

ENFERMEDADES ALÉRGICAS EN EL EMBARAZO

Editor Invitado: Dr. Daniel F. Colodenco

Coordinadora: Dra. Gabriela Rosenberg

Aspectos inmunológicos del embarazo normal

Immunological Aspects of normal pregnancy

Arón Gutiérrez*, Rosario María Donato**, Adrián Darío Mindlin***

*Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Tucumán. **Alergóloga. Centro Materno Infantil de San Isidro. UBA. ***Ex Residente del Servicio de Inmunología del Hospital "Carlos G. Durand".

Correspondencia: Arón Gutiérrez, aronguti@hotmail.com

ARCHIVOS DE ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA 2006;37(3):92-95

Resumen

Durante el embarazo humano, el sistema inmune materno sufre modificaciones en su funcionamiento habitual para permitir la aceptación del feto que van más allá de un simple no rechazo. Mecanismos tales como la expresión, por las células del trofoblasto extravascular, de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad no clásicas, Clase I, HLA-G, y la expresión preferencial de un perfil citoquínico Th2 a nivel de la interfase materno-fetal, entre otros cambios, estarían también involucrados en la adecuada progresión del embarazo normal.

Palabras clave: embarazo, inmunidad, HLA-G, perfil Th2.

Abstract

In human pregnancy, the mother's immune system undergoes several modifications in its normal functioning, in order to allow fetus acceptance that are more than a simple not rejection of it. Mechanisms such as extravascular trophoblast cells expression of "non classic" Major Histocompatibility Complex Molecules, Class I HLA - G, and the preferential expression of a TH2 cytokine profile at the maternal fetal interface, among other changes, are involved in the adequate progression of normal pregnancy.

Key words: pregnancy, immunity, HLA-G, Th2 profile.

Introducción

En algún momento de la evolución, quizás en la necesidad de proteger a su progenie hasta la maduración biológica completa, los mamíferos desarrollaron mecanismos que les permitían criar a su descendencia en el interior de sus propios organismos. Dentro de estos mecanismos "adaptativos", el sistema inmune del progenitor receptor (madre) tuvo que aprender a tolerar la presencia de gran cantidad de antígenos extraños presentes en el nuevo ser,

provenientes del padre, sin montar una respuesta inmunológica que terminara rechazándolo.

El sistema inmune de los mamíferos se ve así obligado a trabajar bajo una doble responsabilidad: por un lado, la presión de defenderse de los patógenos externos (bacterias, virus, parásitos, etc.); y al mismo tiempo, proteger al feto de ser rechazado por él.

El embarazo humano constituye, entonces, una situación inmunológica única, en la cual el feto, semiallogénico, evita ser rechazado inmunológicamente por la madre.

Interfase materno-fetal

Los roedores y los primates más evolucionados presentan placentas hemocoriales en las cuales los tejidos fetales se encuentran bañados por sangre materna. Las células del trofoblasto fetal, las cuales están en contacto directo con las células inmunes maternas, jugarían un rol importante en la tolerancia al producto. Las células trofoblásticas son células epiteliales especializadas de diferentes tipos, según su estadio de diferenciación y localización en la interfase materno-fetal. Las vellosidades flotantes están compuestas por dos capas trofoblásticas, una interna de células "madre" mononucleadas del citotrofoblasto y una capa externa de sincitiotrofoblasto, resultante de la diferenciación y fusión celular del citotrofoblasto en el sincitio (Figura 1).

El sincitiotrofoblasto cubre la totalidad de la superficie de la vellosidad y está en contacto directo con la sangre materna en el espacio intervelloroso. Estas células, debido a su localización específica, son claves en el intercambio de gases y nutrientes entre la madre y el producto, y asimismo en la tolerancia periférica. Algunas células del citotrofoblasto, en sitios específicos de la vellosidad, pueden sufrir una segunda diferenciación abandonando la membrana basal de la vellosidad, proliferando y agregándose a la columna de anclaje de la misma en la pared uterina. Este tejido trofoblástico, extravelloroso, invasor, comprende una población heterogénea de células trofoblásticas, gigantes, multinucleadas, placentares, que invaden las arterias espirales uterinas y adoptan un fenotipo vascular con expresión de marcadores de superficie endoteliales. Paralelo a la invasión trofoblástica, el endo-

metrio uterino se decidualiza y es infiltrado por un gran número de células inmunes maternas, particularmente abundantes en el sitio de implantación de la decidua basal, que están en íntimo contacto con el trofoblasto extravelloroso invasor. Dentro de estas células del sistema inmune materno, las *natural killer* (NK) constituyen hasta el 70% de la población leucocitaria decidual, en el primer trimestre.

