

## Desarrollo embrionario. Factores epigenéticos e incidencias durante la gestación

Emilio Espinosa Velázquez

Académico de Número y Presidente de la Sección de Veterinaria de la Real Academia de Doctores de España  
[e.espinosavelazquez@gmail.com](mailto:e.espinosavelazquez@gmail.com)

### De ovocito a cigoto

El desarrollo embrionario, hasta el nacimiento, depende de una cadena de acontecimientos moleculares estrictamente programados, que son desencadenados en la fecundación. La regulación comienza en la fase de crecimiento del ovocito, durante la maduración citoplásmica, que significa la síntesis, el almacenaje y la estabilización de un gran número de transcripciones y de proteínas.

En efecto, al final del periodo de crecimiento, los ovocitos sufren en todas las especies una disminución de actividad de transcripción. Los ovocitos, situados en grandes folículos cavitarios, se subdividen en dos clases según la organización de su cromatina: aquéllos cuya cromatina no está condensada en la periferia del NLB (Nucleolus Like Body) que tienen actividad transcripcional, mientras que los que tienen un anillo de cromatina perinucleolar muy condensado, son inactivos a la transcripción.

En todas las especies, la transcripción cigótica no se activa inmediatamente después de la formación de los pronúcleos del cigoto, sino en un momento que depende de cada especie: al final del estadio de 1 célula en la ratona y coneja o de 2 células en la oveja. El repertorio de estrategias utilizadas en el curso de la transcripción desde ovocito a cigoto se extiende más allá del control y localización de las proteínas, pasando por la regulación diferenciada de la estabilidad de los ARN mensajeros.

Los diferentes seres vivos, en su origen, son unicelulares. La vida, tanto en el hombre como en los animales, comienza en una célula indiferenciada. Las primeras divisiones de esa célula (ovocito fecundado) tienen como finalidad aumentar en número, por lo que cada generación celular es de menor tamaño que la precedente. Estas primeras células se denominan

*totipotentes*, ya que cada una, aún indiferenciada, es capaz de proporcionar la información genética para desarrollar un organismo completo.

Aproximadamente, a la cuarta generación celular se produce la compactación y se inicia la especialización, con células que originarán el nuevo ser y células que formarán la placenta. Cuando se alcanza la fase de blastocisto, las células están claramente distribuidas y el embrión empieza a tener necesidades que no pueden ser satisfechas fuera del útero. El número de células aumenta rápidamente y la masa total también, iniciándose una interacción entre la madre y el embrión mucho más compleja. La madre suministra estimulantes y nutrientes esenciales, y las señales embrionarias hacen que se mantenga el suministro para la supervivencia y el desarrollo del embrión.

Pero **¿qué es el embrión?** Los embriólogos hablan de un huevo segmentado en 2, 4, 8, 16, ... células, de mórula o conjunto de blastómeros. Estas células son totipotentes o multipotentes, según su grado de diferenciación y su capacidad de generar un organismo completo. Los blastómeros segregan el blastocelo y originan el blastocisto. Los blastómeros periféricos forman el trofoectodermo primitivo, y los demás, constituyen la masa celular interna (MCI) o botón embrionario.

La MCI origina el verdadero embrión con los órganos más o menos formados. Cuando la organogénesis del embrión se acaba, se habla entonces de feto (según los anatómicos), que crece y se desarrolla a lo largo de la gestación con una maduración progresiva de las funciones fisiológicas. El trofoectodermo primitivo origina las envolturas embrionarias, amnios y alantoides y, sobre todo, la placenta.

**La biología evolutiva del desarrollo precoz del embrión:** abarca esencialmente al embrión en los estadios de: huevo fecundado, mórula, blastocisto y células totipotentes de la masa celular interna. Es precisamente en estas fases en las que tienen lugar las principales actividades nucleares y celulares.

Supone una aproximación transdisciplinar entre la genética, la embriología, la sistemática y la biología evolutiva. La extraordinaria conservación de los genes del desarrollo, como son los genes HOX, se extiende a los Bilateria: moluscos, vermes, artrópodos, vertebrados (tales como los animales y el hombre), todos poseen conjuntos de genes HOX extremadamente similares entre sí en el número y en la disposición. Resulta paradójico que los genes que originan el cuerpo de un ser humano sean los mismos que los que producen el cuerpo de una mosca; impensable, que procesos tan diferentes como los que intervienen en el desarrollo de estos dos organismos, estén controlados por una misma estructura genética. (Jacob 1997)

Dos grandes categorías de genes del desarrollo han sido identificados por cribado genético en diversas especies. La primera categoría corresponde a reguladores de transcripción

(proteínas, receptores nucleares, esteroides, etc.); la segunda, a las señales intercelulares tales como los factores de crecimiento (como los de la familia de los TGF- $\beta$ ), los factores de transducción o los receptores de membrana. La forma no está codificada, pero existen redes muy antiguas en el plano evolutivo.

