

Por:

ANGELA UMAÑA, M.PHIL.Instituto de Genética Humana
Pontificia Universidad Javeriana

El embarazo es una paradoja inmunológica: El feto posee moléculas de origen paterno que son diferentes a las maternas y que lo hacen histoincompatible con su madre. La autora presenta algunas hipótesis que tienden a explicar los mecanismos inmunológicos que operan en el embarazo para que la madre no reconozca al feto como cuerpo extraño.

AVANCES EN LA INMUNOLOGÍA DEL EMBARAZO

EL EMBARAZO EN TÉRMINOS inmunológicos se puede considerar como un trasplante exitoso, ya que el feto es un ser que posee moléculas de origen paterno que son diferentes a las maternas haciéndolo histoincompatible con su madre. Si se realiza un trasplante de cualquier tejido de un hijo a su madre, este tejido será prontamente rechazado; sin embargo, durante los meses de embarazo el feto y su madre conviven.

El estudio de la inmunobiología de la relación maternofetal ha

sido foco de intensa investigación desde hace muchos años. En 1954 Medawar, estudiando los mecanismos operantes en el rechazo de tejidos, cayó en cuenta de la paradoja inmunológica que era el embarazo y postuló tres teorías por las cuales el feto sobrevive al período de gestación: La separación anatómica del feto y la madre, la inmadurez antigénica del feto, y la ausencia de actividad inmunológica materna¹. Estas premisas sirvieron como base para estudiar el embarazo desde el punto de vista inmunológico.





Considerando la separación anatómica de la madre y el feto, podemos tomar a la placenta como el compartimiento que separa los sistemas materno y fetal, ya que no existe una continuidad vascular. Sin embargo, la placenta no es una barrera pues existe una transferencia continua de oxígeno, nutrientes y tejidos que, como el sincitiotrofoblasto, están en permanente contacto con sangre y tejidos maternos. Por otro lado, la placenta actúa como un filtro de células inmunocompetentes ya que hasta el momento no se han encontrado células maternas en el feto durante embarazos normales^{2,3}.

HLA Y EMBARAZO

Tal vez, uno de los puntos centrales de la relación maternofetal es la de saber si en la interfase maternofetal hay o no expresión de las moléculas Clase I (A, B y C) y Clase II (DR, DQ, DP) del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) o HLA (Antígenos de Leucocitos Humanos).

La respuesta inmune a un antígeno cualquiera involucra el reconocimiento de éste por el linfocito T. Para que esto ocurra, el antígeno debe encontrarse asociado a una molécula del CMH. Si estas moléculas no se expresaran en el trofoblasto, el sistema inmune materno no estaría en capacidad de reconocer los antígenos fetales extraños a la madre.

El estudio de la expresión de estos antígenos en la placenta no ha sido fácil, ya que la placenta está compuesta por diferentes tipos de tejidos y células que están en permanente cambio durante el período de gestación. Solo recientemente se ha logrado aclarar cuál es la expresión de estas moléculas.

En cuanto a la expresión de antígenos HLA Clase I se había llegado a la conclusión de que estas moléculas eran expresadas en el lado materno del trofoblasto, a diferencia del lado fetal que era HLA negativa^{4,5}. Los antígenos de Clase II sólo se encuentran en macrófagos de placentas a término⁶.

Los antígenos HLA Clase I que estaban siendo detectados en el trofoblasto no correspondían a los clásicos A,B o C, ya que cuando se utilizaban los antisueros de rutina para la tipificación de antígenos de Clase I no había reacción. Sin embargo, se encuentra reacción positiva cuando se utiliza un anticuerpo monoclonal que reconoce la región constante o monomórfica de las moléculas HLA Clase I. Esto llevó a postular que la molécula HLA Clase I expresada en el trofoblasto era una molécula HLA incompleta o aberrante⁷.

