

# DESARROLLO DE METODOS INMUNOLOGICOS PARA REGULAR LA FECUNDIDAD<sup>1</sup>

J. Spieler<sup>2</sup>

## INTRODUCCION

El empleo de métodos inmunológicos para regular la fecundidad puede representar un gran beneficio para la humanidad. Las vacunas para el control de la natalidad no solo ampliarán las posibilidades de elección entre los métodos al alcance de ambos sexos, sino que ofrecerán ventajas específicas. En primer término, es muy probable que se puedan obtener vacunas que no alteren el ciclo menstrual ni causen los efectos secundarios asociados con los contraceptivos hormonales. Además, el aprecio general del concepto de inmunización contribuiría a que el público aceptara de buen grado las vacunas reguladoras de la fecundidad. Por último, la prestación del servicio ofrecería mayores ventajas ya que las vacunas permitirían regular la fecundidad por un tiempo prolongado y podrían ser administradas por paramédicos o personal no profesional e integrarse tanto en

los servicios de planificación familiar como en otros programas de atención de la salud.

Las vacunas reguladoras de la fecundidad difieren fundamentalmente de las vacunas que desde hace tiempo se emplean para el control de las enfermedades infecciosas. Estas últimas tienen la ventaja de ser dirigidas contra agentes patógenos extraños y, por lo tanto, muy inmunógenos. Una vacuna contra la fecundidad no solo debe ser capaz de inhibir en forma inocua y eficaz una sustancia propia del organismo humano que, de algún modo, debe transformarse en antigénica, sino que además debe producir y mantener una inmunidad efectiva en por lo menos 95 % de la población vacunada, nivel de protección rara vez logrado aun con las vacunas antibacterianas y antivíricas más eficaces. Sin embargo, si bien estos obstáculos parecían insuperables hace solo unos cuantos años, adelantos recientes en biotecnología —particularmente en los campos de la biología molecular, ingeniería genética y producción de anticuerpos monoclonales— sitúan a las vacunas contra la fecundidad en el ámbito de lo factible.

<sup>1</sup> Adaptación de la versión original en inglés publicada en el *Bulletin of the World Health Organization* Vol. 65, No. 6, 1987, con el título "Development of immunological methods of fertility regulation".  
© Organización Mundial de la Salud, 1987.

<sup>2</sup> Agencia de los Estados Unidos de América para el Desarrollo Internacional (AID), Oficina de Población, División de Investigaciones. Dirección postal: Agency for International Development, ST/POP/R, Washington, DC 20523, EUA. Las opiniones expresadas en este artículo no representan necesariamente las de la AID.

En síntesis, una vacuna aceptable para el control de la natalidad humana debe satisfacer los siguientes criterios:

□ El antígeno debe ser exclusivo del componente de la reproducción que se elija como objetivo.

□ El antígeno debe tener una función relacionada con la fecundidad que pueda ser bloqueada por anticuerpos, o que sea sensible a la inmunidad mediada por células. Otra posibilidad es que la función se localice en una célula susceptible de lisis por el complemento.

□ Es preciso alcanzar un grado aceptable de eficacia ( $\geq 95\%$ ) con solo una o dos inyecciones para la inmunización primaria, seguidas de dosis de refuerzo a intervalos no menores de 6 a 12 meses.

□ La vacuna debe ensayarse muy bien en animales, para garantizar la inocuidad de su uso prolongado.

Además, para que la vacuna tenga amplia aceptación, sus efectos deben ser reversibles; es decir no debe interferir en la planificación de futuros embarazos.

En el caso de que llegara a identificarse un antígeno adecuado, un obstáculo importante para la elaboración de la vacuna será la falta de modelos animales apropiados para evaluar su eficacia e inocuidad (1). La inmunococepción es algo totalmente nuevo; hasta ahora, ningún método para regular la fecundidad se ha basado en principios inmunológicos ni se ha elaborado ninguna vacuna destinada a inhibir una secreción o componente "propio". Antes de que se pueda considerar el empleo extenso de una vacuna reguladora de la fecundidad, ya sea para hombres o mujeres, es preciso

encontrar modelos animales en los que puedan llevarse a cabo pruebas minuciosas sobre la toxicidad, teratogenicidad, eficacia, duración y carácter reversible de la inmunidad y especificidad para el objetivo enfocado (1).