Nos encontramos ante un conjunto de interacciones génicas y de sistemas de información que conducen a la puesta en marcha de programas celulares específicos, en el lugar y momento adecuados. En el plano molecular, parece mucho más fácil, actuar sobre la regulación de la expresión de un gen, modificando discretamente su promotor, que cambiar su parte codificada. La pregunta sigue siendo: ¿cómo se puede generar tanta diversidad con los mismos elementos?

La **epigenética**, o influencia del medio en el control de la herencia, ha tenido en el curso de la evolución biológica un papel clave en el desarrollo de los individuos y en su adaptación al medio. La cuestión clave es cómo puede cambiar de actividad un gen y cómo puede ser transmitido el cambio a través de mitosis y meiosis a la descendencia, o lo que es lo mismo como pueden las variaciones del medio influir en la herencia.

La **herencia epigenética** puede definirse como la heredabilidad independiente de la secuencia del ADN. Pero ¿cuáles son los mecanismos moleculares susceptibles de participar? Se han descrito: la metilación de las citosinas del ADN y la acetilación de las histonas. La impronta epigenética paterna o materna puede afectar por metilación de algunos alelos, originando el bloqueo de su función, siendo numerosos los genes que son susceptibles de sufrir esta influencia parental. Todos los sistemas de regulación de la célula pueden verse afectados: hormonas (insulina), factores de crecimiento (IGFII), receptores (R-IGFII), factores de transducción (proteína G), canales iónicos (K<sup>+</sup>) y factores de transcripción (NF $\kappa$ B) entre otros.

Pequeñas variaciones de amplitud y de frecuencia de estímulos cálcicos en el curso de la primera hora que sigue a la activación del ovocito de coneja después de la fecundación, pueden influir de forma positiva o dramática en el desarrollo embrionario. Las consecuencias pueden ser más tardías: duplicación del índice de implantación y de gestación. Los mecanismos moleculares de la herencia epigenética nos aportan nuevas vías de comprensión de los mecanismos de adaptación al medio.

El problema fundamental de la genética del desarrollo es comprender cómo la multitud de células diferentes, tanto física como fisiológica y morfológicamente, que constituyen el organismo, pueden desarrollarse a partir de una misma célula, teniendo todas ellas el mismo genoma. Según la visión actual de la genética, la diferenciación celular es el resultado de la expresión diferencial de los genes, aunque el ADN sea considerado como el portador físico de la herencia y su secuencia sea la misma en todas las células.

Parece que es necesaria la intervención de factores extragenómicos para explicar la expresión diferencial de los genes. Esto significa la existencia de otra herencia, además de la del ADN, aunque éste sea considerado el principal portador de la herencia. Por eso la herencia epigenética podríamos definirla como la herencia independiente de la secuencia del ADN.

La **herencia epigenética en los mamíferos**. Los genes se activan o inactivan en respuesta a cambios, ya sea en el interior de la célula, como son las modificaciones metabólicas, ya sea en el medio exterior, como son los cambios de temperatura, composición del medio, etc. En un organismo pluricelular, el medio de cada célula está formado también por otras células. No es sorprendente que los efectos de las interacciones celulares durante la embriogénesis pasen a menudo por mecanismos moleculares epigenéticos, de forma que estos mecanismos, además de asegurar la transmisión del estado de actividad de los genes durante la división celular, representen el papel de relé, entre el medio y el genoma.

Este doble papel biológico permite adaptar mejor la expresión del genoma a las necesidades actuales determinadas por el medio, pero también permite extender este efecto más allá del ciclo de la vida de la célula e, incluso, de todo organismo pluricelular, haciendo posible la transmisión de la adaptación a la siguiente generación.

