

Este informe recoge la opinión colectiva de un grupo internacional de especialistas y no representa necesariamente el criterio ni la política de la Organización Mundial de la Salud.

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

SERIE DE INFORMES TECNICOS

Nº 334

ASPECTOS INMUNOLOGICOS DE LA REPRODUCCION HUMANA

**Informe
de un Grupo Científico de la OMS**

	Página
1. Introducción	3
2. Inmunología de las gonadotropinas humanas	5
3. La esperma y los espermatozoides	9
4. Antígenos de grupo sanguíneo y reproducción humana. .	14
5. Interacciones inmunológicas materno-fetales	16
6. Investigaciones necesarias	21

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

GINEBRA

1966

**GRUPO CIENTIFICO DE LA OMS
SOBRE LOS ASPECTOS INMUNOLOGICOS DE LA REPRODUCCION
HUMANA**

Ginebra, 4-9 de octubre de 1965

Miembros :

- Profesor F. W. Rogers Brambell, Department of Zoology, University College of North Wales, Bangor, Caernarvonshire, Gales (*Presidente*)
- Dr. R. G. Edwards, Physiological Laboratory, University of Cambridge, Inglaterra (*Relator*)
- Dr. A. Kessler, The Rockefeller Institute, Nueva York, Estados Unidos de América
- Profesor L. Lajos, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Pécs, Hungría
- Dr. E. Matsunaga, Jefe del Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Genética, Misima, Sizuoka-Ken, Japón
- Profesor C. Osorio, Cátedra de Fisiología y Bioquímica, Facultad de Medicina de la Universidad de Granada, España
- Dr. Shanta S. Rao, Reproductive Physiology Unit, India Cancer Research Centre, Parel, Bombay, India
- Dr. Ph. Rümke, Instituto del Cáncer de los Países Bajos, Amsterdam, Países Bajos
- Dr. G. A. Voisin, Directeur adjoint, Centre d'Immuno-Pathologie, Hôpital St-Antoine, París, Francia (*Relator*)
- Dr. O. E. Vjasov, Instituto de Biología Experimental, Academia de Ciencias Médicas de la URSS, Moscú, URSS (*Vicepresidente*)
- Dr. A. J. Weil, The Bronx-Lebanon Hospital Centre, Fulton Division, Bronx, N.Y., Estados Unidos de América

Secretaría :

- Dr. W. R. Butt, Department of Clinical Endocrinology, The Birmingham and Midland Hospital for Women, Sparkhill, Birmingham, Inglaterra (*Asesor temporero*)
- Dr. R. T. Hill, Jefe del Servicio de Reproducción Humana, OMS (*Secretario*)

© Organización Mundial de la Salud 1966

Las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derecho de Autor. Ello no obstante, los organismos gubernamentales, las sociedades culturales y científicas y las asociaciones profesionales pueden reproducir ilustraciones, datos o extractos de esas publicaciones sin necesidad de pedir autorización a la Organización Mundial de la Salud.

Las entidades interesadas en reproducir o traducir íntegramente alguna publicación de la OMS deberán solicitar la oportuna autorización de la División de Servicios de Edición y de Documentación, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza. La Organización Mundial de la Salud dará a esas solicitudes consideración muy favorable.

PRINTED IN SWITZERLAND

ASPECTOS INMUNOLOGICOS DE LA REPRODUCCION HUMANA

Informe de un Grupo Científico de la OMS

Del 4 al 9 de octubre de 1965 se reunió en Ginebra un Grupo Científico de la OMS sobre los Aspectos Inmunológicos de la Reproducción Humana. Abrió la reunión el Dr. L. Kaprio, Director de la División de Servicios de Salud Pública, que dio la bienvenida a los miembros en nombre del Director General.

El Grupo eligió Presidente al Profesor F. W. Rogers Brambell, Vicepresidente al Dr. O. E. Vjasov y Relatores a los Drs. R. G. Edwards y G. A. Voisin.

1. INTRODUCCION

1.1 La química de las proteínas ha hecho progresos considerables en el último decenio, sobre todo en lo que respecta a los métodos de purificación y análisis, biosíntesis y síntesis química, y fraccionamiento controlado de las moléculas proteínicas. Es evidente que la aplicación de estos métodos contribuirá a resolver algunos de los problemas pendientes en muchos sectores, entre ellos los relacionados con los procesos inmunológicos. Los progresos realizados tienen cada vez más importancia desde el punto de vista de las investigaciones sobre la reproducción y sobre los procesos que en ella intervienen. La inmunología es una ciencia muy compleja y ello se debe en gran parte al elevado número de sustancias que obliga a manejar y al desconocimiento de la estructura exacta de éstas.

1.2 La purificación de los antígenos constituye un problema fundamental en toda investigación inmunológica. Dos técnicas relativamente nuevas que han resultado especialmente útiles son la cromatografía por intercambio iónico en celulosas modificadas y la filtración en gel. Para valorar la homogeneidad de las preparaciones, existen diversos métodos fisicoquímicos bien conocidos, entre ellos la electroforesis libre y en gel de almidón, la ultracentrifugación y las pruebas de solubilidad; sin embargo, no hay que olvidar que estas técnicas, destinadas a descubrir impurezas o a separar los diversos componentes de las mezclas proteínicas, no dan una indicación positiva de pureza. Así, antes de afirmar que una preparación determinada posee un elevado grado de pureza habrá que realizar diferentes pruebas,

no sólo fisicoquímicas sino también inmunológicas (v.g., pruebas de doble difusión o inmunoelectroforesis) y, cuando sea posible, ensayos específicos de actividad biológica.

1.3 Conviene recordar que incluso en las preparaciones proteínicas extraordinariamente puras, las fracciones biológicamente activas no siempre se comportan como determinantes antigénicos. A veces los anticuerpos inhiben la actividad biológica de la proteína, pero no por una acción directa sobre la fracción antigénica. En otros casos la actividad biológica no se modifica cuando el antígeno reacciona con el anticuerpo, y puede suceder incluso que los anticuerpos específicos refuercen ciertas actividades enzimáticas. Siempre que sea posible conviene efectuar paralelamente las pruebas inmunológicas y biológicas.

1.4 Algunos problemas que no se examinan en detalle en el presente informe, por ejemplo las relaciones entre la incompatibilidad de antígenos del grupo sanguíneo Rhesus y la enfermedad hemolítica del recién nacido, la tolerancia inmunológica, etc., podrían muy bien constituir temas de estudio para ulteriores grupos científicos de la OMS. Otras materias se han excluido deliberadamente del informe por no existir todavía suficientes datos experimentales sobre ellas; tal es el caso de la actividad inmunológica del huevo y del feto, y de la anafilaxia del recién nacido a la leche de vaca (« muertes en la cuna »).

Terminología

1.5 Advirtiéndose que ciertas expresiones relacionadas con la inmunología y la reproducción precisan una definición más clara, el Grupo ha propuesto que los organismos internacionales competentes se ocupen de esta cuestión. En el presente informe se han adoptado las siguientes definiciones para las distintas categorías de antígenos y de anticuerpos.