## ANTIGENOS POTENCIALES

El sistema reproductor de los mamíferos es, en teoría, susceptible de intervención inmunitaria en numerosos puntos. Entre esos posibles objetivos se encuentran muchas hormonas de la reproducción así como varios antígenos que podrían aislarse del óvulo, el espermatozoide y los tejidos embrionario y fetal.

### Gonadotropina coriónica humana

Hasta el momento, las investigaciones más avanzadas en el desarrollo de una vacuna se han centrado principalmente en la gonadotropina coriónica humana (hCG). Esta hormona, producida por el embrión, es esencial para conservar el embarazo durante su primera etapa. La hCG es una glucoproteína con una masa molecular relativa de aproximadamente 38 000 y un contenido de carbohidratos de 30%. La molécula de hCG está formada por dos cadenas denominadas alfa y beta, cuya estructura se ha determinado. La cadena alfa de la hCG es similar a la cadena alfa de las hormonas hipofisarias que regulan las funciones ováricas y testiculares. No obstante, parte de la cadena beta de la hCG es exclusiva de esta hormona y en ello se ha basado el intento de elaborar una vacuna para las mujeres. Se están investigando dos métodos básicos. El Programa Especial de Investigaciones, Desarrollo y Formación de Investigadores sobre la Reproducción Humana de la Organización

Mundial de la Salud (OMS), mediante su Grupo de Trabajo sobre Vacunas para la Regulación de la Fecundidad (HRP), ha prestado apoyo a las investigaciones sobre una vacuna sintética dirigida contra los últimos 37 aminoácidos del extremo C de la cadena beta de la molécula de hCG (2-4), que es la porción exclusiva de la hormona. Actualmente se está llevando a cabo en el Centro Médico Flinders, en Australia, con el apoyo de la OMS, la primera fase de la prueba con seres humanos (fase I: inocuidad, dosis y respuesta inmunitaria) (3) (P. D. Griffin, comunicación personal). Los resultados preliminares indican que se han producido concentraciones de anticuerpos varias veces más elevadas que las que se habían estimado necesarias para lograr eficacia, con efectos secundarios escasos o nulos. Se proyecta pasar a la fase II de las pruebas clínicas a comienzos de 1989.

El Instituto Nacional de Inmunología de Nueva Delhi y el Consejo de Población de Nueva York están investigando otro método que consiste en elaborar una vacuna contra toda la cadena beta de la molécula de hCG (5, 6). En cinco centros de la India se están efectuando pruebas clínicas de la fase I con tres preparaciones diferentes de la cadena beta de la hCG (7); pruebas similares de la fase I comenzarán en breve en Finlandia y Suecia, con el apoyo del Consejo de Población. Eminentes científicos del Instituto Nacional de Inmunología y del Consejo de Población participan en las reuniones del Comité Directivo del Grupo de Trabajo de la OMS, con el propósito de afianzar la coordinación interinstitucional de investigación en este campo.

En ambos procedimientos, un aspecto importante del desarrollo de la vacuna anti-hCG es el empleo de una proteína portadora. Esta puede ser, por ejemplo, el toxoide tetánico o diftérico, o la cadena beta de la toxina del cólera, y

cumple dos funciones: aumentar la inmunogenicidad del antígeno de la hCG y, al mismo tiempo, conferir inmunoprotaxis contra una de las enfermedades de importancia crítica para la salud pública, especialmente en los países menos desarrollados.