La herencia epigenética podría contribuir, al menos a corto plazo, a una mejor adaptación al medio. Podría también contribuir a una canalización de los procesos de desarrollo del individuo, o de la evolución durante generaciones con condiciones cambiantes del medio (Waddington, 1956)

En los **animales con nidación o implantación diferida (diapausa embrionaria)**, el medio exterior es determinante para el establecimiento de la gestación. La implantación coincide con una reanudación de la actividad luteal y podría deberse a sustancias no esteroides de origen luteal. (Flint et al. 1990). La **diapausa embrionaria**, es un fenómeno que se da en muchas especies de mamíferos: marsupiales, edentados, artiodáctilos, insectívoros, roedores, quirópteros, mustélidos, úrsidos y pinnípedos. Constituye una adaptación cronobiológica que sitúa la cubrición y el parto en las estaciones en las que la alimentación permite un máximo rendimiento reproductivo.

Los embriones de todas las especies domésticas son capaces de sintetizar y segregar: hormonas esteroides, prostaglandinas y polipéptidos durante el periodo de preimplantación. Excepto en el conjunto embrionario equino, que migra en los cuernos uterinos, en las demás especies, el inicio de la señal que mantiene el cuerpo lúteo se produce cuando el trofoblasto contacta con los cuernos uterinos, siendo la expansión rápida del trofoblasto, esencial para la liberación de la señal a través de los cuernos uterinos, y para prevenir la luteolisis. El embrión

equino, en cambio, cubre por migración la superficie uterina durante el periodo esencial de mantenimiento luteal. (Betteridge and Mitchell, 1974).

El factor común, asociado con la luteolisis en las especies domésticas, parece que es la pérdida de receptores de progesterona en el epitelio uterino, hecho que implica que, la responsabilidad para mantener el establecimiento de la gestación pasa de tener un control maternal a un control embrionario; y el sistema por el que el embrión de cada especie establece el control, implica los mejores mecanismos para el desarrollo de la placenta y la unión fetoplacentaria.

Los dos constituyentes celulares (trofoblasto y masa celular interna) son indispensables para el desarrollo del embrión. El trofoblasto es responsable de la implantación, siendo la masa celular interna origen de las capas embrionarias, cuya interacción, asociación y desarrollo conduce a la diferenciación de: tejidos, órganos y anejos embrionarios. El estado en el que el blastocisto se implanta sobre el endometrio es muy variable de una especie a otra y no guarda relación con la duración de las fases de contacto celular y de invasión del endometrio.

El útero, receptáculo normal de la gestación, es paradójicamente el único órgano capaz de impedir la implantación.

**El diálogo madre-embrión**, corresponde a las interacciones inmunoendocrinas entre el embrión y la madre. Muchos mensajes intervienen en fases críticas y precisas, como la muerte embrionaria o fetal. La endocrinología comparada de diversas estrategias en los mecanismos de reconocimiento maternal de la gestación, tanto en la especie humana como en numerosas especies animales, pone de manifiesto una asombrosa complejidad de los mecanismos de adaptación a la gestación.

Numerosas hormonas están implicadas: primero, la progesterona, que es indispensable en la gestación, después el balance entre las prostaglandinas luteolítica ( $F_{2\alpha}$ ) y luteotrófica ( $E_2$ ), las hormonas hipofisarias LH y PRL; las hormonas placentarias CG y PL, las hormonas ováricas estradiol y oxitocina (lútea o endometrial, según las especies); los factores embrionarios, como los estrógenos, las prostaglandinas y los interferones (IFN), principalmente el IFN $\tau$ , como señal de reconocimiento de gestación.

La paradoja inmunológica del no rechazo del concepto, debido a su naturaleza de injerto semi-alógrafa, se aborda a través de las diferentes teorías inmunológicas, sucesivas, pero no exclusivas. El control de la tolerancia materno-fetal se basa en numerosos mecanismos celulares y moleculares, que parecen conjuntados para reforzar la inmunosupresión en la interfase trofoblasto-endometrio.

La madre y el concepto se comunican de múltiples formas principalmente desde el inicio del desarrollo embrionario hasta el momento de la implantación y posteriormente durante toda la

gestación. Numerosas hormonas, factores de crecimiento, enzimas, etc., producidas de forma endocrina, paracrina o autocrina, participan y es, a través de sus interacciones, como el organismo sabe que se está iniciando una gestación antes de que la madre sea consciente. La naturaleza de las señales implicadas varía según la especie y el desarrollo del embrión (Espinosa, 1993).