- Autoantígeno : Sustancia que es antigénica para el propio sujeto del que procede.
- Isoantígeno : Sustancia que no es antigénica para el propio individuo del que procede, pero sí para otros de la misma especie.
- Heteroantígeno : Sustancia que es antigénica para una especie distinta de aquella de la que procede.
- Autoanticuerpo : Anticuerpo que reacciona con un antígeno perteneciente al mismo individuo.
- Isoanticuerpo : Anticuerpo que no reacciona con los antígenos del sujeto del que procede, pero sí con los de otros de la misma especie.

Heteroanticuerpo : Anticuerpo que reacciona con un antígeno perteneciente a una especie distinta de aquella de la que procede.

Las palabras « fecundo », « infecundo », y « estéril » son aplicables tanto al sexo masculino como al femenino : así, un macho aspérmico es infecundo o estéril y una hembra incapaz de concebir después de la inseminación, o que no puede parir crías vivas, es infecunda o estéril. A todo macho capaz de inseminar a una hembra se le considera fecundo.

2. INMUNOLOGIA DE LAS GONADOTROPINAS HUMANAS

Gonadotropina coriónica humana

2.1 Esta hormona parece ser una glucoproteína cuya actividad biológica está determinada sobre todo por el componente glucídico. Aunque se ha progresado mucho en lo que respecta a su purificación, todavía no ha sido posible aislarla en estado de absoluta pureza, entendida con un criterio inmunológico. Ciertas gonadotropinas coriónicas humanas (GCH) del comercio y otras preparaciones que pretenden ser puras pueden provocar la formación de anticuerpos que reaccionan en el gel de agar no sólo con la GCH, sino también con la hormona luteinizante (LH) humana y con la hormona foliculoestimulante (FSH) humana. Es probable que la sustancia que provoca la formación de anticuerpos anti-FSH humana sea en realidad un contaminante del producto. Se han descrito algunos métodos que, al parecer, permiten aislar esas gonadotropinas y se espera con interés su aplicación a la purificación de la GCH.

2.2 Es probable que las pruebas inmunológicas actualmente utilizadas para la GCH dosifiquen diversas proteínas relacionadas entre sí, ya que hay muchas razones que hacen suponer cierta disociación entre la actividad biológica y la serológica. No obstante, la producción de GCH en los primeros momentos de la gestación es tan grande que esas impurezas no menoscaban prácticamente la precisión de las pruebas inmunológicas del embarazo, cuya seguridad está hoy plenamente demostrada.

2.3 Es preciso proseguir los trabajos encaminados a la identificación química de la molécula activa y, si es posible, a la obtención de un anticuerpo específico de los puntos biológicamente activos. Desde el punto de vista del diagnóstico de laboratorio del embarazo, es poco probable que las pruebas de hemaglutinación o su modificación ultrarrápida con

partículas de látex se vean reemplazadas en un futuro previsible por otras técnicas inmunológicas. También la fijación del complemento da resultados fidedignos, sobre todo para la valoración de la GCH en el suero, y de hecho ciertos investigadores le dan la preferencia.

2.4 La prueba inmunorradiológica basada en el empleo de GCH marcada con I^{131} ofrece una mayor sensibilidad. Esta prueba puede ser útil en determinadas situaciones clínicas, por ejemplo, para seguir la evolución de los casos de corioepitelioma.

Hormona lutenizante (LH) humana

2.5 La LH segregada por la hipófisis humana tiene propiedades biológicas similares a las de la GCH. En comparación con las otras gonadotropinas, ésta se ha obtenido en forma mucho más pura, ya que el único contaminante biológicamente activo está constituido por indicios de hormona tirotrópica. No existe acuerdo sobre sus propiedades inmunológicas. La mayor parte de los antisueros específicos de la GCH reaccionan también con la LH humana en las pruebas de doble difusión o de hemaglutinación, pero aún está por demostrar que en estas reacciones intervengan componentes biológicamente activos. Un hecho interesante, y tal vez pertinente a este respecto, es que entre ambas hormonas existe una diferencia química: la GCH contiene una cantidad mucho mayor de ácidos siálicos (ácidos N-acetilneuramínico y N-glicolilneuramínico) que la LH humana. Entre las preparaciones de hormonas lutenizantes de distintas especies se han observado reacciones cruzadas cuyo significado aún no está claro.

2.6 Aún está por establecer la relación entre la estructura química de la LH humana existente en la hipófisis y la de la que se encuentra en la orina y en la sangre. La LH humana de la orina parece reaccionar inmunológicamente con los antisueros anti-GCH, lo que abre la posibilidad de valorar la excreción de LH mediante la prueba de inhibición de la hemaglutinación con sueros anti-GCH o anti-LH. Se ha afirmado repetidamente que ese método permite reconocer la brusca elevación de la LH a mediados del ciclo menstrual, en el momento de la ovulación; el problema merece ser estudiado detenidamente, ya que si se confirman dichas afirmaciones se dispondría de un valioso índice del momento de la ovulación. Las actuales pruebas inmunológicas son suficientemente sensibles para determinar la LH en cantidades relativamente pequeñas de orina y en un plazo de una o dos horas. Si se pudiera aumentar todavía más su sensibilidad hasta el punto de que no fuese necesario concentrar la orina, se habría dado un paso importante e incluso es posible que el método resultara aplicable asimismo al suero. La prueba inmunológica con I^{131} tiene probablemente

suficiente sensibilidad, pero tal como ahora se practica exige cuatro o cinco días.

Hormona foliculoestimulante (FSH) humana

2.7 Esta hormona, difícil de purificar, parece ser una glucoproteína cuya estabilidad desciende a medida que aumenta su pureza; es posible que una proteína, la albúmina por ejemplo, ejerza en ella un efecto protector durante las primeras fases de la purificación. La eliminación de los últimos residuos de albúmina y de LH es muy difícil, pero valiéndose de técnicas complejas, como la cromatografía de intercambio iónico, la electroforesis en gel de almidón y el fraccionamiento con solventes, se ha podido obtener un preparado con actividad biológica muy específica.

2.8 No parece existir, por ahora, ningún método inmunológico de valoración específica de la FSH humana. Los antisueros contra la hormona hipofisaria dan reacciones cruzadas con la fracción FSH de las gonadotropinas urinarias, pero no con la GCH ni con las gonadotropinas hipofisarias de otras especies, excepto tal vez las del mono. No obstante, los preparados más puros de LH humana, en los que no es posible descubrir la más mínima actividad foliculoestimulante, inhiben la aglutinación de los hematíes revestidos de FSH humana mediante el antisuero específico de esta última hormona, lo cual indica que puede haber grupos antigénicos comunes a las moléculas de FSH y de LH.

Efectos biológicos de las antigonadotropinas

2.9 Se admite en general que los antisueros específicos de las gonadotropinas humanas inhiben enérgicamente los efectos de estas últimas en los animales de laboratorio. Aún no se ha podido aclarar si la inhibición está específicamente dirigida contra la hormona utilizada como antígeno. Aunque se han hecho algunos estudios acerca de los efectos de estos anticuerpos sobre las hormonas endógenas, hasta ahora nunca se ha tratado seriamente de obtener una inmunización contra las hormonas gonadotrópicas.