Los trabajos iniciales indicaban que esta molécula podía ser distinta a las clásicas A,B o C de Clase I, pero perteneciente a este grupo de proteínas⁸. Posteriormente se logró determinar que sí se trataba de una nueva molécula HLA Clase I, y fue denominada HLA-G (9). Esta proteína es más pequeña que las clásicas A,B y C y tiene una secuencia distinta en su región transmembránica¹⁰.

Kovats y Col. demostraron que el gen HLA-G evidentemente codificaba para una proteína y que ésta no presenta alelismo o polimorfismo¹¹. El que no sea polimórfica puede indicar que no está actuando como un elemento que regula la respuesta del sistema inmune, y que probablemente es una proteína importante en otras funciones, como por ejemplo el crecimiento y diferenciación del trofoblasto.

El gen HLA-G de clase I es único dentro del grupo de genes que



conforman la clase I, ya que su expresión está restringida a tejidos extraembrionarios. Es más, la expresión del gen cambia a medida que el embarazo progresa; durante el primer trimestre el gen HLA-G se expresa en la placenta y no en las membranas extravellosas, y cuando el embarazo llega a término se expresa en las membranas extravellosas y no en la placenta¹².

Si regresamos a la segunda hipótesis planteada por Medawar, la inmadurez antigénica del feto, podemos decir que no es que el feto no posea antígenos o sean inmaduros, sino que las moléculas clásicas del HLA, que se encuentran en todas las células del organismo y que son las responsables del rechazo de trasplantes, no se están expresando en el trofoblasto, que es el tejido que está en contacto con la madre.

LINFOCITOS GRANDES Y GRANULARES

Recientemente se ha generado mucho interés en la adaptación celular local del endometrio, ya que ha sido descrita una población de linfocitos característica del endometrio que no se encuentra en otros tejidos, denominada linfocitos grandes granulares. Estas células son muy similares a las células asesinas (NK) de sangre periférica por sus moléculas de superficie y función.

Una de las características de los linfocitos endometriales es la dependencia hormonal. El número de linfocitos granulares varía durante el ciclo menstrual, encontrándose un incremento significativo en la mitad de la fase lútea. Estos linfocitos pueden ser determinantes en el proceso de invasión del trofoblasto y en la adaptación vascular que debe llevarse a cabo.

ANTÍGENOS TLX

Los antisueros generados contra el sincitiotrofoblasto humano revelaron la presencia de un antígeno de membrana común a células trofoblásticas y linfocitos que se denominó Antígeno de Reacción Cruzada Trofoblasto-Linfocito (TLX)¹³. Esto generó la idea de que durante el embarazo debe existir un reconocimiento de los antígenos TLX y que la falta de este reconocimiento puede llevar a un aborto. Esto fue correlacionado con informes de que el tratamiento para el aborto recurrente con transfusiones de linfocitos era exitoso hasta en un 78% de las pacientes¹⁴.

Con los anticuerpos monoclonales, el estudio de proteínas de membrana se ha facilitado y avanzado mucho y se demostró que el antígeno TLX es una proteína que hace parte del sistema del complemento, y ha sido denominada Proteína Cofactora de Membrana (MCP), o también llamada CD46¹⁵.

La sigla CD corresponde a Cluster de Diferenciación, que es la nomenclatura utilizada para una proteína de membrana que puede ser reconocida por diferentes anticuerpos monoclonales.

El CD46 o MCP forma parte de una familia de proteínas que regulan la activación del sistema del complemento. Este sistema sería el principal implicado en la destrucción celular al asociarse con los eventuales anticuerpos maternos que se unan a la placenta.

Durante el embarazo la expresión de esta proteína en todas las poblaciones de trofoblasto evitaría la lisis celular mediada por complemento.

Al comparar los genes de esta proteína CD46 en abortadoras recurrentes y pacientes normales, se encontraron diferencias en el ADN correspondiente. En efecto, en un estudio de biología molecular denominado RFLP (Polimorfismo de Longitud de Fragmentos de Restric-



ción), se encontró que el gen CD46 poseía un menor número de bandas en mujeres con aborto recurrente, comparándolas con un grupo control¹⁶. Esto puede indicar que la variación en la secuencia del ADN de este gen compromete la expresión de la proteína generando una no funcional y el trofoblasto puede ser atacado por el sistema del complemento.

