

Inmunología en la Reproducción Primera Parte

JOSE PACHECO

Departamento de Ginecología y Obstetricia - Facultad de Medicina de San Fernando

RESUMEN

Se presenta una revisión de los principales aspectos de la interacción entre los procesos reproductivos e inmunológicos. En esta primera parte, enfatizamos en el conocimiento de los aspectos generales del sistema inmune, especialmente en los factores humorales y celulares de la respuesta inmune. Se revisa la reactividad inmunológica durante el embarazo y el papel de la placenta en esta interpretación.

Palabras claves: Embarazo, Reproducción, Alergia e Inmunología

IMMUNOLOGY IN THE REPRODUCTION. FIRST PART SUMMARY

The main aspects of interaction between reproductive and immunological processes are presented in this review. In this first part, we outline the knowledge of immune system general aspects, particularly in humoral and cellular factors of the immune response the immunological reactivity during the pregnancy and the role of the placenta in this interaction are reviewed.

Key words: Pregnancy, Reproduction, Allergy and Immunology

La ginecoobstetricia ha estado vinculada a los primeros conocimientos sobre inmunología. En el origen de la inmunología, en 1899 y 1900, independientemente, Landsteiner (1), Metchnikoff (2) y Metchnikoff mostraron que la inyección de espermatozoides o extractos testiculares a animales de laboratorio resultaba en la formación de anticuerpos detectables en el suero y que inmovilizaban al espermatozoide. Más adelante, la primera transfusión sanguínea exitosa, -es decir, una variedad de transplante-, fue administrada por un obstetra a una paciente con hemorragia. Y el primer intento de transplante de riñón fue en una gestante con infección intrauterina, shock y anuria. El avance en el conocimiento de la inmunología reproductiva ha contribuido a comprender algunos aspectos existentes en reproducción, infertilidad, endometriosis, menopausia precoz, oncología, abortos recurrentes, eritroblastosis fetal por incompatibilidad Rh, hipertensión inducida por el embarazo, alteraciones del desarrollo fetal, entre otros (3,4), y existe gran interés en conocer qué tipo de injerto materno-fetal es el que ocurre durante el embarazo que permite al feto no ser rechazado durante las 40 semanas que dura la gestación.

Correspondencia:

Dr. José Pacheco Romero
Venecia 225 - San Borja
Lima 41 - Perú

EL SISTEMA INMUNE

El sistema inmune está conformado por una variedad de células, que incluye linfocitos, fagocitos y células relacionadas, cuya función principal es reconocer diferencialmente lo propio de lo extraño, permitiendo destruir a los agentes patógenos o a las células propias que han sufrido cambios y han alterado este reconocimiento (neoplasia), y así mantener una homeostasis inmunológica. Así, mientras el organismo acepta autoinjertos, los injertos de donantes -salvo los del gemelo- sólo pueden sobrevivir cierto tiempo y luego serán rechazados.

Los factores que dan lugar a la respuesta inmune son de dos tipos: humoral y celular. Los factores humorales son los anticuerpos y el sistema complemento y los factores celulares son los linfocitos y los fagocitos. Todos ellos permanecen en un estado de quietud relativa hasta que son activados por moléculas foráneas.

El antígeno es una molécula que reacciona con componentes preformados del sistema inmune, mientras el inmunógeno es la molécula que induce la formación de los componentes del sistema inmune. Los haptenos son moléculas que son antigénicas, pero no inmunogénicas. Los epítopes son las regiones de un antígeno que reaccionan con los anticuerpos o los receptores de la célula T.

Los factores celulares son los linfocitos y los fagocitos,

que se originan de células primordiales de origen hematopoyético que migran a los órganos linfoides primarios - el timo y el órgano equivalente a la bursa- y forman los linfocitos T y B, respectivamente, antigénicamente diferenciados. La diferenciación continúa en el sistema linfoide secundario -ganglios linfáticos, bazo y las placas de Peyer del intestino- en respuesta a un estímulo antigénico.

Los *linfocitos* comprenden alrededor del 20 al 45% de todos los leucocitos y los fagocitos el 50 a 80% restante.

Los *linfocitos T* representan el 65 a 85% de todas las células mononucleares y poseen unas proteínas de superficie celular con funciones específicas, como la adherencia célula a célula y la transducción de señal de la célula T receptora, así como permiten su identificación como células T. Se reconoce varios tipos de células T, como la citotóxica (CTL) y la de hipersensibilidad de tipo diferido -que intervienen en la inmunidad mediada por células-, y las células T de ayuda y de T supresoras, que median la inmunoregulación. Las *células T supresoras* proliferan con las células B en una segunda fase de la respuesta inmune, fenómeno activado por la interleuquina-2. Las células T supresoras suprimen la respuesta inmune por medio de factores solubles que tienen determinantes antigénicos codificados por el gen de respuesta inmune. Estos factores de supresión posiblemente actúan sobre las células T de ayuda, pero en algunos casos actúan directamente sobre las células B, provocando un mecanismo de "tolerancia inmunológica"; así, la respuesta humoral bloquearía los receptores activos de las células del injerto, del tumor o -puede ser- del huevo embrionario, impidiendo su destrucción por los linfocitos citotóxicos. El sistema T de inmunidad sufre más cambios durante el embarazo que el sistema B (?).

