

Revisión

Hormonas sexuales y respuesta inmunológica

Dra. Rosa Inés Barañao

Instituto de Biología y Medicina Experimental, IBYME- CONICET

Resumen

Existe una evidente interrelación entre el sistema endócrino y el sistema inmunológico. Un ejemplo de esto es el efecto que las hormonas sexuales ejercen sobre las distintas poblaciones de leucocitos (linfocitos T y B, Células NK, granulocitos y macrófagos), así como sobre la producción y liberación de citoquinas y proteínas inmunoregulatorias.

Tanto en las mujeres como en las hembras de otras especies, los estrógenos y la progesterona harían que primase una respuesta inmune humoral, lo cual resultaría beneficioso para la gestación, pero al mismo tiempo favorecería la aparición de ciertas enfermedades autoinmunes. Contrariamente, la testosterona haría que en los machos predominase la respuesta inmune celular.

El siguiente trabajo es una revisión de distintos estudios referentes a la acción que las hormonas sexuales esteroideas ejercen sobre distintos componentes del sistema inmunológico.

Abstract

An evident interrelation between the endocrine system and the immunological system exists. An example of this is the effect that sexual hormones exert on the different populations of leukocytes (lymphocytes T and B, NK Cells, granulocytes and macrophages) as well as on the production and liberation of cytokines and immunoregulatory proteins.

In the women and females of other species, estrogens and progesterone, would cause that a humoral immune response prevailed, which would be beneficial for the gestation but at the same time it would favor the appearance of certain autoimmune diseases. Contrary, the testosterone would cause that in the males the cellular immune response predominates.

The following is a review of different studies on the action that sexual steroid hormones exert on different components from the immunological system.

¿Por qué en general los hombres mueren más jóvenes que las mujeres?

Se puede suponer que esto se debe a que están expuestos a trabajos más estresantes, o de mayor riesgo físico, o bien porque las estadísticas incluyen a muchos hombres que mueren en guerras o en accidentes automovilísticos. Sin embargo, excluyendo estos posibles factores, la sobrevivencia de los hombres en comparación con la de las mujeres sigue siendo menor. Esta diferencia en la tasa de mortalidad por géneros no sólo se observa en la especie humana, sino que es comprobable entre hembras y machos de muchas otras especies, y esto se debe a la acción que las hormonas sexuales (HS) femeninas y masculinas ejercen sobre el sistema inmunológico¹.

Los primeros estudios tendientes a dilucidar esta incógnita han demostrado que las hembras muestran una mayor producción de anticuerpos, o sea, una mayor respuesta inmunológica humoral con respecto a los machos. Esto se refleja también en la mayor proporción de hembras con desarrollo de enfermedades autoinmunes²⁻⁶.

La interregulación sistema endocrinológico-sistema inmunológico e incluso sistema nervioso y aparato psíquico está ampliamente demostrada y ha dado origen a una nueva disciplina que es la psiconeuroendocrinología⁷⁻⁹.

En el presente trabajo de revisión se describen los efectos que las HS esteroideas ejercen sobre distintos componentes del sistema inmunológico, ya sea estimulando o inhibiendo su actividad.

Efecto de las HS sobre el timo

El timo es una glándula fundamental en el desarrollo y diferenciación de los linfocitos T. En los mamíferos está constituida por dos lóbulos y se localiza en la región media del tórax (sobre el corazón y los vasos sanguíneos mayores).

El proceso de maduración de los linfocitos T en el timo o **linfopoyesis T** comienza con la llegada de los precursores de los linfocitos T, que durante el proceso de maduración intratímica reciben el nombre de timocitos. Dentro de cada lóbulo tímico se pueden distinguir una corteza con las células linfoides o timocitos inmaduros y una médula interna constituida por células maduras. Durante la linfopoyesis mueren aproximadamente el 95%

de los timocitos, debido a que se eliminan aquellos que reconocen los antígenos propios del organismo. El resto de las células abandonan el timo, vía sanguínea, como linfocitos T maduros¹⁰.

Es un hecho conocido que alrededor de los 15 años comienza un proceso atrófico y degenerativo con gran invasión grasa, de tal forma que en las personas mayores de 65 años sólo quedan residuos funcionales del mismo. Debido a que esta involución tímica comienza con la pubertad, distintos autores decidieron evaluar el efecto de las HS sobre esta glándula.

Estudios realizados por Grossman¹¹ demostraron que la castración en machos aumentaba significativamente el tamaño del timo y el número de linfocitos periféricos, siendo este efecto aún más evidente, si la castración se realizaba post-puberalmente. Asimismo, animales castrados y tratados con estradiol (E_2) o testosterona (T) mantenían un tamaño de timo normal, ya que el tratamiento con E_2 o T disminuía el peso del timo por destrucción de los linfocitos, mientras que aumentaba el tejido conectivo y el adiposo.

En trabajos realizados in vivo, Grossman y Roselle¹² observaron que tanto la gonadectomía como la adrenalectomía aumentaba la respuesta inmune celular, el rechazo de injertos, la producción de anticuerpos y el número total de linfocitos periféricos. Además, se observaba que en los machos la gonadectomía producía un significativo aumento del tamaño del bazo y del timo, lo cual era revertido por el reemplazo hormonal con E_2 .

En otros estudios de los mismos autores realizados "in vitro", cultivando timocitos de ratas machos normales en medio de cultivo con mitógenos tales como Concanavalina A (Con A) o Phytohemaglutinina (PHA), observaron que tanto en presencia de suero de rata normal o sin suero, obtenían la misma respuesta linfoproliferativa. Sin embargo, este mismo ensayo realizado en presencia de suero de rata castrada producía una respuesta entre 2 y 5 veces mayor para los cultivos estimulados con PHA y con A respectivamente. Además, si los timocitos provenían de animales previamente adrenalectomizados, la respuesta a mitógenos aumentaba 7 veces, y si a estas células se les agregaba suero de animal castrado, la respuesta proliferativa era 10 veces mayor¹².

Estos experimentos indicaban que la presencia de HS inhibía en parte la respuesta mitogénica de los linfocitos T. Por ello, tanto al eliminar la presencia de esteroides de origen gonadal o adrenal la respuesta aumentaba significativamente. Dichos autores propusieron entonces una interregulación entre el eje hipotálamo-hipófisis-gónadas y el timo. Tanto el E_2 como la T ejercerían una acción inhibitoria sobre el timo, el que a su vez produciría factores reguladores sobre la función hipofi-

saria, asimismo las hormonas hipofisarias tales como la hormona de crecimiento (GH) y la prolactina (PRL) tendrían una acción directa sobre las células T (Figura 1).

Actualmente tanto a la GH como a la PRL se las considera dentro de las citoquinas/ hematopoyetinas tales como la eritropoyetina, el factor estimulante de colonias granulocítico-macrofágicas (GM-CSF) e interleuquinas. Además existen receptores de PRL en células T, B y macrófagos y los mismos LT son capaces de producirla. Se sabe también que sobre distintas poblaciones leucocitarias la PRL es mitogénica e inhibe la apoptosis¹³⁻¹⁵.

