargon, Victoria; Chuluayan, Eduardo; Kozak, Andrea.

IV Curso de Bioquímico Especialista en Endocrinología, Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo. Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Contacto: Kozak Andrea, Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo, Av. Díaz Vélez 3889, Ciudad de Buenos Aires, Argentina; andrea.kozak@hospitalitaliano.org.ar

Resumen

El embarazo induce modificaciones en el desarrollo de células B con una marcada reducción de la linfopoyesis en la médula ósea, una linfopenia de las células B esplénicas y una reorganización de las mismas en ese tejido. Siendo esta una condición fisiológica de gran exposición a cambios hormonales, lo que sugiere una marcada interacción entre el sistema inmune y el sistema endócrino. En este trabajo se presenta de manera específica la estrecha relación entre los linfocitos B, estradiol y progesterona. Se conoce, además, que los estrógenos y la progesterona pueden regular la producción de auto-anticuerpos a través de sus efectos en el desarrollo, selección, supervivencia y diferenciación de los linfocitos B. Estos cambios se deben a que dichas hormonas activan los receptores de estrógenos y los de progesterona presentes en los linfocitos B y ejercen un efecto positivo sobre la interleuquina 10, la cual es producida por los linfocitos B reguladores, que son la principal citoquina reguladora de la respuesta inflamatoria. En resumen, la progesterona inhibe la activación y la proliferación linfocitaria, aumenta la apoptosis de los linfocitos B y T, inhibe la generación y la actividad de células *natural killer*, induce la producción de factor de bloqueo inducido por progesterona, inhibe la producción de anticuerpos, favorece la sobrevida de injertos, reduce las citoquinas de los linfocitos T *helper* 1, entre otras acciones. A su vez, el factor de bloqueo inducido por progesterona provoca una reducción en la relación de los linfocitos T *helper* 1 y 2, característica en un embarazo sano con una consecuente disminución en la inmunidad celular.

Palabras clave: sistema inmune, linfocitos B, sistema endócrino, estrógenos, progesterona.

Abstract

It is known that pregnancy induces changes in B cells development, which refers a reduction in bone marrow lymphopoiesis with the consequent B cells reduction and reorganization in the spleen. Pregnancy is a physical condition with a lot of hormones changes which suggests an interaction between immune system and endocrine system. The relation between B lymphocytes, estradiol and progesterone, will be discussed throughout this review. Furthermore, it is known that estrogens and progesterone can regulate the production of pathologic auto-antibodies throughout the development, selection, survival, and differentiation of B lymphocytes effects. These changes are due to these hormones activates progesterone and estrogens receptors in B lymphocytes, in fact they produce an effect into interleukin 10, the main hallmark to regulatory B lymphocytes, a potent anti-inflammatory cytokine. To conclude, progesterone inhibits lymphocyte activation and proliferation, increases T and B cells apoptosis, inhibits *natural killer* activity and generation, induces progesterone induced blocking factor, inhibits antibody production, increases the graft survival, reduces T lymphocytes type 1 cytokines, etc. Besides progesterone induced blocking factor reduces T lymphocytes type 1 and T lymphocytes type 2 relation, which is a healthy pregnancy, with a decrease in cell immunity.

Key words: immune system, B lymphocytes, endocrine system, estrogens, progesterone.

Introducción

Existe una interrelación entre el sistema endócrino y el sistema inmune, siendo la preñez un ejemplo del vínculo entre estos sistemas. En los mamíferos está acompañada de varios cambios y procesos adaptativos, tanto en el sistema endócrino como en el inmune, los que son necesarios para permitir que el feto semi-alogénico pueda crecer en el útero de la madre. En la etapa inicial del embarazo se registra un pronunciado aumento de progesterona (P4) y estradiol (E2) producidos por el cuerpo lúteo. Ambas hormonas promueven cambios en el útero que permiten la implantación del embrión. Una vez implantado, las células del trofoblasto sintetizan y secretan gonadotropina coriónica humana (hCG), la que estimula al cuerpo lúteo para seguir sintetizando P4, E2, estrona y además promueve la angiogénesis en el endometrio. A su vez, se ha demostrado que la gestación induce modificaciones en el desarrollo de células B, como una marcada reducción de la linfopoyesis en la médula ósea, dando lugar a una linfopenia de células B en el bazo y a una re-organización de las mismas en ese tejido¹.

Los estrógenos y la P4 regulan la producción de citoquinas por los linfocitos B (LB)^{1,2} y los cambios hormonales definen el comportamiento de las células inmunes para generar un estado de tolerancia, que es necesario para mantener el embarazo. El sistema inmune de la madre debe estar preparado para aceptar el desarrollo del feto y la consecuente expresión de antígenos extraños. A su vez, tanto la madre como el feto deben mantener el sistema inmune activo para estar protegidos contra posibles infecciones¹.

Otra pauta que indica que las hormonas femeninas juegan un rol importante en la inmunidad, es el hecho de que las mujeres tienen mayor probabilidad de sufrir enfermedades autoinmunes que los hombres³ (Tabla I).

