



## Ginecología y Obstetricia

© Sociedad Peruana de Obstetricia y Ginecología

**Ginecol. obstet.** 1993; 39 (15): 39-45

### ASPECTOS DE INMUNOLOGIA EN REPRODUCCIÓN

\*[José PACHECO ROMERO \(D.M.\)](#).

La gineco obstetricia ha estado vinculada a los primeros conocimientos sobre inmunología. En el origen de la inmunología, en 1899 y 1900. Landsteiner, Metchnikoff y Metalnikoff, independientemente mostraron que, la inyección de esperma o extractos testiculares a animales de laboratorio resultaba en la formación de anticuerpos detectables en el suero y que inmovilizaban al espermatozoide. Más adelante, la primera transfusión sanguínea exitosa, es decir una variedad de trasplante, fue administrada por un obstetra a una paciente con hemorragia. Y el primer intento de trasplante de riñón fue en una gestante con infección intrauterina, shock y anuria. Recientemente, son de nuestro conocimiento diversos fenómenos inmunológicos existentes en infertilidad, oncología, en la eritroblastosis fetal por incompatibilidad Rh, entre otros, y existe gran interés en conocer qué tipo de injerto materno-fetal ocurre durante el embarazo que permite al feto no ser rechazado durante las 40 semanas que dura la gestación.

#### EL SISTEMA INMUNE

La principal función del sistema inmune es mantener la integridad del cuerpo, repeliendo y destruyendo los antígenos foráneos.

Así, mientras acepta autoinjertos, los injertos de donantes, salvo los del gemelo, sólo pueden sobrevivir cierto tiempo y luego serán rechazados.

El antígeno que ingresa al organismo humano es identificado por los macrófagos tisulares, los que llevan parte del material extraño a los ganglios linfáticos. El tejido linfático responde diferenciando pequeños linfocitos en células "efectoras" que se dividen y se diferencian en linfocitos "sensibilizados" y en células plasmáticas, que sintetizan moléculas de anticuerpo. Los linfocitos diferenciados salen por los linfáticos eferentes e infiltran el parénquima del tejido extraño para iniciar su destrucción.

El primer anticuerpo de respuesta en el adulto es la IgM, el que es seguido en alrededor de una semana por la IgG. La memoria del sistema linfático le permite responder ante una nueva exposición al antígeno con mayor presteza.

Sin embargo, por otro lado, existiría un mecanismo de "tolerancia inmunológica", por el que la respuesta humoral bloquearía los receptores activos de las células del injerto, del tumor o puede ser del huevo embrionario, impidiendo su destrucción por los linfocitos citotóxicos.

En el embarazo, pueden existir los siguientes antígenos: de grupo ABO y del factor Rh, de histocompatibilidad (HLA), específicos de órgano (placenta) y específico de tumor (coriocarcinoma). La respuesta inmunológica al feto se desarrollarla de acuerdo a la dosis, intensidad, ruta de administración, edad y especie del antígeno fetal. Se ha demostrado antígenos de trasplante o del antígeno fetal. Se ha demostrado antígenos de trasplante o de histocompatibilidad en células fetales desde la sexta semana, de histocompatibilidad en células fetales desde la sexta semana de embarazo y, quién sabe, desde la concepción, lo que proporciona la identidad inmunológica del feto. El tejido embrionario tierno sería menos antigénico que el tejido adulto.

Con respecto a la respuesta inmunológica fetal, el sistema endocrino fetal contribuye desarrollando el sistema timolinfático. El sistema linfoide fetal se desarrolla como parte del complejo reticuloendotelial, primero en la vesícula vitelina y en el hígado fetal ya desde las 9 semanas y, más adelante, desde las 20 semanas, en la médula ósea y el timo.



Un ejemplo de la maduración del sistema inmune fetal se presenta con la rubeola, la que, en el primer trimestre, no ocasiona respuesta de anticuerpos y, más bien, tolerancia, mientras que más adelante el virus provoca la formación de anticuerpos, es decir la inmunización. Situación similar ocurre con el *Treponema pallidum* y el *Toxoplasma gondii*. A diferencia de la respuesta adulta, la respuesta humoral de anticuerpos en el feto es predominantemente IgM, por lo que su detección en suero de cordón indica que hubo infección fetal in útero, ya que la IgM no cruza la placenta. La IgG materna cruza la placenta por su menor tamaño y se le ha encontrado en tejido embrionario desde las 7 semanas de gestación. Aunque la cantidad de IgG en sangre fetal y líquido amniótico es similar a la materna, a veces se ha encontrado en cantidades mayores a las maternas al momento del nacimiento. La actividad del complemento fetal, independientemente del estímulo antigénico, se inicia al final del primer trimestre y continúa aumentando hasta ser la mitad del nivel adulto, al nacimiento. Como tal, el feto humano puede reaccionar in útero contra algunos estímulos antigénicos y realizar una respuesta inmunológica.

