Imunologia da gestação

Pregnancy immunology

TATIANA MICHELON – Médica do Laboratório de Imunologia de Transplantes da Santa Casa de Porto Alegre, doutora em Patologia, pesquisadora PRODOC-CAPES do Programa de Pós-Graduação em Patologia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre.
JANAÍNA GOMES DA SILVEIRA – Bióloga do Laboratório de Imunologia de Transplantes da Santa Casa de Porto Alegre.
MÁRCIA GRAUDENZ – Médica, Doutora em Patologia, Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Patologia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre.
JORGE NEUMANN – Médico, Diretor do Laboratório de Imunologia de Transplantes da Santa Casa de Porto Alegre.

Laboratório de Imunologia de Transplantes – Santa Casa de Porto Alegre. Pós-Graduação em Patologia – Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre

✉ Endereço para correspondência:
Tatiana Michelon
Av. Otto Niemeyer 1025/310
91910-001 – Porto Alegre – RS, Brasil
Fone: (51) 3214 8670
💻 tatimich@yahoo.com

RESUMO

Do ponto de vista imunológico, a gestação somente é possível porque uma intrincada rede imunorregulatória é disparada com o objetivo único de desenvolver um estado de tolerância materno-fetal e permitir a implantação e manutenção do concepto até que haja condições de sobrevivência fora da cavidade uterina.

Entre os fatores envolvidos nessa complexa rede imunomodulatória para a tolerância e regulação do desenvolvimento fetal e formação da placenta, destacam-se: a influência hormonal sobre o sistema imune materno, o reconhecimento das moléculas do Complexo Principal de Histocompatibilidade paterno (expressas pelo embrião), as citocinas liberadas no meio, o controle da citoxicidade direta das células Natural Killer uterinas e atividade das células T regulatórias. A seguir, uma revisão abrangente e atual da literatura discute de maneira simplificada tais mecanismos.

UNITERMOS: Imunologia, Gestação, Aloimunotolerância.

ABSTRACT

From the immunological point of view, pregnancy is possible because a complex immunorregulatory network is triggered in order to develop a feto-maternal tolerance from the implantation through the birth.

The most important mechanisms involved in the gestational immunotolerance system are debated in this paper and include: maternal hormonal influence on the immune system, the allorecognition of the Human Leukocyte Antigen (HLA) molecules expressed by the embryo, local cytokines profile, Natural Killer cells cytotoxicity and the role of regulatory T cells.

KEY WORDS: *Pregnancy, Immunology, Alloimmunotolerance.*

INTRODUÇÃO

A perda gestacional é a complicação mais freqüente da gestação. O abortamento espontâneo pode ser observado em até 15% das mulheres, ocorrendo principalmente no primeiro trimestre da gestação. A incidência de abortamentos espontâneos é semelhante entre as mulheres com gestação natural ou obtida através de técnicas de medicina reprodutiva (1).

Casos de abortamentos recorrentes são vistos em até 5% dos casais, sendo que uma causa específica para as perdas costuma ser evidenciada em apenas 50% dos casos (2). Entre as causas mais comumente identificadas, estão: as alterações cromossômicas (aneuploidias envolvendo os cromossomos 13, 16, 18, 21, 22, x e y), anomalias uterinas (septos, sinéquias, etc.), distúrbios endócrinos (hipertireoidismo, diabete melito descompensado, infecções, síndrome de ovários policísticos) e os estados pró-trombóticos (trombofilias auto-imunes e de origem genética) (3).

É curioso observar que existe a possibilidade de uma interação de diferentes sistemas que pode estar implicada de forma complexa nas perdas gestacionais não explicadas por fatores isolados (4, 5, 6, 7, 8). Do ponto de vista imunológico, a gestação somente é possível porque uma intrincada rede imunorregulatória é disparada com o objetivo único de desenvolver um estado de tolerância materno-fetal e permitir a implantação e manutenção do concepto até que haja condições de sobrevivência fora da cavidade uterina.

Entre os fatores envolvidos nessa complexa rede imunomodulatória para a tolerância e regulação do desenvolvimento fetal e formação da placenta, destacam-se: a influência hormonal sobre o Sistema Imune materno, o reconhecimento das moléculas do Complexo Principal de Histocompatibilidade paterno (expressas pelo embrião), as citocinas liberadas no meio, o controle da citoxicidade direta das células Natural Killer uterinas e atividade das células T regulatórias. A seguir, uma revisão abrangente e atual da literatura discute de maneira simplificada tais mecanismos.

Recebido: 06/03/2006 – Aprovado: 24/03/2006

IMUNOLOGIA DA GESTAÇÃO

Os avanços do conhecimento em imunologia permitiram que diversos segmentos da Medicina se desenvolvessem rapidamente. Áreas privilegiadas por esse desenvolvimento foram os transplantes de órgãos e tecidos e a reprodução humana.

O sistema imune é responsável por toda e qualquer relação entre o organismo do indivíduo e fatores externos ou agressores ao seu estado fisiológico habitual, tais como vírus, bactérias, fungos, corpo estranho, tumores ou reações inflamatórias.

A gestação constitui um fenômeno ímpar no organismo humano no que se refere ao comportamento do sistema imune. Data de 1953 o lançamento da hipótese de Peter Medawar de que o embrião se comporta no organismo materno como um enxerto semi-alogênico, estando, portanto, vulnerável às teorias de rejeição e tolerância imunológica (9). De fato, o produto gestacional contém metade do seu material genético de origem materna e a outra metade de origem paterna, sendo, portanto, estranho ao sistema imune da mãe, que deverá abrigá-lo durante toda a gestação. O excepcional é que de alguma forma esse embrião é reconhecido pelo sistema imune materno, sem que seja disparada uma resposta contra a sua permanência e desenvolvimento naquele ambiente, como ocorreria em qualquer outra circunstância de exposição ao material genético proveniente de outro indivíduo não idêntico (ex.: transplante de órgãos induzindo rejeição).

