

Mecanismos de regulación de la síntesis y secreción de la gonadotropina coriónica humana (hCG) durante el embarazo

David Barrera,* Mayel Chirinos,* Rocío García-Becerra*

* Departamento de Biología de la Reproducción, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Mechanism of regulation of synthesis and secretion of human Chorionic Gonadotropin (hCG) during pregnancy

ABSTRACT

Human chorionic gonadotropin (hCG) is an essential hormone for development and sustaining of gestation. Adequate hCG production is fundamental for pregnancy success since abnormal hCG serum concentrations have been correlated with pregnancy anomalies such as recurrent abortions and preeclampsia. Regulation of hCG production involves diverse molecules associated with different signaling pathways, which have complicated the establishment of the mechanisms involved in its production. The present study provides a critical review of the most relevant findings related to hCG production and functions during pregnancy, in order to help to understand some related pathologies and to treat them more adequately.

Key words. hCG. Pregnancy. Trophoblast. cAMP. Calcium. Nuclear receptors.

RESUMEN

La gonadotropina coriónica humana (hCG) es una hormona proteica esencial para el desarrollo y sostenimiento de la gestación. La adecuada producción de la hCG es fundamental para que el embarazo llegue a término, ya que concentraciones anormales de la hormona han sido correlacionadas con anomalías como los abortos recurrentes y la preeclampsia. La regulación de la producción de la hCG implica diversas moléculas que emplean diferentes vías de señalización para mediar sus efectos sobre las concentraciones de hCG, lo cual ha dificultado el establecimiento de los mecanismos involucrados en su producción. En este trabajo se hace una revisión crítica de los hallazgos más relevantes relacionados con la producción de la hCG y su función durante el embarazo con el objeto de comprender ciertas patologías relacionadas y tratarlas de la manera más apropiada.

Palabras clave. hCG. Embarazo. Trofoblasto. AMPc. Calcio. Receptores nucleares.

INTRODUCCIÓN

El embarazo modifica el metabolismo y la fisiología materna con el objeto de mantener la gestación y el progreso de un nuevo organismo, el cual posee un perfil antigénico diferente al de la madre. Por tal razón, desde la fecundación se producen cambios en las concentraciones séricas maternas de hormonas polipeptídicas, esteroides, factores de crecimiento y citocinas, que funcionan en conjunto para permitir la implantación y el correcto desarrollo del producto. La placenta es el órgano que coordina el transporte de nutrientes y la excreción de los metabolitos

entre la madre y el feto. Además, es el principal modulador de las fluctuaciones que se presentan en hormonas críticas durante la gestación, como la gonadotropina coriónica humana (hCG), el lactógeno placentario, la progesterona (P_4), el estradiol y el calcitriol, que mantienen en condición estable los órganos del sistema materno-fetal y permiten la tolerancia inmunológica. A pesar de que la hCG es una hormona fundamental en el embarazo, alteraciones en su concentración se han correlacionado con defectos en la implantación, abortos espontáneos, desarrollo de tumores trofoblásticos, síndrome de Down y preeclampsia. Considerando lo anterior, el

objetivo de esta revisión es mostrar el panorama actual de las funciones, el origen y la regulación de la producción de la hCG en el embarazo.

GENERALIDADES

La hCG es una glicoproteína de 237 aminoácidos (aa) con masa molecular de 38 kDa formada por dos subunidades, una α y otra β codificadas por genes independientes. La actividad biológica de la hCG depende de la integridad y correcto acoplamiento de las dos subunidades. El gen de la subunidad α de hCG (hCG α) está localizado en el cromosoma 6q21.1-23 y codifica para un polipéptido de 92 aa que es idéntico a la cadena α de las hormonas folículo estimulante, luteinizante y estimulante de la tiroides (FSH, LH y TSH). Por su parte, la subunidad β (hCG β) de 145 aa es rica en residuos de prolina en el dominio carboxilo terminal, lo cual le otorga la especificidad biológica para la interacción con su receptor.¹ La hCG α está codificada por un solo gen mientras que la subunidad β puede ser codificada por seis genes distintos (hCG β 1, 2, 3, 5, 7 y 8), localizados en el cromosoma 19q13.3 en una región de 56 kb.² En células de la placenta y de coriocarcinoma humano se expresa principalmente la hCG β 5.³

FUNCIONES

La hCG lleva a cabo sus efectos al unirse con el receptor de LH/hCG, que pertenece a la familia de receptores acoplados a proteínas G y presenta amplia distribución en diferentes tejidos. Debido a la similitud estructural entre la hCG y la LH, ambas se unen al mismo receptor, aunque las acciones de la hCG son más potentes, ya que tiene mayor afinidad por el receptor y mayor vida media en la circulación sanguínea.⁴ El gen del receptor está localizado en el cromosoma 2q21 y está constituido por 11 exones. Los exones 1-10 codifican para la mayor parte del dominio extracelular, mientras que el exón 11 codifica para una pequeña parte del dominio extracelular, la región transmembranal y la región intracelular que contiene el extremo carboxilo terminal.⁵

Las funciones mejor documentadas de la hCG están relacionadas con eventos reproductivos, particularmente con el embarazo. Se ha demostrado que la hCG es necesaria para evitar la luteólisis, así como para mantener la síntesis y la secreción de P₄ por las células del cuerpo lúteo.⁶ Otros estudios mostraron que la hCG promueve la diferenciación de las células placentarias y la angiogénesis e induce la producción de metaloproteinasas de matriz específi-

cas que favorecen la invasión de los trofoblastos en el endometrio.⁷⁻¹⁰ Asimismo, la hCG en la placenta regula la síntesis de las prostaglandinas y de los estrógenos, el rompimiento de glucógeno,⁴ suprime la actividad de algunas enzimas proteolíticas e inhibe la infección de la placenta por el virus de inmunodeficiencia humana.^{11,12} Además, se ha implicado a la hCG como un agente inmunomodulador.¹³ Por otra parte, una variante hiperglicosilada de la hCG se ha correlacionado con la exitosa proliferación e invasión del citotrofoblasto en la decidua durante la implantación.^{14,15}

Además de las funciones descritas, la hCG disminuye la actividad contráctil del miometrio humano provocando la quiescencia uterina requerida para evitar amenazas de aborto.¹⁶ Janssens, *et al.* mostraron que la administración de la hCG en ratas vírgenes indujo la maduración de las glándulas mamarias y la secreción de leche de forma similar a lo observado durante el embarazo, y proponen que la hCG es importante en la prevención de cáncer de mama.¹⁷ Adicionalmente, la hCG favorece la producción de testosterona y corticoesteroides en los testículos de los fetos masculinos y neonatos, respectivamente.¹⁸ En modelos de ratones mutantes nulos para el gen del receptor hCG/LH se ha observado que los ratones de uno y otro sexos son infértiles y con características sexuales pobremente desarrolladas,¹⁹ destacando su participación en otros eventos reproductivos.