Más recientemente otros autores han confirmado que las hormonas sexuales disminuyen las hormonas tímicas, aumentan la apoptosis de los timocitos y disminuyen su proliferación^{4;6-18}.

Efecto de las HS sobre los linfocitos T

Las células o Linfocitos T (LT) son aquellos que se diferencian en el timo y que intervienen en las repuestas inmunológicas celulares. Funcionalmente los LT se pueden agrupar en LT cooperadores o "helper" (LTh) que son CD4+, LT citotóxicos o citolíticos (LTc) CD8+ y los LT reguladores (LTreg) antes considerados "supresores", porque bloquean la activación y el funcionamiento de otros linfocitos. A su vez los LTh pueden agruparse en subpoblaciones:

- **Th1**: aquellos LTh que producen mayormente citoquinas (fundamentalmente IFN- γ) que favorecen la respuesta inmune celular, la respuesta a infecciones y microbios intracelulares.
- **Th2**: LTh que producen citoquinas que principalmente amplifican la respuesta inmune humoral, la respuesta de los eosinófilos e inhiben a los Th1.

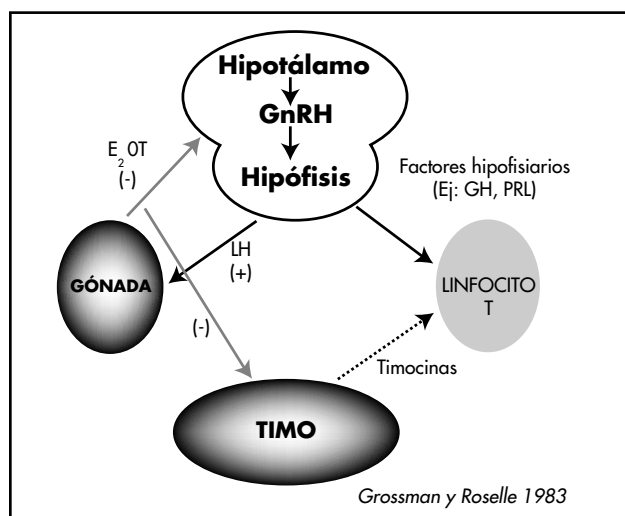


Figura 1: Esquema de interrelación eje hipotálamo-hipófisis-gónadas y el timo propuesto por Grossman y Roselle.

- **Th17**: los cuales producen principalmente una citoquina que es la Interleuquina 17 (IL-17), que protege contra determinadas infecciones bacterianas y respuestas patógenas de ciertas enfermedades autoinmunes.

Se ha observado que todos los LT expresan receptores para T y esta hormona induciría la apoptosis en este grupo de leucocitos¹⁹. Esto se reflejaría en un menor porcentaje de LT en hombres con respecto a las mujeres, mientras que el número de linfocitos totales sería semejante en ambos sexos¹⁸.

En cuanto a las hormonas femeninas, Stimson²⁰ ha postulado que sólo expresarían receptores para E₂ los LTreg y los LTc pero no los LTh, y que sólo los linfocitos activados expresarían receptores para progesterona (P₄). Más recientemente Prieto y Rosenstein²¹ han observado que el E₂ potencia la función supresora de los LTreg (CD4+ CD25+) aumentando su proliferación.

Las alteraciones hormonales a corto plazo, como las que se producen durante el embarazo, no provocan cambios en la población total de LT ni en las distintas subpoblaciones. Sin embargo, la marcada disminución de P₄ y E₂ por tiempos prolongados, como ocurre en la menopausia, afecta la población linfocitaria ya que en la post-menopausia se observa una disminución de los linfocitos totales debida fundamentalmente a la disminución de LTh y de linfocitos B^{1,22}.

Efecto de las HS sobre los linfocitos B

Los linfocitos B (LB) constituyen un 10- 30% del total de linfocitos circulantes y dan origen a las células plasmáticas de las cuales depende la inmunidad humoral o mediada por anticuerpos (inmunoglobulinas). Reconocen específicamente a los antígenos mediante su complejo receptor específico BCR y los marcadores específicos de superficie son CD19 y CD21. Existen tres subpoblaciones de linfocitos B:

- **LB1**: Son las primeras células B que se generan durante el desarrollo embrionario. Son pocos en sangre periférica pero abundantes en cavidad peritoneal y pleural. La principal función es la producción de anticuerpos dirigidos contra antígenos bacterianos no proteicos, como polisacáridos, fosfatidilcolina y lipopolisacáridos y son independientes de la interacción con los linfocitos Th2. Intervienen en autoinmunidad.
- **LB2**: Son los más abundantes en sangre (90%) y en tejidos linfoides secundarios. Las células plasmáticas derivadas producen anticuerpos anti antígenos proteicos. Necesitan señales coestimuladoras de los Th2, por lo cual se dice que su actividad es T dependiente.
- **LB de zona marginal del bazo**: Al igual que los B1,

producen anticuerpos sin necesidad de recibir señales coestimuladoras de los Th2 y responden preferentemente a antígenos polisacáridos de bacterias capsulares.

Los linfocitos B de hombres y mujeres expresan receptores para estrógenos, los que "in vitro" inducen su activación. Además, poseen receptores intracelulares para T pero no hay evidencia de receptores para P₄^{18,23,24}.

Kamada y col²⁵ han observado que después de la menopausia el número de LB1 permanece invariable, sin embargo los LB2 disminuyen. Además, estos autores postulan que la terapia de reemplazo hormonal restablece la normal cantidad de LB periféricos. Asimismo, se ha comprobado que los estrógenos aumentan el número de progenitores de LB en médula ósea y en ratones protegen a estos progenitores de la apoptosis, aumentando también la sobrevivencia de células B esplénicas.

Con respecto a la producción de anticuerpos no se observan cambios durante el ciclo menstrual, sin embargo, niveles altos de estrógenos aumentarían la producción de Igs²⁶. Por otra parte, se demostró que la T inhibe la producción de IgG e IgM²⁷.

Efecto de las HS sobre los monocitos/macrófagos

Los monocitos son macrófagos inmaduros en sangre. Estas células se forman en la médula ósea, están poco tiempo en circulación (de 2 a 3 horas) y luego pasan a los tejidos convirtiéndose en macrófagos donde duran meses. El macrófago aumenta de tamaño y aumenta su actividad enzimática, su adherencia y fagocitosis. Constituyen sólo un 3-7% de los leucocitos pero son capaces de regular la respuesta inmunológica, ya que poseen múltiples funciones tales como la fagocitosis, la reparación de tejidos y la muerte de microorganismos (intra y extracelulares) y de células alteradas o malignas. Son células presentadoras de antígenos (APC), se activan por citoquinas y son las principales productoras de citoquinas proinflamatorias y factores de crecimiento. Su marcador de membrana es el CD14.

Los macrófagos pueden fagocitar microorganismos en forma directa, pero esta actividad aumenta cuando el microorganismo ha sido opsonizado por anticuerpos o por la fracción C_{3b} del Complemento, ya que poseen receptores para ambos. Las sustancias microbicidas más potentes de los monocitos y de los macrófagos son productos del metabolismo del oxígeno, tales como el ión superóxido (O⁻²), el oxígeno singulete (¹O₂), el radical hidroxilo (OH-) y el peróxido de hidrógeno (H₂O₂).