La naturaleza ha utilizado múltiples estrategias, cuyos mecanismos son difícilmente comprensibles y en los mamíferos resulta esencial el medio maternal, siendo el ambiente hormonal uterino fundamental para un buen desarrollo de la gestación. El establecimiento y mantenimiento de una gestación, es la consecuencia de una serie de comunicaciones precisas y controladas, entre la madre (oviductos, útero, ovarios, sistema hipotálamo-hipofisario, sistema inmunológico, estado psicológico y nutricional, etc.) y el concepto (embrión y a sus anejos, en los que el trofoblasto resulta esencial como precursor de la placenta), en momentos críticos de la gestación.

Cuando el embrión se implanta la placenta minimiza los efectos del reconocimiento maternal, bloqueando las células NK (Natural Killer) antipaternales y su acción citotóxica específica; además se segregan varios factores que bloquean la diferenciación de los linfocitos en células citotóxicas y que son también capaces de disminuir la acción lítica de dichas células.

El objetivo de la gestación es para el concepto, desarrollarse hasta un nivel en el que la supervivencia fuera del útero sea posible, pero al ser la unidad feto-placentaria un producto tanto de los genes paternos como maternos, existe potencialmente un riesgo desde la concepción al parto, de ser un objetivo del sistema inmune. Cómo sobrevive el concepto en un útero inmunocompetente es un misterio de histocompatibilidad.

La evolución de los mamíferos es el resultado de una múltiple selección de hechos que favorecen a las especies que retienen los embriones en el interior de la madre, durante periodos que dependen de la duración de la gestación. La capacidad de retención embrionaria proporciona a los mamíferos ventajas frente a la predación y a los cambios extremos en el medio, en comparación con sus homólogos ovíparos.

Las especies vivíparas han desarrollado varios mecanismos: de control en el transporte de los huevos (oviposición inhibida); de intercambio de productos (gases, nutrientes y residuos); de relación entre la madre y el embrión-feto (placenta funcional); y de protección para el desarrollo del embrión frente a los mecanismos maternos de inmunorreconocimiento.

En la mayoría de las especies domésticas, el éxito del desarrollo embrionario se basa en la utilización del cuerpo lúteo como órgano endocrino, cuyo mantenimiento durante las primeras fases de la gestación está relacionado con el Reconocimiento Maternal de la Gestación (Espinosa, 1999). El establecimiento de la gestación implica un continuo diálogo entre el

embrión y el medio materno, en el que la prolongación funcional del cuerpo lúteo es uno de los mayores acontecimientos. (Geisert, et al., 1992).

Aunque es evidente que la madre enseguida sabe que un embrión en estado de división está dentro de su tracto reproductivo, y reacciona a su presencia, sus precoces respuestas no parecen ser esenciales para la continuidad de la gestación. (O'Neill, 1992). La transferencia de embriones a hembras no cubiertas puede lograrse satisfactoriamente en vacas, 2 semanas después de la concepción, siempre que la receptora esté adecuadamente sincronizada con la donante. Existe un momento, en todas las especies, en el que la presencia del *conceptus* es necesaria para mantener el útero en un continuo estado receptivo.

El establecimiento de la gestación implica interacciones entre dos sistemas interdependientes definidos como el *conceptus* (embrión y sus membranas) y el útero. La naturaleza crítica del periodo de unión y la necesidad de sincronía entre el embrión y el útero, enfatiza la importancia entre el medio uterino y las señales del embrión, en el reconocimiento de la gestación. (Thatcher et al., 1984).

El útero y el embrión son muy dinámicos, siendo necesaria una sincronía entre ambos, ya que la demanda embrionaria en cada momento es esencialmente cualitativa. (Harney et al., 1990). El éxito de una gestación dependerá de los acontecimientos que ocurran en la "interfase" embrión-madre.

Aunque la progresión de un cigoto desde una célula hasta un blastocisto multicelular, y el desarrollo de la masa celular interna en embrión-feto, son procesos en los que se pueden hacer comparaciones entre las especies, los caminos para formar una placenta madura son desconcertantemente diversos. Esta variabilidad en la estructura placentaria ha sido siempre una fuente de confusión en la evolución biológica. ¿Por qué un órgano aparentemente no expuesto a la presión externa y tan esencial para el éxito reproductivo presenta tal diversidad? Parece como si la evolución de la placenta de los mamíferos haya sido el resultado de importantes conflictos genéticos entre la madre y el desarrollo de la camada (Espinosa, 1994).