La integración entre el sistema inmune y el neuroendó-

crino se debe a que comparten una serie de mediadores endógenos y exógenos. La interrelación de estos sistemas ocurre en diferentes niveles: 1) las hormonas clásicas y los neurotransmisores se unen a receptores específicos de las células del sistema inmune, regulando su actividad; 2) los productos clásicos del sistema inmune, como las citoquinas pueden actuar sobre las células del sistema neuroendocrino, alterando su funcionalidad, 3) las hormonas liberadas por el hipotálamo y las citoquinas pueden actuar sobre los linfocitos favoreciendo la liberación de neuropéptidos, y modulando la actividad del sistema neuroendocrino y 4) algunas células del sistema nervioso producen citoquinas o péptidos semejantes a las citoquinas, los que son capaces de influir sobre el sistema inmune (Figura 1)⁵.

Un ejemplo de esta interrelación celular se da en los LB. Estas células expresan el receptor de progesterona (RP) y de estrógenos α (RE α). La activación de este último, afecta el desarrollo, la supervivencia, la expansión y la maduración de los LB⁴.

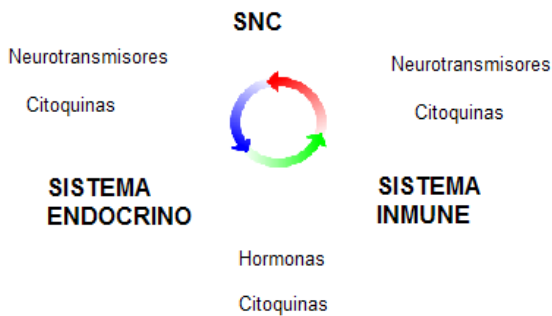
I- Hormonas esteroideas

Las hormonas esteroideas se clasifican en esteroides sexuales (andrógenos, estrógenos y P4) y mineralocorticoides (aldosterona) las que se sintetizan principalmente en las glándulas suprarrenales, las gónadas, la placenta y el sistema nervioso central. Su principal acción es sobre la homeostasis corporal. El proceso de síntesis ocurre con el colesterol como precursor⁶ por la acción de diversas enzimas, entre ellas, la citocromo P450 y otras reductasas y deshidrogenasas de esteroides.

En los mamíferos, los estrógenos y la P4 son muy importantes para el desarrollo y funcionamiento del sistema reproductivo femenino. Estas hormonas señalizan, mayormente, mediante receptores activados por ligando pertenecientes a la familia de receptores nucleares.

Tabla I. Frecuencia de enfermedades autoinmunes en hombres y mujeres.

Enfermedades Autoinmunes	Relación Mujeres: Hombres
Tiroiditis de Hashimoto	10:1
Lupus Eritematoso Sistémico	9:1
Síndrome de Sjogren	9:1
Síndrome antifosfolípídico-secundario	9:1
Cirrosis biliar primaria	9:1
Hepatitis autoinmune	8:1
Enfermedad de Graves	7:1
Esclerodermia	3:1
Artritis Reumatoidea	2.5:1
Síndrome antifosfolípídico-primario	2:1
Púrpura trombocitopénica Idiopática (ITP)	2:1
Esclerosis Múltiple	2:1

Figura 1. Psiconeuroinmunoendocrinología.

Los estrógenos señalizan a través de los $RE\alpha$ y $Re\beta$, mientras que la P4 señaliza a través de los RP. A altas concentraciones, puede modular también al receptor de glucocorticoides (RG). Se sabe que tanto los estrógenos como la P4 pueden tener efectos en el desarrollo de enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico (LES) y la artritis reumatoidea (AR)⁷.

I-a Estrógenos

Estrógenos es el nombre común que se utiliza para mencionar las hormonas sexuales: la estrona (E1) que se sintetiza a partir de la P4 por acción de la enzima aromatasas, el estradiol (E2) que se sintetiza a partir de la testosterona por acción de la aromatasas, y el estriol (E3) que se sintetiza a partir de la androsterona por la acción también de la aromatasas. El E2 es el estrógeno más potente y es sintetizado principalmente por los ovarios y sus concentraciones circulantes son más elevadas durante la edad reproductiva. La E1 se encuentra mayormente en mujeres en la etapa postmenopáusica, mientras que el E3 se halla en niveles detectables durante el embarazo. Los estrógenos regulan numerosos procesos fisiológicos normales, como el crecimiento celular, el desarrollo, la regulación del gen específico en el tracto reproductivo, el sistema nervioso central, el sistema esquelético y el sistema inmune. Los procesos biológicos regulados por los estrógenos están mediados por el $RE\alpha$ que se expresa en el útero, el hígado, el riñón y el corazón; mientras que el $Re\beta$ se expresa mayormente en los ovarios, la próstata, los pulmones, el tracto gastrointestinal, el sistema hematopoyético y el sistema nervioso central. Ambos receptores están distribuidos por el cuerpo y aunque se expresen en el mismo tejido, en general no se co-expresan en la misma célula, salvo en algunos casos especiales como las neuronas y los timocitos⁸.

I-b Progesterona (P4)

La P4 en los mamíferos es sintetizada principalmente por los ovarios, la placenta y las glándulas suprarrenales. Es la responsable de regular diversas funciones como la conducta sexual, el embarazo y la neuroprotección, además está involucrada en procesos patológicos como el cáncer⁹.