Los marcadores de superficie más comunes en la clínica son las CD4 y CD8 que se encuentran, respectivamente, en los linfocitos T de ayuda y T supresoras/T citotóxicas (?). Los productos principales de las células T son las *citoquinas*, que promueven la proliferación y activación de los linfocitos en reposo, la quimiotaxis de las células fagocíticas y estimulan la maduración de las células B hacia células secretoras de anticuerpos. Hay 17 interleuquinas y un número mayor de los factores definidos como citoquinas. La interleuquina-1 (IL-1) tiene respuestas proliferativas, endógenas y pirógenas. La IL-2 promueve la proliferación de otras células T. La IL-6 estimula la producción de reaccionantes de la fase aguda por los hepatocitos. Los interferones (IFN) α , β , y γ son proteínas antivirales, antiproliferativas e inmunomoduladoras. El factor de necrosis tumoral (TNF) α y β y el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) estimulan a linfocitos específicos.

La familia CSF de citoquinas, además de ser secretada en los tejidos placentarios, tiene un rol en la proliferación y diferenciación del trofoblasto. Especialmente la GM-CSF parece promover la sincicialización del trofoblasto y la síntesis de gonadotropina coriónica humana y de lactógeno placentario humano. Experimentos recientes indican que la CSF-1 es esencial para una fertilidad completa (?).

Los *linfocitos B* constituyen alrededor del 15% de las células mononucleares en sangre venosa periférica y sus proteínas de superficie son principalmente inmunoglobulinas (Ig) IgM y/o IgG, es decir, receptores antígeno-específicos ante la instrucción de los linfocitos T. La actividad principal de las células B es la biosíntesis de anticuerpos. La respuesta humoral a la estimulación antigénica evoca la proliferación clónica de las células B con Igs receptoras específicas para el epítipo original. Durante el proceso, las células B se transforman en células plasmáticas y células B de memoria. Las células plasmáticas duran 2 a 3 días, tiempo durante el que sintetizan y segregan moléculas Ig específicas al antígeno, mientras las células B de memoria viven mayor tiempo y reaccionan a la estimulación antigénica con una respuesta más intensa.

Otras células linfoides son las células matadoras naturales (NK o NKC) que, como las CTLs, funcionan en la inmunidad celular y representan el 5 al 10% de las células mononucleares; ellas expresan antígenos CD16 y CD56 en sus superficies y no tienen los determinantes CD8. Tienen importancia en la resistencia a la invasión neoplásica y viral y se asocian a los linfocitos granulares grandes (LGL), que no siempre exhiben dicha actividad. Las células NK disminuyen en la sangre periférica con la edad. Un grupo está representado por las células matadoras activadas por linfoquina (LAK).

Algunos linfocitos solamente lisan células blanco opsonizadas con anticuerpos, lo que se conoce como citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC), actividad mediada por células NK y CTL con receptores IgG, monocitos y macrófagos.

Los *fagocitos* están representados por los monocitos intravasculares y los macrófagos tisulares. Los monocitos representan alrededor del 3% de los leucocitos circulantes, provienen de la médula ósea y tienen una vida media circulatoria de 8 a 10 horas, después de lo cual ingresan a los tejidos periféricos y se modifican a macrófagos (?), que pueden sobrevivir meses a años. Sus funciones son el procesamiento de antígenos (?), la fagocitosis celular y la producción de citoquinas (?). Los fagocitos granulocíticos incluyen a los neutrófilos, los eosinófilos y los basófilos. Los neutrófilos representan el 50 a 75% de los leucocitos, con vida media de 4 a 6 horas en el compartimiento vascular; pueden ingresar a los tejidos como respuesta a un estímulo inflamatorio, donde pueden vivir 1 ó 2 días más, y cuya función es fagocitar partículas antigénicas extrañas, matándolas por reacciones oxígeno-dependientes (formación de radical superóxido) y oxígeno-independientes y luego digiriéndolas por degradación enzimática fagolisosomal. Los eosinófilos representan alrededor del 3% de los leucocitos circulantes, se originan en la médula ósea y tienen una vida media en sangre de 8 a 12 horas; algunos ingresan a los tejidos en respuesta a inflamación, donde viven alrededor de 24 horas; tienen menor acción fagocítica que los neutrófilos. Y los basófilos representan el 1% de los leucocitos, cuyos gránulos basofílicos contienen heparina e histamina. La histamina es componente

importante en la reacción alérgica, ya que son raros los casos donde existe alergia y no hay presencia elevada de Ig E.

