

Progesterona: funciones y respuestas fisiológicas

Progesterone: Functions and Physiological Responses

Paz Carranza Julio C.¹ Moreno Efrain² Raña Pohls Erika³ Mojarra Estrada José M⁴ Medrano Yocupicio Fabiola⁵

¹ Médico residente de segundo año de ginecología y obstetricia, Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora, UNAM ORCID: 0009-0009-0152-6809

² Médico residente de cuarto año de ginecología y obstetricia, Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora, UNAM ORCID: 0009-0002-9677-7684

³ Médica ginecóloga y obstetra con subespecialidad en medicina materno fetal por el Instituto Nacional de Perinatología. ORCID: 0009-0004-1243-2406

⁴ Médico ginecólogo y obstetra con subespecialidad en Biología de la Reproducción por el Instituto Nacional de Perinatología. ORCID: 0009-0006-9812-0044

⁵ Estudiante de Licenciatura de Medicina General, Departamento de Medicina y Ciencias de la Salud de la UNISON, Unidad Regional Centro, Campus Hermosillo. ORCID:0009-0000-1237-7364

*Correo-e de autor(a) de correspondencia: juliocesarpazcarranza@gmail.com

RESUMEN

La progesterona es una hormona esteroidea involucrada en una serie de procesos relacionados con el ciclo reproductivo femenino, así como un potente inmunomodulador durante el embarazo. El objetivo de este artículo de revisión es unificar de manera secuencial las diferentes funciones moleculares de la progesterona, desde su interacción a nivel nuclear con su receptor, utilizando datos de las bases de datos PubMed y EBSCO. Entre los resultados obtenidos se encontró el papel fundamental de los receptores de progesterona, los cuales cuentan con regiones activadoras e inhibitorias que controlan la actividad transcripcional. Existen dos isoformas principales, PRA y PRB, con diferentes funciones durante el ciclo menstrual y el embarazo; además, se ha identificado un tercer receptor, PRC. En la implantación uterina, la progesterona coordina la receptividad endometrial y modula vías de señalización, influyendo en respuestas inmunológicas favorables al embarazo. El receptor de progesterona juega un papel crucial como un regulador clave de respuestas fisiológicas a la progesterona, con efectos genómicos y no genómicos, destacando su papel en la implantación, quiescencia uterina e inmunomodulación durante el embarazo.

Palabras clave: receptores de progesterona, progesterona, implantación, vías genómicas de la progesterona, vías no genómicas de la progesterona

ABSTRACT

Progesterone is a steroid hormone involved in a series of processes related to the reproductive cycle of the female reproductive system, as well as a potent immunomodulator during pregnancy. The aim of this review article is to sequentially unify the different molecular functions of progesterone, starting from its interaction at the nuclear level with its receptor, utilizing data from the PubMed and EBSCO databases. Among the findings, the fundamental role of progesterone receptors was highlighted. These receptors have both activating and

inhibitory regions that control transcriptional activity. There are two main isoforms, PRA and PRB, which have different functions during the menstrual cycle and pregnancy. In addition to PRA and PRB, a third receptor, PRC, has been identified. In uterine implantation, progesterone coordinates endometrial receptivity and modulates signaling pathways, influencing immune responses favorable to pregnancy. The progesterone receptor plays a crucial role as a key regulator of physiological responses to progesterone, with both genomic and non-genomic effects, highlighting its role in implantation, uterine quiescence, and immunomodulation during pregnancy.

Keywords: progesterone receptors, progesterone, implantation, progesterone genomic pathways, non genomic pathways

Introducción

La progesterona y sus efectos corresponden a una amplia variedad de respuestas en diferentes sistemas, órganos y tejidos, así como reacciones a nivel molecular, las cuales se efectúan gracias a la traducción de genes efectores. En el año de 1905, el fisiólogo británico Ernest Starling acuñó el término “hormona”, el cual deriva del griego *hormon* (‘excitar o producir un movimiento’), para referirse a los mensajeros químicos que se esparcen de célula en célula a lo largo del torrente sanguíneo y que pueden coordinar las actividades y el crecimiento de diferentes partes del cuerpo¹. Después de un período de tiempo, George W. Corner y Willard M. Allen propusieron el término “progestina” para referirse a la molécula producida por el cuerpo lúteo, que amplifica su función en apoyo a la gestación.¹ En su primer manuscrito, Willard M. Allen (1904-1993) y George W. Corner (1889-1981) describieron los efectos de los productos del cuerpo lúteo en el útero de conejos inmaduros.² El manuscrito señalaba la existencia de un extracto del cuerpo lúteo que, al ser inyectado en conejas hembras castradas, inducía alteraciones características de un endometrio prolífico y progestacional. En un segundo manuscrito, demostraron que la proliferación progestacional inducida por los extractos del cuerpo lúteo permitía que, en ausencia de ambos ovarios a las 18 horas del embarazo, los embriones sobrevivieran y crecieran normalmente, incluida una implantación adecuada.¹ Por el contrario, en ausencia de estos extractos, los embriones no lograban sobrevivir más allá del

cuarto día. En esta etapa, la hormona del cuerpo lúteo ya se reconocía como la progesterona, con nombres anteriores propuestos como corporina, leteína, luteosterona y progestina. Finalmente, en 1935, durante la Segunda Conferencia Internacional sobre la Normalización de las Hormonas Sexuales en Londres, se llegó a un consenso entre expertos y se acuñó el término “progesterona” (de “progresiva ketona esteroidea”), abarcando todas las pruebas biológicas y bioquímicas acumuladas durante los años de investigación. En 1938, Russell Earl Marker descubrió que el esteroide sarsapogeína, derivado de la sarsaparilla, podía ser un precursor de progesterona. En 1941, aisló otro esteroide, llamado diosgenina, del ñame de la especie dioscorea, que crece en las selvas de México. En 1944, la compañía Suntex en Ciudad de México, en colaboración con Emeric Somlo y Federico Lehmann, logró producir el primer kilogramo de progesterona, que se vendió a \$50 por gramo. Posteriormente, en 1951, gracias al bajo costo de la progesterona de Russell, se desarrolló el primer anticonceptivo oral basado en la progesterona.²

Materiales y métodos

Se realizó una revisión exhaustiva de la literatura en las bases de datos PubMed y EBSCO, utilizando los siguientes términos de búsqueda: “progesterona”, “receptores de progesterona”, “implantación”, “vías genómicas de la progesterona” e “inmunomodulación por progesterona”. El objetivo fue explorar las respuestas fisiológicas inducidas por la progesterona y sus efectos sistémicos.

Aunque no se establecieron restricciones en cuanto al año de publicación, se extrajo información relevante de las bases de datos mencionadas.

Resultados

La progesterona, una hormona esteroidea crucial, desempeña un papel vital en el sistema reproductivo, regulando el ciclo menstrual y el embarazo. Su estructura química distintiva le permite interactuar selectivamente con receptores celulares, desencadenando respuestas biológicas esenciales para la reproducción y el mantenimiento del embarazo. Esta interactúa con receptores nucleares y de membrana. Los receptores nucleares, ubicados en el citoplasma, se activan al unirse con la hormona, regulando la transcripción genética. Existen dos isoformas principales de receptores nucleares, PR-A y PR-B, que tienen funciones distintas y regulan condiciones ginecológicas, como la endometriosis y la hiperplasia endometrial. Un tercer receptor, PR-C, influye en la actividad de PR-A y PR-B durante el parto. Además, la progesterona actúa a través de vías no genómicas, regulando señales intracelulares, como la movilización de calcio y la activación de proteínas quinasa. Durante el embarazo, la progesterona es producida inicialmente por el cuerpo lúteo y posteriormente por la placenta. Su rol inmunológico es crítico, ya que modula la respuesta inmunitaria para permitir la implantación exitosa del embrión. La progesterona induce la expresión del factor inhibidor inducido por progesterona (PIBF), que modula la liberación de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias, promoviendo una respuesta inmunológica tipo Th2. Esta respuesta es crucial para la secreción de gonadotropina coriónica humana (hCG) y la inhibición de mecanismos proinflamatorios tipo Th1.