Es una de las hormonas sexuales que se desarrolla durante la pubertad y la adolescencia en el sexo femenino, es reconocida principalmente durante la segunda fase del ciclo menstrual, contrarrestando los cambios endometriales que inducen los estrógenos y estimulando los cambios madurativos, preparando así al endometrio para la implantación del embrión. Es la hormona responsable del desarrollo de caracteres sexuales secundarios en una mujer y es necesaria para mantener el embarazo. Actualmente, se sabe también que la P4 interviene modulando el funcionamiento de la respuesta inmune, mayormente femenina, ya que son las mujeres quienes cuentan con mayores niveles de esta hormona circulante. La P4 ejerce su acción mediante la vía del RP, que cuenta con dos isoformas A y B (RPA, RPB), las cuales se expresan a partir de un mismo gen regulado por distintos promotores. En humanos, la expresión de RPA y RPB es estimulada por E2¹⁰. Estos receptores tienen actividades transcripcionales diferentes en respuesta a la interacción con P4¹¹. Pueden activar la transcripción de genes por la vía clásica, donde el RP se une a los elementos respondedores a progesterona (PREs), la vía citoplasmática no genómica, a través de la interacción con el $RE\alpha$, activando la vía de señalización cSrc/ERK¹².

Las concentraciones séricas de P4 en mujeres con un embarazo sano varían entre 100 a 500 nM. Se ha documentado que bajas concentraciones de P4 están relacionadas con embarazos con riesgo de aborto o partos prematuros. Se ha observado que los linfocitos T (LT) de mujeres con embarazo normal muestran menor citotoxicidad y una mayor capacidad de unión a la P4 que aquellos linfocitos de mujeres con embarazo de alto riesgo. Una correlación inversamente proporcional entre la capacidad de unión a la P4 y la actividad citotóxica de los linfocitos indica que esta hormona genera un efecto de bloqueo de la citotoxicidad de los linfocitos *in vivo*. Este efecto se debe a que la P4 induce la producción de una proteína denominada factor de bloqueo inducido por progesterona (PIBF), que participa en la regulación de la respuesta inmunológica y el crecimiento tumoral^{13,14}.

II- Sistema inmune

El sistema inmunológico funciona para proteger al cuerpo de microorganismos patógenos tales como bacterias, virus, hongos y parásitos que podrían causar enfermedades. Cuando ocurre el encuentro con patógenos, el sistema inmunológico se activa proporcionando una respuesta rápida y poco específica, denominada respuesta inmune innata. Los neutrófilos y los macrófagos, especializados en fagocitosis, forman parte de esta respuesta. También se incluye en el sistema inmune innato a las células *natural killer* (NK), que tienen actividad antitumoral y de defensa contra células infectadas por virus. Por otra parte, la inmunidad innata también incluye el sistema del complemento, compuesto por proteínas que son activadas por clivaje proteolítico y ayudan en la eliminación de microorganismos y

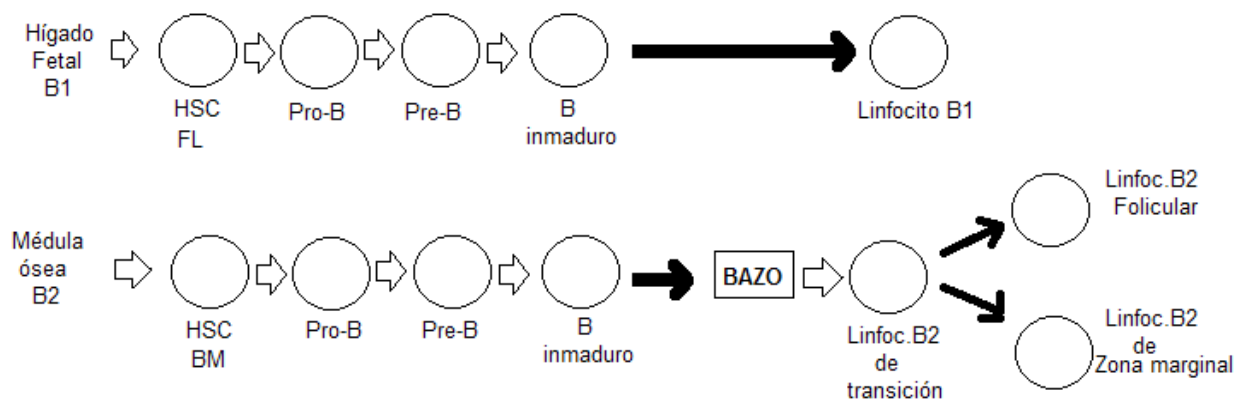
en la producción de mediadores inflamatorios. En cambio, los LB y LT tienen la capacidad de reconocer antígenos de manera específica, dando lugar a una respuesta inmune denominada respuesta inmune adaptativa. Esta respuesta tarda varios días en activarse ante la primera confrontación de un patógeno, pero es capaz de reconocer y “recordar” al patógeno, provocando una respuesta de memoria. El sistema inmune adaptativo se divide en humoral y celular. El primero es mediado a través de la producción de anticuerpos, en tanto que el segundo es mediado por LT *helper* CD4⁺ y CD8⁺¹⁶.

