

# REPRODUCCIÓN Y FERTILIDAD HUMANA: ASPECTOS BIOMÉDICOS DE LA FAMILIA DE LAS LIPOCALINAS

## Biología, patobiología y bioclínica

Grégory Alfonso García MD\*

### Resumen

La familia de genes de las lipocalinas (LCN) está compuesta por varios miembros que comparten una estructura común y que se han duplicado en forma repetida durante la evolución expandiéndose a más de 150 genes conocidos, de ellos al menos veinte reportados en la especie humana. El grupo de proteínas de las LCN está constituido por varios elementos que comparten la propiedad común de unión de ligandos lipofílicos. Las LCN funcionan en un amplio rango de sistemas incluyendo quimiorrecepción y transporte en fisiología sensorial del gusto y odor, coloración, modulación hemato-inmune, síntesis de prostaglandina D2, neuro-fisiología, fisiología reproductiva y fertilidad, embriogénesis, proliferación y división celular, supervivencia y apoptosis celular. Es evidente su rol en patobiología y bioclínica reproductiva y de la fertilidad al observar que varias LCN tienen niveles alterados de expresión en diferentes eventos patofisiológicos. Esta revisión resume hallazgos e implicaciones.

*Palabras clave:* apolipoproteína D, Beta-lactoglobulina, feromona, fertilidad, gestación y glicodelinas, lipocalina, órgano vomero nasal, reproducción.

*Abreviaturas:* LCN, lipocalinas; Gd, glicodelinas; kDa, kilodalton.

## HUMAN REPRODUCTION AND FERTILITY: BIOMEDICAL ASPECTS OF THE LIPOCALIN FAMILY

### Biology, pathobiology and bioclinic aspects

#### Abstract

The family of the lipocalin (LCN) genes is composed by various members that share a common structure and have duplicated repeatedly during evolution expanding to more than 150 known genes of which at least 20 have been reported in the human species. The group of lipocalin-related proteins is comprised by a number of elements which share various common properties such as binding to different lipophilic ligands. Lipocalins are involved in a broad range of systems including chemoreception and transport functions in sensory physiology of taste and smell, coloration, modulation of hemato-immune response, synthesis of prostaglandin D2, neurophysiology, physiology of reproduction and fertility, embryogenesis, cell proliferation and division, and cell survival and apoptosis. Its role is evident in the pathophysiology and bioclinical aspects of reproduction and fertility consistent with the observation of altered levels of expression of several lipocalins in different pathophysiological events. This review summarizes findings and implications on this topic.

*Key words:* apolipoprotein D, beta-lactoglobulin, pheromone, fertility, human-pregnancy-associated glycodelin, lipocalin, vomeronasal organ, reproduction.

---

Fecha recibido: julio 23 de 2008 - Fecha aceptado: octubre 10 de 2008

\* Docente Experto Genética, Bioquímica y Biología Celular y Molecular Humana. Facultad de Medicina. Docente Experto Farmacología y Toxicología Humana. Unidad de Educación e Instituto de Investigación.

Fundación Universitaria UNISANITAS (FUS). Docente, Área Bioclínica, Facultad de Medicina, Escuela Colombiana de Medicina. Universidad El Bosque. Docente Especialización Laboratorio de Inmunología Clínica, Facultad de Ciencias, Pontificia Universidad Javeriana.

## Introducción

La nominación proteica de LCN aparece en la literatura científica hacia 1987, nombre con el cual se identifican más de 150 proteínas con expresión de preferencia extracelular, con una masa molecular promedio de 18-20 kilodalton (kDa) y tienen la propiedad de transportar moléculas lipofílicas como vitaminas, hormonas esteroideas y tiroideas, ácidos grasos y biliares, agentes antigénicos lipófilos y moléculas odorantes.<sup>1</sup> En la **Tabla 1** se exponen los datos genéticos y genómicos de los 20 miembros mejor reconocidos en la especie humana.

Para llevar a cabo la revisión sobre esta temática, se consultó y revisó la literatura científica médica humana, haciendo una búsqueda electrónica en la mayor base de bibliografía norteamericana PUBMEDLINE (National Library of Medicine database),<sup>2</sup> en análoga europea EMBASE (Excerpta Medica data BASE)<sup>3</sup> y el Banco de Genética y Genómica humana MIM (Mendelian Inheritance McKusick).<sup>4</sup> Utilizaremos las nomenclaturas aceptadas por el HUGO (Human Genome Organization)<sup>5</sup> y la codificación asignada por MIM para nominar genes, proteínas y enfermedades.

El autor y colaboradores hicieron dos revisiones previas relacionadas con la temática de las LCN y sobre un grupo particular de estas denominadas *Inmuno-LCN*, que están a disposición como material adicional y de soporte al presente escrito.<sup>6,7</sup> El objetivo es resumir el conocimiento relativo a la actividad de las LCN en biología, patobiología y bioclínica de la reproducción y la fertilidad humana.

## Características generales de las LCN

**Estructura:** en la electroforesis proteica sanguínea las LCN corresponden de manera preponderante a la banda alfa (2  $\mu$ )-microglobulina, proteínas muy antiguas desde el punto de vista biológico al estar filogénicamente presentes desde las eubacterias, relacionadas en el aspecto estructural entre sí pero compartiendo una identidad menor del 20%. A pesar de la alta diversidad comparten secuencias o motivos proteicos característicos, que en estudios tridimensionales sugieren una estructura

unidora de ligandos dependiente de secuencias aminoacídicas muy conservadas, que exhiben la formación de ocho láminas plegadas beta con las que se conforma una estructura similar a una canasta de encestar de baloncesto (*beta-strand basket-like structures*), denominada en el argot técnico como beta-barril (*beta-barrel*). Esta estructura tridimensional genera un bolsillo de unión a ligandos lipófilos. Las LCN junto con los miembros de la familia de las proteínas unidoras de ácidos grasos (FABPs *fatty acid binding proteins*) y los miembros de la familia de la avidina (proteínas conocidas por formar parte de la clara del huevo y capturar la biotina) constituyen la “superfamilia de las calycinas”. Dentro de los ligandos lipófilos que unen y transportan están los esteroides (ejemplo: hormonas esteroideas), hormonas tiroideas, ácidos grasos (en especial los de cadena larga), bilirrubinas y vitaminas liposolubles como el complejo retinoide vitamínico A (ejemplo: ácido retinoico todo-trans, ácido 9-cis-retinoico, retinal todo trans, 13-cis-retinal, retinol todo trans), ácidos biliares, terpenoides, fármacos y tóxicos, y un amplio rango de compuestos aromáticos y alifáticos.

Las LCN también poseen la capacidad de unir receptores membranales y de formar complejos con macromoléculas. En conclusión, la gran variedad de funciones biológicas de las LCN (**Figura 1**), están mediadas por: 1) la propiedad de unión de ligandos lipídicos, 2) unión a receptores plasmalémicos, 3) formación de macrocomplejos y 4) actividad catalítica (biosíntesis de PGD2).