La progesterona ha demostrado ser efectiva en el tratamiento del parto pretérmino, especialmente en embarazos de alto riesgo. Una revisión sis-

temática en 2013 mostró que los progestágenos reducen significativamente el riesgo de parto pretérmino antes de las 34 semanas de gestación, así como la mortalidad perinatal y neonatal. Fuera del sistema reproductivo, la progesterona tiene efectos significativos en la inhibición de la reabsorción ósea y en la modulación del sistema nervioso central. También, influye en el estado de ánimo, y su deficiencia se ha asociado con trastornos, como el trastorno disfórico premenstrual. Durante la lactancia, la progesterona reduce conductas agresivas y tiene potencial para tratar trastornos del estado de ánimo, como la depresión y ansiedad.

Discusión

La progesterona es una hormona multifacética con un impacto significativo en la reproducción y su respectivo ciclo reproductivo, como en procesos de inmunotolerancia. Su acción mediada por diversas isoformas de receptores, genómicos y no genómicos, subraya su papel complejo en la regulación de procesos biológicos críticos. La comprensión detallada de estos mecanismos ofrece una base sólida para el desarrollo de intervenciones terapéuticas en trastornos reproductivos y otras condiciones relacionadas.

Estructura química

La progesterona es un progestágeno que pertenece al grupo de hormonas esteroideas. Su configuración estructural y composición química están intrínsecamente vinculadas a su función en el sistema reproductivo³. Presenta una estructura esteroidea distintiva, compuesta por un núcleo de ciclopentanoperhidrofenantreno que integra cuatro anillos fusionados: tres anillos de seis átomos de carbono (A, B y C) y un anillo de cinco átomos de carbono (D). La apertura del anillo D origina la característica estructura de los esteroides. La disposición y orientación de los diversos grupos funcionales en esta arquitectura son esenciales para su actividad biológica.^{3,4}

Composición química:

La fórmula química de la progesterona es $C_{21}H_{30}O_2$, lo cual denota su composición por 21 átomos de carbono, 30 átomos de hidrógeno y 2 átomos de oxígeno.

Grupos funcionales:

La progesterona alberga varios grupos funcionales de importancia en su estructura:

1. Grupos hidroxilo (OH): dos grupos hidroxilo se hallan en la estructura de la progesterona, uno en el carbono 3 y otro en el 20. Estos grupos hidroxilo desempeñan un rol crucial en la interacción con receptores específicos en las células diana y en la regulación de su actividad biológica.

2. Grupo cetona (C=O): una cetona está presente en el carbono 3 de la estructura de la progesterona. Este grupo resulta fundamental para su función hormonal y su capacidad para interactuar con receptores particulares.

3. Grupos metilo (CH₃): en los carbonos 10 y 13 de la progesterona se encuentran grupos metilo. Estos grupos también son pertinentes para la actividad biológica y para la unión a receptores.

La configuración y composición química de la progesterona habilitan su unión selectiva a receptores específicos en las células, lo que desencadena respuestas biológicas esenciales para la reproducción y el desarrollo del embarazo.

Receptor de progesterona y respuestas fisiológicas

Los receptores de progesterona se distribuyen en el citoplasma como un complejo multiprotéico con capacidad efectora, operando a través de un mecanismo de ligando-receptor. La unión de la progesterona a su receptor inactiva al propio receptor, induciendo

un cambio conformacional que libera una chaperona⁵. Posteriormente, esta chaperona se dimeriza y se une a elementos de respuesta a la progesterona en genes blanco, reclutando factores transcripcionales y coactivadores, que, a través de señales generadas en el citoplasma, ejercen un efecto nuclear. La estructura del receptor de progesterona comprende una región central de unión con ADN, una región C-terminal de unión a la hormona y una región N-terminal, que es relativamente inestable. Estas regiones se dividen en activadoras e inhibitorias, las cuales, junto con los factores de transcripción, regulan la actividad transcripcional de la progesterona. El gen del receptor de progesterona consta de 9 exones codificantes separados por 7 intrones no codificantes.⁶ La actividad de la progesterona depende del tipo de receptor al que se una, existiendo dos isoformas, PRA y PRB, codificadas por el mismo gen y transcritas desde una misma zona promotora. Aunque las estructuras de PRA y PRB son muy similares, presentan diferencias en sus regiones activadoras de transcripción, siendo tres para PRB y dos para PRA, con la principal diferencia de 163 aminoácidos en la región activadora en el extremo N de la isoforma PRB. Las funciones de ambas isoformas difieren debido a sus estructuras moleculares distintas. Por ejemplo, en el endometrio, durante la fase proliferativa del ciclo menstrual, ambas isoformas están presentes y aumentan los receptores frente al estímulo estrogénico. La estimulación del receptor tipo B conduce a un aumento de la hiperplasia y del proceso inflamatorio del epitelio endometrial. Durante el embarazo, el receptor tipo A experimenta una metilación de la región promotora, lo que incrementa sus concentraciones.

Una acción fundamental de los receptores de progesterona es la inducción de genes proinflamatorios, que depende de la concentración de progesterona y, por ende, de la relación entre los receptores PRA y PRB. Cuando esta relación se inclina hacia PRB, se produce un efecto antiinflamatorio indu-

cido por la progesterona; mientras que cuando se inclina hacia PRA, se generan efectos proinflamatorios, inhibiendo así la actividad antiinflamatoria de la progesterona y bloqueando la actividad de los receptores tipo B. Wei *et al.* (1990) describieron la existencia del receptor tipo C, presente en las células T47d, con un peso molecular de 45-50 kDa. Se caracteriza por tener una sola región activadora de la transcripción y carecer por completo de la región de unión al ADN⁷. Sin embargo, posee un señalizador nuclear y dos regiones de dimerización que interactúan con cofactores nucleares, interfiriendo en la actividad de los receptores tipo A y B. Condon *et al.* observaron que el receptor tipo C está sobreexpresado en las células miometriales durante el trabajo de parto, y su sobreexpresión es proporcional a la expresión de los receptores tipo B. Cuando la relación entre los receptores PRB y PRC se inclina hacia PRC, se produce un secuestro de progesterona, inhibiendo su interacción con los receptores tipo B y la interacción de factores de transcripción en el miometrio durante el trabajo de parto. Esta inclinación hacia la expresión del PRC se ve influenciada por la activación de la citocina NF-Kb durante el trabajo de parto, lo que resulta en una inhibición en la transcripción de receptores de progesterona, alterando la quiescencia uterina. Además, se han descrito otras isoformas de receptores de progesterona, como el PRmRNA, PRS y PRT. El receptor tipo S se relaciona con los mecanismos de acción no genómicos de la progesterona, ya que carece del sitio de unión al ADN, siendo su principal respuesta efectora mediada por la unión hormona-receptor y la señalización resultante de dicha interacción. Similarmente, el receptor tipo T se relaciona con las vías no genómicas de la progesterona, contando con el exón T antes del exón cuatro, y de 4-8 exones no codificantes. Tanto el PRS como el PRT fundamentan su acción no mediante factores de transcripción, sino a través de cofactores.

