



## Mecanismos inmunológicos involucrados en el embarazo

María Guadalupe Rico-Rosillo,\* Gloria Bertha Vega-Robledo\*\*

### RESUMEN

El embarazo evoluciona gracias a mecanismos que favorecen la implantación del embrión y permiten su desarrollo durante toda la gestación. Estos mecanismos involucran a las células inmunitarias participantes en la regulación de la respuesta y la tolerancia inmunitaria, así como a la protección conferida por citocinas Th2 y por moléculas expresadas en las células del trofoblasto. Lo anterior se logra gracias a la participación conjunta de factores locales expresados en la interfase materno-fetal; entre otros, el HLA-G, que inhibe la citotoxicidad de los linfocitos agresores e induce la apoptosis de células CD8 activadas; el factor de crecimiento transformante beta, que induce tolerancia, y los linfocitos agresores uterinos, que son funcionalmente diferentes de los periféricos. Participan, además, moléculas circulantes como la progesterona y la glicodelina, que son importantes reguladores de la respuesta inmunitaria. Desde el punto de vista inmunológico convencional, el embarazo es una condición inmunológica única, en donde el feto, semiallogénico, evita ser rechazado inmunológicamente por la madre, al parecer por inducir más una tolerancia que una sensibilización.

**Palabras clave:** embarazo, células de la decidua, progesterona, interfase materno-fetal, células NK, HLA-G.

### ABSTRACT

Pregnancy progresses through mechanisms that allow the embryo implantation and its development during gestation. Those mechanisms involve the immune cells that participate in the regulation of immune tolerance and response, as well as the protection conferred by Th2 cytokines and molecules expressed on trophoblast cells. Local factors expressed in the fetal interface as HLA-G, which inhibits the cytotoxicity of uterine natural killer cells and induces apoptosis of activated CD8 cells; transforming growth factor-beta, that induces tolerance, and uterine natural killer cells that are functionally different to the peripheral, as well as circulating progesterone and the glycodefine molecules that are important regulators of the immune response, also intervene in the process. From the conventional immunological point of view, pregnancy is a unique immune condition in which the fetus, semiallogenic, avoids being rejected immunologically by the mother, apparently by inducing a tolerance more than a sensitization.

**Key words:** Pregnancy, decidual cells, progesterone, maternal-fetal interface, NK cells, HLA-G.

### RÉSUMÉ

La grossesse progresse grâce à des mécanismes qui favorisent l'implantation d'embryons et le développement de permis pendant toute la gestation. Ces mécanismes impliquent des cellules immunitaires impliquées dans la régulation de la réponse immunitaire et de la tolérance, ainsi que la protection conférée par les cytokines Th2 et des molécules exprimées sur les cellules trophoblastiques. Ce résultat est obtenu grâce à la participation conjointe des facteurs locaux exprimées lors de la materno-fœtale, entre autres, de HLA-G, qui inhibe la cytotoxicité des cellules tueuses naturelles et induit l'apoptose des cellules CD8 activées utérines, le facteur de croissance beta transformer, induire une tolérance, et l'utérus cellules tueuses naturelles, qui sont fonctionnellement différent de périphérique. Les participants ont également molécules circulantes comme la progestérone et glycodefine, qui sont d'importants régulateurs de la réponse immunitaire. Du point de vue du système immunitaire classique, la grossesse est une situation unique où le immunologique semiallogenic fœtus, d'éviter le rejet immunitaire de la mère, apparemment par induction d'une tolérance plus ou de sensibilisation.

**Mots-clés:** grossesse, les cellules déciduales, la progestérone, l'interface materno-fœtale, les cellules NK, de HLA-G.

### RESUMO

A gravidez avança através de mecanismos que promovam a implantação do embrião eo desenvolvimento autorização ao longo da gestação. Estes mecanismos envolvem células imunes envolvidos na regulação da resposta imunitária e da tolerância, bem como a proteção conferida por citocinas Th2 e moléculas expressas em células trofoblásticas. Isto é conseguido através da participação conjunta de fatores locais, expressas na materno-fetal, entre outros, HLA-G, que inibe a citotoxicidade das células natural killer e induz a apoptose de células CD8 ativadas uterinas, o fator de crescimento transformador beta, induzindo tolerância, e uterinas células assassinas naturais, os quais são funcionalmente diferentes a partir de periférica. Participantes também moléculas circulantes, tais como progesterona e glycodefine, que são reguladores importantes da resposta imunitária. Do ponto de vista imunológico convencional, a gravidez é uma condição única imunológica em que o semiallogenic feto, evitar a rejeição imunológica pela mãe, aparentemente através da indução de mais de uma tolerância ou sensibilização.

**Palavras-chave:** gravidez, as células deciduais, a progesterona, maternal-fetal interface, as células NK, HLA-G.

La interfase materno-fetal está formada por el trofoblasto fetal que expresa moléculas como IL-10, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), ligando de Fas (Fas-L) y por la decidua materna, que es un sitio inmunológicamente privilegiado no por barreras anatómicas sino por inhibición funcional. Está poblada por una variedad de tipos celulares, que incluyen leucocitos, células del estroma y células madre mesenquimatosas. Las células del trofoblasto en contacto directo con el epitelio del útero reciben el nombre de sincitio-trofoblasto; las células mononucleadas restantes del trofoblasto corresponden al citotrofoblasto.<sup>1</sup> Las células del trofoblasto extraveloso tienen contacto con las células de la decidua pero también con todas las células inmunológicas maternas.<sup>2</sup> En el embarazo normal existen células del sistema inmunológico innato (SI Innato) en la interfase materno-fetal. Estas células son necesarias para el embarazo y para que haya una implantación exitosa. Sin embargo, una infiltración elevada de leucocitos puede originar complicaciones en el embarazo, parto prematuro o pre-eclampsia.<sup>3</sup>

