



Mecanismos de tolerancia inmunológica en el embarazo

Stephania Vázquez-Rodríguez,* Patricia Bouchan-Valencia,* Marco Antonio González-Jiménez,* Lidia Yuriria Paredes-Vivas,* Rocío Calixto-González,* Arturo Cébulo-Vázquez†

** Departamento de Biología Celular.

† Subdirección de Investigación Biomédica.

Instituto Nacional de Perinatología

RESUMEN

La tolerancia inmunológica en la interfase materno-fetal es un evento natural por el cual el sistema inmunológico materno no inicia una respuesta contra el antígeno semiallogénico representado por el feto; se ha observado que tanto interacciones celulares como moleculares de los sistemas inmunológicos materno y fetal generan una condición que permite la progresión del embarazo y con ello preservar la subsistencia de la especie. En el presente artículo de revisión se comenta acerca de los mecanismos inmunológicos que tienen un papel importante durante el mantenimiento del embarazo. La presencia de las células NK uterinas (uNK), la expresión del HLA en la placenta, el papel de los linfocitos T y la función de la enzima IDO (indoleamina 2, 3-dioxigenasa). Se sabe que varios mecanismos intervienen en la tolerancia materno-fetal, los cuales inician desde la concepción y continúan hasta el nacimiento. Por medio del conocimiento de la inmunología del embarazo es posible llegar a entender los procesos de adaptación de la respuesta inmunológica y así desarrollar alternativas para la manipulación de la respuesta inmune (tal como se hace en el campo de la vacunación); con lo que en un futuro se podrá proponer el manejo de la inmunidad aun en el campo de trasplantes de órganos y medicamentos inmunosupresores.

Palabras clave: Tolerancia inmunológica, placenta, células uNK, linfocitos T, indoleamina 2, 3-dioxigenasa, mujer infértil.

ABSTRACT

Immune tolerance in the maternal fetal interface is a natural event whereby the maternal immune system is not responding to the semiallogenic natural antigen represented by the fetus, cellular and molecular interactions by maternal and fetal immune systems provide the condition that allows pregnancy to develop in order to preserve the survival of the species. This review comments about the immunologic mechanisms that play an important role during pregnancy. The presence of uterine NK cells (NKu), the expression of HLA in placenta, the role of T lymphocytes and the function of the IDO enzyme (indoleamine 2, 3 dioxxygenase). It is known that several mechanisms are involved in maternal-fetal tolerance, which begins from the moment of conception and continues until birth. Through the knowledge of immunology of pregnancy it is possible to understand the adaptation processes of the immune response, and create alternatives for manipulation of the immune response (as done in vaccination), that in the future may allow management of immunity to facilitate treatment in the field of organ transplantation and immunosuppressive drugs.

Key words: Immunological tolerance, placenta, uterine NK cells, T lymphocytes, indoleamine 2, 3-dioxxygenase, infertile woman.

INTRODUCCIÓN

Durante los años 1957 y 1960, Macfarlane Burnet y Peter Brian Medawar desarrollaron el concepto de tolerancia inmunológica, referida así a la ausencia de

respuesta inmunitaria contra un antígeno en la vida adulta, derivada de la exposición antigénica en etapa fetal-neonatal.¹ Así mismo, Medawar fue el primero en observar que el feto en términos inmunológicos tiene la misma condición que la de un injerto semiallogénico;²⁻⁴ además, propuso que la razón por la cual

no se genera una respuesta contra el feto es debido a que la placenta representa una barrera funcional y anatómica que aísla al feto de las respuestas inmunes maternas;⁵ sin embargo Owen, en 1945, realizó una observación que dificultaba aceptar la hipótesis de la barrera funcional placentaria como causa de la tolerancia inmunológica, y observó el caso de un paciente con quimerismo eritrocítico; el estudio del caso le sugirió que debía existir paso transplacentario de células maternas al feto.¹ No sólo eritrocitos pueden ser transferidos de la madre al feto: se ha reportado la persistencia de linfocitos alogénicos en el huésped, lo cual se conoce como microquimerismo hematopoyético.^{5,6} Actualmente se acepta que la separación anatómica materno-fetal no limita el paso de células maternas al feto o viceversa; se ha observado la presencia de células maternas de varias estirpes en sangre del neonato y en tejidos fetales y neonatales (hígado, bazo y médula ósea, entre otras); estas células colonizan los tejidos fetales y pueden sobrevivir hasta 27 años después del nacimiento.²⁻⁵