Los mecanismos de tolerancia inmunológica asociados a esta interfase materno-fetal son diversos, entre ellos:

1. La expresión por las células del trofoblasto extravelloroso, de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) no clásicas, Clase I, HLA-G, que regularían la inhibición de la respuesta de las células NK maternas.
2. La secreción local de factores solubles, incluyendo hormonas y citoquinas con un perfil Th2, con expresión de interleuquinas (IL) 4, IL-6, IL-10 y factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), fenotípicamente inmunosupresor.¹

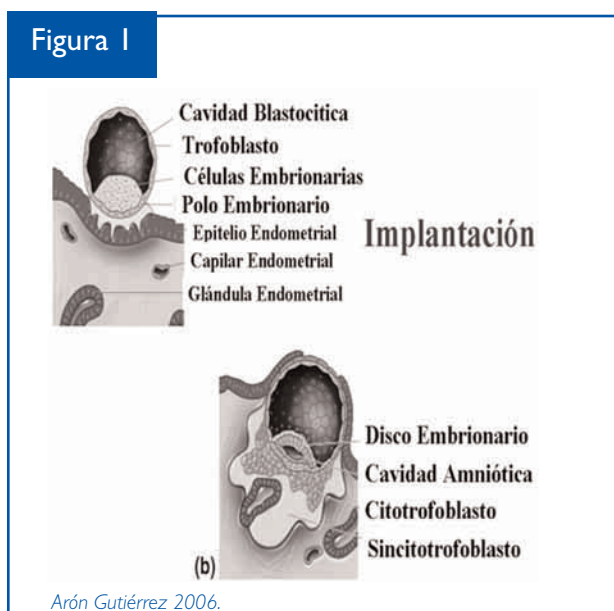
Expresión de moléculas HLA no clásicas

Las moléculas del CMH HLA Clase I (HLA-A, HLA-B, HLA-C), normalmente expresadas por todas las células nucleadas de nuestro organismo,² que participan en el reconocimiento entre lo propio y lo no propio³ y responsables, junto con las moléculas del CMH Clase II (HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP), de los rechazos a los aloinjertos,⁴ se encuentran a nivel placentario en muy baja expresión y son reemplazadas por moléculas "no clásicas" CMH HLA Clase I HLA-G.⁵

Estas moléculas son identificadas en todo el trofoblasto extravelloroso, incluyendo las columnas del citotrofoblasto, trofoblasto intersticial, endovascular y células gigantes del lecho placentario.

Las células del corion expresan exclusivamente HLA-G (no expresan HLA-A, -B o -C). Este HLA-G tiene un polimorfismo limitado a diferencia de las moléculas HLA I "clásicas", y esta naturaleza limitada y conservada es lo que permite la tolerancia del aloinjerto fetal.⁶

La ausencia de Ag del CMH, HLA Clase I "clásicos" o Clase II impide la presentación antigénica a los linfocitos T (LT) y las respuestas inmunes celulares LT citotóxicas. La expresión diferencial de genes Clase I (CI) "no clásicos" sugiere, también, una regulación específica tisular correlacionada con la resistencia de NK que están íntimamente relacionadas con las células del trofoblasto que invaden el útero. El HLA-G presenta péptidos que específicamente activan receptores inhibidores de NK (KIR). Éstos son miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas. Los péptidos del HLA-G son reconocidos por el KIR y la capacidad citotóxica NK es inhibida (Figura 2).⁷



El reconocimiento del HLA-G por KIR también podría ser un mecanismo por el cual las células NK controlarían cuándo el trofoblasto crece o cuándo es rechazado. La expresión de antígenos HLA CI G, por estas células del trofoblasto, incrementa la posibilidad de que las células NK maternas puedan reconocer y responder a las células fetales trofoblásticas. Así, la interacción materno-fetal, y por ende el éxito del proceso reproductivo, podrían depender de un sistema aloinmune de reconocimiento de NK.⁸

Secreción local de factores solubles, con perfil Th2, fenotípicamente inmunosupresor