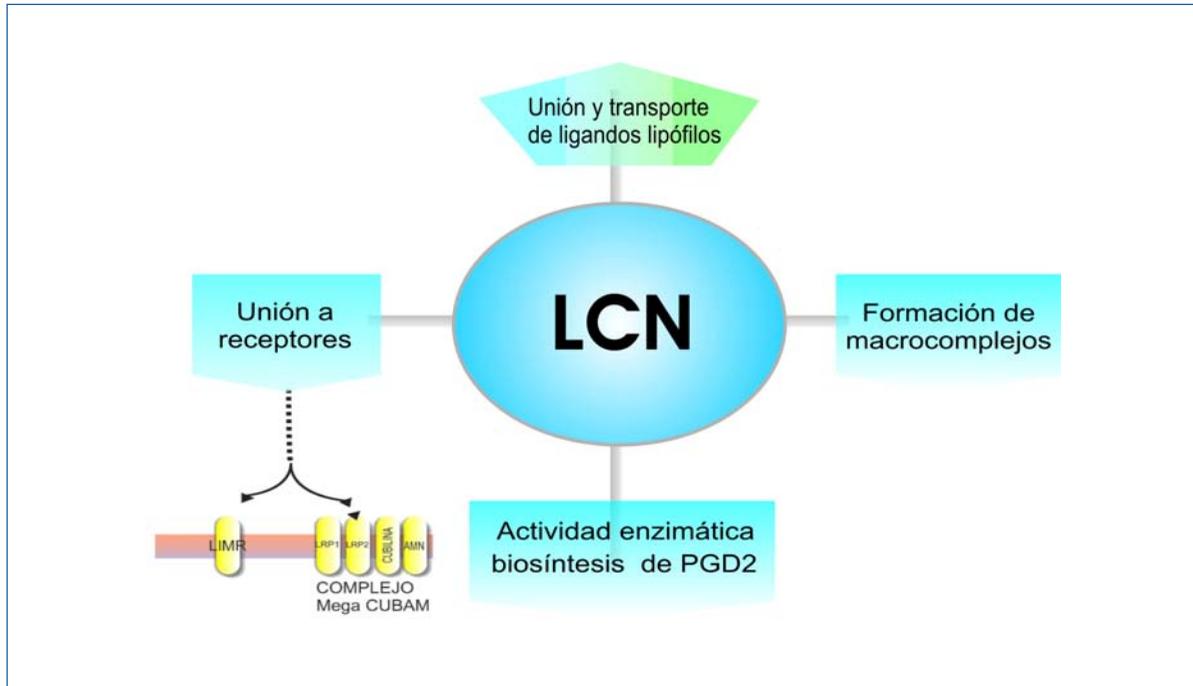
La literatura es bastante amplia, a veces confusa y los diversos hallazgos sugieren que su actividad funcional, incluso la capacidad de unir un ligando específico en un momento determinado, varía de un tejido a otro, de acuerdo con la diferenciación y maduración celular, el desarrollo multicelular de un organismo (ejemplo.: embriogénesis) y de los distintos estados funcionales de la célula madura; además es muy probable que una infinidad de proteínas asociadas regulen tal complejidad.<sup>8,9</sup>

**Unión y captación de ligandos lipófilos:** se aplica el término ApoLCN a la proteína libre que aún no está uniendo y transportando ligandos. Gracias a que unen grupos prostéticos incluyendo los retinoides y sus precursores

Tabla I. Familia de las lipocalinas humanas\*

Miembro	Nomenclatura alterna	Mim	Localización cromosómica
LCN1(lipocalina 1)	VEGP (proteína similar a la producida por la glándula salivar menor sublingual posterior de von Ebner de los mamíferos), prealbúmica lagrimal	151675	9q34
LCNL1 (lipocalina similar a la lipocalina 1-miembro 1)		No definido aún	9q34
LCNL2 (lipocalina similar a la lipocalina 1-miembro 2)		No definido aún	9q34
LCN2 (lipocalina 2)	NGAL (lipocalina asociada con la gelatinasa del neutrófilo), OBCN 24P3 (lipocalina oncogénica 24P3), uterocalina, siderocalina, SIP24 (24 kDa <i>superinducible protein</i> )	600181	9q34
LCN6 (lipocalina 6)	Antes se denominó LCN5. Otras nominaciones son UNQ643 y mE-RABP	609379	9q34
LCN7 (lipocalina 7)	AZF1( <i>adrenocortical zonation factor 1</i> ), TINAGL1 ( <i>tubule intersticial-nefritis antigeno-similar 1</i> ), P3ECSL, LIECG3, ARG1( <i>androgen-regulated gen 1</i> ), GIS5 ( <i>glucocorticoid-inducible protein</i> ), OLRG2 (gen 2 que responde a LDL-oxidada)	No definido aún	1p34.3
LCN8 (lipocalina 8)	Denominada LCN5, hEP17, C9ORF137 (apertura para marco de lectura replicativa 137 del cromosoma 9)	No definido aún	9q34
LCN9 (lipocalina 9)	MUP (proteína mayor de la orina)	No definido aún	9q34
LCN10 (lipocalina 10)		No definido aún	9q34
ORM1 (oroso-mucoide 1)	AGP1 (alfa-1-ácida glicoproteína) tipo 1	138600	9q34
ORM2 (oroso-mucoide 2)	AGP1 tipo 2	138610	9q34
C8G (subunidad gamma del componente 8 de la cascada del complemento)		120930	9q34
L-PTGDS (prostanglandina-D2-sintetasa)	PGDS, L-PGDS, beta-TRACE, cerebrina-28	176803	9q34
ITI (inter-alfa-tripsina inhibidor) cadena liviana	AMBIP (alfa1-macroglobulina Bikunina)	176870	9q34
OBP2A (proteína unidora de odorantes tipo 2 A)		164320	9q34
OBP2B (proteína unidora de odorantes tipo 2B)		604606	9q34
Glicodelina	Beta-lactoglobulina, PP14, PAEP (proteína endometrial asociada a progestágenos)	173310	9q34
APOD (apolipo-proteína D)	ASOB2 (proteína unidora de secreción apocrina)	107740	3q26.2-ter
APOM (apolipo-proteína M)	hNG20 (proteína humana homóloga a la proteína NG20 del ratón)	606907	6p21.31
RBP4 (proteína unidora de retinol)		180250	10q24

\* Tomado sin modificar de las referencias 6 y 7.



**Figura 1.** Mecanismo de acción de las LCN.

carotenoides, se relacionan con la coloración críptica (mimética o no) en invertebrados. La misma actividad está involucrada con la fisiología del gusto y el olfato, ya que unen y transportan moléculas volátiles y dilutas. Algunas LCN también unen metales como el hierro, lo cual depende de la presencia variable de grupos prostéticos. Su misma propiedad unidora y transportadora les permite jugar un papel fundamental en la captación de tipo nutricional, en la de aclaramiento degradativo (*clearance*) y en la de reabsorción recicladora de compuestos endógenos y exógenos a nivel epitelial (ejemplo: sistema tubular renal). También se sugiere que la actividad barredora de lípidos modificados potencialmente dañinos y el transporte de fármacos acídicos como el barbiturato fenobarbital, es responsabilidad de la LCN denominada alfa-1-glicoproteína ácida. Por último, la capacidad de transporte de moléculas lipofílicas es clave para el control transcripcional que hacen muchos compuestos grasos por medio de receptores nucleares, incluyendo al complejo vitamínico A, y además estarían relacionadas con el transporte de ácidos grasos, metabolitos intermedios de los esteroides y ácidos biliares que han mostrado unir a receptores nucleares declarados como huérfanos (orfaninas).<sup>10,11</sup>

**Biosíntesis de prostanglandinas de la serie PGD2 por miembros de la familia LCN y la actividad biológica de la PGD2 y sus metabolitos:** hay fuerte evidencia de que muchas LCN tienen capacidad enzimática, en particular en la biosíntesis de lípidos autocoides de la serie eicosanoide. Todo parte del hecho de que al identificar una enzima implicada en tal proceso, se encontró que era una LCN con actividad catalítica prostanglandina D2-sintetasa (PTGDS) denominada L-PTGDS (-L- de LCN). Esta actividad biosintética cataliza la conversión de la prostanglandina de serie PGH2 hacia la serie PGD2. También puede ser efectuada por otra enzima no LCN de alta expresión hemato-inmune denominada H-PTGDS.

De acuerdo con la clasificación enzimática de la IUBMB (*International union of biochemistry and molecular biology*) se clasifica tal actividad como EC 5.3.99.2. y el nombre sistémico bioquímico corresponde a (5,13)-(15S)-9a,11a-epi-di-oxi-15-hidroxi-prosta-5,13-dienoato D-isomerasa.

La actividad de la enzima LCN depende de la presencia de compuestos sulfhidrilo distintos al glutatión. Por el contrario la H-PTGDS sí depende del glutatión y se clasifica como una glutatión-transferasa, miembro de la fa-

milia sigma (ó) de éstas. Como es de esperarse, las dos enzimas son bastante diferentes entre sí en secuencia aminoacídica, estructura terciaria, origen evolutivo, expresión celular y tisular, localización cromosómica y función. La actividad de esta L-PTGDS depende en parte de su catalicidad generadora de PGD2 y es menor a la ejercida por H-PTGDS que está más acoplada con la ciclo-oxigenasa inducible (iCOX)) mientras que la L-PTGDS lo está con las ciclo-oxigenasas constitutivas (neural-nCOX- y endotelial-eCOX).