Outra peculiaridade é que o início do desenvolvimento do produto gestacional é fortemente caracterizado pela intensa proliferação celular (embrião e placentação), à semelhança do que ocorre com os tumores. Porém, na vigência de gestação, o sistema imune materno não dispara mecanismos visando ao bloqueio dessa proliferação, como seria esperado em situações patológicas (ex.: tumores). Com isso, garante um ambiente favorável para o desenvolvimento do concepto até um estado de maturação com capacidade de vida extrauterina. Esse fenômeno pode ser designado "tolerância imunológica".

A ocorrência de um *status* imunológico próprio do período gestacional pode ser evidenciada também pela observação de que algumas doenças de origem auto-imune assumem comportamentos típicos de agravamento ou de atenuação durante o período gestacional, na dependência do padrão de resposta imune que caracteriza a doença de base. Dessa forma, caracteristicamente doenças auto-imunes decorrentes de exacerbação de respostas inflamatórias (ex.: artrite reumatóide) são atenuadas ao iniciar-se a homeostase gestacional, enquanto doenças caracteristicamente dependentes da ação de auto-anticorpos são agravadas de forma importante nessa circunstância (ex.: lúpus eritematoso sistêmico).

Todas essas situações corroboram a necessidade do desenvolvimento de um padrão de resposta alo-imune durante a gestação destinada à "proteção" do concepto desde o início da sua formação até o momento do nascimento. Esse é um padrão único, pelas peculiaridades discutidas acima, que diverge da resposta imune esperada para situações similares não-gestacionais vivenciadas pelo indivíduo. Dessa forma, desvios da resposta alo-imune ao embrião podem ser causa de complicações gestacionais e/ou de infertilidade.

Entre os fatores envolvidos nessa intrincada rede imunomodulatória para a tolerância e regulação do desenvolvimento fetal e formação da placenta, destacam-se: a influência hormonal sobre o sistema imune materno, o reconhecimento das moléculas do Complexo Principal de Histocompatibilidade paterno (expresso pelo embrião), as citocinas liberadas no meio, o controle da citoxicidade direta das células Natural Killer (NK) uterinas (uNK) e atividade das células T regulatórias (T reg).

1. Influência hormonal sobre o sistema imune materno

Eventos decorrentes da própria ovulação, cópula e fertilização resultam em modificações imuno-inflamatórias na superfície mucosa do trato reprodutivo feminino, com implicação direta na implantação do blastocisto. A própria exposição ao sêmen e a outros componentes do esperma contribuem para um efeito imunossupressor sobre a superfície mucosa do trato reprodutivo feminino (10, 11).

Os hormônios esteróides induzidos desde o momento da ovulação também assumem esse efeito, modulando a atividade das células apresentadoras de antígenos (CAA), tanto da linhagem mielóide como linfóide, com relação direta sobre as respostas imunológicas daí decorrentes (12, 13). Na decídua, os leucócitos constituem uma população proeminente de células, incluindo células NK, macrófagos e células T (14, 15, 16), e estas células são responsáveis por alertar o sistema imune materno para a presença de aloantígenos durante toda a gestação (11, 17).

De uma forma geral, a progesterona é o hormônio feminino com atividade mais peculiar sobre o sistema imune materno e na interface materno-fetal. A progesterona por si só é capaz de suprimir a função efetora das células T, exercendo um efeito direto de modulação de canais de potássio da membrana celular e também sobre os íons-cálcio, com efeito direto sobre a expressão gênica dessas células (18).

Talvez o mais importante efeito imunorregulatório da progesterona esteja relacionado com a sua ação sobre os linfócitos T, cujos receptores de célula T (TCR) são do tipo $\gamma\delta$. Esse tipo de linfócito T, sob o estímulo alogênico, passa a expressar também receptores para a progesterona. A partir disso, sob altas concentrações desse hormônio, tais linfócitos passam a sintetizar uma proteína imunomodulatória, chamada de Fator Bloqueador Induzido pela Progesterona (*Progesterone Induced Blocking Factor* – PIBF) (19, 20, 21, 22). Essa proteína PIBF inibe a liberação de ácido aracdônico, inibe a atividade das células NK e modifica o balanço de citocinas (23).

Comparados a gestações normais, casos patológicos apresentam baixos níveis de PIBF (24). Todavia, apesar de o tratamento com progesterona re-

duzir o risco para abortamento (25), os níveis de PIBF não são diferentes ao se comparar pacientes tratadas com esse hormônio que evoluem ou não com aborto (26).

Dessa forma, é possível que em algumas circunstâncias o semi-aloenxerto fetal seja incapaz de induzir a expressão de receptores para progesterona em linfócitos T γδ, de modo que apenas a suplementação com progesterona seja insuficiente para desencadear uma resposta alo-imune adequada para a manutenção da gestação (27).

Portanto, a inter-relação imuno-endócrina pode constituir papel importante na fisiopatologia do abortamento e da falha primária de implantação, sem que os níveis hormonais estejam necessariamente alterados.

2. HLA-G e anticorpos bloqueadores

A partir da implantação, o principal tecido que confronta o sistema imune materno é constituído pelas células trofoblásticas, as quais passam a representar a interface materno-embrionária. Além da expressão diferenciada de moléculas HLA, responsáveis pela identificação do que é "próprio" e "não-próprio" no organismo de cada indivíduo, estas células têm um potencial peculiar de resposta às citocinas presentes no meio. Essas características são responsáveis pelo comportamento de "tolerância imunológica" aos tecidos embrionários, fundamental para o desenvolvimento de uma gestação normal.