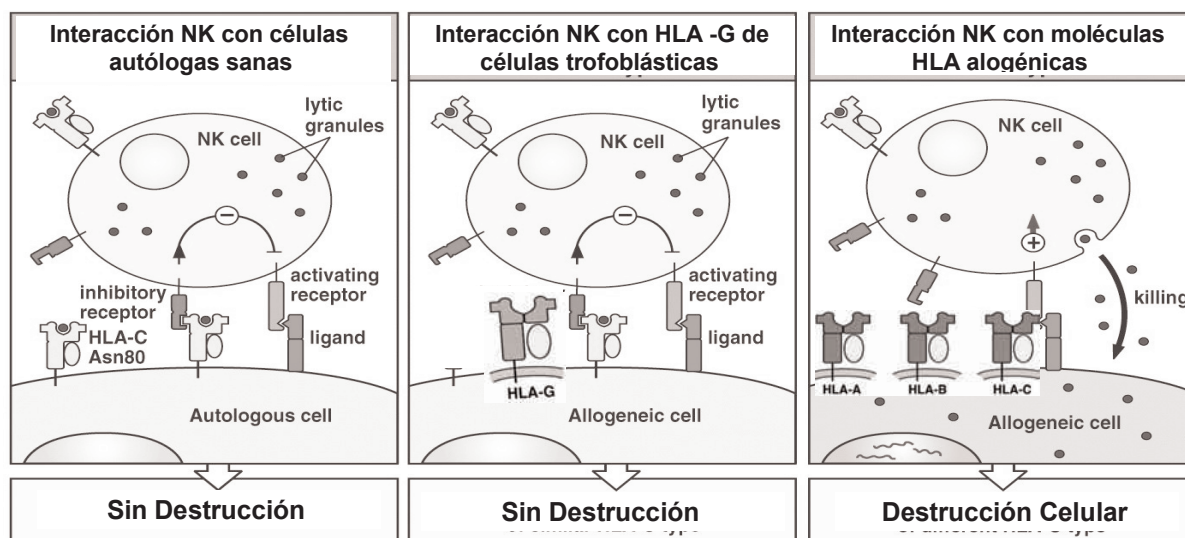
Las citoquinas tienen un rol complejo en la tolerancia inmunológica del embarazo.⁹ Como vimos, las células trofoblásticas son resistentes a la lisis por los LT citotóxicos, células NK y a la ADCC (citotoxicidad dependiente de anticuerpos). Sin embargo, sí son susceptibles a aquellas células NK que expresan LAK (NK activadas por linfoquinas). Para poder evitar esta activación de LAK, es necesario un cambio en el perfil citoquínico a nivel de la interfase materno-fetal, hacia la expresión y aumento de citoquinas de tipo Th2 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10) (Figura 3).

Por otro lado, el trofoblasto fetal expresa receptores de baja afinidad para las citoquinas relacionadas a un perfil Th1 tales como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), el interferón gamma (INF- γ) y la IL-2. La IL-2 induce la actividad NK y la secreción de TNF por las ellas. El TNF- α junto con el INF- γ inhiben el desarrollo em-

briónico fetal y la proliferación del trofoblasto. El TNF- α media la muerte apoptótica del trofoblasto.¹⁰ Se ha demostrado que el INF- γ disminuye el crecimiento trofoblástico e inhibe la secreción del factor estimulador de colonias granulocíticas macrófagicas (GM-CSF). El GM-CSF aumenta a niveles muy altos durante la gestación, probablemente estimulado por factores hormonales (progesterona), para facilitar el desarrollo y crecimiento de la placenta. Un perfil citoquínico Th2 local y sistémico regula la correcta evolución del desarrollo placentario y fetal¹¹ que, en un medioambiente inmunológico "normal", llevaría a la muerte del producto.¹² Así, el TGF- β_2 es un antagonista competitivo sobre IL-2, evitando principalmente la diferenciación de LT hacia Th1. La IL-4 media las respuestas inhibitorias de diferenciación de LT hacia Th1 en favor de Th2 y disminuye la expresión de INF- γ . Las infecciones del tracto vaginal en embarazadas, por patógenos tales como *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, y *Trichomonas vaginalis*, se relacionan con un gran número de procesos abortivos y hasta un 40% de nacimientos prematuros, principalmente por la activación de perfiles Th1 y aumentos de INF- γ .

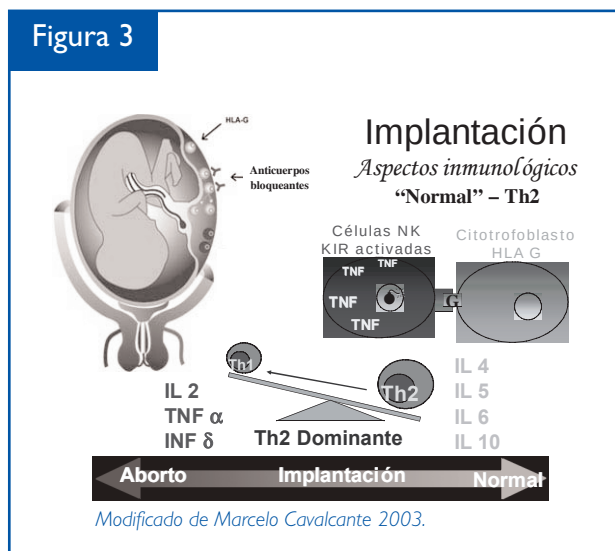
Existen evidencias de que un adecuado perfil Th2 favorece la aparición de anticuerpos maternos, antipaternos, dirigidos contra algunos antígenos HLA fetales, como una respuesta aloinmune tolerante, que generaría anticuerpos "protectores" para evitar la destrucción de antígenos trofoblásticos o como una red anti-idiotipo, para proteger al feto de una reacción inmune mediada por células.