Es probada la existencia de receptores para estrógenos en estas células. Más exactamente, los monocitos expresan el receptor beta de estrógenos (ERβ), mientras que los macrófagos expresan el receptor alfa (ERα). En la menopausia disminuyen los monocitos ER+. La

presencia de receptores para la P_4 es más discutida, sin embargo Khan y col²⁸ han observado la expresión de estos receptores en macrófagos peritoneales de mujeres con endometriosis y en mujeres sanas. Sólo se observaron receptores para T en macrófagos de ratones²⁹.

En mujeres menopáusicas y en hombres el número de monocitos es mayor que en mujeres en edad reproductiva durante su fase folicular³⁰. Esto llevaría a pensar que tanto E_2 como P_4 disminuirían el número de monocitos. Sin embargo, durante embarazo y durante la fase luteal hay aumento del número de monocitos, probablemente por acción de estas hormonas sobre los precursores medulares³¹. Se ha demostrado que el E_2 en concentraciones fisiológicas aumenta el número de macrófagos circulantes, puesto que produce un aumento en el número de colonias granulocítico-macrofágicas en la médula ósea³².

En trabajos realizados en nuestro laboratorio observamos que en los macrófagos peritoneales de ratones machos y hembras gonadectomizados disminuía la expresión de receptores para el complemento, la fagocitosis de complejos antígeno-anticuerpo y la producción de radicales libres de oxígeno (evaluado por reducción del nitro azul de tetrazolio o NBT). Cuando a estos ratones se les realizaba un reemplazo hormonal con E_2 , los receptores para el complemento permanecían bajos pero los otros parámetros se normalizaban, mientras que si el reemplazo se realizaba con P_4 se obtenían resultados opuestos, normalizándose sólo la expresión de receptores para el complemento y permaneciendo bajos los otros parámetros. Si el tratamiento se hacía con ambas hormonas, el efecto del E_2 enmascaraba el efecto de la P_4 . El tratamiento con dihidrotestosterona (DHT) no produjo ningún efecto significativo³³.

En 2004 Hong y Zhu³⁴ demostraron que los macrófagos peritoneales tratados con distintas dosis de 17β estradiol aumentan su capacidad citotóxica, producen más factor de necrosis tumoral alpha ($TNF\alpha$) y cambian de morfología. Estos datos confirman la importancia que tendrían estas células en el desarrollo de la endometriosis, puesto que en el líquido peritoneal de estas pacientes los macrófagos se hallan significativamente elevados en número y grado de activación, lo cual se debería al aumento de E_2 local. Otro dato de interés es que los macrófagos poseen la enzima aromataza P450, o sea que por sí mismos son capaces de sintetizar estrógenos^{35,36}.

En otra serie de estudios sobre la funcionalidad de los macrófagos peritoneales de ratonas gestantes realizados por nuestro grupo, hemos observado que la producción de interleuquina-1 (IL-1) y la presentación antigénica aumentaban significativamente durante la primera semana de preñez, volviendo a los valores normales en el

momento del parto, contrariamente a lo que ocurría con la actividad fagocítica^{37,38}.

Polan y col³⁹ demostraron que concentraciones altas de E_2 y P_4 (mayores a 10^{-7} M) inhiben la producción de IL-1 por parte de los macrófagos, mientras que concentraciones bajas de ambas hormonas (menores a 10^{-9} M) resultan estimulantes. Este dato es de importancia porque, dado que una de las funciones de la IL-1 es estimular la resorción ósea, durante la menopausia los bajos niveles de ambas hormonas producirían un aumento de IL-1, lo que contribuiría a la mayor incidencia de osteoporosis⁴⁰.

Efecto de las HS sobre los granulocitos

Los granulocitos son leucocitos cuya función principal es la fagocitosis. Hay tres tipos diferentes dentro de la serie de los granulocitos, que se conoce también como serie mieloide: los neutrófilos, los basófilos y los eosinófilos. Se distinguen por el tamaño, forma del núcleo y color de sus gránulos. Estos gránulos contienen enzimas y otras sustancias que pueden destruir los gérmenes que causan las infecciones. En humanos los neutrófilos o polimorfonucleares (PMN) son los leucocitos más abundantes en sangre periférica (aproximadamente 60%) y constituyen una de las primeras barreras frente a los microorganismos.

En las mujeres, durante el embarazo y en la fase luteal hay un significativo aumento en el número de neutrófilos. Esto sugiere que tanto la P_4 como el E_2 favorecen su proliferación⁴¹⁻⁴³.

Se ha demostrado que los estrógenos favorecen la degranulación y aumentan tanto la actividad de la enzima óxido nítrico sintetasa como la actividad de mieloperoxidasa en estas células, por lo cual aumentaría su actividad microbicida^{44,45}.

Además, de acuerdo a los trabajos publicados, la P_4 aumentaría la actividad quimiotáctica mientras que el E_2 la inhibiría^{46,47}.

Efecto de las HS sobre las células citotóxicas naturales (NK)

Las células NK (Natural Killer, por sus siglas en inglés) son un tipo de leucocitos morfológicamente indistinguibles de los linfocitos grandes, excepto por los gránulos que contienen y por carecer de los marcadores de superficie de LB y LT. Las células NK destruyen determinadas células dianas (células tumorales o infectadas por virus). Atacan la membrana plasmática y causan difusión de agua e iones hacia el citoplasma; de este modo, aumentan el volumen interno hasta un punto de ruptura en el cual ocurre la lisis. Poseen el marcador CD56.

Se ha observado que durante la fase luteal tardía se produce una disminución de la población de células NK y se ha postulado que los estrógenos producen una disminución tanto del número como de la actividad de células NK, aunque no disminuye la producción de citoquinas^{48,49}.

Por otra parte, se ha observado que los anticonceptivos orales disminuyen la citotoxicidad de estas células, lo cual también ocurre durante el embarazo de manera proporcional al aumento de estrógenos en suero^{48,50,51}.

Además existen proteínas séricas, dependientes de la P₄, que inhiben la actividad de las células NK, como son el PIBF (Progesterone-induced Blocking factor) y la Glicodelina A (también llamada PP14 o proteína endometrial asociada a progesterona).

Efecto de las HS sobre la producción de citoquinas

Las citoquinas son proteínas o glicoproteínas solubles producidas por leucocitos y otros tipos de células que tienen actividad como mediadores citoquímicos en la comunicación entre células pero no son moléculas efectoras por sí mismas. La mayoría son secretadas pero algunas pueden ser expresadas sobre la membrana celular. Las citoquinas se unen a receptores específicos de la superficie celular de la célula diana; de este acoplamiento se traduce la señal y se activa la vía de los segundos mensajeros. Algunas citoquinas tienen diferentes células diana y pueden estimular diferentes vías.

El término "citoquina" agrupa a aquellas moléculas secretadas por linfocitos (linfocinas o linfoquinas) o a las secretadas por monocitos y macrófagos (monocinas o monoquinas). Muchas citoquinas se denominan "interleucinas o interleuquinas o interleukinas" (IL) haciendo referencia a que son secretadas por leucocitos que actúan sobre otros leucocitos. Se han identificado hasta el momento desde la IL-1 a la IL-25.