La implantación del embrión en la pared uterina es un perfeccionamiento lógico de la viviparidad (Amoroso 1981). La implantación implica una sincronización precisa entre el estado de desarrollo del blastocisto y la receptividad uterina al comienzo del proceso.

### **Reconocimiento maternal e inmunidad**

El objetivo de la gestación es para el concepto, desarrollarse hasta un nivel en el que la supervivencia fuera del útero sea posible, pero al ser la unidad feto-placentaria un producto tanto de los genes paternos como maternos, existe potencialmente un riesgo desde la concepción al parto de ser un objetivo del sistema inmune. Las células del trofoblasto pueden



no expresar un normal complemento de antígenos de histocompatibilidad en su superficie, minimizando la incompatibilidad celular y reduciendo la presentación de los antígenos paternos frente a las células maternas.

El concepto no es un parásito multicelular, pero como un parásito ha sido obligado a perfeccionar mecanismos que minimicen las confrontaciones con un potencial sistema inmune hostil. Estos mecanismos deben ser locales y no comprometer los sistemas de defensa del huésped.

**Desde el punto de vista inmunológico**, el embrión es un extraño al organismo materno, debido a que la mitad del patrimonio genético es paterno. En transferencia de embriones se obtienen porcentajes normales de gestación con embriones totalmente extraños para la madre, tanto de la misma especie (alógenos) como de distinta (xenogénicos) como ocurre con la gestación en yegua de un embrión de cebra. En cambio, después del parto, no aceptará ningún injerto tisular del recién nacido (el sistema inmunitario lo considera extraño) aunque lo haya aceptado durante toda la gestación.

Ni el espermatozoide, ni el ovocito, ni el huevo fecundado, expresan antígenos de compatibilidad, lo que no impedirá que el huevo libre, en el oviducto y en el útero sea el blanco de las células naturales eliminadoras maternas (NK o Natural Killers).

La barrera "especie" puede suprimirse si la placenta es de la misma especie que la madre, y así, asociando un trofoblasto ovino a un botón embrionario caprino la gestación puede llegar a término si tiene lugar en la oveja.

La hipótesis inmunitaria se basa en supuestos inmunológicos. En los équidos, si se transfiere un blastocisto de asno x asno a una yegua, hay siempre rechazo del embrión; en cambio, el cruce de una yegua con un asno da un mulo, siendo la placenta pequeña e infiltrada de linfocitos; e igualmente, la gestación burra x caballo, que da el burdégano, tiene una placenta pequeña e infiltrada, y en ambos casos el producto sobrevive (Espinosa, 2017).

En estos casos, como en las combinaciones abortivas, hay un fuerte infiltrado linfocitario de la placenta a nivel de los cálices endometriales pero no hay rechazo; en cambio, en la transferencia de embriones asno x asno a yegua, hay infiltrado linfocitario tanto en el embrión como en la placenta, no hay formación de cálices endometriales (no crecen las vellosidades coriales) y no hay unión a la mucosa uterina; pero si la yegua ha sido inmunizada contra un asno, hay crecimiento de vellosidades coriales, unión del útero y la gestación se produce normalmente.

Todos los embriones o, de forma más general, todos los productos de la concepción (embrión y anejos) son portadores de antígenos paternos y deberían ser rechazados por la madre, ya



que el útero no es un lugar desprovisto de actividad inmunitaria. (Watson y Zanecosky, 1990). La forma en que estos antígenos se expresan y las modalidades de respuesta materna, condicionan el mantenimiento del embrión en el útero. Un blastocisto, a pesar de que las células NK (Natural Killers) lo reconozcan y se unan a él, es intrínsecamente resistente a la lisis; rápidamente aparece, en el suero de las hembras gestantes, el factor precoz de gestación con actividad inmunosupresora, que será el resultado de la interacción del huevo, el oviducto y el ovario.

La delimitación del origen del individuo humano en su dimensión personal; vale tanto para el proceso filogenético (aparición de los primeros humanos en el proceso de hominización, que debió durar muchos miles de años), como para el proceso ontogenético (inicio en el desarrollo del embrión, que puede durar algunas semanas).

Es en la implantación cuando podemos decir que se dan las condiciones mínimas indispensables para asegurar la posibilidad de crecimiento y desarrollo del embrión. Al final de la semana 8ª, el tubo neural está claramente diferenciado y, a partir de este momento, el embrión se denomina feto.