II-a Ontogenia B

Los LB se originan en la médula ósea a partir de un precursor denominado célula madre hematopoyética [*hematopoietic stem cell*, HSC], la que tiene la capacidad de auto-renovarse y de dar lugar a distintos tipos celulares. Si bien, en los adultos la mayor cantidad de las HSC se encuentra en la médula ósea, estas células pueden migrar hacia la circulación, por lo que pueden hallarse en pequeña proporción en sangre periférica. A partir de las HSC se generan dos tipos de progenitores, uno mieloide, el cual podrá diferenciarse en células monocitos y leucocitos polimorfonucleares] y un progenitor linfoide común [PLC], desde el cual se generarán los LT y LB. La señalización a través de una molécula presente en la membrana de los PLC denominada Notch1, induciría la diferenciación hacia el linaje T, mientras que la ausencia o inhibición de esa señal y la presencia de los factores de transcripción EBF, E2A y Pax-5 favorecería la diferenciación al linaje B¹⁵. Las células B maduran mayoritariamente en la médula ósea. Esta maduración implica la generación de los LB, los que poseen un complejo receptor B [BCR] compuesto por moléculas de inmunoglobulinas de superficie [Igs], junto con proteínas de anclaje a la membrana plasmática. Este desarrollo de los LB depende de la presencia de células estromales y factores de crecimiento que estimulan la diferenciación y la proliferación. La generación de un LB vírgen maduro que exprese un BCR, implica el paso por distintos estadios

donde tienen lugar el rearreglo de las cadenas pesadas y livianas de las inmunoglobulinas de membrana. Una vez constituido el BCR de clase IgM característico del estadio B inmaduro, el LB sufre un proceso llamado selección positiva que facilita la supervivencia de linfocitos potencialmente útiles. Los LB inmaduros que no reciben señal alguna a través de su BCR en la médula ósea, son capaces de salir del órgano para continuar con su proceso de maduración en el bazo. Por el contrario, aquellos LB inmaduros capaces de reconocer antígenos propios en la médula ósea son considerados peligrosos y “controlados” a través de diversos mecanismos dependiendo de la intensidad de la señal recibida por el BCR. Es así, que los LB que reciben una señal intensa a través del BCR mueren por apoptosis en la médula ósea. Antes de morir, el LB inmaduro tiene la oportunidad de reemplazar el BCR auto-reactivo por otro que no lo sea, a fin de evitar la muerte por apoptosis. Este proceso se conoce como “edición del receptor”. Si el nuevo BCR generado no es auto reactivo, el LB inmaduro emigra de la médula ósea para continuar su proceso de maduración. Si en cambio, los distintos intentos de “editar” el BCR siguen generando un receptor auto reactivo, la célula muere por apoptosis en la médula ósea. Por otro lado, aquellos LB inmaduros que en la médula ósea reciben señales débiles a través de su BCR, son inactivados y entran en un estado permanente de no-respuesta, también denominado anergia. Estos linfocitos auto reactivos abandonan la médula ósea, pero al no ser capaces de activarse en la periferia, mueren relativamente pronto o son controlados en la periferia, a través de mecanismos de inducción de tolerancia periférica. Los LB pasan rápidamente a través de dos estadios de transición y pueden comprometerse en el desarrollo hacia los LB de la zona marginal [LB MZ] o hacia los LB foliculares, denominados Linfocitos B2 [LB2]. La afinidad del receptor del LB por los antígenos propios puede contribuir a determinar si un LB en maduración se diferenciará en un LB2 o LB ZM. Pero también, existe otra población de LB denominados Linfocitos B1 [LB1], que derivan del hígado fetal [Figura 2]^{16,17}.

Figura 2. Subgrupos de linfocitos B.



II-b Activación B: antígeno T independiente y antígeno T dependiente

La activación de los LB se inicia cuando el BCR se une a antígenos específicos. Las células B se activan y se diferencian en células plasmáticas (CP) productoras de anticuerpos y células B de memoria. Algunas CP migran a la médula ósea, donde persisten durante varios años y continúan produciendo anticuerpos, incluso en ausencia de antígeno. Existen dos vías para la activación de LB y la iniciación de la respuesta inmune humoral, que depende de la naturaleza del antígeno. Los antígenos no proteínicos tales como lípidos, ácidos nucleicos y glicoproteínas estimulan la producción de anticuerpos en ausencia de LT, y se denominan antígenos T independientes (TI). Por el contrario, la respuesta de anticuerpos frente a los antígenos proteicos requiere la participación de LB y LT y se describen como antígenos T dependientes (TD). La activación de LB dependientes de LT ocurre en el borde del área T y B. Esta se inicia cuando los LB específicos de antígeno se unen a antígenos a través de receptores de Ig, aumentando con ello la expresión de moléculas co-estimuladoras sobre la superficie del LB. Luego se internaliza el receptor unido al antígeno por endocitosis. Este antígeno se procesa internamente y los fragmentos peptídicos se presentan en la superficie celular a través de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase II (CMH II) a un LT CD4+, previamente activado por una célula dendrítica que procesó el mismo antígeno a nivel periférico. Esta induce la diferenciación del linfocito T CD4+ en un linfocito T folicular helper (LTfh). Estos linfocitos reconocen los péptidos presentados en el CMH II en la superficie del LB y le dan una señal de activación a través de la interacción de CD28 (en LT) con moléculas coestimuladoras (sobre el LB). Esto conduce a la transcripción de genes de Igs, la liberación de citoquinas y proliferación de LB. Las citoquinas secretadas por LT funcionan para amplificar la proliferación y diferenciación de LB, y para determinar el tipo de anticuerpo producido promoviendo el cambio de clase de isotipos¹⁸.