El lípido autocoide eicosanoide PGD2 actúa por medio de receptores serpentina asociados con sistemas de transducción de señales del tipo proteínas G triméricas, reconociéndose dos tipos de estos receptores DP y CRTH2 (también denominado GPR44). Por otra parte, PGD2 es la fuente de donde se derivan las prostanglandinas de la serie J2 (PGJ2, delta12-PGJ2 y 15-desoxi-delta(12,14)-PGJ2) que se sintetizan en forma espontánea y anenzimática por deshidratación (o dehidratación) a partir de PGD2. Las prostanglandinas PGJ2 son ligandos para los receptores nucleares y factores de transcripción denominados PPAR $\gamma$  (isotipo gamma del receptor activador de la proliferación peroxisomal), en especial la 15-desoxi-delta(12,14)-PGJ2(15DDPGJ2). Para la activación de PPAR $\gamma$  se necesita de su heterodimerización con los receptores nucleares para el ácido 9-cis-retinoico (también denominado rexinoide), en especial los isoreceptores RXR $\beta$  y RXR $\gamma$ . La activación de PPAR $\gamma$  por 15DDPGJ2 puede estimular o reprimir la expresión génica y ello depende del tipo de cofactores transcripcionales que se recluten y de los tipos de elementos de respuesta (cis-elementos) presentes en los promotores génicos.<sup>12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22</sup>

**Receptores plasmalémicos para LCN y acciones derivadas de su activación:** muchas de las funciones de las LCN son mediadas por unión con receptores específicos de superficie y aunque hay múltiples reportes de la existencia de ellos, sólo se han definido dos: LIMR (receptor de membrana interactuante con LCN1) y la megalina.

**LIMR:** LIMR (MIM610007) es una proteína decodificada a partir de un gen de 17 exones, con la producción consecuente de una proteína de 487

aminoácidos, masa molecular de 55 kDa, topología membranal de nueve regiones transmembrana y una aminoterminal orientada hacia el espacio extracelular. LIMR tiene expresión positiva en testículos, pituitaria, adrenal, placenta, timo, cerebelo, estómago, glándula mamaria y cordón espinal de adultos, y en riñón y pulmón fetales. Hay expresión baja en colon, páncreas y próstata.

**Megalina:** denominada LRP2 (*lipoprotein receptor related 2*) es un receptor epitelial que forma parte de un complejo captador denominado megaCUBAM, constituido por otras proteínas como el receptor para la alfa-2-macroglobulina (también denominada CD91 o LRP1, *lipoprotein receptor related 1*), la cubilina, AMN (*amniotless*), RAP (*proteína asociada con receptores LRP*) y es probable la proteína uromodulina (denominada proteína de Tamm-Horsfall). Previamente el autor y colaboradores hicieron una revisión de esta temática.<sup>23</sup> El complejo receptor de membrana megaCUBAM puede unir apoLCN o LCN unidas a sus ligandos lipófilos y captarlos con fines nutricios celulares, para su reabsorción tubular renal o su degradación lisosomal. Adicional a lo anterior, la megalina de este complejo también puede generar cascadas de transducción de señales y segundos mensajeros, tras la unión de las LCN y así ejercer regulación de la expresión génica (efectos genotrópicos), regulación de canales y potencial de acción (efectos ionotrópicos) y efectos metabotrópicos.<sup>24,25,26,27,28</sup>

## LCN, reproducción y fertilidad

**PGD2 en reproducción y fertilidad:** las PGD2 son esenciales para el proceso reproductivo y de fertilidad humana. Es curiosa la dicotomía existente aquí, porque mientras la enzima H-PTGDS, que no es una LCN, se expresa en tejidos femeninos como las trompas de Falopio, células de las glándulas endometriales, trofoblasto extravascular y veloso, la L-PTGDS se expresa en el tracto genitourinario masculino, en particular en los testículos. Esto último explica su presencia en plasma seminal, donde no parece tan vital para la biosíntesis de PGD2 -dado que este es muy inestable en la solución acuosa del fluido seminal-sino que funciona como un acarreador de ácidos grasos, retinoides y hormonas tiroideas. Esto sería esencial para la maduración espermatozoidea. Se ha sugerido que algunos casos de infertilidad, en espe-

cial masculina, se deben a un defecto de la L-PTGDS.<sup>29,30</sup> L-PTGDS se expresa en la células sustentaculares de Sertoli y está regulada transcripcionalmente por el gen maestro SOX9.<sup>31</sup>

Las prostanglandinas y en particular las PGD2 juegan importantes roles fisiológicos en la gestación humana participando en la comunicación feto-placentaria y regulando la gestación y la iniciación de la labor de parto.<sup>32</sup>

**Glicodelinas (beta-lactoglobulina):** es la proteína más abundante en la leche de las especies rumiantes equinas, ovinas y bovinas. También está presente en la de otras especies, pero no en todas pues está ausente en roedores, lagomorfos y humanos. La vaca doméstica por ejemplo produce 2-3 g/L de esta LCN. Une varios ligandos lipófilos como el retinol, ácidos grasos, colesterol y la vitamina D2. Fuera de esto su sobre-expresión en la glándula mamaria de muchas especies sugiere que es importante como una fuente de aminoácidos. En los humanos es una proteína de 172 aminoácidos y de masa molecular de 18,787 kDa, sintetizada por el endometrio secretor y la decidua, y secretada en forma abundante por el endometrio bajo la influencia de la progesterona. No se expresa en endometrio postmenopáusico, placenta, hígado, riñón ni adrenales.

Existen dos isoformas denominadas como glicodelinas de las cuales la GdA se encuentra en el fluido amniótico a partir del segundo semestre de la gestación y también tiene roles anticonceptivos, ya que inhibe la unión del espermatozoide a la zona pelúcida del huevo. La GdS que se encuentra en el plasma seminal y es secretada por las vesículas seminales. La expresión de GdA se regula de manera negativa en la fase periovulatoria. Las Gd también se detectan en las trompas de Falopio, ovarios, mamas, vesículas seminales, médula ósea y glándulas sudoríparas ecrinas (también denominadas merocrinas).

Tanto la GdA como la GdS son inmunosupresoras al deprimir la respuesta de múltiples células efectoras inmunes. Las Gd son angiogénicas a través de la inducción del eje VEGFA/VEGFR (factor de crecimiento vascular endotelial A y su receptor). Se detectan niveles elevados circulantes de Gd en personas con neoplasias malignas genitourinarias y ginecológicas, al igual que en el tejido

*in situ*. Esto se correlaciona con inmunosupresión y proangiogénesis paraneoplásica.

Sin embargo, algunos estudios de cáncer de ovario y mama han demostrado que la expresión de las Gd se correlaciona con mejor pronóstico, sugiriendo un rol más prodiferenciativo que supera a la actividad pronmunosupresora y proangiogénica. De tal forma que se necesitan más estudios en relación a las Gd y el cáncer para elucidar los roles patobiológicos reales.<sup>33,34,35,36,37,38,39</sup>

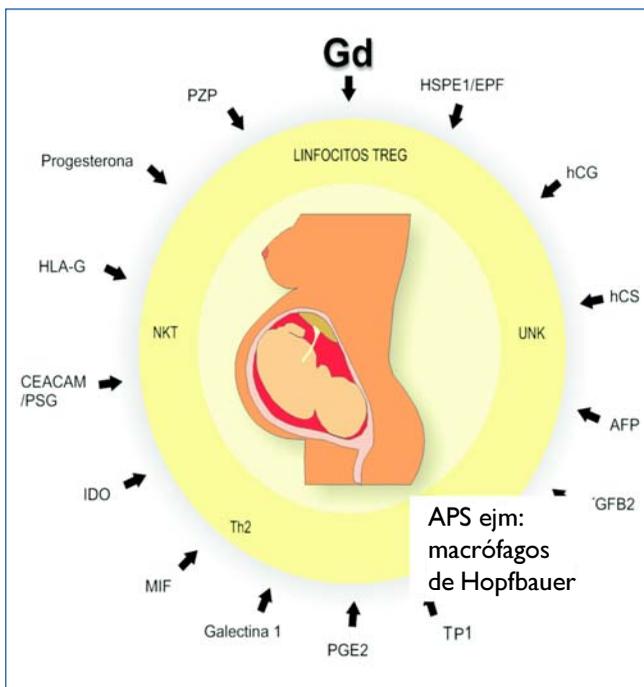
**La inmunofisiología de la tolerancia en la gestación:** está garantizada por varios actores celulares, hormonales y citoquímicos<sup>40,41</sup> tales como progesterona<sup>42</sup> y PGE2<sup>43</sup>, además de otros actores como HSPE1 (*heat-shock 10-kd protein*), denominada hsp10, GroES, cpn10 o EPF (*Early pregnancy factor*)<sup>44</sup> y PZP (*pregnancy zone protein*).<sup>45</sup>