La placenta es la única estructura que proporciona una interfase de sangre materna con el feto, para intercambio de gases, nutrientes y desechos. Durante la interfase materno-fetal hay varios mecanismos de tolerancia inmunológica; entre otros: moléculas HLA-G en las células del trofoblasto, síntesis de factores reguladores como citocinas y hormonas, el equilibrio de citocinas Th1 Th2, mecanismos de apoptosis, producción del factor transformante de crecimiento beta (TGF- $\alpha$ ) con un fenotipo inmunosupresor, células T reguladoras. Todos los mecanismos involucrados en la tolerancia materno fetal se relacionan entre sí y se complementan para llevar a buen término el embarazo.<sup>4</sup>

### Expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad

El complejo mayor de histocompatibilidad (CMH o HLA) es una región de genes muy polimórficos cuyos productos se expresan en la superficie de varias células. Hay dos tipos de productos genéticos del complejo mayor de histocompatibilidad, llamados moléculas de clase I y clase II. Las moléculas de clase I son: HLA-A, B, C (antígenos clásicos de clase I) y HLA-E, F, G, H (antígenos no clásicos).<sup>5</sup> Las moléculas HLA-A, B y C son altamente polimórficas, se expresan en todas las células nucleadas del sistema inmunológico, y pueden interactuar con las de clase II (HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP) en la respuesta de células T, responsables del rechazo del trasplante de tejidos. Las moléculas no clásicas interactúan, principalmente, con las células *natural killer* (NK). Las moléculas clásicas de las clases I y II no se expresan en la placenta (trofoblasto extraveloso) y son sustituidas por una inusual y única combinación de moléculas de clase I, no clásicas: E, F y G, y en menor frecuencia la clásica HLA-C.<sup>5</sup> Esto ocasiona que el trofoblasto no sea atacado por linfocitos TCD4+ y CD8+ maternos capaces de reconocer los alelos paternos y tampoco por células NK que destruyen células que no expresan CMH-I en su superficie. El HLA-C está en las células del trofoblasto y es regulado por el interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), que es altamente polimórfico y desde el punto de vista del alorreconocimiento es la molécula del CMH materno. El HLA-C es el isotipo de la clase I que más participación tiene en la regulación inhibitoria de células NK que evita la lisis celular. Estos antígenos permiten el contacto entre el trofoblasto y las células NK. En las células del sincitiotrofoblasto no se expresan los antígenos de clase I en las membranas, sólo se encuentra la forma soluble de HLA-G.<sup>6</sup> El HLA-E es un ligando de un receptor inhibitorio de citotoxicidad de las células NK llamado CD94/NKG2A, así como de un receptor activador denominado CD94/NKG2C, la interacción entre ellos puede modular la respuesta citotóxica de las células NK.

El HLA-G aparece desde que el óvulo fecundado se implanta en la pared uterina; es el HLA que más se expresa en el trofoblasto. La distribución de HLA-G es limitada; se expresa en el timo, el ojo y la placenta pero sobre todo en el citotrofoblasto extraveloso que invade el tejido decidual, en el trofoblasto intersticial, en las células endoteliales de los vasos fetales y en las arterias espirales maternas. Tiene un polimorfismo limitado y conservado, situación

\* División de Investigación.

\*\* Departamento de Medicina Experimental.  
Facultad de Medicina, UNAM. México, DF.

Correspondencia: Dra. María Guadalupe Rico Rosillo. División de Investigación, Facultad de Medicina, UNAM. Correo electrónico: gricor12@yahoo.com.mx

Recibido: 28 de noviembre 2011. Aceptado: 19 de abril 2012.

Este artículo debe citarse como: Rico-Rosillo MG, Vega-Robledo GB. Mecanismos inmunológicos involucrados en el embarazo. Ginecol Obstet Mex 2012;80(5):332-340.

que le permite tolerar el aloinjerto fetal y participar de manera importante en la inmunidad innata y adaptativa. Las propiedades tolerogénicas del HLA-G le permiten participar como una molécula inmunomoduladora en las fases tempranas de la concepción, protegiendo al feto del sistema inmunológico materno.<sup>7</sup> El HLA-G contribuye a modular la inmunidad local de la placenta durante el embarazo; es una molécula supresora que puede ser reconocida por células CD8, induce apoptosis de las células T CD8+ activadas y modula la proliferación de las células T CD4+, interactúa con macrófagos y con células NK uterinas (NKu) de la decidua. Sus péptidos activan a los receptores de inhibidores de la actividad citotóxica de NK (KIR2DL4). Modula la inmunidad innata uniéndose a receptores de células NK y estimula la producción de citocinas pro-inflamatorias, inmunorreguladoras y factores angiogénicos que son importantes para la remodelación de los vasos.<sup>8</sup> La isoforma soluble de HLA-G regula la migración y la proliferación de células endoteliales.<sup>9</sup> El HLA-G está asociado con algunas patologías de la gestación, ya que su ausencia o pobre expresión en las células del citotrofoblasto extravascular se acompaña de aborto y la concentración de HLA-G soluble en la circulación de mujeres con aborto o preeclampsia es menor que en mujeres con embarazo normal de la misma edad gestacional.<sup>10</sup>

### Inmunidad innata y adaptativa

Durante el embarazo, el sistema inmunológico de la madre se altera, y a nivel sistémico, la inmunidad adquirida mediada por las células disminuye, mientras que la respuesta inmunitaria innata está aumentada y activada para dar una respuesta inmediata y adecuada frente a microorganismos patógenos, lo que se demuestra con el incremento en la circulación de macrófagos y neutrófilos a partir del segundo trimestre del embarazo. En el tercer trimestre estas células expresan un fenotipo activado, aumentando la fagocitosis y las especies reactivas de oxígeno. Debido a la disminución de la inmunidad celular, las infecciones intra-celulares maternas pueden aumentar, mientras que enfermedades autoinmunes mediadas por células pueden decrecer (por ejemplo, esclerosis múltiple).<sup>11</sup>

