

# Biología de la Reproducción

## Mecanismos inmunológicos de la gestación

### *Immunological mechanisms of the pregnancy*

De los Santos J. M<sup>a1</sup>, de los Santos M<sup>a</sup> J<sup>1</sup>, Remohí J<sup>1,2</sup>, Pellicer A<sup>1,2,3</sup>, Serra V<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Instituto Universitario Valenciano de Infertilidad. <sup>2</sup>Dpto. de Pediatría, Obstetricia y Ginecología. Facultad de Medicina. Universidad de Valencia. <sup>3</sup>Hospital Peset. Área Ginecología y Obstetricia. Valencia.

#### **Resumen**

*Desde que en 1953 Medawar postulara diferentes mecanismos para explicar la paradoja inmunológica de la gestación, los estudios realizados hasta hoy se basan en estos principios básicos. Hoy en día se conoce mayor con claridad los mecanismos por los cuales el feto, comportándose como un aloinjerto a nivel del útero, no es rechazado por la madre. Para poder comprenderlo es importante conocer el entorno en donde se desarrollará el embrión y más tarde el feto, el potencial invasor de las células trofoblásticas, las poblaciones celulares existentes en la decidua, el reconocimiento inmunológico mutuo, etc. El presente artículo revisa los diferentes y complejos mecanismos inmunológicos que permiten la evolución normal de una gestación inicial.*

**Palabras clave:** Respuesta inmune. Embarazo. Células deciduales. Complejo principal de histocompatibilidad.

#### **Summary**

*Many of the studies performed to explain the basic mechanisms of the paradox of pregnancy are still based on Medawar's hypothesis published in 1953. Nowadays the mechanisms by which the fetus is not rejected by the mother are better understood. To explain the immunologic privilege of pregnancy, it is important to know the environment of the human embryo during implantation, the trophoblastic invasion into the maternal decidua, the immunocompetent cells of the decidua, the interactions between mother and embryo, etc. The present review will focus on the different and complex immunologic mechanisms allowing the normal evolution of an early pregnancy.*

**Key words:** Immune responses. Pregnancy. Decidual immune cells, HLA.

---

**Correspondencia:** José M<sup>a</sup> de los Santos.  
Instituto Universitario Valenciano de Infertilidad  
Plaza de la Policía Local 3  
4015 Valencia  
Mail: jmdelossantos@ivi.es

## INTRODUCCIÓN

La aceptación materna del “semi-injerto” fetoplacentario es uno de los fenómenos más intrigantes de la naturaleza. Se sabe que la madre produce una respuesta inmune activa frente al feto y sin embargo, en la mayoría de los casos, no hay rechazo inmunológico. En 1953 Medawar postulaba diferentes mecanismos para explicar la paradoja inmunológica del embarazo: 1) separación anatómica entre la madre y el feto, 2) inmadurez antigénica del feto, y 3) tolerancia inmunológica de la madre (1). Después de más de 40 años, los conceptos han sido modificados y son mucho más complejos, pero siguen basados en parte de las ideas que se aportaron en una de las primeras hipótesis sobre el éxito del embarazo.

La relación entre la placenta y el útero materno es de gran relevancia ya que, a efectos inmunológicos, el feto se puede considerar como un semi-injerto, ya que la mitad de sus genes son de origen paterno y, por tanto, la expresión de éstos da lugar a proteínas foráneas reconocibles por el sistema inmune materno. Además, más interesante es el caso de embarazos conseguidos mediante donación de ovocitos, en los cuales el feto se comporta como un injerto puesto que el 100% de sus antígenos son extraños para la madre y, aún en estos casos, el embarazo prosigue adelante. Por lo tanto, el embrión y más tarde el feto, debe modular la respuesta inmune materna y producir un entorno favorable para que la gestación llegue a término.

### **Anatomía de La interfase feto-materna y sus implicaciones inmunológicas.**

Desde el punto de vista histológico podemos observar que el feto y el útero no están en contacto directo ya que se encuentran separados por la placenta. Se trata de un órgano muy especializado no sólo encargado de afrontar los cambios fisiológicos que ocurren en la madre y el feto durante la gestación sino también de tolerar y regular un ambiente inmunológico adecuado.

El proceso de placentación comienza cuando el blastocisto entra en contacto con el endometrio e implanta. Desde este momento el trofoblasto se diferenciará en dos rutas principales, el trofoblasto vellositario (TV) y el extravellositario (TEV). El TV acaba por cubrir todas las vellosidades coriales de la placenta definitiva. Sus principales funciones son el aporte de oxígeno y la secreción de hCG. El TV se compone de una capa interna mononucleada llamada

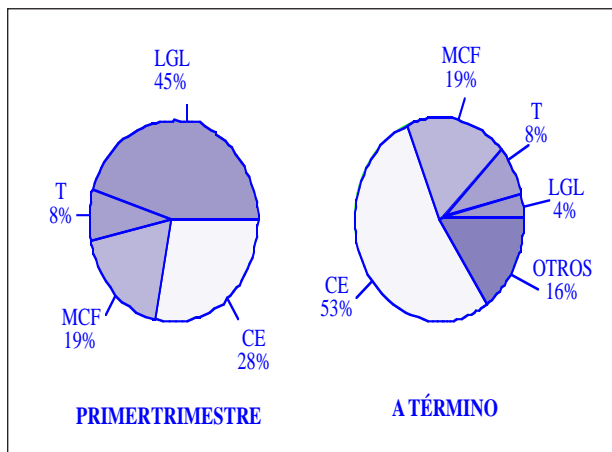
citotrofoblasto y una capa externa de células multinucleadas denominada sincitiotrofoblasto. Este último entra en contacto con la sangre materna del espacio intervillositario. En los extremos de algunas de estas vellosidades algunas células del citotrofoblasto rompen el sincitio y migran al interior de la decidua comenzando la ruta de diferenciación que dará lugar al TEV. Desde aquí algunas de estas células migran hacia la mucosa uterina en forma de trofoblasto intersticial. En estos momentos puede observarse como estas células trofoblásticas acaban por rodear a las arterias espirales uterinas. Estas células se encargan de degradar el componente muscular de estas arterias y reemplazarlo por una especie de compuesto fibrilar, si bien esto sólo ocurre en los lugares aledaños al sitio de la implantación. Este fenómeno tiene como fin la formación de vasos incapaces de responder a estímulos vasoactivos y asegurar una elevada conductancia sanguínea (2).