La influencia de los receptores de progesterona en las vías no genómicas se debe, principalmente, a señales mediadas por el receptor de membrana de progesterona y el receptor de membrana de componentes de progesterona. El receptor de membrana pertenece a la familia de prostanoínas y a los receptores AdipoQ, de los cuales, existen cinco isoformas: mPR λ (PAQR7), mPR β (PAQR8), mPR γ (PAQR5), mPR δ (PAQR6) y mPR ϵ (PAQR9). Esta subdivisión de receptores realiza su función por receptores asociados a proteínas G unidos a sus estructuras, los cuales poseen siete dominios transmembrana.^{8,9} Los genes que codifican los receptores de membrana de progesterona codifican péptidos con 330-337 residuos con un peso molecular aproximado de 40 kDa, los cuales forman múltiples regiones transmembrana. La unión hormona receptor a los mPR es internalizada por un mecanismo dependiente de cadherina. Por otra parte, se ha demostrado que los componentes de receptor de progesterona asociados a membrana (PGRMC) son parte de un grupo de proteínas omnipresentes que contienen dominios de citocromo. Esta familia de receptores contiene dos isoformas, las tipo 1 y tipo 2, que se involucran en varios efectos fisiológicos y fisiopatológicos. Estos receptores, junto con la proteína de unión de ARNm serpinel tipo I, controlan la actividad antiapoptótica en las células de la granulosa y células del cuerpo lúteo. No obstante, la actividad antiapoptótica en las células lúteas de la progesterona ha generado controversia, debido a la ausencia de receptores de progesterona. Como ya se mencionó, se puede relacionar a la presencia de receptores de prostanoína y de la familia AdipoQ regulando las concentraciones de AMPc y la actividad de los mitógenos asociados a proteínas quinasas (MAPK)^{10,11}, asimismo, la progesterona y los receptores de PGRMC1 se unen con una alta afinidad¹². Los efectos de la progesterona fuera del endometrio y miometrio dependen de la pre-

sencia de sus receptores en los diferentes órganos y tejidos¹⁰. Por ejemplo, se han demostrado receptores de progestinas en osteoclastos y osteoblastos, y se cree que la progesterona tiene una acción en el hueso al igual que los estrógenos, inhibiendo la reabsorción ósea. Aun así, sus efectos sobre osteoclastos son mínimos en comparación con el estradiol, el cual ejerce un mayor efecto en el decremento de la actividad osteoclástica. Delmas *et al.* han demostrado que en dosis bajas de acetato de noretisterona de 0.25-0.5 mg/día en combinación con 17 δ -estradiol de 1 mg/día mostró efectos benéficos en la densidad mineral en mujeres postmenopáusicas.¹³

Otro de los efectos de la progesterona es en el sistema nervioso central, gracias a sus propiedades lipofílicas pasa a través de la barrera hematoencefálica encontrándose mayores concentraciones en la amígdala, cerebelo, núcleo acumbens e hipotálamo, la cual actúa en el eje hipotálamo-hipotálamo-adrenocortical, modulando la secreción de LH, estableciendo un *feedback* en la esteroidogénesis ovárica.¹⁴ Se ha demostrado su interacción en los receptores de ácido gamma amino butírico (GABA) con el metabolito alopregnenolona, el cual resulta de la interacción de P4 con los receptores mPR, mPR α y mPR β con una gran afinidad al sitio de unión; el resultado es una disminución de los efectos GABA¹⁵ a nivel neuronal y, como consecuencia, disminuyen los efectos neuroestimuladores, demostrándose sobre todo durante la lactancia materna, periodo en el cual disminuye conductas potencialmente agresivas. Incluso, sus efectos están siendo estudiados para el tratamiento de conductas agresivas, depresión y ansiedad, lo cual sugiere que la alopregnenolona tiene un efecto protector en la estabilización del estado del ánimo, efecto que no se encuentra en las progestinas sintéticas. No solo se ha demostrado su efecto durante la lactancia, sino también duran-

te el ciclo menstrual, pues se ha identificado que las mujeres con trastorno disfórico premenstrual tienen una mayor sensibilidad a los niveles de alopregnenolona, encontrando niveles similares de este metabolito que en aquellas que no lo presentan reproductivamente. Se ha demostrado que una de las acciones de la progesterona están relacionadas con los procesos de angiogénesis y remodelamiento vascular durante el proceso de placentación, en el cual la progesterona es una de los principales encargados a nivel endometrial, induciendo la expresión del factor de crecimiento vascular angiopoyetina-2 y del factor de crecimiento endotelial tipo 2, donde se ha encontrado, por medio de inmunofluorescencia, la presencia de receptores de progesterona en endometrio durante la angiogénesis, teniendo una relación proporcional la concentración hormonal con el número y diámetro de los vasos.¹⁶

Mecanismos de acción

Los efectos biológicos de la progesterona se median a través de receptores nucleares. Estos efectos se favorecen gracias a las propiedades hidrofóbicas de la progesterona, la cual atraviesa la membrana plasmática de las células blanco para interactuar con los receptores específicos de P4. El receptor nuclear de progesterona pertenece a un subgrupo esteroideo de factores de transcripción, su interacción con dominios de unión a ligando permite separar moléculas de chaperonas: hsp90, hsp70, hsp40, Hop y P23 (presentes en el receptor de P4) fosforilan el receptor y provocan la dimerización del receptor. En consecuencia, la interacción hormona-receptor produce elementos de respuesta nucleares, los cuales son necesarios para acoplar factores de transcripción con promotores y con la polimerasa para la transcripción de genes inducidos por P4.

Vías genómicas

La vía genómica clásica desempeña un papel crucial en la regulación de la reproducción femenina, involucrando la expresión de ARNm y la síntesis esteroidea. Esta vía implica la interacción de la progesterona con los receptores nucleares de progesterona tipo A (PR-A de 116 kDa) y tipo B (PR-B de 4 kDa), los cuales son codificados en el cromosoma 11.¹⁷ Aunque la progesterona se une a ambos receptores de manera similar, sus resultados transcripcionales difieren. El receptor PR-B posee un tercer dominio de activación debido a una característica única en su estructura en la región N-terminal, generando una activación más intensa que la del PR-A. Por consiguiente, la respuesta del PR-A tiende a ser supresora, mientras que la del PR-B es activadora. Esta distinción subraya la importancia de los desequilibrios en la expresión de los receptores PR-A y PR-B, los cuales están asociados con condiciones ginecológicas como la endometriosis y la hiperplasia endometrial.

