

Embarazo

William Rojas · Medellín

Durante 115 años de los 125 de existencia de la inmunología como ciencia, el embarazo ha sido motivo de reflexión y estudio debido a los interrogantes que genera la supuesta "tolerancia materna" al feto considerado como un injerto por los antígenos (Ags) del padre, muchos de ellos diferentes a los de la madre. Hasta hace 20 años las explicaciones a este fenómeno se basaban en la suma de supuestos mecanismos maternos, tales como que la placenta constituía una barrera inmunológica, el útero es un lugar inmunoprivilegiado y que el sistema inmune de la madre sufría una depresión que le impedía responder a los Ags paternos expresados por el feto (1).

La creciente importancia que en el último lustro ha adquirido el estudio de los mecanismos de inmunidad innata se refleja claramente en el análisis de los mecanismos de tolerancia al feto, a quienes muchos han considerado un aloinjerto.

La interfase madre feto la constituyen el trofoblasto, por el lado fetal y la decidua por el materno. El primer hallazgo importante fue que el trofoblasto era junto con los eritrocitos las únicas células que no expresaban Ags HLA-I, A y B (1) y que entonces no podían presentar a la madre muchos de los Ags paternos. Pero esto generó un gran interrogante. Si los linfocitos asesinos naturales (LAN) atacan las células que carecen de Ags HLA-I ¿Por qué no atacaban a los trofoblastos? La respuesta vino con el descubrimiento de que estos trofoblastos expresan Ags HLA-G (2) y HLA-E (3) que permiten el contacto con receptores específicos para los LAN, pero que en lugar de activarlos los desactivan, impidiendo su función citotóxica, es decir, no destruyen los trofoblastos. Por el contrario, parece que esta unión induce en ellos, la transcripción de genes productores de factores estimuladores del crecimiento y sostenibilidad de la placenta. La importancia de estos Ags HLA-G y HLA-E es tal que su baja expresión se acompaña de aborto.

Otro mecanismo importante de la respuesta innata, el de las barreras naturales, funciona activamente a nivel de la placenta, impidiendo el paso de células de la madre al feto y del feto a la madre.

Recientemente se ha descrito una relativa frecuencia de microquimerismo, es decir la presencia de un número muy limitado de células del feto en la circulación materna, fenómeno que podría jugar algún papel en el desarrollo de afecciones autoinmunes en las mujeres multigrávidas (4).

Realmente la circulación materna y fetal están totalmente separadas y por lo tanto el feto no es un verdadero trasplante y se comporta más como el cerebro, los testículos y el ojo, llamados órganos inmunoprivilegiados, en los

cuales la inmunidad celular no actúa porque sus células, los linfocitos T (LsT), no ingresan, pues se lo impide una barrera especial y de hacerlo son desactivados por mecanismos especiales, mecanismo que en el ojo se cumple por producción de citoquinas como el TGF β (factor transformador del crecimiento), que igualmente se incrementa tanto a nivel placentario (decidua) como en la circulación materna los LsT $\gamma\delta$ son antagonizados por los Ags HLA-E que se expresan en el trofoblasto (5).

¿Cómo escapa el feto a los mecanismos de inmunidad específica de la madre? Por una serie de elegantes mecanismos. El trofoblasto expresa ligando para la molécula FAS presentes en algunas poblaciones de LsT, con lo cual pueden inducir apoptosis, muerte celular de estos linfocitos que no produce inflamación (6-9).

Adicionalmente la placenta produce citoquinas Clase II (Th2), es decir IL-4, IL-5, IL-10 que frenan la inmunidad celular y por ende la producción de citoquinas de la Clase I (Th1) o proinflamatorias (10): por otra parte en la placenta, los sincitiotrofoblastos producen la indoleamina -2-3-dioxigenasa, conocida con IDO, enzimas que destruye el triptófano aminoácido, sin el cual no pueden funcionar adecuadamente los LsT maternos (11). Estos tres mecanismos frenan a nivel placentario la acción de los LsT contra el feto.

Por lo tanto no es que la madre tolere al feto, sino que el feto, activamente, se defiende del sistema inmune de la madre.