Por lo tanto, la separación anatómica entre la madre y el feto a través de la placenta es, a nivel celular, menos evidente. Es fácil entender que el sistema inmune materno debería reconocer como extrañas a las células trofoblásticas a lo largo de su camino invasivo, dada la elevada representación a este nivel de células inmunocompetentes. Sin embargo, como veremos más adelante, se conocen mecanismos por los cuales estas células trofoblásticas son capaces de modular la respuesta inmune materna. Durante una gestación normal, se establece un equilibrio entre los mecanismos que aseguran el correcto desarrollo del feto y aquellos otros que aseguran la integridad materna durante el embarazo.

### **Poblaciones celulares en la decidua materna.**

Es fácil imaginar la importancia de la relación inmunológica que existe entre el feto y la madre observando el gran porcentaje de células inmunocompetentes que existen en la decidua materna. Encontramos células especializadas del sistema inmunitario, como son los linfocitos granulares grandes (LGL) o células NK deciduales, que son un tipo diferenciado de células asesinas naturales (NK), macrófagos deciduales (MD) así como linfocitos T. Además, los porcentajes de cada uno de los tipos de células inmunitarias varían a lo largo de la gestación por lo que su función a lo largo del periodo gestacional es seguramente diferente (3, 4). (Fig.1)

Tanto la respuesta inmune innata como la adaptativa incluyen macrófagos y linfocitos T (5). Los macrófagos reconocen la naturaleza foránea de determinados antígenos, los internaliza y acaba neutralizándolos (6).



**Figura 1**

Variación de las poblaciones celulares en decidua materna. Adaptado de Vince GS, Starkey PM, Jackson MC, Sargent IL, Redman CW 1990 Flow cytometric characterisation of cell populations in human pregnancy decidua and isolation of decidual macrophages. *J Immunol Methods* 132:181-9 y Starkey PM, Sargent IL, Redman CW 1988 Cell populations in human early pregnancy decidua: characterization and isolation of large granular lymphocytes by flow cytometry. *Immunology* 65:129-34 Abreviaturas: LGL, linfocitos granulares grandes. T, linfocitos T. MD, macrófagos deciduales. CE, células endometriales.

No existe memoria inmunológica en esta reacción. La respuesta adaptativa requiere de los linfocitos T, los cuales necesitan de un determinado receptor que les permite reconocer el antígeno cuando éste se presenta unido a moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC). En la decidua están presentes las células requeridas para ambos tipos de inmunidad. Podemos encontrar macrófagos deciduales inmersos en el estroma, en los agregados linfoides basales así como en el lumen de las glándulas. El papel de los macrófagos en el fenómeno de la implantación no está claro. Sin embargo, estos macrófagos son capaces de secretar sustancias como prostanglandinas (7), que como veremos más adelante, parece conferirles también un papel inmunoregulador, además de su función principal desencadenador de respuestas inflamatorias (8).

Otro de los tipos de células inmunitarias que se encuentran en el útero son las LGL o NK deciduales, las cuales se diferencian de las NK periféricas por la expresión característica de ciertos antígenos en su superficie celular (CD3-, CD16-, CD56+) (9). Aunque su relación con las NK denotaría un papel meramente citotóxico, el hecho que produzcan, entre otras, citoquinas como factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e interferón- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) parece conferirles también un pa-

pel inmunoregulador. Parece existir una estrecha relación entre las LGL y la proliferación del trofoblasto mediante el reconocimiento mutuo vía receptores específicos, como veremos más adelante (10-12). Además, su papel principal parece centrarse al primer trimestre del embarazo, ya que a partir de aquí la población de estas células decrece de manera acusada.

En cuanto a los linfocitos T, pieza clave en la inmunidad adaptativa, también podemos encontrarlos la decidua. Este tipo celular se caracteriza principalmente por la expresión de un receptor específico de antígeno denominado TCR (5). Además, dentro de los linfocitos T, podemos encontrar linfocitos T cooperadores o T helper (Th que son CD4+) o T citotóxicos (Tc que son CD8+). Parece ser que los linfocitos T que se encuentran de manera habitual en el endometrio se encuentran en estado activado y producen IFN- $\gamma$ . Estos productos producen la expresión de MHC-II en las células del epitelio endometrial y además que expresen receptores para el IFN- $\gamma$  (13). Este hecho es indicativo de la capacidad de las células epiteliales endometriales para el procesamiento y presentación de antígenos (14). Así pues, los linfocitos T podrían jugar un papel mediador de la respuesta inmune celular en el endometrio.

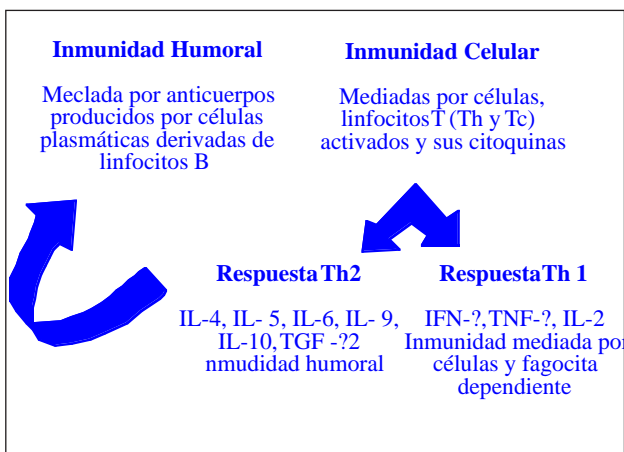
## Mecanismos inmunológicos implicados en la gestación.

### 1. Balance Th1/Th2.

En respuesta a elementos foráneos al organismo los linfocitos T CD4+ vírgenes (también denominados Th0) se diferencian en células efectoras Th1 o Th2. Los linfocitos Th1 producen interleuquina-2 (IL-2), IFN- $\gamma$  y factor de necrosis tumoral- $\beta$  (TNF- $\beta$ ), que están implicadas en la respuesta inmune inflamatoria mediada por células. Los linfocitos Th2 secretan principalmente IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13 que median la activación de los linfocitos B, producción de anticuerpos, y la regulación de las respuestas tipo Th1. Así pues, los factores que regulan la respuesta inmune tipo Th1 o tipo Th2 son críticos, pero todavía están por aclarar totalmente. Sabemos que el mayor inductor para la diferenciación de los linfocitos T CD4+ vírgenes es el entorno local de secreción de citoquinas. Está demostrado que algunas citoquinas como la IL-12 dirige la diferenciación hacia un fenotipo Th1 mientras que la IL-4 puede conducir la diferenciación hasta un fenotipo Th2. Además, la IL-6 es capaz de inducir la polarización de los linfocitos T CD4+ vírgenes hacia linfocitos Th2 efectoras promoviendo la producción endógena de IL-4. De esta ma-