La expresión de los receptores PR-A suprime la actividad transcripcional de PR-B, y la acción de hormonas, como estrógenos, glucocorticoides y mineralocorticoides. Durante la fase secretora del ciclo menstrual, el aumento de los niveles de estrógeno en la fase folicular estimula la expresión del receptor de progesterona en las células endometriales a través del receptor de estrógenos alfa. Esto amplifica la respuesta a la progesterona durante la fase lútea. En contraposición, la progesterona inhibe la expresión del receptor de estrógenos alfa en las células endometriales a través de sus receptores de progesterona. Estos cambios contribuyen a las transformaciones endometriales necesarias para la preparación de la implantación del embrión. En la fase proliferativa, los receptores PR-A y PR-B están presentes en el epitelio endometrial, ambos aumentando en consonancia con las concentraciones de estrógeno. En este contexto, el incremento de los niveles de estró-

geno amplifica la expresión de los receptores de progesterona inducidos por estrógeno. A medida que avanza la fase secretora, la expresión de PR-A disminuye, mientras que PR-B se mantiene constante en el endometrio. Esta diferencia podría estar relacionada con el papel potencial de PR-B en la regulación glandular.^{19,20} En esencia, las funciones de PR-A y PR-B se contrarrestan: PR-B promueve la hiperplasia, mientras que PR-A la inhibe. La actividad de la progesterona en el ciclo menstrual, específicamente durante la fase proliferativa, limita el crecimiento celular al interferir con la expresión del receptor estrogénico y al estimular la enzima 17-B hidroxisteroide deshidrogenasa y la sulfotransferasa. Estas enzimas convierten el estradiol en sulfato de estrona, lo que disminuye la acción de los estrógenos. En cambio, los estrógenos estimulan la reactivación del ciclo celular, aumentando la expresión de oncogenes. Sin embargo, esta acción es antagonizada por la progesterona, que inhibe la transcripción mediada por estrógenos del ARNm oncogénico.^{21,22}

Ventana de implantación

Durante la fase lútea, el cuerpo lúteo sufre cambios morfológicos y bioquímicos en un proceso conocido como luteinización, el cual se da bajo la influencia de la hormona luteinizante, la cual actúa en las células de la granulosa estimulando la producción de progesterona.²³ El concepto de ventana de implantación se refiere al intervalo temporal en el cual la interacción con el blastocisto coincide con el estado de receptividad del útero. Cuando esta sincronización no está adecuadamente coordinada, puede resultar en un fracaso o deficiencia en el proceso de implantación. En el contexto humano, la implantación exitosa se logra solamente en aproximadamente el 30 % de los casos, y se estima que alrededor del 75 % de los embarazos no exitosos se deben a dificultades en la etapa de implantación. En modelos de ratones, la receptividad del útero se segmenta en tres fases

distintas: la fase prereceptiva (días 1-3), la fase receptiva (día 4) y la fase no receptiva (≥ 5 días).²⁴ Durante el periodo receptivo es cuando tiene lugar la implantación, mientras que en el periodo prereceptivo la implantación es inviable, siendo esenciales las acciones conjuntas de la progesterona y el estrógeno para lograr la transición de una fase a otra. A medida que la ventana de implantación avanza hacia la etapa no receptiva, atraviesa un periodo de refractariedad, durante el cual el entorno uterino se vuelve inhóspito para la supervivencia y anclaje del blastocisto. En humanos, se ha determinado que el periodo prereceptivo abarca los primeros 7 días posteriores a la ovulación, correspondientes a la fase lútea temprana. La fase de receptividad endometrial se alcanza alrededor de la mitad de la fase lútea, es decir, entre 7 y 10 días después de la ovulación. Posteriormente, el útero entra en una fase no receptiva, la cual perdura durante la fase lútea hasta que finalmente se desencadena el proceso de menstruación.²⁵

La regulación clave para el éxito de la implantación y del mantenimiento del embarazo está bajo el dominio de la progesterona y el estrógeno, que actúan en conjunto para orquestar y coordinar estos procesos críticos. La progesterona (P4) y el estrógeno juegan un papel de vital importancia en la consecución exitosa del embarazo en ratones y en seres humanos. El entendimiento de cómo estas hormonas orquestan las funciones uterinas proviene de investigaciones en modelos murinos.²² Dado que los receptores de estrógeno α (ER α) y el receptor de la progesterona tipo A (PR-A) están ampliamente expresados en los principales compartimentos del miometrio y endometrio, discernir sus contribuciones específicas en la receptividad uterina resulta un desafío. No obstante, se ha abordado esta complejidad mediante la generación de ratones con una delección selectiva del receptor ER α en el epitelio uterino. En estos ratones, se observó una expresión anómala de genes

sensibles al estrógeno y una incapacidad para lograr la implantación. Asimismo, se identificó que el P4 no pudo inhibir la proliferación inducida por el estrógeno en células epiteliales desprovistas de PR, sugiriendo que el P4 desempeña una función directa en la represión de la acción del estrógeno. En este contexto, se asoció la deficiente receptividad uterina en ratones con esta modificación a una disminución en la expresión de los elementos fundamentales para la implantación. En esta línea, se ha evidenciado que una comunicación bidireccional entre el epitelio y el estroma uterino es esencial para una receptividad uterina normal y la subsiguiente implantación. La colaboración entre la progesterona y el estrógeno es mediada a través de múltiples factores, coordinando así las funciones uterinas de manera precisa. Uno de estos factores es el Factor Inhibitorio de la Leucemia (LIF), cuya presencia resulta esencial para el proceso de receptividad e implantación en los ratones. El LIF se une a sus receptores y desencadena una cascada de señalización de gran relevancia. Aunque se ha asociado la expresión de LIF con la receptividad uterina, su papel específico en los seres humanos todavía no está claramente definido. También, se ha examinado la influencia del gen supresor de tumores p53 en la implantación y fertilidad en los ratones. A pesar de esto, los resultados obtenidos han sido conflictivos, lo que subraya la necesidad de investigaciones adicionales.

Por otro lado, en lo que respecta a la progesterona, esta cumple una función esencial en el proceso de implantación mediante la inducción de genes específicos en el útero. Uno de estos actores clave es el co-chaperón inducible por P4, el FKBP52, necesario para optimizar la actividad del receptor de la progesterona.²⁶ Los ratones con una deficiencia en FKBP52 presentan una respuesta uterina alterada ante la P4 y una señalización similar a la del estrógeno, lo cual impacta negativamente en el proceso de implantación. Además, se ha des-

cubierto que FKBP52 tiene roles adicionales en la biología uterina y podría estar vinculado con la decidualización y la endometriosis en modelos murinos y humanos.²⁷

Otro de los efectos mediados durante la ventana de implantación asociados a progesterona es la inducción de la expresión del gen *indian hedgehog homolog* (IHH), encontrándose expresada en la superficie luminal del epitelio luminal y glandular del endometrio en la fase preimplantación con un pico máximo en el día 3. La influencia de este se basa en la señalización y regulación de factores de transcripción, como el promotor de transcripción de ovoalbúmina tipo II (COUP-TFII), los cuales juegan un papel importante en el control de la función endometrial y favorecen la regulación a la alta de mucina tipo 1, uno de los principales factores en una exitosa implantación.²⁸ En síntesis, la progesterona y el estrógeno desempeñan un papel fundamental en el éxito del embarazo, y su sincronización en las funciones uterinas resulta crítica para la receptividad y la implantación. Aunque la investigación en modelos murinos ha proporcionado valiosa información, la extrapolación directa de estos hallazgos a los seres humanos es un proceso intrincado que exige un mayor estudio y comprensión.

