

Modulación de la respuesta inmunológica durante el embarazo

Immunologic response modulation during pregnancy

Oscar Amado Armenta Martínez,^I Natalia Espinosa Villaseñor,^{II} José Carlos Arroyo Kuribreña,^{III} Elena Soto Vega^{IV}

^IMédico pasante. Facultad de Medicina. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. México.

^{II}Médico pasante del Servicio Social. Facultad de Medicina. Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla. México.

^{III}Médico Especialista. Hospital Universitario de Puebla. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. México.

^{IV}Catedrático-Investigador. Ciencias de la Salud. Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla. México.

RESUMEN

El sistema inmunológico está capacitado para reconocer lo propio y lo no propio, por el cual, la pregunta ¿por qué el feto no es rechazado?, ha causado curiosidad. Actualmente se sabe que durante el embarazo existen modificaciones fisiológicas tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa que le permiten al feto desarrollarse sin ser agredido por la respuesta inmune de la madre y al mismo tiempo le permiten a la madre continuar protegida contra los invasores del medio. Estos cambios que se manifiestan en el sistema inmune son consecuencia de las variaciones hormonales asociadas a la gestación, como consecuencia las células del sistema inmune y la liberación de citocinas es diferente en cada trimestre del embarazo, además también ahora se sabe que la participación de estas citocinas son esenciales en la implantación del feto, así como en los procesos patológicos asociados al embarazo como preeclampsia y abortos espontáneos.

Palabras clave: Inmunidad, embarazo, citocinas, linfocitos, anticuerpos.

ABSTRACT

Immunologic system is able to recognize the own and the non-own, therefore the curious question: Why the fetus is not rejected? Nowadays, it is known that during pregnancy there are physiological modifications about the innate immunity as in the adaptive one allowing fetus to develop without any aggression by the immune response of the mother against the environment aggressors. These changes manifesting in the immunologic system are consequences of hormonal variations associated with pregnancy due to the immunologic system cells and the release of cytokines is different in each trimester of pregnancy, now it is possible to know that the involvement of these cytokines is essential in the implantation of fetus, as well as in pathological processes associated with pregnancy including the pre-eclampsia and the spontaneous abortions.

Key words: Immunity, pregnancy, cytokines, lymphocytes, antibodies.

INTRODUCCIÓN

El sistema inmune está preparado para reconocer lo propio y destruir lo ajeno, por lo que el embarazo resulta un proceso paradójico desde el punto de vista inmunológico; se han postulado diversas teorías para explicar cómo evade el rechazo por el sistema inmune de la madre, la primera teoría fue propuesta por *Little* en 1924, en la que se proponía que el feto no presentaba ninguna característica que lo hiciera un ser suficientemente diferente a la madre como para ser rechazado. En 1953, *Billingham* y *Medawar* plantean que existe una separación anatómica entre el feto y la madre, proponen al útero como un sitio inmunológicamente privilegiado. Además plantean que los antígenos fetales que generan rechazo se expresan escasamente en el embarazo, al mismo tiempo se plantea por primera vez el concepto de tolerancia inmunológica en el embarazo. Actualmente se sabe que las ideas de *Billingham* y *Medawar* sobre el embarazo son parcialmente correctas, ya que la circulación sanguínea entre la madre y el feto está separada por la placenta y los antígenos que se involucran en el rechazo al tejido se desarrollan gradualmente durante el embarazo.¹

El feto desde el punto de vista inmunológico puede considerarse como un semialoinjerto, ya que es el resultado de la recombinación genética de sus padres, por lo que debería de seguir las leyes de rechazo inmunológico, sin embargo durante el embarazo se crean mecanismos de tolerancia que le permiten al embrión desarrollarse en el útero, existen estudios que muestran que la pérdida de esta tolerancia inmunológica se asocia con abortos espontáneos, preeclampsia, eclampsia, entre otras patologías del embarazo.² Gran parte de los conocimientos sobre la participación del sistema inmune en el embarazo, se han obtenido de las mujeres con padecimientos autoinmunes, en las que existen modificaciones en el curso de la enfermedad durante el embarazo, por ejemplo, las mujeres con artritis reumatoide presentan una mejoría clínica, mientras que, aquellas con lupus eritematoso sistémico la enfermedad se exacerba, estos datos son una clara muestra de que el embarazo modifica el sistema inmune³ y en este proceso

intervienen múltiples factores que modulan la respuesta inmune innata y adaptativa de la madre (tabla 1).