Estos hallazgos, por un lado a nivel del trofoblasto y por el otro a nivel del tipo de poblaciones inmunes localizadas en la interfase materno-fetal, están ayudando a escalar el enigma de la convivencia de dos seres antigénicamente incompatibles, y sin duda son importantes en el estudio y manejo de patologías asociadas al embarazo como son el aborto recurrente y la preeclampsia.

ABORTO RECURRENTE

El aborto recurrente es la evidencia clínica de 3 o más pérdidas fetales consecutivas con la

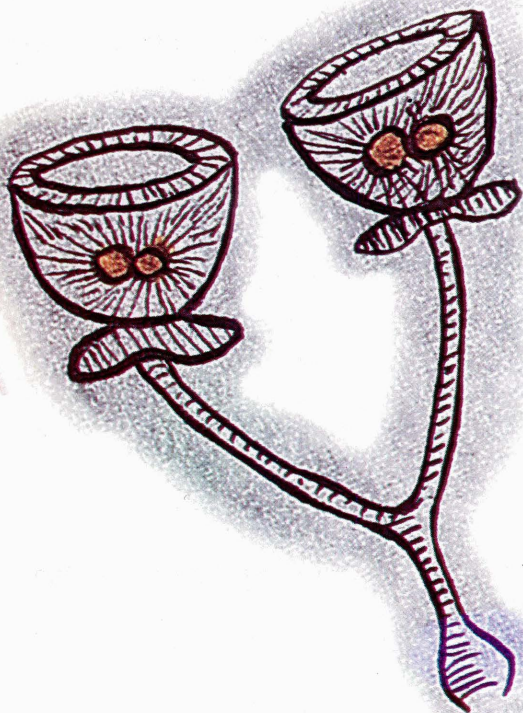


misma pareja. Las causas del aborto recurrente pueden ser: Genéticas, anatómicas, endocrinológicas e infecciosas. Estas causas explican alrededor de un 50% de los abortos pero en una gran cantidad de casos la causa se queda sin identificar.

Recientemente se ha postulado que factores inmunológicos pueden ser causantes de aborto recurrente. Estos factores pueden ser de dos tipos: autoinmunes o la ausencia de una correcta respuesta inmune durante el embarazo.

FACTORES AUTOINMUNES

Las investigaciones en pacientes con aborto recurrente de etiología desconocida han revelado la presencia de autoanticuerpos contra fosfolípidos, siendo éstos parte integral de la membrana celular de diferentes tejidos del organismo incluyendo el trofoblasto^{17,18}. Esto ha llevado a la búsqueda de estos autoanticuerpos en pacientes con pérdida recurrente.



RESPUESTA INMUNE MATERNA

La tercera hipótesis postulada por Medawar tendiente a explicar los mecanismos inmunológicos que operan en el embarazo para que la madre no reconozca como extraño al feto, fue la de la ausencia de actividad inmunológica materna. En este momento no se conoce exactamente la adaptación inmunológica que opera durante el embarazo pero contrario a lo que se pensó, que la inmunosupresión materna podría ser responsable de la ausencia de rechazo, se cree que debe haber un reconocimiento del feto y producirse una respuesta inmune, que parece estar ausente en pacientes con pérdida recurrente de etiología desconocida. Esta respuesta inmune parece consistir en la generación de anticuerpos bloqueadores.

