

Concentraciones séricas de interferón- γ en embarazadas normales

Drs. Ana Ruiz*, Tania Romero Adrián**, Rafael Molina Vélchez***, Evelyn González*, José Taborda***, Jesús Estévez****

Cátedra de Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia

RESUMEN

Objetivo: Estudiar los niveles séricos de interferón- γ durante el embarazo.

Método: Estudio prospectivo de 90 embarazadas, 30 por cada trimestre y un control de 30 mujeres normales no gestantes. La cuantificación de la citocina en suero se hizo siguiendo la técnica de inmunoanálisis enzimático de doble anticuerpo.

Ambiente: Cátedra de Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia.

Resultados: Hubo disminución significativa y progresiva de los valores de la citocina, con diferencia válida respecto a los controles ($p < 0,001$).

Conclusión: Durante todo el embarazo hay una caída de los valores séricos del interferón- γ , lo que facilitaría la invasión trofoblástica y la inhibición de la actividad de las células asesinas naturales, pero produce un estado de susceptibilidad a patógenos intracelulares.

Palabras clave: Citocinas. Interferón- γ . Embarazo normal.

SUMMARY

Objective: To study the interferon- γ serum concentration throughout normal pregnancy.

Method: Prospective study of 90 normal pregnant women (30 for each trimester) and 30 non-pregnant as a control group. Serum cytokine levels were determined using double antibody enzymatic immunoanalysis.

Setting: Chair of Immunology, Faculty of Medicine. University of Zulia.

Results: Important and progressive lowering during pregnancy, and significant difference with controls, $p < 0.001$.

Conclusion: There is an interferon- γ serum concentration decrease with normal pregnancy, which could positively influence trophoblastic invasion and diminish natural killer cells activity, potentially harmful to the conceptus, but which is also capable of creating a state of increased susceptibility to intracellular pathogens.

Key words: Cytokines. Interferon- γ . Normal pregnancy.

INTRODUCCIÓN

El interferón- γ (IFN- γ) es una citocina de 40 a 50 KD, producida por los linfocitos T activados, que juega un papel regulatorio importante en la respuesta

inmune del huésped (1). Ejerce funciones biológicas al acoplarse con receptores de superficie específicos (2), un gran número de los cuales han sido purificados a partir de la placenta humana, mediante análisis inmuno-histoquímico y anticuerpos monoclonales, habiéndose afirmado que la expresión de esta citocina, es intensa durante el primer trimestre y bastante disminuida al final de la gestación (3).

El IFN- γ regula la expresión de los antígenos clase I del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) por las células del trofoblasto humano, y podría tener una relevante función en la implantación (3), así como influir en la expresión de moléculas de adhesión por las células endoteliales, para lograr la migración del trofoblasto hacia la luz de las arterias

*Bioanalista. Cursante de posgrado de Inmunología de la Facultad de Medicina. Universidad del Zulia.

**Médica jefe del posgrado de Inmunología de la Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Maracaibo.

***Médico gineco-obstetra.

****Médico del Instituto de Investigaciones Clínicas. Universidad del Zulia.

Trabajo subvencionado por el CONDES (Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela).

Recibido: 24-02-99

Aceptado para publicación: 19-07-99

deciduales y su fijación (4). Se plantea que puede producir abortos y retardo de crecimiento intrauterino, a través de los siguientes mecanismos: activación de las células NK o "asesinas" naturales, inhibición de la secreción del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos -GM-CSF- (5) y daño directo al tejido trofoblástico (6).

En el presente trabajo se analizan las concentraciones séricas de IFN- γ de embarazadas no patológicas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 90 embarazadas normales, 30 por cada trimestre del embarazo, en quienes la fecha de la última menstruación era conocida y, la biometría fetal según ultrasonografía señalaba una edad de gestación compatible con ella. Como control, se investigaron 30 mujeres sanas no gestantes (Cuadro 1).

A cada una de las 120 mujeres se le extrajeron 20 ml de sangre venosa, obtenida sin anticoagulante, separando el suero por centrifugación a 1 000 g, durante 10 minutos. Cada muestra se repartió luego en alícuotas que se colocaron en tubos plásticos y fueron almacenadas a -70°C hasta su análisis. Ninguna se almacenó por más de 6 meses y la temperatura se mantuvo constante.

Los niveles de la citocina fueron cuantificados por la técnica de inmunoanálisis enzimático (ELISA) de doble anticuerpo —"Quantikine immunoassay", del Laboratorio "R and D system", lote número 9724110—.

