



## Respuesta inmune y embarazo



En el embarazo, el feto actúa como un injerto semialogénico, ya que expresa antígenos heredados del padre, los cuales pueden ser reconocidos como "no propios" por la madre, sin embargo, no se monta una respuesta de rechazo inmunológico debido a la presencia de mecanismos que resultan en la tolerancia inmunológica del embarazo, los cuales incluyen elementos embrionarios y fetales, placentarios y maternos. Estos mecanismos se desarrollan desde las etapas de fecundación e implantación, y continúan durante toda la gestación hasta lograr que el embarazo llegue a término.

La fecundación inicia con el reconocimiento y fusión del ovocito y el espermatozoide que darán origen a un organismo heterocigoto. Se ha demostrado que el semen contiene exosomas y leucocitos que expresan moléculas de clase Ia, Ib y II del MHC, que en combinación con TGF- $\beta$  o prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) en el líquido seminal, resulta en la inmunomodulación específica para antígenos paternos. La zona pelúcida del ovocito carece de moléculas del MHC, lo que también le confiere protección inmunológica hasta su pérdida alrededor del día 6 después de la fecundación.

### Implantación y placentación

Este proceso comienza por la formación del cigoto, seguida de divisiones mitóticas dependientes de **factores de crecimiento de tipo insulina (IGF)** que ocurren en la tuba uterina. Los IGF apoyan el desarrollo del blastocisto y del embrión y regulan la activación de células de estirpe inmunológica que participan a este nivel. Además, la decidua expresa LIF (*leukemia inhibition factor*) y el blastocisto expresa receptores para LIF, ambos factores son necesarios para lograr la implantación. Cuando el blastocisto invade el endometrio, el trofoblasto se expande y fagocita al endometrio secretor, este proceso debe estar regulado para lograr la integración del tejido fetal, pero evitando una invasión a la capa basal del endometrio. La implantación no parece ser la única función dependiente de fagocitosis, sino que también la nutrición del embrión depende en parte de este mecanismo.

La placenta constituye la interfase materno-fetal, y cuenta con dos áreas bien definidas: la porción fetal, formada por el corion frondoso, y la porción materna, formada por la decidua basal. La interacción materno-fetal más íntima se realiza en las vellosidades coriónicas, ya que es ahí donde la sangre materna (proveniente de las arterias espirales del endometrio) tiene contacto directo con las células fetales. El citotrofoblasto ancla el corion embrionario al endometrio y erosiona los capilares del endometrio materno para el desarrollo de la circulación placentaria; se ha sugerido que las vellosidades coriónicas del trofoblasto expresan el ligando de Fas (FasL o CD95L) que promueve la apoptosis de los linfocitos activados, participando activamente en la tolerancia inmunológica del embarazo.

Las células NK deciduales tienen un fenotipo CD56<sup>high</sup> CD16<sup>low</sup>, y liberan quimiocinas que promueven la invasión del trofoblasto hacia las arterias espirales y la decidua uterina. Las células NK además producen factores angiogénicos, como el factor de crecimiento del endotelio vascular o el factor de crecimiento de placenta (VEGF y PlGF), que inducen el desarrollo vascular a través de la proliferación de células endoteliales; tal condición permite el establecimiento de la circulación placentaria.

### Mecanismos de tolerancia al producto (Figura 1)

**Células NK.** En contraste a la actividad angiogénica y quimiotáctica, las células NK también son blanco de inhibición de su actividad citotóxica. El trofoblasto expresa moléculas clase I del MHC no polimorfas como HLA-G y HLA-E, que interactúan con sus ligandos expresados por células NK uterinas, inhibiendo así su capacidad citotóxica. Los receptores inhibidores en superficie de células NK son KIR2D, KIR2DL4 y KIR tipo lectina (CD94/NKG2A).