II-c Memoria B

Las respuestas humorales, en particular las respuestas TD, culminan en el establecimiento de CP de larga vida y células B de memoria (MBC). Las MBC son el resultado de la expansión clonal impulsada por el antígeno mucho después de un desafío inmunológico, permanecen en el huésped a frecuencias elevadas y son menos dependientes de la ayuda de LT para su reactivación. Tienen, también, un umbral de señalización de BCR más bajo, lo que permite una entrada más rápida en el ciclo celular en comparación con las agrupaciones pre-inmunes¹⁹.

II-d Células regulatorias

Células T regulatorias: Las células T reguladoras (Treg) juegan un papel importante en la regulación negativa de las respuestas inmunes. Se clasifican en células Treg naturales y Treg inducibles. Aunque no existen marcadores especí-

ficos para estas poblaciones, se considera a la expresión del factor de transcripción Foxp3 como un dato de relevancia. Los LT CD4⁺CD25⁺ naturales funcionan principalmente para suprimir las respuestas inmunes, mientras que los subconjuntos adaptativos de Tregs mantienen principalmente el control homeostático sobre diversas respuestas inmunitarias adquiridas²⁰.

Células B regulatorias: Las células reguladoras B (Breg) se han asociado con la inhibición de la inflamación excesiva²². Hasta la fecha, se han descrito múltiples subconjuntos de Breg con similitudes en las funciones fenotípicas y efectoras. Se ha demostrado que los LB inmaduros, los LB maduros y los plasmoblastos tienen la capacidad de diferenciarse en células Breg productoras de IL-10 tanto en ratones como en seres humanos. Esto apoya el concepto de que el requisito primario para la diferenciación de Breg no es la expresión de un factor de linaje específico, sino el entorno en el que se encuentra un LB²⁰.

II-e Anticuerpos

La mayor parte de los anticuerpos séricos se producen mediante las CP diferenciadas, presentes principalmente en la médula ósea. En cambio, las MBC no segregan espontáneamente anticuerpos, sino que proliferan y se diferencian en células que secretan anticuerpos²³. Los LB transformados a CP producen anticuerpos contra un gran número de antígenos extraños. Estos anticuerpos pueden ser de isotipos IgM, IgG, IgA, IgE e IgD, cada uno de ellos con funciones especiales. Por ejemplo, la IgM e IgG participan en la activación del complemento y promueven la fagocitosis, IgA media la inmunidad de las mucosas e IgE está implicada en respuestas alérgicas y antiparasitarias¹⁶.

III- Interacción sistema endocrino-sistema inmune

Existe evidencia que sugiere que los estrógenos y la P4 pueden regular la producción de autoanticuerpos patológicos a través de sus efectos en el desarrollo, la selección, la supervivencia y la diferenciación de los LB⁷.

III-a Influencia de los estrógenos sobre el Sistema Inmune

Las hormonas femeninas pueden potencialmente actuar en todos los subconjuntos de células del sistema inmune. Se ha demostrado que los estrógenos tienen efectos sobre el número de neutrófilos y sus funciones, como por ejemplo modular el reclutamiento de los mismos, influir sobre la producción del anión superóxido y la mieloperoxidasa. Asimismo, estimulan citoquinas como factor de necrosis tumoral α (TNF α), interleuquinas (IL) 6 y 1B, potencian la diferenciación a CD madura y funcional, así como son capaces de modular todos aquellos LT CD4⁺ (LTh1, LTh2, LTh17 y LTreg) y CD8⁺²⁴.

Durante la gestación, los estrógenos y la P4 modulan a través de una respuesta "en menos" la linfopoyesis B, pero los estrógenos parecería que promueven la supervivencia

de los LB auto-reactivos a través de la sobreexpresión de Bcl-2 (señal antiapoptótica) y de CD22, y de la producción de factores de supervivencia como BAFF y APRIL. En modelos murinos se demostró que los estrógenos por sí solos generan una leve disminución de la IL-10, al igual que la P4, mientras que la combinación de ambas hormonas genera una disminución notable de esta interleucina, sin verse cambios en la concentración del TNF α . Por lo tanto, el estrógeno y la P4, que aumentan durante el embarazo, tendrían efectos negativos sobre IL-10 que es la citoquina producida por los LBreg y la principal citoquina reguladora de la respuesta inflamatoria²⁵.

III-b Influencia de la P4 sobre el sistema inmune

Se han descrito varias acciones de la P4 sobre la respuesta inmune, entre ellas inhibe la activación y la proliferación linfocitaria, aumenta la apoptosis de los LT y LB, inhibe la generación y la actividad de células NK, induce la producción del factor PIBF, la proteína endometrial asociada a progesterona 14 (PP14), también denominada Glicodelina A y la Galectina 1 (Gal-1), inhibe la producción de anticuerpos, favorece la supervivencia de injertos y reduce las citoquinas de los Th1²⁵.