Estudios recientes han sugerido que la tolerancia inmunológica del embarazo es mantenida por una serie de mecanismos que incluyen factores fetales, maternos y placentarios; por ejemplo, la pobre expresión de moléculas clase I del complejo principal de histocompatibilidad (MHC-CI) sobre células del trofoblasto, la inhibición de las respuestas citotóxicas de células Natural Killer especializadas del útero (uNK) y la expresión de un perfil de citocinas característico de células T-cooperadoras de tipo 2 (Th2).²⁻⁷

Los mecanismos relacionados con la tolerancia inmunológica del embarazo comprenden una secuencia sincronizada de eventos que se inicia desde la concepción y fertilización para dar lugar a la implantación y progresa hasta alcanzar un embarazo a término exitoso.⁷ A continuación se comentarán algunos aspectos relevantes que indican la participación de mecanismos de la tolerancia inmunológica desde la concepción y hasta el término del embarazo.

Concepción y fertilización

Esta fase se inicia con el reconocimiento y fusión de dos células haploides que darán origen a un organismo heterocigoto. En el proceso de reconocimiento y fusión intervienen varias proteínas, desde aquellas que participan en los procesos de quimiotaxis hasta las que participan propiamente en el reconocimiento; tales proteínas

en conjunto permiten la adhesión celular y la fusión del espermatozoide y el huevo; se ha reportado que las moléculas de clase II del complejo principal de histocompatibilidad (MHC-CII) son necesarias para tal adhesión y fusión celular; estas moléculas están localizadas en la parte posterior de la cabeza del espermatozoide y sus ligandos (CD4/p56Lck) son expresadas en la membrana plasmática del óvulo⁷ (*Figura 1*); tanto las moléculas MHC como las CD4 son proteínas involucradas en procesos fundamentales de reconocimiento en células de estirpe inmunológica; específicamente, moléculas del MHC expresadas por células presentadoras de antígeno son elementos fundamentales para el reconocimiento inmune; es interesante que moléculas del MHC hayan sido identificadas en células del trofoblasto durante la fertilización y la implantación. Específicamente, MHC-CIb es expresado en los oocitos secundarios y embriones en los estadios de preimplantación y desarrollo temprano de la placenta;⁸⁻¹⁰ sin embargo, hasta el momento se desconoce la función que cumplen en estas células.

Implantación

La implantación comienza a partir de la activación del cigoto, seguida de divisiones mitóticas que ocurren en la trompa de Falopio;^{11,12} en algunas especies la activación es dependiente de óxido nítrico;¹⁰ estudios recientes han sugerido que la implantación del cigoto se debe a factores de crecimiento como el de tipo insulina (IGF) (*Figura 1*), apoyando el desarrollo del blastocisto y del embrión; como tales factores de crecimiento son también reguladores de la activación de células de estirpe inmunológica se propone que en la implantación el sistema inmune regula el proceso de manera hasta ahora no completamente entendida.¹³ Por otro lado, se sabe que el líquido del blastocelo posee propiedades bactericidas.¹⁴ La implantación es el momento cuando el blastocisto invade el endometrio y el trofoblasto se agranda fagocitando por completo la capa epitelial que colinda con él y desarrollándose el sincitio; como se recordará, la fagocitosis es una función básica expresada por muchas de las células constituyentes de la respuesta innata inmunológica; la fagocitosis en este momento de la implantación debe estar estrechamente regulada para evitar el daño pero ser suficiente para la integración del tejido semialogénico.^{14,15} La implantación no parece ser la única función dependiente de fagocitosis; la nutrición del embrión se lleva a cabo a través de la fagocitosis

de células del epitelio y células deciduales adyacentes (nutrición histiotrofa); posteriormente, cuando la sangre materna invade los espacios lacunares de las células del trofoblasto, éstas fagocitan activamente grandes cantidades de células sanguíneas (nutrición hematotrofa);¹⁶ estas observaciones permiten sugerir que la función de naturaleza inmunológica innata que primero participa en la relación materno-embrionaria es la fagocitosis y que debe estar estrechamente regulada para lograr las condiciones de implantación y nutrición suficientes que mantengan el embarazo, sin dañar al sistema hospedero (esto es la madre que apoyará la presencia, crecimiento y desarrollo del implante semialogénico) (Figura 1).