Cuadro 1
Características de los grupos estudiados

Características	Embarazo normal			Mujeres sin embarazo (n = 30)
	1 ^{er} trim. (n = 30)	2 ^{do} trim. (n = 30)	3 ^{er} trim. (n = 30)	
Edad cronológica (años)				
M \pm DE	27,8 \pm 2,5	25,8 \pm 3,6	27,5 \pm 2,8	27,7 \pm 3,7
Rango	22-32	18-31	23-34	20-34
Edad de gestación (semanas)				
M \pm DE	8,0 \pm 1,7	18,7 \pm 3,8	30,8 \pm 3,1	-
Rango	5-10	14-26	27-39	-

RESULTADOS

En el primer trimestre, la media de las concentraciones séricas fue de 17,9 pg/ml con error estándar de \pm 1,8. En el segundo fue de 8,9 pg/ml \pm 0,7. En el tercero, 4,4 pg/ml \pm 0,2. El grupo control tuvo una media de 36,3 \pm 1,5. La diferencia con todos los trimestres fue altamente significativa, con $p < 0,001$ (Cuadro 2).

Cuadro 2
Concentraciones séricas de IFN- γ en los grupos estudiados

Grupos estudiados	INF- γ (pg/ml)
Sin embarazo	36,3 \pm 1,5 ^a
1 ^{er} . trimestre	17,9 \pm 1,8 ^b
2 ^{do} . trimestre	8,9 \pm 0,7 ^c
3 ^{er} . trimestre	4,4 \pm 0,2

*Las cifras representan la media \pm E.E. de 30 individuos estudiados.

^aDiferente significativamente de todos los otros grupos ($p < 0,001$).

^bDiferente significativamente de 2^{do}. y 3^{er}. trimestres ($p < 0,001$).

^cDiferente significativamente de 3^{er}. trimestre ($p < 0,05$).

DISCUSIÓN

La bibliografía sobre IFN- γ y embarazo es bastante escasa y, por tanto, su localización y funciones en la interfase materno-fetal están muy pobremente documentadas. Esta citocina producida por el grupo de linfocitos Th-1, es de esperar, teóricamente, que esté particularmente suprimida, para facilitar la tolerancia al producto como aloinjerto. Al disminuir, facilita más bien la producción de las citocinas tipo Th-2, consideradas predominantes en esta condición fisiológica y promotoras de la sobrevivencia fetal.

Los grupos de Calderón y col. (7), Fountoulakis y col. (8) y Stefanos y col. (9), han demostrado que el receptor específico del IFN- γ -IFN- γ R- se expresa ampliamente en la placenta humana al término del embarazo. Hampson y col. (10) lo han identificado en la capa externa de las vellosidades.

Paulesu y col. (3) concluyen que la citocina se encuentra en la placenta durante la implantación, pero no al término, mientras que el receptor se evidencia en ambas fases de la gestación, expresándose intensamente al comienzo, y en forma casi imperceptible al final. Estos resultados en el humano, corroboran conclusiones previas de experimentos con trofoectodermo porcino (11).

Según Lin y col. (12), el IFN- γ es detectado en el sobrenadante de cultivos celulares derivados de la unidad fetoplacentaria murina durante el inicio de la gestación, haciéndose indetectable al final. Para Wegmann y col. (6), el polipéptido presenta niveles moderados en la fase más temprana de la gestación. Algunos afirman que los valores séricos se elevan en mujeres preeclámpticas (13).

Los resultados de nuestro estudio son coincidentes con los de Paulesu y col. (3) y Wegmann y col. (6). En general, como lo afirma la gran diferencia con los controles no gestantes, la concentración sérica de IFN- γ está bastante disminuida durante el embarazo, y esto es progresivo. Al comienzo, ello pudiera reflejar la facilitación de la penetración trofoblástica, a través de la falta del efecto inhibitor del GM-CSF, además de evitar la activación de las células NK, lesivas al producto. Esta es la parte positiva de la caída del IFN- γ en la embarazada. Pero tiene también efectos indeseables: la depresión de la actividad de los macrófagos, células muy importantes en la destrucción de patógenos intracelulares como el virus de la inmunodeficiencia humana, toxoplasma gondii, plasmodium sp. y mycobacterium tuberculosis y leprae. El embarazo, en la medida que la mujer se adapta a la tolerancia del producto de gestación la hace más susceptible a estos microorganismos. Mucho queda por investigar.