Algunas citoquinas se denominan atendiendo a su función: interferones (cuando interfieren en las infecciones virales), hematopoyetinas (si intervienen en pasos de la hematopoyesis), factores de crecimiento y transformación o quimiocinas (si tienen propiedades quimiotácticas).

El término citoquina es no obstante el más general y el preferido para denominarlas en su conjunto. Las citoquinas son un grupo de proteínas de bajo peso molecular que actúan mediando interacciones complejas entre células linfoides, células inflamatorias y células hematopoyéticas.

Ejemplos de citoquinas que cumplen funciones de regulación sobre:

- la hematopoyesis: IL-3, IL-7, IL-9, IL-11, GM-CSF, G-CSF, M-CSF

- la inmunidad natural: TNF α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-17, IFN tipo I: IFN- α , IFN- β , quimiocinas

- la activación, proliferación y diferenciación linfocitaria: IL-2, IL-4, IL-13, IL-15, TGF- β .

- la inflamación de origen inmunológico: IL-10, IL-5, IL-12, IL-16, IFN- γ , TNF- β .

Los linfocitos Th1 producen IL-2, INF γ y TNF α las cuales favorecerán la respuesta inmune celular y la respuesta a patógenos intracelulares (bacterias, virus y tumores). Los linfocitos Th2 producen principalmente IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 e IL-13, las cuales favorecerán la respuesta inmune humoral, antiparasitaria y alérgica. En condiciones normales estas citoquinas se hallan en equilibrio, pero dependiendo del tipo de estímulo, se gatillará una u otra respuesta. Ambos grupos de citoquinas son inhibitorias entre sí (Figura 2).

Girón González y col⁵² han observado que entre hombres y mujeres no existen diferencias en los niveles de citoquinas de tipo Th1 (INF γ , IL-2), ni citoquinas de tipo Th2 (IL-4 e IL-10), ni tampoco en las distintas fases del ciclo menstrual. No obstante, la relación INF γ /IL-4 es significativamente mayor en los hombres, duplicando los valores hallados en mujeres tanto en la fase folicular como en la fase luteal.

Estos autores concluyen que las mujeres presentan un perfil de citoquinas Th2, lo que implica una mayor respuesta de LB y la consiguiente producción de anticuerpos.

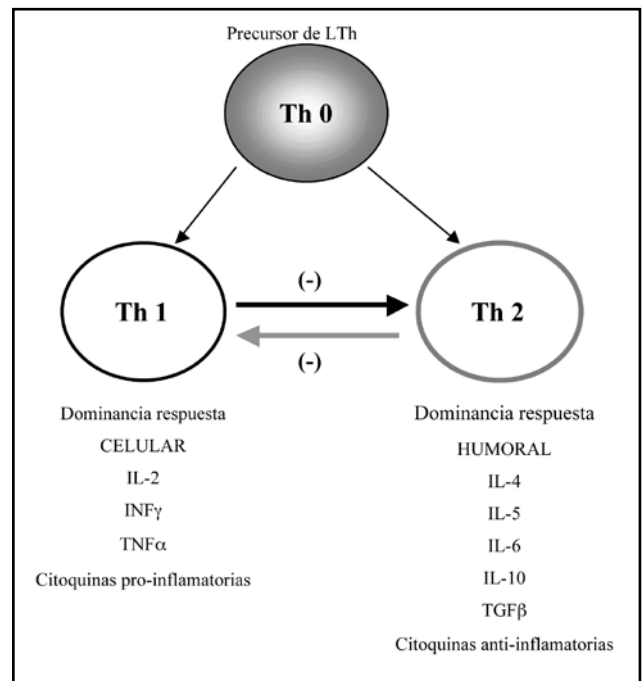


Figura 2: Citoquinas de tipo Th1 y Th2

Faas y col⁵³, sin embargo, tomando como parámetro las mismas citoquinas, observaron diferencias de acuerdo a la fase del ciclo menstrual. Estos autores midieron además los niveles de E_2 y P_4 y los porcentajes de PMN, monocitos y linfocitos. Hallaron que en fase luteal (días 6-9 post pico de LH) aumentaba el porcentaje de las tres poblaciones leucocitarias evaluadas, como así también los niveles de IL-4 produciendo un aumento de citoquinas tipo Th2, probablemente por el aumento de E_2 y P_4 .

En las mujeres esto representa una ventaja adaptativa, puesto que en el caso de producirse la fecundación, la respuesta humoral favorecería el no rechazo fetal, mientras que si estuviera aumentada la respuesta citotóxica causaría a la muerte del embrión⁵⁴⁻⁵⁶.

En un estudio realizado por Giltay y col⁵⁷ sobre una población de 30 hombres y 30 mujeres transexuales se pudo evaluar el efecto de las HS sobre distintas poblaciones de linfocitos, niveles de citoquinas y tipos y títulos de anticuerpos. En el caso de los hombres (de una edad promedio de 25 años), éstos fueron tratados con estrógenos y antiandrógenos hasta alcanzar valores indetectables de T y gonadotrofinas. Las mujeres de igual promedio de edad se trataron con T hasta alcanzar niveles elevados de esta hormona y niveles bajos de estrógenos y gonadotrofinas.

Se observó que en los hombres transexuales, post-tratamiento hormonal, existía un mayor número de leucocitos totales, probablemente debido al aumento de la población de LB y una disminución significativa de células NK. En las mujeres tratadas con andrógenos no se observaron cambios significativos, aunque se observó una tendencia a la disminución de LB y al aumento de células NK.

Previo al tratamiento hormonal, en los hombres los niveles de INF γ séricos eran muy superiores a los hallados en las mujeres (5,99 ng/ml vs. 1.37 ng/ml) y la relación INF γ /IL-4 era de 60.1 vs. 19.9. Post-tratamiento hormonal no se registraron cambios significativos en los niveles de citoquinas en los hombres, sin embargo, en las mujeres se observó un aumento significativo en los niveles de INF γ y por lo tanto la relación INF γ /IL-4 aumentó. Asimismo, en las mujeres transexuales bajaron los títulos de IgA y aumentaron los de IgM.

Estos autores concluyeron entonces que los andrógenos inducirían citoquinas de tipo Th1 y esto sería suavemente inhibido por los estrógenos⁵⁷.

En cuanto a las citoquinas pro-inflamatorias como la IL-1 y el TNF α , se sabe que en las mujeres aumentan sus niveles durante la fase luteal⁵⁸. Burger y Dayer⁵⁹ han postulado que tanto los estrógenos como los andrógenos inhiben la síntesis de IL-1 y TNF α en la médula ósea. Por otra parte, es sabido que la deficiencia de estrógenos producida por la menopausia, el estrés, la

excesiva actividad física o el bajo peso corporal, induce a la pérdida de masa ósea porque al aumentar TNF α (y IL-1), aumenta la resorción ósea^{40,60}.

Con respecto a las citoquinas tipo Th1, Mc Murray y col⁶¹ sostienen que el E_2 inhibe la IL-2 y su receptor. La terapia de reemplazo hormonal produce disminución de IL-2, mientras que en la post-menopausia aumenta y en el embarazo no se modifica¹. Otros autores han postulado que el E_2 inhibe además IFN γ , sin embargo esto es controversial^{59,62}.