Los **factores humorales** son los anticuerpos y el complemento. Los *anticuerpos* son glicoproteínas sintetizadas y secretadas por células plasmáticas en respuesta a la estimulación antigénica de las células B; constituyen alrededor del 20% de la proteína plasmática total y se encuentran predominantemente en la fracción gamma globulina. Tienen cuatro cadenas polipeptídicas: dos cortas o ligeras (L) y dos largas o pesadas (H) que se unen por uniones no-covalentes y covalentes disulfídicas. La digestión con papaína produce tres fragmentos: dos idénticos (Fab o de unión de antígeno) del terminal aminado NH_2 y un fragmento simple (Fc o cristalizante) del terminal carboxílico. La región Fab contiene los sitios de unión de antígeno representada por seis a ocho secuencias lineales de amino ácidos en las regiones hipervariables en los dominios V_H y V_L (⁴). La unión de antígeno por uniones no covalentes a la región Fab de un anticuerpo permite la expresión de función biológica por la región Fc. Algunas de esas funciones son la fijación de complemento, la fijación a receptores de Fc para IgG en células tales como los polimorfonucleares, monocitos, linfocitos y plaquetas, fijación a la piel, transferencia placentaria, interacción con la proteína A del estafilococo (⁵). La cadena H específica qué proteína se unirá a la porción Fc de la molécula, existiendo las cadenas H α , β , λ , \bar{A} y μ . que corresponden a los anticuerpos IgA, IgD, IgE, IgG e IgM, respectivamente. La IgG tiene cuatro subclases y la IgA y la IgM, dos subclases cada uno. Conforme al tipo de cadena L, alrededor de 65% de las Igs séricas tienen cadena k y 35% cadenas γ . La región C_H2 de la IgG parece tener el sitio para activación del complemento vía unión C1q, mientras que el sitio de unión para los receptores IgG Fc del monocito está presente en la región C_H3 .

Los anticuerpos también tienen potencial antigénico, con determinantes antigénicos localizados en o cerca del sitio de unión antigénica del anticuerpo, lo que es conocido como idiotopos. Cada sitio de unión de antígenos tiene numerosos idiotopos, lo que constituye un idiotipo. Los idiotopos también se encuentran en asociación con receptores de células T.

Después de un periodo de 3 a 14 días de procesamiento del antígeno y de proliferación y diferenciación celular, se puede detectar anticuerpos circulantes. El primer anticuerpo de respuesta en el adulto es IgM, de baja afinidad por el antígeno, el que es seguido en alrededor de una semana por la IgG, de gran afinidad. De acuerdo al tipo de antígeno, se alcanza los niveles pico de anticuerpo en pocos días a 3 meses después de la respuesta primaria. La memoria del sistema linfático le permite responder ante una nueva exposición del antígeno con mayor presteza.

La IgG representa el 80% del total de IgsY, está distribuida en el suero, líquido raquídeo y en la orina. La porción Fab proporciona la especificidad a la respuesta inmune y la porción Fc activa los mediadores inmunes no específicos, como el complemento y varias células matadoras efectoras. Cruza la placenta

por transcitos, proporcionando inmunidad pasiva al feto y al recién nacido.

La IgA se encuentra principalmente en la leche, lágrimas, saliva y secreciones respiratorias, intestinales (⁶) y cervicales (⁵). Actúa localmente neutralizando las toxinas o los virus y previniendo que se unan a los tejidos blanco. No se une a complemento.

La molécula IgM es grande, es el primer anticuerpo producido por la célula B en desarrollo, lo que le permite aparecer como marcador de infección reciente. Activa complemento, precipita antígenos solubles y aglutina partículas de antígenos, observándose en reacciones autoinmunes. No cruza la barrera placentaria, por lo que su hallazgo indica infección intrauterina, pues su producción ocurre desde las 12 semanas de embarazo. La pentamérica IgM 19S también activa la vía del complemento clásico, mientras que parece que el IgA inicia la actividad alternativa del complemento, de manera que ambas puedan iniciar fagocitosis vía las opsoninas C3b lábiles al calor. La IgM es capaz de ocasionar citotoxicidad directa inducida por complemento. Cuando se les encuentra en secreciones externas, la IgM 19S y la IgA dimérica tienen una cadena polipeptídica J incorporada en la estructura antes de la secreción por las células plasmáticas.

La IgD es un receptor de superficie de la célula B madura, que existe solamente como un monómero sin capacidad de polimerización. Aparece en asociación con IgM; no se conoce su función específica. Podría tener un rol en la diferenciación de la célula B, pero no parece tener funciones efectoras significativas.

El suero humano contiene IgE en muy pequeñas cantidades. La molécula de IgE aparece en reacciones alérgicas, tiene gran afinidad por las células "mast" y los basófilos de las especies en las que se produce, por lo que es llamado el anticuerpo homocitotrópico. Es esta propiedad de IgE que la relaciona a la hipersensibilidad inmediata tipo I (⁶).

El *sistema complemento* consiste en la interacción de proteínas enzimáticas y sus reguladores. La activación de la cascada de complemento por la *ruta clásica* ocurre cuando la proteína complemento C1q se une a la porción Fc de los anticuerpos IgM o IgG, los que a su vez están unidos a antígenos de membrana de microorganismos. La molécula C1q activada continúa la cascada clásica, que al final produce poros transmembrana en el microorganismo y efectúa la lisis celular. La *ruta alternativa* puede ser activada directamente por polisacáridos del microbio, llegando también a la lisis celular por el complejo denominado ataque de membrana. La activación del complemento también origina varios productos de desecho que evocan fagocitosis e inflamación. El C4 sólo aparece en la cascada clásica, mientras el C3 es común a ambas rutas, por lo que su estudio puede indicar de cuál ruta de la cascada del sistema complemento se trata. La regulación del complemento para evitar que dañen a las células huéspedes normales

ocurre por acción de proteínas inhibitoras y por inactivación enzimática rápida de las proteínas complemento activadas (*).