### Receptores tipo Toll (TLR)

Estudios recientes demuestran la expresión y función de los receptores TLRs en las células del trofoblasto. Con base en estas observaciones algunos autores proponen

una nueva alternativa en las interacciones inmunitarias materno-fetal,<sup>12</sup> en donde las células del trofoblasto pueden modular al sistema inmunológico materno en presencia de infecciones intra-uterinas. Las células del SI Innato pueden responder a microorganismos infecciosos por medio de los receptores TLRs que se encuentran en las células del trofoblasto durante el primer trimestre del embarazo, los cuales tienen un papel importante para reconocer y responder a secuencias conservadas de microorganismos conocidas como patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPS) en la interfase materno-fetal, con lo que originan un reclutamiento de células del SI Innato al sitio de infección. Esta respuesta influye determinadamente en el éxito del embarazo.<sup>13</sup> Estudios realizados por Abrahams y col. demostraron que las células del trofoblasto obtenidas en el primer trimestre del embarazo producen quimiocinas en respuesta al lipopolisacárido bacteriano (LPS) a través de TLR4 y al ligar *viral poly(I:C)* a través de TLR3. Además, la estimulación de TLR-3 también induce a las células del trofoblasto a secretar RANTES (de sus siglas en inglés: Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted). Estos resultados sugieren un mecanismo novedoso por medio del cual las células del trofoblasto pueden modular al sistema inmunológico materno en presencia de infecciones intra-uterinas. En la placenta a término también se han identificado TLRs, lo que sugiere que la placenta también puede reconocer patógenos a través de estos receptores e inducir una respuesta inmunitaria.<sup>3</sup>

### Células asesinas naturales

Durante la placentación, las células NK, linfocitos efector del sistema inmunológico innato, constituyen la principal población de células mononucleares de la decidua materna. Debido al contacto directo con el trofoblasto se ha sugerido que desempeñan un papel importante en la gestación. Tienen una participación muy relevante en la inflamación decidual. En estadios tempranos del embarazo las células NK secretan citocinas, factores de crecimiento y angiogénicos [como el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF-C), el factor de crecimiento placentario (PIGF), la angiopoyetina 2 y el TGF- $\beta$ 1] que promueven la formación de arterias espirales por el trofoblasto invasor, lo que facilita la placentación e implantación y ejerce un efecto positivo en la circulación de la placenta.<sup>14</sup> Además, secretan factores inmunosupresores como la glicodelina y galectina.<sup>15</sup> La función de las células NK la regulan los

receptores que producen señales de activación (AR) e inhibición (KIR). Las células NK son las partículas inmunitarias más importantes durante el primer trimestre, lapso en el que aumentan notablemente; en el segundo trimestre empiezan a disminuir, y al final del embarazo regresan a sus cifras normales. Las células NKu son fenotípica y funcionalmente diferentes a las de la sangre periférica, pero similares a las que residen en otros tejidos; la mayor parte de las células NKu ( $CD56^{\text{high}}$ ,  $CD16^{\text{low}}$ ), fenotipo regulador, pierden algunos marcadores de madurez como CD16 ( $CD16^-$ ) y expresan una elevada cantidad de CD56 ( $CD56^+$ ), mientras que las de sangre periférica son  $CD56^{\text{low}}$   $CD16^{\text{high}}$ , fenotipo citotóxico, lo que sugiere que cuando las células NK de sangre periférica se reclutan en la decidua, se diferencian y adquieren el fenotipo específico y el perfil funcional de las células NKu.<sup>16</sup> Al respecto, se ha observado que las células precursoras hematopoyéticas CD34 coexisten en la decidua humana y son estimuladas por GM-CSF o en co-cultivo con células del estroma pueden formar células NK.<sup>17</sup> Las células NKu son importantes en la respuesta inmunitaria materna local, protegen al feto en contra de infecciones por patógenos y mantienen la integridad de la decidua.<sup>16</sup> La diferenciación de las NKu está regulada indirectamente por estrógenos y progesterona y, para sobrevivir, les es indispensable la interleucina (IL)-15.<sup>18</sup> En las infecciones que suceden durante el embarazo, agudas ó crónicas, se requiere la inmunidad innata activa para impedir que la invasión de los patógenos al feto sea muy rápida y evitar así un posible aborto. Las NKu producen IL-12, IL-15, IL-18 e IFN- $\gamma$ ,<sup>19</sup> por lo que a la implantación y la placentación se las considera estados pro-inflamatorios, contrario a las hipótesis Th1/Th2. En infecciones virales, las células NKu pueden producir INF- $\gamma$ , proteína-1alfa inflamatoria de macrófagos (MIP-1 $\alpha$ ) y proteína-1beta inflamatoria de macrófagos (MIP-1 $\beta$ ) que generan un ambiente inflamatorio, reclutando macrófagos, eosinófilos y células dendríticas.<sup>20</sup> Estas células dendríticas interactúan con las células NKu y pueden originar un puente entre la respuesta inmunitaria innata y la adaptativa.<sup>21</sup>

Las células NKT con marcador CD161 (NKR-P1A) y TCR son una rara subpoblación de células T con funciones reguladoras que realmente se activan dentro del útero. En estudios realizados en células de cordón umbilical humano se ha demostrado que las células NKT expresan receptores para quimiocinas asociadas a Th2 (CCR4 o CCR8) con mayor frecuencia que las células NKT de sangre perifé-

rica del adulto y una baja frecuencia para receptores de quimiocinas asociadas con Th1 (CXCR3 o CCR5). Hubo más células NKT-CD4+ y mayor producción de IL-4 en el cordón umbilical que en la sangre periférica del adulto.<sup>22</sup>

### Macrófagos de la decidua

Los macrófagos constituyen de 20 a 30% de los leucocitos de la decidua y su número permanece constante durante el embarazo, a diferencia de las fluctuaciones de las células T y NK. Los macrófagos cooperan con las células del trofoblasto durante la implantación, participan en la remodelación de la vasculatura uterina, degradan la matriz extracelular, regulan de manera importante la apoptosis y remueven de estas células lo que es crítico para el desarrollo embrionario.<sup>23</sup> Algunas de sus funciones favorecen la tolerancia inmunológica contra el tejido fetal<sup>24</sup> y en la etapa del parto participan en la dilatación cervical en su inicio, a través de prostaglandinas y citocinas proinflamatorias.<sup>25</sup>