ORIGEN DE LA hCG DURANTE EL EMBARAZO

La hCG se expresa al inicio de la gestación en el estadio de seos a ocho células embrionarias y se secreta en el blastocisto siete días después de la fertilización *in vitro*,⁶ coincidiendo con el momento del desarrollo cuando se produce la implantación en el útero. Después de la implantación, el trofoblasto se diferencia en células de citotrofoblasto mononuclear veloso y citotrofoblasto extraveloso invasor, ambos con capacidad de expresar y secretar hCG.²⁰ El citotrofoblasto veloso prolifera y se fusiona para crear un tipo celular denominado sincitiotrofoblasto. El sincitiotrofoblasto tiene características endocrinológicas únicas que le permiten mayor producción de la hCG y expresión del gen que codifica para el receptor de hCG/LH que las células del citotrofoblasto.²¹ Estudios realizados en cultivos de trofoblastos humanos mostraron que la secreción de hCG varía según el tiempo de gestación. Al respecto, estudios *in vitro* hallaron que se produce mayor cantidad de la hormona en células obtenidas del primer trimestre que en células del tercer trimestre,²² lo cual va

acompañado de la disminución observada en las concentraciones séricas de hCG durante el embarazo y de los receptores para la hormona ubicados en el miometrio al término de la gestación.^{23,24} Esto sugiere que el tiempo de gestación determina cambios que repercuten en el sistema endocrino de la placenta.

CONCENTRACIÓN SÉRICA DE LA hCG DURANTE EL EMBARAZO Y SUS IMPLICACIONES

La concentración sérica de hCG es utilizada como indicador temprano del embarazo. Durante la gestación, la hCG se incrementa de forma lineal en las primeras nueve semanas de gestación, alcanzando en la décima semana valores de hasta 100,000 mUI/mL en el plasma materno. Posteriormente, entre la tercera y la segunda semanas antes del parto las concentraciones disminuyen significativamente, a diferencia de otras hormonas como la P₄ o el estradiol cuyas concentraciones no se modifican.^{23,25}

Las concentraciones bajas de hCG durante el embarazo se han correlacionado con la incidencia de abortos recurrentes.²⁶ En contraste, se ha determinado que existe un incremento anormal de la concentración sérica de la hCG en mujeres que sufren preeclampsia. La preeclampsia es un síndrome de etiología desconocida caracterizada por hipertensión, edema, proteinuria y desorden hormonal e inmunológico. En relación con el desorden hormonal, Basirat, *et al.* hallaron que la concentración sérica de hCG β en embarazos a término fue mayor en mujeres con preeclampsia que en mujeres normotensas. Además, la concentración de hCG β de pacientes con preeclampsia moderada fue menor a la de pacientes con preeclampsia severa, indicando que la severidad de la enfermedad se acompaña del incremento en la producción de hCG.²⁷ Por otra parte, la aparición de tumores trofoblásticos durante el segundo trimestre de gestación, así como la alteración cromosómica presentada en individuos con el síndrome de Down están asociados con mayor producción de hCG.²⁸ Considerando lo anterior, es importante entender cómo se regulan las concentraciones de la hCG con el objeto de comprender su relación con dichas patologías.

REGULACIÓN DE LA PRODUCCIÓN DE LA hCG

El estudio de la regulación de la producción de la hCG ha involucrado diferentes modelos experimentales con capacidad para secretar la hormona, como los explantes o las células de la placenta en cultivo y líneas celulares de coriocarcinoma humano, que han permitido avanzar en la identificación de ligandos,

factores de transcripción y elementos reguladores en el ADN que controlan la expresión y secreción de esta hormona. El esfuerzo para identificar los mecanismos que inducen o reprimen la producción de hCG ha generado hallazgos relevantes, mismos que se describen a continuación.

REGIONES REGULADORAS EN LOS PROMOTORES DE hCG α Y β

El uso de líneas celulares que producen hCG ha sido útil para el estudio de los promotores de la hormona. En el promotor de la hCG α se han caracterizado algunos elementos reguladores ubicados entre -180 y -80 pb del sitio de inicio de la transcripción del gen, como son:

1. Dos secuencias idénticas a los elementos de respuesta para AMPc (CRE), donde interactúan proteínas de unión a los elementos de respuesta a AMPc (CREB) junto con otros factores de transcripción miembros de la familia B-Zip.
2. El elemento específico del trofoblasto (TSE).
3. El elemento activador- α (α -ACT), que es una secuencia reconocida por factores de transcripción GATA.
4. El elemento regulador de unión (JRE).
5. La región CCAAT, que es reconocida por un polipéptido de 50 kDa responsable de aumentar la expresión de la hCG α .²⁹

Por otra parte, el promotor de la hCG β ubicado entre -311 y -188 pb de su sitio de inicio de la transcripción, es rico en nucleótidos de guanina y citosina que interactúan con factores de transcripción conocidos como el factor promotor selectivo (Sp) y la proteína activadora 2 (AP-2), los cuales también inducen la expresión de la cadena α . Secuencias localizadas entre -315 y -279 mantienen la expresión basal, mientras que la transcripción dependiente de AMPc requiere una región más extensa en el extremo 5', entre -311 y -202 pb.³