Interacción materno-fetal

La placentación en mamíferos constituye el área principal para la interfase materno-fetal. La placenta tiene dos áreas que corresponden a componentes principalmente fetales o maternos; la porción fetal está representada por el corion frondoso y la materna por la decidua basal,³ además de que una estrecha interacción materno-fetal se da en el árbol veloso placentario ya que es ahí donde la sangre materna (proveniente de las arterias espirales) tiene contacto directo con las células fetales; de hecho, tales células

del trofoblasto están situadas en los ápices de las vellosidades contiguas a la decidua, donde también se encuentran varios tipos de células de origen materno potencialmente reactivas al feto; este espacio es en efecto la parte más íntima de la interfase materno-fetal. Por las disposiciones anatómicas arriba mencionadas, se considera al trofoblasto y al citotrofoblasto (Figura 2) (capa de Langhans) como el tejido fetal placentario que establece un contacto más estrecho con la madre; el citotrofoblasto ancla el corion embrionario al endometrio materno y erosiona los capilares del endometrio materno para el desarrollo de la circulación placentaria;^{17,18} estudios recientes han sugerido que las extravellosidades coriónicas del trofoblasto expresan el ligando de Fas (FasL, CD95L), miembro de la familia TNF que también está altamente expresado en linfocitos activados, CD95L, promueve la muerte celular por apoptosis de los linfocitos activados entonces generando la tolerancia inmunológica.⁹ Se han elaborado hipótesis de que la actividad fagocítica, complemento y la función de NKs, entre otras, garantizan la protección local en la interfase materno-fetal, mientras que las respuestas del sistema inmune adaptativo (activación de células T y B) generan la condición de tolerancia sistémica para evitar el rechazo del feto.^{9,10}

Células NKs

Estudios recientes muestran que células del trofoblasto humano expresan moléculas no polimórficas

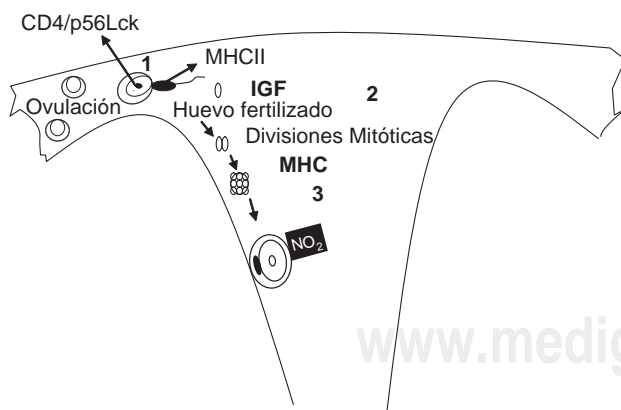


Figura 1. Fecundación e implantación; 1. La fusión del óvulo y el espermatozoide depende de las moléculas clase II del complejo principal de histocompatibilidad (MHC CII) y CD4/p56Lck. 2. En la implantación del cigoto, las divisiones mitóticas y la activación del cigoto intervienen factores de crecimiento como el tipo insulina (IGF), además las moléculas MHC han sido identificadas en células del trofoblasto durante la fertilización e implantación. 3. La activación del cigoto se lleva a cabo por NO₂.

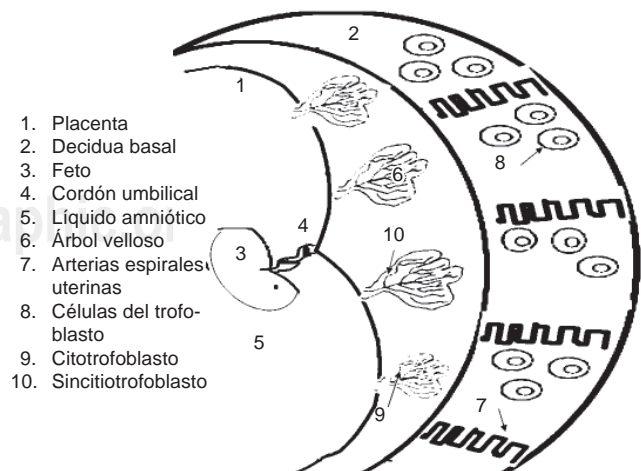


Figura 2. Esquema de la placenta humana.