La tolerancia de los linfocitos T en la interfase feto-materna está garantizada gracias a que el trofoblasto humano produce la LCN Gd y actores de inmunotolerancia como la gonadotropina coriónica humana (hCG), somatotropina coriónica humana (hCS), alfa-feto proteína (AFP), factor transformador de crecimiento beta-2 (TGF $\beta$ 2), trombospondina-1, PEDF (*pigment epithelium-derived factor*), galectina-1 y MIF (*macrophage migration inhibitory factor*).<sup>40,41</sup> Otro mecanismo de tolerancia es a través de la depleción de triptófano ejercida por la enzimaIDO (indol-amina-2,3-dioxigenasa).<sup>40,41,46</sup>

También es evidente el rol de la molécula de histocompatibilidad de clase I atípica denominada como HLA-G,<sup>47</sup> el papel de la desviación inmunofenotípica de los linfocitos T ayudadores de Th1 hacia Th2,<sup>48</sup> la acción de las células NK especializadas de placenta de las variedades NKT(CD3+,CD161+)<sup>49</sup> y uNK(CD56+),<sup>50</sup> los linfocitos T regulatorios (TREG),<sup>51</sup> las células fagocitarias mononucleares presentadoras de antígenos (APC)<sup>52</sup> como los macrófagos placentarios de Hofbauer, y el papel de la familia de moléculas de adhesión CEACAM/PSG (*carcinoembryoni antigen-related cell adhesion molecule/pregnancy specific glycoprotein*), tanto en sus versiones membranales como solubles, y en especial el miembro denominado SP1 (*pregnancy-specific beta 1-glycoprotein 3*). Algunos de los miembros de la familia

CEACAM/PSG han mostrado ser ligandos de la molécula CD9. Cuando tal asociación se da en células como los macrófagos, se activa la expresión de inmunomoduladores e inmunosupresores como la interleuquina 10(IL-10), IL-6, PGE2 y TGF $\beta$ 1.<sup>53</sup>

Lo importante a recalcar es que todo lo mencionado juega en red y la deficiencia de uno de estos actores no parece ser tan grave, como ha sido demostrado en la deficiencia humana de AFP.<sup>54, 55, 56</sup> En la **Figura 2** se resumen en un esquema todas las influencias en la inmunotolerancia de la gestación humana.



**Figura 2.** Los actores de la inmunotolerancia en la gestación humana.

**PZP y Gd, sus receptores y su mecanismo de acción conjunto:** la PZP pertenece a una familia denominada AMCOM (*alpha2-macroglobulin/complement* donde se ha reclasificado como el miembro 6: CPAMD6 (*complement component 3 and pregnancy zone protein-like alpha-2-macroglobulin domain containing protein 6*). En la **Tabla 2**, se exponen los distintos miembros de la familia AMCOM en la especie humana, su nomenclatura, genética y entidades genéticas relacionadas. Aunque va más allá de definir las distintas propiedades de los miembros de la familia AMCOM, es clave mencionar que muchos de ellos comparten en-

tre sí una región inhibidora de serina-proteasas (SERPINAS) por unión covalente. Además PZP une en forma no covalente y forma un complejo con la LCN Gd. La alfa-2-macroglobulina es un transportador menos eficiente que PZP para la Gd.

Tanto PZP como Gd son proteínas que se expresan en niveles elevados durante la gestación y tienen roles inmunomodulatorios que producen la inmunosupresión fisiológica de este período. Así, los valores plasmáticos de la PZP varían entre 10 y 30 mg/L en mujeres y menores de 10 mg/L en hombres, pero durante el embarazo los niveles pueden llegar entre entre 1.000 y 1.400 mg/L, justo antes de que la gestación llegue a término. Recordemos que esta inmunosupresión es bastante particular en la medida en que es inmunotolerante, pero en ningún momento se caracteriza por inmunosupresión facta, es decir, no hay franca debilidad o deficiencia frente al ataque de organismos patógenos e invasivos. PZP y la alfa-2-macroglobulina son reconocidas por LRP1 (*lipoprotein receptor related 1*). PZP para ser ligando de LRP1 necesita ser activada hacia una isoforma monoaminoactivada (MA-PZP). LRP1 parece ser más un receptor captador para aclaramiento catabólico que señalizador, aunque es cierto en parte dado que LRP1 también activa cascadas de señalamiento de segundos mensajeros. Las futuras investigaciones tratarán de desenmarañar qué factores activan estas vías intracelulares.

El aclaramiento dependiente de LRP1 es específico para complejos formados por la alfa-2-macroglobulina plasmática con mediadores de comunicación celular mediante la unión y para esto la transporta en otros mediadores a FGFs (factores de crecimiento fibroblásticos), IL1s (interleukinas 1), IL-2 (interleukina 2), IL6 (interleukina 6), NGF (factor de crecimiento neural), PDGFs (factores de crecimiento derivados de las plaquetas), TGF $\beta$ s y TNFs (factores de necrosis tumoral). El aclaramiento se llevaría a cabo no sólo por células epiteliales sino también por parte de los macrófagos del sistema retículoendotelial, que expresan también LRP1. Se desconoce aún si la PZP tiene funciones en el aclaramiento de mediadores de comunicación similares.

La alfa-2-macroglobulina y es probable que su familiar PZP, tengan un receptor señalizante que es la chaperonina

Tabla 2. Miembros de la familia AMCON

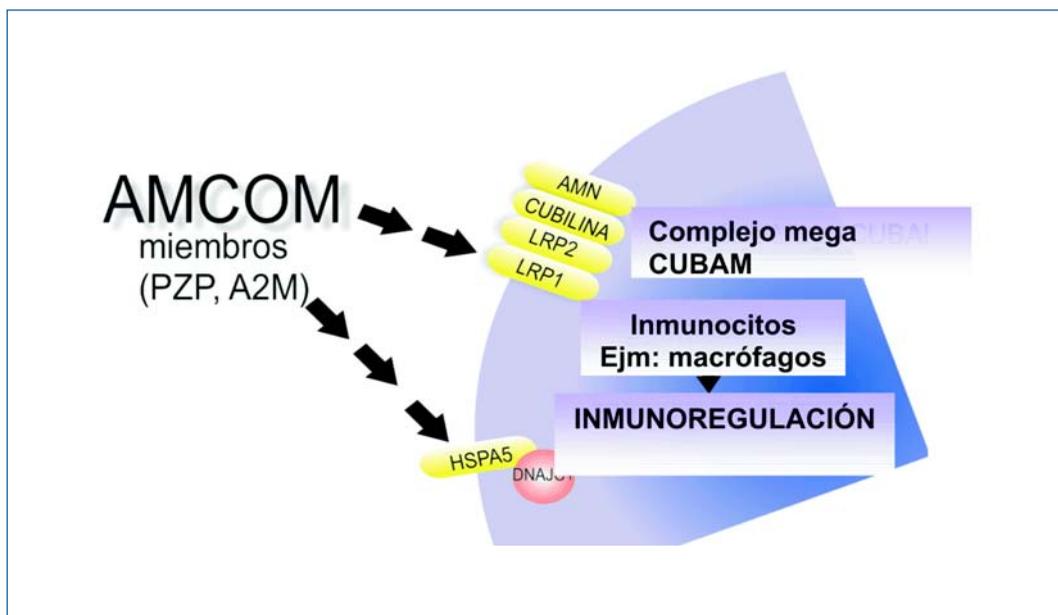
Miembro en nomenclatura clásica	Nomenclatura actual sistema HUGO	Codificación MIM	Localización cromosómica	Patologías relacionadas por daño genético
Á2-Macroglobulina (A2M)	CPAMD5	MIM103950	12p13.31	1. Deficiencia total no clínica 2. Deficiencia con clínica de enfermedad pulmonar crónica 3. Gen polimórfico con susceptibilidad para enfermedad de Alzheimer.
A2ML1 ( $\alpha$ 2-macroglobulina like1)	CPAMD9	MIM610627	12p13	Aún no se ha ligado a ninguna entidad nosológica.
Fracción C3 del complemento (ASP, <i>acylation-stimulating-protein</i> )	CPAMD1	MIM120700	19p13.3-p13.2	1. Inmunodeficiencia autonómica recesiva por ausencia de C3 2. Gen de susceptibilidad en degeneración macular relacionada con la edad (MDAR9, <i>macular degeneration age-related, 9, susceptibility to</i> ).
Fracción C4A del complemento (corresponde al sistema antigénico sanguíneo Rodgers)	CPAMD2	MIM120810	6p21.3	1. Inmunodeficiencia por ausencia de C4A 2. Gen de susceptibilidad a lupus eritematoso sistémico 3. Gen polimórfico de susceptibilidad en enfermedad de Alzheimer.
Fracción C4B del complemento (corresponde al sistema antigénico sanguíneo Chido)	CPAMD3	MIM120820	6p21.3	1. Inmunodeficiencia por ausencia de C4B. 2. Gen de susceptibilidad a lupus eritematoso sistémico.
Fracción C5 del complemento	CPAMD4	MIM120900	9q33-34	1. Inmunodeficiencia por ausencia de C5. 2. Gen de susceptibilidad a enfermedad reumatoidea 3. Gen de susceptibilidad a fibrosis hepática.
CD109 (corresponde al sistema aloantigénico plaquetario Gov)	CPAMD7	MIM608859	6q14.1	Aún no se ha ligado a ninguna entidad nosológica.
PZP ( <i>pregnancy zone protein</i> )	CPAMD8	MIM608841	19p13.12	Aún no se ha ligado a ninguna entidad nosológica.
	CPAMD6	MIM176420	12p13-p12.2	Aún no se ha ligado a ninguna entidad nosológica.