Vías no genómica

La interacción hormona receptor en las vías no genómicas produce un cambio en la subunidad alfa de las proteínas G asociadas de membrana, las cuales producen una regulación a la baja de AMPc y de la actividad de proteína quinasa. Este efecto se observa sobre todo en los receptores de membrana, respuesta que explica los efectos de la progesterona sobre el miometrio, este efecto es mediado por la movilización de calcio hacia el retículo sarcoplásmico disminuyendo la fosforilación de la cadena ligera de miosina. La interacción en los receptores PRm a su vez activa una vía se-

ñalizadora; la vía de fosfatidilinositol 3-quinasa/quinasa de serina-treonina y el mitógeno activado por proteína quinasa (MAPQUINASA). Las respuestas celulares rápidas que no involucran la actividad genómica son un fenómeno observado en diversos tejidos, mediadas por rutas de señalización transduccional. Estas vías incluyen componentes como canales iónicos y segundos mensajeros citoplasmáticos, que a su vez abarcan señales extracelulares gestionadas por quinasas, AMPc/proteína quinasa C y fosfatidilinositol quinasa, además de canales de sodio/potasio ATPasa.²⁹ La estimulación de estas vías no genómicas tiene la capacidad de influir en la expresión de citocinas, lo que finalmente determina su impacto a nivel celular. Esto ocurre a través de la interacción con receptores de membrana ligados a proteínas G, cuyo efecto intracelular depende del agente activador. Una consecuencia frecuente es la modulación de los niveles de calcio dentro de la célula, gracias a la capacidad de estos receptores de regular concentraciones intracelulares de calcio. Un ejemplo claro de las vías no genómicas es el efecto de la progesterona (P4) en los linfocitos T. En este contexto, se ha identificado una respuesta especial hacia la P4, mostrando una mayor sensibilidad en comparación con otras hormonas esteroides, como la testosterona y el estradiol. La unión de la progesterona a los receptores de potasio (K⁺) en la membrana de estos linfocitos T ocurre de manera rápida y reversible. Esto lleva a la inhibición de los receptores mediados por voltaje y los activados por calcio, lo que causa una despolarización de la membrana y la supresión de rutas celulares que dependen del calcio intracelular. Dentro de estas vías, se puede destacar la regulación de la expresión del gen de la interleucina-2 (IL-2) en linfocitos T. La activación de este gen se desencadena cuando el factor nuclear de las células T activadas en el citoplasma (NF-Atc) interactúa con la calcineurina en respuesta a la interacción antígeno-célula T. Como resultado, se libera calcio

de reservas intracelulares, lo que inactiva la calcineurina y desfosforila el NF- κ B, promoviendo su traslocación al núcleo y, por ende, la expresión de IL-2. La presencia de progesterona y su interacción con los receptores de potasio resulta en una supresión de la liberación de calcio intracelular, mediada por el NF- κ B y, en consecuencia, crea un efecto inhibitorio sobre la expresión de IL-2.³⁰

Inmunomodulación

La progesterona durante el embarazo es de vital importancia, iniciando su producción en el cuerpo lúteo a partir de la semana 8 de gestación y posteriormente producida por la placenta.³¹ Desde una perspectiva inmunológica, el embrión posee un carácter extranjero al organismo materno, por lo que se requiere una adecuada modulación del sistema inmunológico para permitir la implantación exitosa.³² Un mecanismo central para lograrlo es la expresión de receptores de progesterona (P4) en linfocitos. La progesterona ejerce una modulación inmunológica mediante la inhibición directa de los canales de potasio, contribuyendo así a la inmunomodulación mediada por la interleucina 2. El reconocimiento inmunológico del embarazo se sustenta en gran parte en la expresión de receptores de P4 en células NK y linfocitos presentes en la decidua y placenta. A lo largo del embarazo, la progesterona induce la expresión de un factor inhibitorio inducido por progesterona (PIBF) en linfocitos y decidua. PIBF inhibe la liberación de ácido araquidónico y, por consiguiente, la liberación de prostaglandinas y síntesis de leucotrienos (Figura 1). Esta acción modula la liberación de citocinas, entre ellas la interleucina 12 (IL-12), que desempeña un papel en mecanismos proinflamatorios y en la inhibición de la degranulación de células

NK. Se ha propuesto que PIBF ejerce su función mediante interacciones con proteínas transductoras de señales pertenecientes a la familia STATs, las cuales son activadas por interferones α , β y γ , IL-6, hormona del crecimiento, eritropoyetina y leptina, a través de la acción de quinasas de la familia Janus (JAK). Estas quinasas activan a las STATs, fosforilando residuos tirosina críticos para la formación de homo o heterodímeros de STATs fosforiladas, las cuales ingresan al núcleo y activan genes blanco al unirse a secuencias específicas de ADN. En particular, STAT-4 es fosforilado por vías dependientes de IL-12 en células T y células NK por las quinasas JAK2 y Tyk2, conduciendo a la producción de citocinas tipo Th1. PIBF, en cambio, interfiere con la vía de STAT-4, impidiendo su translocación nuclear. En contraste, PIBF fosforila la quinasa proteína C (PKC) y el receptor de IL-4, los cuales a su vez fosforilan la proteína STAT-6, promoviendo su translocación nuclear y la inducción de la expresión de citocinas tipo Th2.^{5,33,34} Las células del sistema inmunológico actúan mediante la producción y liberación de citocinas, donde las interleucinas ocupan un papel primordial. Las células T helper (Th) son precursores esenciales de las citocinas. La naturaleza de la respuesta inmunológica está determinada por el tipo de citocinas secretadas, dividiéndose en respuestas Th1 (proinflamatorias: IL-1, 2, 12, 15, 18, INF gamma y alfa) y respuestas Th2 (antiinflamatorias: IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, TGF- β , PDGF y LIF), las cuales inducen diferentes citocinas e interferones. La respuesta Th2 es crucial para la secreción de la gonadotropina coriónica humana (hCG) y para la inhibición de los mecanismos proinflamatorios Th1, factores cruciales para el éxito de la implantación.³⁵

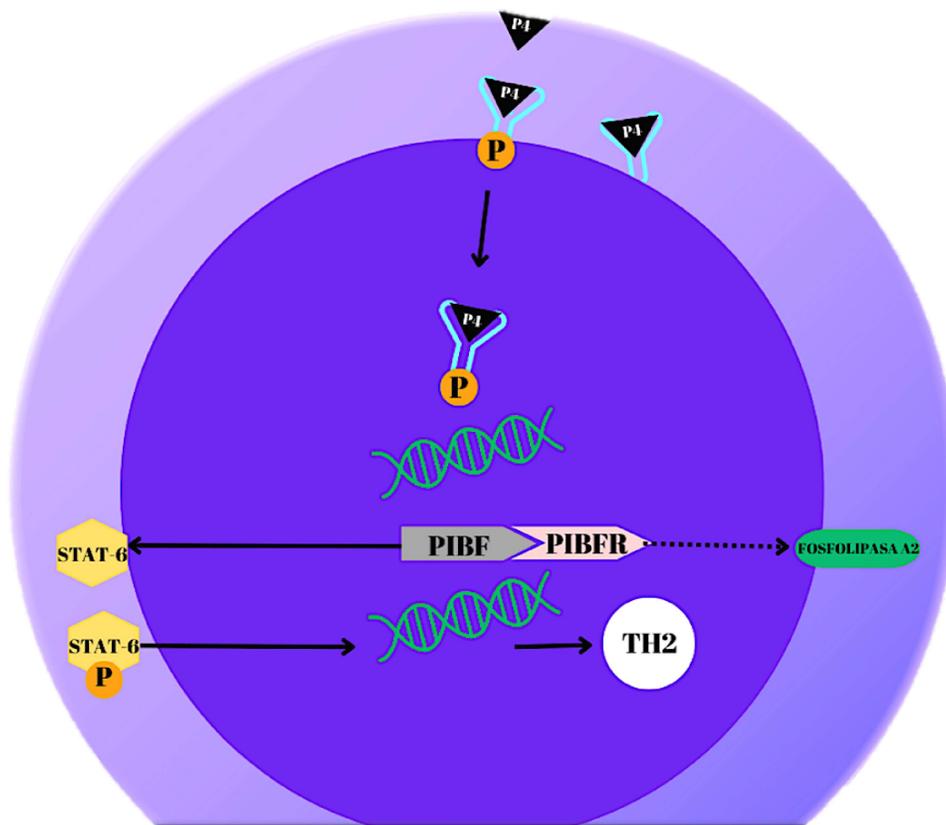


Figura 1. Mecanismo de acción clásico de la progesterona a nivel celular y sus efectos inmunomoduladores