Acción indirecta de la P4 sobre los LB

El PIBF es una proteína inmunomoduladora por medio de la cual la P4 ejerce varios de sus efectos inmunológicos en diferentes células de alta proliferación, las que incluyen desde células embrionarias hasta células tumorales. El PIBF ocasiona un incremento en la síntesis de anticuerpos asimétricos y citoquinas de los LTh2 como las Interleucinas 4, 6 y 10, así como una disminución en la actividad citotóxica de las células NK y en la producción de citoquinas de los LTh1 (como el TNF α e IL-12) (Figura 3). Lo anterior provoca una reducción en la relación LTh1/LTh2, que es característica en un embarazo sano, lo que tiene como consecuencia

una disminución en la inmunidad celular. Estos mecanismos inmunomoduladores tienen como resultado una evasión del sistema inmune de la madre por parte del feto para que el embarazo llegue a término.

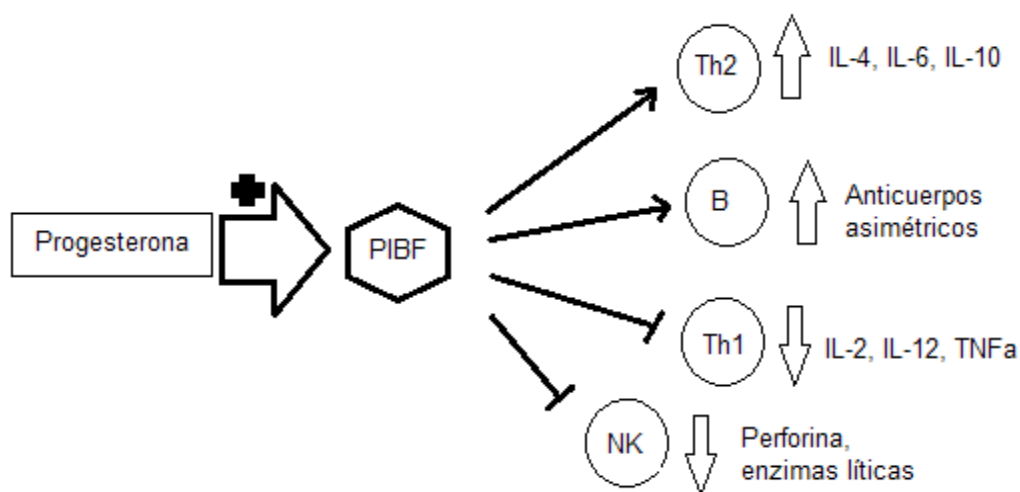
Durante un embarazo normal, la interacción de la P4 con el RP presente en los LT, la placenta y el útero, tiene como resultado la secreción de PIBF; su concentración sérica se incrementa continuamente hasta la semana 37 de gestación y hay un marcado descenso al término del embarazo. La concentración del PIBF en el suero de mujeres con 24 y 33 semanas de gestación de un embarazo de alto riesgo (59 ng/mL) es significativamente menor que la concentración en el suero de mujeres con embarazo normal (272 ng/mL), lo que sugiere que el PIBF es una molécula de crucial importancia para el mantenimiento del embarazo.

El PIBF impide la síntesis de la prostaglandina F 2α (PGF 2α), al inhibir a la fosfolipasa A2 (PLA2), que es la enzima que cataliza la liberación del ácido araquidónico (AA) de los fosfolípidos de membrana, el que es posteriormente convertido a prostaglandinas por la enzima ciclooxigenasa 2 (COX-2). Al inhibirse la PGF 2α se reduce la producción de IL-12 y la actividad citotóxica de las células NK^{26,27}.

IV- Relevancia sobre el embarazo

El embarazo es una condición única que garantiza el desarrollo de un organismo independiente, con un perfil antigénico diferente al de la madre. El proceso de implantación se controla por la integración de mecanismos promovidos por los diferentes tipos celulares presentes en la interfase materno-fetal, que incluyen las células del trofoblasto, las células deciduales y los LT. Inmediatamente después de la implantación, el estradiol y la P4 aumentan debido a la producción y secreción generada por el cuerpo lúteo, promoviendo cambios en el endotelio uterino, y así permitir la correcta interacción entre blastocistos, asegurando la implantación. Luego, las células trofoblásticas segregan

Figura 3. Efectos inmunomoduladores del PIBF.



► PIBF; factor de bloqueo inducido por progesterona

la hCG, una hormona glicoprotéica, que estimula al cuerpo lúteo para continuar con la producción y secreción de E2 y P4 hasta que la placenta madure y las produzca por sí sola¹. El hecho de que el sistema inmune materno tenga que adaptarse sugiere dos desafíos, por un lado, no rechazar al feto, y por el otro defender a ambos contra agentes microbianos.