En referencia a las citoquinas tipo Th2 se ha observado que la IL-4 aumenta en la fase luteal con respecto a la fase folicular, pero aún no se ha dilucidado si es por efecto de E_2 por P_4 o por ambas, y tampoco ha podido ser comprobado "in vitro". La T inhibiría las citoquinas Th2, en particular la IL-4, ya que no se han demostrado diferencias en los niveles de otras citoquinas Th2 como la IL-10 entre hombres y mujeres fértiles o post-menopáusicas, ni su efecto "in vitro"⁵⁹.

Gil Mor⁶³ ha postulado una interesante regulación endócrina del sistema inmunológico que se produciría durante la gestación. Básicamente, su hipótesis es que si durante la diferenciación del precursor de LTh existen bajos niveles de estrógenos y altos niveles de PRL, se favorece la diferenciación de la línea Th1; mientras que, si como ocurre en la gestación, esta maduración del Th0 se produce en presencia de altos niveles de E_2 y P_4 , se favorece la línea Th2, lo cual es beneficioso para el mantenimiento de la preñez, ya que no se produce el rechazo materno fetal⁶³.

Existen algunas proteínas inducidas por los altos niveles de P_4 que favorecen esta inmunotolerancia hacia el embrión, algunas de las cuales se detallan a continuación.

HS y producción de proteínas inmunoreguladoras

Una de las proteínas inmunoreguladoras que se producen por el aumento de los niveles de P_4 es la gliocodulina A o PP14 (proteína endometrial asociada a progesterona). La PP14 es producida y secretada por las células del tejido glandular del endometrio y las vesículas seminales. Aumenta su producción a partir del período periimplantatorio y tiene su pico durante el primer trimestre de embarazo. Se sabe que impide el reconocimiento y unión del ovocito con el espermatozoide pero también impediría el reconocimiento del antígeno por parte de las células inmunocompetentes. Además inhibiría la proliferación de linfocitos, la producción de citoquinas tipo Th1, actividad de LT citotóxicos y de NK^{64,65}.

Otra de las proteínas inmunomoduladoras asociada a P_4 es el factor bloqueante inducido por Progesterona (PIBF), el cual tiene la capacidad de incrementar la

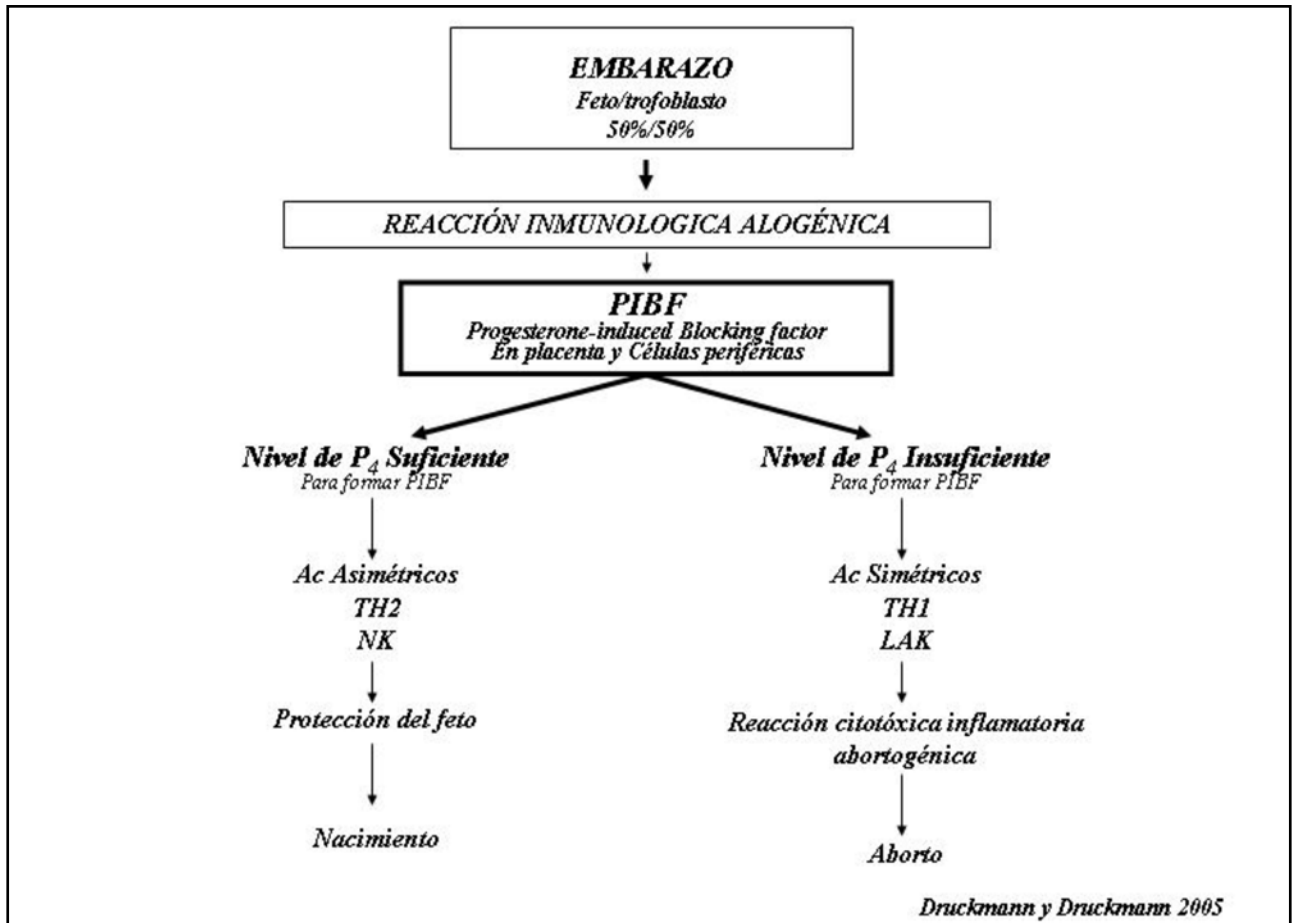


Figura 3: Mecanismo de regulación inmunológica durante la gestación postulado por Druckmann y Druckmann⁶⁷.

producción de citoquinas Th2 *in vitro* (IL-3, IL-4, IL-10) y de bloquear la secreción de IL-12 por los linfocitos periféricos de mujeres embarazadas⁶⁶.

Druckmann y Druckmann⁶⁷ han propuesto un mecanismo de regulación inmunológica que se produciría tanto durante la gestación. Postulan que en presencia de niveles altos de P₄ se produce PIBF con la consecuente generación de citoquinas Th2 (lo cual favorece el no rechazo fetal), mientras que bajas concentraciones de P₄ no gatillan la producción de PIBF y se producen citoquinas Th1 (que inducirán el rechazo inmunológico hacia el embrión), (Figura 3).