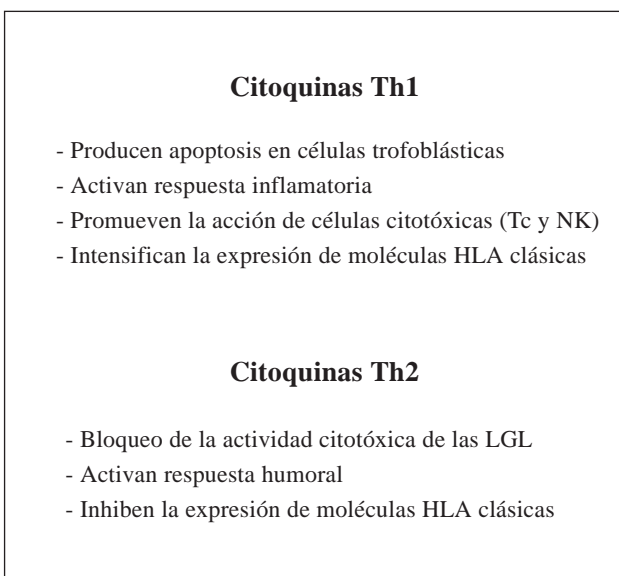
nera la IL-6 sería antagonista de la IL-12 (15). El descubrimiento de dos tipos funcionalmente diferentes de linfocitos Th CD4+ ha asentado las bases para explicar el desarrollo de dos versiones polarizadas de la respuesta inmune. Se ha descrito que los linfocitos Th2 promueven el dominio de una respuesta inmune humoral en lugar de una respuesta inmune citotóxica. Hoy en día existen evidencias que también podrían estar relacionadas con la inhibición de la respuesta inflamatoria regulando la respuesta inmunitaria mediada por linfocitos Th1 (16). (Fig.2 y 3).

El embarazo se caracteriza por la dominancia de



**Figura 2**

*Inmunidad celular y humoral y su relación con el balance Th1/Th2.*

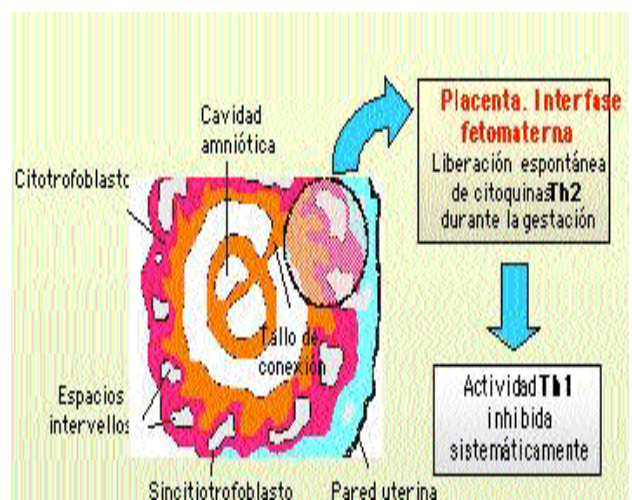


**Figura 3**

*Principales funciones de las citoquinas tipo Th1 y Th2 en relación con la gestación*

la respuesta humoral frente a la respuesta inmune mediada por células. De este hecho se desprende que la secreción de ciertas citoquinas tiene efectos beneficiosos sobre el desarrollo del feto. Por lo tanto, una deficiencia en estas citoquinas se podría relacionar con mala placentación, deficiente crecimiento y la posibilidad de la muerte del feto. Del mismo modo, la secreción de otras citoquinas promovería actividad embriotóxica por daños a nivel del trofoblasto. Estas citoquinas estarían relacionadas con la inmunidad tipo Th1 que sería, por lo tanto, incompatible con el mantenimiento del embarazo (17). (Fig.4). Está demostrado que la IL-12 actúa como citoquina pivotante en la inducción hacia Th1. Su completa ausencia en el endometrio perimplantacional de mujeres sanas prevendría la inducción de linfocitos Th0 hacia linfocitos Th1. Sin embargo, la presencia de IL-4 promovería la diferenciación de linfocitos Th0 hacia linfocitos Th2, anulando la respuesta inmune citotóxica. La respuesta Th2 podría ser perpetuada por la presencia de IL-6 e IL-10.

Una situación diferente ocurre en mujeres con aborto de repetición. La presencia de IL-12 "in vivo" a nivel endometrial provee del estímulo inductor para la diferenciación de linfocitos Th0 hacia Th1 (18). También se ha descrito un aumento significativo en los niveles séricos de IFN-γ en mujeres embarazadas con historia previa de aborto recurrente en comparación con mujeres con embarazos normales (19). Se ha descrito en estudios "in vitro" la actividad citotóxica (en especial por acción de IFN-γ de los sobrenadantes obtenidos tras el cocultivo de extracto trofoblástico junto células mononucleares de sangre periférica de



**Figura 4**

*Establecimiento de la respuesta Th2 en la interfase feto-materna.*

mujeres con historia previa de aborto de repetición espontáneo (20).

## **2. Mecanismos inmunológicos mediados por antígenos trofoblásticos**

### *2.1. Proteínas reguladoras del complemento*

El sistema del complemento está formado por una serie de al menos 18 proteínas plasmáticas y de al menos 10 proteínas de membrana. La activación de estas proteínas se produce a través de una cascada de reacciones proteolíticas. Se conocen tres vías distintas de activación del complemento, vía clásica, vía alternativa y vía de las lectinas. Todas convergen en una fase terminal o lítica, con la formación de un complejo multiproteico llamado complejo de ataque a membrana (CAM). Así pues, el complemento realiza cuatro funciones básicas: eliminación directa por lisis de microorganismos o células foráneas, ayuda de manera indirecta a la fagocitosis, inducción de cuadros de inflamación y atracción de células y moléculas coadyuvantes, así como eliminar inmunocomplejos en la sangre. De esta manera, las células trofoblásticas del embrión deberían ser reconocidas como foráneas por el sistema del complemento materno. Sin embargo, la cascada de reacciones que darían lugar al CAM se encuentra detenida a diferentes niveles por la expresión de tres proteínas de membrana de las células trofoblásticas. Se trata de proteínas cuya función es inhibir la acción del complemento sobre las propias células del organismo. Son el PCM (CD46) → proteína cofactor de membrana, que es cofactor de proteólisis de C3b (y en menor medida de C4b), FAD (CD55) → factor acelerador del decaimiento, que acelera la disociación de las convertasas de C3 y por último, la Protectina (CD59), que bloquea la unión de C8 a C9, actuando como inhibidor del CAM (21). Se observan diferencias en la distribución de estas tres proteínas en los diferentes derivados trofoblásticos, especialmente en placentas precoces, ya que contiene un trofoblasto con diferente potencial proliferativo y estado de diferenciación. Estas tres proteínas, CD46, CD55 y CD59, se encuentran presentes en el sincitiotrofoblasto. El CD59 también se expresa en el citotrofoblasto vellositario subyacente así como en sus derivados extravellositarios. El TV expresa CD46 pero en gran parte está desprovisto de CD55. La generación del TEV conlleva un aumento de la expresión de CD55 y una disminución de CD46. Esta diferencia en la expresión de estas tres proteínas podría reflejar diferencias en el requerimiento para actividades funcio-