Algunos autores han encontrado macrófagos deciduales con un fenotipo inmuno supresor caracterizado por la secreción de IL-10 y la actividad de indolamina 2,3-dioxigenasa. Su patrón secretor polarizado de citocinas recientemente se clasificó como fenotipo M2.<sup>25</sup> Sin embargo, en un estudio realizado por Hauser y sus colaboradores, en el primer trimestre del embarazo, encontraron dos subtipos de macrófagos CD14+ en la decidua, que son diferentes a los convencionales M1/M2. Los macrófagos con  $CD11c^{\text{high}}$  expresaron genes asociados con el metabolismo de los lípidos y la inflamación; son las principales células existentes en la decidua y pueden secretar citocinas pro y antiinflamatorias, lo que les permite participar en la tolerancia de la interfase. El otro subtipo  $CD11c^{\text{low}}$  expresa genes asociados con la formación de matriz extracelular y crecimiento tisular.<sup>26</sup>

Singh y su grupo observaron que los macrófagos de la decidua aislados de tejido coriodecidual y estimulados con LPS pueden unir bacterias en forma dosis dependiente, lo que les permite, subsecuentemente, realizar la fagocitosis.<sup>27</sup> Así mismo, cuando el LPS (lipopolisacárido) de las bacterias entra en contacto con el líquido amniótico, estimula a los macrófagos de la decidua para producir fosfolipasa  $A_2$ , lo que incrementa la producción de prostaglandinas  $E_2$  y  $F_{2\alpha}$  que pueden desencadenar un parto pretérmino. Producen, además, IL-1, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e IL-6, lo que origina una respuesta inflamatoria intrauterina.



Los macrófagos de la decidua participan en la protección del feto contra las infecciones uterinas causadas por patógenos como: *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, entre otros; si el macrófago no funciona adecuadamente, pueden dar lugar a corioamnionitis. Estas infecciones uterinas pueden desencadenar partos prematuros, que ocurren entre las semanas 23 a 36 de la gestación con una incidencia relativamente alta. Durante la implantación, los macrófagos de la decidua regulan de manera importante la apoptosis, que es crítica para el desarrollo embrionario,<sup>23</sup> y algunas de sus funciones favorecen la tolerancia inmunológica contra el tejido fetal.<sup>24</sup>

### Complemento

Giardi y colaboradores describieron el importante papel que desempeña el primer componente C1q del complemento promoviendo la invasión del trofoblasto a la decidua, paso que se requiere para que la placentación sea normal.

Durante el embarazo disminuye la activación del complemento, con lo que se evita que los antígenos paternos que están en la superficie de las células del trofoblasto activen la cascada del mismo. El trofoblasto expresa reguladores de complemento para que la gestación tenga éxito; hay tres mecanismos para lograr su inhibición:

- El factor acelerador de consumo (DAF o CD55) aumenta la velocidad de disociación de convertasas de C3.
- La proteína cofactor de membrana (MCP o CD46) interacciona con C3b y C4b y bloquea los sitios de unión al complemento, a los Ac y DAF.
- El inhibidor del complejo de ataque de membranas (CD59) bloquea la unión de C9 con lo que evita la formación del complejo de ataque de membranas (CAM) C5-C9.

En modelos murinos con abortos recurrentes o preeclampsia se ha observado que la activación incontrolada de complemento pone en riesgo la vida del feto.<sup>28</sup> En modelos animales (rata) se ha comprobado que la supervivencia de los fetos depende del factor inhibidor del complemento llamado Crpy que actúa sobre C3 y C4 en la interfase materno-fetal. Su ausencia activa el complemento en las células del trofoblasto.

### Células T y $\delta$

Las células T, según la expresión de su receptor TCR, se dividen en dos estirpes: TCR  $\alpha\beta$  y TCR  $\gamma\delta$ . Cerca de 90%

de las células T circulantes son TCR  $\alpha\beta$  y 10% restante tiene cadenas  $\gamma\delta$ . Las poseedoras de las cadenas  $\alpha\beta$  son parte del sistema inmunológico adaptativo, en tanto que las  $\gamma\delta$  son parte del sistema inmunológico innato, reconocen antígenos directamente de las células infectadas, bajo estrés o transformadas.<sup>29</sup> Estas células circulan en una pequeña proporción, el resto reside en las mucosas digestiva, respiratoria, urogenital, y en la piel, por eso también se llaman linfocitos intraepiteliales que, principalmente, son CD4<sup>+</sup> CD8<sup>-</sup>. Interactúan con otras células y regulan su actividad directamente o por citocinas.<sup>29</sup> También se las encuentra en el endometrio y la decidua.<sup>30</sup> En ésta expresan CD2, NKG2D y CTLA-4 (marcador de T reguladoras). Las células T  $\gamma\delta$  poseen potencia citolítica, granzimas y pueden expresar Fas-L; de acuerdo con las citocinas que secretan, hay dos poblaciones en la decidua: las que secretan TGF- $\beta$  y predominan en el embarazo normal y el subtipo secretor de IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ , que las hay en mínima cantidad y cuyo aumento se asocia con aborto.

### Células T reguladoras

Hay varias subpoblaciones de linfocitos T reguladores: reguladores tipo I (T<sub>v</sub>1) que secretan IL-10 y TGF- $\beta$  y son activados en presencia de IL-10, cooperadores-(helper) tipo 3 (Th3), que secretan IL-10, TGF- $\beta$  e IL-4 y linfocitos T CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup>.