## Hormonas de la reproducción

El Consejo de Población ha estudiado extensamente en primates hembras un prototipo de vacuna que utiliza la subunidad beta de la hormona luteinizante de ovino ( $\alpha$ LH- $\beta$ ), emulsionada con el adyuvante completo de Freund. En este modelo heterólogo de inmunización no se ha observado ningún indicio de riesgo para la salud, agudo o crónico, aunque la vacuna abrevió la duración de la fase lútea y disminuyó las concentraciones de progesterona (8-10). En un inicio se manifestó cierta preocupación por los posibles trastornos inmunitarios que podían resultar de la reactividad cruzada entre los anticuerpos circulantes y el tejido hipofisario, y la enfermedad por depósito de complejos inmunitarios. Estos problemas no se manifestaron en el modelo; sin embargo, para disipar esta preocupación se requieren más estudios con modelos homólogos y heterólogos de inmunización. Aunque todavía no se ha precisado del todo el mecanismo de acción de esta vacuna, parece ser eficaz en los animales, ya que las primates inmunizadas no quedan preñadas después del apareamiento (11). El Consejo de Población ha sido autorizado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América para llevar a cabo pruebas clínicas de la fase I, con el fin de

comprobar la inmunogenicidad de esta vacuna en la mujer. Además, dos de las preparaciones de vacuna basadas en la cadena beta de la hCG, actualmente sometidas a pruebas de la fase I en la India, incluyen antígenos de la oLH.

También se han considerado para la elaboración de vacunas la hormona estimulante del folículo (FSH) y la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). Una vacuna contra la GnRH bloquearía la ovulación en la mujer y la espermatogénesis en el varón (12). Sin embargo, quizá tenga que complementarse con un tratamiento de reposición de estrógenos y progesterona en la mujer o de andrógenos en el hombre. En cuanto a la vacuna contra la FSH, el principio fundamental se basa en el concepto clásico según el cual la FSH sola regula la espermatogénesis en el varón, en tanto que la HL controla la función y la producción de hormonas de las células de Leydig. En consecuencia, la supresión o inactivación de la FSH provocaría azoospermia e infertilidad sin afectar las concentraciones de testosterona ni la libido (13). Las investigaciones que se llevan a cabo en monos (*Macaca radiata*) en el Instituto de Ciencias de la India en Bangalore continúan dando resultados alentadores en estos aspectos (14). Sin embargo, en el Instituto Max Planck de Münster, República Federal de Alemania, se han realizado experimentos similares en macacos rhesus y los animales que habían sido infértiles durante varios años experimentaron una recuperación cualitativa espontánea de la espermatogénesis, incluso en presencia de títulos elevados de anticuerpos contra la FSH (15, 16). Una posible explicación de este fenómeno es que la testosterona por sí sola puede reiniciar la espermatogénesis en ausencia de la FSH. Antes de que se puedan utilizar en todo su potencial las vacunas de esta naturaleza, es necesario tener más información básica sobre la

función exacta de la FSH en la espermatogénesis humana y sobre los posibles efectos inmunopatológicos de los anticuerpos contra la FSH y la GnRH.

En cuanto a las vacunas contra las hormonas esteroides, no se ha contemplado la función inmediata que podrían tener en la regulación de la fecundidad humana. No obstante, es probable que las investigaciones sobre esos antígenos sean de inmenso valor en los campos de la cría de ganado y de la medicina veterinaria. Además, llenarían muchas lagunas en el conocimiento de la biología de la reproducción y de la inmunología básica.

### Antígenos del espermatozoide

La elaboración de una vacuna a partir de antígenos del espermatozoide exigirá una extensiva investigación básica. La inhibición de la fecundidad podría producirse en varios momentos: durante la producción de espermatozoides en los testículos, durante su maduración en el epidídimo o durante su interacción con el óvulo en el aparato reproductor femenino. La inactivación selectiva de los componentes del espermatozoide que efectivamente participan en el proceso de fecundación sería el mejor método para obtener una vacuna en verdad contraceptiva. Por ahora sigue planteado el interrogante de si estas vacunas de antígenos del espermatozoide serían más apropiadas para aplicarlas a la mujer o al hombre. Sin embargo, como parece más probable que su empleo en la mujer presente menos complicaciones y riesgos

potenciales,<sup>3</sup> el mejor método tal vez sea la inmunización activa de la mujer, o una aplicación local pasiva como la administración vaginal de anticuerpos contra los espermatozoides.