2.10 Nada permite suponer que el tratamiento de las mujeres o de los hombres estériles con gonadotropinas humanas (FSH y GCH) dé lugar a la formación de anticuerpos, si bien es cierto que en ninguno de los estudios publicados se han administrado las hormonas con coadyuvantes. En cambio, las gonadotropinas de otras especies, por ejemplo la gonadotropina sérica de la yegua grávida, pueden suscitar la producción de anticuerpos, aunque las preparaciones normalmente utilizadas hasta ahora son tan impuras que los anticuerpos bien pudieran ser reactivos a proteínas extrañas a la hormona.

Sustancia inhibidora de las gonadotropinas (SIG)

2.11 Cierta número de interesantes observaciones autorizan a pensar que en la orina de los niños de ambos sexos y en la de la mujer en diversos momentos de su ciclo menstrual aparece una sustancia inhibidora de las gonadotropinas resistentes al calor y la acción de los ácidos, y dotada de una acción antagónica de la GCH pero no de la FSH o de los estrógenos. Aunque sus propiedades químicas no parecen corresponder a las de un anticuerpo, ésta es una cuestión que aún no está resuelta. Recientemente se ha visto que ciertos hidratos de carbono relativamente sencillos y afines a los de las gonadotropinas inhiben también la acción de la GCH, pero no la de la FSH humana ni la de los estrógenos. Estos hidratos de carbono tienen un peso molecular bastante bajo y no pueden considerarse como anticuerpos.

Prolactina (luteotrofina) humana

2.12 En la especie humana esta hormona parece estar estrechamente relacionada desde el punto de vista químico con la hormona del crecimiento, aunque recientemente se ha afirmado que son sustancias distintas. A ese respecto sería interesante contar con una prueba inmunológica, pero para ello habrá que extremar el estudio bioquímico de la cuestión. Se conocen mal las funciones biológicas de esta hormona en el hombre y en la mujer y los estudios sobre su secreción y su metabolismo podrían contribuir a aclarar su posible intervención en la reproducción humana. Existen pruebas inmunológicas de que la hormona del crecimiento se puede producir fuera de la hipófisis, en la placenta, y aún no se puede afirmar que en ésta no se produzca también la prolactina.

Complejos antigénicos de esteroides y proteínas

2.13 Las hormonas esteroides, entre las que figuran ciertos andrógenos y estrógenos, pueden conjugarse a determinadas proteínas como la albúmina sérica bovina y dar lugar a complejos antigénicos. Después de una absorción adecuada en albúmina sérica bovina, los sueros son relativamente específicos contra los complejos de albúmina sérica bovina y esteroides. Valdría la pena estudiar la posible utilización con fines diagnósticos de estos sueros.

Proteínas relacionadas con el sexo

2.14 El ratón excreta una glucoproteína que electroforéticamente se comporta como una prealbúmina y que, según ciertas técnicas inmunológicas, parece existir también en el suero. Es evidente que esta sustancia

se forma en el hígado y se elimina por el riñón. Las concentraciones urinaria y sérica de esta proteína son tres o cuatro veces mayores en el ratón macho que en la hembra ; en esta última aumentan con la administración de estrógenos, mientras que en el macho disminuyen con la castración. Se ha encontrado una proteína análoga en la orina y en el suero de la rata ; la orina del macho contiene dos fracciones, una prealbúmina y una globulina. Convendría efectuar nuevas investigaciones para precisar la importancia de estas dos proteínas.

3. LA ESPERMA Y LOS ESPERMATOZOIDES

3.1 Desde principios de siglo se conoce la importancia de los fenómenos inmunológicos relacionados con los productos genitales masculinos. Los numerosos ensayos de producción de anticuerpos contra los espermatozoides y la frecuente observación en mamíferos de ambos sexos (hombre inclusive) de una reducción de la fecundidad tras la inmunización con ciertos antígenos genitales masculinos ponen de relieve el interés del problema. Existen ciertas analogías entre los fenómenos inmunológicos y la relación recíproca del óvulo con el espermatozoide, que en algunos invertebrados supone la intervención de una fertilisina y una antifertilisina.

Producción experimental de reacciones contra algunos antígenos genitales masculinos y sus consecuencias sobre la función reproductora del macho

3.2 La autoinmunización y la isoimmunización con tejido testicular completo o con espermatozoides pueden provocar la aparición de anticuerpos circulantes, hipersensibilidad cutánea y aspermatogénesis en diversas especies animales, particularmente en el cobayo. Estos efectos no se han podido observar en el conejo y en el hombre sólo se ha señalado un caso. Las lesiones testiculares consisten en exfoliación, primero de las células espermáticas más maduras y después de los espermatoцитos y de las espermatozonias. Estas lesiones se caracterizan macroscópicamente por una atrofia testicular y microscópicamente por una infiltración de células mononucleares mesenquimatosas de origen aparentemente vascular. Las lesiones son específicas de los testículos y se limitan al epitelio seminal, que se puede regenerar naturalmente en numerosos animales. Diversas técnicas (anafilaxia cutánea pasiva y general, fijación del complemento, hemaglutinación pasiva, precipitación en gel e inmovilización de los espermatozoides) revelan la existencia de anticuerpos circulantes, pero los títulos observados no guardan relación con la gravedad de las lesiones testiculares. Las reacciones cutáneas comprenden las reacciones inmediatas, el fenómeno de Arthus y las reacciones tardías.

3.3 En el proceso de autosensibilización parecen intervenir diversos antígenos. Algunos trabajos recientes parecen confirmar que en el cobayo uno de estos antígenos es una glucoproteína soluble en el ácido tricloroacético. Este antígeno, lábil a las proteasas y al peryodato de sodio, está dotado de una movilidad electroforética análoga a la de la globulina β_2 y tiene un peso molecular comprendido entre el de las gammaglobulinas 7S y 19S; en todos los animales en que se ha ensayado ha demostrado poseer una gran capacidad antigénica, provocando la aparición de anticuerpos circulantes (no de precipitina), hipersensibilidad retardada y aspermatogénesis. Existe un segundo antígeno, menos activo e insoluble en ácido tricloroacético, que posee una movilidad electroforética análoga a la de la globulina β_1 un peso molecular inferior a 60 000 y es bastante resistente a las proteasas y al peryodato de sodio; también éste provoca la aparición de anticuerpos precipitantes y una hipersensibilidad retardada, pero no aspermatogénesis a menos que se administre durante mucho tiempo. Ambos antígenos son perceptibles por inmunofluorescencia en el acrosoma del espermatozoide y en el idiosoma de la espermátide.

3.4 Convendría fomentar la organización de nuevos estudios sobre la composición química y la actividad biológica de esas sustancias y de otros antígenos, pues estos trabajos no sólo facilitan el estudio de los síndromes de autoinmunización sino que pueden conducir al hallazgo de nuevos métodos de regulación de la fecundidad.