MHC-CIb como HLA-G y HLA-E; como veremos, estas moléculas interactúan con sus ligandos específicos expresados por linfocitos uterinos NK (uNK) inhibiendo su capacidad para inducir lisis celular.^{9,18} Se ha reportado que las NKs deciduales liberan IL-8 y quimiocinas como IP-10 que se unen a sus receptores específicos expresados por células del trofoblasto, promoviendo su invasión hacia las arterias espirales, por lo cual la presencia de uNKs parece ser decisiva como promotora de la invasión trofoblástica a la decidua uterina, además de que las células NK deciduales producen factores angiogénicos como el factor de crecimiento del endotelio vascular o el factor de crecimiento de placenta (VEGF y PlGF respectivamente), los cuales inducen el desarrollo vascular a través de la proliferación de células endoteliales; tal condición permite el establecimiento de la circulación placentaria.

Se ha reportado que la presencia de células uNK en la decidua se debe a: 1) El "homing" a la mucosa uterina desde la sangre periférica; este mecanismo es dependiente de la interacción específica de moléculas de adhesión al endotelio y 2) La proliferación *in situ* de las células uNK; tal proliferación es dependiente de citocinas.^{18,19}

Aunque hay un gran número de uNKs presente en la decidua, éstas no ejercen su actividad citotóxica contra el feto, esto se explica por la actividad de mecanismos bidireccionales inhibitorios; por ejemplo: las células uNK expresan receptores inhibidores como KIR2D, KIR2DL4 y KIR tipo lectina (CD94/NKG2A), los cuales se unen a moléculas MHC-CIa y Ib (HLA-C, HLA-E y HLA-G) en el trofoblasto, ocasionando la inhibición en la actividad lítica.²⁰⁻²² Además, las células del trofoblasto y las uNK interactúan a través de ciertos receptores en superficie, por ejemplo NKp44 (CD336) o NKp30 (CD337), ambos expresados por las células del estroma y las células del trofoblasto (NKp44 ligando);¹⁹ estas interacciones inhiben la actividad lítica de células NK (Figura 3).

Expresión del HLA en la placenta

El *human leukocyte antigen* (HLA) es un conjunto de genes implicados tanto en el reconocimiento inmunológico como en la señalización entre células del sistema inmunitario. Las moléculas del MHC-CI están expresadas en la superficie de cada célula nucleada.¹⁹ Recientes estudios han demostrado que

las células del trofoblasto no expresan antígenos I o II clásicos de histocompatibilidad A, B, DR, DQ o DP, pero expresan moléculas HLA clase I no clásicas como HLA-C, HLA-E y HLA-G.^{3,10} Amniocitos, células del citotrofoblasto extravascular, células endoteliales del corión y algunos timocitos expresan moléculas HLA-G^{19,20} y se cree que esta condición modula el desarrollo de la respuesta inmune *in situ*, ya que se ha reportado que la expresión de HLA-G disminuye la actividad de células NK y de linfocitos T citotóxicos,^{21,22} a través de los receptores KIR (*killer cell immunoglobulin-like receptors* por sus siglas en inglés).^{22,23} Los KIR envían señales inhibitorias a las células NK uterinas y se unen a moléculas del MHC Ia y Ib en trofoblasto²³ bloqueando la citotoxicidad por NKs y contribuyendo de esta manera con el desarrollo de la tolerancia inmunológica (Figura 4). Además, se ha reportado la presencia de moléculas solubles de HLA-G1 inmunosupresoras, éstas inducen la apoptosis de las células T CD8 activadas y modulan la proliferación de células T CD4.⁹

Linfocitos T

Los linfocitos T CD4⁺ son los responsables de coordinar la respuesta inmune celular mientras