En los últimos años, los linfocitos CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> (Treg) se han convertido en participantes clave que permiten la supervivencia del feto dentro del útero materno. La presentación de antígenos paternos puede ser una de las causas que permite el incremento de las células Treg.<sup>31</sup> Su participación es importante en la inmunorregulación y en la inducción de la tolerancia. En el humano y en murinos, esta subpoblación de células T es la única que se incrementa durante el embarazo y en la circulación<sup>32</sup> como en la decidua, donde pueden proliferar. Sin embargo, algunos autores las han encontrado disminuidas en la sangre periférica durante el segundo trimestre del embarazo al detectar específicamente el fenotipo CD4<sup>low</sup> CD25<sup>high</sup>.<sup>33</sup> La disminución en la expresión de Foxp3 (de sus siglas en inglés: *forkhead transcription factor*) induce a estas células a producir IL-4 e IL-10, además de TGF- $\beta$ <sup>34</sup> sobre todo en el segundo trimestre. Las células con la más baja expresión de Foxp3 secretan IL-17.<sup>35</sup> El subgrupo de células Treg no es permanentemente estable porque pueden cambiar durante el embarazo. Los estudios funcionales demostraron que los

linfocitos Treg regulan la respuesta de células inmunitarias en la interfase materno-fetal mediante la interacción con otras células (CD y NK) o con la inducción de la expresión de moléculas reguladoras inmunitarias TGF- $\beta$ ,<sup>36</sup> IL-10 y CTLA-4 que originan un microambiente de tolerancia. CTLA-4 aumenta la producción de TGF- $\beta$  y tiene mayor afinidad por CD80/CD86 que por CD28, lo que disminuye la presentación a células T.<sup>37</sup> Las células Treg inhiben la proliferación y la producción de citocinas en células CD4<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup>, de inmunoglobulinas por las células B<sup>38</sup> y la actividad citotóxica de las células NK. Suprimen, además, la proliferación de clones Th1, Th2 y Th17; las Th2 son menos susceptibles a la supresión.<sup>39</sup> Algunas patologías en el embarazo como infertilidad, implantación y abortos recurrentes se asocian con una baja población de Treg, por lo que se están investigando nuevas terapias encaminadas a incrementar su número (como vacunación con células paternas,<sup>40</sup> y aplicación de TGF- $\beta$  vaginal,<sup>41</sup> entre otras).<sup>42</sup>

Los linfocitos Treg maternos suprimen las respuestas alogénicas dirigidas contra el feto. Estudios experimentales demostraron que si las células Treg están ausentes, hay una falla en la gestación que lleva al rechazo inmunológico del feto.<sup>43</sup>

### Respuesta Th1 y Th2

Durante muchos años en la inmunología del embarazo se ha estudiado la hipótesis Th1/Th2. Sin embargo, algunos estudios han desafiado este concepto.<sup>44</sup> Uno de los principales problemas es que muchas investigaciones se efectuaron en todo el organismo, en la circulación materna y no sólo en el útero por lo que no debe asumirse que los eventos circulatorios tengan, necesariamente, una asociación con los que suceden en la decidua. En la preeclampsia se altera el equilibrio en la relación Th1/Th2 con una preferencia hacia la respuesta Th1 más que hacia Th2, que es la característica de embarazos normales.<sup>45</sup>

### Citocinas

Las citocinas participan de forma importante en la tolerancia inmunológica durante el embarazo; se sintetizan, sobre todo, las que tienen un perfil Th2 (IL-4, 5, 6 y 10) con un fenotipo supresor que regula la evolución y el desarrollo de la placenta y del feto; en un ambiente inmunológico normal el feto moriría. En las células del trofoblasto hay receptores de baja afinidad para las citocinas Th1 como la IL-2, el IFN- $\gamma$ , y el TNF- $\alpha$ . El IFN- $\gamma$  y el TNF- $\alpha$  inhiben

el desarrollo embrionario y el crecimiento del trofoblasto. TGF- $\beta$  es un antagonista competitivo sobre IL-2 que evita que los linfocitos T se estimulen y se diferencien de Th1. Un perfil adecuado de citocinas Th2 permite una respuesta tolerante que origina anticuerpos protectores que evitan la destrucción del trofoblasto y protegen al feto de una reacción inmunitaria mediada por células. La producción de citocinas por varias células contribuye a mantener un ambiente Th2 en el primer trimestre del embarazo; hacia el final del tercer trimestre se establece un predominio Th1, por lo que algunos autores consideran importantes los fenómenos inmunológicos para que se inicie el parto.

Reportes recientes demuestran que, además de células Th1 y Th2, existe una población llamada Th17 que, junto con las células del cito y sincitiotrofoblasto secretan IL-17, una citocina pro-inflamatoria que participa en el proceso de neovascularización, en la producción de moléculas pro-angiogénicas, y en el proceso invasor del trofoblasto.<sup>46</sup>

En mujeres con preeclampsia las concentraciones de IL-12 y TNF- $\alpha$  producidas por linfocitos de sangre periférica son similares a las de mujeres con embarazo normal, mientras que la producción de IFN- $\gamma$  e IL-18 están incrementadas. IL-18 citocina Th2 puede, en presencia de IL-12, inducir una respuesta Th1. Una alta proporción de IL-18 e IL-12 dirige la respuesta hacia Th2, lo que resulta en un embarazo normal, mientras que una baja proporción cambia la respuesta hacia Th1, lo que incrementa particularmente la producción de IFN- $\gamma$  en preeclampsia.<sup>47</sup>

El TGF- $\beta$  es producido por las células de la decidua, macrófagos y células T; está presente localmente en la interfase materno-fetal y resulta de vital importancia su función antiinflamatoria y supresora de linfocitos, así como la angiogénica.

El TNF- $\alpha$  participa en los cambios locales y sistémicos que caracterizan a la preeclampsia.

La IL-10 inhibe el aumento de la producción de metaloproteinasas 2 y 9 y evita la inflamación causada por Th1. Se considera una de las más importantes en el mantenimiento del embarazo y la inmunomodulación.

### Expresión de Fas (CD95) ligando de Fas (Fas-L)

La apoptosis, o muerte celular programada, es un mecanismo de defensa que emplea el trofoblasto al enfrentarse al sistema inmunológico. Se puede iniciar por las citocinas tipo Th1 (como TNF- $\alpha$ ), o por la expresión de Fas-ligando

(Fas-L) en la membrana de algunas células del citotrofoblasto, del sincitiotrofoblasto y de la decidua. Cuando Fas se une a Fas-L se inicia una cascada de caspasas en el linfocito activado, con lo que se origina su muerte; de esta manera se protege del ataque de las células T; estos linfocitos suprimidos por apoptosis son eliminados rápidamente por los macrófagos sin que se produzca inflamación.

### Inmunomoduladores

Algunas moléculas con carácter inmunomodulador participan en la protección del feto durante el embarazo; entre ellas: la progesterona, la enzima 2-3-dioxigenasa, los radicales libres y la glicodelina.