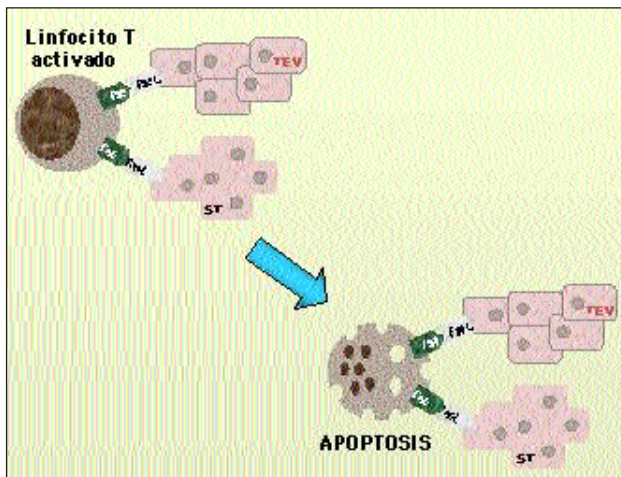
nales específicas en diferentes localizaciones de la placenta (22). Además, existen evidencias de la acusada expresión de CD46 y CD59 en determinados tipos de cánceres, lo que apoya el concepto por el cual, mecanismos similares son empleados tanto por el feto como por determinados tumores para escapar al control de su hospedador (23).

### *2.2. Sistema Fas-FasL*

La apoptosis o muerte celular programada, es un proceso activo donde la célula que muere muestra unos cambios morfológicos característicos. Se sabe que es un sistema por el cual timocitos en proceso de maduración que son potencialmente peligrosos para el propio organismo son destruidos en el timo. Hoy en día se sabe que no se trata de un mecanismo limitado a eliminar estos timocitos inmaduros, sino que también actúa a nivel de los linfocitos T periféricos maduros.

El sistema Fas-FasL es la ruta más importante para inducir apoptosis en células y tejidos. El Fas es también conocido como CD95 y pertenece a la familia de proteínas del receptor del factor de necrosis tumoral (rTNF). Se encuentra distribuido ampliamente en muchos tipos de tejidos, sobretodo en linfocitos T y B, pero también expresado en bajos niveles en los restantes tipos celulares. Además su expresión es intensificada tras activación linfocitaria.

En cuanto al FasL, pertenece a la familia de proteínas del TNF. La expresión del FasL (CD95L) es mucho más restringida y suele requerir de activación celular previa. Se ha demostrado la presencia de FasL en testículo, ojo y células tumorales. El sistema del Fas-FasL permite la apoptosis en lugares donde hay linfocitos activados lo cual confiere a estos lugares características de tejidos inmunoprivilegiados. La expresión de FasL en el endometrio humano es dependiente del ciclo menstrual, ya que está demostrado que el estradiol y la progesterona regulan la expresión de FasL a nivel de las células endometriales glandulares y del estroma (24). Se sabe que FasL se expresa tanto en la interfase trofoblasto-sangre materna (citotrofoblasto y células de Hofbauer) como en la interfase trofoblasto-decidual (trofoblasto extravellositario). Por lo tanto, hay que entender al citotrofoblasto y al sincitiotrofoblasto como una barrera activa y selectiva frente a los linfocitos T activados (Fas+), capaces de responder frente a aloantígenos fetales. Estos hallazgos explicarían la existencia de linfocitos T apoptóticos a nivel del citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto probablemente mediante el sistema Fas-FasL (25, 26). (Fig.5).



**Figura 5**

Fenómeno de apoptosis de linfocitos T activados deciduales inducido por el sistema Fas-FasL. Abreviaturas: TEV, trofoblasto extravellositario. ST, sincitiotrofoblasto.

En relación a lo expuesto con anterioridad, la expresión en placenta humana de la superfamilia de genes del TNF parece estar relacionado con mecanismos de apoptosis a este nivel. Esta superfamilia codifica al menos para ocho proteínas relacionadas con la apoptosis, en las que se incluyen el TNF- $\alpha$ , linfotoxina- $\alpha$ LT- $\alpha$ , LT- $\beta$ , LIGHT (del inglés homologous to lymphotoxin inducible expression and competes with HSV glycoprotein D for herpesvirus entry mediator expressed by T lymphocytes), FasL, TRAIL (del inglés TNF-related apoptosis-inducing ligand receptor 1), TWEAK (del inglés TNF-related weak inducer of apoptosis) y CD137 (4-1BBL). Catorce genes codifican receptores para estos ligandos. De los cuales, trece se han detectado en placenta humana mediante análisis efectuados por Northern blot y RT-PCR. El TNF- $\alpha$  parece ser multifuncional, regulando la síntesis hormonal y la arquitectura placentaria mediante efectos sobre las integrinas y las metaloproteasas de la matriz. El FasL, como hemos mencionado con anterioridad, parece tener la habilidad de influenciar el desarrollo placentar, pudiendo también proveer al trofoblasto de un mecanismo de privilegio inmune y servir como barrera al tráfico celular feto-materno de las células inmunitarias activadas que sean Fas+. TRAIL parece estar relacionado con la prevención del ataque inmune materno mediado por células, y también ejerce profundos cambios en otras funciones del trofoblasto (27).

### 2.3. Receptor de la Transferrina

El receptor de la transferrina (RT) se expresa en el sincitiotrofoblasto. Es una proteína involucrada en el

transporte del hierro hasta el feto desde el plasma sanguíneo materno. El RT actúa "secuestrando" el hierro de los espacios intervellosarios. De manera indirecta, se restringe el hierro disponible en el espacio intervellositario lo que disminuye la capacidad proliferativa de los linfocitos (28, 29).