Otras proteínas reguladas por progesterona que son importantes en la respuesta inmunológica son las galectinas. La galectinas (Gal) son proteínas que se unen a glicanos de la superficie celular. Dentro de las galectinas, la Gal-1 juega un papel crucial como inmunomoduladora puesto que actúa por distintos mecanismos: regula la proliferación y supervivencia de las células T efectoras, favorece el recambio leucocitario, bloquea la secreción de las citoquinas proinflamatorias, disminuye las citoquinas Th1 y aumenta las citoquinas Th2.

Se ha demostrado la expresión de Gal-1 en el endometrio en la fase secretoria y en el tejido decidual y ha sido comprobada una interregulación entre esta proteína y las HS, ya que tanto E₂ como P₄ aumentan la producción de Gal-1 y viceversa. Gal-1 induce la producción de estas hormonas sexuales^{68,69}.

En ratonas preñadas y sometidas a estrés el tratamiento con P₄ produjo el aumento en los niveles de Gal-1, asimismo, si estas ratonas eran tratadas con Gal-1, se producía un aumento en los niveles de P₄, de PIBF, IL-10 y en el número de LTreg⁶⁹.

HS y enfermedades autoinmunes

Más de 100 años atrás, cuando se realizaron las primeras descripciones de lupus eritematoso sistémico (LES) y de esclerosis múltiple (EM), se notó que las mujeres se veían más afectadas que los hombres. En general, en la clínica es común observar una mayor proporción de mujeres que de hombres que presentan enfermedades autoinmunes. En 2001 sólo en E.E.U.U. de 8.500.000 personas afectadas con EM, LES, Tiroiditis, Artritis Reumatoidea (AR) y otros trastornos autoinmunes, 6.700.000 fueron mujeres^{67,70-72}.

Relación Mujeres: Hombres en Enfermedades Autoinmunes	
Tiroiditis de Hashimoto	10:1
Lupus Eritematoso Sistémico	9:1
Síndrome de Sjogren	9:1
Síndrome antifosfolípídico-secundario	9:1
Cirrosis biliar primaria	9:1
Hepatitis autoinmune	8:1
Enfermedad de Graves	7:1
Esclerodermia	3:1
Artritis Reumatoidea	2,5:1
Síndrome antifosfolípídico-primario	2:1
Púrpura trombocitopénica Idiopática (ITP)	2:1
Esclerosis Múltiple	2:1
Myasthenia gravis	2:1

Tabla 1: Proporción de mujeres vs. hombres que padecen enfermedades autoinmunes

Enfermedad Autoinmune	Mediador Inmunológico	% Pacientes Mujeres
Tiroiditis de Hashimoto	TH2	95
Síndrome de Sjögren	TH2	94
Enfer. de Addison	?	93
Esclerodermia	TH2	92
LES	TH2	89
Enfer. de Graves	TH2	88
Artritis Reumatoidea	TH1	75
Miastenia Gravis	?	73
Esclerosis Múltiple	TH1	64
Diabetes Tipo I	TH1	48

Tabla 2: Tipo de respuesta predominante y porcentaje de mujeres afectadas en algunas enfermedades autoinmunes, de acuerdo a lo observado por Ackerman⁷⁵

En un estudio reciente se han reportado las proporciones de mujeres afectadas con distintas enfermedades autoinmunes en relación a los hombres (Tabla 1) y este fenómeno puede observarse también en otras especies (rata, ratón, perro, pollo) que presentan este tipo de patologías, ya sea de manera espontánea o inducida^{73,74}.

Por otra parte Ackerman⁷⁵ ha realizado un estudio sobre la prevalencia del tipo de respuesta que aparece en los distintos tipos de enfermedades autoinmunes, observando que principalmente en aquellas donde el mayor porcentaje de personas afectadas son mujeres, el tipo de respuesta predominante es tipo Th2, o sea con mayor respuesta humoral (Tabla 2). Esta prevalencia de hembras con enfermedades autoinmunes se debería fundamentalmente al efecto que las HS estarían ejerciendo sobre el sistema inmunológico.

Como ha sido expresado previamente, los niveles altos de estrógenos y P₄ favorecen la respuesta Th2

y como consecuencia aumentan la respuesta humoral en general, incluyendo la producción de anticuerpos capaces de reaccionar hacia los propios antígenos (si existe la predisposición genética para la aparición de una enfermedad autoinmune). Al mismo tiempo, éste sería un mecanismo regulatorio importante para evitar el rechazo inmunológico hacia el embrión en el momento de la preñez.

Contrariamente, en presencia de niveles bajos de estrógenos y altos de PRL se genera predominantemente un tipo de respuesta Th1, favoreciendo la respuesta celular y la aparición de otro tipo de autoinmunidad como en el caso del LES y la AR, siendo desfavorable para el establecimiento de un embarazo^{13,14,71,76}.

Conclusiones:

Los **estrógenos** estimulan la producción de anticuerpos, alteran la actividad de las células T periféricas

umentando los LTreg, reducen el número y la actividad de las células NK, aumentan el número y la actividad de los granulocitos y los macrófagos, reducen la estimulación osteoclástica mediante la disminución de IL-1 y TNF- α y aumentan la respuesta tipo Th2.

La **progesterona** inhibe la activación y la proliferación linfocitaria, aumenta la apoptosis de los linfocitos T y B, inhibe la generación y la actividad de células killer-T, induce la producción de PIBF, PP14 y Gal-1, inhibe la producción de anticuerpos, favorece la supervivencia de injertos y reduce la citoquinas Th1.

Los **andrógenos** aumentan los linfocitos T citotóxicos CD8+, reducen la población de células pre-B en la médula ósea, no tienen efecto sobre los linfocitos B periféricos y estimulan la respuesta Th1.

Por todo lo expuesto anteriormente, es indudable la interrelación sistema endócrino-sistema inmunológico y es importante tener en cuenta que las alteraciones hormonales tendrán como consecuencia alteraciones inmunológicas. Estas pueden presentarse como una respuesta autoinmune o como alteraciones más localizadas, como las observadas en la cavidad peritoneal de las pacientes con endometriosis.