### **Reconocimiento maternal y mortalidad embrionaria**

Una mortalidad prenatal importante se presenta en todos los mamíferos. La mayoría de estas pérdidas se presentan antes o durante la implantación. En la vaca, las pérdidas embrionarias son relativamente altas, presentándose principalmente en las tres primeras semanas de la gestación.

En ganado vacuno el establecimiento definitivo (con éxito) de la gestación depende de un fino balance entre el desarrollo del mecanismo luteolítico de la madre y la producción por el concepto del interferón trofoblástico antiluteolítico. Problemas en este balance originan pérdidas embrionarias, que siguen siendo la mayor causa de pérdida reproductiva, con un 28% en vacuno de leche hasta el día 25 post-cubrición.

### **Bibliografía**

- Amoroso, E.C. Viviparity, In: Glasser S. R., Bullock D.W. (Eds) Cellular and molecular aspects of implantation, Plenum Press, New York: 1981, 3-25
- Betteridge, K.J. and Mitchel, D. Direct evidence of retention of unfertilized ova in the oviduct of the mare. J. Reprod. Fertil. 39: 1974, 145-148.
- Dziuk, P.J.: Embryonic development and fetal growth. Anim. Reprod. Sci.: 28, 1992, 299-308.
- Espinosa, E.: Fisiopatología de las relaciones entre la madre y el complejo embrionario-fetal. 5º Symp. Int. Reprod. Anim, Vol. I: 1993, 34-73.

- Espinosa, E.: Reconocimiento maternal de la gestación. Proceedings of the 7th Int. Meeting on Anim. Reprod.: 1994, 1-15.
- Espinosa, E.: Biotecnologías embrionarias aplicadas a la reproducción en la hembra. An. Real. Acad. Doct. Vol 2: 2017, 144-163.
- Flint, A.P.F., Sheldrick, E.L., Mc Cann, T.J., Jones, D.S.C.: Luteal oxytocin: characteristics and control of synchronous episodes of oxytocin and PGF<sub>2</sub> $\alpha$  secretion at luteolysis in ruminants. Domest. Anim. Endocrinol.: 7, 111-124. 1990.
- Flint, A.P.F., Hearn, J.P., Michael, A.E. The maternal recognition of pregnancy in mammals. Journal of Zoology, 221: 2, 1990, 327-341.
- Geisert, R.D., Morgan, G.L., Short, E.C., Zavy, M.T. Endocrine events associated with endometrial function and conceptus development in cattle. Reprod. Fertil. and Devolp., 1992, 4, 301-305.
- Geisert, R.D., Morgan, G.L., Short, E.C., Zavy, M.T.: Endocrine events associated with endometrial function and conceptus development in cattle. Reprod. Fertil. and Devolp., 4, 301-305. 1992.
- Godkin, J.D., Bazer, F.W., Thatcher, W.W. and Roberts, R.M. Proteins released by cultured day 15-16 conceptuses prolong luteal maintenance when introduced into the uterine lumen of cyclic ewes. J. Reprod. Fertil.: (1984), 71: 57-64.
- Harney, J.P., Mirando, M.A., Smith L.C. and Bazer, F.W. Retinol-binding proteins: A mayor secretory product of the pig conceptus. Biol. Reprod. 42: 1990, 523-532.
- O'Neill, C.: Embryo-derived platelet activating factor. Reprod. Fertil. Dev. 4, 283-288. 1992.
- Thatcher, W.W., Bartol, F.K., Knickerbocker, J.J., Curl, J.S., Wolfenson, D.: Maternal recognition of pregnancy in cattle J. Dairy Sci. 67: 1984, 2797-2811.
- Thatcher, W.W., Wolfenson, D., Curl, J.S., Rico, L.E., Knickerbocker, J.J., Bazer, F.W., Drost, M. Prostaglandin dynamics associated with development of the bovine conceptus. Anim. Reprod. Sci., 1984, 7, 149-176.
- Waddington, C.H., 1956, Principles of development. Allen and Unwin. London.
- Watson, E.D. and Zanecosky, H.G. Inmune function of mononuclear cells isolated from the endometrium of the cow. Proceedings of the 3<sup>rd</sup> International Ruminant Reproduction Symposium. Nice. 1990, Abs 25.
- Wegman, T.G. Maternal T cells promote placental growth and prevent spontaneous abortion. Immunol. Letters, 1988, 17, 297-302.