Antígeno de revestimiento de los espermatozoides

3.5 En el plasma seminal del hombre, del conejo y de otros mamíferos existe, incluso en ausencia de espermatozoides, un antígeno extraordinariamente activo llamado « antígeno de revestimiento de los espermatozoides » (ARE). Este antígeno recubre la superficie del espermatozoide en forma de una envoltura perceptible por inmunofluorescencia y no puede eliminarse por ninguna de las técnicas actualmente conocidas. También se ha podido descubrir su presencia por métodos inmunológicos como la fijación del complemento y la hemaglutinación pasiva. El ARE está producido por las vesículas seminales y no existe en los espermatozoides que proceden directamente del testículo, por ejemplo los obtenidos de un espermatocele o del epidídimo; no es dializable, es termorresistente hasta 80°C y se puede concentrar por filtración en gel. Estos son todos los datos químicos que se conocen a su respecto.

3.6 Los anticuerpos anti-ARE reaccionan vivamente con los espermatozoides seminales y, a la inversa, los anticuerpos contra los espermatozoides seminales cuidadosamente lavados reaccionan con el plasma seminal homólogo. En las reacciones inmunológicas el ARE da pruebas de una elevada especificidad de especie y de órgano.

3.7 Las reacciones inmunológicas utilizadas para descubrir el ARE son muy sensibles. Varios días después del coito es posible comprobar la presencia de plasma seminal en la vagina o en el exterior de los genitales femeninos si no han sido lavados. En cambio, en el conducto cervical el antígeno no es perceptible aun cuando microscópicamente pueda descubrirse la presencia de espermatozoides. El ARE es isoantigénico en el conejo, pero los animales inmunizados de ambos sexos no pierden su fecundidad.

3.8 Se ignora cuál es la función biológica del ARE, aunque se ha creído que quizá intervenga en los procesos de movilidad y capacitación. Sin embargo, todavía no se sabe si el ARE persiste en la superficie de los espermatozoides capacitados. De todas formas, los espermios « no revestidos » de varias especies, entre ellas la humana, pueden ser fecundos.

3.9 Recientemente se ha hecho un descubrimiento inesperado: en el plasma seminal del cobayo se ha aislado una sustancia notablemente tóxica que ha recibido el nombre de « cobayina » y cuya composición química y significación biológica se desconocen. En la actualidad se esperan con interés los resultados de las investigaciones en curso sobre la cobayina, el ARE y otros elementos constitutivos del plasma seminal y de las glándulas anejas.

Producción experimental de reacciones contra ciertos antígenos genitales masculinos y consecuencias sobre la función reproductora de la hembra

3.10 En las hembras de algunos animales de laboratorio se han podido obtener experimentalmente títulos elevados de anticuerpos contra los espermatozoides, a veces con ayuda de coadyuvantes. La influencia de estos anticuerpos sobre la fecundidad parece ser variable: algunas razas de ratones, cobayos y conejos se hacen menos fecundas, mientras que otras quedan estériles. El hecho de que no siempre se produzca esterilidad puede deberse a que el título de anticuerpos, aun siendo elevado en el suero, es a veces bajo en el líquido uterino. No hay que olvidar, por otra parte, que los métodos experimentales utilizados no son uniformes; para la inmunización se han utilizado espermatozoides epididimarios y seminales, así como extractos de semen congelados y descongelados; también difieren la cantidad de antígeno inyectado, la pauta de inmunización y la duración de ésta. Tampoco son uniformes los métodos empleados para medir el título de anticuerpos: mientras que el método de aglutinación de los espermatozoides mide sobre todo los anticuerpos que reaccionan con los antígenos de superficie, el de hemaglutinación mide asimismo los antígenos intracelulares. La función de estos últimos antígenos en la fecundación, si es que tienen alguna, se desconoce.

3.11 En un estudio reciente, las ratonas inmunizadas con fecundidad reducida se dividieron en dos grupos : el primero estaba formado por las que presentaban numerosos espermatozoides intrauterinos, pero en las que sólo una proporción insuficiente de éstos llegaba al punto de fecundación tubárico, con lo que el número de hembras fecundadas era bajo ; por lo general estas ratonas tenían concentraciones elevadas de anticuerpos circulantes. En el segundo grupo se incluyeron aquellas en cuyo útero no se encontraban espermatozoides y cuyo título de anticuerpos circulantes era bajo. En el primer grupo la reducción de la fecundidad se debía probablemente a la aglutinación, la inmovilización o la lisis de los espermatozoides, tal vez en las trompas de Falopio, mientras que en el segundo estaba probablemente causada por otros fenómenos, quizás por una anafilaxia uterina o por la fagocitosis de los espermatozoides.

Autoanticuerpos naturales contra los antígenos genitales masculinos

3.12 Recientemente se ha observado que los espermatozoides reaccionan con los sueros normales de los adultos de ambos sexos en todas las especies de mamíferos examinadas, si bien en el hombre esta reacción es débil. Las siguientes observaciones, todas concordantes, hacen pensar que estas reacciones son de carácter inmunológico : 1) la inmunofluorescencia se localiza en el acrosoma, 2) en la cabeza del espermatozoide (probablemente en el acrosoma) se observan antiglobulinas y fenómenos de inmunoadherencia, 3) los espermatozoides se aglutinan por sus cabezas, 4) la lisis del acrosoma es rápida y 5) existe fijación del complemento. Análogas reacciones se producen entre el suero fresco y las células germinales inmaduras, que se lisan en pocos segundos cuando se las expone a sueros frescos autólogos u homólogos. Estas células germinales dan reacciones positivas de inmunoadherencia en las mezclas con suero fresco. Los títulos de anticuerpos contra los espermatozoides y contra las células germinales inmaduras son similares en el suero normal, y en ambas reacciones podrían intervenir los mismos componentes séricos. El factor sérico parece no existir o ser muy débil en los conejos recién nacidos, elevándose después hasta alcanzar su título máximo (aproximadamente 1/64) a las 10 semanas de edad ; no se altera con la inmunización ni probablemente atraviesa la placenta y los espermatozoides pueden absorberlo del suero. Convendría estudiar más a fondo este fenómeno. Es posible que la lisis de las células germinales inmaduras intervenga en la aspermatogénesis producida por autoinmunización.

Estudios clínicos

3.13 La aglutinación de los espermatozoides móviles en el semen eyaculado por el hombre puede deberse a la acción de un autoanticuerpo antiespermatozoide. Esta espermaglutinina no sólo se encuentra en el plasma seminal

sino también en el suero sanguíneo, en el que los títulos suelen ser más elevados que en el semen. La aglutinación impide físicamente que los espermatozoides atraviesen el tapón mucoso cervical. La presencia de autoanticuerpos contra los espermatozoides humanos se ha podido poner de manifiesto por el método de hemaglutinación y por medio de eritrocitos tanizados sensibilizados con el sobrenadante de extractos salinos de espermatozoides congelados y descongelados.