Bibliografía

1. Bouman A, Heineman MJ, Faas MM. Sex hormones and the immune response in humans. *Hum Reprod Update* 2005; 11(4):411-423
2. Roubinian JR, Papoian R, Talal N. Androgenic hormones modulate autoantibody responses and improve survival in murine lupus. *J Clin Invest* 1977; 59(6):1066-1070
3. Ablin RJ. Effect of sex hormones on immunity. *Clin Oncol* 1978; 4(4):379-382
4. Cutolo M, Sulli A, Capellino S, Villaggio B, Montagna P, Seriolo B, Straub RH. Sex hormones influence on the immune system: basic and clinical aspects in autoimmunity. *Lupus* 2004; 13(9):635-638
5. Schuurs AH, Verheul HA. Effects of gender and sex steroids on the immune response. *J Steroid Biochem* 1990; 35(2):157-172
6. Zandman-Goddard G, Peeva E, Shoenfeld Y. Gender and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2007; 6(6):366-372
7. Song C, Kenis G, van Gastel A, Bosmans E, Lin A, de Jong R, Neels H, Scharpe S, Janca A, Yasukawa K, Maes M. Influence of psychological stress on immune-inflammatory variables in normal humans. Part II. Altered serum concentrations of natural anti-inflammatory agents and soluble membrane antigens of monocytes and T lymphocytes. *Psychiatry Res* 1999; 85(3):293-303
8. Heinz A, Hermann D, Smolka MN, Rieks M, Graf KJ, Pohlau D, Kuhn W, Bauer M. Effects of acute psychological stress on adhesion molecules, interleukins and sex hormones: implications for coronary heart disease. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 165(2):111-117
9. Lugovic L, Situm M, Vurnek M, Buljan M. Influence of psychoneuroimmunologic factors on patients with malignant skin diseases. *Acta Med Croatica* 2007; 61(4):383-389
10. Geffner J., Fainboim L. Introducción a la Inmunología Humana. 5ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A., 2005
11. Grossman CJ. Regulation of the immune system by sex steroids. *Endocr Rev* 1984; 5(3):435-455
12. Grossman CJ, Roselle GA. The interrelationship of the HPG-thymic axis and immune system regulation. *J Steroid Biochem* 1983; 19(1B):461-467
13. Orbach H, Shoenfeld Y. Hyperprolactinemia and autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2007; 6(8):537-542
14. McMurray RW. Estrogen, prolactin, and autoimmunity: actions and interactions. *Int Immunopharmacol* 2001; 1(6):995-1008
15. Draca S. Prolactin as an immunoreactive agent. *Immunol Cell Biol* 1995; 73(6):481-483
16. Lamason R, Zhao P, Rawat R, Davis A, Hall JC, Chae JJ, Agarwal R, Cohen P, Rosen A, Hoffman EP, Nagaraju K. Sexual dimorphism in immune response genes as a function of puberty. *BMC Immunol* 2006; 7:2
17. Tanriverdi F, Silveira LF, MacColl GS, Bouloux PM. The hypothalamic-pituitary-gonadal axis: immune function and autoimmunity. *J Endocrinol* 2003; 176(3):293-304
18. McMurray RW, Suwannaroj S, Ndebele K, Jenkins JK. Differential effects of sex steroids on T and B cells: modulation of cell cycle phase distribution, apoptosis and bcl-2 protein levels. *Pathobiology* 2001; 69(1):44-58
19. Bente WP, Lieberherr M, Giese G, Wrehlke C, Stamm O, Sekeris CE, Mossman H, Wunderlich F. Functional testosterone receptors in plasma membranes of T cells. *FASEB J* 1999; 13(1):123-133
20. Stimson WH. Oestrogen and human T lymphocytes: presence of specific receptors in the T-suppressor/cytotoxic subset. *Scand J Immunol* 1988; 28(3):345-350
21. Prieto GA, Rosenstein Y. Oestradiol potentiates the suppressive function of human CD4 CD25 regulatory T cells by promoting their proliferation. *Immunology* 2006; 118(1):58-65
22. Kohen F, Abel L, Sharp A, mir-Zaltsman Y, Somjen D, Luria S, Mor G, Knyszynski A, Thole H, Globerson A. Estrogen-receptor expression and function in thymocytes in relation to gender and age. *Dev Immunol* 1998; 5(4):277-285

23. Szekeres-Bartho J, Polgar B, Kozma N, Miko E, Par G, Szereday L, Barakonyi A, Palkovics T, Papp O, Varga P. Progesterone-dependent immunomodulation. *Chem Immunol Allergy* 2005; 89:118-125
24. Rife SU, Marquez MG, Escalante A, Velich T. The effect of testosterone on the immune response. 1. Mechanism of action on antibody-forming cells. *Immunol Invest* 1990; 19(3):259-270
25. Kamada M, Irahara M, Maegawa M, Yasui T, Yamano S, Yamada M, Tezuka M, Kasai Y, Deguchi K, Ohmoto Y, Aono T. B cell subsets in postmenopausal women and the effect of hormone replacement therapy. *Maturitas* 2001; 37(3):173-179
26. Gomez E, Ortiz V, Saint-Martin B, Boeck L, Diaz-Sanchez V, Bourges H. Hormonal regulation of the secretory IgA (sIgA) system: estradiol- and progesterone-induced changes in sIgA in parotid saliva along the menstrual cycle. *Am J Reprod Immunol* 1993; 29(4):219-223
27. Kanda N, Tsuchida T, Tamaki K. Testosterone inhibits immunoglobulin production by human peripheral blood mononuclear cells. *Clin Exp Immunol* 1996; 106(2):410-415
28. Khan KN, Masuzaki H, Fujishita A, Kitajima M, Sekine I, Matsuyama T, Ishimaru T. Estrogen and progesterone receptor expression in macrophages and regulation of hepatocyte growth factor by ovarian steroids in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20(7):2004-2013
29. Ahmadi K, McCruden AB. Macrophage may respond to androgen via its receptor. *Med Sci Monit* 2006; 12(1):BR15-BR20
30. Ben Hur H, Mor G, Insler V, Blickstein I, Amir-Zaltsman Y, Sharp A, Globerson A, Kohen F. Menopause is associated with a significant increase in blood monocyte number and a relative decrease in the expression of estrogen receptors in human peripheral monocytes. *Am J Reprod Immunol* 1995; 34(6):363-369
31. Thongngarm T, Jenkins JK, Ndebele K, McMurray RW. Estrogen and progesterone modulate monocyte cell cycle progression and apoptosis. *Am J Reprod Immunol* 2003; 49(3):129-138
32. Nutik G, Cruess RL. Estrogen receptors in bone. An evaluation of the uptake of estrogen into bone cells. *Proc Soc Exp Biol Med* 1974; 146(1):265-268
33. Baranao RI, Tenenbaum A, Rumi LS. Effects of sexual steroid hormones on the functionality of murine peritoneal macrophages. *Steroids* 1991; 56(9):481-485
34. Hong M, Zhu Q. Macrophages are activated by 17beta-estradiol: possible permissive role in endometriosis. *Exp Toxicol Pathol* 2004; 55(5):385-391
35. Simpson ER. Sources of estrogen and their importance. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 86(3-5):225-230
36. Schmidt M, Naumann H, Weidler C, Schellenberg M, Anders S, Straub RH. Inflammation and sex hormone metabolism. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1069:236-246
37. Baranao RI, Tenenbaum A, Sales ME, Rumi LS. Functional alterations of murine peritoneal macrophages during pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1992; 27(1-2):82-86
38. Baranao RI, Tenenbaum A, Meresman GF, Rumi LS. Murine peritoneal macrophages in syngeneic and allogeneic pregnancies. *Theriogenology* 1996; 46(7):1257-1266
39. Polan ML, Daniele A, Kuo A. Gonadal steroids modulate human monocyte interleukin-1 (IL-1) activity. *Fertil Steril* 1988; 49(6):964-968
40. Weitzmann MN, Pacifici R. Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale. *J Clin Invest* 2006; 116(5):1186-1194
41. Apseloff G, Bao X, LaBoy-Goral L, Friedman H, Shah A. Practical considerations regarding the influence of the menstrual cycle on leukocyte parameters in clinical trials. *Am J Ther* 2000; 7(5):297-302
42. Brown AS, Levine JD, Green PG. Sexual dimorphism in the effect of sound stress on neutrophil function. *J Neuroimmunol* 2008; 205(1-2):25-31
43. Shirshv SV, Kuklina EM, Yarilin AA. Reproductive hormones in the regulation of apoptosis of neutrophils. *Biochemistry (Mosc)* 2003; 68(6):688-695
44. Chiang K, Parthasarathy S, Santanam N. Estrogen, neutrophils and oxidation. *Life Sci* 2004; 75(20):2425-2438
45. Molloy EJ, O'Neill AJ, Grantham JJ, Sheridan-Pereira M, Fitzpatrick JM, Webb DW, Watson RW. Sex-specific alterations in neutrophil apoptosis: the role of estradiol and progesterone. *Blood* 2003; 102(7):2653-2659
46. Miyagi M, Aoyama H, Morishita M, Iwamoto Y. Effects of sex hormones on chemotaxis of human peripheral polymorphonuclear leukocytes and monocytes. *J Periodontol* 1992; 63(1):28-32
47. Miller AP, Feng W, Xing D, Weathington NM, Blacklock JE, Chen YF, Oparil S. Estrogen modulates inflammatory mediator expression and neutrophil chemotaxis in injured arteries. *Circulation* 2004; 110(12):1664-1669
48. Hou J, Zheng WF. Effect of sex hormones on NK and ADCC activity of mice. *Int J Immunopharmacol* 1988; 10(1):15-22.
49. Hao S, Zhao J, Zhou J, Zhao S, Hu Y, Hou Y. Modulation of 17beta-estradiol on the number and cytotoxicity of NK cells in vivo related to MCM and activating receptors. *Int Immunopharmacol* 2007; 7(13):1765-1775
50. Baker DA, Salvatore W, Milch PO. Effect of low-dose oral contraceptives on natural killer cell activity. *Contraception* 1989; 39(1):119-124