La placenta produce una serie de hormonas, corticosteroides, estrógenos, progesteronas y gonadotropina coriónica, los cuales, en las altas concentraciones que alcanzan en el embarazo, son inmunosupresoras porque estimulan la producción de citoquinas tipo Th2, de quimoquinas y la expresión de moléculas de adherencia (12, 13). La inmunidad celular está profundamente deprimida a nivel de la interfase madre feto, pero no sistemáticamente, por lo cual la madre conserva la capacidad de iniciar respuestas, casi normales, contra los Ags que penetren en su organismo.

En cuanto a la inmunidad humoral, está activa durante el embarazo tanto en la madre como en el feto. De la madre pasan al feto por un mecanismo activo anticuerpos contra aquellos Ags que atacan a la madre y podrían afectar al feto o al recién nacido, en un claro mecanismo de inmunidad pasiva. La madre también produce Acs contra algunos Ags

Dr. William Rojas Montoya: Director General Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB). Medellín.

del padre que pueden ingresar a su circulación. Pero estos anticuerpos, por mecanismos no suficientemente esclarecidos, no solo activan el complemento, sino que además actúan bloqueando aquellos anticuerpos paternos que se pueden expresar en el trofoblasto, impidiendo así la unión y acción de LsT citotóxicos y de macrófagos y LAN.

Varios de los mecanismos descritos están analizados en profundidad en el artículo "Inmunología de la reproducción" de los doctores Melitza Iglesias-Rodríguez, Renato Guzmán, Octavio Martínez, José Félix Restrepo, Antonio Iglesias-Gamarra que aparece en este número de Acta Médica Colombiana y que permite una buena actualización en este fascinante aspecto de la inmunología.

Referencias

1. **Medwar PB.** Some immunological and endocrinological problems raised by the evolution of viviparity in vertebrates. *Symp Soc Exp Biol* 1953; **7**: 320-338.
2. **Faulk WP, Temple A.** Distribution of beta-2-microglobulin and HLA in chorionic villi of human placentae. *Nature* 1976; **262**: 799-802.
3. **Wei X, Orr HT.** Differential expression of HLA-E, HLA-F and HLA-G transcripts in human tissue. *Hum Immunol* 1990; **29**: 131-142.
4. **Nelson JL.** Microchimerism and HLA relationships of pregnancy: implications for autoimmune diseases. *Curr Rheumatol Rep* 2001; **3**: 222-229.
5. **Szekeres-Bartho J, Barakonyi A, Miko E, Polgar B, Palkovics T.** The Role of gamma/delta T cells in the feto-maternal relationship. *Semin Immunol* 2002; **13**: 229-233.
6. **Jerzak K, Bischof P.** Apoptosis in the first trimester human placenta: the role and in the trophoblast remodelling. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; **100**: 138-142.
7. **Fuzzi B, et al.** HLA-G expression on early embryos is a fundamental prerequisite for the obtainment of pregnancy. *Eur J Immunol* 2002; **32**: 311-315.
8. **Van der Elsen PJ, Gobin SJ, van der Stoep N, Datema G, Viëtor HE.** Transcriptional control of MHC genes in fetal trophoblast cells 2001 ; 5222: 129-145.
9. **Le Bouteiller P.** HLA molecules, immunity and gestation. *Gynecol Obstet Fétil* 2001; **29**: 523-531.
10. **Saito S.** Cytokine cross-talk between mother and the embryo/placenta. *J Reprod Immunol* 2001; **52**: 15-33.
11. **Mellor AL, Munn DH.** Tryptophan catabolism prevents maternal T cells from activating lethal anti-fetal immune responses. *J Reprod Immunol* 2001; **52**: 5-13.
12. **Miyaura H, Iwata M.** Direct and indirect inhibition of Th1 development by progesterone and glucocorticoids. *J Immunol* 2002; **168**: 1087-1094.
13. **Das C, Kumar VS, Gupta S, Kumar S.** Network of cytokines, integrins and hormones in human trophoblast cells. *J Reprod Immunol* 2002; **53**: 257-268.