Se estima que además de las funciones clásicas y conocidas por los LB, como productora de Igs o como CPA, desarrollan también una importante función en cuanto a la tolerancia inmunológica, en este caso en el embarazo²⁸. En particular, la P4 contribuye de forma preponderante e integral en funciones de tolerancia inmunológica que permiten la supervivencia del feto al evitar el rechazo de la placenta a través de la regulación del reconocimiento de antígenos del complejo CMH paternos, la polaridad de los LT efectoros, la sensibilidad de las CPA y suprimiendo la actividad de los macrófagos. El efecto dual de la P4 en su mecanismo de acción incrementa la posibilidad de su asociación en las diferentes vías y mecanismos de señalización, para direccionar el fenotipo LTh2 durante el embarazo y mantener el efecto inmunosupresor a lo largo de la gestación. Algunos reportes han mostrado que además de los linajes LTh1 y LTh2, existe el subtipo poblacional LTh17. Las células Th17, así como las células de cito- y sincitiotrofoblasto secretan IL-17, una citoquina pro-inflamatoria que se encuentra involucrada en procesos de neovascularización, en la producción de moléculas pro-angiogénicas y en el proceso invasor del trofoblasto. En general, la producción de células Th17 es determinada por la asociación de TGF- β 1 e IL-6 y en menor grado por IL-23. Su diferenciación depende de la activación del factor de transcripción STAT-3 por acción de IL-6 o IL-23, mientras que su producción es inhibida por IL-4, IL-13 e IL-25. Estas observaciones abren importantes fuentes de investigación del efecto de la P4 en la regulación de esta subpoblación y en la producción de IL-17 de una forma autócrina o parácrina por las células del trofoblasto o las deciduales. Cabe mencionar, que las células del trofoblasto expresan además de IL-17 otras citoquinas tales como IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, el interferón gamma (IFN- γ), el TNF- α y el factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF). 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, estos hallazgos sugieren que la secreción de citoquinas no es regulada correctamente por la P4²⁹.

Por otro lado, se correlaciona a los LBreg con el embarazo debido a que se cree que podría usarse como vía terapéutica con el fin de evitar la pérdida natural del embarazo³⁰.

Basado en diferentes estudios, algunos autores propusieron que la hormona hCG conduciría a la expansión de IL10 producida por los LBreg en mujeres con embarazo normal, controlando así la activación inmune indeseada que podría poner en riesgo el bienestar del embarazo. De hecho, las mujeres con embarazos normales, pero no aquellas que sufren abortos espontáneos, fueron capaces de suprimir la

producción de TNF- α , citoquina pro-inflamatoria producida por los LT activados¹. Se realizaron experimentos para confirmar la acción de hCG como inductora de LB al fenotipo CD19+CD24hiCD27+IL10+ (fenotipo secretor IL-10) y los resultados obtenidos fueron que, la hCG es capaz de inducir al cambio de fenotipo de LB e incrementar la secreción de IL-10 por parte de las células B, efecto que no se observa con P4, E2 ni con la combinación de ambas³¹.

Otros estudios demostraron que las células B no solo participan favorablemente en el embarazo a través de la producción de IL-10, sino que, además, producen PIBF1 en el espacio coriódécidual en la etapa tardía del embarazo, la expresión de PIBF1 por parte de las células B es inducida por IL-33. El trabajo de parto fuera de término está asociado a la disminución de la expresión en la cadena α del receptor IL-33 en linfocitos B del espacio coriódécidual y a bajos niveles de PIBF1 durante la etapa tardía del embarazo. Estos resultados definirían la vital importancia de la cascada reguladora que implica a IL-33, células B de la decidua y a PIBF1 en resguardar al embarazo para llegar a término.

Se concluye que los LB constituyen un 10-30% del total de los linfocitos circulantes. Reconocen específicamente a los antígenos mediante el BCR. Se sabe que los LB expresan RE y RP^{2,25} y son un fuerte indicio de la estrecha relación que existe entre los sistemas endócrino e inmune. El estudio de la regulación de las células B por E2 y P4 ha permitido conocer mejor el comportamiento de ciertas enfermedades autoinmunes, apostando así, al desarrollo de nuevas herramientas terapéuticas, que podrían permitir la regulación de los LB, como un blanco terapéutico.

La P4 inhibe la activación y la proliferación linfocitaria, entre otras cosas, regulando el funcionamiento de PIBF1. Esta inmunomodulación es clave para el desarrollo de un embarazo normal, en el que existe una evasión del sistema inmune de la madre por parte del feto para que el embarazo llegue a término.

Referencias bibliográficas

1. Muzzio D, Zygmunt M, Jensen F. The role of pregnancy-associated hormones in the development and function of regulatory B cells. *Front Endocrinol.* 2014; 5:39.
2. Bommer I, Muzzio DO, Zygmunt M, Jensen F. Progesterone and estradiol exert an inhibitory effect on the production of anti-inflammatory cytokine IL-10 by activated MZ B cells. *J Reprod Immunol.* 2016; 116:113-6.
3. Gleicher N, Barad DH. Gender as risk factor for autoimmune diseases. *J Autoimmun.* 2007; 28(1):1-6.
4. Eiguchi K, Soneira S. Psychoneuroimmunoendocrinology in autoimmune diseases [sle]. *Archivos de alergia e inmunología clínica.* 2002; 33:(1).
5. Hughes GC, Choubey D. Modulation of autoimmune rheumatic diseases by oestrogen and progesterone. *Nat Rev Rheumatol.* 2014; 10(12):740-51.
6. Gómez-Chang E, Larrea F, Martínez-Montes F. Vías de señalización asociadas a la esteroideogénesis. *Tip Re-*