As células do sinciotrofoblasto, responsáveis pela nutrição do embrião, produção de βhCG e progesterona, são originadas a partir do citotrofoblasto, envolvem praticamente toda a superfície fetal e não expressam moléculas HLA. Por outro lado, as células citotrofoblásticas (vilositárias, extravilositárias, endovasculares e intersticiais) expressam pequena quantidade de moléculas HLA de classe I (28).

O citotrofoblasto extraviloso expressa um tipo de molécula HLA de classe I, chamado HLA-G, com expressão limitada à placenta e células epiteliais tímicas (29). As células que expressam HLA-G têm um importante papel imunorregulatório, conferindo uma menor suscetibilidade à lise mediada pelas células NK. Além disso, as moléculas HLA-G podem confundir ou atrapalhar a função de reconhecimento por parte do complexo receptor de células T maternas. Considerando-se que nenhuma célula trofoblástica expressa HLA de classe II (30), essas células são, portanto, incapazes de estimular diretamente as células T *helper* para o disparo de reações imunológicas mais complexas (31). Dessa forma, sem qualquer expressão de moléculas HLA de classe I e II, as células trofoblásticas vilosas não podem funcionar como alvo de respostas citotóxicas mediadas por células T durante uma gestação normal (29, 32).

No caso de gestação normal, as células do sinciotrofoblasto constituem alvo de ligação de anticorpos maternos, dirigidos contra as moléculas HLA paternas presentes nos tecidos embrionários. Estes anticorpos são conhecidos como "anticorpos bloqueadores", uma vez que funcionam como proteção à resposta citotóxica materna contra o embrião. Eles podem ser detectados desde as primeiras fases da gestação, permanecem por tempo indeterminado na circulação materna e podem recrudescer diante de um novo desafio antigênico no caso de nova gestação, especialmente se proveniente do mesmo pai, como decorrência de memória imunológica específica.

Em condições normais, a simples modificação do perfil de citocinas característico da gestação (Th2) está associada a uma grande produção de anticorpos. A peculiaridade neste caso é que estes anticorpos não têm a capacidade de ativar complemento localmente e por isso não desencadeiam uma resposta imune efetiva no sentido de *clearance* antigênico e fagocitose. Essa característica lhe é conferida graças a uma glicosilação local de uma das regiões Fab da molécula do anticorpo IgG, resultando em uma conformação assimétrica. Acredita-se que o objetivo final de tais anticorpos é recobrir a interface materno-fetal via HLA-G e com isso bloquear a citotoxicidade local (33).

Quando o casal compartilha dos mesmos antígenos HLA DQα, as moléculas HLA-G desenvolvidas nos tecidos placentários são exatamente as mesmas que um dia a mãe utilizou para o seu próprio desenvolvimento intra-útero. Como resultado, não ocorre a formação de anticorpos bloqueadores e o sistema imune materno reconhece a gestação como um tecido próprio com crescimento anômalo desenfreado (34). Portanto, de forma simplificada, podemos inferir que as moléculas HLA-G representam o estímulo paterno para a produção de anticorpos bloqueadores que protegerão o embrião e permitirão o desenvolvimento dos tecidos placentários.

3. Linfócitos T e citocinas

Funcionando como um tecido imunológico especializado, a decídua e seus componentes assumem várias funções, entre elas um papel essencial na implantação e manutenção da gestação (35, 36). Os leucócitos deciduais podem contribuir direta e indiretamente pela expressão de receptores que potencialmente medeiam o reconhecimento do trofoblasto fetal, a invasão trofoblástica e a produção de citocinas que regulam e modulam a resposta imune materna e a função vascular (37, 38).

Em uma gestação normal, as células trofoblásticas são resistentes à lise por linfócitos T citotóxicos, citotoxicidade direta pelas células NK e citotoxicidade dependente de anticorpo, esta última também ação das células NK locais (32). Nesse contexto, as citocinas assumem um papel complexo, atuando diretamente sobre a modulação da resposta imune. Elas atuam como mediadores responsáveis pelo comportamento individual e pela interação dos diferentes tipos celulares na interface materno-fetal. Podem ser produzidas por macrófagos, linfócitos, células NK e pelas próprias células trofoblásticas e agem através de vias complexas de *feedback* positivo ou negati-

vo, controlando o nível de ativação inflamatória nesse microambiente.

Diferentes subpopulações de linfócitos T induzem a produção de um grupo distinto de citocinas, responsáveis pela evolução ou pela interrupção da gestação. Dessa forma, linfócitos T *helper* tipo 1 (Th1) produzem IL-2, interferon gama (INFg) e fator de necrose tumoral beta (TNFb), que são caracteristicamente indutoras da imunidade celular e de abortamento. Linfócitos T *helper* tipo 2 (Th2), todavia, produzem IL-3, IL-4 e IL-10, as quais promovem a produção de anticorpos bloqueadores da atividade citotóxica, mantêm as células NK deciduais inibidas e têm potencial antiinflamatório (4, 39, 40, 41).

Macrófagos estimulados liberam TNFa, que é capaz de induzir as células NK a liberar IFNg. Este último ainda promove um *feedback* positivo para a ativação continuada de macrófagos e outras células produtoras de TNFa na interface materno-fetal, fortalecendo um ambiente citotóxico. Os linfócitos T do tipo Th1 são também importante fonte dessas citocinas pró-inflamatórias, especialmente pela ação da IL-2, que é potente estimuladora da ativação NK-macrofágica na interface materno-fetal. É interessante observar que parte do mecanismo pró-inflamatório promovido pelo IFNg é resultante da indução da expressão de moléculas HLA de classe I e II, as quais constituirão alvo para uma "alo-rejeição" materno-fetal, cujo reconhecimento pelas células T maternas será facilitado pela presença de TNF no meio (39, 42, 43).