MOLÉCULAS REGULADORAS DE LA PRODUCCIÓN DE LA hCG

La hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) está considerada como el principal inductor de la liberación de la hCG durante el embarazo, ya que la GnRH y su receptor son sintetizados por la placenta. Sin embargo, existen otras moléculas que activan la expresión y la secreción de la hCG durante la gestación, como la leptina, la corticotropina, la nora-

drenalina, la dehidroepiandrosterona, el ácido retinoico, la glicodelina A, la albúmina, el calcio, factores de crecimiento como el epidérmico, el fibroblástico, los IGF-I y II, la activina, las interleucinas (IL) IL-1, IL-6, el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y la hCG que regula su propia síntesis.^{6,30-37} Por el contrario, los inhibidores de la hCG descritos son la P₄, la inhibina, la folistatina, la insulina, el calcitriol, el factor de crecimiento tumoral (TGF- α y β), la dopamina, neuropéptidos opioides como la endorfina y el neuropéptido Y, y factores de transcripción como c-Jun, Oct-3/4 y el receptor X del hígado (LXR).^{6,31,38-43}

Lo anterior muestra que la regulación de la hCG es compleja y multifactorial, y que diferentes moléculas interaccionan para modular la cantidad ade-

cuada de hCG durante el embarazo. Diversos estudios han establecido algunas de las vías de señalización que regulan la producción de la hCG, las cuales son descritas a continuación y esquematizadas en la figura 1.

Regulación positiva de la hCG mediada por AMPc

En las células de trofoblasto y las líneas celulares de coriocarcinoma humano que producen hCG, la síntesis de ambas subunidades (hCG α/β) se induce por acción del AMPc. El uso de análogos del AMPc, así como de ligandos que generan este nucleótido cíclico, han corroborado este efecto.⁴⁴ El incremento de AMPc intracelular es consecuencia de la activación

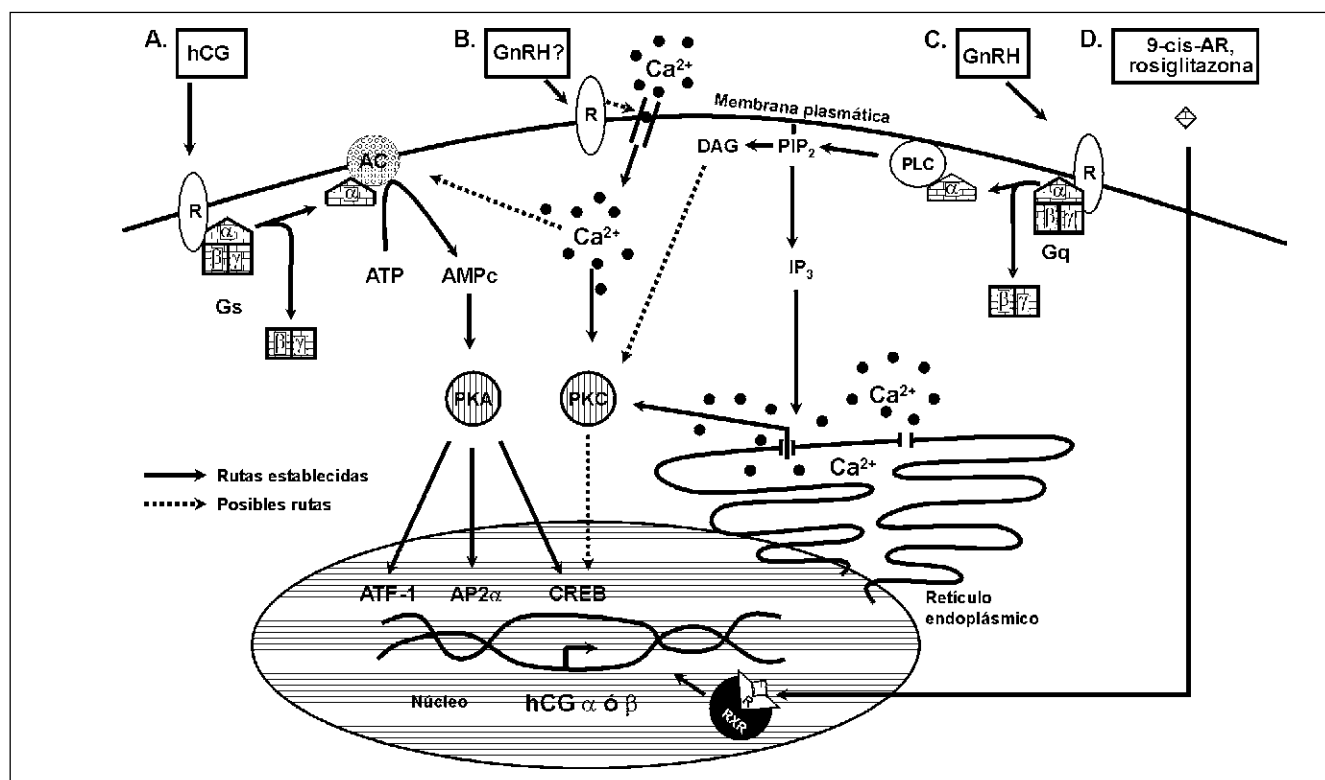


Figura 1. Principales vías de señalización que inducen la transcripción de la hCG. **A.** Vía de activación de la hCG mediada por receptores acoplados a proteínas Gs. La unión de ligandos (por ejemplo, hCG) a receptores (R) acoplados a proteína Gs inducen la activación de la adenilato ciclasa (AC) para generar AMPc que activa a la PKA, las subunidades catalíticas de la PKA se translocan al núcleo y activan factores de transcripción (ATF, AP2 α y CREB) que inducen la expresión génica de las subunidades α y β . **B.** Activación de canales de Ca²⁺ membranales. Hipotéticamente, la GnRH podría activar los receptores acoplados a canales de Ca²⁺ provocando el influxo de iones de Ca²⁺ extracelular, lo que posiblemente conduce a la activación de AC dependiente de este ión y a la activación de PKC. **C.** Vía de activación de receptores acoplados a proteínas Gq inducida por la GnRH. La unión de la GnRH a receptores acoplados a proteínas Gq conduce a la activación de la fosfolipasa C (PLC) que hidroliza PIP₂ para generar IP₃ y diacilglicerol (DAG). El IP₃ se internaliza en el citoplasma hasta el retículo endoplásmico lo cual promueve la liberación de Ca²⁺ al citosol. Los iones de Ca²⁺ y DAG activan a la PKC, que podría fosforilar a las CREB. Alternativamente, el calcio podría activar a la AC y ambas vías conducirían a la expresión génica de la hCG. **D.** Activación de los receptores RXR. La unión de ligandos agonistas (9-cis-AR y rosiglitazona) a receptores nucleares específicos (AR y PPAR- γ) induce su heterodimerización con el RXR, que resulta en la activación de la transcripción de la hCG.