HSPA5 (*heat shock protein A5*, también denominada GRP78 *glucose regulated protein 78KD* o BiP *immunoglobulin heavy chain-binding protein*), la cual se ubica en el retículo endoplásmico rugoso como una proteína soluble, pero junto con otra chaperonina transmembranal en el mismo organelo denominada como DNAJC1 (*DNAJ/HSP40 homolog, subfamily C, member 1*, también llamada HTJ1, ERDJ1 o MTJ1) viaja a través de la ruta secretoria endomembranal y se colocan y funcionan juntas como un receptor en la membrana plasmática. El complejo membranar formado por HSPA5 y DNAJC1 que funciona como receptor membranar se expresa en células inmunes y tiene roles inmunorregulatorios, en especial en macrófagos, durante el fenómeno migratorio.<sup>23,57,58,59,60</sup> En la **Figura 3** se muestra la acción de los miembros de la familia AMCOM sobre su receptores.

**LCN2 y fisiología reproductiva:** durante la reproducción en mamíferos euterios como nosotros, las células en el útero y en la glándula mamaria aumentan en número y tamaño (hiperplasia e hipertrofia) y de manera fisiológica disminuyen tan pronto como se ha completado la función reproductiva. El descenso de la masa tisular se denomina “involución” y está dada por fenómenos como apoptosis, invasión por neutrófilos polimorfonucleares, liberación de enzimas degradativas y fagocitosis de los restos celulares.

En ambos tejidos se expresan altos niveles de LCN2, la cual es una señal pro-apoptótica para leucocitos incluyendo el neutrófilo. Se produce en los componentes epiteliales de ambos órganos y en el caso de la glándula mamaria la señal inductoria es el destete. La LCN2 también presenta una actividad formadora de macrocomplejos con metaloproteasas y mediadores de comunicación celular (ejemplo: IL8-interleukina-8 y MMP-metaloproteinasas 9), que le permite unir los mediadores de los neutrófilos para que no causen daños deletéreos en el parénquima y el estroma de estos órganos.<sup>61</sup> La LCN2 en modelos murinos se secreta en el fluido uterino durante la fase del pro-estro, y se ha demostrado que estimula la motilidad flagelar de los espermatozoides y es agente supresor de la reacción acrosómica.<sup>62,63</sup>

**LCN epididimarias:** las LCN2, LCN5, LCN6, LCN8, LCN9, LCN10 y L-PTGDS están relacionadas con la función reproductiva masculina y son de expresión testicular y epididimaria. Así, se ha encontrado que LCN5 y LCN8 pueden transportar ácido retinoico desde las regiones proximales del epidídimo hacia los espermatozoides o el epitelio distal. En el ratón la expresión de las LCN está regulada por el receptor de andrógenos y el factor de transcripción HNF3B/FOXA2 (*hepatocyte nuclear factor 3-beta/forkhead box A2*) formando un complejo transcripcional. LCN2 en los ra-



**Figura 3.** Mecanismos de acción de los miembros de la familia AMCOM.

tones funciona como una molécula transportadora de hierro para la captación de este metal por el espermatozoide. LCN6 se localiza en la cabeza y el tallo de los espermatozoides con alta concentración en la región postacrosómica de la cabeza donde parece agregarse. LCN6 es una proteína de 163 aminoácidos y 18 kDa de masa molecular que podría como algunos de sus familiares sintetizar prostanglandinas.

LCN8 se decodifica a partir de un gen del cual se generan cinco versiones por corte y empalme alternativo (*splicing*). LCN8 y LCN10 son proteínas de alta expresión epididimaria que pueden unir y transportar retinoides. Aunque hay confusión respecto a la nomenclatura, es vital mencionar la probabilidad de que la proteína del ratón ERABP (proteína unidora de retinoides epididimaria) corresponda tanto a LCN6 como a LCN8 en la especie humana. La L-PTGDS fuera de sintetizar PGD2 ha mostrado *in vitro* la unión de retinoides y testosterona. En el ratón se han identificado otras LCN epididimarias tales como LCN12 y LCN13. Todos los genes codificantes de LCN epididimarias se localizan en un clúster génico del cromosoma 2 del ratón.<sup>64,65,66,67,68,69</sup> En la **Figura 4** se muestra un esquema sobre lo expuesto.

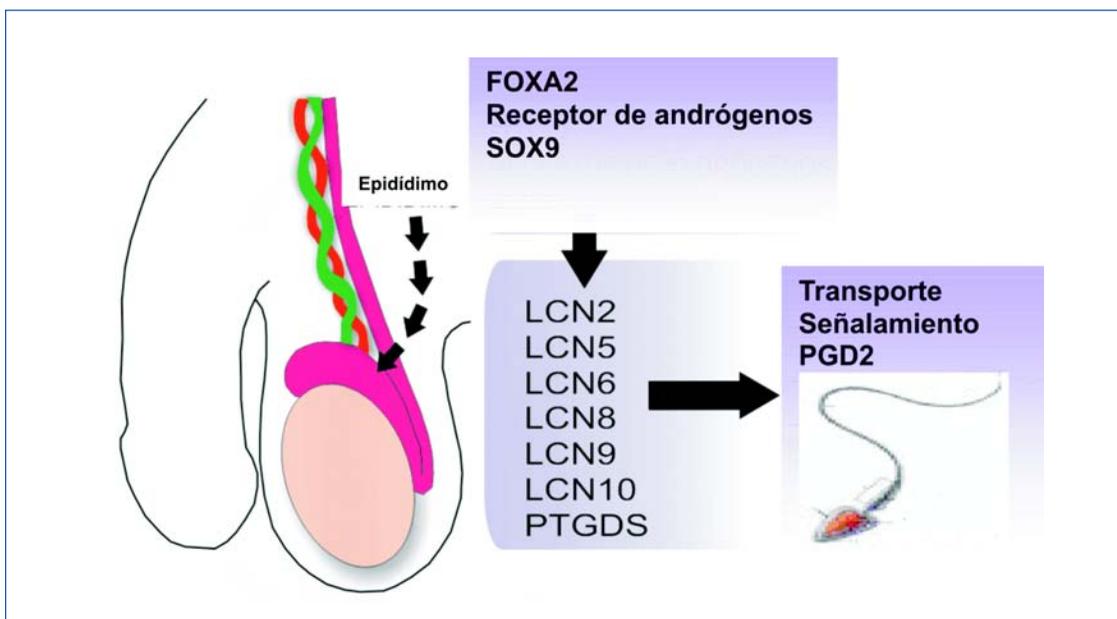
**La LCN RBP4 y la insulino-resistencia en la gestación:** el incremento de la masa grasa parece ser

una de las principales circunstancias que explican la insulinoresistencia incluso durante la gestación normal y que junto con otros factores puede ser un desencadenante de lo que se denomina como “diabetes gestacional”. Fuera del conocimiento clásico que se posee del tejido adiposo blanco (o grasa unilocular) como almacenador energético, protector mecánico e insulador térmico, en años recientes ha comenzado a ser claro el rol que posee como órgano endocrino e inmunológico. En ese orden de ideas, el órgano adiposo ha demostrado secretar lo que se denominan como *adipoquinas* y *adipohormonas*. Los ejemplos se pueden ver en la **Tabla 3**.