Ao contrário, células Th2 têm o potencial de suprimir essa ativação deletéria à gestação (4, 42, 43), especialmente pela ação de IL-4 e IL-10, inibindo a ativação de células NK uterinas (4, 44). Além disso, as células trofoblásticas liberam as interleucinas IL-4 e IL-7, que, à semelhança das citocinas produzidas pelos linfócitos Th2, promovem um *feedback* negativo para as citocinas pró-inflamatórias Th1 (TNFa, IL-2, IFNg e IL-18). A Figura 1 demonstra esquematicamente essa mudança do perfil de citocinas e o desbalanço pró-Th2 necessário para a manutenção do microambiente gestacional e a alo-imunotolerância aos tecidos feto-placentários.

4. Células NK

As células NK são células do sistema imune inato, são reconhecidas pela sua atividade citotóxica direta *in vitro* e possuem antígenos de superfície que as caracterizam: CD16 e CD56. CD16 é um receptor de baixa afinidade para IgG, está presente na maioria das células NK e é responsável pela função de citotoxicidade celular dependente de anticorpo. Conforme a intensidade da expressão do CD56, essas células podem ainda ser diferenciadas em duas populações: $CD56^{dim}$ e $CD56^{bright}$. As células $CD56^{dim}$ são altamente citotóxicas, enquanto as células $CD56^{bright}$ são pouco citotóxicas, porém são também produtoras de citocinas imunorregulatórias com perfil pró-inflamatório, como IFNg e TNFa (45).

A regulação da sua função depende da ativação dos seus diferentes receptores. Elas possuem receptores de ativação (KAR – Killer Activating Receptors) e de inibição (KIR – Killer Inhibitory Receptors) do seu potencial citotóxico. Na gestação normal, as células trofoblásticas produzem IL-4 e IL-7, que induzem uma estimulação de linfócitos Th2 e um aumento do número de receptores inibidores nas células NK deciduais, mantendo as células NK com fenótipo não-ativado, ou seja, $CD56^{+}CD16^{-}$. Essas células são chamadas de células NK uterinas, são capazes de reconhecer o HLA-G fetal e ainda são produtoras de fatores supressores da citotoxicidade (37, 46).

As citocinas Th1 são ditas indutoras de abortamento devido à sua capacidade de induzir na interface materno-fetal a diferenciação fenotípica das células NK em células ativadas, ou seja, $CD56^{+}CD16^{+}$. Células NK com esse fenótipo perpetuam o ambiente rico em IL-2, TNF e IFNg, com perfil Th1 pró-

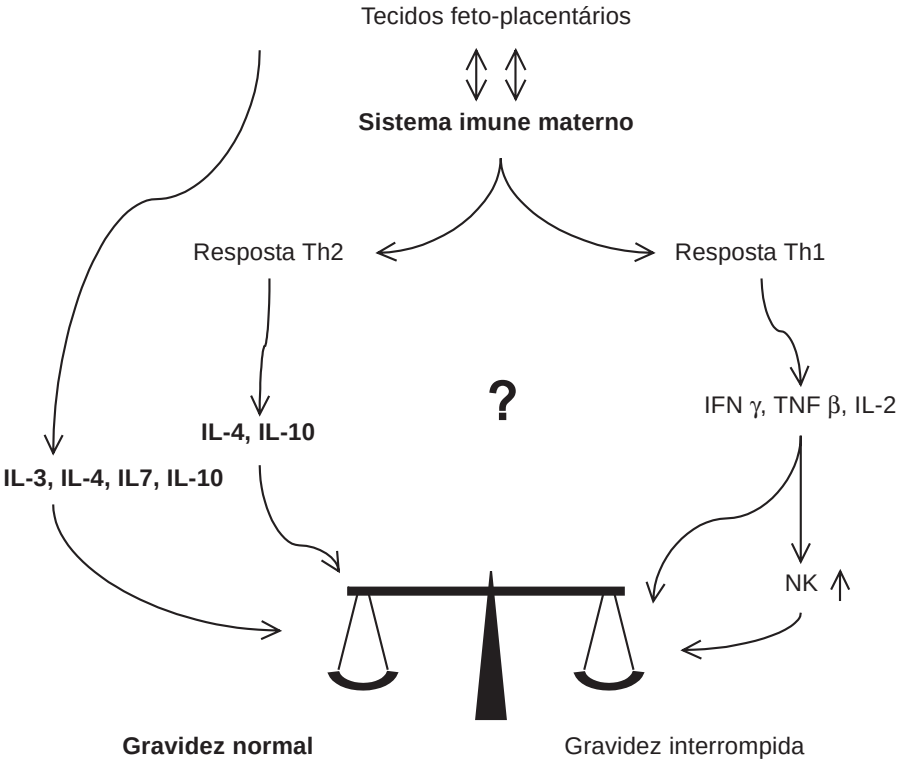


Figura 1 – Representação esquemática do desbalanço pró-Th2, fundamental para a manutenção da alo-imunotolerância característica da gestação normal.

inflamatório e pró-trombótico, devido à ativação subseqüente das células endoteliais (39, 40, 41, 47).

Por fim, acredita-se que durante a gestação ocorra no território decidual, à semelhança do que ocorre no timo, um processo de maturação linfocitária, o qual é crucial para o bom desenvolvimento da gestação. Dessa forma, a base para a fisiopatologia do abortamento espontâneo de repetição estaria centrada na ativação de células NK através de citocinas, ou seja, transformando-as de células $CD56^{+}CD16^{-}$ (produtoras de fatores supressores, pró-Th2) em células $CD56^{+}CD16^{+}$ (citotóxicas e pró-inflamatórias) (44), ou, de outra forma, a não transformação do fenótipo das células NK para um padrão não-citolítico. Além da deficiência de células NK uterinas com fenótipo $CD56^{+}CD16^{-}$, pacientes que apresentam abortamentos espontâneos de repetição também possuem um número aumentado de células NK ativadas ($CD56^{+}CD16^{+}$) na decídua e no sangue periférico (29, 32).