PREECLAMPSIA

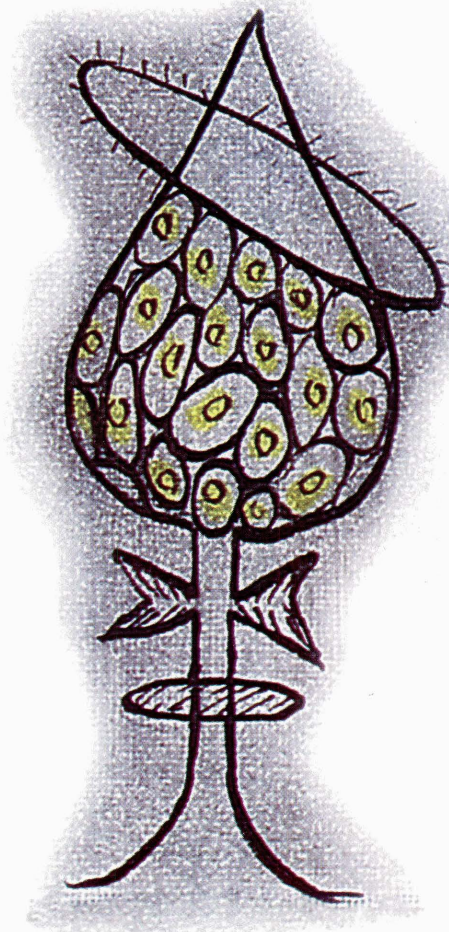
La preeclampsia es un síndrome exclusivo del embarazo caracterizado por hipertensión, proteinuria y activación del sistema de coagulación.

Hasta el momento la etiología de la preeclampsia es desconocida pero hay datos que soportan que puede deberse a un reconocimiento inadecuado de la unidad fetoplacentaria que permita una buena placentación¹⁹.

Se cree que la enfermedad evoluciona en 2 etapas:

La primera etapa se origina muy temprano en el embarazo mucho antes de que la enfermedad se manifieste clínicamente. La placentación se realiza entre las semanas 6 y 18.

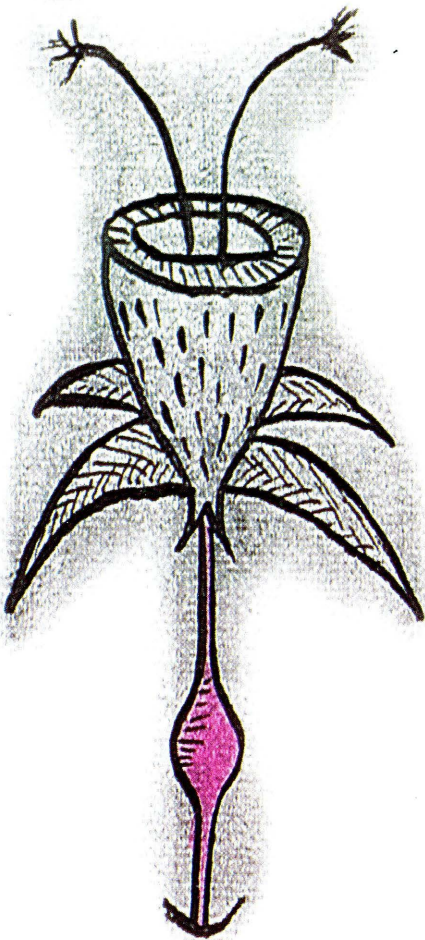
Uno de los rasgos críticos del embarazo es la invasión del trofoblasto fetal en el tejido materno que conlleva cambios en las numerosas arterias espirales que conducen la sangre materna dentro del espacio intervelloso. En la preeclampsia esta invasión está restringida y por lo tanto las arterias espirales no se adaptan adecuadamente para conducir un riego sanguíneo adecuado; por lo



tanto, mientras la placenta va creciendo se torna isquémica²⁰.

La segunda etapa de esta enfermedad se cree que resulta de los efectos de la isquemia placentaria. El síndrome fetal (insuficiencia nu-

tricional y respiratoria) se puede explicar por una falla en las funciones de transferencia placentaria. El síndrome materno es más difícil de explicar pero se cree que factores producidos en la placenta isquémica causan un daño en el endotelio materno y por lo tanto un mal funcionamiento vascular. Estos factores parecen ser linfocinas o citoquinas que al activarse pueden generar daño celular²¹.