Nota: el mecanismo de acción de la progesterona que al unirse a receptores específicos de progesterona mediante la fosforilación de sus receptores y la posterior translocación del complejo progesterona-receptor para la transcripción de genes específicos que se involucran en la inmunomodulación para que la implantación y el mantenimiento del embarazo se lleve con éxito. Tal es el caso del factor bloqueador inducido por progesterona (PIBF por sus siglas en inglés), el cual, al unirse a su receptor induce la fosforilación de STAT-6 con la consiguiente formación de células TH2 e inducción de citocinas antiinflamatorias, así como la inhibición de la fosfolipasa A2, mecanismo por el cual disminuye la formación de prostaglandinas por su intermediario, los eicosanoides. (Modificado de Kolatorova et al. Progesterone: A Steroid with Wide Range of Effects in Physiology as Well as Human Medicine. Int. J. Mol. Sci.2022,23,7989)

La liberación de IL-12 e IL-4 se encuentra regulada por la proteína quinasa C (PKC) y la señalización del calcio en las células T. En comparación con la respuesta Th1, la respuesta Th2 muestra un flujo de calcio reducido tras su activación. El aumento de la actividad de la PKC y la regulación descendente del calcio favorecen la expresión Th2, mientras que una disminución en la actividad de la PKC resulta en una mayor expresión de la respuesta Th1. La progesterona regula la respuesta inflamatoria, inhibiendo la actividad de los interferones y la producción de células dendríticas. Un ejemplo destacado de la actividad inmunológica de la progesterona es el ciclo menstrual,

en el cual en la fase lútea se asocia con una regulación descendente de la proliferación de leucocitos y la producción de INF- γ , al tiempo que se traduce en un cambio hacia la producción de citocinas tipo Th2.³⁶

Por otra parte, es de importancia considerar el fenómeno de polarización celular en los linfocitos T hacia los perfiles fenotípicos Th1 y Th2, cuyo proceso está rigurosamente regulado por la acción de la activación o inhibición del factor nuclear NF-kB. En este contexto, se ha documentado con detalle que la progesterona (P4) desempeña una función inmunosupresora análoga a los glucocor-

ticoides al ejercer un efecto inhibitorio sobre la activación del factor NF- κ B, el cual es un factor de transcripción de notoria complejidad y se compone de dímeros pertenecientes a la familia de proteínas Rel. El dímero predominante es el heterodímero p65/p50, identificado como el principal inductor de genes inflamatorios.³⁷

Este complejo de transcripción, NF- κ B, permanece en estado inactivo en el citoplasma, restringido por la presencia de una proteína inhibidora denominada I κ B, que cuenta con un peso molecular de aproximadamente 60 a 70 kDa. Esta proteína establece una interacción específica con los dímeros NF- κ B, lo que resulta en la formación de un trímero inactivo incapaz de unirse al ADN. El proceso de activación inicia con la fosforilación de I κ B, evento mediado por la vía regulada por la quinasa I κ B (IKK), un complejo proteico cuya masa molecular oscila entre 700 y 900 kDa. Este complejo está conformado por una subunidad reguladora IKK/NEMO 2 y dos subunidades catalíticas, IKK ϵ e IKK δ .³⁸

La activación de la quinasa IKK exige la previa fosforilación de ambas subunidades catalíticas, seguida por la fosforilación de I κ B. Esto conduce a la degradación de I κ B a través de la vía de ubiquitinación y proteosoma. En este contexto, el NF- κ B se libera y se encuentra apto para translocarse hacia el núcleo celular, donde procede a inducir la expresión de diversas citocinas, tales como IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 y TNF- α , entre otros mediadores inflamatorios. En un modelo celular específico, T47D, que se caracteriza por su expresión constitutiva de receptores de progesterona, se ha puesto de manifiesto la capacidad de la progesterona para estimular la producción de I κ B α , un conocido inhibidor de NF- κ B.^{39,40,41} Estos resultados sugieren una interferencia directa de la progesterona en la activación de NF- κ B. Además, se postula la hipótesis de que la interacción de la progesterona con

su receptor puede competir con NF- κ B por un sitio de unión en el ADN, lo que resulta en la inhibición de la expresión génica inducida por NF- κ B. Esta inhibición también podría ser mediada por la competición por cofactores esenciales requeridos para la transcripción o posiblemente a través de la modulación de la producción de citocinas, gracias a la transrepresión del receptor de progesterona junto con NF- κ B o factores de transcripción clave específicos de tejido.^{42,43,44} Dichos mecanismos inmunomoduladores de la progesterona han jugado un papel crucial en el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino en el que se ha demostrado su eficacia en embarazos de alto riesgo para amenaza de parto pretérmino, siendo parte importante en el tratamiento de amenaza de parto pretérmino y parto pretérmino, el cual demostró la reducción de complicaciones neonatales y parto pretérmino en mujeres con antecedente de parto pretérmino previo.^{45,46,47} Una revisión sistemática de Cochrane (2013) demostró que los progestágenos disminuyeron el riesgo de parto pretérmino antes de las 34 semanas de gestación (riesgo relativo de 0.31 ; intervalo de confianza de 95% [IC] 0.14-0.69), reducción de la mortalidad perinatal (RR 0.50; IC 95 %, 0.33-0.74), reducción en muerte neonatal (RR, 0.45; IC 0.27-0.76).^{48,49,50,51}

Conclusiones

La progesterona emerge como una molécula clave en la regulación del embarazo, influenciando una variedad de sistemas en el cuerpo humano. Además de su papel central en la reproducción, esta hormona impacta en procesos fundamentales como la angiogénesis y el remodelado vascular durante la implantación y la placentación. Desde una perspectiva inmunológica, la progesterona modula el sistema inmunológico, contribuyendo a una implantación exitosa mediante la regulación de la respuesta inflamatoria y la liberación de citocinas, especialmente la respuesta Th2. Estos mecanismos inmunomoduladores se han asociado