**Moléculas del MHC.** La baja expresión de moléculas clásicas de clase I del MHC sobre células del trofoblasto limita la activación local de células T citotóxicas, favoreciendo el estado de tolerancia inmunológica del embarazo.

**Linfocitos T cooperadores.** El perfil de subpoblaciones de linfocitos T durante el embarazo es dinámico y se ha descrito que el primer trimestre es predominante el tipo Th1 (productor de IFN- $\gamma$  que apoya respuestas celulares), para el segundo trimestre es Th2 (productor de IL-4, que apoya respuestas humorales) y finalmente en el tercer trimestre regresa a ser Th1. Esta secuencia de perfiles contribuye a la progresión normal del embarazo. Se sabe que, en ciertas etapas, los linfocitos Th1 pueden ser perjudiciales para el embarazo ya que inhiben la invasión del trofoblasto (lo cual se asocia a enfermedad hipertensiva del embarazo).

Algunos factores que promueven un perfil Th2 son el aumento en la producción de progesterona y estrógeno durante el embarazo, lo cual promueve la síntesis de IL-4, y también la expresión de CD95L por las células del trofoblasto, lo cual inhibe la actividad citotóxica de los linfocitos T.

Se ha descrito que el origen de las células T reguladoras durante el desarrollo fetal son los corpúsculos de Hassall en la médula tímica; se sabe que estas células aumentan en número en sangre y tejido linfoide conforme avanza el embarazo, se ha observado que los linfocitos Treg favorecen la tolerancia durante el embarazo y se ha visto que su deficiencia durante la gestación está relacionada con la inducción de abortos.

**Indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO).** La IDO es una enzima expresada tanto en células del trofoblasto como en macrófagos durante el embarazo, y limita la disponibilidad del aminoácido triptófano, evitando así la inflamación en la placenta, la activación del complemento y la necrosis hemorrágica en la interfase materno-fetal. También la IDO tiene la capacidad de inhibir la proliferación de células T antígeno-específicas y suprimir las respuestas de células T contra los aloantígenos fetales durante el embarazo. Por otro lado, induce la expresión de células dendríticas tolerogénicas en la decidua y de esta manera aumenta el número de células Treg de educación periférica.

**Células de la inmunidad innata.** Se ha descrito que en sangre de cordón umbilical hay un elevado número de células supresoras de origen mieloide (*myeloid derived suppressor cells*) y eritroides CD71+, las cuales suprimen las respuestas de activación de linfocitos T de forma dependiente de la presencia de la enzima arginasa. La presencia de estas células en sangre de cordón umbilical no las limita a su actividad en el feto o el neonato pues se sabe ahora que el microquimerismo materno y fetal no es un evento biológico menor, y que el paso transplacentario de células maternas y fetales pueden regular la respuesta inmunológica en el embarazo de manera bidireccional.

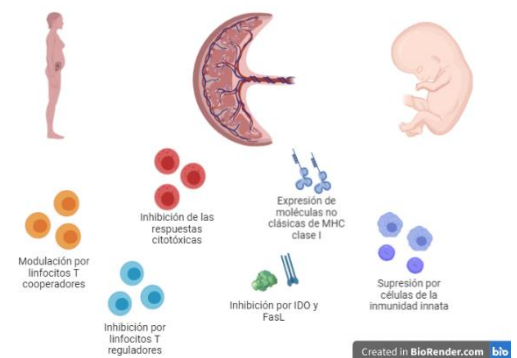


Figura 1. Mecanismos de tolerancia al producto

## Referencias

1. Cérbulo Vázquez A. Mancilla Ramírez J. Inmunidad Perinatal. La medicina es así. [Internet], 2020 (consultado). Disponible en: <https://www.asieslamedicina.org.mx/category/unidad-vi-inmunologia/>
2. Delyea C et al. CD71+ erythroid suppressor cells promote fetomaternal tolerance through arginase-2 and PDL-1. J Immunol. 2018, Jun 15;200(12):4044-58.

Última revisión: marzo de 2020