Tanto las membranas extraembrionarias como el semen, estructuras alogeneicas que se contactan e interactúan con las células y los tejidos maternos, deben evitar el daño mediado por complemento para asegurar el éxito reproductivo. Se conoce que el daño a los espermatozoides mediado por complemento ocasiona algunos casos de infertilidad. También, el depósito de IgG materna y de complemento en tejidos extrafetales indican que la activación del complemento ocurre dentro de la unidad fetoplacentaria. Existen varios reguladores de la activación del complemento. La proteína cofactora de membrana (MCP) y el factor acelerador de decaimiento (DAF) inactivan las convertasa C3 y C5 sobre las superficies celulares. Además, el CD59 inhibe al complejo de ataque de membrana (MAC) de la cascada del complemento. Se ha observado intensa expresión de estas glicoproteínas de membrana por el trofoblasto y el epitelio amniótico. La MCP, el DAF y el CD59 protegen los tejidos extraembrionarios de daño por el complemento que se origina en la sangre materna y fetal o en el líquido amniótico. Los diferentes fluidos del aparato reproductor varían en cantidades de complemento, por lo que sus efectos también variarán. Con la excepción del líquido folicular ovárico, estas cantidades son menores que en sangre. El C3 endometrial y cervical parece ser regulado por las hormonas. La MCP está ausente de la superficie de los oocitos. Los espermatozoides expresan MCP y DAF en áreas discretas que no estarían asociadas con las funciones regulatorias de complemento de estas proteínas. El plasma seminal contiene el inhibidor SP-40,40 de MCP y MAC, pero no DAF (10,11).

LA RESPUESTA INMUNE

La capacidad del sistema inmune del huésped para responder al antígeno depende de la naturaleza del estímulo antigénico, de factores endógenos -como la edad, salud, nutrición y antecedentes genéticos- y de moduladores exógenos -drogas, radiación, enfermedad, trauma, polución (12). La respuesta puede ser mediada por anticuerpos o por células (13).

La *inmunidad mediada por anticuerpos* es a partir de las células B, linfocitos que son activados directamente por los antígenos o con la cooperación de los linfocitos T de ayuda, proliferando y diferenciándose en células plasmáticas secretoras de anticuerpos y células B de memoria. El antígeno que ingresa al organismo humano es identificado por los macrófagos tisulares, los que lo metabolizan, lo vuelven inmunogénico y lo presentan a los linfocitos T. El macrófago produce tanto interleuquina-1, que promueve el desarrollo de células T de ayuda, como un factor que aumenta la respuesta de la célula B. Las células T de ayuda participan en la producción de anticuerpos por la célula B, posiblemente por medio de factores de ayuda relacionados a productos génicos de respuesta inmune (14).

Aunque hay algunos antígenos llamados antígenos independientes de células T -pues pueden tener respuesta de anti-

cuerpo sin las células T de ayuda-, la mayoría de antígenos son dependientes de las células T.

Cuando el huésped no ha sido expuesto previamente a un antígeno, la principal Ig que se produce es la IgM. Ante la repetición de la exposición, la respuesta es predominantemente IgG, debido a la activación de las células B de memoria originadas en la respuesta primaria, las que unen antígeno con mayor avidéz y pueden responder rápidamente a una activación antigénica posterior (*).

La *inmunidad mediada por células* provee hipersensibilidad retardada, rechazo de trasplante y resistencia a la infección intracelular y a la invasión neoplásica. Los mediadores son los fagocitos -que proveen la vigilancia inmune no específica- y los linfocitos T -que dan la especificidad de la respuesta celular. Los linfocitos T comprometidos son los linfocitos T citotóxicos (CTLs) y los linfocitos T de hipersensibilidad retardada. Su activación requiere del procesamiento del antígeno por los macrófagos (determinantes HLA) y el incremento de las células T de ayuda. Todas las células nucleadas tienen proteínas de superficie determinadas genéticamente que, al inicio, fueron descritas en los leucocitos (HLA) y que son críticas en el reconocimiento de antígenos propios y extraños. Los loci cromosómicos que gobiernan la herencia de estos antígenos están localizados en una región del brazo corto del cromosoma 6, llamado el complejo de histocompatibilidad mayor (MHC), los que en el hombre fueron primero identificados en los linfocitos y así fueron llamados antígenos de leucocito humano (HLA) y sistema HLA. A los genes del sistema HLA se les denomina A, B, C y D/DR, existiendo muchos aleles para cada locus, por lo que hay un grado alto de polimorfismo. Bioquímicamente se separa estas proteínas de superficie en dos categorías; los genes Clase I incluyen los loci HLA-A, HLA-B y HLA-C y se les encuentra en todas las células nucleadas del cuerpo; y los genes Clase II se componen de locus HLA-D/DR, se limitan a los macrófagos, linfocitos B, algunas células T activadas, células dendríticas de los centros germinales y células Langerhans de la piel y funcionan como genes de respuesta inmune (Ir) que regulan la cantidad y calidad de la respuesta inmune del huésped (*). Los antígenos HLA-A, HLA-B y HLA-C determinan el número y la especificidad de las células T matadoras citotóxicas producidas en respuesta a la inmunización por un determinado antígeno. Los antígenos HLA-D regulan la eficiencia de interacción entre las células T y los macrófagos, entre las células T y B y, posiblemente, entre las células B y los macrófagos (15). También tienen un rol en la hipersensibilidad de tipo retardada. Además, en el complejo MHC se localizan los genes que codifican la producción de complemento. La inmunización de madres contra los antígenos MHC clase I y II puede prevenir la resorción fetal espontánea fetal en ratones (?).