La hipótesis inmunológica está relacionada con el control y desarrollo de la placentación. Esto involucra un implante de un tejido fetal extraño en un tejido materno. Si una adecuada placentación de-

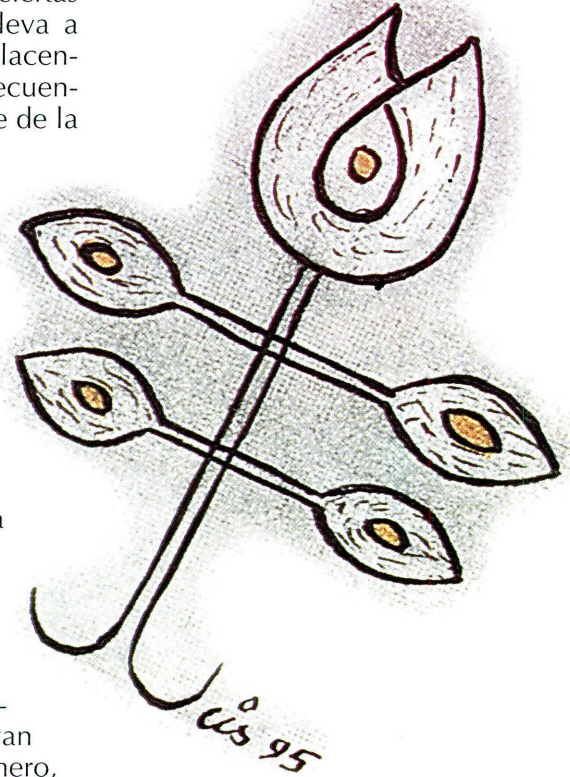
pende por lo menos en parte de un adecuado reconocimiento y tolerancia al trofoblasto y en ciertas circunstancias esto no se lleva a cabo puede generarse una placentación restringida y en consecuencia desarrollarse el síndrome de la preeclampsia.

Si este concepto es correcto se podría decir que los mecanismos inmunológicos operantes en el aborto recurrente y la preeclampsia podrían ser los mismos. En el aborto el feto no es reconocido y no se genera la respuesta inmune adecuada conduciendo a la pérdida fetal y en el caso de la preeclampsia el embarazo continúa pero se ve comprometido.

A continuación se analizan los factores que apoyan una etiología inmune. Primero, las circunstancias que se vinculan con una mayor incidencia de la preeclampsia.

1- Primigravidez: La preeclampsia tiene una mucho mayor incidencia en mujeres primíparas que en mujeres que han tenido ya un hijo. Tal vez solamente con conceptos o fundamentos inmunológicos podríamos explicar esta característica de la preeclampsia. En el primer contacto con el nuevo antígeno en este caso el feto, la madre no genera una adecuada respuesta inmune y el embarazo se ve comprometido, a diferencia de un segundo o tercer embarazo en los que el sistema inmune ya ha estado en contacto con el antígeno.

2- Existe un mayor riesgo de sufrir preeclampsia cuando hay un nuevo embarazo con un cambio de pareja. Aquí también podemos decir que al presentarse antígenos



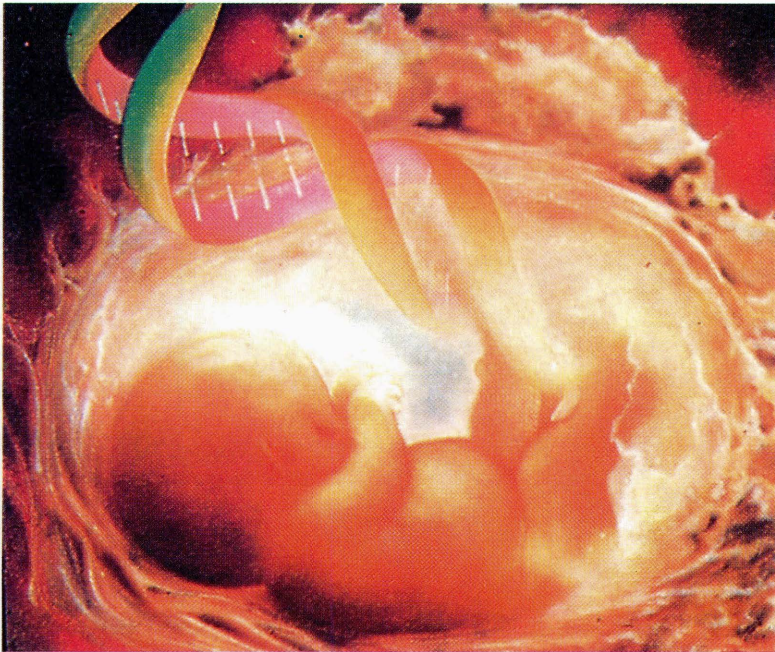
fetales y paternos nuevos no son reconocidos²².