3.14 Se ha dicho que la obstrucción del conducto deferente hace que el esperma se acumule en los túbulos y pase después a los intersticios del conducto y del epidídimo, lo que provocaría la aparición de anticuerpos circulantes. El hecho de que en el suero de algunos sujetos vascetomizados se observen espermaglutininas parece corroborar esta hipótesis. Aunque la absorción de los espermatozoides del epidídimo es probablemente un proceso normal, la producción de aglutininas antiespermatozoides es muy rara en personas no vascetomizadas. Se ha pensado asimismo que ciertos procesos inflamatorios podrían tener una acción análoga a la que se atribuye al coadyuvante de Freund e intervenir en la absorción del esperma, dando lugar a la producción de cantidades considerables de anticuerpos. Todavía no se ha comprobado si en el hombre puede producirse naturalmente una aspermatogénesis o una hipospermatogénesis por autoinmunización. En el momento actual no se conoce ningún tratamiento para los sujetos con procesos de autoaglutinación de los espermatozoides.

3.15 También se han observado isoanticuerpos antiespermatozoides en el suero de algunas mujeres estériles. La prueba de la hemaglutinación pasiva no revela la presencia de estos anticuerpos ni en el suero de las mujeres fecundas ni en el de las vírgenes; no obstante, existen espermaglutininas en el suero de muchas mujeres estériles y en el de algunas mujeres fecundas, aunque no hay acuerdo sobre el significado que esto puede tener en relación con la esterilidad. Es posible que la proporción de estos anticuerpos que pasan del suero al aparato genital varíe mucho de unos casos a otros.

3.16 A veces se han observado reacciones anafilácticas al semen en las mujeres después del coito. En el suero de estas personas se han descubierto reagentes al plasma seminal.

Antiaglutininas

3.17 Las llamadas antiaglutininas, presentes en el plasma seminal de varias especies de mamíferos, inhiben la autoaglutinación espontánea de los espermatozoides lavados en soluciones salinas. Aunque no está clara la significación biológica de estas antiaglutininas, es posible que desempeñen una importante función en el plasma seminal y en el aparato genital femenino.

4. ANTIGENOS DE GRUPO SANGUINEO Y REPRODUCCION HUMANA

4.1 Los progresos recientemente realizados en el estudio de los grupos sanguíneos del hombre han permitido identificar en los hematíes unos 80 antígenos diferentes, todos ellos determinados por la influencia dominante de los genes correspondientes. Mediante los análisis oportunos ha sido posible dividirlos en más de una docena de sistemas : ABO, Rh, MN, Xg, etc. Algunos de estos antígenos se han encontrado también en otras células del organismo y en repetidas ocasiones se ha señalado su importancia en la fecundidad y la patología fetal.

Antígenos de grupo sanguíneo y células germinales

4.2 La expresión fenotípica de los caracteres haploides en el espermatozoide puede dar lugar a la producción de diversos tipos de espermatozoides por un mismo macho ; así, por ejemplo, un heterocigoto AB produciría espermatozoides de tipo A y de tipo B. En tales condiciones las técnicas inmunológicas podrían servir para identificar y aislar los distintos tipos de espermatozoides. Los antígenos, en caso de que existan, permitirían hacer una selección gamética en el útero contra tipos incompatibles de espermatozoides. Naturalmente, en esa selección gamética sólo intervendrían los antígenos superficiales determinados por el genotipo haploide del espermatozoide y no los absorbidos por la superficie del espermatozoide a partir de las secreciones genitales masculinas o femeninas.

4.3 Ya antes de que se observara la importancia que tiene el estado secretor del donante, determinado por la presencia o la ausencia de antígenos A y B en la saliva, se había advertido la presencia de antígenos de grupo sanguíneo en los espermatozoides. Estudios más recientes han mostrado que en el hombre sólo se encuentran antígenos A y B en los espermatozoides de los sujetos secretores, pero no en los de los no secretores. No obstante, en los secretores AB no se ha podido distinguir dos tipos de espermatozoides. Estos antígenos se absorben evidentemente a partir del medio genital y no se pueden eliminar por lavado intensivo ; a este respecto son semejantes al ARE (véanse los párrafos 3.5-3.9), pero a diferencia de éste se producen en todo el aparato genital masculino, ya que se han podido observar en los espermatozoides tomados del espermatocele.

4.4 En los espermatozoides humanos no se han podido hallar ni el factor Rh ni el antígeno Xg^a ligado al sexo ; las pruebas de investigación de los antígenos M, N y Tj^a han dado resultados débilmente positivos y se han

observado algunas reacciones inexplicadas entre M y N. También se ha demostrado la existencia de un antígeno común a los espermatozoides humanos y a las células HeLa.

4.5 Estas observaciones se ven corroboradas por el hecho de que en los enfermos con títulos elevados de anticuerpos circulantes contra los espermatozoides no se ha registrado ninguna reacción contra los antígenos específicos de grupo sanguíneo del donante.

4.6 En los espermatozoides del conejo no se han descubierto ni antígenos A ni B, mientras que en los del ratón, las reacciones de antiglobulinas y las de rechazo de injertos cutáneos de segunda serie no han revelado ni antígenos H2^d o H2^k ni ningún otro antígeno de histocompatibilidad. Los estudios efectuados anteriormente en el conejo con este último método dieron los mismos resultados. Los anticuerpos producidos en una estirpe endogámica de conejos contra los espermatozoides de una segunda estirpe endogámica no han permitido distinguir los dos tipos de espermatozoides. Así, pues, la presencia de antígenos específicos de cepa sobre los espermatozoides está aún por demostrar.

Influencia de la incompatibilidad de grupos sanguíneos sobre la fecundidad humana

4.7 Como la mayor parte de los grupos sanguíneos constituyen rasgos polimórficos ampliamente distribuidos y dependientes de genes muy frecuentes en ciertas poblaciones, el análisis por segregación de los caracteres familiares en esas poblaciones debe revelar los diversos parámetros que influyen en los efectos de la incompatibilidad de grupos sanguíneos sobre la reproducción humana. Estos análisis exigen datos de laboratorio precisos, así como el empleo de técnicas estadísticas refinadas para establecer la distinción entre la selección gamética y la cigótica.

4.8 Aunque en muchas ocasiones se ha advertido que la incompatibilidad ABO entre los padres no provoca incompatibilidad maternoinfantil con tanta frecuencia como cabría esperar, los datos reunidos recientemente en cierto país demuestran que esta incompatibilidad no ejerce de hecho una influencia perceptible, a juzgar no sólo por la relación de segregación sino también por el promedio de embarazos, la proporción de muertes fetales en relación con el número de embarazos, la proporción de parejas sin hijos y el promedio de hijos vivos por matrimonio. Sólo si se toma como índice la proporción de parejas estériles puede apreciarse un aumento, ligero pero significativo, en las parejas incompatibles. Estas conclusiones difieren de las de un estudio análogo realizado en el mismo país sobre datos anteriores a 1945, y en el que la frecuencia de niños incompatibles con sus madres resultó más baja de lo que se esperaba. También se han

observado diferencias semejantes en series comparables de datos procedentes de otros países; la causa de estas divergencias está todavía por explicar.