Tabla 1. Principales cambios en diferentes componentes del sistema inmune durante el embarazo

Componentes del sistema inmune	Mujer embarazada
Neutrófilos	Muestran una disminución en su quimiotaxis, en la adherencia, así como en la producción de los productos reactivos del oxígeno.
Macrófagos	Favorecen el perfil de citocinas Th2, tienen un papel fundamental en la protección contra las infecciones uterinas.
Células asesinas naturales	Cooperan con el trofoblasto extravascular, inician el remodelado vascular para formar arterias espirales.
Células dendríticas	Conforma el 1 a 2 % de la población leucocitaria decidual, incrementos en los niveles de esta población se asocia con patologías como HELPP.
Citocinas	Cambio a perfil Th2 durante el 1er trimestre.
Complemento	Existe incremento de anafilotoxinas C3a, C4a, C5a y permanece constante a lo largo de la gestación.
Péptidos antimicrobianos	Son sintetizados por células de la placenta y del trofoblasto. Durante el último trimestre son sintetizadas por células de la decidua y del epitelio amniótico.
Linfocitos T	Aumento población periférica linfocitos en el primer trimestre y disminución durante el tercer trimestre.
Linfocito B	Disminución de niveles periféricos en 1er y 3er trimestres.

INMUNIDAD INNATA Y EMBARAZO

La respuesta inmune innata es una respuesta rápida, no específica, compuesta de barreras mecánicas, mucosas y células productoras de citocinas y quimiocinas. La inmunidad innata actúan organizadamente hasta la activación de la inmunidad adaptativa.

El feto es protegido de forma intrauterina por diferentes barreras mecánicas, como la placenta, el saco vitelino y el moco cervical, este último debido a su gran viscosidad y su alto contenido de péptidos antimicrobianos. Se ha descrito que las células amnióticas producen b-defensinas con actividad antimicrobiana, además de que el líquido amniótico tiene propiedad bacteriostática.⁴

Alrededor de 40 % de las células deciduales son células de la inmunidad innata, una proporción considerable, tomando en cuenta que el útero no es un órgano linfode.⁵

Células de la inmunidad innata

Durante un embarazo normal la decidua está poblada por una gran variedad de leucocitos, en su gran mayoría pertenecientes a la inmunidad innata (neutrófilos, macrófagos, células asesinas naturales y células dendríticas), son células que cumplen múltiples funciones como la fagocitosis, producción de citocinas, producción metabolitos del oxígeno (óxido nítrico (ON), anión superóxido, entre otros), quimiotaxis, liberación de prostaglandinas, proteínas de fase aguda y péptidos antimicrobianos.

En el embarazo se han encontrado modificaciones en estas células, por ejemplo, los neutrófilos tienen una disminución en la quimiotaxis, así como en la adherencia y liberación de metabolitos del oxígeno. *Kindzelskii* y otros demostraron que en los neutrófilos obtenidos de mujeres embarazadas se activan pasos reguladores del metabolismo de NADPH⁺ y la glucosa-6-fosfato, estos cambios están asociados con modificaciones en el citoesqueleto cuya finalidad es reducir la liberación de metabolitos del oxígeno de las células maternas.⁶