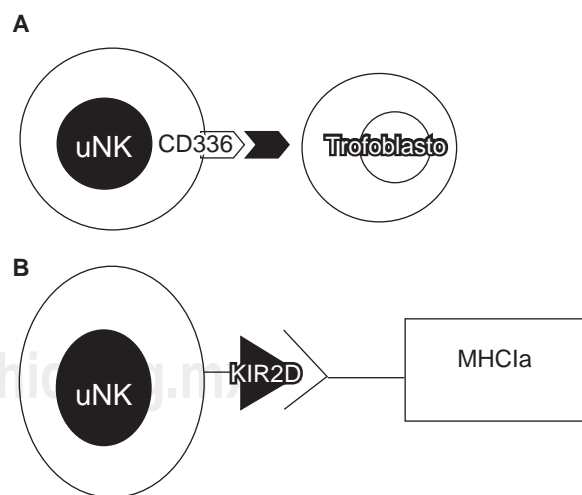


Figura 3. Las moléculas CD336 y KIR2D modulan la actividad de las células NK uterinas (uNK). A) Células de trofoblasto y uNK interactúan a través de las moléculas como NKp44 (CD336) y NKp30 (CD337). B) La capacidad lítica de las NK es inhibida por la presencia de receptores como KIR2D a través de las moléculas MHC CIa y CIb en el trofoblasto.

que células T $CD8^+$ expresan actividad citotóxica;²⁴ los mecanismos que regulan la actividad de estas células son fundamentales para generar la condición de tolerancia inmunológica en el embarazo; específicamente se ha observado que células T con un perfil Th2 (productora de IL-4) o con un fenotipo $CD3^+CD4^+CD25^+foxp3^+$ contribuyen a la progresión normal y/o mantenimiento de la preñez en modelos animales.²³

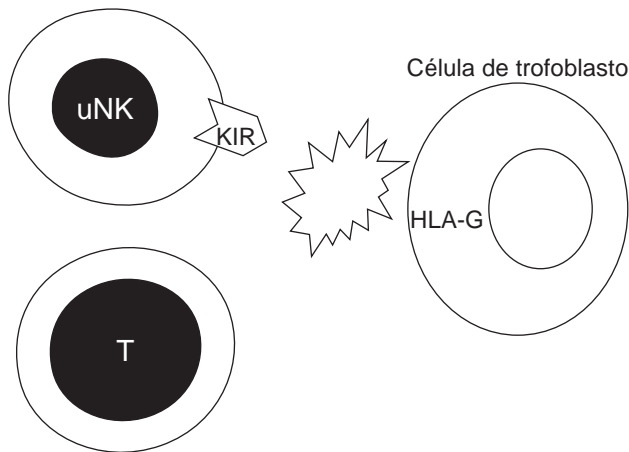


Figura 4. Expresión del HLA-G. La expresión del HLA-G en células del trofoblasto disminuye la actividad de las células NK y bloquea la citotoxicidad de las células T a través del receptor KIR.

Los linfocitos Th pueden sintetizar y liberar citoquinas de tipo 1 ($IFN-\gamma$) o 2 (IL-4).²² Se sabe que en ciertas etapas las citoquinas de tipo 1 pueden ser perjudiciales para el embarazo; se ha observado que en la decidua las citoquinas de tipo 1 inhiben la invasión del trofoblasto; estudios recientes han demostrado que el factor de necrosis tumoral ($TNF-\alpha$) estimula la apoptosis de las células del trofoblasto humano junto con el $IFN-\gamma$ (Figura 5). Se ha reportado que durante el embarazo hay una disminución de citoquinas tipo 1, así como un incremento en la síntesis de citoquinas tipo 2.^{22,25} Varios son los factores que promueven una mayor síntesis de citoquinas tipo 2, por ejemplo: el aumento en la producción de progesterona y estrógeno durante el embarazo, lo que provoca la síntesis preferencial de IL-4 en linfocitos Th (Figura 5).^{13,21}

Se ha reportado que la placenta (células del trofoblasto) expresa moléculas que inhiben la actividad citotóxica de los linfocitos T; por ejemplo, CD95L, el cual es capaz de inducir apoptosis de células T, además de participar en los procesos de renovación celular y eliminación de células tumorales. CD95L limita la proliferación del trofoblasto a través de vías citolíticas por células NK, Th1 y T citotóxicos. De manera interesante, CD95L es expresado por células que delimitan sitios de inmunoprivilegio como el ojo o testículos.^{10,22}

Las células T $CD4^+CD25^+$ (Treg) son linfocitos T involucrados en la prevención de la autoinmunidad