- vista Especializada en Ciencias. 2012;15(1):24-36.
7. Kincade PW, Medina KL, Payne KJ, Rossi MI, Tudor KS, Yamashita Y, Kouro T. Early B-lymphocyte precursors and their regulation by sex steroids. *Immunol Rev.* 2000; 175:128-37.
 8. Matthews J, Gustafsson JA. *Mol Interv.* 2003; 3(5):281-92.
 9. Lanari C, Wargon V, Rojas P, Molinolo AA. Antiprogestins in breast cancer treatment: are we ready? *Endocrine Related Cancer.* 2012; 19(3):R35-50.
 10. Huber JC, Ott J. The dialectic role of progesterone. *Maturitas.* 2009; 62(4):326-9.
 11. Richer JK, Jacobsen BM, Manning NG, Abel MG, Wolf DM, Horwitz KB. Differential gene regulation by the two progesterone receptor isoforms in human breast cancer cells. *J Biol Chem.* 2002; 277(7):5209-18.
 12. Ballaré C, Uhrig M, Bechtold T, Sancho E, Di Domenico M, Migliaccio A et al. Two domains of the progesterone receptor interact with the estrogen receptor and are required for progesterone activation of the c-Src/Erk pathway in mammalian cells. *Mol Cell Biol.* 2003; 23(6):1994-2008.
 13. Gutiérrez-Rodríguez A, Camacho-Arroyo I. Role of progesterone-induced blocking factor (PIBF) in pregnancy and cancer. *TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas.* 2016; 19(2):109-115.
 14. A, Bernardi. *Immune Regulation by Selective Estrogen Receptor Modulators.* Department of Rheumatology and Inflammation Research Institute of Medicine Sahlgrenska Academy at University of Gothenburg. 2015.
 15. R, Gamberale. *Ontogenia B: el delicado equilibrio entre la diversidad y la autoinmunidad.* *Revista Química Viva.* 2004; 3:84-95.
 16. Abbas AK, Litchman AH, Pillai S. *Inmunología Celular y Molecular.* 8ª Ed: El sevier; 2015.
 17. Male D, Brostoff J, Roth DB, Roitt IM. *Inmunología.* 8ª Ed; El sevier, 2013.
 18. Bosch X, Ramos-Casals M, Khamashta MA. *Understanding B Cell Biology- Drugs Targeting B-Cells in Autoimmune Diseases.* Springer, 2014.
 19. Beissert S, Schwarz A, Schwarz T. *Regulatory T Cells.* *Journal of Investigative Dermatology.* 2006;126: 15-24.
 20. Bio Rad laboratories, inc. *An overview of b cells – from discovery to therapy.* Mini Review, 2016.
 21. Rosser EC, Mauri C. *Regulatory B cells: origin, phenotype, and function.* *Immunity.* 2015; 42(4):607-12.
 22. Khan D, Ahmed SA. *The Immune System Is a Natural Target for Estrogen Action: Opposing Effects of Estrogen in Two Prototypical Autoimmune Diseases.* *Front Immunol.* 2015; 6:1-8.
 23. RI, Barañao. *Hormonas sexuales y respuesta inmunológica.* *Bio review.* 2009; 13(8):24-44.
 24. Szekeres-Bartho J, Polgar B. PIBF: the double edged sword. *Pregnancy and tumor.* *Am J Reprod Immunol.* 2010; 64(2):77-86.
 25. Szekeres-Bartho J, Halasz M, Palkovics T. *Progesterone in pregnancy; receptor-ligand interaction and signaling pathways.* *J Reprod Immunol.* 2009; 83(1-2):60-4.
 26. Fettke F, Schumacher A, Canellada A, Toledo N, Beke-redjian-Ding I, Bondt A et al. *Maternal and Fetal Mechanisms of B Cell Regulation during Pregnancy: Human Chorionic Gonadotropin Stimulates B Cells to Produce IL-10 While Alpha-Fetoprotein Drives Them into Apoptosis.* *Front Immunol.* 2016; 7:495.
 27. Barrera D, Avila E, Díaz L. *Immunological role of progesterone in the maintenance of pregnancy.* *Rev Invest Clin.* 2007; 59(2):139-45.
 28. Fettke F, Schumacher A, Costa SD, Zenclussen AC. *B Cells: The Old New Players in Reproductive Immunology.* *Front Immunol.* 2014; 5:285.
 29. Ghaebi M, Nouri M, Ghasemzadeh A, Farzadi L, Jadidi-Niaragh F, Ahmadi M, Yousefi M. *Immune regulatory network in successful pregnancy and reproductive failures.* *Biomed Pharmacother.* 2017; 88:61-73.
 30. Fettke F, Schumacher A, Costa SD, Zenclussen AC. *B cells: the old new player in reproductive immunology.* *Front Immunol.* 2014; 5:285.
 31. Ghaebi M, Nouri M, Ghasemzadeh A, Farzadi L, Jadidi-Niaragh F, Ahmadi M et al. *Immune regulatory network in successful pregnancy and reproductive failures.* *Biomed Pharmacother.* 2017; 88:61-73.