Es interesante observar las similitudes encontradas entre la biología reproductiva y la inmunología oncológica con respecto a la tolerancia de neoantígeno demostrado en el primer embarazo y el cáncer. Se cree que el mecanismo de tolerancia adquirida al tejido incompatible al HLA -necesario para la reproducción sexual-, provee un mecanismo para la tolerancia al cáncer.

## **PLACENTA**

Es por todos conocido como el trofoblasto invade la decidua, destruye vasos, llega al pulmón materno y podría seguir su invasión, en forma parecida a la de un tumor, si no fuera por algún fenómeno que impide su mayor progresión. La mayoría de estudios ultramicroscópicos encuentra una capa fina de mucopolisacáridos electrón-denso, histoquímicamente parecida a la zona pelúcida y que podría ser la barrera inmunológica entre la madre y el feto. Pero, aún no se acepta esta suposición como totalmente válida. Por otro lado, se ha demostrado que el blastocisto expone antígenos de histocompatibilidad en su superficie cuando su zona pelúcida es extraída por una enzima. Asimismo, se ha preparado un suero antitrofoblasto purificado que es potente abortifaciente en animales. Todo lo cual indicaría que el tejido trofoblástico tiene propiedades antigénicas, pero existen factores que impiden que se llegue a expresar, de manera que es tolerado por el huésped materno.

Estos factores bloqueadores impedirían la diferenciación de precursores de las células matadoras potencialmente tóxicas al feto. Otros factores inducirían a ciertas células B a producir anticuerpos facilitantes.

Otro mecanismo consistiría en que otras células matadoras (NK) reclutadas por la placenta serían capaces de matar los linfocitos antifetales. Otras pequeñas células granuladas liberan un factor que inhibe la proliferación y el funcionamiento de las células matadoras tipos CLT y LAK.

Por otra parte, las células placentarias tienen la capacidad de resistir a la destrucción por las células matadoras, liberando importantes cantidades de sustancias neutralizantes que transforman cualquier anticuerpo dirigido contra ella en anticuerpo "bloqueador", incapaz de actuar.

Si a pesar de todo, algunas células inmunitarias maternas llegan a infiltrarse en la placenta, debido a que es barrera neutra y no expresa antígenos en su interior, no puede ser blanco de estas células. Y aún quedaría una última barrera, si todas las demás fracasaran, que consiste en las células supresoras y anticuerpos anflidotípicos de la sangre fetal del cordón umbilical, que neutralizan las células maternas.

## **REACTIVIDAD INMUNOLOGICA MATERNA DURANTE EL EMBARAZO**

Durante el embarazo se observa hechos que indican un estado inmunológico deprimido, tales como linfopenia, aumento de la excreción de esteroides, atrofia tímica, menor rechazo a injertos, mejoría del lupus eritematoso sistémico, etc. Así, a pesar que el útero tiene una gran vascularización e incremento del drenaje linfático con hipertrofia de los ganglios para aórticos, -lo que aumentaría su facilidad para sensibilizarse-, los fetos no son generalmente rechazados, no obstante incitar la formación de anticuerpos humorales por la madre. Todo lo contrario ocurre en úteros presensibilizados experimentalmente, los que fácilmente rechazan fetos e injertos.

Lo cual no significaría que el sistema inmune de la gestante es deficiente. Así, ella tiene una capacidad incrementada para sintetizar anticuerpos, el complemento sérico se eleva durante el embarazo y la disminución gradual de IgG al final de la gestación es porque parte es transferida al feto. Pero, también, hay alguna evidencia que su plasma tendría un factor que deprime la reactividad linfocítica.



Así, la madre produce anticuerpos facilitadores que ocultarían los antígenos fetales expresados en la superficie de la placenta y, luego, enviaría células supresoras que son linfocitos T que ejercen un control negativo sobre el funcionamiento del sistema inmunitario.