Se calcula que solo se ha identificado hasta ahora aproximadamente 1% de las proteínas del espermatozoide (Bellve, A. R., comunicación personal, 1984). Entre estas, muy pocas son proteínas de superficie y no se sabe si todas tienen el potencial de actuar como antígenos contraceptivos. Los antígenos que se han definido en el espermatozoide incluyen la LDH-C<sub>4</sub>, la protamina, la acrosina, la hialuronidasa y algunos antígenos de la membrana plasmática y productos de diferenciación. Ninguno de ellos, con excepción de la LDH-C<sub>4</sub>, puede ser atacado con facilidad por los anticuerpos porque no se expresan en la superficie del espermatozoide. Por consiguiente, a menos que se puedan alcanzar títulos elevados de la inmunoglobulina del aparato genital, estos antígenos no son buenos candidatos para la elaboración de la vacuna.

El antígeno del espermatozoide mejor caracterizado es la LDH-C<sub>4</sub>, una isoenzima de la deshidrogenasa láctica que se encuentra solo en las células germinales del macho. Aun cuando esta enzima existe principalmente en forma intracelular, los anticuerpos contra ella

reaccionan con la superficie del espermatozoide íntegro. Se han producido anticuerpos contra la LDH-C<sub>4</sub> en diferentes especies y la inmunización activa ha reducido pero no bloqueado por completo la fecundidad en ratones, conejos y mandriles (17). Es probable que los anticuerpos inhiban la fecundidad al causar la aglutinación de espermatozoides. Se ha determinado la estructura de la LDH-C<sub>4</sub> y se ha comprobado que vacunas basadas en fragmentos polipeptídicos de la molécula también inhiben la fecundidad. Estudios recientes se han dirigido hacia la obtención de un péptido sintético que produzca una respuesta inmunitaria a la proteína natural (18). Otras investigaciones pretenden estimular el sistema secretor de IgG en los primates para obtener títulos altos de anticuerpos en el aparato genital.

Las técnicas de anticuerpos monoclonales (MAb) han contribuido enormemente a la identificación de nuevos antígenos específicos del espermatozoide. Se han preparado algunos MAb dirigidos contra regiones específicas del espermatozoide que se emplean para identificar nuevos antígenos. Esta labor podría significar un avance importante en el campo de la vacuna contra espermatozoides, pues facilitaría la caracterización de los antígenos de superficie del espermatozoide que serían más accesibles para los anticuerpos presentes en el aparato reproductor femenino.

En junio de 1986, la OMS y Family Health International, de Carolina del Norte, Estados Unidos, patrocinaron en forma conjunta un taller acerca de una serie codificada de 67 MAb de ratón, que presuntamente reaccionaban con el espermatozoide humano (19), según las pruebas preliminares realizadas en distintas partes del mundo. Los investigadores activos en este campo que participaron en el taller estuvieron de acuerdo en que es posible utilizar las técnicas de

<sup>3</sup> Para reducir al mínimo la posibilidad de efectos secundarios tales como enfermedades autoinmunitarias y por depósito de complejos inmunitarios, lo mejor es inmunizar al receptor con un antígeno completamente extraño; es decir, no endógeno. La inmunización de la mujer contra un antígeno del espermatozoide estaría en consonancia con ese principio general, mientras que la inmunización del hombre contra sus propios espermatozoides entrañaría mayor riesgo.

MAB para identificar antígenos específicos de la reproducción que pudieran ser adecuados para elaborar vacunas contra-ceptivas. Cinco de los MAB antiespermatozoides mostraron ser suficientemente específicos para justificar su investigación ulterior como reactivos en la identificación de posibles vacunas.