con la reducción del riesgo de parto pretérmino y la mejora de los resultados perinatales. La progesterona regula la respuesta inflamatoria inhibiendo la actividad de los interferones y la producción de células dendríticas. Además, se ha observado que la progesterona ejerce una función inmunosupresora similar a la de los glucocorticoides al inhibir la activación del factor NF- κ B, lo cual puede contribuir a la prevención del parto pretérmino en embarazos de alto riesgo. Estos mecanismos inmunomoduladores de la progesterona han demostrado su eficacia en el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino, reduciendo su riesgo, la mortalidad perinatal y la muerte neonatal. En conjunto, el entendimiento de los efectos de la progesterona en el embarazo y su interacción con el sistema inmunológico ofrece importantes perspectivas para el entendimiento de la tolerancia inmunitaria materna y la interacción materno-feto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tata JR. One Hundred Years of Hormones. Vol. 6, EMBO Reports. Springer Science and Business Media LLC; 2005. P. 490–6. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.embor.7400444>
2. Hillisch A, von Langen J, Menzenbach B, Droscher P, Kaufmann G, Schneider B, Elger W. The significance of the 20-carbonyl Group of Progesterone in Steroid Receptor Binding: A Molecular Dynamics and Structure-Based Ligand Design Study. *Steroids*. 2003 Nov;68(10-13):869-78. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2003.08.009>
3. Levina IS, Kuznetsov YV, Shchelkunova TA, Zavarzin IV. Selective Ligands of Membrane Progesterone Receptors as a Key to Studying their Biological Functions In Vitro and In Vivo. Vol. 207, *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. Elsevier BV; 2021. P. 105827. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2021.105827>
4. Kolátorová L, Vítků J, Suchopár J, Hill M, Pařížek A. Progesterone: A Steroid with Wide Range of Effects in Physiology as Well as Human Medicine. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022 Jul 2023(14):7989. <https://doi.org/10.3390/ijms23147989>
5. Taraborrelli S. Physiology, Production and Action of Progesterone. *Acta Obstetrica Et Gynecologica Scandinavica*. 2015 Nov 1;94(S161):8-16. <https://doi.org/10.1111/aogs.12771>
6. Karteris. Internalisation of Membrane Progesterone Receptor After Treatment with Progesterone: Potential Involvement of a Clathrin-Dependent Pathway. *Molecular Medicine Reports*. 2009 Nov 20;3(1). https://doi.org/10.3892/mmr_00000214
7. Wei LL, Gonzalez-Aller C, Wood WM, Miller LA, Horwitz KB. 5'-Heterogeneity in Human Progesterone Receptor Transcripts Predicts a New Amino-Terminal Truncated "C"-Receptor and Unique A-receptor Messages. *Mol Endocrinol*. 1990; 4:1833–40. <https://doi.org/10.1210/mend-4-12-1833>
8. Stefaniak M, Dmoch-Gajzlerska E, Jankowska K, Rogowski A, Kajdy A, Maksym R. Progesterone and its Metabolites Play a Beneficial Role in Affect Regulation in the Female Brain. *Pharmaceuticals*. 2023 Mar 31;16(4):520. <https://doi.org/10.3390/ph16040520>
9. Szekeres-Barthó J, Csabai T, Görgey É. *Biologia Futura: Embryo–Maternal Communication Via progesterone-induced blocking factor (PIBF) Positive Embryo-Derived Extracellular Vesicles. Their Role in Maternal Immunomodulation*. *Biologia Futura*. 2021 Jan 29;72(1):69–74. <https://doi.org/10.1007/s42977-020-00060-2>
10. Delmas PD, Confavreux E, Garnero P, Fardellone P, De Vernejoul MC, Cormier C et al. A Combination of Low Doses of 17 β -Estradiol and Norethisterone Acetate Prevents Bone Loss and Normalizes Bone Turnover

- in Postmenopausal Women. *Osteoporosis International*. 2000 Feb 1;11(2):177–87. <https://doi.org/10.1007/pl00004180>
11. García-Sáenz M, Ibarra-Salce R, Pozos-Varela FJ, Mena-Ureta TS, Flores-Villagómez S, Santana-Mata M, et al. Understanding Progestins: From Basics to Clinical Applicability. *Journal of Clinical Medicine*. 2023 May 10;12(10):3388. <https://doi.org/10.3390/jcm12103388>
 12. Comasco E, Kallner HK, Bixo M, Hirschberg AL, Nyback S, De Grauw H et al. Ulipristal Acetate for Treatment of Premenstrual dysphoric Disorder: a Proof-of-Concept Randomized Controlled trial. *the American Journal of Psychiatry*. 2021 Mar 1;178(3):256–65. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20030286>
 13. Kapur J, Joshi S. Progesterone Modulates Neuronal Excitability Bidirectionally. *Neuroscience Letters*. 2021 Jan 1;744:135619. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135619>
 14. Stefaniak M, Dmoch-Gajzlerska E, Jankowska K, Rogowski A, Kajdy A, Maksym RB. Progesterone and Its Metabolites Play a Beneficial Role in Affect Regulation in the Female Brain. *Pharmaceuticals* (14248247). 2023 Apr;16(4):520. <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=sso&db=asn&AN=163460749&lang=es&site=eds-live&scope=site>
 15. Pluchino N, Russo M, Genazzani AR. The Fetal Brain: Role of Progesterone and Allopregnanolone. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. 2016 Jul 1;27(1):29–34X. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2016-0020>
 16. Park YG, Choi J, Seol J. Angiotensin-2 Regulated by Progesterone Induces Uterine Vascular Remodeling During Pregnancy. *Molecular Medicine Reports*. 2020 May 27;22(2):1235–42. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11185>
 17. Demayo FJ, Lydon JP. 90 Years of Progesterone: New Insights into Progesterone Receptor Signaling in the Endometrium Required for Embryo Implantation. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2020 Jul 1;65(1):T1–14. <https://doi.org/10.1530/jme-19-0212>
 18. Pitner I, Mikuš M, Šprem Goldštajn M, Laganà AS, Chiantera V, Ferrari F, et al. Effects of Different Progesterone Levels on Reproductive Outcomes in Assisted Reproductive Technologies: From Molecular Basis to Treatment Strategies. *Gynecological Endocrinology: the Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2023 Dec;39(1):2190806. <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=sso&db=cmedm&AN=36963420&lang=es&site=eds-live&scope=site>
 19. Cha J, Sun X, Dey SK. Mechanisms of Implantation: Strategies for Successful Pregnancy. *Nature Medicine*. 2012 Dec 1;18(12):1754–67. <https://doi.org/10.1038/nm.3012>
 20. Bulletti C, Bulletti FM, Sciorio R, Guido M. Progesterone: the Key Factor of the Beginning of Life. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022 Nov 16;23(22):14138. <https://doi.org/10.3390/ijms232214138>
 21. Sivils JC, Storer CL, Galigniana MD, Cox MB. Regulation of Steroid Hormone Receptor Function by the 52-kDa FK506-Binding Protein (FKBP52). *Current Opinion in Pharmacology*. 2011 Aug 1;11(4):314–9. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2011.03.010>
 22. Maclean JA, Hayashi K. Progesterone Actions and Resistance in Gynecological Disorders. *Cells*. 2022 Feb 13;11(4):647. <https://doi.org/10.3390/cells11040647>
 23. Leehy KA, Truong TH, Mauro LJ, Lange CA. Progesterone Receptors (PR) Mediate STAT Actions: PR and Prolactin Receptor Signaling Crosstalk in Breast Cancer Models. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology the Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2018 Feb 1;176:88–93. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.04.011>