Los macrófagos son una población normal en el útero, que se modifica durante los ciclos menstruales, son más abundantes durante la fase lútea que en la secretoria. Durante el embarazo esta población celular se localiza en la decidua, produciendo citocinas con perfil TH2 (IL-10, TNF- α , IL-1B), prostaglandinas, factores de crecimiento y estimuladores de colonias además de tener un papel importante contra las infecciones durante el proceso de implantación de la placenta. Se han identificado dos poblaciones de macrófagos deciduales, CD14⁺ CD68⁺ y CD14⁻ CD68⁺, los macrófagos CD14⁻ tienen una menor actividad fagocítica y no producen citocinas como TGF- β y TNF- α las cuales funcionan como reguladoras durante la invasión trofoblástica.⁷ Los macrófagos persisten durante toda la gestación, sus funciones son inciertas pero podrían estar asociados con la presentación de antígenos a linfocitos T, fagocitosis de bacterias y restos celulares que se producen durante la implantación, entre otras.⁸ *Heikkien* y otros demostraron que al término del embarazo los macrófagos tienen bajos niveles de moléculas coestimuladoras de células T (CD80/CD86) y expresan indolamina 2,3-dioxigenas, por lo que se les ha atribuido un papel en la prevención de las células T maternas.

Las células inmunológicas más abundantes en la interfase materno-fetal son las NK uterinas, que constituyen aproximadamente el 70 % de todas las células inmunológicas presentes en éste tejido,⁵ una de sus funciones es cooperar con el trofoblasto extravascular, así como el inicio del remodelado vascular para formar las arterias espirales, además son las encargadas de destruir mediante mecanismos citotóxicos las células infectadas por virus o las células malignas, asimismo liberan citocinas como el IFN y la IL-4. Sin embargo la población decidual de células NK disminuye durante la segunda mitad del embarazo.

Se piensa que las NK uterinas se reclutan de sangre periférica cuando la IL-5 es secretada por las células estromales del endometrio y difieren de las células NK de sangre periférica, las que se encuentran en el útero no expresan CD16, el receptor FcR y IIIA que se requiere para llevar a cabo la respuesta citotóxica mediada por células dependientes de anticuerpos, estas células NK uterinas son fundamentalmente inmunomoduladoras que citotóxicas, ya que secretan galectina-1 para inducir células dendríticas tolerogénicas.

Un balance inapropiado de células NK reguladoras y citotóxicas podría contribuir a desarrollar preeclampsia o abortos recurrentes.⁵

Las células dendríticas son las células presentadoras de antígenos más eficientes del organismo y son también, las encargadas de activar al linfocito T. Algunos estudios han sugerido que durante un embarazo normal las células dendríticas son alrededor del 1 al 2 % de los leucocitos deciduales; esta población es modificada por los niveles hormonales del embarazo, durante el segundo trimestre existe una disminución de células dendríticas, que puede asociarse con el cambio de fuente de producción de progesterona. Es importante mencionar que en las mujeres con síndrome de HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetopenia) existen incrementos en los niveles de las células dendríticas de la decidua.⁹

Citocinas Th1/Th2

El proceso de implantación y desarrollo del embarazo requiere de un balance perfecto en las señales que participaran en la diferenciación celular, reorganización tisular, así como en la unión del blastocito con el endometrio. Las citocinas liberadas por los leucocitos presentes en la decidua tienen un papel fundamental en este proceso ya que modulan la expresión de las moléculas de adhesión, participan en la liberación de proteasas para remodelar la matriz-extracelular, además de que promueven la invasión y diferenciación del trofoblasto.¹⁰

Se han realizado estudios para conocer cuál es el patrón de citocinas presentes en la interfase materno-fetal en los embarazos normales, se ha considerado que las citocinas Th1 (IL-2, IL-12, INF- γ y TNF- α) favorecedoras de la inmunidad citotóxica, son peligrosas para el desarrollo del embarazo, por ejemplo, un exceso de TNF- α o INF- γ se ha asociado con partos pretérmino; mientras que las citocinas Th2 (IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10) relacionadas con la inmunidad humoral, y se han establecido como protectoras para el desarrollo del feto, esta citocinas participan en la implantación del embrión y el desarrollo de la placenta,¹¹ niveles bajos de IL-4 e IL-10 se han asociado con mujeres que tienen abortos espontáneos recurrentes durante el primer trimestre de embarazo.¹²⁻¹⁵