### Progesterona

La progesterona es una hormona esteroide que participa en el mantenimiento de la gestación en humanos y en animales. Aumenta considerablemente durante el embarazo y alcanza concentraciones que, *in vitro*, disminuyen la actividad de los linfocitos. Funciona a través de receptor intracelular. Regula diferentes funciones, aspectos celulares y moleculares implicados en el proceso de la implantación.<sup>48</sup> Reduce la capacidad reactiva de la madre contra los antígenos fetales. Es importante para el mantenimiento del embarazo porque controla la receptividad del endometrio, la implantación del blastocito, el desarrollo de la placenta y el reclutamiento de células NK de la decidua. Regula el reconocimiento de antígenos del CMH paterno, la polaridad de las células T efectoras, la sensibilidad de células presentadoras de antígeno y suprime la actividad de los macrófagos. Todo lo anterior se lleva a cabo induciendo inmunosupresión a través de la producción de citocinas tipo Th2.

El enlace entre el sistema inmunológico y la progesterona es a través de receptores para la hormona que se encuentran en células mononucleares y en linfocitos T  $\gamma$   $\delta$  de sangre periférica de mujeres embarazadas y en las células NK circulantes.<sup>49</sup> Se requiere un reconocimiento eficiente de los antígenos fetales para que se inicien mecanismos inmunorreguladores dependientes de la progesterona. La progesterona participa en el *homing* de las células NKu promoviendo la interacción de estas células con el endotelio<sup>50</sup> y en la sobreexpresión de la expresión de genes HLA-G.<sup>51</sup> En concentraciones elevadas la progesterona induce la producción de citocinas tipo Th2, factor inhibidor de linfocitos (LIF) y factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF) por células T.

Una proteína de 34 kDa llamada factor bloqueador inducido por progesterona (PIBF),<sup>52</sup> que se sintetiza por acción de la progesterona en linfocitos de mujeres embarazadas, disminuye el número de macrófagos, prostaglandinas, IL-8, GM-CSF e induce la producción de citocinas Th2 y regula los efectos inmunológicos de la progesterona con actividad principalmente inmunosupresora. PIBF permite la fosforilación del receptor de IL-4 (IL-4-R $\alpha$ ) y de la proteína cinasa C (PKC), con activación subsecuente de la vía de señalización Jak/STAT, induciendo genes que no sólo afectan a la respuesta inmune, sino que también podrían participar en la invasión del trofoblasto.<sup>53</sup> La progesterona ejerce su función inmunosupresora en los linfocitos, en forma similar a los glucocorticoides, impidiendo la activación de NF- $\kappa$ B

### Indoleamina 2,3 dioxigenasa

Trabajos recientes han demostrado una participación importante de la enzima indoleamina 2,3 dioxigenasa (IDO) en la inducción de tolerancia inmune durante infecciones, embarazo, autoinmunidad, trasplantes y neoplasias.<sup>54</sup> Esta enzima cataboliza al triptófano a nivel placentario por la vía de la quirunénina, y junto con ella participa la enzima 2,3 dioxigenasa (TDO). La actividad de la IDO durante el embarazo está regulada por el sistema inmunológico y la placenta. Se encuentra expresada en forma elevada en el sincitiotrofoblasto, por lo que el triptófano disponible para la proliferación de los linfocitos T en la interfase materno-fetal disminuye, lo que ocasiona una inmunosupresión local, que contribuye con la tolerancia e induce células Treg. Se encuentra además en varios tejidos y se induce por estímulos inflamatorios. Los macrófagos de la decidua expresan IDO en respuesta al IFN- $\gamma$  producido por las células NK, y la enzima, al metabolizar el triptófano, modula la activación de las células NK.

### Radicales libres

La glutatión peroxidasa es una enzima que participa en el proceso de las especies reactivas de oxígeno catalizando la reducción de los peróxidos (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) y lipoperóxidos en el embarazo normal.<sup>55</sup> Se ha visto que durante el embarazo normal hay un incremento de anti-oxidantes en sangre mientras aumenta la edad gestacional. Si la producción es baja se favorece la formación de moléculas oxidativas. En la preeclampsia los radicales libres están en concentraciones más altas que en el embarazo normal.<sup>56</sup>

### Glicodelina

Es una  $\beta$  lactoglobulina que pertenece a la familia de las lipocalinas. Es secretada abundantemente, bajo la influencia de la progesterona, por las glándulas endometriales y el epitelio glandular de la decidua; también se detecta en médula ósea, plaquetas, glándulas sudoríparas, vesículas seminales, ovario, trompas de Falopio. A partir del primer trimestre del embarazo se encuentra en el trofoblasto y en el tercer trimestre en el líquido amniótico; puede actuar como anticonceptiva ya que inhibe la unión del espermatozoide a la zona pelúcida del huevo. Es angiogénica, induce la producción del factor de crecimiento endotelial (VEGFA) y de su receptor. Funciona como un regulador parácrino en el embarazo<sup>57</sup> y puede estar involucrada en el desarrollo temprano de la placenta a través de su efecto modulador sobre las células inmunes y del trofoblasto.

Induce a las células NK a producir IL-6 e IL-13 que son citocinas Th2, e induce tolerancia de células dendríticas y apoptosis de monocitos. Inhibe la proliferación y activación de la célula T, e induce la apoptosis principalmente de Th1 al aumentar su expresión de Fas.<sup>57</sup> La expresión de Fas vuelve más vulnerable a las células Th1, para que las eliminen células que expresan Fas-L, como las células del trofoblasto, lo que ayuda a regular la relación Th1/Th2 en la interfase materno-fetal. Inhibe la actividad de TCD8<sup>58</sup> y promueve la diferenciación de las células inmunorreguladoras TCD4-CD25 Fox P3.<sup>59</sup>