Otro método para identificar antígenos del espermatozoide consiste en evaluar muestras de suero de personas de ambos sexos cuya infecundidad se considera mediada por fenómenos inmunitarios. Este método proporciona información acerca de los anticuerpos que se producen en forma natural (espontáneamente) y que quizá podrían ser reproducidos en sujetos fecundos. Aparte de su relación con la infecundidad, los anticuerpos circulantes en individuos con infecundidad de causa inmunitaria no parecen ocasionar ningún riesgo para la salud.

De 1974 a 1981, el Grupo de Trabajo de la OMS sostuvo un banco de suero de referencia para el estudio de la inmunología de la reproducción en la Universidad de Aarhus, Dinamarca. Investigadores de diversos lugares del mundo proporcionaron sueros de parejas infecundas con la esperanza de llegar a caracterizar mejor los factores inmunitarios que contribuyen a la infecundidad. Por desgracia, este modo de identificar antígenos potencialmente útiles para las vacunas no ha tenido el éxito esperado; muchos de los procedimientos experimentales empleados para caracterizar y clasificar los sueros dieron resultados contradictorios (20). Tal vez los recientes adelantos en biotecnología contribuyan a mejorar este método.

## Antígenos del óvulo

Si bien las etapas iniciales de la oogénesis se producen durante la vida fetal, en la mujer los oocitos solo llegan a la maduración final poco antes de la ovulación. Estas etapas finales de maduración pueden estar relacionadas con la producción de sustancias antigénicas especializadas que podrían ser objetivos adecuados para la inmuncontracepción en la mujer (21). Los anticuerpos contra el óvulo presente en el ovario o en el aparato reproductor podrían impedir la fecundación. Aun cuando puede haber antígenos específicos asociados al oocito mismo, todavía no se ha aislado ni purificado ninguno de ellos.

La mayoría de las investigaciones sobre los antígenos del óvulo están orientadas al estudio de la zona pelúcida (ZP); es decir, la capa acelular gelatinosa que rodea al óvulo (22). Recientemente algunos investigadores han logrado grandes avances en la caracterización bioquímica de las glucoproteínas singulares que constituyen la ZP. Mediante pruebas *in vitro* e *in vivo* posteriores a la inmunización activa y pasiva se ha demostrado que los anticuerpos contra la ZP pueden tener efectos notables en la fecundidad de una variedad de especies (22-24). La respuesta inmunitaria a los antígenos de la ZP tiene una regularidad extraordinaria en animales individuales y en especies (22, 23). Sin embargo, en algunas especies se ha encontrado que los anticuerpos contra la ZP modifican también la función ovárica y el desarrollo del óvulo (25, 26). No se sabe si esto podría suceder en todos los primates y en las mujeres; evidentemente, es preciso realizar estudios más detallados utilizando antígenos purificados de la zona pelúcida para determinar los mecanismos de acción respectivos en la inmunización con distintos antígenos de este tipo.

## CONCLUSIONES

Las investigaciones interdisciplinarias y la colaboración entre investigadores, instituciones y organismos de financiación interesados en la regulación de la fecundidad son esenciales si se desea afrontar con éxito en un futuro próximo la formidable empresa de obtener vacunas para el control de la natalidad. Se requieren investigaciones para identificar otros antígenos, en especial los que tengan un efecto inmuncontraceptivo, y desarrollar métodos que permitan disponer de grandes cantidades de los antígenos purificados seleccionados para estudios ulteriores.

Dado que es lícito pronosticar la variedad de reacciones individuales que provocará la inmunización con vacunas reguladoras de la fecundidad, también es necesario llevar a cabo investigaciones en "vacunología básica", con el fin de encontrar las mejores proteínas portadoras, los adyuvantes, los vehículos y las vías de administración. Esas investigaciones también resultarían beneficiosas para la elaboración de vacunas contra enfermedades transmisibles.