## **INTERACCION DE LOS SISTEMAS INMUNOLOGICOS MATERNO FETALES**

Una de las ventajas inmunológicas del feto es la separación entre las circulaciones materna y fetal a nivel de la placenta. Sin embargo, esta barrera no es totalmente impermeable, ya que conocemos cómo los hematíes fetales ingresan a la circulación materna desde la octava semana de embarazo; y es probable, que también lo hagan leucocitos y plaquetas. Así, se ha encontrado que las mujeres con inmunización Rh tienen mayor cantidad de anticuerpos a leucocitos que las mujeres sin anticuerpos a los hematíes.

El feto se protegería de ser rechazado por la existencia de "anticuerpos bloqueadores". Los embriones - antígenicamente extraños - no serían dañados por los linfocitos, capaces de inhibir su crecimiento celular in vitro, por la existencia de cierta "protección" del suero materno. El estímulo para la formación de los "anticuerpos bloqueadores" se iniciaría progresivamente desde la fagocitosis de los espermatozoides en el canal reproductor y continuaría con la diminuta cantidad de antígenos que contiene el huevo fecundado, los que siguen liberándose durante un largo tiempo, mientras el embrión se desarrolla. Así mismo, el ingreso de trofoblasto a la circulación materna desde el 100. al 14º. día de implantación y su posterior fagocitosis estimularía la sensibilización o tolerancia a través de anticuerpos maternos "bloqueadores" que circulan por la sangre y se combinan con receptores antigénicos placentarios o fetales.

La mujer es inmunizada por los antígenos fetales, lo cual se evidencia por la demostración de anticuerpos HLA en las mujeres multíparas, no existentes en las primíparas y cuyo porcentaje va en incremento de acuerdo al número de hijos. Estos anticuerpos se mantienen después del parto entre 17 semanas y más de 4 años. Sin embargo, ellos no son citotóxicos al feto y no afectan la reproducción materna futura.

En conclusión, la interacción de las células inmunocompetentes maternas y fetales tendrían lugar:

- \*en la unión coriódécidual de la placenta;
- \*en los ganglios linfáticos regionales maternos a donde llegan las células fetales;
- \*en los órganos hematopoyéticos fetales, como resultado de la transferencia transplacentaria de células maternas en dirección opuesta.

Los principales mecanismos que evitarían el rechazo del feto serían:

- \*La antigenicidad disminuida del trofoblasto en la unión materno-fetal;
- \*La separación de las circulaciones y sistemas de drenaje linfático de la madre y del feto;
- \*La producción de anticuerpos bloqueadores maternos a los antígenos de transplante fetal.

## **ANTICUERPOS ANTI ESPERMATOZOIDES**

Después de las primeras experiencias de Landsteiner, Metchnikoff y Metainikoff indicadas anteriormente, fue en 1901 que De Leslie observó que ratones albinos machos se volvían estériles por 16 a 20 días al inyectárseles suero antiespermático de cuyes. Mayer y Vogt, en 1922, encontraron que ciertos casos de esterilidad se curaban después de un período de abstinencia; Vogt añadía que, en el animal, el primer coito es generalmente seguido de embarazo, pero la fertilidad disminuía posteriormente. Ellos pensaron que éste era el resultado de la formación de una espermatóxina.

El interés clínico por los factores inmunológicos de la infertilidad humana empezaron cuando, en 1954, Wilson reportó que el suero sanguíneo de dos hombres contenía aglutininas para espermatozoides y que estos espermatozoides aglutinaban espontáneamente en gran proporción. Una esposa gestó fácilmente por inseminación heteróloga.



No es difícil comprender cómo pueden producirse anticuerpos contra el espermatozoide, ya que el semen humano contiene alrededor de 16 antígenos identificables distribuidos en la cabeza, acrosoma y cola del espermatozoide y en el líquido seminal. Se ha reportado presencia de anticuerpos antiespermatozoides en el suero del hombre y de la mujer en las secreciones genitales de la mujer y en el espermatozoide de hombres infértiles. También se encuentran anticuerpos después de procesos inflamatorios del testículo o enfermedades oclusivas del conducto deferente o del epididimo o como consecuencia de la vasectomía. El estudio de anticuerpos IgG o IgA secretora en moco cervical y otros fluidos del aparato reproductor es difícil de realizar y son raros los anticuerpos antiespermáticos en el plasma de mujeres abortadoras habituales, y su tratamiento no tiene buenos resultados.