### 2.4. Receptor Fc $\gamma$

Las inmunoglobulinas IgG son selectivamente transportadas a través de la placenta desde la sangre materna del espacio intervellosario. Se trata de un proceso molecular en el que la fracción Fc es reconocida mediante unos receptores específicos que se encuentran en la membrana de las células del sincitiotrofoblasto vellositario, denominados receptores Fc $\gamma$ (30). El transporte de las IgG hasta el torrente sanguíneo fetal, comienza a ser significativo alrededor de las semanas 20-22 de gestación y confiere al feto una inmunidad pasiva. Esta clase de receptores son también abundantes en células no trofoblásticas pero sí placentarias, como macrófagos (células de Hofbauer), así como en células progenitoras endoteliales fetales. Sin embargo, las células del sincitiotrofoblasto expresan un tipo de receptor diferente, ya que estos receptores Fc $\gamma$  son incapaces de unir IgG en forma nativa, sino que tienen especificidad por agregados o complejos antígeno-IgG. De esta manera estos receptores actuarían como un filtro, secuestrando inmunocomplejos solubles formados localmente entre antígenos fetales e IgG maternos transportados a través del tejido trofoblástico (31). Este mecanismo sería de gran importancia ya que la entrada de anticuerpos e inmunocomplejos antifetales en el torrente sanguíneo del feto tendría consecuencias catastróficas para éste. Existe evidencia de este mecanismo, ya que se puede constatar in vitro observando el evidente deterioro inmunopatológico debido a la deposición de inmunoglobulinas y proteínas del complemento en placenta normal a término (32, 33)

### 2.5. Moléculas de la familia B7

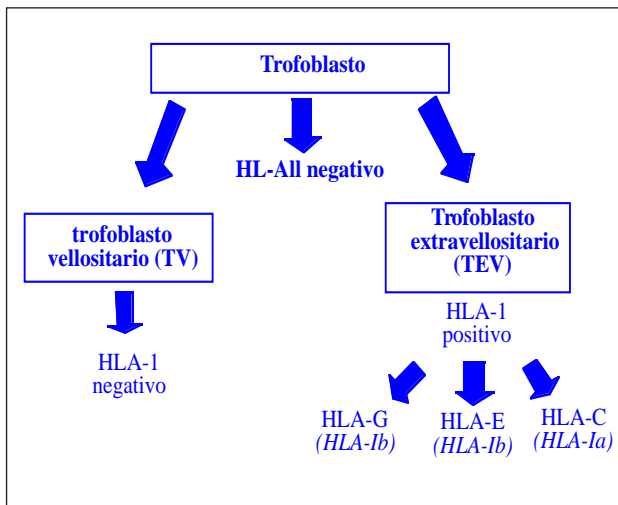
Se piensa que son una familia de proteínas que podría tener función inmunomoduladora en la interfase feto-materna. Pertenecen a la superfamilia de las inmunoglobulinas. Se trata de una familia de proteínas transmembrana existente en células presentadoras de antígenos, algunos linfocitos T y B activados, así como algunos tejidos periféricos y tumores. Como ligando actúan las proteínas de la familia del CD28 que se expresan en linfocitos T, y linfocitos T y B ac-

tivados. La activación de los linfocitos T requiere de un segundo estímulo para promover la unión a un receptor específico de antígeno denominado TCR, al antígeno presentado mediante el complejo principal de histocompatibilidad (MHC). Si no se produce la unión al CD28, el linfocito T es conducido a un estado de anergia en el cual es incapaz de responder al estímulo antigénico. Por lo tanto, la función de las proteínas de la familia B7 es la de proporcionar una señal que evita el estado de anergia en los linfocitos T. De esta manera contribuyen al balance de respuestas positivas y negativas que regulan la inmunidad adquirida. Se han descubierto dos proteínas pertenecientes a la familia CD28 capaces de inhibir la respuesta de los linfocitos T activados. La primera es el antígeno del linfocito T citotóxico-4 (CTLA-4) y la segunda la PD-1 (del inglés programmed death 1). Se ha descubierto la existencia de la proteína B7-H1 (perteneciente a la familia de proteínas B7) en placenta de primer trimestre y en placenta a término, concretamente en TV y TEV. Estos hallazgos sugieren que este antígeno trofoblástico se expresa durante toda la gestación y, por tanto, puede tener un papel relevante en el establecimiento de la tolerancia materna. Mediante estudios "in vitro" con células transfectadas, se sabe que la unión de la proteína B7-H1 a la proteína PD-1 existente en linfocitos T activados puede producir activación o inhibición del linfocito T dependiendo de la concentración del antígeno, de la cinética de la reacción y de la intervención de un segundo receptor todavía por identificar. De esta manera se podría relacionar la función de este nuevo grupo de proteínas con el establecimiento del perfil fenotípico Th1/Th2 de los linfocitos T activados, determinando el perfil de citoquinas secretadas en la interfase feto-materna que, como hemos mencionado con anterioridad, puede ser crucial para el mantenimiento del embarazo (34). Además, se sabe que la molécula B7-H1 se expresa extensamente en algunos tipos de tumores. Los linfocitos Tc activados expresan en su superficie la molécula PD-1 por lo que la unión específica B7-H1 y PD1 inhibe la respuesta del linfocito Tc frente a las células tumorales. La inmunoterapia mediante anticuerpos monoclonales anti-B7-H1 o anti-PD1 puede revertir esta resistencia de las células tumorales al bloquear la unión entre el receptor y el ligando y, por tanto, hacerlas sensibles al ataque de los linfocitos Tc (35). En definitiva, parece obvio que mecanismos similares se dan con frecuencia tanto en las células trofoblásticas como en algunos tipos de células tumorales para eludir el ataque del sistema inmune.

## 6. Complejo Principal de Histocompatibilidad

Se trata de los genes responsables del reconocimiento de tejido autólogo y no autólogo, por lo que su peculiar expresión en placenta está muy relacionada con los mecanismos de inmunomodulación a este nivel. Se trata de un gran complejo de genes con múltiples loci en el cromosoma 6, los cuales codifican para las dos clases principales de proteínas conocidas como antígenos leucocitarios humanos (HLA) o complejo principal de histocompatibilidad (MHC). Se conocen dos tipos conocidos como clase I y clase II. Las moléculas HLA-I son glicoproteínas que se encuentran en la superficie de casi todas las células nucleadas del organismo asociadas a una proteína de bajo peso molecular denominada  $\beta$ 2-microglobulina. Existen seis loci de clase I cuyo producto proteico ha sido identificado. Los tres primeros, HLA-A, HLA-B y HLA-C, están agrupados dentro del grupo de moléculas "clásicas", mientras que los tres últimos, HLA-E, HLA-F y HLA-G, son conocidas como moléculas "no clásicas". Los loci "clásicos" son altamente polimórficos y existe un gran número de diferentes alelos en cada locus, con lo que cada individuo expresa una combinación única de estas moléculas HLA en su superficie. Sin embargo, las moléculas "no clásicas" HLA-E, HLA-F y HLA-G son virtualmente no polimórficas, con lo que son idénticas entre individuos. Por otra parte, existen tres loci de la clase II (DR, DP, DQ) que son altamente polimórficos. Sin embargo, su expresión está restringida a determinados linfocitos B y células presentadoras de antígenos. Estos dos tipos de moléculas son cruciales para la generación de la respuesta inmune adquirida. Tienen la capacidad de unir antígenos proteicos endógenos y foráneos. La necesidad de unir un amplio espectro de antígenos foráneos para el reconocimiento de todo tipo de patógenos ha provocado que durante la evolución los loci del MHC alcanzaran un alto grado de polimorfismo. Esta es la causa de los problemas actuales de rechazo de los trasplantes de órganos. En cuanto a la reproducción, el hecho que el feto posea la mitad de genes de origen paterno, hace que se comporte como un trasplante a nivel del útero (2).