La IL-10 participa en la inducción de las moléculas de histocompatibilidad HLA-G presentes durante la gestación, y la inhibición de las moléculas de histocompatibilidad clase I y clase II clásica, permitiendo de esta forma que el feto sea inmunotolerado.¹⁶ *Kanellopoulos* y otros demostraron que una prevalencia de respuesta Th1 sobre Th2 se asocia con un incremento en las reabsorciones fetales, fallos en la implantación y mayor incidencia de infecciones.¹⁷

El patrón de citocinas no es constante durante todo el embarazo, las citocinas varían dependiendo el momento del embarazo en que se determinen, manteniéndose un patrón Th2 durante el primer trimestre periodo en el cual se lleva a cabo la implantación del producto, formación de la placenta. Al final del tercer trimestre predomina un patrón de citocinas tipo Th1, algunos autores han considerado que este cambio en el perfil de citocinas a un ambiente inflamatorio es necesario para el inicio del parto.

Actualmente se ha establecido que existe un balance de las citocinas Th1/Th2, el cual es regulado entre otros factores por los niveles hormonales, la pérdida de este equilibrio se asocia con la pérdida fetal, desarrollo de preeclampsia, entre otros problemas.¹⁴ Por lo que debe considerarse que para la evolución normal de un embarazo debe existir un balance entre las citocinas proangiogénicas y antiangiogénicas para generar un ambiente viable para el desarrollo del producto (tabla 2).

Tabla 2. Citocinas características de la respuesta inmune dependiendo del perfil del linfocito T que las libera

Perfil	Citocinas	Induce
Th1	IL-2, IL-12, INF- γ TNF- α	Patrón inflamatorio predominante a finales del 3er trimestre lo cual es necesario para el inicio del parto.
Th2	IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, TNF- α IL-1 β	Inducción de moléculas de histocompatibilidad HLA-G. Colabora en la implantación del producto y formación de la placenta.
Th17	IL-17A, IL-17F, IL-12, IL-21, IL-22, IL-23, TNF- α , IL-6, GM-CSF.	Patrón pro inflamatorio, aún no se han explorado los cambios en los niveles de estas citocinas durante el embarazo.

Sistema del complemento

El sistema del complemento está compuesto por un grupo de proteínas cuyas funciones son potenciar la respuesta inflamatoria, facilitar la fagocitosis y dirigir la lisis de los antígenos extraños, durante su activación se liberan productos bioactivos (C3a, C4a y C5a), los cuales tienen actividad como anafilotoxinas, tienen la capacidad de inducir contracción del músculo liso, incremento de la permeabilidad vascular y actuar como factores quimiotácticos. La producción excesiva de C3a y C5a se ha asociado con enfermedades como sepsis, asma, artritis reumatoide, síndrome respiratorio agudo, daño por isquemia y pérdida de embarazo.

La cuantificación de estas proteínas en el suero de mujeres con embarazos normales ha mostrado que existe un incremento en los niveles de las anafilotoxinas C3a, C4a y C5a, permaneciendo constante a lo largo de toda la gestación¹⁸ por la estimulación de los altos niveles de hormonas esteroideas. Se ha demostrado la presencia de diferentes componentes del complemento en la placenta, se ha propuesto que la función de estas proteínas en este sitio se relaciona con los cambios vasculares. Además se ha relacionado al complemento con algunas patologías del embarazo como es la restricción del crecimiento intra uterino, y el síndrome antifosfolípidos.^{18,19}

Algunas de las funciones de C5a *in utero* se han asociado como inductores potentes de la respuesta inflamatoria y activación de neutrófilos.

El trofoblasto expresa CD46, CD55 y CD59, las cuales son proteínas reguladoras de la activación del complemento, por ejemplo, CD46 y CD55 inhiben la actividad de la C3 convertasa, mientras que la CD59 inhibe la formación del complejo de ataque a la membrana (MAC), lo que protege al feto de las reacciones maternas mediadas por el complemento.²⁰

Péptidos antimicrobianos

Son péptidos que en condiciones normales son expresados por las células epiteliales del tracto genital femenino y tienen una función antibacteriana, antiviral y antifúngica. Existen dos familias principales de péptidos antimicrobianos, las defensinas y las proteínas con motivo WAP. En el embarazo se ha demostrado que las β -defensinas son sintetizadas por las células de la placenta y del trofoblasto;

durante el último trimestre también son sintetizados por células de la decidua y el epitelio amniótico. Otros péptidos antimicrobianos como SLPI (secretory leukocyte peptidase inhibitor) se han asociado con algunas condiciones patológicas del embarazo como es el parto pretérmino y corioamnionitis.²¹