de receptores de membrana acoplados a proteínas Gs, las cuales sufren la disociación de sus subunidades (α , β y γ). La subunidad α activada estimula la adenilato ciclasa que cataliza la conversión del ATP hacia AMPc. El AMPc es el encargado de activar la PKA, la cual fosforila proteínas específicas responsables de las respuestas biológicas.⁴⁵ Entre las proteínas que se fosforilan por acción de la PKA se encuentran las CREB, el factor de transcripción activado 1 (ATF-1) y la AP2 α , que han sido implicados en inducir la expresión de ambas subunidades de la hCG (Figura 1A). Knofler, *et al.* realizaron mutaciones en los CRE del promotor de la hCG α en células de trofoblasto y encontraron que la pérdida de estas secuencias disminuye la expresión del gen entre 90 y 95%, mientras que mutaciones dirigidas en otras secuencias como α ACT, JRE y la secuencia CCAAT afectan la expresión entre 12 y 50%, dependiendo del tiempo de cultivo, resaltando así la importancia de los CRE en la inducción del gen α . Adicionalmente, se demostró que conforme avanza el proceso de diferenciación en cultivos primarios de trofoblastos aumenta la fosforilación de las CREB y del ATF-1, que podrían modular la producción de hCG α/β de una forma dependiente de la diferenciación celular.²⁹

Por su parte, el AMPc induce la hCG β mediante rutas alternas de activación como el factor de transcripción AP2 α . La AP2 en forma de homodímero interactúa con el ADN para inducir la expresión de genes y modular las respuestas inducidas por el AMPc en la célula.³ Las AP2 se encuentran en células de trofoblasto y su expresión se incrementa de forma paralela al proceso de diferenciación celular, y en el caso de AP2 α por una vía dependiente de AMPc. Jonson, *et al.* realizaron mutaciones dirigidas en las regiones de unión para AP2 en los promotores de hCG α y β , encontrando que las mutaciones no alteraron la inducción de hCG α por AMPc, mientras que la inducción de hCG β disminuyó entre 50-70%.⁴⁶ Por otra parte, se ha demostrado la presencia de otros factores de transcripción denominados Sp en la regulación de hCG β . Los Sp actúan de una forma sinérgica o antagónica sobre la expresión génica, dependiendo de su abundancia y del contexto celular. En el trofoblasto, las Sp obstruyen la unión de AP2 al ADN para así coordinar la expresión de las subunidades de hCG.³

Regulación positiva de la hCG mediada por calcio y PKC

El ión calcio (Ca^{2+}) es un mensajero intracelular utilizado por neurotransmisores y hormonas para

activar múltiples funciones celulares y regular respuestas biológicas a través de diferentes mecanismos. El incremento de las concentraciones intracelulares de calcio ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) en los trofoblastos induce la expresión y la secreción de la hCG *in vitro*. Las fluctuaciones en las $[\text{Ca}^{2+}]_i$ mediadas por ligandos se producen por dos rutas alternas, mediante la liberación de Ca^{2+} contenido en almacenes intracelulares o la entrada de Ca^{2+} extracelular. En la liberación de calcio intracelular participan proteínas Gq acopladas a la fosfolipasa C (PLC), mientras que la entrada de Ca^{2+} extracelular puede ser mediada por la apertura de los canales de calcio operados por voltaje y/o receptor, los canales catiónicos permeables a calcio, el influjo de calcio capacitativo, la activación de bombas de intercambio iónico como las ATPasas de Ca^{2+} o la bomba de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$.^{47,48}

La PLC se encarga del rompimiento del fosfatidilinositol, liberando inositol trifosfato (IP_3) y diacilglicerol. El IP_3 liberado se internaliza y se une a receptores de membrana en el retículo endoplásmico que promueven la liberación de Ca^{2+} y la subsecuente activación de PKC que culmina con el aumento de hCG (Figura 1C). Como evidencia de lo anterior se ha demostrado que los ésteres de forbol interactúan con la PKC e inducen la secreción de hCG.⁴⁹ En la placenta, existen diferentes tipos de PKC que son activadas para mediar la fosforilación de otras proteínas. En particular, la PKC podría fosforilar las CREB y posiblemente mediante esta vía incrementar la producción de la hCG.⁵⁰ Por otro lado, se ha demostrado que el influjo mediado por canales de Ca^{2+} es una de las principales vías por la cual opera el incremento intracelular de este ión y subsecuentemente de hCG (Figura 1B).⁴⁸ Uno de los ligandos para incrementar la secreción de hCG por una vía dependiente de Ca^{2+} es la GnRH, la cual ha demostrado que incrementa las $[\text{Ca}^{2+}]_i$ en células de sinciotrofoblasto.⁵¹ Además, la adición de GnRH en presencia de antagonistas a GnRH o antagonistas de los canales de calcio redujo la producción de hCG, lo cual demostró que el incremento de hCG es dependiente del incremento de las $[\text{Ca}^{2+}]_i$. Es posible que el incremento de las $[\text{Ca}^{2+}]_i$ por las diferentes vías active las adenilato ciclasas dependientes de Ca^{2+} para generar AMPc.^{52,53}

Regulación de la hCG por receptores nucleares acoplados a receptores X de retinoides (RXRs)