REFERENCIAS

1. Abbas A, Lichtman A, Pober J. Inmunología celular y molecular. 2ª edición. Madrid: Editorial Interamericana. McGraw-Hill, 1995.p.267-292.
2. Landers D, Bronson R, Pavia C. Inmunología de la Reproducción. En: Stiles D, Terr A, editores. Inmunología básica y clínica. 7ª edición. México D.F: Editorial El Manual Moderno, S.A, 1994.p.224-226.
3. Paulesu L, Romagnoli R, Cintonino M, Ricci MG, Garotta G. First trimester human trophoblast expresses both interferon- γ and interferon- γ -receptor. *J Reprod Immunol* 1994;27:37-48.
4. Jokhi PP, King A, Loke YW. Cytokine production and cytokine receptor expression by cells of the human first trimester placental-uterine interface. *Cytokine* 1997;9:126-137.
5. Robertson SA, Mayrhofer G, Seaman RF. Uterine epithelial cells synthesize granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and interleukin-6 (IL-6) in pregnant and non-pregnant mice. *Biol Reprod* 1992;46:1069-1079.
6. Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: Is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunology Today* 1993;14:353-356.
7. Calderon J, Sheehan KCF, Chance C, Thomas ML, Schreiber RD. Purification and characterization of the human interferon- γ receptor from placenta. *Proc Natl Acad Sci* 1988;85:4837-4841.
8. Fountoulakis M, Kania M, Ozmen L, Loetscher HR, Garotta G, Van Loon APGM. Structure and membrane topology of the high-affinity receptor for human IFN- γ : requirements for binding IFN- γ . One single 90-kilodalton IFN- γ receptor can lead to multiple cross-linked products and isolated protein. *J Immunol* 1989;143:3266-3276.
9. Stefanos S, Ahn YH, Pestka S. Characterization of human interferon- γ receptor purified from placenta. *J Interferon Res* 1989;9:719-730.
10. Hampson J, McLaughlin PJ, Johnson PM. Low-affinity receptors for tumour necrosis factor-, interferon- γ and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor are expressed on human placental syncytiotrophoblast. *Immunology* 1993;79:475-490.
11. Lefevre F, Martina-Botte F, Guillomot M, Zouari K, Charley B, Bonnardiere C. Interferon-gamma gene and protein are spontaneously expressed by the porcine trophoblast early gestation. *Eur J Immunol* 1990;20:2485-2490.
12. Lin H, Mosmann TR, Guilbert L, Tuntipopipat S, Wegmann TG. Synthesis of T helper-2 type cytokines at the maternal-fetal interface. *J Immunol* 1994; 151:4562-4573.
13. Dudley DJ. Is pre-eclampsia a Th-1 type immune condition? *J Reprod Immunol* 1997;34:159-161.

III CONGRESO IBEROAMERICANO
VI CONGRESO LATINOAMERICANO
I CONGRESO VENEZOLANO
SOBRE PREVENCIÓN Y ATENCIÓN DEL MALTRATO INFANTIL

25 al 29 de octubre de 1999, Hotel Caracas Hilton, Caracas.
Información: CONGRECA C.A.
Av. Blandín, Centro Comercial Mata de Coco
Piso 3, Oficina Oeste. La Castellana. Caracas
Telef. 58-2-263.9733 Fax: 58-2-263.3672
e-mail: congreca@ven.net

— . —

9th WORLD CONGRESS OF ULTRASOUND IN OBSTETRICS & GYNECOLOGY

14 al 18 de noviembre de 1999, Buenos Aires, Argentina
Información: Juncal 2168 (1125). Buenos Aires, Argentina
Telef. 54-11-4824 6095 Fax: 54-11-4824 7726
e-mail: asaper@pccp.com.ar

— . —

FLASOG'99
XVI CONGRESO LATINOAMERICANO
DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
Noviembre, 1999 San Salvador, El Salvador
Información: Dr. René A Ramos Cordero
Telef. (503) 279-1436 Fax: (503) 263-5187

— . —

XVI FIGO
CONGRESO MUNDIAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
2 al 8 de septiembre de 2000, Washington DC
Información: 759 Square Victoria, Suite 300, Montreal Canadá
Telef. (514) 288-0855 Fax: (514) 286-6066
e-mail: info@eventsintl.com
www.figo2000.com

— . —

XIII WORLD CONGRESS OF PEDIATRIC AND ADOLESCENT GYNECOLOGY
XIII CONGRESO MUNDIAL DE GINECOLOGÍA INFANTO-JUVENIL

29 de abril al 2 de mayo de 2001, Buenos Aires, Argentina
Información: Congresos Internacionales S.A.
1091 Buenos Aires, ARgentina
Telef. (5411) 4342.3216 Fax: (5411) 4331.0223
e-mail: infantgineco@congresosint.com.arg

— . —