Análises com a técnica de *microarray* mais citometria de fluxo e RT-PCR demonstram que o fenótipo das células NK uterinas ($CD16^{-}CD56^{bright}$) é diferente das células NK de sangue periférico ($CD16^{+}CD56^{dim}$) e que as primeiras dispõem de um potencial imunorregulatório não demonstrado em células NK de sangue periférico (48). Essas observações sugerem que as células NK uterinas representam uma subpopulação distinta das células NK circulantes ou ainda que sofram uma diferenciação tecido-específica que as caracterizam de forma tão peculiar. Todavia, além do que se conhece com relação às citocinas locais, ainda são desconhecidos os eventuais fatores responsáveis pelo controle do influxo, proliferação e diferenciação endometrial das células NK.

Apesar da grande discussão na literatura e da grande necessidade de um marcador periférico para tais diagnósticos, ainda se considera que a quantificação de células NK de sangue periférico é incapaz de refletir o que de fato acontece na interface materno-fetal (49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56). Dessa forma, também não apresenta correlação com o número de perdas gestacionais prévias e é incapaz também de predizer o sucesso após procedimento de fertilização *in vitro* (45, 57).

A valorização clínica da quantificação de células NK no endométrio é ainda a mais fidedigna, porém com *cut-offs* de normalidade ainda discutíveis, dificultando a avaliação do seu valor prognóstico nos casos de abortamento recorrente (58).

5. Células T regulatórias

O mecanismo primário responsável pela tolerância aos auto-antígenos é a deleção clonal dos linfócitos T auto-reativos que ocorre no timo. Todavia, algumas células T auto-reativas escapam a esse processo e reconhecem antígenos teciduais periféricos. Dessa forma, células T auto-reativas estão normalmente presentes em todos os indivíduos. Todavia, a ocorrência de doenças auto-imunes é relativamente rara. Isso indica que um mecanismo de tolerância periférica aos auto-antígenos deve estar continuamente funcionante, para evitar doenças auto-imunes (59).

Existe o consenso de que a população de células T $CD4^{+}CD25^{high}$ é a responsável por essa atividade imuno-regulatória antígeno-específica. Essas células estão envolvidas com os mecanismos de tolerância periférica, tolerância aos transplantes e tolerância materno-fetal, sendo, portanto, chamadas células "T regulatórias" (Treg) (60). Podem ser encontradas em sangue periférico, timo, linfonodos e sangue de cordão umbilical (61, 62).

As células $CD4^{+}CD25^{high}$ expressam um gene chamado FoxP3. A transdução desse gene indica a expressão de $CD25^{+}$, fortemente associado à função regulatória das células T. Um problema encontrado é que a expressão de CD25 na membrana também indica a expressão do receptor para IL2, uma citocina Th1. Portanto, em tecidos ativados, como, por exemplo, a decídua, o melhor indicador de função imunomodulatória, ou seja, células Treg, é a detecção de FoxP3 em linfócito T. Quando FoxP3 é expresso em células T $CD4^{+}CD25^{-}$, ocorre uma diferenciação dessas células em linfócitos T $CD4^{+}CD25^{+}$ com capacidade imunoregulatória (63, 64).

Essas células inibem a imunoestimulação convencional das células T através de contato célula-a-célula ou através de citocinas imunossupressoras, como IL10 e TGFb. Outros mecanismos ainda têm sido propostos, como a estimulação da indoleaminadioxinagenase (IDO) nesses linfócitos, enzima importante no metabolismo do triptofano e essencial para a ativação linfocitária em geral (60).

Na gestação, essa atividade é especificamente dirigida aos aloantígenos paternos, regulando toda a intrincada rede de atividade imune relacionada ao alorreconhecimento, implantação, placentação e desenvolvimento fetal (60). Apesar de os mecanismos específicos de sua ação imunomodulatória na gestação ainda estarem sendo estudados, a proporção de células Treg na decídua e no sangue periférico aumenta na fase de gestação precoce (65, 66). Além disso, a ausência de células Treg leva à perda gestacional devido a uma rejeição imunológica ao feto (67).

Essas observações reforçam o papel fundamental dessas células no mecanismo de tolerância materno-fetal, especialmente após a demonstração de que essas células sofrem um aumento no sangue periférico no período precoce gestacional, com pico no segundo trimestre, declinando no período pós-parto (68).

CONCLUSÃO

Para a ocorrência de uma gestação normal, o sistema imune materno necessita reconhecer os tecidos feto-placentários e disparar uma complexa resposta imunorregulatória que, a priori, pode ser vista no organismo humano apenas nessa situação. Mecanismos envolvendo uma intrincada rede de comunicação através de citocinas, moléculas e receptores de diferentes tipos celulares que compõem o sistema imune local, ou seja, decidual, são respon-

sáveis pela manutenção do microambiente e alorreconhecimento dos tecidos feto-placentários. Nesse contexto, respostas imunes inadequadas podem estar envolvidas com falhas no processo de implantação embrionária, causa de abortamentos espontâneos de repetição e outras patologias, tais como retardo de crescimento intra-uterino, síndrome HELLP, trabalho de parto prematuro e pré-eclâmpsia.