Debido a lo anterior, solo se está estudiando anticuerpos antiespermáticos en el plasma de mujeres abortadoras habituales, y su tratamiento no tiene buenos resultados.

Debido a lo anterior, solo se está estudiando anticuerpos antiespermáticos IgG en el plasma de la mujer cuando la prueba postcoital es normal.

Mientras que el moco hostil es generalmente debido a endocervicitis o una respuesta inadecuada a los estrógenos, en el problema inmunológico el espermatozoide ¿lega a penetrar el moco, se le adhiere al anticuerpo IgG trasudado del suero de la mujer o el producido localmente y es aglutinado o inmovilizado.

Como intento de resolver los casos de fertilidad de origen inmunológico, se emplea los preservativos, los corticoides, la inseminación artificial y la fertilización in vitro. Sin embargo, la experiencia de anticuerpos en el suero o secreciones genitales de la mujer sólo dificultan algo su fertilidad, pero no la impiden.

## **INFERTILIDAD MASCULINA INMUNOLOGICA**

Diferentes tipos de anticuerpos pueden producirse de manera sistemática o localmente en el tracto reproductor masculino,

Los anticuerpos pueden estar dirigidos a diferentes regiones de la superficie espermática, por lo que las respuestas serán variables. Se necesitan altas concentraciones de anticuerpos en suero para que ingresen al líquido seminal. Sin embargo, la producción local de anticuerpos puede ser significativa.

La presencia de autoanticuerpos antiespermatozoides puede provocar dos mecanismos de acción: la interferencia con la habilidad del espermatozoide de llegar al sitio de fertilización o el impedimento para penetrar el óvulo. El estudio de estos autoanticuerpos se realiza cuando los espermatozoides tienen un comportamiento inusual en el moco cervical en la prueba postcoital o cuando el espermatozoide considerado normal no puede penetrar el moco periovulatorio in situ o in vitro, habiéndose encontrado autoanticuerpos en un 15 por ciento.

## **ANTICUERPOS ANTIOVARIO**

Se ha reportado hasta 70 por ciento de anticuerpos antiovario en mujeres con menopausia prematura quienes, además, muestran asociación con otros trastornos autoinmunes.

Se sugiere el empleo de terapia con glucocorticoides en dichas mujeres que desean concebir, aunque los resultados son pobres.

## **ABORTO RECURRENTE**

La existencia de un mecanismo de rechazo inmunológico que provoque un aborto espontáneo se ha demostrado sólo en animales de experimentación, generalmente apareando especies distintas.

Los úteros de los animales que rechazaron, muestran infiltración linfocítica que denota la respuesta inmunológica local a los antígenos específicos de especie del trofoblasto.

En algunas pacientes se ha encontrado una lesión placentaria denominada "infarto del piso materno" asociada a abortos recurrentes y muertes prematuras. Se cree que es de tipo inmunológico por mostrar cantidades excesivas de fibrina y grandes acúmulos de linfocitos y células plasmáticas alrededor de vellosidades denudadas, a pesar de no existir infección bacteriana o viral.



Algunas mujeres con aborto recurrente sin causa aparente sufren de lupus eritematoso sistémico con nefropatía. Se les encuentra un "anticoagulante lúpico", anticuerpo IgG o IgM dirigido contra los fosfolípidos, tal como la porción fosfolípida del complejo activador de protrombina en la cascada de coagulación.

Estas pacientes tienen tendencia a la trombosis arteriolar y venosa, la que puede ocasionar vasculopatía decidual e infarto placentario que resultan en aborto recurrente o retardo de crecimiento fetal severo.

La muerte fetal alcanza el 90 por ciento en casos no tratados. Otras manifestaciones clínicas incluyen la anemia hemolítica, hipertensión y trombocitopenia. El tratamiento consiste en 75 mg. de aspirina por día y prednisona 20 a 80 mg. por día.

También se ha encontrado mayor incidencia de antígenos de histocompatibilidad materno-paterno (HLA) en parejas con aborto recurrente que en la población general. La estimulación apropiada de anticuerpos bloqueadores no ocurriría en las etapas tempranas del embarazo y el feto podría ser rechazado. En ellas se ha recomendado la transfusión de leucocitos y se estudia la posibilidad de vacunas.