Diferentes estudios han demostrado que la producción de hCG es modulada por mecanismos media-

dos por receptores nucleares específicos. Los receptores X de retinoides (RXRs) forman homo- o heterodímeros que regulan la expresión génica al interactuar con elementos de respuesta en el ADN. Los RXRs (α , β y γ) se acoplan con otros receptores nucleares, que incluyen los receptores del ácido retinoico (RAR α , β y γ), los receptores activados por los proliferadores de peroxisomas (PPAR α , β o δ , y γ), el receptor de vitamina D (VDR), el receptor de la hormona tiroxina (TR) y algunos receptores huérfanos.⁵⁴ Se ha descrito que el metabolito activo del ácido retinoico (AR), el 9-*cis* AR, análogos sintéticos del AR y agonistas específicos del RXR α inducen la secreción de hCG en las células de trofoblasto humano en cultivo y en la línea celular JEG-3, demostrando que el AR forma el heterodímero RAR α /RXR α que se une a elementos de respuesta en el ADN (RARE y RXRE) del gen de hCG β .⁵⁵ Por otra parte, los PPARs son activados por ácidos grasos saturados e insaturados, y sus derivados. Estos receptores, de manera similar al RXR α , se han detectado durante todo el proceso de diferenciación trofoblástica. En células de citotrofoblasto veloso, el ligando de PPAR- γ llamado rosiglitazona, indujo la expresión y secreción de hCG β , efecto que aumentó sinérgicamente en presencia de un agonista selectivo al RXR α (BMS649). En cambio, los ligandos fenofibrato y L-165,041 de los PPAR α y δ respectivamente, no afectaron la producción de hCG β . Asimismo, se demostró que el heterodímero funcional PPAR- γ /RXR α se une al elemento de respuesta RE5 ubicado en la secuencia promotora de hCG β ,⁵⁶ sugiriendo que la unión sobre este elemento de respuesta es una de las causas del incremento de la hCG (Figura 1D). Controversialmente, se observó que la activación de PPAR- γ por rosiglitazona inhibió la expresión y secreción de hCG α/β en el citotrofoblasto extraveloso invasor,⁸ indicando que estos procesos varían dependiendo del tipo celular.

Recientemente, nuestro grupo demostró que el metabolito biológicamente activo de la vitamina D, el calcitriol (1,25-dihidroxitamina D₃) induce un efecto bifásico dependiente del tiempo sobre la secreción de la hCG en los trofoblastos humanos en cultivo. Se observó en tiempos cortos un efecto inductor del calcitriol sobre la producción de la hCG mediado por la activación de la PKA, mientras que incubaciones prolongadas reprimieron la expresión y la secreción de hCG. Esto último sugiere la regulación negativa de la hCG mediada por el heterodímero VDR/RXR, ya que también existen sitios potenciales de unión para el RXR y para el VDR en el gen que codifica para la hCG β .⁴⁰

Regulación de la hCG por citocinas

En la producción de la hCG se ha sugerido la participación de citocinas, las cuales son proteínas de bajo peso molecular involucradas en eventos inmunológicos. Como ha sido revisado por otros autores, la placenta tiene la capacidad de expresar y secretar citocinas y se ha determinado que las citocinas predominantes en el embarazo normal son del tipo Th2, mientras que en eventos patológicos se observa predominio del tipo Th1.^{57,58}

La IL-6 está considerada como una citocina pro- o anti- inflamatoria dependiendo de su concentración en el tejido. En la placenta, modula múltiples efectos biológicos sobre la proliferación y diferenciación celular. Estudios en trofoblastos han demostrado que esta citocina induce la secreción de hCG. Sin embargo, existen controversias al respecto, debido a que otros estudios no mostraron cambios en la secreción y expresión de hCG en presencia de IL-6. Igualmente, estudios realizados en líneas celulares de coriocarcinoma han mostrado resultados contradictorios.^{37,59}

En relación con otras citocinas, en trofoblastos cultivados y en células JEG-3 se ha observado que el TNF- α y la IL-1 incrementaron la secreción de hCG, y que la adición simultánea de ambas citocinas sobre las células de trofoblasto mostraron un efecto sinérgico en la secreción de la hormona.^{60,61} Paralelamente, el TNF- α y la IL-1 indujeron la producción de IL-6, y el pre-tratamiento del trofoblasto con un anticuerpo monoclonal contra el receptor de IL-6 (PM-1) bloqueó la inducción de la secreción de hCG ejercida por ambas citocinas,⁶² sugiriendo que el aumento en la secreción de hCG inducido por estas citocinas está mediada por la unión de IL-6 con su receptor. No obstante, otro estudio realizado con trofoblastos en cultivo mostró que el TNF- α y la IL-1 inhibieron la secreción de hCG.³⁶ Asimismo, se demostró que las IL's -1 β , 2, 4, 10, 13, 15 y TNF- α , no modificaron la expresión de hCG α ni de hCG β a excepción de TNF- α , el cual inhibió la expresión de hCG β .³⁷

Considerando lo anterior se puede inferir que los modelos y diseños experimentales empleados hasta ahora no permiten dilucidar el papel que las citocinas juegan en la regulación de la hCG en la placenta, y que nuevas aproximaciones deberán ser utilizadas para este tipo de estudios.

Regulación negativa de la hCG

Estudiar los factores que regulan negativamente la producción de hCG son de gran importancia para