El trofoblasto no expresa ninguna molécula HLA de clase II, de manera lógica si tenemos en cuenta la función presentadora de antígenos foráneos de estas moléculas. En cuanto a moléculas HLA de clase I, están ausentes en el TV. Sin embargo, el TEV es HLA-I+, concretamente se expresan dos tipos de moléculas de clase I "no clásicas", el HLA-G y el HLA-E, aunque parece ser que también existe expresión de una molécula de clase I "clásica", el HLA-C (36). (Fig.6).



**Figura 6**

*Expresión del complejo principal de histocompatibilidad en las diferentes poblaciones trofoblásticas humanas.*

### Implicaciones inmunológicas

La ausencia de moléculas HLA-I en el TV implica la ausencia de respuesta inducida por la interacción HLA-I y el receptor CD8 de los linfocitos Tc. Por lo tanto, no existirá activación, división, diferenciación ni actividad efectora de los linfocitos Tc, por lo que la actividad citotóxica de los linfocitos Tc frente al TV quedaría suprimida (14).

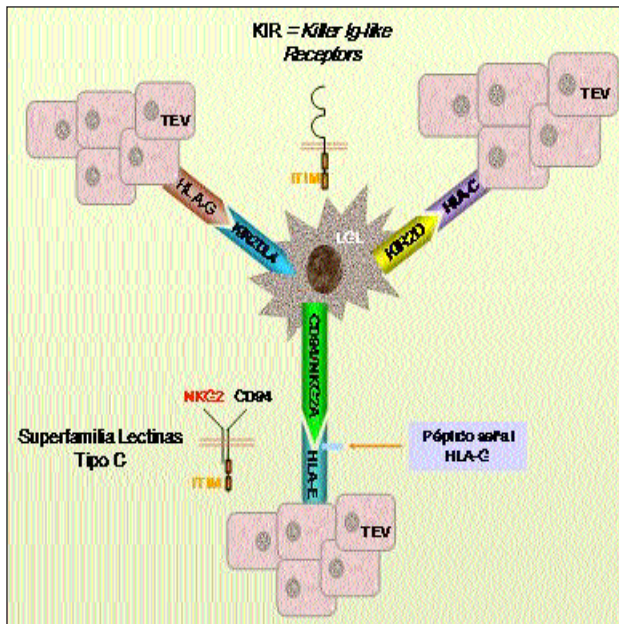
Por otro lado, la presencia de moléculas HLA-I en el TEV hace que estas células puedan ser reconocidas por parte de los LGL y, por tanto, sensibles a su actividad citotóxica. Sin embargo, se ha demostrado que aunque el HLA-C, HLA-G y HLA-E pueden ser reconocidos por parte de los LGL, vía receptores específicos, inhibe la actividad citotóxica de las LGL frente al TEV. En cuanto a la molécula de HLA-G cabe remarcar que es un gen no improntado, que su expresión está restringida al TEV, que su ARNm sufre fraccionamiento alternativo dando lugar a 5 isoformas y que es muy poco polimórfico. Además, es capaz de unirse específicamente al Killer Ig-like Receptor (KIR) de las LGL, concretamente al KIR2L4. El reconocimiento del TEV por parte de los LGL, mediante receptores específicos KIR para moléculas HLA propias, haría que el TEV fuera reconocido como tejido normal autólogo y, por lo tanto, quedaría inhibida la actividad lítica mediada por LGL frente al TEV (2, 36). También se ha demostrado la unión del HLA-G a receptores de la familia ILT (Immunoglobulin Like Transcripts). Existen 8 miembros de esta familia que se diferencian por el número de dominios tipo inmunoglobulina. Aparecen en mo-

nocitos, en linfocitos B y en algunas subpoblaciones de linfocitos T. Sólo dos formas de ILT, ILT-2 e ILT-4, son capaces de unirse a moléculas HLA-I, entre ellas el HLA-G. El ILT-2 se expresa entre 20-25% de los LGL, mientras que el ILT-2 e ILT-4 se expresan en el 100% de los macrófagos deciduals. Así pues, parece ser que la molécula de HLA-G podría modular la acción de los MD más que la de los LGL (36).

La segunda molécula HLA-I “no clásica” expresada en el TEV es el HLA-E. Como peculiaridades, que su expresión en la membrana celular viene restringida a la unión con péptidos líder derivados de otras moléculas HLA-I, sobre todo presenta alta afinidad por el péptido líder derivado del HLA-G y se une específicamente con receptores LGL de la familia de las lectinas tipo C, concretamente con el NKG2/CD94. Por lo tanto, un posible mecanismo de actuación del HLA-E en una célula del TEV podría ser: a) degradación en el citosol de moléculas de HLA-G mediante la acción del proteosoma, b) transporte al retículo endoplásmico (RE) del péptido líder del HLA-G generado en el proteosoma, c) unión del péptido líder del HLA-G con la molécula del HLA-E en el interior del RE, d) expresión de la molécula HLA-E-HLA-G en la superficie de las células del TEV, e) reconocimiento de la molécula HLA-E-HLA-G por los LGL mediante el receptor NKG2/CD94 y, por último, f) inhibición de la actividad lítica mediada por LGL frente al TEV (2, 36, 37). De esta manera el HLA-E podría actuar como una molécula centinela sensible a los niveles de expresión del HLA-G y, de esta manera, el LGL podría “sentir” y responder al trofoblasto HLA-G+. En cuanto a la única molécula HLA-I “clásica” expresada en el TEV, parece que tiene especificidad por otro receptor KIR, el KIR2D. A las 8-10 semanas de gestación el 50-80% de los LGL son reactivos para el HLA-C, mientras que sólo lo son un 5-20% de los NK periféricos (36).