Figura 2



Garland Science 2005.

Figura 3



Conclusión

El embarazo normal dependería, entonces, de un reconocimiento por parte de la madre de los antígenos paternos¹³ incorporados en el producto, y no en el ocultamiento de éstos al sistema inmune.

Tanto las respuestas celulares como humorales tienden a amortiguar sus procesos, para permitir la anidación del feto semiallogénico en la pared uterina, lo que implica que la madre debe conocer y montar una respuesta inmune apropiada frente a la herencia paterna, sin la cual el embarazo no progresaría.

La expresión del CMH CI no clásicas HLA-G¹⁴ y la producción de anticuerpos "facilitantes"¹⁵ capaces de bloquear antígenos paternos hacen del útero un sitio inmunológicamente privilegiado para el desarrollo fetal.

Esta desviación inmunológica, al no ser solo local, puede tener implicaciones sistémicas en las madres, haciéndolas más susceptibles a procesos infecciosos, autoinmunes y/o alérgicos, sobre todo si existen factores predisponentes, previos, a ellos.

Si bien existen numerosos mecanismos más, tanto celulares como humorales, involucrados en la tolerancia inmunológica materno fetal, los aquí expuestos representan aquellos más conocidos y estudiados, y una simplificación de procesos tales como el balance Th1/Th2, para quitar complejidad y ganar en esquematización de con-

ceptos inmunológicos, esenciales para la comprensión de la maravillosa adaptación materna a un virtual trasplante de antígenos extraños a ella.

Referencias

1. Lin H, Mossman TR, Guilbert L, Tuntipipat S, Wegmann TG. Synthesis of T helper 2-type cytokines at the feto-maternal interface. *J Immunol* 1993;151:4562-73.
2. Abbas A, Lichtman A, Pober J. Cellular and molecular immunology, 4 edition, chapter 10. W.B. Saunders Company, 2000.
3. Stites DP. Inmunología básica y clínica. Editorial El Manual Moderno, México DF.
4. Roitt I. Essential immunology. Blackwell Scientific Publications, Oxford.
5. Kovats S, Main EK, Librach C, Stubblebine M, Fisher SJ, DeMars R. A class I antigen, HLA-G, expressed in human trophoblasts. *Science* 1990;13:220-3.
6. Hunt J, Fishback J, Andrews G, Wood G. Expression of class I HLA genes by trophoblast cells. Analysis by in situ hybridization. *J Immunol* 1998;140:1293-9.
7. Sacks G, Sargent I, Redman C.: An Innate View of Human Pregnancy. *Immunology Today* 1999;20(3):114-118.
8. King A, Wai Loke Y, Chauat G. NK Cells and Reproduction. *Immunology Today* 1997;18(2):64-66.
9. Marzi M, Vigano A, Trabbattoni D, Villa ML, et al. Characterization of type 1 and 2 cytokine production profile in physiologic and pathologic human pregnancy. *Clin Exp Immunol* 1996;106:127-33.
10. Rukavina D, Podak E. Abundant Perforin Expression at the Maternal-Fetal Interface: Guarding the Semiallogenic Transplant? *Immunology Today* 2000;21(4):160-163.
11. Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a Th2 phenomenon? *Immunol Today* 1993;14(7):353-6.
12. Raghupathy R. Th1-type immunity is incompatible with successful pregnancy. *Immunol Today* 1997;18:478-82.
13. Tafuri A, Alferink J, Moller P, Hammerling GJ, Arnold B. T cell awareness of paternal alloantigens during pregnancy. *Science* 1995;270:630-632.
14. Carosella E, Rouas -Freiss N, Paul P, Dausset J.: HLA-G: A Tolerance Molecule From de MHC. *Immunology Today* 1999; 20(2) 60-62.
15. Magni R. Inmunología e immunoquímica. Fundamentos. Editorial Médica Panamericana, Quinta Edición.