24. Vallejo G, Ballaré C, Barañao JL, Beato M, Saragüeta P. Progesterone Activation of Nongenomic Pathways via Cross Talk of Progesterone Receptor with Estrogen Receptor β Induces Proliferation of Endometrial Stromal Cells. *Molecular Endocrinology*. 2005 Dec 1;19(12):3023–37. <https://doi.org/10.1210/me.2005-0016>
25. Norman JE. Progesterone and Preterm Birth. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*. 2020 Jun 10;150(1):24–30. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13187>
26. Pang Y, Thomas P. Progesterone Induces Relaxation of Human Umbilical Cord Vascular Smooth Muscle Cells Through mPR α (PAQR7). *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2018 Oct 1;474:20–34. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2018.02.003>
27. Cope DI, Monsivais D. Progesterone Receptor Signaling in the Uterus is Essential for Pregnancy success. *Cells*. 2022 Apr 27;11(9):1474. <https://doi.org/10.3390/cells11091474>
28. Raghupathy R, Szekeres-Barthó J. Progesterone: A Unique Hormone with Immunomodulatory Roles in Pregnancy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022 Jan 25;23(3):1333. <https://doi.org/10.3390/ijms23031333>
29. Bhurke A, Bagchi IC, Bagchi MK. Progesterone-Regulated Endometrial Factors Controlling Implantation. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2016 Jan 24;75(3):237–45. Available from: <https://doi.org/10.1111/aji.12473>
30. Abdel-Hafiz HA, Horwitz KB. Post-Translational Modifications of the Progesterone Receptors. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2014 Mar 1;140:80–9. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.12.008>
31. Peluso JJ, Liu X, Gawkowska A, Johnston-Macananny EB. Progesterone Activates a Progesterone Receptor Membrane Component 1-Dependent Mechanism that Promotes Human Granulosa/Luteal Cell Survival but not Progesterone Secretion. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism/Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009 Jul 1;94(7):2644–9. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0147>
32. Wendler A, Wehling M. Many or too many Progesterone Membrane Receptors? Clinical Implications. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2022 Dec 1;33(12):850–68. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2022.10.001>
33. Thomas P. Membrane Progesterone Receptors (mprs, paqrs): Review of Structural and Signaling Characteristics. *Cells*. 2022 May 30;11(11):1785. <https://doi.org/10.3390/cells11111785>
34. Simoncini T, Genazzani AR. Non-genomic Actions of Sex Steroid Hormones. *European Journal of Endocrinology*. 2003 Mar 1;148(3):281–92. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1480281>
35. Vallejo G, Ballaré C, Barañao JL, Beato M, Saragüeta P. Progesterone Activation of Nongenomic Pathways via Cross Talk of Progesterone Receptor with Estrogen Receptor β Induces Proliferation of Endometrial Stromal Cells. *Molecular Endocrinology*. 2005 Dec 1;19(12):3023–37. <https://doi.org/10.1210/me.2005-0016>
36. Sundström-Poromaa I, Comasco E, Sumner RL, Lüders E. Progesterone—Friend or Foe? *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2020 Oct 1;59: 100856. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2020.100856>
37. Pletzer B, Winkler-Crepaz K, Hillerer KM. Progesterone and Contraceptive Progesterone Actions on the Brain: A Systematic Review of Animal Studies and Comparison to Human Neuroimaging Studies. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2023 Apr 1; 69:101060. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2023.101060>
38. Diviccaro S, Cioffi L, Falvo E, Giatti S, Melcangi RC. Allopregnanolone: An Overview on its Synthesis and Effects. *Journal of Neuroendocrinology*. 2021 Jun 29;34(2). <https://doi.org/10.1111/jne.12996>

39. Shah NM, Lai PF, Imami N, Johnson MR. Progesterone-Related Immune Modulation of Pregnancy and Labor. *Frontiers in Endocrinology*. 2019 Mar 29;10. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00198>
40. Liu H, Franken A, Bielfeld AP, Fehm T, Niederacher D, Cheng Z et al. Progesterone-Induced Progesterone Receptor Membrane Component 1 Rise-to-Decline Changes are Essential for Decidualization. *Reproductive Biology and Endocrinology*, ÅØ: RB&E. 2024 Feb 3; 22(1):20. <https://search.ebscohost.com/login.aspx?Direct=true&authtype=sso&db=cmedm&AN=38308254&lang=es&site=eds-live&scope=site>
41. Dodd JM, Jones L, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal Administration of Progesterone for Preventing Preterm Birth in Women Considered to be at Risk of Preterm Birth. *Cochrane Library*. 2013 Jul 31; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd004947.pub3>
42. Kapur A, Goel M, Prasad S. Serum Oestrogen and Progesterone Levels in the Early Luteal Phase As Predictors of Successful In-vitro Fertilisation Outcome: A Prospective Cohort Study. *Journal of Clinical & Diagnostic Research*. 2023 nov.;17(11):6–9. <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=sso&db=asn&AN=174003871&lang=es&site=eds-live&scope=site>
43. Retis-Resendiz AM, Cid-Cruz Y, Velázquez-Hernández DM, Romero-Reyes J, León-Juárez M, García-Gómez E et al. cAMP Regulates the Progesterone Receptor Gene Expression Through the Protein Kinase. A Pathway During Decidualization in Human Immortalized Endometrial Stromal Cells. *Steroids*. 2024 Mar;203:109363. <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=sso&db=cmedm&AN=38182066&lang=es&site=eds-live&scope=site>
44. Liu H, Franken A, Bielfeld AP, Fehm T, Niederacher D, Cheng Z et al. Progesterone-Induced Progesterone Receptor Membrane Component 1 Rise-to-Decline Changes Are Essential for Decidualization. *Reproductive Biology and Endocrinology* : RB&E. 2024 Feb 3;22(1):20. <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=sso&db=cmedm&AN=38308254&lang=es&site=eds-live&scope=site>
45. Bano S, Sharif N, Shehzad U, Manzoor U, Aslam I, Mustafa K. Progesterone Supplementation for Prevention of Preterm Birth. *Professional Medical Journal*. 2022 Jan;29(1):41–5. <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=sso&db=asn&AN=154555149&lang=es&site=eds-live&scope=site>
46. Mazza GR, Komatsu E, Ponzio M, Bai C, Cortessis VK, Sasso EB. Progesterone Therapy for Prevention of Recurrent Spontaneous Preterm Birth in a Minority Patient Population: A Retrospective Study. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2024 Apr 8;24(1):252. <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=sso&db=cmedm&AN=38589796&lang=es&site=eds-live&scope=site>
47. Kırılgaç MM, Şahin ME, Yalman MV, Akdemir E, Madendağ İÇ, Sade OS et al. Progesterone and Progesterone-Induced Blocking Factor (PIBF) Levels in Non-Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Cukurova Medical Journal / Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2022 Jul;47(3):1114–20. <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=sso&db=asn&AN=159613298&lang=es&site=eds-live&scope=site>
48. Yang Q, Li M, Zhao M, Lu F, Yu X, Li L, et al. Progesterone Modulates CD4+CD25+FoxP3+ Regulatory T Cells and TGF-β1 in the Maternal-Fetal Interface of the Late Pregnant Mouse.

- American Journal of Reproductive Immunology. 2022 Aug;88(2):1–8. <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=sso&db=asn&AN=157989722&lang=es&site=eds-live&scope=site>
49. Lee SH, Lim CL, Shen W, Tan SMX, Woo ARE, Yap YHY et al. Activation Function 1 of Progesterone Receptor is Required for Progesterone Antagonism of Oestrogen action in the Uterus. BMC Biology. 2022 Oct 5; 20(1):222. <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=sso&db=cmedm&AN=36199058&lang=es&site=eds-live&scope=site>
50. Fedotcheva TA, Fedotcheva NI, Shimanovsky NL. Progesterone as an Anti-Inflammatory Drug and Immunomodulator: New Aspects in Hormonal Regulation of the Inflammation. Biomolecules (2218-273X). 2022 Sep; 12(9):1299. <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=sso&db=asn&AN=159274242&lang=es&site=eds-live&scope=site>
51. Sternberg AK, Izmaylova L, Buck VU, Classen-Linke I, Leube RE. An Assessment of the Mechanophysical and Hormonal Impact on Human Endometrial Epithelium Mechanics and Receptivity. International Journal of Molecular Sciences. 2024 mar. 27;25(7). <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=sso&db=cmedm&AN=38612536&lang=es&site=eds-live&scope=site>