Receptores Toll-like (TLR)

Son una familia de receptores transmembranales, que reconocen patrones moleculares bacterianos conservados evolutivamente y desencadenan la liberación de citocinas y/o quimiocinas que activan la respuesta inmune. Estos receptores son regulados hormonalmente, durante el ciclo menstrual varían los niveles encontrándose una mayor concentración en la fase secretoria comparada con la fase proliferativa.²² Estudios realizados en trofoblastos han identificado receptores TLR-2 y TLR-4 lo que sugiere que los trofoblastos son capaces reconocer y responder contra patógenos a través de estos receptores.²³

COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD

Las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CPH) son aquellas que participan en la activación de la inmunidad adaptativa ya que ellas son las encargadas de la presentación del antígeno a los linfocitos T. El CPH es esencial para el reconocimiento de lo propio y lo no propio en los trasplantes, por lo que su regulación durante la gestación es fundamental para que el producto no sea rechazado. El HLA G es una molécula del CPH clase I no clásica, con un limitado polimorfismo, se expresa selectivamente en las células del citotrofoblasto veloso en la interfase materno-fetal, el HLA-G es una molécula implicada en la tolerancia inmunológica fisiológica como protección del embrión contra los linfocitos T citotóxicos y las células asesinas naturales de la madre, así como la tolerancia en situaciones patológicas como el cáncer.^{24,25}

Existen 7 isoformas del gen HLA-G, 4 codifican a proteínas unidas a membrana (HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4) expresadas en las células del citotrofoblasto extraveloso de la placenta, células epiteliales del amnios, células endoteliales fetales, médula ósea del mesénquima y de las velosidades coriónicas, las otras tres isoformas solubles (HLA-G5, HLA-G6 y HLA-G7) se encuentran expresadas en líquido amniótico, sangre periférica materna y del cordón umbilical.

El trofoblasto extraveloso expresa entre otras moléculas clase I no clásicas HLA-E, -F y -G, que actúan como receptores para células NK, donde estas moléculas actúan como reguladoras de la actividad de las mismas células NK.²⁶

De acuerdo a la mayoría de los reportes, las moléculas clase II se encuentran ausentes en las células trofoblásticas, tanto en ratones como en humanos. Algunas expresiones aberrantes de MHC clase II se han asociado a abortos recurrentes y penfigoide gestacional.²⁷

INMUNIDAD ESPECÍFICA

La inmunidad específica es una respuesta rápida, con memoria inmunológica, mediada por células T y B, las cuales, para su activación requieren de la presentación y procesamiento de los antígenos.

La inmunidad adaptativa se divide en dos áreas, la inmunidad humoral mediada por linfocitos B y la inmunidad celular mediada por los linfocitos T.

Linfocitos T

Los linfocitos T más estudiados en el embarazo son los linfocitos T reguladores, se les ha propuesto como moduladores de la respuesta inmunológica de la madre. Durante el primer trimestre de embarazo existe un incremento de células T reguladoras CD4⁺CD25⁺, se ha propuesto que la función de estas células es la regulación del proceso de implantación. En abortos espontáneos se ha observado una disminución en el número de las células T reguladoras en la decidua comparada con los niveles observados en los embarazos normales.²⁸ En mujeres con preeclampsia se ha demostrado que existe una disminución en los niveles de células T reguladoras.