4.9 Otro factor que podría influir en la reproducción es el estado secretorio en relación con los antígenos ABH. Este estado es fácil de determinar y presenta una segregación mendeliana simple. En un detenido estudio realizado recientemente sobre unas 12 000 personas no se ha encontrado ninguna diferencia en la proporción de parejas estériles, el promedio de embarazos, la frecuencia de abortos y el intervalo entre el primer coito y el primer hijo nacido vivo entre las parejas compatibles y las incompatibles desde el punto de vista del estado secretorio. Ninguno de los minuciosos análisis de los índices de segregación efectuados hasta ahora ha revelado tampoco la existencia de una selección gamética a favor de los genes correspondientes al estado secretorio. El hecho de que sólo se hayan descubierto cuatro «secretores aberrantes» entre las personas examinadas demuestra la precisión del método. Aunque este estudio indica que el estado secretorio no tiene gran importancia para la fecundidad, es necesario efectuar todavía nuevas investigaciones; convendría, sobre todo, extender la investigación a otras poblaciones y a otros lugares a fin de determinar si los resultados obtenidos hasta ahora tienen validez general.

4.10 Las nefastas consecuencias de la incompatibilidad antigénica Rh entre la madre y el feto son uno de los ejemplos más claros de los efectos de la incompatibilidad de grupos sanguíneos sobre la reproducción. En los párrafos 5.18-5.21 se expondrán ciertos aspectos de los mecanismos que quizá intervengan en la protección del feto contra los anticuerpos maternos Rh, así como contra los anticuerpos de otros grupos sanguíneos. Ello no obstante, el Grupo Científico ha considerado que los problemas relacionados con el tratamiento y la prevención de la enfermedad hemolítica del recién nacido merecen un estudio ulterior más detallado.

5. INTERACCIONES INMUNOLOGICAS MATERNOFETALES

5.1 Las interpretaciones de la interacción inmunológica entre la madre y el feto son todavía hipotéticas en gran parte. Convendría, y tendría gran interés práctico, precisar mejor los mecanismos que intervienen en ellas.

Placentotropina

5.2 Durante la gestación se producen grandes cantidades de estrógenos que, como es bien sabido, inhiben la liberación de gonadotropinas hipofisarias. Se ha dicho que durante el embarazo los estrógenos estimulan asimismo la secreción de otra hormona pituitaria, la placentotropina;

según algunos autores, también las mujeres no embarazadas sometidas a un tratamiento estrogénico prolongado e intenso pueden segregar esta hormona. La placentotropina se extrae de la orina de las mujeres embarazadas y parece ser una glucoproteína con un peso molecular aproximado de 36 000; su función consiste en estimular la producción de GCH por la placenta y se ha observado que ejerce el mismo efecto sobre el trofoblasto trasplantado en ausencia de estrógenos.

5.3 Es posible que durante la gestación existan normalmente mecanismos inhibidores de la formación de anticuerpos contra los antígenos fetales; estos mecanismos pueden depender del aumento de la producción de corticosteroides o de otros factores como los recientemente descritos para explicar las experiencias de homotrasplante del trofoblasto y de piel fetal a sujetos no gestantes. Estas experiencias demuestran claramente que los tejidos embrionarios son antigénicos y que sus injertos desaparecen en pocas semanas; no obstante, la administración de estrógenos o de placentotropina estimula en el trofoblasto trasplantado la producción de GCH y produce una intensa proliferación del epitelio y una reacción tisular no inmunológica. Se espera con interés la publicación de nuevas observaciones sobre la naturaleza y la actividad de la placentotropina, ya que, si los primeros resultados se confirman, esa sustancia podría ofrecer nuevos medios de evitar las reacciones inmunológicas a los homoinjertos.

Reacciones de huésped contra injerto

5.4 A pesar de las numerosas investigaciones realizadas no se ha podido demostrar claramente que en el embarazo se produzca una reacción análoga a las reacciones de rechazo del « huésped contra injerto ». En la ratona, el injerto de piel incompatible del padre no altera el curso de la gestación, aunque el injerto acaba siendo rechazado. Esta experiencia demuestra asimismo que la preñez no impide la repulsa del injerto.

5.5 En un estudio reciente se ha investigado en el ratón intacto y en el blastocisto del conejo la presencia de antígenos de trasplante, valiéndose de pruebas mixtas de aglutinación o de antiglobulinas. Una vez suprimida la zona pelúcida del blastocisto con pronasa, enzima proteolítica que no destruye esos antígenos en las células esplénicas, pudo observarse un antígeno del grupo B en los blastocistos de ambas especies. En el trofoblasto del ratón no se ha encontrado ni H2^d ni H2^k, lo que tal vez explique por qué no se produce en el implante ninguna reacción de rechazo del injerto por el huésped.

5.6 Se han hecho algunas tentativas interesantes para conseguir una prueba más fina que el simple rechazo. Consistió la primera en comparar las dimensiones del bazo y de la placenta de fetos endogámicos

y exogámicos, de ratón, hijos de madres endogámicas, partiendo del supuesto de que la reacción de rechazo se puede manifestar por una hipertrofia del bazo y por una atrofia de la placenta en los fetos exogámicos, perceptible por comparación con el tamaño de esos dos órganos en los fetos endogámicos. Pero, en realidad, el resultado obtenido ha sido el contrario, aparte de que este efecto no parece consecutivo a la heterocigosis, toda vez que se ha observado hipertrofia de la placenta en fetos endogámicos después de su trasplante al útero de madres de otras razas. En segundo lugar se ha observado que en las madres C57BL inmunizadas contra las células esplénicas A₂G, la placenta de los fetos A₂G es más voluminosa que en las madres no tratadas. En tercer lugar se han injertado en los testículos de ratones adultos conos ectoplacentarios de embriones de ratón; el trofoblasto así trasplantado muestra un poder invasor más acentuado cuando procede de una cepa endogámica distinta de la del huésped que cuando procede de la misma cepa endogámica.

5.7 Como el tamaño que puede alcanzar la placenta depende inicialmente del grado de invasión de la mucosa uterina por el trofoblasto, parece probable que la hipertrofia que se observa cuando el feto difiere antigénicamente de la madre se deba a una mayor invasión inicial. Tal vez la reacción inicial del tejido huésped a un trofoblasto antigénicamente distinto represente una reacción de naturaleza inflamatoria con edema e hiperemia de los tejidos, lo que facilitaría una penetración más profunda del trofoblasto. Se precisan nuevos estudios sobre las alteraciones histológicas y citológicas que sobrevienen en la placenta.

Antígenos « específicos de fase »

5.8 En el curso del desarrollo embrionario del pollo van apareciendo sucesivamente antígenos específicos de cada órgano (los llamados « antígenos específicos de órgano »). Esos antígenos aparecen en la rata en un periodo muy breve de tiempo, a juzgar por la formación del antígeno del cristalino. Según ciertas observaciones, los antígenos humanos muestran a este respecto cierto parecido con los de la rata. Se ha descrito otro tipo de antígeno efímero en el embrión: el « antígeno específico de fase ». La aparición de antígenos específicos de fase coincide aproximadamente con la del esbozo del órgano en cuestión; se les encuentra igualmente en el curso de procesos de regeneración de ciertos órganos en el adulto.