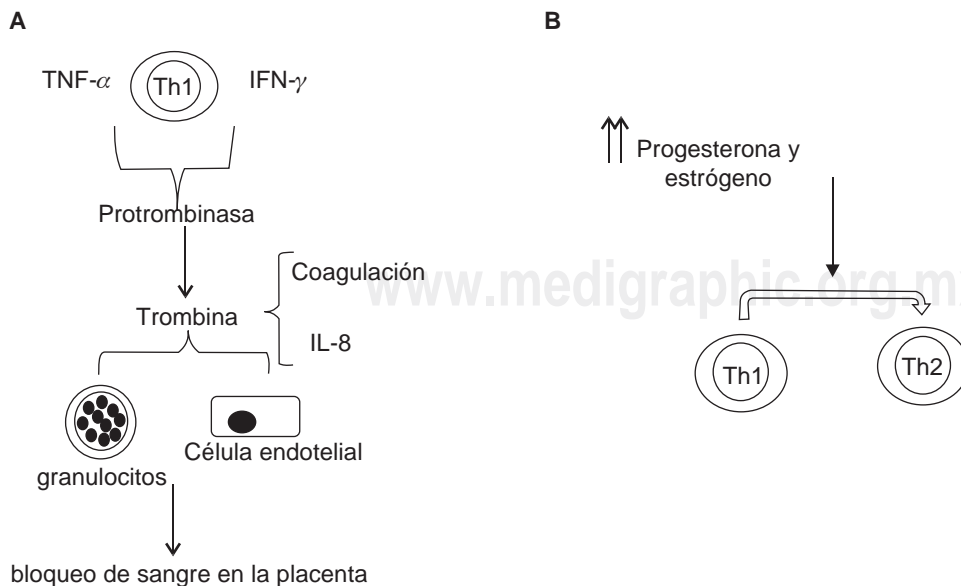


Figura 5. Los linfocitos T apoyan el desarrollo de la tolerancia inmunológica a través de mecanismos que regulan la respuesta inmunológica. A) Las células Th1 que sintetizan $TNF-\alpha$ e $IFN-\gamma$ impiden la invasión del trofoblasto, juntas facilitan la función de la protrombinasa generando trombina que activa granulocitos y células endoteliales, además de bloquear el paso de sangre en la placenta. B) La alta concentración de hormonas (progesterona y estrógeno) en el embarazo desvía la diferenciación de las células Th del fenotipo Th1 al Th2, provocando la inhibición de actividad citotóxica de las células T.

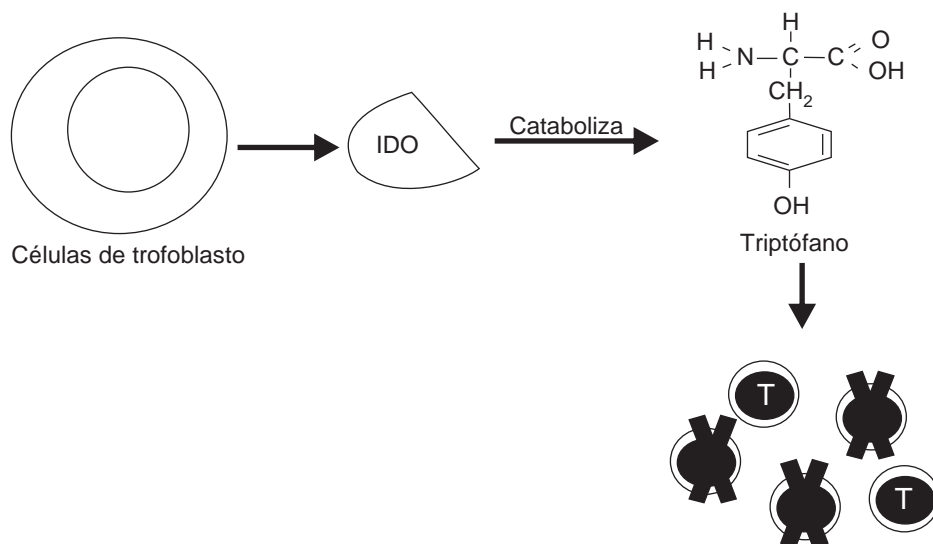


Figura 6. La indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO) en placenta limita la capacidad de proliferación de células T. La IDO es una enzima expresada en células del trofoblasto, durante el embarazo que limita la velocidad del catabolismo del triptófano el cual inhibe la proliferación de las células T.