A finales de 1988 se dispondrá de información sobre los resultados de pruebas clínicas, actualmente en marcha o proyectadas, de distintas vacunas dirigidas contra la gonadotropina coriónica humana. Se calcula que las vacunas que inhiben la función del espermatozoide y la fecundación estarán listas para las pruebas en seres humanos a principios de los años noventa.

## RESUMEN

El desarrollo de vacunas dirigidas contra las sustancias necesarias para la reproducción humana constituye una nueva manera de enfocar la regulación de la fecundidad. Los objetivos potenciales de una interferencia inmunitaria incluyen las hormonas que intervienen en la reproducción, los antígenos del óvulo y el espermatozoide y los antígenos derivados de tejido embrionario y fetal. En Australia, Finlandia, la India y Suecia, se encuentran en la fase de pruebas clínicas varias vacunas dirigidas contra la cadena beta de la molécula de gonadotropina coriónica humana y los resultados preliminares son muy alentadores. Asimismo un prototipo de vacuna dirigida contra la subunidad beta de la hormona luteinizante de ovino parece surtir efecto en primates hembras. Algunos investigadores que han utilizado como antígeno la hormona estimulante del folículo han obtenido efectos contradictorios sobre la espermatogénesis en primates machos. Tanto esta como la hormona liberadora de gonadotropina requieren investigaciones básicas más detalladas. La interferencia inmunitaria podría también dirigirse contra la producción o maduración de espermatozoides o bien contra la interacción entre el espermatozoide y el óvulo en el aparato reproductor femenino. El antígeno del espermatozoide mejor caracterizado hasta el momento es la LDH-C<sub>4</sub>, una isoenzima de la deshidrogenasa láctica. Las técnicas de anticuerpos monoclonales se están utilizando para identificar nuevos antígenos del espermatozoide. Otro método consiste en detectar, y luego imitar, los anticuerpos contra el espermatozoide hallados en hombres y mujeres con infecundidad de causa inmunitaria. La investigación sobre

antígenos del óvulo se centra en la zona pelúcida, ya que los anticuerpos contra esta reducen considerablemente la fecundidad *in vitro* e *in vivo* en diversas especies. A principios de los años noventa, tal vez ya estén listas para ensayarse en seres humanos las vacunas que inhiben la función del espermatozoide en la fecundación. □