Los ácidos grasos pueden influenciar la expresión de estos mediadores en forma directa a través de factores de transcripción o bien indirecta. Como la RBP4 es una adipoquina que se eleva de manera proporcional al almacenamiento graso, es un directo factor inductor de insulinoresistencia en personas con síndrome metabólico X y en diabetes gestacional.<sup>70,71,72,73</sup>

## LCN y la biología feromonal

El autor y colaboradores hicieron una revisión respecto al tema.<sup>74</sup> El órgano vómero-nasal es una estructura neuroepitelial superespecializada del epitelio olfatorio,



**Figura 4.** Las LCN y el epidídimo.

**Tabla 3.** Adipoquinas y adipohormonas secretadas por el órgano adiposo

Leptina
Resistina
Adiponectina (dominio colágeno del C1q del complemento)
Factor de necrosis tumoral (TNF $\alpha$ )
Angiotensinógeno
Ladiposina (factor D del complemento)
ASP (acylationstimulating protein o C3 del complemento)
RBP4 (retinol-binding protein 4)
Interleuquinas (IL) IL1 $\beta$ , IL6, IL8, IL10
PAI1(plasminogen activator inhibitor-1)
ANGPTL4 (angiopietin-like 4, denominada FIAF fasting-induced adipose factor, o HFARP fibrinogen-angiopietin-related protein)
Metalotioneínas
Factor tisular (TF, denominado CD142, tromboplastina tisular o factor de la coagulación CFIII)
Fibronectinas
Haptoglobina
Entactinas/nidógenas
Colágeno VI $\alpha$ 3
PEDF (pigment epitheliumderived factor)
HCNP (hippocampal cholinergic neurostimulating peptide, también llamado PBP (phosphatidylethanolamine binding protein, o RKIP raf kinase inhibitor protein)
LCN2
Adiponutrina
Desnutrina
Visfatina conocida como PBEF1(pre-b-cell colon-enhancing factor 1), o NAMPT- (nicotinamide phosphoribosyltransferase)

el cual no es captador de olores sino de olores, es decir, que tiene receptores para captar componentes volátiles que producen los individuos de una especie biológica. Parece formar parte de todo un complejo de estructuras relacionadas con la función feromonal. Estos compuestos odoríferos se denominan feromonas y su evaluación por parte del cerebro revela datos sobre el estatus biológico de un individuo, lo cual tiene funcio-

nes claves en la elección de parejas. El primer paso en el proceso de percepción de olores y olores es la solubilización de moléculas hidrofóbicas en el moco hidrofílico nasal. En el moco existen LCN denominadas OBP (proteínas unidoras de odorantes) las cuales unen, transportan y descargan las feromonas en los receptores presentes en los neuro-olfato-receptores neuroepiteliales. Las OBPs son pues biosensores de los

cuales OBP2A se expresa en estructuras nasales, salivares, lacrimales y pulmonares, mientras que OBP2B lo es en próstata y glándula mamaria. Ambas OBPs se expresan en la placenta y el *vas deferens* masculino. Existen múltiples variantes por corte y empalme alternativo (*splicing*) de las OBPs que generan variación en el extremo carboxiterminal. OBP2A une numerosos odorantes de diversa estructura química pero en especial aldehídos y ácidos grasos de cadena larga. La capacidad de unir aldehídos se deriva de la presencia de dos residuos de lisina en el bolsillo hidrofóbico de su estructura. Algunos odorantes se producen en las glándulas sudoríparas apocrinas axilares y las secreciones de este tipo, tanto del hombre como de la mujer, son fuente de señales bioquímicas que contienen componentes fisiológicos activos que son capaces de alterar el ciclo menstrual femenino, producto de la regulación del eje hipotálamo-adenohipófisis-gonadal. Esto sucede gracias a la existencia de una proyección directa subneocortical hipotalámica que incluso regula el humor comportamental o timia. Esta proyección se canaliza por el denominado nervio terminal o par craneal cero.<sup>49,50</sup> En los hombres el odor feromonal más abundante y liberado por los microorganismos axilares es el ácido E-3-metil-2-hexenoico (E-3M2H). La LCN apolipoproteína D glicosilada a diferencia con su contraparte plasmática, es una proteína unidora y transportadora de (E-3M2H).<sup>75,76,77,78,79,80,81,82,83,84</sup>

Las MUPs (proteínas mayores urinarias) son LCN producidas por el hígado y filtradas para ser eliminadas en la orina, por lo cual se las ha denominado alfa(2U)-globulinas, y unen moléculas lipófilas de producción genital, además de que es posible que colaboren en la síntesis y liberación lenta de estas sustancias odoríferas. Como si fuera poco, una LCN llamada afrodisina en los hámsters, es producida por la vagina de las hembras y ejerce efectos feromónicos directos, estimulando el deseo copulatorio del macho.<sup>85,86,87,88,89,90</sup>

## Las LCN como marcadores clínicos de enfermedad

**En gestación:** la función renal alterada es rasgo de la pre-eclampsia. Los niveles plasmáticos de proteínas de bajo peso molecular (ejemplo: L-PTGDS,  $\beta$ 2-

microglobulina y cistatina C) están incrementados en el tercer trimestre de las gestaciones normales, mientras los de cistatina C y  $\beta$ 2-microglobulina están aún más altos en la pre-eclampsia. Lo que aún no se ha determinado con claridad es la consecuencia patobiológica de la elevación en los niveles de estas proteínas, ni cómo se suman para producir enfermedad hipertensiva gestacional.<sup>91</sup>

**En azospermia:** las cuantificaciones de la L-PTGDS y la enzima  $\alpha$ -glucosidasa en semen son marcadores de potencial uso para hacer el diagnóstico diferencial entre azospermia obstructiva y no obstructiva. En hombres con azospermia y L-PTGDS seminal alta (>100ig/L), la obstrucción puede aseverarse sin biopsia.<sup>92,93</sup>

**Las LCN, PGD y cánceres genitales:** las interacciones estromales-epiteliales son en gran parte la clave de la organogénesis epitelial, pero también de la carcinogénesis. Se ha demostrado que la LCN L-PTGDS, sus productos las PGD2 y los metabolitos como el 15-desoxi-delta (12,14)-PGD2, son producidos por las células estromales normales e inhiben el crecimiento tumoral al activar de manera directa el factor de transcripción PPAR $\gamma$ . Es probable que este mecanismo explique la indolencia y el período de larga latencia del cáncer prostático.<sup>94</sup> Un mecanismo similar de inhibición oncogénico parece funcionar en la mama humana, dada la actividad anti-estrogénica del sistema PGD2-PPAR $\gamma$ .<sup>95</sup>

**Otras condiciones:** dado que las principales fuentes de L-PTGDS en el líquido amniótico son la orina fetal y las células amnióticas, es de esperar que su concentración en las secreciones cervicovaginales en ruptura de membranas, sean más altas que en la ausencia de ruptura. De tal forma que esta medición puede ser una herramienta útil en patología clínica para su detección durante la gestación.<sup>96</sup>

## Conclusión

Las LCN constituyen una familia proteica con actividades pleiotrópicas a nivel biológico y muchas de ellas están involucradas en fisiología y patofisiología reproductiva y de fertilidad. El conocimiento de los roles de las LCN en los tópicos revisados serán de capital importancia para efectuar aproximaciones fármaco-terapéuticas más in-

teligentes en medicina reproductiva con enfoques dirigidos tanto a nuestra especie como en campos similares como la zootecnia, inclusive enfocado hacia la preservación de especies en riesgo de extinción.