51. Auerbach L, Hafner T, Huber JC, Panzer S. Influence of low-dose oral contraception on peripheral blood lymphocyte subsets at particular phases of the hormonal cycle. *Fertil Steril* 2002; 78(1):83-89
52. Giron-Gonzalez JA, Moral FJ, Elvira J, Garcia-Gil D, Guerrero F, Gavilan I, Escobar L. Consistent production of a higher TH1:TH2 cytokine ratio by stimulated T cells in men compared with women. *Eur J Endocrinol* 2000; 143(1):31-36
53. Faas M, Bouman A, Moesa H, Heineman MJ, de LL, Schuiling G. The immune response during the luteal phase of the ovarian cycle: a Th2-type response? *Fertil Steril* 2000; 74(5):1008-1013
54. Clark DA, Arck PC, Chaouat G. Why did your mother reject you? Immunogenetic determinants of the response to environmental selective pressure expressed at the uterine level. *Am J Reprod Immunol* 1999; 41(1):5-22
55. Poole JA, Claman HN. Immunology of pregnancy. Implications for the mother. *Clin Rev Allergy Immunol* 2004; 26(3):161-170
56. Reinhard G, Noll A, Schlebusch H, Mallmann P, Ruecker AV. Shifts in the TH1/TH2 balance during human pregnancy correlate with apoptotic changes. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 245(3):933-938
57. Giltay EJ, Fonk JC, von Blomberg BM, Drexhage HA, Schalkwijk C, Gooren LJ. In vivo effects of sex steroids on lymphocyte responsiveness and immunoglobulin levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(4):1648-1657
58. Agarwal SK, Marshall GD, Jr. Perimenstrual alterations in type-1/type-2 cytokine balance of normal women. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83(3):222-228
59. Burger D, Dayer JM. Cytokines, acute-phase proteins, and hormones: IL-1 and TNF-alpha production in contact-mediated activation of monocytes by T lymphocytes. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 966:464-473
60. Weitzmann MN, Pacifici R. Estrogen regulation of immune cell bone interactions. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1068:256-274
61. McMurray RW, Ndebele K, Hardy KJ, Jenkins JK. 17-beta-estradiol suppresses IL-2 and IL-2 receptor. *Cytokine* 2001; 14(6):324-333
62. Le N, Yousefi S, Vaziri N, Carandang G, Ocariz J, Cesario T. The effect of beta-estradiol, progesterone and testosterone on the production of human leukocyte derived interferons. *J Biol Regul Homeost Agents* 1988; 2(4):199-204
63. Mor G, Straszewski-Chavez SL, Abrahams VM. Macrophage-trophoblast interactions. *Methods Mol Med* 2006; 122:149-163
64. Dell A, Morris HR, Easton RL, Panico M, Patankar M, Oehniger S, Koistinen R, Koistinen H, Seppala M, Clark GF. Structural analysis of the oligosaccharides derived from glycodelin, a human glycoprotein with potent immunosuppressive and contraceptive activities. *J Biol Chem* 1995; 270(41):24116-24126
65. Rachmilewitz J, Riely GJ, Tykocinski ML. Placental protein 14 functions as a direct T-cell inhibitor. *Cell Immunol* 1999; 191(1):26-33
66. Srivastava MD, Thomas A, Srivastava BI, Check JH. Expression and modulation of progesterone induced blocking factor (PIBF) and innate immune factors in human leukemia cell lines by progesterone and mifepristone. *Leuk Lymphoma* 2007; 48(8):1610-1617
67. Druckmann R, Druckmann MA. Progesterone and the immunology of pregnancy. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97(5):389-396
68. Terness P, Kallikourdis M, Betz AG, Rabinovich GA, Saito S, Clark DA. Tolerance signaling molecules and pregnancy: IDO, galectins, and the renaissance of regulatory T cells. *Am J Reprod Immunol* 2007; 58(3):238-254
69. Blois SM, Ilarregui JM, Tometten M, Garcia M, Orsal AS, Cordo-Russo R, Toscano MA, Bianco GA, Kobelt P, Handjiski B, Tirado I, Markert UR, Klapp BF, Poirier F, Szekeres-Bartho J, Rabinovich GA, Arck PC. A pivotal role for galectin-1 in fetomaternal tolerance. *Nat Med* 2007; 13(12):1450-1457
70. Lleo A, Battezzati PM, Selmi C, Gershwin ME, Podda M. Is autoimmunity a matter of sex? *Autoimmun Rev* 2008; 7(8):626-630
71. Gleicher N, Barad DH. Gender as risk factor for autoimmune diseases. *J Autoimmun* 2007; 28(1):1-6
72. Whitacre CC. Sex differences in autoimmune disease. *Nat Immunol* 2001; 2(9):777-780
73. Talal N. Autoimmune mechanisms in patients and animal models. *Toxicol Pathol* 1987; 15(3):272-275
74. Ansar AS, Young PR, Penhale WJ. The effects of female sex steroids on the development of autoimmune thyroiditis in thymectomized and irradiated rats. *Clin Exp Immunol* 1983; 54(2):351-358
75. Ackerman LS. Sex hormones and the genesis of autoimmunity. *Arch Dermatol* 2006; 142(3):371-376
76. Delpy L, Douin-Echinard V, Garidou L, Bruand C, Saoudi A, Guery JC. Estrogen enhances susceptibility to experimental autoimmune myasthenia gravis by promoting type 1-polarized immune responses. *J Immunol* 2005; 175(8):5050-5057