El sistema inmune está afectado por los esteroides sexuales, específicamente la síntesis de inmunoglobulina, de células T y de una variedad de citoquinas. Se encuentran variaciones hormonales en pacientes con enfermedades reumáticas, incluyen-

do la hidroxilación de estrona y la oxidación de testosterona, las que se magnifican en el embarazo. Se unen más metabolitos de estrógeno de la variedad C-16 a linfocitos y eritrocitos. Los catecol estrógenos pueden ser importantes en algunos de los síntomas vasoespásticos del embarazo. Así mismo, se observa la oxidación de testosterona a andrógenos débiles en mujeres con LES (¹⁶).

REACTIVIDAD INMUNOLOGICA MATERNA DURANTE EL EMBARAZO

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

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

En el embarazo, pueden existir los siguientes antígenos: de grupo ABO y del factor Rh, de histocompatibilidad (HLA), específicos de órgano (placenta) y específico de tumor (coriocarcinoma).

Con respecto a la inmunidad mediada por anticuerpos, el nivel de células B circulantes no varía (¹⁷), aunque disminuye post parto (¹⁸). IgG, IgM e IgA tampoco varían en el embarazo normal (¹⁹), la citotoxicidad no se altera, el complemento y su actividad aumentarían muy poco. Como la IgG cruza la barrera placentaria, la inmunidad mediada por anticuerpos materna podría tener efectos sobre el feto, como ocurre con la isoinmunización a hemafes y la púrpura trombocitopénica, que destruye hemafes y plaquetas fetales. Algo similar puede ocurrir con el lupus eritematoso sistémico, la miastenia gravis y la enfermedad de Grave.

En relación a la inmunidad mediada por células, no se altera la cantidad de células T (^{18,20}); la actividad linfocítica y la citotoxicidad mediada por células se mantienen. Se ha encontrado valores normales o algo incrementados de interleuquina-2, interleuquina-1β, interleuquina-6 y factor de necrosis de tumor. Las células matadoras tampoco varían y su actividad disminuye. Podría ocurrir una inmunosupresión antígeno-específica (⁶).

Es interesante observar las similitudes encontradas entre la biología reproductiva y la inmunología oncológica con respec-

to a la tolerancia de neoantígeno demostrado en el embarazo y el cáncer. Se cree que el mecanismo de tolerancia adquirida al tejido incompatible al HLA -necesario para la reproducción sexual-, provee un mecanismo para la tolerancia al cáncer.

REACTIVIDAD INMUNOLOGICA AL FETO

La respuesta inmunológica al feto se desarrollaría de acuerdo a la dosis, intensidad, ruta de administración, edad y especie del antígeno fetal/trofoblástico, la calidad de reconocimiento inmunológico del producto de concepción por la madre y la presencia de productos placentarios inmunoreguladores y de factores supresores feto/deciduales. El sistema endocrino fetal contribuye desarrollando el sistema timolinfático. El sistema linfóide fetal se desarrolla como parte del complejo reticuloendotelial, primero en la vesícula vitelina y en el hígado fetal -ya desde las 9 semanas- y, más adelante, -desde las 20 semanas-, en la médula ósea y el timo. Se ha demostrado antígenos de transplante o de histocompatibilidad en células fetales desde la sexta semana de embarazo y, quién sabe, desde la concepción, lo que proporciona la identidad inmunológica del feto. El tejido embrionario tierno sería menos antigénico que el tejido adulto (^{21,22}).

La molécula HLA-DR está presente en la población de células eritroides y macrófagos de los senos hepáticos a los 34 días y se encuentra macrófagos esplénicos periarteriolares a los 60 días de embarazo. Se ha detectado antígenos CD5, CD15 y CD45 a las 6 semanas de embarazo, mientras que no hay expresión de CD4, CD8, CD10, CD11c, CD14 e IgM en esta etapa. Con lo que se confirma la diferenciación temprana de macrófagos en el hígado embrionario durante el periodo pre-linfático (²³).

La madre reconoce los antígenos fetales y produce anticuerpos leucocitotóxicos, anticuerpos anti FcR y anticuerpos a antígenos oncofetales y trofoblásticos, los que son principalmente IgG, aumentan con la paridad y están dirigidos contra los antígenos HLA o parecidos a HLA. Si la placenta tiene una estructura HLA apropiada, los anticuerpos se adsorberán a su superficie y no entrarán al feto. Pero, si la placenta no tiene los sitios antigénicos compatibles, los anticuerpos maternos atravesarán la placenta, penetrarán a la circulación fetal y se unirán a los determinantes HLA paternos de los linfocitos fetales.