## Referencias

1. Flower DR. The lipocalin protein family: a role in cell regulation. *FEBS Lett* 1994; 354(1): 7-11.
2. PubMed [base de datos en Internet]. Bethesda, Maryland: National Library of Medicine; 1966- [citado 15 Jul 2008]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>
3. EMBASE [base de datos en Internet]. Holanda: Excerpta Medica-Elsevier; 1974- [citado 15 Jul 2008]. Disponible en: <http://www.embase.com>
4. OMIM [base de datos en Internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 1966- [citado 15 Jul 2008]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispmim>
5. HUGO [base de datos en Internet]. Bethesda, Maryland: National Library of Medicine, Celera Genomics and the Sanger Center; 1989- [citado 15 Jul 2008]. Disponible en: <http://www.hugo-international.org/index.html>
6. García GA, Clavijo D, Mejía OR, et al. Aspectos biomédicos de la familia de las lipocalinas. *Univ. Méd.* 2007; 48(2): 118-28.
7. García GA, García A. Aspectos biomédicos de las inmunocalinas en la especie humana. *Univ. Méd.* 2008; 49(1): 77-96.
8. Flower DR. Experimentally determined lipocalin structures. *Biochim Biophys Acta.* 2000 Oct 18;1482(1-2):46-56.
9. Flower DR, North AC, Sansom CE. The lipocalin protein family: structural and sequence overview. *Biochim Biophys Acta.* 2000 Oct 18;1482(1-2):9-24.
10. Flower DR. The lipocalin protein family: structure and function. *Biochem J* 1996; 318:1-14..
11. Sivaprasadarao A, Boudjelal M, Findlay JB. Lipocalin structure and function. *Biochem Soc Trans.* 1993; 21: 619-22.
12. Hayaishi O. Molecular genetic studies on sleep-wake regulation, with special emphasis on the prostaglandin D(2) system. *J Appl Physiol.* 2002; 92:863-8.
13. Herlong JL, Scott TR. Positioning prostanoids of the D and J series in the immunopathogenic scheme. *Immunol Lett.* 2006;102:121-31.
14. Maesaka JK, Palaia T, Fishbane S et al. Contribution of Prostaglandin D2 synthase to progression of renal failure and dialysis dementia. *Semin Nephrol.* 2002; 22: 407-14.
15. Iwa Y, Taba Y, Miyagi M, et al. Physiology and pharmacology of the prostaglandin J2 family. *Nippon Yakurigaku Zasshi.* 2004;123(1): 34-40.
16. Pinzar E, Kanaoka Y, Inui T, et al. Prostaglandin D synthase gene is involved in the regulation of non-rapid eye movement sleep. *Proc Nat Acad Sci USA.* 2000; 97: 4903-07.
17. Sasaguri T, Miwa Y. Prostaglandin J2 family and the cardiovascular system. *Curr Vasc Pharmacol.* 2004; 2:103-14.
18. Tanaka T, Urade Y, Kimura H et al. Lipocalin-type prostaglandin D synthase (beta-trace) is a newly recognized type of retinoid transporter. *J Biol Chem* 1997; 272: 15789-95.
19. Urade Y, Hayaishi O. Prostaglandin D2 and sleep regulation. *Biochim Biophys Acta.* 1999; 1436: 606-15.
20. Urade Y, Hayaishi O. Prostaglandin D synthase: structure and function. *Vitam Horm.* 2000; 58:89-120.
21. Urade Y, Hayaishi O. Biochemical, structural, genetic, physiological, and pathophysiological features of lipocalin-type prostaglandin D synthase. *Biochim Biophys Acta.* 2000;1482: 259-71.
22. Urade Y, Eguchi N. Lipocalin-type and hematopoietic prostaglandin D synthases as a novel example of functional convergence. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2002; 68-69:375-82.
23. García GA, Hernández S, Mejía OR, et al. Biología y patobiología humanas del complejo de absorción y transporte epitelial MegaCUBAM. *Rev Fac Med Universidad Militar Nueva Granada.* 2007; 15(1): 94-104.
24. Faber K, Hvidberg V, Moestrup SK, et al. Megalin is a receptor for apolipoprotein M, and kidney-specific megalin-deficiency confers urinary excretion of apolipoprotein M. *Mol Endocrinol.* 2006;20:212-8.
25. Flower DR. Beyond the superfamily: the lipocalin receptors. *Biochim Biophys Acta.* 2000;1482: 327-36.

26. Hvidberg V, Jacobsen C, Strong RK, et al. The endocytic receptor megalin binds the iron transporting neutrophil-gelatinase-associated lipocalin with high affinity and mediates its cellular uptake. *FEBS Lett.* 2005; 579:773-7.
27. Wojnar P, Lechner M, Mershak P et al. Molecular cloning of a novel lipocalin-1 interacting human cell membrane receptor using phage display. *J Biol Chem* 2001; 276: 20206-20212.
28. Wojnar P, Lechner M, Redl B. Antisense down-regulation of lipocalin-interacting membrane receptor expression inhibits cellular internalization of lipocalin-1 in human NT2 cells. *J Biol Chem.* 2003; 278: 16209-15.
29. Leone MG, Haq HA, Saso L. Lipocalin type prostaglandin D-synthase: which role in male fertility?. *Contraception.* 2002; 65:293-5.
30. Saito S, Tsuda H, Michimata T. Prostaglandin D2 and reproduction. *Am J Reprod Immunol.* 2002; 47: 295-302.
31. Wilhelm D, Hiramatsu R, Mizusaki H, et al. SOX9 regulates prostaglandin D synthase gene transcription in vivo to ensure testis development. *J Biol Chem* 2007; 282:10553-60.
32. Helliwell RJ, Keelan JA, Marvin KW, et al. Gestational age-dependent up-regulation of prostaglandin D synthase (PGDS) and production of PGDS-derived antiinflammatory prostaglandins in human placenta. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:597-606.
33. Alttunen M, Kamarainen M, Koistinen H. Glycodelin: a reproduction-related lipocalin. *Biochim Biophys Acta* 2000;1482:149-56.
34. Kontopidis G, Holt C, Sawyer L. Invited review: beta-lactoglobulin: binding properties, structure, and function. *J Dairy Sci.* 2004;87:785-96.
35. Mandelin E, Lassus H, Seppala M et al. Glycodelin in ovarian serous carcinoma: association with differentiation and survival. *Cancer Res.* 2003;63: 6258-64.
36. Morris HR, Dell A, Easton RL et al. Gender-specific glycosylation of human glycodelin affects its contraceptive activity. *J Biol Chem.* 1996; 271: 32159-67.
37. Seppälä M, Taylor RN, Koistinen H et al. Glycodelin: a major lipocalin protein of the reproductive axis with diverse actions in cell recognition and differentiation. *Endocr Rev.* 2002; 23: 401-30.
38. Song M, Ramaswamy S, Ramachandran S, et al. Angiogenic role for glycodelin in tumorigenesis. *Proc Nat Acad Sci USA.* 2001; 98: 9265-70.
39. Yaniv E, Borovsky Z, Mishan-Eisenberg G, et al. Placental protein 14 regulates selective B cell responses. *Cell Immunol.* 2003; 222:156-63.
40. Dong M, Ding G, Zhou J et al. The effect of trophoblasts on T lymphocytes: possible regulatory effector molecules—a proteomic analysis. *Cell Physiol Biochem.* 2008;21:463-72.
41. Rawn SM, Cross JC. The evolution, regulation, and function of placenta-specific genes. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2008;24:159-81.
42. Arck P, Hansen PJ, Mulac Jericevic B, et al. Progesterone during pregnancy: endocrine-immune cross talk in mammalian species and the role of stress. *Am J Reprod Immunol.* 2007; 58: 268-79.
43. Fujikura T, Mukai M. Prostaglandin E2 synthase in syncytiotrophoblastic vesicles found in the placental intervillous space. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196:361.
44. Athanasas-Platsis S, Somodevilla-Torres MJ, et al. Investigation of the immunocompetent cells that bind early pregnancy factor and preliminary studies of the early pregnancy factor target molecule. *Immunol Cell Biol.* 2004; 82: 361-9.
45. Skornicka EL, Kiyatkina N, Weber MC, et al. Pregnancy zone protein is a carrier and modulator of placental protein-14 in T-cell growth and cytokine production. *Cell Immunol.* 2004; 232: 144-56.
46. González A, Varo N, Alegre E, Díaz A, et al. Immunosuppression routed via the kynurenine pathway: a biochemical and pathophysiologic approach. *Adv Clin Chem.* 2008; 45: 155-97.
47. Kuroki K, Maenaka K. Immune modulation of HLA-G dimer in maternal-fetal interface. *Eur J Immunol.* 2007; 37:1727-9.
48. Chaouat G. The Th1/Th2 paradigm: still important in pregnancy?. *Semin Immunopathol.* 2007; 29: 95-113.
49. Uemura Y, Suzuki M, Liu TY, et al. Role of human non-invariant NKT lymphocytes in the maintenance of type 2 T helper environment during pregnancy. *Int Immunol.* 2008; 20:405-12.
50. Van den Heuvel MJ, Hatta K, Peralta CG, et al. CD56+ cells are recruited to the uterus in two waves: at