Na atualidade, a imunologia da reprodução constitui um capítulo adjuvante na compreensão e resolução de casos obstétricos complexos, podendo oferecer investigação, diagnóstico e terapia específicos, que, em última análise, complementam a rotina reprodutiva.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SCHIEVE, L.A.; TAYHAM, L.; PETERSON, H.B.; TONER, J.; JENG, G. Spontaneous abortion among pregnancies conceived using assisted reproductive technology in the United States. Obstet Gynecol 101(5):959-967, 2003.
2. HERTZ-PICCIOTTO; SAMUELS, S.J. Incidence of early loss of pregnancy (letter). N Engl J Med 319:1483-1484, 1988.
3. BALASCH, J. Antiphospholipid antibodies: a major advance in the manegement of recurrent abortion. Autoimmunity Reviews 3:228-233, 2004.
4. CLARK, D.A.; ARCH, P.C.; JALALI, R. et al: Psycho-neuro-cytokine/endocrine pathways in immunoregulation during pregnancy. Am J Reprod Immunol 35:330-337, 1996.
5. KAPLAN, H.B. Social psychology of the immune system: a conceptual framework and review of the literature. Soc Sci Med 33:909-923, 1991.
6. BERLE, B.B.; JAVERT, C.T. Stress and habitual abortion: their relationship and the effect of therapy. Obstet Gynecol 3:298-306, 1954.
7. NEUGEBAUER, R.; KLINE, J.; SHROUT, P.; SKODOL, A.; O'CONNOR, P.; GELLER, P.A.; STEIN, Z.; SUSSER, M. Major depressive disorder in the 6 months after miscarriage. JAMA 227:383-388, 1995.
8. SUGIURA-OGASAWARA, M.; FURUKAWA, T.A.; NAKANO, Y.; HORI, S.; AOKI, K.; KITAMURA, T. Depression as a potential causal factor in subsequent miscarriage in recurrent spontaneous aborters. Hum Reprod 17(10): 2580-2584, 2002.
9. MEDAWAR, P.B. Some immunological and endocrinological problems raised by evolution of viviparity in vertebrates. Symp Soc Exp Biol 7:320-328, 1953.
10. MIAO, D.; SKIBINSKI, G.; JAMES, K. The effects of human semminal plasma and PGE2 on mitogen induced proliferation and cytokine production of human splenic lymphocytes and peripheral mononuclear cells. Am J Reprod Immunol 30:97-114, 1996.
11. OLDING, L.B.; PAPADOGIANNAKIS, N.; BARBIERI, B.; MURGITA, R.A. Suppressive cellular and molecular activities in materno fetal immune interactions; supressor cell activity, prostaglandins, and alphafetoproteins. Curr top Mirobiol Immunol 222:159-187, 1997.
12. PROBHALA, R.H.; WIRA, C.R. Sex hormones and IL-6-regulation of antigen presentation in the female reproductive tract mucosal tissues. J Immunol 155: 5566-5573, 1995.
13. PICCINI, M.P.; GIIDIZI, M.G.; BIAGIOTTI, R.; BELONI, L.; GIANNARINI, L.; SAMPOGNARO, S.; PARRONCHI, P.; MANETI, R.; ANNUNZIATO, F.; LIVI, C. et al: Progesterone favors the development of human T helper cells producing Th2-type cytokines and promotes both IL4 production and membrane CD30 expression is established Th1 cell clones. J Immunol 155: 128-133, 1995.
14. BULMER, J.N.; LUNNY, D.P.; HAGIN, S.V. Immunohistochemical characterization of stromal leukocytes in non-pregnant human endometrium. Am J Reprod Immunol Microbiol 17: 83-90, 1988.
15. KING, A.; WELLING, V.; GARDNER, L.; LOKE, Y.W. Immunohistochemical characterization of the unusual large granular lymphocytes in human endometrium throughout the menstrual cycle. Hum Immunol 24:195-205, 1989.
16. SALAMONSEN, L.A.; LATHBURY, L.J. Endometrial leukocytes and menstruation. Human Reprod, Update 6, pp 16-27, 2000.
17. BONNEY, E.A.; MATZINGER, P. The maternal immune system's interactions with circulating fetal cells. J Immunol 158:40-47, 1997.
18. EHRING, G.R.; KERSCHBAUM, H.H.; EDER, C.; NEBEN, A.L.; FANGER, C.M.; KHOURY, R.M.; NEGULESCU, P.A.; CAHALAN, M.D. A nongenomic mechanism for progesterone-mediated immunossupression: inhibition of K^+ channels, Ca^{+2} signaling, and gene expression in T lymphocytes. J Exped Med 188:1593-1601, 1998.
19. SZEKERES-BARTHO, J.; KILAR, F.; FALKAY, G.; CSERNUS, V.; TOROK, A.; PACSA, A.S. Progesterone-treated lymphocytes of healthy pregnant women release a factor inhibiting cytotoxicity and prostglandin synthesis. Am J Reprod Immunol Microbiol 9:15-18, 1985.
20. SZEKERES-BARTHO, J.; AUTRAN, B.; DEBRE, P.; ANDREU, G.; DENVER, L.; CHAOUAT, G. Immunoegulatory effects of a suppressor factor from healthy pregnant women's lymphocytes after progesterone induction. Cell Immunol 122:281-294, 1989a.
21. SZEKERES-BARTHO, J.; CSERNUS, V.; HADNAGY, J. The blocking effect of progesterone on lymphocyte responsiveness in receptor-mediated. Biol Immunol Reprod 15:36, 1989b.
22. SZEKERES-BARTHO, J.; FAUST, Z.S.; VARGA, P.; SZEREDAY, L.; KELEMEN, K. The immunological pregnancy protective effect of progesterone is manifested via controlling cytokine production. Am J Reprod Immunol 35:348-351, 1996.
23. SZEKERES-BARTHO, J.; POLGAR, B.; KOZMA, N.; MIKO, E.; PAR, G.; SZEREDAY, L.; BARAKONUI, A.; PALKOVICS, T.; PAPP, O.; VARGA, P. Progesterone-dependent Immunomodulation In Markert U: Immunology of Preganancy. Chem Immunol Allergy. Basel, Karger, vol 89: 118-125, 2005.
24. SZEKERES-BARTHO, J.; FAUST, Z.S.; VARGA, P. The expression of a progesterone induced immunomodulatory protein in pregnancy lymphocytes. Am J Reprod Immunol 34:342-348, 1995.
25. CHECK, J.H.; CHASE, J.S.; NOWROOZI, K.; WU, C.H.; ADELSON, H.G. Progesterone therapy to decrease first-trimester spontaneous abortions in previous aborters. Int J Fertil 32:192-199, 1987.
26. CHECK, J.H.; OSTRZENSKI, A.; KLIMEK, R. Expression of an immunomodulatory protein known as progesterone induced blocking factor (PIBF) does not correlate with first trimester spontaneous abortions in progesterone supplemented women. Am J Reprod Immunol 37:330-334, 1997a.
27. CHECK, J.H.; ARWITZ, M.; GROSS, J.; PEYMER, M.; SZEKERES-BARTHO, J. Lymphocyte immunotherapy (LI) increases serum levels of progesterone induced blocking factor (PIBF). Am J Reprod Immunol 37:17-20, 1997b.
28. CRISA, L.; McMASTER, M.T.; ISHII, J.K.; FISHER, S.J.; SALOMON, D.R. Identification of thymic epithelial cell subset sharing expression of the class Ib HLA-G molecule ith fetal trophoblasts. J Exp Med 186(2):289-298, 1997.
29. HAMMER, A.; HUTTER, H.; BLASCHITZ, A. et al: Amnion epithelial cells, in contrast to trophoblast cells, express all classical HLA class I molecules together with HLA-G. Am J Reprod Immunol 37(2):161-171, 1997.
30. MATTSSON, R. The non-expression of MHC class II in trophoblast cells. Am J Reprod Immunol 40:383-384, 1998.