### REFERENCIAS

- Huppertz B. The feto-maternal interface: setting the stage for potential immune interactions. *Semin Immunopathol* 2007;29(2):83-94.
- Moffett A, Loke YW. The immunological paradox of pregnancy: a reappraisal. *Placenta* 2004;25(1):1-8.
- Abrahams VM, Visintin I, Aldo PB, Guller S, Romero R, et al. A role for TLRs in the regulation of immune cell migration by first trimester trophoblast cells. *J Immunol* 2005;175(12):8096-8104.
- Iglesias M, Guzmán R, Martínez O, Restrepo JF, Iglesias A. Inmunología de la reproducción. *Acta Med Colomb* 2002;27(3):170-180.
- Hviid TV, Milman N, Hylenius S, Jakobsen K, Jensen MS, Larsen LG. HLA-G polymorphisms and HLA-G expression in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2006;23(1):30-37.
- Solier C, Aguerre-Girr M, Lenfant F, Campan A, Berrebi A, et al. Secretion of pro-apoptotic intron 4-retaining soluble HLA-G1 by human villous trophoblast. *Eur J Immunol* 2002;32(12):3576-3586.
- Ksouri H, Bardi R, Mellouli F, Bejaoui M. HLA-G: an immunoregulatory non classical class I HLA molecule. *Arch Inst Pasteur Tunis* 2009;86(1-4):27-38.
- Tabiasco J, Rabot M, Aguerre-Girr M, El Costa H, Berrebi A, et al. Human decidual NK cells: unique phenotype and functional properties - a review. *Placenta* 2006;27 Suppl A:S34-39.
- Le Bouteiller P, Legrand-Abravanel F, Solier C. Soluble HLA-G1 at the materno-foetal interface-a review. *Placenta* 2003; 24 Suppl A:S10-15.
- Yie SM, Li LH, Li YM, Librach C. HLA-G protein concentration in maternal serum and placental tissue are decreased in pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:525-529.
- Draca S. Is pregnancy a model how we should control some autoimmune diseases? *Autoimmunity* 2002;35(5):307-312.
- Mor G, Romero R, Aldo PB, Abrahams VM. Is the trophoblast an immune regulator? The role of Toll-like receptors during pregnancy. *Crit Rev Immunol* 2005;25(5):375-388.
- Abrahams VM, Mor G. Toll-like receptors and their role in the trophoblast. *Placenta* 2005;26(7):540-547.
- Saito S, Nakashima A, Myojo-Higuma S, Shiozaki A. The balance between cytotoxic NK cells and regulatory NK cells in human pregnancy. *J Reprod Immunol* 2008;77:14-22.
- Dosiou C, Giudice L. Natural killer cells in pregnancy and recurrent pregnancy lost: endocrine and immunologic perspectives. *Endocr Rev* 2005;26:44-62.
- Santoni A, Carlino C, Stabile H, Gismondi A. Mechanisms underlying recruitment and accumulation of decidual NK cells in uterus during pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2008;59(5):417-424.
- Vacca P, Vitale C, Montaldo E, Conte R, Cantoni C, et al. CD34 hematopoietic precursors are present in human decidua and differentiate into natural killer cells upon interaction with stromal cells. *Proc Natl Acad Sci* 2011;108(6):2402-2407.
- Leber A, Zenclussen ML, Teles A, Brachwitz N, Casalis P, et al. Pregnancy: tolerance and suppression of immune responses. *Methods Mol Biol* 2011;677:397-417.
- Rajagopalan S, Bryceson YT, Kuppusamy SP, Geraghty DE, van der Meer A, et al. Activation of NK cells by an endocytosed receptor for soluble HLA-G. *PLoS Biol* 2006;4(1):e9.
- Salazar-Mather TP, Hamilton TA, Biron CA. A chemokine-to-cytokine-to-chemokine cascade critical in antiviral defense. *J Clin Invest* 2000;105(7):985-993.
- Moretta A, Marcenaro E, Parolini S, Ferlazzo G, Moretta L. NK cells at the interface between innate and adaptive immunity. *Cell Death Differ* 2008;15:226-233.
- Harner S, Noessner E, Nadas K, Leumann-Runge A, Schieffmann M, et al. Cord blood V $\alpha$ 24-V $\beta$ 11+ natural killer cells display a Th2-chemokine receptor profile and cytokine responses. *PLoS One* 2011;6(1):e15714.
- Abrahams VM, Kim YM, Straszewski SL, Romero R, Mor G. Macrophages and apoptotic cell clearance during pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2004;51(4):275-282.
- Heikkinen J, Möttönen M, Komi J, Alanen A, Lassila O. Phenotypic characterization of human decidual macrophages. *Clin Exp Immunol* 2003;131(3):498-505.
- Nagamatsu T, Schust DJ. The immunomodulatory roles of macrophages at the maternal-fetal interface. *Reprod Sci* 2010;17(3):209-218.
- Houser B, Tilburg T, Hill J, Nicotra M, Strominger J. Two unique human decidual macrophage populations. *J Immunol* 2011;186(4):2633-2642.