5.9 Los antígenos específicos de fase se han observado y diferenciado de los antígenos específicos de órganos adultos normales mediante pruebas de anafilaxia o de hipersensibilidad practicadas en el cobayo. La precipitación en gel de agar y la fijación del complemento han permitido descubrir presuntos anticuerpos específicos de fase en el suero de las embarazadas a

las 14 ó 15 semanas de gestación, es decir, poco después de la aparición de los antígenos específicos de fase en el feto. Estos anticuerpos se han encontrado en todos los casos de gestación normal estudiados ; en cambio, no se ha descubierto ningún anticuerpo específico anticorazón en el suero de las embarazadas que tuvieron hijos con trastornos de la función cardiaca, mientras que sí se han encontrado anticuerpos específicos de órganos normales, como los riñones.

5.10 En otros estudios experimentales se ha tomado suero de ratas normales no preñadas y de ratas en el octavo día de gestación, y en dos grupos similares de ratas se extirpó un pulmón 48 horas antes de que se tomara el suero. Estos sueros se transfirieron luego pasivamente a ratas grávidas normales a los ocho o nueve días de la gestación, es decir en el momento en el que aparece en el feto el rudimento de los pulmones. Sólo en los animales que habían recibido el suero de las ratas grávidas neumectomizadas se observó un aumento específico del tamaño del pulmón fetal ; en cambio el suero de las ratas normales no grávidas dio lugar a un aumento general del tamaño de los órganos fetales. Ni el suero de las ratas grávidas normales ni el de las ratas no grávidas neumectomizadas provocó un aumento de tamaño de los órganos fetales.

5.11 Teniendo en cuenta la importancia de estos experimentos, sería muy conveniente confirmar sus resultados en otros laboratorios. Convendría también proseguir estos estudios en líneas endogámicas y con sueros fraccionados a fin de determinar las relaciones entre este factor estimulante y los anticuerpos específicos de fase.

Transmisión de la inmunidad de la madre al feto

5.12 Existen abundantes datos sobre la transmisión de la inmunidad de la madre al feto en los animales de laboratorio ; sin embargo, aún queda mucho por aprender sobre este proceso en el hombre. Sabido es que en el conejo y en otros animales las inmunoglobulinas que llegan a la luz del útero son absorbidas por el endodermo del saco vitelino y transmitidas a la circulación fetal, mientras que en la rata y en el ratón la transmisión se hace sobre todo después del nacimiento, por vía intestinal. Evidentemente la transmisión en la mujer no se verifica a través del saco vitelino, ya que en ella éste es un órgano rudimentario ; en general se considera que se hace por la placenta, pese a que a veces se encuentran anticuerpos anti-Rh en el líquido amniótico de los fetos con una enfermedad hemolítica. Como la placenta difiere radicalmente del saco vitelino del feto y del intestino del recién nacido, tanto por su estructura como por su origen embrionario, sería temerario suponer que existe entre ellos una estrecha analogía funcional.

5.13 En la mujer, como en la coneja, la inmunidad se transmite sólo durante la gestación. La transmisión es selectiva, como sucede en otras especies; el ejemplo más claro es la transmisión de anticuerpos de grupo sanguíneo: las aglutininas completas no se transmiten o sólo lo hacen en muy pequeña proporción, mientras que las aglutininas incompletas se transmiten con facilidad. Esta diferencia podría estar relacionada con la distribución de las fracciones inmunoglobulínicas: la globulina 7S es transmisible mientras que la macroglobulina 19S no lo es.

5.14 Durante la transmisión la absorción por las células es probablemente pinocitótica y no selectiva en la rata y la coneja. La selección parece efectuarse después de la absorción y antes del paso a la circulación. Las proteínas en exceso se descomponen.

5.15 Se dispone actualmente de métodos muy sensibles para determinar la concentración precisa de las fracciones inmunoglobulínicas purificadas en la sangre del cordón y para comparar estas concentraciones con las de la sangre materna. Estos resultados se han obtenido gracias a los importantes progresos realizados en materia de fraccionamiento y purificación de proteínas séricas así como en el empleo de los radioisótopos trazadores; convendría obtener el máximo partido posible de estas técnicas.

5.16 Por digestión enzimática (con papaína o pepsina, por ejemplo) se puede disociar la molécula de inmunoglobulina en distintas fracciones, unas provistas de actividad antigénica y otras de actividad de anticuerpo. Inicialmente se distinguieron tres fracciones, dos de ellas provistas de actividad de anticuerpo y otra exclusivamente antigénica y carente de actividad de anticuerpo. Las fracciones con actividad de anticuerpo han sido denominadas fracciones Fab y las antigénicas fracciones Fc. En la experimentación animal con fracciones marcadas con radioisótopos se ha observado que las Fc se transmiten más fácilmente que las Fab. Sería interesante saber si sucede lo mismo en el hombre, pues este fenómeno podría influir mucho en la inmunización pasiva de la madre durante el embarazo y en sus posibles efectos sobre el feto. También se ha observado que las inmunoglobulinas de una especie, o sus fracciones Fc, dificultan la transmisión de anticuerpos en otra especie, pero no se sabe si en el hombre sucede lo mismo.

5.17 La transmisión placentaria de la inmunidad ofrece interesantes analogías con la sensibilización anafiláctica. Ambos procesos son selectivos y en ellos intervienen probablemente receptores específicos de la inmunoglobulina, fijándose la molécula a la fracción Fc. Convendría proseguir estas investigaciones en una determinada especie, por ejemplo el cobayo, a fin de aclarar esta función de la inmunoglobulina.

Protección contra los isoanticuerpos maternos durante la gestación humana

5.18 El hecho de que, a pesar de la frecuencia considerable de las incompatibilidades isoantigénicas de grupo sanguíneo entre la madre y el feto, la gran mayoría de las gestaciones sean normales hace pensar que existe algún tipo de mecanismo protector. En los casos de incompatibilidad ABO se ha visto que el título de aglutininas específicas contra el antígeno fetal, inexistente en la madre, es mucho más bajo en la sangre de la placenta que en la sangre periférica de la madre; en cambio, no sucede lo mismo con las aglutininas específicas de antígenos inexistentes en el feto. Además se ha observado que las membranas decidual y coriónica contienen isoantígenos de origen exclusivamente materno, mientras que en el amnios y en el líquido amniótico los isoantígenos son de origen únicamente fetal.

5.19 Estas observaciones han servido de base a una interesante hipótesis de trabajo, según la cual las isoaglutininas capaces de dañar al feto quedarían adsorbidas en los isoantígenos procedentes del amnios y del líquido amniótico. Para comprobar esta hipótesis se ha ideado un modelo experimental de anemia hemolítica en el mono, basado en el cruce de ciertos machos dotados de un antígeno que parece ser específico de grupo sanguíneo con hembras naturalmente desprovistas de este antígeno, pero inmunizadas con él durante la gestación. El antígeno, llamado «Ako», está constituido por un mucopolisacárido soluble. Las crías obtenidas presentaban síntomas de un proceso parecido a la enfermedad hemolítica del recién nacido.