31. GOUD, D.S.; AUCHINCLOSS, H.J.R. Direct and indirect recognition: the role of MHC antigens in graft rejection. Immunol Today 20:77-82, 1999.
32. KING, A.; HIBY, S.E.; GARDNER, L. et al: Recognition of trophoblast HLA class I molecules by decidual NK cell receptors – a review. Placenta 21(suppl A):S81-S85, 2000.
33. GUTIERREZ, G.; GENTILE, T.; MIRANDA, S.; MARGNI, R.A. Asymmetric antibodies: a protective arm in pregnancy. In Markert U: Immunology of Pregnancy. Chem Immunol Allergy. Basel, Karger, vol 89: 158-168, 2005.
34. BEER, A. Reproductive Medicine Program, http://repro-med.net/info/cat1.htlm, acessado em julho de 2004.
35. LOKE, I.W.; KING, A.; BURROWS, T.D. Decídua in human implantation. Hum Reprod 2 (10 suppl):14-21, 1995.
36. CUNNINGHAM, F.G.; GRANT, N.F.; LEVENO K.J.; GILSTRAP, L.C.; HARTH, J.C.; WENSTROM, K.D. Williams Obstetrics, 21st ed. McGraw-Hill Professional, New York, USA, pp 65-83, 2001.
37. MOFFETT-KING, A. Natural Killer cells and pregnancy. Nat Rev Immunol 2:656-663, 2002.
38. CHAOUAT, G.; ZOURBAS, S.; OSTOJIC, S.; LAPPREE-DELAGE, G.; DUBANCHET, S.; LEDEE, N.; MARTAL, J. A brief review of recent data on some cytokine expressions at the materno-foetal interface wich might challenge the classical Th1/Th2 dichotomy. J Reprod Immunol 53:241-256, 2002.
39. NAIMAN, B.M.; BLUMERMAN, S.; ALT, D. et al: Evaluation of type 1 immune response in naive and vaccinated animals following challange with Leptospira borgpetersenii serovar Hardjo: involvement of WC1(+)gammadelta and CD4 T cells. Infect Immun 70(11):6147-6157, 2002.
40. PLEVYAK, M.; HANNA, N.; MAYER, S. et al: Deficiency of decidual IL-10 in first trimester missed abortion: a lack of correlation with the decidual immune cell profile. Am J Reprod Immunol 47(4): 242-250, 2002.
41. MOSSMAN, T.R.; SAD, S. The expanding universe of T cell subsets- Th1, Th2 and more. Immunol Today 14:138-146, 1996.
42. RAGHUPATHY, R.; MAKSHEED, M.; AZIZIEH, F.; AL-AZEMI, M.M.K.; HASSAN, N.A.; BANDAR, A. Th1 and Th2 cytokine profiles in successful pregnancy and unexplained recurrent abortions. In: Gupta SK, editor. Reproductive Immunology. Delhi: Kluwer Academic Publisher, Norsa Publishing House: 149-166, 2000.
43. NG, S.C; GILMAN-SACHS, A.; THAKER, P.; BEAMAN, K.D.; BEER, A.E.; KWAK-KIM, J. Expression of intracellular Th1 and Th2 cytokines in women with recurrent spontaneous abortion, implantation failures after IVF/ET or normal pregnancy. Am J Reprod Immunol 48(2):77-86, 2002.
44. BUBANOVIC, I. Crossroads of extrathymic lymphocyte maturation pathways. Med Hypoth 61(2):235-239, 2003.
45. RAI, R.; SACKS, G.; TREW, G. Natural Killer cells and reproductive failure – theory, practice and prejudice. Human Reprod 20(5):1123-1126, 2005.
46. ROUAS-FREISS, N.; GONÇALVES, R.M.; MENIER, C.; DAUSSET, J.; CAROSSELLA, E.D. Direct evidence to support the role of HLA-G in protecting the fetus from maternal uterine natural killer cytolisis. Proc Natl Acad Sci USA 94:11520-11525, 1997.
47. BEAMAN, K.; ANGKACHATCHAI, V.; GILMAN-SACHS, A. TJ6: The pregnancy associated cytokine. Am J Reprod Immunol 35:338-341, 1996.
48. KOOPMAN, L.A.; KOPCOW, H.D.; RYBALOV, B.; BOYSON, J.E.; ORANGE, J.S.; SCHATZ, F.; MASCH, R.; LOCKWOOD, C.J.; SCHACHTER, A.D.; PARK, P.J. et al: Human decidual natural killer cells are a unique NK cell subset with immunomodulatory potential. J Exp Med 198:1201-1212, 2003.