27. Singh U, Nicholson G, Urban BC, Sargent IL, Kishore U, López-Bernal A. Immunological properties of human decidual macrophages- a possible role in intrauterine immunity. *Reproduction* 2005;129(5):631-637.
28. Girardi G, Prohászka Z, Bulla R, Tedesco F, Scherjon S. Complement activation in animal and human pregnancies as a model for immunological recognition. *Mol Immunol* 2011;48(14):1621-1630.
29. Chien Y, Jones R, Krowley M. Recognition by gamma/delta T cells. *Annu Rev Immunol* 1996;14:511-532.
30. Meussen EJ, Bischoff RJ, Lee CS. Comparative T-cell responses during pregnancy in large animals and humans. *A J Reprod Immunol* 2001;46:169-179.
31. Moldenhauer LM, Diener KR, Thring DM, Brown MP, Hayball JD, Robertson SA. Cross-presentation of male seminal fluid antigens elicits T cell activation to initiate the female immune response to pregnancy. *J Immunol* 2009;182(12):8080-8093.
32. Tilburgs T, Roelen DL, van der Mast BJ, de Groot-Swings GM, Kleijburg C, Scherjon SA, Claas FH. Evidence for a selective migration of fetus-specific CD4+CD25bright regulatory T cells from the peripheral blood to the decidua in human pregnancy. *J Immunol* 2008;180(8):5737-5745.
33. Mjösberg J, Svensson J, Johansson E, Hellström L, Casas R, et al. Systemic reduction of functionally suppressive CD4dimCD25highFoxp3+ Tregs in human second trimester pregnancy is induced by progesterone and 17beta-estradiol. *J Immunol* 2009;183(1):759-769.
34. Gavin MA, Rasmussen, et al. Foxp3-dependent programme of regulatory T-cell differentiation. *Nature* 2007; 445(7129):771-775.
35. Miyara M, Yoshioka Y, Kitoh A, Shima T, Wing K, et al. Functional delineation and differentiation dynamics of human CD4+T cells expressing the FoxP3 transcription factor. *Immunity* 2009;30(6):899-911.
36. Leber A, Teles A, Zenclussen AC. Regulatory T cells and their role in pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2010; 63(6):445-459.
37. Bour-Jordan, Blueston A. Regulating the regulators: coestimulatory signals control the homeostasis and function of regulatory T cells. *Immunol Rev* 2009;229(1):41-66.
38. Lim HW, Hillsamer P, Banham AH, Kim CH. Cutting edge: direct suppression of B cells by CD4+ CD25+ regulatory T cells. *J Immunol* 2005;175(7):4180-4183.
39. Annunziato F, Cosmi L, Santarlasci V, Maggi L, Liotta F, et al. Phenotypic and functional features of human Th17 cells. *J Exp Med* 2007;204(8):1849-1861.
40. Arruvito L, Sanz M, Banham AH, Fainboim L. Expansion of CD4+CD25+and FOXP3+ regulatory T cells during the follicular phase of the menstrual cycle: implications for human reproduction. *J Immunol* 2007;178(4):2572-2578.
41. Clark DA, Fernandes J, Banwatt D. Prevention of spontaneous abortion in the CBA x DBA/2 mouse model by intravaginal TGF-beta and local recruitment of CD4+8+ FOXP3+ cells. *Am J Reprod Immunol* 2008;59(6):525-534.
42. Shima T, Sasaki Y, Itoh M, Nakashima A, Ishii N, Sugamura K, Saito S. Regulatory T cells are necessary for implantation and maintenance of early pregnancy but not late pregnancy in allogeneic mice. *J Reprod Immunol* 2010;85(2):121-129.
43. Aluvihare VR, Kallikourdis M, Betz AG. Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus. *Nat Immunol* 2004;5(3):266-271.
44. Chaouat G, Ledée-Bataille N, Dubanchet S, Zourbas S, Sandra O, Martal J. TH1/TH2 paradigm in pregnancy: paradigm lost? Cytokines in pregnancy/early abortion: reexamining the TH1/TH2 paradigm. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;134(2):93-119.
45. Darmochwal-Kolarz D, Rolinski J, Leszczynska-Goarzelak B, Oleszczuk J. The expressions of intracellular cytokines in the lymphocytes of preeclamptic patients. *Am J Reprod Immunol* 2002;48(6):381-6.
46. Pongcharoen S, Somran J, Sritippayawan S, Niumsup P, Chanchan P, Butkhamchot P, Tatiwat P, Kunngurn S, Searle RF. Interleukin-17 expression in the human placenta. *Placenta* 2007; 28(1):59-63.
47. Sakai M, Shiozaki A, Sasaki Y, Yoneda S, Saito S. The ratio of interleukin (IL)-18 to IL-12 secreted by peripheral blood mononuclear cells is increased in normal pregnant subjects and decreased in pre-eclamptic patients. *J Reprod Immunol* 2004;61(2):133-143.
48. Barrera D, Avila E, Díaz L. Immunological role of progesterone in the maintenance of pregnancy. *Rev Invest Clin* 2007;59(2):139-145.
49. Szekeres-Bartho J, Halasz M, Palkovics T. Progesterone in pregnancy; receptor ligand interaction and signaling pathways. *J Reprod Immunol* 2009;83(1-2):60-64.
50. van den Heuvel MJ, Chantakru S, Xuemei X, Evans SS, Tekpetey F, et al. Trafficking of circulating pro-NK cells to the decidualizing uterus: regulatory mechanisms in the mouse and human. *Immunol Invest* 2005; 34(3):273-293.
51. Yie SM, Xiao R, Librach CL. Progesterone regulates HLA-G gene expression through a novel progesterone response element. *Hum Reprod* 2006;21(10):2538-2544.
52. Szekeres-Bartho J, Polgar B, Kozma N, Miko E, Par G, Szekeres-Bartho J. Progesterone-dependent immunomodulation. *Chem Immunol Allergy* 2005;89:118-125.
53. Szekeres-Bartho J. Progesterone-mediated immunomodulation in pregnancy: its relevance to leukocyte immunotherapy of recurrent miscarriage. *Immunotherapy* 2009;1(5):873-882.
54. Curti A, Trabanelli S, Salvestrini V, Baccarani M, Lemoli RM. The role of indoleamine 2,3-dioxygenase in the induction of immune tolerance: focus on hematology. *Blood* 2009;113(11):2394-2401.
55. Reyna E, Prieto M, Torres M, Reyna N, Mejía J. Peroxidación lipídica en embarazos con preeclampsia y diabetes. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2002;62:93-96.
56. Rusterholz C, Hahn S, Holzgreve W. Role of placentally produced inflammatory and regulatory cytokines in pregnancy and the etiology of preeclampsia. *Semin Immunopathol* 2007;29:151-162.
57. Lun-Lee Ch, LamK, Koistinen H, Seppala M, Kurpias M, Fernández N, et al. Glycodelin as a paracrine regulator in early pregnancy. *J Reprod Immunol* 2011;9(1):29-34.
58. Soni and Karanda. Glycodelin A suppresses the cytotoxic activity of CD8+ lymphocytes. *Mol Immunol* 2010;47:2458-2466.
59. Ochanuna Z, Geiger-Maor A, Dembinsky-Vaknin A, Karussis D, Tykocinski ML, Rachmilewitz J. Inhibition of effector function but not T cell activation and increase in FoxP3 expression in T cells differentiated in the presence of PP14. *PLoS One* 2010;5(9):e12868.