Mahmoud y otros observaron que durante el 1er. trimestre existe una disminución en los niveles de células B (CD19⁺) y un aumento de los linfocitos T (CD4⁺) y para finales del 3er trimestre ambas subpoblaciones de linfocitos están disminuidas en sangre periférica.²⁹

Existen múltiples estudios con datos sobre la actividad de los linfocitos T en el embarazo pero con resultados contradictorios, algunos autores reportan cambios en las subpoblaciones de linfocitos T periféricos durante el embarazo, y disminución de estas células en el endometrio de las mujeres embarazadas.³⁰

CONCLUSIÓN

En conclusión podemos establecer que las células de la inmunidad innata son de suma importancia para el desarrollo de la decidua y el trofoblasto, así como para la formación de los vasos por los cuales se alimentará el feto, tanto de nutrientes como de oxígeno, y que el papel de estas células es generar un ambiente "inflamatorio" propicio y equilibrado para la unión del blastocisto y posterior invasión del trofoblasto. Este ambiente inflamatorio debe suprimirse una vez que el trofoblasto este implantado. También es importante establecer que no es posible simplificar los cambios en el patrón de citocinas de acuerdo a las diferentes etapas de la gestación. Actualmente se ha establecido que existe un balance de las citocinas Th1/Th2, el cual es regulado entre otros factores por los niveles hormonales y la pérdida de este equilibrio se asocia con pérdida fetal, desarrollo de preeclampsia entre otros problemas.¹⁶ Por lo que debe considerarse que para la evolución normal de un embarazo debe existir un balance entre las citocinas proangiogénicas y antiangiogénicas para generar un ambiente viable para el desarrollo del producto (tabla 2).

Debemos reconocer también la importante participación de la expresión diferencial de las moléculas clase I no clásicas del CPH en el feto durante el embarazo, este es quizá el mecanismo más importante utilizado por el producto para escapar del rechazo inmunológico materno.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Medawar PB. Some immunological and endocrinological problems raised by the evolution of viviparity in vertebrates. *Symp Soc Exp Biol.* 1954; 7:320-38.
2. Aagaard-Tillery KM, Silver R, Dalton J. Immunology of normal pregnancy. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006; 11(5):279-95.
3. Cuéllar-Dávila JA, Reyes-Jaime AM, Muñoz-Valle JF, Vázquez-Del Mercado M. Enfermedades reumáticas y embarazo: manifestaciones clínicas y cambios inmunológicos y moleculares. *Rev Mex Patol Clin.* 2002; 49(1):15-22.
4. Peltier MR. Immunology of term and preterm labor. *Reprod Biol Endocrinology.* 2003; 2(1):122-32.
5. Holtan SG, Creedon DJ, Haluska P, Markovic SN. Cancer and Pregnancy: Parallels in growth, invasion and immune modulation and implications for cancer therapeutic agents. *Mayo Clinic Proc.* 2009; 84(11):985-1000.
6. Kindzelskii AL, Huang JB, Chaiworapongsa T, Fahmy RM, Kim YM, Romero R, et al. Pregnancy alters glucose-6-phosphate dehydrogenase trafficking, cell metabolism, and oxidant release of maternal neutrophils. *J Clin Invest.* 2002; 110(12):1801-11.
7. Smythies LE, Sellers M, Clements RH, Musteller-Barnym M, Meng G, Benjamin WH, et al. Human intestinal macrophages display profound anergy despite avid phagocytic and bacteriological activity. *J Clin Invest.* 2005; 115(15):66-75.
8. Heikkinen J, Mottonen M, Alanen A, Lassila O. Phenotypic characterization of regulatory T cells in the human decidua. *Clin Exp Immunol.* 2004; 136(2):373-8.
9. Darmochwal-Kolarz D, Rolinski J, Tabarkiewicz J, Leszczynska-Gorzela B, Buczkowski J, Wojas K, et al. Myeloid and lymphoid dendritic cells in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Clin Exp Immunol.* 2003; 132(2):339-44.
10. McEwan M, Lins RJ, Munro SK, Vincent ZL, Ponnampalam AP, Mitchell MD. Cytokine regulation during the formation of the fetal-maternal interface: focus on cell-cell adhesion and remodelling of the extra-cellular matrix. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2009; 20(3):241-9.
11. Dealtry G, O'Farrel MK, Fernandez N. The Th2 Cytokine environment of the placenta. *Int Arch Allergy Immunol.* 2000; 123(2):107-19.
12. Bennett WA, Lagoo-Deenadayalan S, Stoppel JA, Barber WH, Hale E, Brackin MN, et al. Cytokine expression by first-trimester human chorionic villi. *Am J Reprod Immunol.* 1998; 40(5):309-18.
13. Casey ML, Cox SM, Word RA, MacDonald PC. Cytokines and infection-induced preterm labour. *Reprod Fertil Dev.* 1990; 2(5):499-509.
14. Yoon BH, Romero R, Yang SH, Jun JK, Kim IO, Choi JH, et al. Interleukin-6 concentrations in umbilical cord plasma are elevated in neonates with white matter