## REFERENCIAS

- 1 WHO Task Force on Immunological Methods for Fertility Regulation. Evaluating the safety and efficacy of placental antigen vaccines for fertility regulation. *Clin Exp Immunol* 33:360-375, 1978.
- 2 Stevens, V. C. Current studies of antifertility vaccines using gonadotropin immunogens. *Immunol Today* 7:369-374, 1986.
- 3 WHO Task Force on Vaccines for Fertility Regulation, Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. Fourteenth Annual Report, WHO, Geneva, 1985, pp. 53-61.
- 4 Griffin, P. D. A fertility regulating vaccine based on the carboxy-terminal peptide of the beta subunit of human chorionic gonadotropin. In: Talwar, G. P., ed. *Immunological Approaches to Contraception and Promotion of Fertility*. New York, Plenum Press, 1986, pp. 53-59.
- 5 Talwar, G. P. Immunological approaches to contraception: The need, basic premise, and overview. In: Talwar, G. P., ed. *Immunological Approaches to Contraception and Promotion of Fertility*. New York, Plenum Press, 1986, pp. 17-24.
- 6 Sharma, N. C., Singh, O., Gaur, A., Rao, D. N., Singh, V., Rao, L. V., Sehgal, S., Das, C. y Talwar, G. P. Improved immunogenic formulation for antigonadotropin response. In: Talwar, G. P., ed. *Immunological Approaches to Contraception and Promotion of Fertility*. New York, Plenum Press, 1986, pp. 37-41.
- 7 Talwar, G. P., Sharma, N. C., Gaur, A., Singh, O., Rao, L. V. y Arunan, K. Counter-gonadotropin vaccines. New Delhi, National Institute of Immunology, 1987 Report, pp. 23-28.
- 8 Thau, R. B., Bond, M. G., Witkin, S. S., Sundaram, K. y Sawyer, J. K. Lack of toxicological effects following seven years of active immunization of rhesus monkeys with the B-subunit of ovine luteinizing hormone. In: Talwar, G. P., ed. *Immunological Approaches to Contraception and Promotion of Fertility*. New York, Plenum Press, 1986, pp. 25-33.
- 9 Thau, R. B., Witkin, S. S., Bond, M. G., Sawyer, J. K. y Yamamoto, Y. Effects of long-term immunization against the B-subunit of ovine luteinizing hormone on circulating immune complex formation and on arterial changes in rhesus monkeys. *Am J Reprod Immunol* 3:83-88, 1983.
- 10 Thau, R. B., Yamamoto, Y., Sundaram, K. y Spinola, P. G. Human chorionic gonadotropin stimulates luteal function in rhesus monkeys immunized against the B-subunit of ovine luteinizing hormone. *Endocrinol* 112:277-283, 1983.
- 11 Yamamoto, Y. y Thau, R. B. Characterization of anti-oLHB antibodies acting as contraceptives in rhesus monkeys. I. *In vitro* binding properties. *J Reprod Immunol* 4:295-311, 1982.
- 12 Fraser, H. M. LHRH immunoneutralization: Basic studies and prospects for practical application. In: Talwar, G. P., ed. *Immunological Approaches to Contraception and Promotion of Fertility*. New York, Plenum Press, 1986, pp. 125-141.
- 13 Srinath, B. R., Wickings, E. J., Witting, C. y Nieschlag, E. Active immunization with follicle-stimulating hormone for fertility control: A four-and-half year study in male rhesus monkeys. *Fertil Steril* 40:110-117, 1983.
- 14 Moudgal, N. R., Murthy, G. S., Rao, A. J., Ravindrananath, N., Sairam, M. R., Kotagi, S. C. y Martin, F. Development of oFSH as a vaccine for the male. In: Talwar, G. P., ed. *Immunological Approaches to Contraception and Promotion of Fertility*. New York, Plenum Press, 1986, pp. 103-110.
- 15 Spieler, J. Immunization against FSH as a method of male contraception. In: Talwar, G. P., ed. *Immunological Approaches to Contraception and Promotion of Fertility*. New York, Plenum Press, 1986, pp. 111-113.