- ovulation and during the first 2 weeks after missed menses. *Am J Reprod Immunol.* 2008; 59:90-8.
51. Saito S, Shima T, Nakashima A, et al. What is the role of regulatory T cells in the success of implantation and early pregnancy?. *J Assist Reprod Genet.* 2007; 24:379-86.
  52. LinksKämmerer U. Antigen-presenting cells in the decidua. *Chem Immunol Allergy.* 2005; 89:96-104.
  53. Ha CT, Waterhouse R, Wessells J, et al. Binding of pregnancy-specific glycoprotein 17 to CD9 on macrophages induces secretion of IL-10, IL-6, PGE2, and TGF-beta1. *J Leukoc Biol.* 2005; 77:948-57.
  54. Sharony R, Zadik I, Parvari R. Congenital deficiency of alpha feto-protein. *Eur J Hum Genet.* 2004; 12:871-4.
  55. Sarafana S, Coelho R, Neves A, et al. Gestational immunology. *Acta Med Port.* 2007; 20: 355-8.
  56. Linksvon Rango U. Fetal tolerance in human pregnancy—a crucial balance between acceptance and limitation of trophoblast invasion. *Immunol Lett.* 2008; 115(1):21-32.
  57. Borth W. Alpha 2-macroglobulin, a multifunctional binding protein with targeting characteristics. *FASEB J.* 1992; 6:3345-53.
  58. Elangovan N, Lee YC, Tzeng WF et al. Delivery of ferric ion to mouse spermatozoa is mediated by lipocalin internalization. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004; 319: 1096-1104.
  59. Misra UK, Gonzalez-Gronow M, Gawdi G, et al. A novel receptor function for the heat shock protein Grp78: silencing of Grp78 gene expression attenuates alpha2M\*-induced signalling. *Cell Signal.* 2004; 16:929-38.
  60. Misra UK, Gonzalez-Gronow M, Gawdi G, et al. The role of MTJ-1 in cell surface translocation of GRP78, a receptor for alpha 2-macroglobulin-dependent signaling. *J Immunol.* 2005; 174:2092-7.
  61. Ryon J, Bendickson L, Nilsen-Hamilton M. High expression in involuting reproductive tissues of uterocalin/24p3, a lipocalin and acute phase protein. *Biochem J.* 2002; 367(Pt 1):271-7.
  62. Lee YC, Liao C Jr, Li PT, et al. Mouse lipocalin as an enhancer of spermatozoa motility. *Mol Biol Rep.* 2003; 30:165-72.
  63. Lee YC, Elangovan N, Tzeng WF et al. Mouse uterine 24p3 protein as a suppressor of sperm acrosome reaction. *Mol Biol Rep.* 2005; 32: 237-45.
  64. Fouchécourt S, Charpigny G, Reinaud P, et al. Mammalian lipocalin-type prostaglandin D2 synthase in the fluids of the male genital tract: putative biochemical and physiological functions. *Biol Reprod.* 2002; 66: 458-67.
  65. Sundaram M, van Aalten DM, Findlay JB et al. The transfer of transthyretin and receptor-binding properties from the plasma retinol-binding protein to the epididymal retinoic acid-binding protein. *Biochem J.* 2002; 362: 265-71.
  66. Suzuki K, Lareyre JJ, Sanchez D et al. Molecular evolution of epididymal lipocalin genes localized on mouse chromosome 2. *Gene.* 2004; 339:49-59.
  67. Yu X, Gupta A, Wang Y, et al. Foxa1 and Foxa2 interact with the androgen receptor to regulate prostate and epididymal genes differentially. *Ann N Y Acad Sci.* 2005; 1061:77-93.
  68. Suzuki K, Yu X, Chaurand P et al. Epididymis-specific promoter-driven gene targeting: A transcription factor which regulates epididymis-specific gene expression. *Mol Cell Endocrinol* 2006;250:184-9.
  69. Suzuki K, Yu X, Chaurand P, Araki Y, et al. Epididymis-specific lipocalin promoters. *Asian J Androl.* 2007; 9:515-21.
  70. Drevon CA. Fatty acids and expression of adipokines. *Biochim Biophys Acta.* 2005; 1740: 287-92.
  71. Cho YM, Youn BS, Lee H, et al. Plasma retinol-binding protein-4 concentrations are elevated in human subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2006; 29:2457-61.
  72. Krzyzanowska K, Zeman L, Krugluger W, et al. Serum concentrations of retinol-binding protein 4 in women with and without gestational diabetes. *Diabetologia.* 2008; 51:1115-22.
  73. Ueland T, Dalsoren T, Voldner N, et al. Retinol-binding protein-4 is not strongly associated with insulin sensitivity in normal pregnancies. *Eur J Endocrinol.* 2008; 159:49-54.
  74. García GA, Gaitán A. Biología feromonal en la especie humana. *Repert med cir.* 2008; 17: 72-89.
  75. McClintock MK. Menstrual synchrony and suppression. *Nature.* 1971; 229: 244-45.

76. McClintock MK. Estrous synchrony and its mediation by airborne chemical communication (*Rattus norvegicus*). *Horm Behav.*1978; 10: 264-76.
77. Graham CA, McGrew WC. Menstrual synchrony in female undergraduates living on a coeducational campus. *Psychoneuroendocrinology.* 1980; 5: 245-52.
78. Schmale H, Ahlers C, Blaker M et al. Perireceptor events in taste. *Ciba Found Symp.* 1993; 179:167-80.
79. Quadagno DM, Shubeita HE, Deck J, et al. Influence of male social contacts, exercise and all-female living conditions on the menstrual cycle. *Psychoneuroendocrinology.* 1981; 6: 239-44.
80. Zeng C, Spielman AI, Vowels BR, et al. A human axillary odorant is carried by apolipoprotein D. *Proc Nat Acad Sci USA.* 1996; 93: 6626-30.
81. Briand L, Eloit C, Nespoulous C, et al. Evidence of an odorant-binding protein in the human olfactory mucus: location, structural characterization, and odorant-binding properties. *Biochemistry.* 2000; 41: 7241-52.
82. Brennan PA. The vomeronasal system. *Cell Mol Life Sci.* 2001; 58: 546-55.
83. Duque Parra JE, Duque Parra CA. Nervio terminal: el par craneal cero. *MedUNAB.* 2006; 3: 246-9.
84. Mundy NI. Genetic basis of olfactory communication in primates. *Am J Primatol.* 2006; 68:559-67.
85. Cavaggioni A, Mucignat C, Tirindelli R. Pheromone signalling in the mouse: role of urinary proteins and vomeronasal organ. *Arch Ital Biol.* 1999;137:193-200.
86. Cavaggioni A, Mucignat-Caretta C. Major urinary proteins, alpha(2U)-globulins and aphrodisin. *Biochim Biophys Acta.* 2000;1482: 218-28.
87. Beynon RJ, Hurst JL. Multiple roles of major urinary proteins in the house mouse, *Mus domesticus*. *Biochem Soc Trans.* 2003; 31:142-6.
88. Beynon RJ, Hurst JL. Urinary proteins and the modulation of chemical scents in mice and rats. *Peptides* 2004; 25:1553-63.
89. Briand L, Trotier D, Pernollet JC. Aphrodisin, an aphrodisiac lipocalin secreted in hamster vaginal secretions. *Peptides.* 2004; 25:1545-52.
90. Armstrong SD, Robertson DH, Cheetham SA, et al. Structural and functional differences in isoforms of mouse major urinary proteins: a male-specific protein that preferentially binds a male pheromone. *Biochem J.* 2005; 391(Pt 2):343-50.
91. Kristensen K, Wide-Swensson D, Schmidt C, et al. Cystatin C, beta-2-microglobulin and beta-trace protein in pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007; 86: 921-6.
92. Chen DY, Wang JJ, Huang YF, et al. Relationship between lipocalin-type prostaglandin D synthase and alpha-glucosidase in azoospermia seminal plasma. *Clin Chim Acta.* 2005; 354:69-76.
93. Heshmat SM, Mullen JB, Jarvi KA et al. Seminal plasma lipocalin-type prostaglandin D synthase: a potential new marker for the diagnosis of obstructive azoospermia. *J Urol.* 2008; 179:1077-80.
94. Kim J, Yang P, Suraokar M, et al. Suppression of prostate tumor cell growth by stromal cell prostaglandin D synthase-derived products. *Cancer Res.* 2005; 65:6189-98.
95. Suzuki T, Hayashi S, Miki Y, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma in human breast carcinoma: a modulator of estrogenic actions. *Endocr Relat Cancer.* 2006; 13:233-50.
96. Shiki Y, Shimoya K, Tokugawa Y, et al. Changes of lipocalin-type prostaglandin D synthase level during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2004; 30: 65-70.