- lesions associated with periventricular leukomalacia. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174(5):1433-40.
15. Challis JR, Lockwood CJ, Myatt L, Norman JE, Strauss JF, Petraglia F. Inflammation and pregnancy. *Reprod Sci.* 2009;16(2):206-15.
16. Hunt JS, Langat DK, McIntire RH, Morales PJ. The role of HLA-G in human pregnancy. *Reprod Biol Endocrinol.* 2006;4(suppl1):s10.
17. Kanellopoulos-Langevin C, Caucheteux SM, Verbeke P, Ojcius DM. Tolerance of the fetus by the maternal immune system: role of inflammatory mediators at the fetomaternal interface. *Reprod Biol Endocrinol.* 2003;2(1):121-9.
18. Richani K, Soto E, Romero R, Espinoza J, Chaiworapongsa T, Nien JK, et al. Normal pregnancy is characterized by systemic activation of the complement system. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005;17(4):239-45.
19. Tincani A, Cavazzana I, Ziglioli T, Lojcono A, De Angelis V, Meroni P. Complement activation and pregnancy failure. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2009;11.
20. Zen M, Ghirardello A, Laccarino L, Tonon M, Campana C, Arienti S, et al. Hormones, immune response and pregnancy in healthy women and SLE patients; *Swiss Med Wkly.* 2010;140(13-14):187-201.
21. King AE, Kelly RW, Sallenave JM, Bocking AD, Challis JR. Innate immune defenses in the human uterus during pregnancy. *Placenta.* 2007;28(11-12):1099-1106.
22. Spencer SJ, Mouihate A, Galic MA, Pittman QJ. Central and peripheral neuroimmune responses: hyporesponsiveness during pregnancy. *J Physiol.* 2008;586(2):399-406.
23. Abrahams VM, Mor G. Toll like receptor and their role in the trophoblast. *Placenta.* 2005; 26(7):504-7.
24. Le Bouteiller P. The role of HLA-G expression in the embryo during implantation. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2004;33(1 Pt 2):s9-12.
25. Alfonso Valdés ME. HLA-G: ¿Molécula inductora de inmunotolerancia? *Rev Cubana de Hematología, inmunología y medicina transfusional.* 2009;25(2):8-17.
26. Parham P. NK Cells and trophoblasts: Partners in Pregnancy. *J Exp Med.* 2004;200(8):951-5.
27. Taglauer ES, Adams WKM, Petroff MG. The hidden maternal-fetal interface: events involving the lymphoid organs in maternal-fetal tolerance. *Int J Dev Biol.* 2010;54(2-3):421-30.
28. Guerin LR, Prins JR, Robertson S. Regulatory T-cells and immune tolerance in pregnancy: a new target for infertility treatment? *Hum Reprod Update.* 2009;15(5):517-35.
29. Mahmoud F, Abul H, Omu A, Al-Rayes, Haines D, Whaley K. Pregnancy-associated changes in peripheral blood lymphocyte subpopulations in Normal Kuwait Women. *Gynecol Obstet Invest.* 2001;52(4):232-6.

30. Veenstra van Nieuwenhoven AL, Heineman MJ, Faas MM. The immunology of successful pregnancy. Hum Reprod Update. 2003;9(4):347-57.

Recibido: 10 de enero de 2011.

Aprobado: 25 de enero de 2011.

Dr. *Oscar Amado Armenta Martínez*. Facultad de Medicina. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. México. Autor para la correspondencia: *Elena Soto Vega*. Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla. México. Correo electrónico: elenasoto_74@yahoo.com