Los anticuerpos antifosfolípidos han sido asociados a una variedad de complicaciones obstétricas, tales como el aborto recurrente, la muerte fetal intrauterina, inicio temprano de la preeclampsia, trombosis Venosa profunda y el síndrome de serositis postpartum.

## **ISOINMUNIZACION RH**

Mientras que la enfermedad hemolítica por incompatibilidad ABO es rara, -debido a que la mayoría de las isohemaglutininas son anticuerpos IgG que cruzan la barrera placentaria-, en el caso del factor Rh, los anticuerpos anti-D son inicialmente IgM, pero ante la persistencia de la antigenicidad, se producen anticuerpos 19G que sí cruzan la placenta y ocasionan la eritroblastosis fetal.

La fisiopatología consiste en que un feto positivo ocasiona la formación de anticuerpos anti-Rh en la madre Rh negativa (quien tiene ausencia del factor Rh). En la primera inmunización, la respuesta inmunológica de la madre Rh negativa es lenta y no se detecta anticuerpos anti-D hasta 6 semanas a 6 meses después de la invasión del factor foráneo.

Es por eso, que este primer niño no será afectado, salvo muy raras excepciones. Pero, los anticuerpos formados en la madre afectarán a una siguiente gestación con feto Rh positivo.

Los anticuerpos anti-Rh atacan los hematíes fetales e inician su destrucción. Esta destrucción será mayor conforme haya mayor cantidad de anticuerpos, pudiendo provocar anemia fetal severa, hidropesía, hepato- y esplenomegalía, entre otros, y hace que la placentase hipertrofe y tenga mayor vascularización y el líquido amniótico aumente e incremente su coloración hacia la ictericia por la destrucción de hematíes fetales.

Sólo uno de cada 10 niños es afectado. Los hematíes fetales son detectados en circulación materna desde las 8 semanas de embarazo, y su ingreso aumenta conforme avanza el embarazo.

Las hemorragias placentarias son comunes en la gestación, pero son pequeñas y sólo el 1 por ciento es mayor de 0.25 ml en el tercer trimestre. O sea, la barrera placentaria no es completamente infranqueable y habría una progresiva disminución de esa aptitud durante el embarazo.

La hemorragia feto-materna es varias veces mayor en el parto y principalmente, con ciertas maniobras obstétricas. La mayor parte de las sensibilizaciones ocurre en esta etapa, cuando una transfusión de sólo 0.1 ml. de sangre Rh incompatible puede ocasionar la sensibilización. En los casos de trauma obstétrico o desprendimiento prematuro de la placenta, la transfusión es más grande aún. La incompatibilidad ABO da un grado de protección al feto con incompatibilidad Rh, salvo cuando la madre ya ha sido inmunizada anteriormente, -disminuyendo la posibilidad de isoinmunización Rh alrededor de 17 veces.

Los casos de inmunización al factor Rh en mujeres primigestas que jamás recibieron transfusión, se cree sean debidas a las repetidas pequeñas hemorragias que ocurren durante el embarazo o a transfusiones materno-fetales in útero.

La prevención de la isoinmunización Rh consiste en administrar anticuerpos anti-D a la madre en el período puerperal, acostumbrándose por protocolo a indicarlo dentro de las primeras 78 horas del parto.



Pero como se ha visto más arriba, y debido a la respuesta inmunológica lenta, se puede dar la vacuna hasta varios días después.

Los productos obtenidos en el mercado tienen 120 y 150 pg. de anticuerpos anti-D, pero la dosis pudiera ser incrementada de acuerdo a la hemorragia fetomaterna que hubiera ocurrido, lo cual se puede establecer estudiando la cantidad de hematíes fetales en sangre materna en la lámina con celdas de Kleihauer.

Al administrarse la dosis respectiva, este anticuerpo cubriría los determinantes antigénicos correspondientes de las células fetales y prevendrían su expresión inmunológica, evitando la formación de anticuerpos en sangre materna.

La vacuna es también empleada durante el embarazo y luego de un aborto, sin que haya aún consenso sobre su validez real.

<b>Lugares en los que se pudiera emplear los procesos inmunológicos para la fertilidad</b>	
Hombre	Mujer
Pituitaria: LH, FSH Testículo: testosterona, antígenos organo-específicos Semen: Espermatozoide, enzimas espermáticas, líquido seminal	Pituitaria: LH, FSH Ovario: estrógeno, progesterona Útero: blastokinina, receptores hormonales Trofoblasto: HCG, HPL, antígenos organo específicos.