49. YAMAMOTO, T.; TAKAHASHIY, KASE, N.; MORI, H. Proportion of CD56+3+ T cells in decidual and peripheral lymphocytes of normal pregnancy and spontaneous abortion with and without history of recurrent abortion. Am J Reprod Immunol 42: 355-360, 1999.
50. YAMADA, H.; KATO, E.H.; KOBASHI, G.; EBINA, Y.; SHIMADA, S.; MORIKAWA, M.; SAKURAGI, N.; FUJIMOTO, S. High NK cell activity in early pregnancy correlates with subsequent abortion with normal chromossomes in women with recurrent abortion. Am J Reprod Immunol 46: 132-136, 2001.
51. YAMADA, H.; MORIKAWA, M.; KATO, E.H.; SHIMADA, S.; KOBASHI, G.; MINAKAMI, H. Pré-conceptional natural killer cell activity and percentage as predictors of biochemical pregnancy and spontaneus abortion with normal chromossome kariotype. Am J Reprod Immunol 50: 351-354, 2003.
52. COULAM, C.B. Immunotherapy for recurrent spontaneous abortion. Early Pregnancy 1(1):13-26, 1995.
53. BEER, A.E.; KWAK, J.Y.H.; RUIZ, J.E. Immunophenotypic profiles of peripheral blood lymphocytes in women with recurrent pregnancy losses and infertile women with multiple in vitro fertilisation cycles. Am J Reprod Immunol 35: 376-382, 1996.
54. EIDUKAITE, A.; SIAURYS, A.; TAMOSIUNAS, V. Differential expression of KIR/NKAT2 and CD94 molecules on decidual and peripheral blood CD56 bright and CD56dim natural killer cell subsets. Fertil Steril 81, Suppl1: 863-868, 2004.
55. COOPER, M.A.; FEHNIGER, T.A.; CALIGIURI, M.A. The biology of human natural killer cells subsets. Trends Immunol 22: 633-640, 2001.
56. THUM, M.Y.; BHSKARAN, S.; ABDALLA, H.I.; FORD, B.; SUMAR, N.; SHEHATA, H.; BANSAL, A.S. An increase in the absolute count of CD56 dimCD16+ CD69+ NK cells in the peripheral blood is associated with a poorer IVF treatment and pregnancy outcome. Hum Reprod 19: 2395-2400, 2004.
57. THUM, M.Y.; BHASKARAN, S.; BANSAL, A.S.; SHEHATA, H.; FORD, B.; SUMAR, N.; ABDALLA, H.I. Simple enumeration of peripheral blood natural killer ($CD56^+$ NK), B cells and T cells have no predictive value in IVF treatment outcome. Hum Reprod 20(5): 1272-1276, 2005.
58. MICHIMATA, T.; OGASAWARA, M.S.; TSUDA, H.; SUZUMORI, K.; AOKI, K.; SAKAI, M.; FUJIMURA, M.; NAGATA, K.; SAITO, S. Distribution of endometrial NK cells, B cells, T cells, and Th2/Tc2 cells fail to predict pregnancy outcome following recurrent abortion. Am J Reprod Immunol 47: 196-202, 2002.
59. ABBAS, A.K.; LICHTMAN, A.H.; POBER, J.S. Cells and tissues of the immune system – introduction to immunology In Abbas AK, Lichtman AH & Pober JS: Cellular and molecular immunology, 4th ed, WB Saunders Co, Toronto, CA, p17-38, 1991.
60. SAITO, S.; SASAKI, Y.; SAKAI, M. $CD4^+CD25^{high}$ regulatory T cells in human pregnancy. J Reprod Immunol 65: 111-120, 2005.
61. BEACHER-ALLAN, C.; BROWN, J.A.; FREEMAN, G.J.; HAFLER, D.A. $CD4^+$ $CD25^{high}$ regulatory cells in human peripheral blood. J Immunol 167: 1245-1253, 2001.
62. BEACHER-ALLAN, C.; VIGLIETTA, V.; HAFLER, D.A. $CD4^+CD25^+$ regulatory T cells. Semin Immunol 16: 89-98, 2004.
63. HORI, S.; NOMURA, T.; SAKAGUCHI, S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor FoxP3. Science 299: 1057-1061, 2003.
64. FONTENOT, J.D.; GAVIN, M.A.; RUDENSKY, A.Y. FoxP3 programs the development and function of $CD4^+CD25^+$ regulatory T cells. Nat Immunol 4: 330-336, 2003.
65. SAITO, S.; NISHIKAWA, K.; MORII, T.; NARITA, N.; ENOMOTO, M.; ICHIJO, M. Expression of activation antigens CD69, HLA-DR, interleukine 2 receptor alpha (IL2Rα).