entender los cambios que se producen en las concentraciones séricas de hCG a lo largo del embarazo. Los factores que inhiben la producción de hCG más estudiados son c-Jun, Oct-3/4, LXR α , y P $_4$. La proteína c-Jun pertenece a los factores de transcripción AP1, que tienen en su estructura distintos dominios de activación transcripcional referidos como A1, A2 y Epsilon. Pestell, *et al.* demostraron que c-Jun reprime la transcripción de la hCG β a través de su dominio A2, mientras la represión de la hCG α está mediada por la interacción de c-Jun sobre los CRE del promotor.⁴¹ El factor de transcripción Oct-3/4 es otro inhibidor de la expresión de hCG α/β , el Oct-3/4 se une al promotor de la hCG α sobre la secuencia ACAATAATCA. Este factor pertenece a la familia POU y es expresado en células embrionarias totipotentes y pluripotentes en estados iniciales de diferenciación. En cuanto a la hCG α , el mecanismo específico de represión no ha sido esclarecido.^{38,63} Por otra parte, la función principal de los LXRs es mediar la homeostasis de los lípidos en diferentes tejidos, pero el papel que tienen en la placenta es poco claro. Experimentos realizados en la línea celular de trofoblasto humano BeWo demostraron que la interacción del LXR con el agonista natural 22(R) hidroxicolessterol o el agonista sintético T0901317, estimuló la síntesis de lípidos y disminuyó la secreción de hCG durante el proceso de diferenciación celular. Por otra parte, la expresión del LXR α es inducida por darglitazona, un ligando sintético de PPAR γ , indicando que los genes de los LXRs son un blanco de activación por PPAR γ , por lo cual se especula que la producción de LXR mediada por PPAR γ es una vía alterna de autorregulación en la producción de hCG en las células placentarias.³⁹ Otro factor inhibidor de la expresión y secreción de hCG es la P $_4$, la cual es un esteroide producido en cantidades crecientes por el trofoblasto durante el embarazo. Se ha sugerido que la inhibición de hCG por P $_4$ está mediada por el bloqueo en la producción de la GnRH placentaria. No obstante, en la línea celular Rcho-1 se ha observado que la interacción del receptor de P $_4$ activado con las CREB inhibió la fosforilación de estas últimas.⁴³ Es posible que éstos y otros factores aún no descritos participen en la disminución de las concentraciones de la hCG desde la décima semana de gestación hasta el final del embarazo.

CONCLUSIONES

Diferentes estudios han demostrado que la regulación de la producción de la hCG es multifactorial, donde diferentes moléculas participan en la estimu-

lación o inhibición de la síntesis de esta hormona en el sistema materno-placento-fetal. Sin embargo, aún queda mucho por comprender acerca de la regulación de la producción de la hCG a lo largo de la gestación. El uso de diferentes modelos de estudio así como variaciones en las condiciones experimentales empleadas por los distintos grupos de investigación, tales como la concentración de los compuestos de prueba o el tiempo de incubación, han arrojado resultados contradictorios en algunos casos. Por lo tanto, es importante plantear nuevas aproximaciones que permitan interrelacionar los resultados obtenidos y esclarecer si los eventos observados *in vitro* pueden ayudar a comprender lo que ocurre *in vivo* en la placenta. Basados en los resultados más concluyentes, en la presente revisión se han integrado las vías que participan en la regulación de la producción de la hCG. El modelo aquí propuesto puede ser de utilidad en medicina reproductiva, ya que algunas patologías del embarazo están correlacionadas con concentraciones inadecuadas de la hCG, y entender los mecanismos que regulan la producción de esta hormona pueden ser relevantes para el diseño de estrategias específicas para su tratamiento.

AGRADECIMIENTOS

Dra. Lorenza-Díaz por sus valiosas observaciones y comentarios al manuscrito. Asimismo, al Posgrado en Ciencias Biológicas, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

REFERENCIAS

1. Pierce JG, Parsons TF. Glycoprotein hormones: structure and function. *Annu Rev Biochem* 1981; 50: 465-95.
2. Bo M, Boime I. Identification of the transcriptionally active genes of the chorionic gonadotropin beta gene cluster in vivo. *J Biol Chem* 1992; 267: 3179-84.
3. Knofler M, Saleh L, Bauer S, Galos B, Rotheneder H, Husslein P, et al. Transcriptional regulation of the human chorionic gonadotropin beta gene during villous trophoblast differentiation. *Endocrinology* 2004; 145: 1685-94.
4. Rao CV, Lei ZM. The past, present and future of nongonadal LH/hCG actions in reproductive biology and medicine. *Mol Cell Endocrinol* 2007; 269: 2-8.
5. Ziecik AJ, Kaczmarek MM, Blitek A, Kowalczyk AE, Li X, Rahman NA. Novel biological and possible applicable roles of LH/hCG receptor. *Mol Cell Endocrinol* 2007; 269: 51-60.
6. Jameson JL, Hollenberg AN. Regulation of chorionic gonadotropin gene expression. *Endocr Rev* 1993; 14: 203-21.
7. Yang M, Lei ZM, Rao Ch V. The central role of human chorionic gonadotropin in the formation of human placental syncytium. *Endocrinology* 2003; 144: 1108-20.
8. Handschuh K, Guibourdenche J, Tsatsaris V, Guesnon M, Laurendeau I, Evain-Brion D, et al. Human chorionic gonadotropin produced by the invasive trophoblast but not the villous