Un ejemplo de la maduración del sistema inmune fetal se presenta con la rubeola, la que, en el primer trimestre, no ocasiona respuesta de anticuerpos y, mas bien, tolerancia, mientras que más adelante el virus sí provoca la formación de anticuerpos, es decir, la inmunización. Situación similar ocurre con el *Treponema pallidum* y el *Toxoplasma gondii*. A diferencia de la respuesta adulta, como ya se ha explicado, la respuesta humoral de anticuerpos en el feto es predominantemente IgM, por lo que su detección en suero de cordón indica que hubo infección fetal in utero, ya que la IgM no cruza la placenta. La IgG materna cruza la placenta por su menor tamaño, y se le ha encontrado en tejido embrionario desde las 7 semanas de gestación. Aunque la cantidad de IgG en sangre fetal y líquido amniótico es similar

a la materna, a veces se la ha encontrado en cantidades mayores a las maternas al momento del nacimiento. La actividad de complemento fetal, independientemente del estímulo antigénico, se inicia al final del primer trimestre y continúa aumentando hasta ser la mitad del nivel adulto, al nacimiento. Como tal, el feto humano puede reaccionar *in utero* contra algunos estímulos antigénicos y realizar una respuesta inmunológica.

Es interesante el hallazgo de la variación de tipos de linfocitos en neonatos a término de acuerdo al tipo de parto. Aquellos nacidos por cesárea muestran células T (CD2, CD3) y T de ayuda (CD4) elevadas y disminución de las células matadoras naturales (CD16, CD56), mientras que los nacidos por vía vaginal muestran células T y T de ayuda disminuidas y células matadoras elevadas (24).

PLACENTA

Es por todos conocido cómo el trofoblasto invade la decidua, destruye vasos, llega al pulmón materno y podría seguir su invasión, en forma parecida a la de un tumor, si no fuera por algún fenómeno que impide su mayor progresión. La mayoría de estudios ultramicroscópicos encuentra una capa fina de mucopolisacárido electrón-denso, histoquímicamente parecida a la zona pelúcida y que podría ser la barrera inmunológica entre la madre y el feto. Pero, no se acepta esta suposición como totalmente válida. Por otro lado, se ha demostrado que el blastocisto expone antígenos de histocompatibilidad en su superficie cuando su zona pelúcida es extraída por una enzima. Así mismo, se ha preparado un suero antitrofoblasto purificado que es potente abortifaciente en animales. Todo lo cual indicaría que el tejido trofoblástico tiene propiedades antigénicas (25), pero existen factores que impiden que se llegue a expresar, de manera de ser tolerado por el huésped materno.

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

Otro mecanismo consistiría en que otras células matadoras (NK) reclutadas por la placenta serían capaces de matar los linfocitos antifetales. Otras pequeñas células granudas liberan un factor que inhibe la proliferación y el funcionamiento de las células matadoras tipos CTL y LAK. La secreción de receptores solubles p55 de citoquina por el sinciotrofoblasto representa un mecanismo para regular la actividad del factor de necrosis de tumor en el embarazo normal (26).

Es de todos conocido que la invasión de las arterias espirales uterinas por trofoblasto extravilloso produce los cambios fisiológicos requeridos para acomodar el aumento del flujo sanguíneo a la unidad fetoplacentaria. El control de la invasión trofoblástica puede depender de ciertas propiedades intrínsecas, tales como la producción de enzimas proteolíticas y la expresión de una clase de antígeno I MHC no clásico, pero las células maternas de la decidua pueden también tener un rol. Los leucocitos forman un componente mayor del endometrio huma-

no decidualizado, que en el primer trimestre consiste de linfocitos granulados, macrófagos y linfocitos T. Estos leucocitos decidualizados pueden tener actividad de células matadoras naturales, secreción de citoquina, presentación del antígeno e inmunosupresión. Varios trastornos del embarazo, incluyendo la pre-eclampsia y el retardo de crecimiento intrauterino, pueden deberse a una relación celular maternofetal anormal dentro del lecho placentario que causa una invasión inadecuada de las arterias espirales y aterosclerosis aguda. Sin embargo, también hay depósito de inmunoglobulinas y de complemento en las arterias espirales en el embarazo normal. La placenta accreta puede significar una invasión exagerada del trofoblasto y los hallazgos inmunohistoquímicos de subinvolución de las arterias uteroplacentarias también sugieren una relación maternofetal anormal en el lecho placentario. Aunque no se conoce el rol de los leucocitos deciduales, los estudios del endometrio en mujeres infértiles muestran una deficiencia de linfocitos granulados que sugieren un posible rol en la implantación y en la placentación temprana (27).

Los factores que limitarían la respuesta inmune a los antígenos trofoblásticos serían la falta relativa de inmunógenos reconocibles sobre la superficie de las células trofoblásticas, la inhibición de actividad de las CTL por la liberación de factores inmunosupresores placentarios locales -tales como los corticosteroides y los eicosanoides-, la limitación de la migración de células efectoras maternas de la circulación a la interfase materno-fetal (28) y la inducción de intolerancia materna a los antígenos paternos por exposición previa a los antígenos seminales paternos (29). Se ha descrito, también, sustancias inmunoregulatorias que suprimirían la función inmune materna, como la que contribuye a la severidad de las alergias dependientes de α -feto proteína, las α 2-globulinas, las β 1-globulinas, los anticuerpos antitrofoblastos, los corticoides placentarios, los eicosanoides (30), a algunos de los cuales se les encuentra en la interfase materno-fetal y que ocasionarían un mecanismo de inmunosupresión paracrino. También tienen importancia la regulación de los genes de histocompatibilidad mayor en el trofoblasto y la síntesis de factores de crecimiento polipeptídicos uterinos y placentarios con propiedades inmunosupresoras (31).