y se ha observado que durante el embarazo expresan actividad inmunosupresora, manteniendo así la homeostasis del sistema, favoreciendo la tolerancia.^{10,14} Durante el embarazo 20% de los linfocitos en el útero son células T maternas y alrededor de un 1% son T reguladoras;¹⁴ estudios recientes han demostrado que la deficiencia de células Treg en la gestación induce el aborto,⁸ además se ha identificado una población Treg en decidua humana y en sangre periférica de mujeres embarazadas, las cuales van en aumento durante el primer y segundo trimestre de gestación, en comparación con lo observado en mujeres no embarazadas.²⁴ El interés sobre el potencial regulador de los linfocitos Treg ha aumentado gracias a modelos experimentales en ratones que demuestran que el potencial inmunosupresor de estas células podría aprovecharse para mejorar la tolerancia a trasplantes, en tratamientos contra enfermedades autoinmunes o al eliminarlas para potenciar inmunoterapias contra el cáncer.

Indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO)

La IDO es una enzima expresada tanto en células del trofoblasto como en macrófagos,^{24,25} y durante el embarazo el papel de esta enzima es limitar la velocidad del catabolismo del triptófano,⁷ de esta manera evita la inflamación extensa en la placenta, la activación del complemento (incluso en ausencia de anticuerpos) y necrosis hemorrágica en la interfase

materno-fetal. Recientemente, en estudios *in vitro* se ha observado que en humanos y murinos la enzima IDO tiene la capacidad de inhibir la proliferación de células T antígeno-específicas y suprimir las respuestas de células T contra los aloantígenos fetales durante el embarazo (Figura 6). Por otro lado, en ratones la IDO induce la expresión de subconjuntos específicos de células dendríticas (DCs) y de esta manera aumenta el número de células Treg, lo que a su vez estimula la expresión de IDO en células presentadoras de antígenos y resulta en el descenso de los niveles de triptófano; se ha demostrado que el catabolismo del triptófano por IDO genera productos metabólicos que inducen el aborto.^{22,23,25} De nueva cuenta, la función de la IDO apoya el mantenimiento de la tolerancia inmunológica en el embarazo.

CONCLUSIÓN

La inmunología del embarazo es un campo de estudio en el que se incluyen los procesos biológicos que transcurren desde la implantación del óvulo fecundado hasta el momento perinatal posterior al parto. En este artículo de revisión se describieron algunos mecanismos que participan de manera importante en la tolerancia inmunológica materno-fetal. Al parecer, el acoplamiento de los factores celulares y moleculares como la expresión del HLA, la síntesis del IDO, la expresión de citocinas tipo Th1 o Th2, la

actividad inmunosupresora de las Treg y la presencia de las células NK uterinas para el control de inmune son necesarias para que el embarazo progrese exitosamente. Por lo tanto, podemos concluir que hay una serie de mecanismos inmunológicos involucrados en la interfase materno-fetal, que en conjunto participan en el sostén, desarrollo y evolución de un embarazo exitoso y que no es uno el indispensable para generar el estado de tolerancia inmunológica en la gestación.