La presencia tanto de HLA-G y HLA-E en el trofoblasto no sólo se relaciona con su capacidad para inhibir el ataque citotóxico sino también puede influenciar el balance de citoquinas anteriormente mencionado. Así pues, cuando se cocultivan LGL con células K-562 se observa un aumento dramático en la liberación de citoquinas tipo Th1 y Th2 por parte de las LGL. Sin embargo, cuando estas células K-562 son transfectadas para la expresión de HLA-G en su superficie celular, se observa una disminución significativa en la liberación de citoquinas tipo Th1 y Th2 en comparación al grupo anterior. De manera similar, se observa una disminución en la liberación de citoquinas tipo Th1 y Th2 cuando existe expresión de HLA-E, aunque esta disminución es sólo significativa

para IL-10. Parece ser que el diferente comportamiento de los LGL frente a HLA-G y HLA-E se debe a la diferente interacción vía receptores específicos de la superficie celular de los LGL (38). (Fig.7).



**Figura 7**

*Interacción de los linfocitos granulados grandes (LGL) con el trofoblasto extravillosario (TEV) vía receptores específico*

Parece ser que la función “in vivo” de los LGL es más la liberación de citoquinas que su acción citotóxica. En modelos animales como el ratón la liberación de citoquinas por los LGL favorece la aceptación de aloinjertos. Así pues, se piensa que la unión de las moléculas HLA-I del trofoblasto a los receptores específicos de los LGL provocaría la liberación de citoquinas que influenciarían el comportamiento de las células trofoblásticas. El balance total de señales positivas y negativas llevaría a un equilibrio en el cual el embarazo sería posible. Sin embargo si este equilibrio fuera modificado el embarazo se detendría.

### 3. Mecanismos inmunológicos mediados por la acción de moléculas con función inmunomoduladora.

Existen otras moléculas con marcada función inmunomoduladora que también intervienen en el mantenimiento del embarazo:

#### 3.1. Progesterona

La acción de la progesterona sobre los LGL y los linfocitos Tc deciduales se produce de manera indi-

recta. Existen niveles elevados de progesterona en la interfase feto-materna. Su función en los LGL y los linfocitos Tc deciduales es la de inducir la expresión del factor bloqueante inducido por progesterona (PIBF). De esta manera se inhibe la expresión de perforinas y, por tanto, la acción lítica de estos dos tipos celulares frente al trofoblasto quedaría inhibida (39).

#### 3.2. Prostaglandina E2 (PGE2)

La prostaglandina E2 es liberada en la interfase feto-materna por los macrófagos deciduales. La prostaglandina E2 actúa sobre los linfocitos T activados promoviendo un perfil de liberación de citoquinas Th2, por un lado inhibiendo la producción de IL-2 y por otro intensificando la liberación de IL-4, lo que promovería la diferenciación de linfocitos Th0 hacia linfocitos Th2, inhibiéndose de la respuesta inmune citotóxica y creando un entorno inmunológico favorable para la gestación (40, 41)

#### 3.3. hCG

Es bien conocido su papel estimulador de la esteroidogénesis en las células gonadales durante gran parte del embarazo. Sin embargo, la existencia de receptores LH/hCG en otros tejidos ha sido descrita recientemente. Por un lado, el trofoblasto invasor de molas hidatiformes y coriocarcinomas contienen y sobreexpresan receptores para hCG, acompañado de un aumento de la secreción de hCG en comparación con trofoblastos normales. Esto sugiere que la hCG influye en la transformación del trofoblasto, crecimiento e invasión de neoplasias trofoblásticas gestacionales. Existen estudios que sugieren una regulación positiva para el FasL en células trofoblásticas por acción de la hCG. Así pues la hCG actuaría de manera paracrina en el mecanismo de invasión de estos tumores. Del mismo modo, actuaría en la invasión de trofoblastos normales durante la gestación mediante la eliminación de linfocitos Tc mediante mecanismos de apoptosis (sistema Fas-FasL) promoviendo la supervivencia del trofoblasto frente a la respuesta inmune materna (42).

### 4. Vitamina D3

Se trata de secosteroide con actividad inmunosupresora (utilizada generalmente en enfermedades autoinmunes y trasplantes). Se ha demostrado recientemente la regulación negativa que ejerce sobre la expresión de FasL en linfocitos T (42).

Como hemos podido percibir a lo largo de esta revisión, son muchos los mecanismos que forman parte

del proceso inmunológico que permite al embrión humano sobrepasar la primera barrera implantacional y ser finalmente aceptado. Desde cambios en las poblaciones celulares más perjudiciales para el embrión en la de decidua materna, a virajes hacia tipos de respuesta humoral, pasando por los mecanismos evasivos del propio embrión, todos contribuyen a la consecución de un lugar inmunoprivilegiado para permitir la implantación.

Dichos mecanismos son, como en muchos acontecimientos fisiológicos, redundantes y coadyuvantes, posiblemente para asegurar de alguna forma que posibles deficiencias de algunos de ellos no afecten de forma irremediable a la gestación.