Al realizar estudios biológicos inmunológicos y moleculares con trofoblastos humanos o células trofoblásticas tumorales, se encuentra que la expresión heterogénea de los antígenos del leucocito humano clase I de los trofoblastos está regulada al nivel transcripcional. Los trofoblastos muestran baja susceptibilidad a las células matadoras naturales y a las células activadas por linfoquina. Los trofoblastos expresan el Fc gamma-receptor III de la células tipo matadora natural, el que media la fagocitosis. El factor inmunosupresor derivado de trofoblasto es similar al factor-beta transformador del crecimiento. Así, los trofoblastos que, al final, forman la interfase fetoplacentaria constituyen una importante barrera inmune para la sobrevivencia del concepto alogénico (32).

La galactosa alfa 1-3 galactosa (Gal alfa 1-3 Gal) fue descrita

en la superficie de las células tumorales, pero también tiene expresión en las células trofoblásticas humanas en diferentes etapas de la implantación de la placenta y en varias condiciones asociadas al embarazo. Se la encuentra en el trofoblasto intersticial y vascular durante el embarazo, mientras que en el trofoblasto viloso desaparece en el segundo trimestre. La cantidad de Gal alfa 1-3 Gal aumenta cuando el trofoblasto es muy invasivo (mola y coriocarcinoma) y disminuye en especímenes pobremente invasivos (aborto espontáneo, monosomía XO). No se la ha encontrado en la superficie celular de las arterias espirales de mujeres pre-eclámpicas. El anticuerpo anti-Gal aumenta en el primer trimestre del embarazo y en el suero de pre-eclámpicas y eclámpicas. Por lo que se considera que los residuos de la Gal alfa 1-3 Gal pueden ser considerados marcadores de la capacidad invasiva del trofoblasto y que la unión de anticuerpos anti-Gal maternos al trofoblasto podría contribuir a limitar la invasión trofoblástica y, como tal, participar en el control inmunológico de la implantación (33).

Estudios recientes encuentran que el trofoblasto humano expresa tres proteínas unidas a membrana que funcionan específicamente para regular la actividad de complemento. Estas proteínas están distribuidas ampliamente en los tejidos del adulto normal para proteger las células huésped del daño que resulta del depósito fortuito de componentes activados de complemento. Sus actividades son principalmente dos pasos definidos en la cascada del complemento. El factor acelerador de degradación (DAF, CD55) y la proteína co-factor de membrana (MCP, CD46) actúan a nivel de las enzimas C3 convertasa que activan C3 a C3b. Otra proteína, la CD59, regula directamente la formación y función del complejo de ataque citolítico de membrana terminal (MAC) interactuando específicamente con C8 y C9. Estas proteínas parecen jugar un rol importante en mantener el embarazo normal. El DAF, la MCP y la CD59 se expresan donde las superficies del trofoblasto están en contacto con sangre y tejidos maternos, y la expresión ocurre desde por lo menos las 6 semanas de embarazo. Como tal, el concepto humano semi-alogéneo parece estar efectivamente protegido del daño materno mediado por complemento que se origina por la activación de la cascada alternativa o clásica o de manera de vigilancia luego de una respuesta materna a una infección microbiana. Los trastornos de déficit de proteína reguladora de complemento con consecuencias clínicas, como la enfermedad hemolítica, han demostrado el rol biológico de estas proteínas (34).

Se ha encontrado una similitud entre el rechazo celular de los trasplantes cardíaco y renal y el placentario. La aterosclerosis hallada con frecuencia en las biopsias seriadas de aloinjertos cardíacos y placenta de embarazos anormales, muestra linfocitos y macrófagos infiltrantes, y está precedida o asociada a las ocurrencias siguientes: disminución de autoanticuerpo IgM que protege al endotelio vascular alogéneo, alteración de las vías anticoagulantes del endotelio, depósitos de fibrina vascular y disminución de reactividad

arterial al activador de plasminógeno tisular arterial (tPA). Lo que puede indicar que la analogía de trasplante del embarazo debe ser vista más específicamente como respuesta de la célula muscular lisa y del endotelio vascular ante estímulos microambientales aún no identificados (35).