- 16 Nieschlag, E. Reasons for abandoning immunization against FSH as an approach to male fertility regulation. In: Zatuchni, G. I., Goldsmith, A., Sciarra, J. J. y Spieler, J., eds. *Male Contraception: Advances and Future Prospects*. Philadelphia, Harper and Row, 1986, pp. 365-400.
- 17 Goldberg, E. Current status of research on sperm antigens: Potential applications as contraceptive vaccines. In: Zatuchni, G. I., ed. *Series Research Frontiers in Fertility Regulation*. Vol. 2, No. 6. Chicago, PARFR, 1983, pp. 1-11.
- 18 Golderg, E. y Shelton, J. A. Immunosuppression of fertility by LDH-C<sub>4</sub>. In: Talwar, G. P., ed. *Immunological Approaches to Contraception and Promotion of Fertility*. New York, Plenum Press, 1986, pp. 219-230.
- 19 Anderson, D. J., Johnson, P. M., Alexander, N. J., Jones, W. R. y Griffin, P. D. Monoclonal antibodies to human trophoblast and sperm antigens: Report of two WHO-sponsored workshops. *J Reprod Immunol* 10:231-257, 1987.
- 20 Isojima, S. y Billington, W. D., eds. *Reproductive Immunology*. Amsterdam, Elsevier Science Publishers, 1983.
- 21 Anderson, D. J. y Alexander, N. J. A new look at antifertility vaccines. *Fertil Steril* 40:557-571, 1983.
- 22 Dunbar, B. S. y Wolgemuth, D. J. Structure and function of the mammalian zona pellucida, a unique extracellular matrix. In: Satir, B., ed. *Modern Cell Biology*, vol. 3. New York, Alan R. Liss, 1984, pp. 77-111.
- 23 Skinner, S. M. y Dunbar, B. S. Species variation in the zona pellucida. In: Talwar, G. P., ed. *Immunological Approaches to Contraception and Promotion of Fertility*. New York, Plenum Press, 1986, pp. 251-268.
- 24 Sacco, A., Subramanian, M. G., Yurewicz, E. C., Pierce, D. L. y Dukelow, R. Antigenic profile and impact of immunization with zona pellucida antigens in primates. In: Talwar, G. P., ed. *Immunological Approaches to Contraception and Promotion of Fertility*. New York, Plenum Press, 1986, pp. 222-290.
- 25 Skinner, S. M., Mills, T., Kirchick, H. J. y Dunbar, B. S. Immunization with zona pellucida proteins results in abnormal ovarian follicular differentiation and inhibition of gonadotropin-induced steroid secretion. *Endocrinol* 115:2418-2432, 1984.
- 26 Sacco, A. G., Subramanian, M. G., Yurewicz, E. C., DeMayo, F. J. y Dukelow, W. R. Heteroimmunization of squirrel monkeys (*Sciurus sciureus*) with a purified porcine zona antigen (PPZA): Immune response and biologic activity of antisera. *Fertil Steril* 39:350-358, 1983.

## SUMMARY

### DEVELOPMENT OF IMMUNOLOGICAL METHODS OF FERTILITY REGULATION

A new approach to fertility regulation is the development of vaccines directed against human substances required for reproduction. Potential candidates for immunological interference include reproductive hormones, ovum and sperm antigens, and antigens derived from embryonic or fetal tissue. Several vaccines targeted at the beta

chain of the human chorionic gonadotrophin molecule have reached the clinical trial stage in Australia, Finland, India, and Sweden, and the preliminary results are very encouraging. A prototype vaccine using the beta subunit of ovine luteinizing hormone seems effective in female primates. Contradictory effects on spermatogenesis in male primates have been observed by different researchers using follicle-stimulating hormone as an antigen.

Both this and gonadotrophin-releasing hormone require further basic research. Immunological interference could also be aimed at sperm production or maturation, or at sperm-ovum interaction in the female reproductive tract. The best characterized sperm antigen to date is LDH-C<sub>4</sub>, an isoenzyme of lactic dehydrogenase. The identification of new sperm antigens is being aided by monoclonal antibody techniques. Another approach is to detect, and then mimic, the antisperm antibodies found in women and

men with immunologically mediated infertility. Research on ovum antigens is focusing on the zona pellucida (ZP); anti-ZP antibodies dramatically depress fertility *in vitro* and *in vivo* in a variety of species. Vaccines interfering with sperm function and fertilization could be available for human testing by the early 1990s.

### **Becas para investigación en espermiogénesis y maduración del espermatozoide**

El Grupo de Trabajo de la OMS sobre Métodos para la Regulación de la Fecundidad Masculina está otorgando becas de hasta \$US 10 000 por año a los investigadores que trabajan en el campo del desarrollo posmeiótico y la maduración epididimaria del espermatozoide. Se incluye también la espermiogénesis, dada la singularidad de los fenómenos que ocurren en el estadio posmeiótico de la evolución de las espermátides haploides, por ejemplo la aparición del acrosoma y el flagelo del espermatozoide. En no más de una cuartilla, los interesados deben enviar una descripción del tema propuesto, incluido el costo, a: Coordinador del Grupo de Trabajo, Métodos para la Regulación de la Fecundidad Masculina, Programa Especial de Investigaciones, Desarrollo y Formación de Investigadores sobre Reproducción Humana, Organización Mundial de la Salud, 1211 Ginebra 27, Suiza.