REFERENCIAS

- Rojas-Espinosa O. Inmunología (de memoria). 2^{da} Edición. México; Editorial Médica Panamericana. 2001: 270-71.
- Veenstra van Nieuwenhoven AL, Heinman MJ, Faas MM. The immunology of successful pregnancy. Hum Reprod Update 2003; 9: 347-57.
- Beer A, Sio J. Placenta as an Immunological Barrier. Biol Reprod 1982; 26: 15-27.
- Abbas AK, Andrew H, Lichtman J. Inmunología celular y molecular. 5^{ta} Edición. España; Elsevier. 2004: 400-3.
- Sarafana S, Coelho R, Neves A, Trindade JC. Aspectos da imunologia da gravidez. Acta Med Port 2007; 20: 355-58.
- Kanellopoulos C, Caucheteux SM, Verbeke P, Ojcius DM. Tolerance of the fetus by the maternal immune system: role of inflammatory mediators at the feto-maternal interface. Reprod Biol Endocrinol 2003; 1: 121-9.
- Stiehler ER, Ochs H, Winkelstein JA. Chapter 11. Immunology of the pregnancy; immunologic disorders in infants and children. 5th Edition. Pennsylvania; Elsevier Saunders. 2004: 273-80.
- Čerkienė Z, Eidukaitė A, Usonienė A. Immune factors in human embryo culture and their significance. Institute of Immunology. Medicina (Kaunas) 2010; 46: 233-9.
- Alikani M. Epithelial cadherin distribution in abnormal human pre-implantation embryos. Hum Reprod 2005; 12: 3369-75.
- Xing L, Qi Z. Pregnancy estrogen drives the changes of T-lymphocyte subsets and cytokines and prolongs the survival of H – Y skin graft in murine model. Chin Med J 2010; 123: 2593-99.
- Carter AM, Enders AC. Comparative aspects of trophoblast development and placentation. Reprod Biol Endocrinol 2004; 2: 1186-90.
- Teklenburg G, Salker M, Molokhia M, Lavery S, Trew G et al. Natural selection of human embryos: decidualizing endometrial stromal cells serve as sensors of embryo quality upon implantation. The Netherlands. PLoS One. 2010; 5: e10258.
- Wegmann TG. Why didn't your mothers reject you? Medical Sciences Building, Edmonton. Can Med Assoc J 1980; 123: 991-3.
- Erlebacher A. Immune surveillance of the maternal/fetal interface: controversies and implications. Trends Endocrinol Metabol 2010; 21: 428-34.
- Zhao Y, Li X. Cross-immune tolerance: conception and its potential significance on transplantation tolerance. Cell Mol Immunol 2010; 7: 20-5.
- Fernandez N, Cooper J. A critical review of the role of the major histocompatibility complex in fertilization, preimplantation development and feto – maternal interactions. Reprod Hum Update 1999; 3: 234-48.
- Beard RW, Sharp F. Early pregnancy loss. Mechanisms and treatment. In: Reagan L (eds) A prospective study of spontaneous abortion. London, Springer-Verlag, 1988; 3: 23-29.
- Beer AE, Semprini AE, Zhu X, Quebbeman JF. Pregnancy outcome in human couples with recurrent spontaneous abortions: HLA antigen profiles; HLA antigen sharing; female serum MLR blocking factors; and paternal leukocyte immunization. Exp Clin Immunogenet 1985; 2: 137-1.
- Bouteiller PL, Tabiasco J. Killers become builders during pregnancy. Nat Med 2006; 12: 991-2.
- McMaster M, Librach C, Zhou Y, Lim K, Janartour M, De Mars R et al. Human placental HLA-G expression is restricted to differentiated cytotrophoblast. J Immunol 1995; 154: 3771-8.
- Reyna-Villasmil E, Torres-Montilla M, Reyna-Villasmil N, Mejias-Montilla J. Estructura y función de la matriz extracelular de las membranas fetales humanas. Rev Obstet Ginecol Venez 2003; 63: 19-30.
- Kamradt T, Mitchison NA. Tolerance and autoimmunity. N Engl J Med 2001; 344: 655-64.
- Thellin O, Coumans B, Zorzi W, Igout A, Heinen E. Tolerance to the foeto-placental 'graft': ten ways to support a child for nine months. Current Opinion in Immunology 2000; 12: 731-7.
- Lefebvre S, Berrih-Aknin S, Adrian F, Moreau P, Poeta S, Gourand L et al. A specific interferon (IFN)-stimulated response element of the distal HLA-G promoter binds IFN-regulatory factor 1 and mediates enhancement of this nonclassical class I gene by IFN- γ . J Biol Chem 2001; 276: 6133-9.
- Heikkinen J, Möttönen M, Alanen A, Lassila O. Phenotypic characterization of regulatory T cells in the human deciduas. Clin Exp Immunol 2004; 136: 373-8.

Correspondencia:

Dr. Arturo Cébulo Vázquez
 Subdirección de Investigación Biomédica
 Montes Urales Núm. 800,
 Lomas Virreyes, 11000.
 México DF
 Teléfono: 5520 9900 ext. 440
 Fax: 5520 9705
 E-mail: cerbulo@hotmail.com