5.20 A continuación se inyectó la forma soluble del antígeno en el líquido amniótico de varios fetos con el fin de adsorber los anticuerpos maternos. Los resultados preliminares parecen alentadores y el estudio sigue en curso.

5.21 En vista de la importancia que puede tener este modelo experimental para el estudio de la etiología y del tratamiento de la enfermedad hemolítica del recién nacido, el Grupo estima que convendría emprender estudios de este tipo, pero de mayor alcance, en diferentes laboratorios.

6. INVESTIGACIONES NECESARIAS

6.1 El Grupo Científico estima que convendría estudiar más a fondo los problemas que a continuación se indican. La siguiente enumeración no supone en modo alguno un orden de prioridad. Las cifras entre paréntesis refieren al lector a los párrafos correspondientes del informe.

1. Correlación entre los criterios fisicoquímicos, biológicos e inmunológicos de pureza aplicables a los antígenos que intervienen en la reproducción humana (1.2; 2.2; 2.5; 2.7).

2. Estructura química de las hormonas que intervienen en la reproducción y estudio de los puntos biológicamente activos y de la naturaleza de los anticuerpos específicos de esos puntos (1.3 ; 2.1 ; 2.3 ; 2.5 ; 2.8 ; 2.11).
3. Producción de anticuerpos antigonadotropinas mediante coadyuvantes o gonadotropinas modificadas químicamente (2.10).
4. Modificación de hormonas de especies distintas de la humana para hacerlas activas, pero no antigénicas, en el hombre (2.10).
5. Determinación del momento de la ovulación por métodos inmunológicos, con el doble fin de regular la fecundidad y tratar la esterilidad (2.6).
6. Obtención de razas de animales de elevada actividad inmunológica.
7. Identificación de los antígenos masculinos responsables de diversos fenómenos inmunológicos en los machos, en especial la aglutinación de los espermatozoides por anticuerpos circulantes o seminales, la hipersensibilidad retardada y la aspermatogénesis por autoanticuerpos (3.2 y siguientes).
8. Identificación de los antígenos masculinos que provocan la aparición de anticuerpos circulantes y que reducen la fecundidad de las hembras inmunizadas (3.10 y siguientes).
9. Identificación más precisa de los anticuerpos naturales aparentemente responsables de las reacciones del suero normal frente a ciertos antígenos masculinos, y estudio de sus relaciones con otros fenómenos inmunológicos (3.12).
10. Riesgos consiguientes a la inmunización por los antígenos que intervienen en la reproducción (3.2).
11. Comparación de los distintos métodos utilizados para determinar la presencia de anticuerpos espermáticos en el suero de sujetos estériles de ambos sexos (3.13).
12. Tratamiento de los sujetos con autoaglutininas de los espermatozoides (3.14).
13. Diagnóstico de la autoinmunización por antígenos testiculares en los trastornos de la espermatogénesis (3.13 y siguientes).
14. Naturaleza e importancia biológica de las antiaglutininas (3.17).
15. Localización de los antígenos de grupo sanguíneo en el espermatozoide y en el blastocisto (4.2 y siguientes).
16. Mecanismos y tipos de anticuerpos que intervienen en las lesiones fetales (4.9 y 4.10).
17. Posibilidad de impedir la transmisión de anticuerpos en el hombre, por ejemplo en la enfermedad hemolítica (5.16).

18. Relación entre las diferencias de fecundidad y los grupos sanguíneos en distintas poblaciones y regiones, y repercusión de esas diferencias sobre las generaciones siguientes (4.7 y siguientes).

19. Composición química y actividad biológica de la placentotropina (5.2 ; 5.3).

20. Antígenos específicos de fase y sus relaciones con el desarrollo fetal (5.8 y siguientes).

21. Mecanismo de transmisión de la inmunidad materna al feto en la especie humana (5.12 y siguientes).

22. Posible aparición de anticuerpos específicos antitrofoblásticos antes y después del parto (5.4 y siguientes).

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD
SERIE DE INFORMES TECNICOS

Informes recientes :		Precio		
		s.d.	\$	Fr. s.
Nº				
297	(1965) Cuestiones de higiene del medio relacionadas con la ordenación urbana y la urbanización Informe de un Comité de Expertos de la OMS (74 páginas) .	6/8	1,25	4,—
298	(1965) Organización de servicios de higiene dental Informe de un Comité de Expertos de la OMS en Higiene Dental (48 páginas)	5/-	1,00	3,—
299	(1965) Comité de Expertos de la OMS en Bilharziasis Tercer informe (62 páginas)	5/-	1,00	3,—
300	(1965) Efectos del parto en el feto y el recién nacido Informe de un Grupo Científico de la OMS (34 páginas).	3/6	0,60	2,—
301	(1966) Necesidades de proteínas Informe de un Grupo Mixto FAO/OMS de Expertos (99 páginas)	6/8	1,25	4,—
302	(1965) La nutrición durante el embarazo y la lactancia Informe de un Comité de Expertos de la OMS (58 páginas).	5/-	1,00	3,—
303	(1965) Mecanismo de acción de las hormonas sexuales y de las sustancias análogas Informe de un Grupo Científico de la OMS (25 páginas) . .	3/6	0,60	2,—
304	(1965) Neuroendocrinología de la reproducción humana Informe de un Grupo Científico de la OMS (21 páginas) . . .	3/6	0,60	2,—
305	(1965) Fisiología de la lactancia Informe de un Grupo Científico de la OMS (24 páginas) . .	3/6	0,60	2,—
306	(1965) La salud pública y el uso de radiaciones ionizantes en medicina Quinto informe del Comité de Expertos en Radiaciones (42 páginas)	5/-	1,00	3,—
307	(1965) Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las preparaciones farmacéuticas 21º informe (35 páginas)	3/6	0,60	2,—
308	(1965) Problemas de salud de la adolescencia Informe de un Comité de Expertos de la OMS (30 páginas) .	3/6	0,60	2,—
309	(1966) Normas de identidad y de pureza para los aditivos alimentarios y evaluación de su toxicidad : colores alimentarios y algunos antimicrobianos y antioxidantes Octavo informe del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (29 páginas)	3/6	0,60	2,—
310	(1965) Diabetes sacarina Informe de un Comité de Expertos de la OMS (46 páginas).	5/-	1,00	3,—
311	(1965) Cursos especiales para el alto personal administrativo de los servicios sanitarios nacionales Informe de un Grupo de Estudio de la OMS (36 páginas) . .	3/6	0,60	2,—
312	(1965) Comité de Expertos de la OMS en drogas que causan dependencia 14º informe (17 páginas)	3/6	0,60	2,—
313	(1965) Bioquímica y microbiología de los órganos genitales femeninos y masculinos Informe de un Grupo Científico de la OMS (16 páginas) . .	3/6	0,60	2,—
314	(1965) Nutrición e infecciones Informe de un Comité de Expertos de la OMS (34 páginas).	3/6	0,60	2,—
315	(1965) Inmunología y enfermedades parasitarias Informe de un Comité de Expertos de la OMS (70 páginas).	5/-	1,00	3,—