### BIBLIOGRAFÍA

1. **Medawar PD.:** Some immunological and endocrinological problems raised by the evolution of viviparity in vertebrates. Symposium of Society for Experimental Biology, 1953; p 320
2. **Loke YW, King A.:** HLA Class I Molecules in Implantation. En: Robson S (ed) Fetal and Maternal Medicine Review. Cambridge University Press, Cambridge, 2001; pp 299-314
3. **Vince GS, Starkey PM, Jackson MC, Sargent IL, Redman CW.:** Flow cytometric characterisation of cell populations in human pregnancy decidua and isolation of decidual macrophages. *J Immunol Methods* 1990; 132:181-9
4. **Starkey PM, Sargent IL, Redman CW.:** Cell populations in human early pregnancy decidua: characterization and isolation of large granular lymphocytes by flow cytometry. *Immunology* 1988; 65:129-34
5. **Roitt I, Brostoff J, Male D.:** Immunology. Book News, Inc., St Louis 1993
6. **Podack ER, Hengartner H, Lichtenheld MG.:** A central role of perforin in cytolysis? *Annu Rev Immunol* 1991; 9:129-57
7. **Wood GW, Kamel S, Smith K.:** Immunoregulation and prostaglandin production by mechanically-derived and enzyme-derived murine decidual cells. *J Reprod Immunol* 1988; 13:235-48
8. **Bulmer JN.:** Immune aspects of pathology of the placental bed contributing to pregnancy pathology. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1992; 6:461-88
9. **Linnemeyer PA, Pollack SB.:** Murine granulated metrial gland cells at uterine implantation sites are natural killer lineage cells. *J Immunol* 1991; 147:2530-5
10. **Christmas SE, Bulmer JN, Meager A, Johnson PM.:** Phenotypic and functional analysis of human CD3- decidual leucocyte clones. *Immunology* 1990; 71:182-9
11. **Christmas SE, Meager A, Moore M.:** Production of interferon and tumour necrosis factor by cloned human natural cytotoxic lymphocytes and T cells. *Clin Exp Immunol* 1987; 69:441-50
12. **King A, Loke YW.:** On the nature and function of human uterine granular lymphocytes. *Immunol Today* 1991; 12:432-5
13. **Tabibzadeh S.:** Induction of HLA-DR \_expression in endometrial epithelial cells by endometrial T-cells: potential regulatory role of endometrial T-cells in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73:1352-9
14. **Marshall RJ, Jones DB.:** An immunohistochemical study of lymphoid tissue in human endometrium. *Int J Gynecol Pathol* 1988; 7:225-35
15. **Rincon M, Anguita J, Nakamura T, Fikrig E, Flavell RA.:** Interleukin (IL)-6 directs the differentiation of IL-4-producing CD4+ T cells. *J Exp Med* 1997; 185:461-9
16. **D'Ambrosio D, Iellem A, Colantonio L, Clissi B, Pardi R, Sinigaglia F.:** Localization of Th-cell subsets in inflammation: differential thresholds for extravasation of Th1 and Th2 cells. *Immunol Today* 2000; 21:183-6
17. **Raghupathy R.:** Th1-type immunity is incompatible with successful pregnancy. *Immunol Today* 1997; 18:478-82
18. **Lim KJ, Odukoya OA, Ajjan RA, Li TC, Weetman AP, Cooke ID.:** The role of T-helper cytokines in human reproduction. *Fertil Steril* 2000; 73:136-42
19. **Jenkins C, Roberts J, Wilson R, MacLean MA, Shilito J, Walker JJ.:** Evidence of a T(H) 1 type response associated with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2000; 73:1206-8
20. **Hill JA, Polgar K, Anderson DJ.:** T-helper 1-type immunity to trophoblast in women with recurrent spontaneous abortion. *JAMA* 1995; 273:1933-6
21. **Hsi BL, Hunt JS, Atkinson JP.:** Differential \_expression of complement regulatory proteins on subpopulations of human trophoblast cells. *J Reprod Immunol* 1991; 19:209-23
22. **Holmes CH, Simpson KL, Okada H, et al.:** Complement regulatory proteins at the fetomaternal interface during human placental development: distribution of CD59 by comparison with membrane cofactor protein (CD46) and decay accelerating factor (CD55). *Eur J Immunol* 1992; 22:1579-85
23. **Thorsteinsson L, O'Dowd GM, Harrington PM, Johnson PM.:** The complement regulatory proteins CD46 and CD59, but not CD55, are highly expressed by glandular epithelium of human breast and colorectal tumour tissues. *Apmis* 1998; 106:869-78
24. **Selam B, Kayisli UA, Mulayim N, Arici A.:** Regulation of Fas ligand \_expression by estradiol and progesterone in human endometrium. *Biol Reprod* 2001; 65:979-85

25. **Mor G, Gutierrez LS, Eliza M, Kahyaoglu F, Arici A.:** Fas-fas ligand system-induced apoptosis in human placenta and gestational trophoblastic disease. *Am J Reprod Immunol* 1998; 40:89-94
26. **Jerzak M, Kasprzycka M, Wierbicki P, Kotarski J, Gorski A.:** Apoptosis of T cells in the first trimester human decidua. *Am J Reprod Immunol* 1998; 40:130-5
27. **Huppertz B, Rote NS, Nelson DM, Reister F, Black S, Hunt JS.:** Apoptosis: molecular control of placental function—a workshop report. *Placenta* 22 Suppl 2001; A:S101-3
28. **Faulk WP, Harats H, Berczi A.:** Transferrin receptor growth control in normal and abnormal cells. En: Raton B (ed) *Oxidoreduction at the plasma membrane—relation to growth and transport*. CRC Press, Indiana, 1990; pp 205-224
29. **Wild AE.:** Trophoblast cell surface receptors. En: White A (ed) *Biology of trophoblast*. Elsevier Science, Amsterdam, 1983; p 472
30. **Johnson PM, Brown PJ.:** Review article: Fc gamma receptors in the human placenta. *Placenta* 1981; 2:355-70
31. **Johnson PM, Brown PJ, Faulk WP.:** Immunobiological aspects of the human placenta. *Oxf Rev Reprod Biol* 1980; 2
32. **Johnson PM, Natvig JB, Ystehede UA, Faulk WP.:** Immunological studies of human placentae: the distribution and character of immunoglobulins in chorionic villi. *Clin Exp Immunol* 1977; 30:145-53
33. **Faulk WP, Johnson PM.:** Immunological studies of human placentae: identification and distribution of proteins in mature chorionic villi. *Clin Exp Immunol* 1977; 27:365-75
34. **Petroff MG, Chen L, Phillips TA, Hunt JS.:** B7 family molecules: novel immunomodulators at the maternal-fetal interface. *Placenta* 23 Suppl A:S 2002; 95-101
35. **Hirano F, Kaneko K, Tamura H, et al.:** Blockade of B7-H1 and PD-1 by monoclonal antibodies potentiates cancer therapeutic immunity. *Cancer Res* 2005; 65:1089-96
36. **King A, Hiby SE, Gardner L, et al.:** Recognition of trophoblast HLA class I molecules by decidual NK cell receptors—a review. *Placenta* 21 2000; Suppl A:S81-5
37. **Lee N, Goodlett DR, Ishitani A, Marquardt H, Geraghty DE.:** HLA-E surface expression depends on binding of TAP-dependent peptides derived from certain HLA class I signal sequences. *J Immunol* 1998;160:4951-60
38. **Rieger L, Hofmeister V, Probe C, et al.:** Th1- and Th2-like cytokine production by first trimester decidual large granular lymphocytes is influenced by HLA-G and HLA-E. *Mol Hum Reprod* 2002; 8:255-61
39. **Rukavina D, Vince G.:** Roles of cytokines and immune cells at the interface—a workshop report. *Placenta* 21 2000; Suppl A:S97-8
40. **Betz M, Fox BS.:** Prostaglandin E2 inhibits production of Th1 lymphokines but not of Th2 lymphokines. *J Immunol* 1991; 146:108-13
41. **Scodras JM, Parhar RS, Kennedy TG, Lala PK.:** Prostaglandin-mediated inactivation of natural killer cells in the murine decidua. *Cell Immunol* 1990; 127:352-67
42. **Kayisli UA, Selam B, Guzeloglu-Kayisli O, Demir R, Arici A.:** Human chorionic gonadotropin contributes to maternal immunotolerance and endometrial apoptosis by regulating Fas-Fas ligand system. *J Immunol* 2003;171:2305-13