## **ANTI CONCEPCION**

Actualmente, existe la posibilidad de desarrollar anticuerpos contra hormonas del hombre o de la mujer, contra enzimas, líquido seminal, oocitos o contra el trofoblasto.

El cuadro de Scott y Beer sintetiza tal posibilidad.

Experimentos realizados en animales han ocasionado la disminución de la espermatógenesis y de la libido en el macho o la supresión de la ovulación, del estro, de la implantación o del desarrollo embrionario en la hembra.

Por otro lado, la inmunización activa simultánea contra estrógenos y andrógenos en animales, incrementa la ovulación.



## Referencias Bibliográficas

1. Alexander NJ: Reproductive immunology., relevance to infertility practice. Arch Immunol Ther Exp Warsz 38: 23-30, 1990.
2. Bronson RA: Male immunologic infertility. En García CR, Mastroianni L, Amelar RD and Dubin L "Current Therapy of Infertility-3" B.C. Decker Inc., Toronto- Philadelphia, 1989.
3. Caudle MR: Reproductive immunology. En García CR Mastroianni L, Amelar RD and Du bbin L "Current Therapy of infertility - 3", B.C. Decker Inc, Toronto- Philadelphia, 1988.
4. Chaouat G: La defensa del feto contra su madre. Mundo Científico 6: 718, 1986. En Trabajos Distinguidos, Index Internacional de Obstetricia y Ginecología, Sociedad iberoamericana de Información Científica, 2(5), 1988.
5. Gall SA: Immunologic factors influencing pregnancy. Obstet Gynecol Annual 1985, pag. 2544.
6. Goldfarb AF: Unexplained infertility. En García CR Mastroianni L, Amelar RD and Dubin L "Current Therapy of Infertility – 3". B.C. Decker Inc., Toronto-Philadelphia, 1988.
7. Hass GG: Immunologic factors in recurrent abortion and infertility. En García CR, Mastroianni L, Amelar RD and Dubin L "Current Therapy of Infertility - 3". B.C. Decker Inc., Toronto-Philadelphia, 1988.
8. Kirkood RN, Korchinsk RS, Thacker PA and Laarveld B: Observations on the influence or active immunization against somatostatin on the reproductive performance of sheep andpigsJ Reprod Immunol 17: 229-38, 1990.
9. Kohyama K and Isojima S: Reproduction and immune response (including in pregnancy). Nippon Rinsho 48: 276-80,1990.
10. Landsteiner K: Zur Kenntnis des spezifich auf Blutkörperchen wirkenden Sera. Zentralblatt fur Bakteriologie 25:546-549, 1899.
11. Lentz MR: The phylogeny of oncology. Mol biother 2:137-44. 1990.
12. Luborsky JL, Visintin I, Boyers S, Asari T, Caldewell B and De Cherney A: Ovarian antibodies detected by immobilized antigen immunoassay in patients with premature ovarian failure, J Clin Endocrinol Metab 70: 69-75, 1990.
13. McShane PM, Schiff I and Trentham DE: Cellular immunity to sperm in infertile women. JAMA 253:3555-3558, 1985.
14. Metchni koff E: Etudes sur la resorption des cellules. Annales de l Institut Pasteur 13: 737-769, 1899.
15. Moghissi KS, Sacco AG and Borin K: Immunologic infertility., I. Cervical mucus antibodies and postcoital test. Am J Obstet Gynecol 136:941-950, 1980.
16. Pacheco-Romero J, Gleich GJ Loegering DA and Johnson CE: Spermagglutinating activity and female infertility. JAMA 224:849-852, 1973.
17. Pacheco J: Presencia de espermaglutininas en el suero y en las secreciones del tracto genital en mujeres infértiles. Tesis Doctoral, Prog Acad Med Hum UNMSM, 1973.
18. Reeves JJ, Chang CF, de Avila DM, Grieger DM Jhonson HE and Roberts AJ: Vaccines against endogenous hormones: a possible future tool in animal production. J Dairy Sci72: 3363-71, 1989.
19. Roberts AJ and Reeves JJ: Reproductive and endocrine changes in ewes actively immunized against estrogens and androgens, J Reprod Immunol 19: 179-95, 1991.