BIBLIOGRAFIA

- 1) Landsteiner K. Zur Kenntnis des spezifisch auf Blutkörperchen wirkenden Sera. Zentralblatt für Bakteriologie 25:546-549, 1899.
- 2) Metchnikoff E. Études sur la resorption des cellules. Annales de l'Institut Pasteur 13:737-769, 1899.
- 3) Lentz MR. The phylogeny of oncology. Mol Biother 2:137-44, 1990.
- 4) Nouza K, Kinsky R, Dimitrov D. Immunology and immunopathology of reproduction. Folia Biol Praha 1992; 38: 170.
- 5) Zaporozhan VN, Khait OV, Nizova NN, Skrypnik NN, Rykhletsii VN. [Changes in the indices of the immune and protease inhibitor systems in physiological pregnancy]. Akush Ginekol Mosk 1992 (8-12): 8.
- 6) Feinberg BB, Gonik B. General precepts of the immunology of pregnancy. Clin Obstet Gynecol 1991; 34: 3.
- 7) Wegmann TG, Guilbert LJ. Immune signalling at the maternal-fetal interface and trophoblast differentiation. Dev Comp Immunol 1992; 16: 425.
- 8) Meriney DK, Grieco MH. Fundamentals of immunology. En Grieco MH; Meriney DK "Immunodiagnosis for Clinicians. Interpretation of Immunoassays", The Year Book Medical Publishers, Inc., Chicago, London, 1985.
- 9) Rosenthal AS. Regulation of the immune response. Role of the macrophage. N Engl J Med 1980; 303: 1153.
- 10) Rooney IA, Oglesby TJ, Atkinson JP. Complement in human reproduction: activation and control. Immunol Res 1993; 12: 276.
- 11) Vanderpuye OA, Labarrere CA, McIntyre JA. The complement system in human reproduction. Am J Reprod Immunol 1992; 27: 145.
- 12) Rote NS. The immune response. En Scott JR; Rote NS "Immunology in obstetrics and gynecology". Appleton-Century-Crofts, Norwalk, CT, 1985.
- 13) Kohyama K, Isojima S. [Reproduction and immune response (including in pregnancy)]. Nippon Rinsho 48: 276-80, 1990.
- 14) Paul WE. Lymphocyte Biology. EN Parker CW (ed.) "Clinical Immunology". W.B. Saunders Co, Philadelphia, 1980.
- 15) McDevitt HO. Regulation of the immune response by the major histocompatibility system. N Engl J Med 1980; 303: 1514.
- 16) Lahita RG. The effects of sex hormones on the immune system in pregnancy. Am J Reprod Immunol 1992; 28: 136.
- 17) Dodson MG, Kerman RH, Lange CF, Stefany SS, O'Leary JA. T and B cells in pregnancy. Obstet Gynecol 1977; 49: 299.
- 18) Glassman AB, Bennett CE, Christopher JB, Self S. Immunity during pregnancy: lymphocyte subpopulations and antigen responsiveness. Ann Clin Lab Sci 1985; 15: 357.
- 19) Maroulis GB, Buckley RH, Younger JB. Serum immunoglobulin concentrations during normal pregnancies. Am J Obstet Gynecol 1971; 109: 971.
- 20) Coulam CB, Silverfield JC, Kazmar RE, Fathman CG. T lymphocyte subsets during pregnancy and the menstrual cycle. Am J Reprod Immunol 1983; 4: 88.
- 21) Chaouat G. La defensa del feto contra su madre. Mundo Científico 6:718, 1986. En Trabajos Distinguidos, Index Internacional de Obstetricia y Ginecología, Sociedad Iberoamericana de Información Científica, 2(5), 1988.
- 22) Kirkwood RN, Korchinski RS, Thacker PA and Laarveld B. Observations on the influence of active immunization against

- somatostatin on the reproductive performance of sheep and pigs. *J Reprod Immunol* 17: 229-38, 1990.
- 23) **Trebichavsky I, Nyklicek O.** Expression of HLA-DR molecules and some other differentiation antigens within early human fetus. *Folia Biol Praha* 1992; 38: 269.
 - 24) **Samelson R, Larkey DM, Amankwab KS, McConnachie P.** Effect of labor on lymphocyte subsets in full-term neonates. *Am J Reprod Immunol* 1992; 28: 71.
 - 25) **McIntyre JA.** Immune recognition at the maternal-fetal interface: overview. *Am J Reprod Immunol* 1992; 28: 127.
 - 26) **Austgulen R, Liabakk NB, Espevik T.** [Secretion of soluble receptors for tumor necrosis factor. An immunologic buffer mechanism during normal pregnancy?]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1992; 112: 3545.
 - 27) **Bulmer JN.** Immune aspects of pathology of the placental bed contributing to pregnancy pathology. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1992; 6: 461.
 - 28) **Head JR.** Can trophoblast be killed by cytotoxic cells? In vitro evidence and in vivo possibilities. *Am J Rep. Immunol* 1989; 20: 100.
 - 29) **Thaler CL, Critser JK, McIntyre JA, Faulk WP.** Seminal vesicles: a source of trophoblast lymphocyte cross-reactive antigens. *Fertil Steril* 1989; 52: 463.
 - 30) **Gill TJ III.** Immunity and pregnancy. *CRC Crit Rev Immunol* 1985; 5: 201.
 - 31) **Hunt JS.** Macrophages in human uteroplacental tissues: a review. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1980; 21: 119.
 - 32) **Saji F, Matsuzaki N, Azuma C, Koyama M, Ohasbi K, Tanizawa O.** The fetus as an allograft: immunobiologic role of human trophoblasts for fetal survival. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 251.
 - 33) **Christiane Y, Aghayan M, Emonard H, Lallemand A, Mahieu P, Foidart JM.** Galactose alpha 1-3 galactose and anti-alpha galactose antibody in normal and pathological pregnancies. *Placenta* 1992; 13: 475.
 - 34) **Holmes CH, Simpson KL.** Complement and pregnancy: new insights into the immunobiology of the fetomaternal relationship. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1992; 6:439.
 - 35) **Faulk WP, Labarrere CA.** Vascular events in placentae and organ allografts. *Am J Reprod Immunol* 1992; 28: 176.