- trophoblast promotes cell invasion and is down-regulated by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Endocrinology* 2007; 148: 5011-9.
9. Herr F, Baal N, Reisinger K, Lorenz A, McKinnon T, Preissner KT, et al. HCG in the regulation of placental angiogenesis. Results of an in vitro study. *Placenta* 2007; 28 Suppl A: S85-S93.
 10. Fluhr H, Bischof-Islami D, Krenzer S, Licht P, Bischof P, Zygumunt M. Human chorionic gonadotropin stimulates matrix metalloproteinases-2 and -9 in cytotrophoblastic cells and decreases tissue inhibitor of metalloproteinases-1, -2, and -3 in decidualized endometrial stromal cells. *Fertil Steril* 2008; En prensa.
 11. Milwidsky A, Finci-Yeheskel Z, Yagel S, Mayer M. Gonadotropin-mediated inhibition of proteolytic enzymes produced by human trophoblast in culture. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1101-5.
 12. Polliotti BM, Gnall-Sazenski S, Laughlin TS, Miller RK. Inhibitory effects of human chorionic gonadotropin (hCG) preparations on HIV infection of human placenta in vitro. *Placenta* 2002; 23 (Suppl. A): S102-S106.
 13. Khil LY, Jun HS, Kwon H, Yoo JK, Kim S, Notkins AL, et al. Human chorionic gonadotropin is an immune modulator and can prevent autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetologia* 2007; 50: 2147-55.
 14. Sasaki Y, Ladner DG, Cole LA. Hyperglycosylated human chorionic gonadotropin and the source of pregnancy failures. *Fertil Steril* 2007; En prensa.
 15. Kovalevskaya G, Kakuma T, Schlatterer J, O'Connor JF. Hyperglycosylated HCG expression in pregnancy: cellular origin and clinical applications. *Mol Cell Endocrinol* 2007; 260-2: 237-43.
 16. Ticconi C, Zicari A, Belmonte A, Realacci M, Rao Ch V, Piccione E. Pregnancy-promoting actions of HCG in human myometrium and fetal membranes. *Placenta* 2007; 28 (Suppl. A): S137-S143.
 17. Janssens JP, Russo J, Russo I, Michiels L, Donders G, Verjans M, et al. Human chorionic gonadotropin (hCG) and prevention of breast cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2007; 269: 93-8.
 18. O'Shaughnessy PJ, Baker PJ, Johnston H. The foetal Leydig cell—differentiation, function and regulation. *Int J Androl* 2006; 29: 90-5; discussion 105-8.
 19. Pakarainen T, Ahtiainen P, Zhang FP, Rulli S, Poutanen M, Huhtaniemi I. Extragonadal LH/hCG action—not yet time to rewrite textbooks. *Mol Cell Endocrinol* 2007; 269: 9-16.
 20. Handschuh K, Guibourdenche J, Tsatsaris V, Guesnon M, Laurendeau I, Evain-Brion D, et al. Human chorionic gonadotropin expression in human trophoblasts from early placenta: comparative study between villous and extravillous trophoblastic cells. *Placenta* 2007; 28: 175-84.
 21. Shi QJ, Lei ZM, Rao CV, Lin J. Novel role of human chorionic gonadotropin in differentiation of human cytotrophoblasts. *Endocrinology* 1993; 132: 1387-95.
 22. Malek A, Sager R, Willi A, Muller J, Hanggi W, Leiser R, et al. Production of protein hormones by cultured trophoblast cells isolated from term and early placentae. *Am J Reprod Immunol* 2000; 43: 278-84.
 23. Taylor RN, Martin MC. Endocrinología del embarazo. En: Greenspan FS, Strewler GJ (eds.). *Endocrinología básica y clínica*. 4a. Ed. México: El Manual Moderno; 1998, p. 623-54.
 24. Zuo J, Lei ZM, Rao CV. Human myometrial chorionic gonadotropin/luteinizing hormone receptors in preterm and term deliveries. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 907-11.
 25. Edelstam G, Karlsson C, Westgren M, Lowbeer C, Swahn ML. Human chorionic gonadotropin (hCG) during third trimester pregnancy. *Scand J Clin Lab Invest* 2007; 67: 519-25.
 26. Bas-Budecka E, Perenc M, Siersozewski P. Abnormal second trimester screening for fetal chromosomal abnormalities as a predictor of adverse pregnancy outcome. *Ginekol Pol* 2007; 78: 877-80.
 27. Basirat Z, Barat S, Hajiahmadi M. Serum beta human chorionic gonadotropin levels and preeclampsia. *Saudi Med J* 2006; 27: 1001-4.
 28. Ganapathy R, Lamont RF, Bassett P. Unexplained elevated maternal serum beta-HCG concentration and adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn* 2007; 27: 995-9.
 29. Knofler M, Saleh L, Bauer S, Vasicek R, Griesinger G, Strohmmer H, et al. Promoter elements and transcription factors involved in differentiation-dependent human chorionic gonadotrophin-alpha messenger ribonucleic acid expression of term villous trophoblasts. *Endocrinology* 2000; 141: 3737-48.
 30. Petraglia F, Florio P, Nappi C, Genazzani AR. Peptide signaling in human placenta and membranes: autocrine, paracrine, and endocrine mechanisms. *Endocr Rev* 1996; 17: 156-86.
 31. Petraglia F, Santuz M, Florio P, Simoncini T, Luisi S, Plaino L, et al. Paracrine regulation of human placenta: control of hormoneogenesis. *J Reprod Immunol* 1998; 39: 221-33.
 32. Jeschke U, Karsten U, Reimer T, Richter DU, Bergemann C, Briese V, et al. Stimulation of hCG protein and mRNA in first trimester villous cytotrophoblast cells in vitro by glycodelin A. *J Perinat Med* 2005; 33: 212-8.
 33. Licht P, Russu V, Wildt L. On the role of human chorionic gonadotropin (hCG) in the embryo-endometrial microenvironment: implications for differentiation and implantation. *Semin Reprod Med* 2001; 19: 37-47.
 34. Cirelli N, Lebrun P, Gueuning C, Delogne-Desnoeck J, Vanbellinghen AM, Graff G, et al. Physiological concentrations of albumin stimulate chorionic gonadotrophin and placental lactogen release from human term placental explants. *Hum Reprod* 2001; 16: 441-8.
 35. Lambot N, Lebrun P, Delporte C, De Vriese C, Delogne-Desnoeck J, Vanbellinghen AM, et al. Effect of IPs, cAMP, and cGMP on the hPL and hCG secretion from human term placenta. *Mol Cell Endocrinol* 2005; 243: 80-5.
 36. Meisser A, Chardonnens D, Campana A, Bischof P. Effects of tumour necrosis factor-alpha, interleukin-1 alpha, macrophage colony stimulating factor and transforming growth factor beta on trophoblastic matrix metalloproteinases. *Mol Hum Reprod* 1999; 5: 252-60.
 37. Leisser C, Saleh L, Haider S, Husslein H, Sonderegger S, Knofler M. Tumour necrosis factor-alpha impairs chorionic gonadotrophin beta-subunit expression and cell fusion of human villous cytotrophoblast. *Mol Hum Reprod* 2006; 12: 601-9.
 38. Liu L, Leaman D, Villalta M, Roberts RM. Silencing of the gene for the alpha-subunit of human chorionic gonadotropin by the embryonic transcription factor Oct-3/4. *Mol Endocrinol* 1997; 11: 1651-8.
 39. Weedon-Fekjaer MS, Duttaroy AK, Nebb HI. Liver X receptors mediate inhibition of hCG secretion in a human placental trophoblast cell line. *Placenta* 2005; 26: 721-8.
 40. Barrera D, Avila E, Hernandez G, Mendez I, Gonzalez L, Halhali A, et al. Calcitriol affects hCG gene transcription in cultured human syncytiotrophoblasts. *Reprod Biol Endocrinol* 2008; 6: En prensa.
 41. Pestell RG, Hollenberg AN, Albanese C, Jameson JL. c-Jun represses transcription of the human chorionic gonadotropin alpha and beta genes through distinct types of CREs. *J Biol Chem* 1994; 269: 31090-6.
 42. Barnea ER, Neubrun D, Shurtz-Swirski R. Effect of insulin on human chorionic gonadotrophin secretion by placental explants. *Hum Reprod* 1993; 8: 858-62.

43. Yamamoto T, Matsumoto K, Kurachi H, Okamoto Y, Nishio Y, Sakata M, et al. Progesterone inhibits transcriptional activation of human chorionic gonadotropin-alpha gene through protein kinase A pathway in trophoblast cells. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 182: 215-24.
44. Knofler M, Saleh L, Strohmer H, Husslein P, Wolschek MF. Cyclic AMP- and differentiation-dependent regulation of the proximal alphaHCG gene promoter in term villous trophoblasts. *Mol Hum Reprod* 1999; 5: 573-80.
45. Tasken K, Aandahl EM. Localized effects of cAMP mediated by distinct routes of protein kinase A. *Physiol Rev* 2004; 84: 137-67.
46. Johnson W, Albanese C, Handwerger S, Williams T, Pestell RG, Jameson JL. Regulation of the human chorionic gonadotropin alpha- and beta-subunit promoters by AP-2. *J Biol Chem* 1997; 272: 15405-12.
47. Lambot N, Lebrun P, Cirelli N, Vanbellinghen AM, Delogne-Desnoeck J, Graff G, et al. Colloidal effect of albumin on the placental lactogen and chorionic gonadotrophin releases from human term placental explants. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 315: 342-8.
48. Bernucci L, Henriquez M, Diaz P, Riquelme G. Diverse calcium channel types are present in the human placental syncytiotrophoblast basal membrane. *Placenta* 2006; 27: 1082-95.
49. Shi CZ, Zhuang LZ. Norepinephrine regulates human chorionic gonadotrophin production by first trimester trophoblast tissue in vitro. *Placenta* 1993; 14: 683-93.
50. Xie H, Rothstein TL. Protein kinase C mediates activation of nuclear cAMP response element-binding protein (CREB) in B lymphocytes stimulated through surface Ig. *J Immunol* 1995; 154: 1717-23.
51. Currie WD, Setoyama T, Lee PS, Baimbridge KG, Church J, Yuen BH, et al. Cytosolic free Ca²⁺ in human syncytiotrophoblast cells increased by gonadotropin-releasing hormone. *Endocrinology* 1993; 133: 2220-6.
52. Bernatchez R, Belkacemi L, Rassart E, Daoud G, Simoneau L, Lafond J. Differential expression of membrane and soluble adenylyl cyclase isoforms in cytotrophoblast cells and syncytiotrophoblasts of human placenta. *Placenta* 2003; 24: 648-57.
53. Borodinsky LN, Spitzer NC. Second messenger pas de deux: the coordinated dance between calcium and cAMP. *Sci STKE* 2006; 2006: 1-4.
54. Hashimoto Y, Miyachi H. Nuclear receptor antagonists designed based on the helix-folding inhibition hypothesis. *Bioorg Med Chem* 2005; 13: 5080-93.
55. Guibourdenche J, Alsat E, Soncin F, Rochette-Egly C, Evain-Brion D. Retinoid receptors expression in human term placenta: involvement of RXR alpha in retinoid induced-hCG secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1384-7.
56. Tarrade A, Schoonjans K, Guibourdenche J, Bidart JM, Vidaud M, Auwerx J, et al. PPAR gamma/RXR alpha heterodimers are involved in human CG beta synthesis and human trophoblast differentiation. *Endocrinology* 2001; 142: 4504-14.
57. Piccinni MP. T cells in normal pregnancy and recurrent pregnancy loss. *Reprod Biomed Online* 2006; 13: 840-4.
58. Barrera D, Avila E, Diaz L. Immunological role of progesterone in the maintenance of pregnancy. *Rev Invest Clin* 2007; 59: 139-45.
59. Meisser A, Cameo P, Islami D, Campana A, Bischof P. Effects of interleukin-6 (IL-6) on cytotrophoblastic cells. *Mol Hum Reprod* 1999; 5: 1055-8.
60. Yanushpolsky EH, Ozturk M, Polgar K, Berkowitz RS, Hill JA. The effects of cytokines on human chorionic gonadotropin (hCG) production by a trophoblast cell line. *J Reprod Immunol* 1993; 25: 235-47.
61. Pedersen AM, Fulton SK, Porter L, Francis GL. Tumor necrosis factor-alpha affects in vitro hormone production by JEG-3 choriocarcinoma cell cultures. *J Reprod Immunol* 1995; 29: 69-80.
62. Li Y, Matsuzaki N, Masuhiro K, Kameda T, Taniguchi T, Saji F, et al. Trophoblast-derived tumor necrosis factor-alpha induces release of human chorionic gonadotropin using interleukin-6 (IL-6) and IL-6-receptor-dependent system in the normal human trophoblasts. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 184-91.
63. Liu L, Roberts RM. Silencing of the gene for the beta subunit of human chorionic gonadotropin by the embryonic transcription factor Oct-3/4. *J Biol Chem* 1996; 271: 16683-9.

Reimpresos:

Dr. David Barrera

Departamento de Biología de la Reproducción,
 Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
 Salvador Zubirán,
 Vasco de Quiroga No. 15, Tlalpan
 14000, México, D.F.
 Tel.: 5487-0900, Fax: 5655-9859
 Correo electrónico: barrera1912@gmail.com

Recibido el 5 de noviembre de 2007.

Aceptado el 16 de mayo de 2008.