3- Ha sido observado que mujeres que utilizan métodos anti-conceptivos de barrera tienen una mayor incidencia de preeclampsia²³.

4- También ha sido detectado un mayor riesgo de sufrir preeclampsia en embarazos por inseminación artificial²⁴.

Estos datos parecen sugerir que los antígenos expresados en el líquido seminal y/o en los espermatozoides promueven el estímulo necesario para que el embarazo sea normal.

Por otra parte, hay circunstancias vinculadas con una menor incidencia y que sustentan el beneficio del contacto antigénico, en este caso antígenos paternos y fetales.



Estas circunstancias son:

- 1- Embarazo previo con el mismo compañero.
- 2- Exposición frecuente previa al líquido seminal.
- 3- Aborto previo.

Este último factor es controvertido ya que parece que sólo el aborto inducido o electivo parece ser protector, a diferencia de un aborto espontáneo que parece no conferir ninguna protección²⁵.

Estos datos soportan que durante el embarazo debe haber un adecuado reconcimimiento de la unidad feto-placentaria generando una respuesta inmune de tipo protector. ●

¹ Medawar PB. Some Immunological and endocrinological problems raised by the evolution of viviparity in vertebrates. *Symp.Soc.Exp.Biol.Med.* 1954; 7,320.

² Jacoby Dr., Olding Lo., Oldstone MB. Immunologic Regulation of fetal-maternal balance. *Adv.Inmuncl.* 1984; 35,157.

³ Hunziker RD., Gabel P., Wegmann T. Placenta as a selective barrier to cellular traffic. *J. Immunol.* 1984; 133(2), 667

⁴ Billington WD., Rossant J. Gene expression at the materno-foetal interface with special attention to foetal trophoblast .

⁵ Bulmer JN., Johnson PM. Antigen expression by trophoblast populations in the human placenta and thier possible immunobiological relevance. *Placenta* 1983; 6:127.

⁶ Bulmer JN., Johnson PM. Maciophage population in the human placenta and amniochorion. *Clin.Exp.Inmunol.* 1984; 57,393.

⁷ Billington WD. The nature of the fetomaternal interface and maternal recognition of antigens of the trophoblast. En: Clark DA., Croy BA eds. *Reproductive Immunology.* Amsterdam: Elsevier Science Publishers 1986; 40.

⁸ Ellis S.A., Sargent I.L., Redman, W.G. McMichael A.J. Evidence for a novel HLA antigen found on human extravillous trophoblast and a choriocarcinoma cell line. *Inmunology* 1986; 39:595.

⁹ Ellis SA., Strachan T. Palmer MS., McMichael AJ. Complete nucleotide sequence of a unique HLA class I C locus product expressed on the human choriocarcinoma cell line Bewc. *J.Inmunol* 1989, 142

¹⁰ Ellis SA., Palmer MS., McMichael AJ. Human trophoblast and the choriocarcinoma cell line Bewc Express a truncated HLA class I molecule *J. Immunol.*, 1990.731

¹¹ Novats S., Main Ek., Librach C., Stubblebine M., Fisher SJ.

¹² Wei X., Orr HT. Differential expression HLA-E HLA-F and HLA-G transcripts in human tissue. 1990; 29:131

¹³ McIntyre JA., Faulk PW., Verhulst SJ., Colliver JA. Human trophoblast-lymphocyte cross reactive (TLX) antigens define a new alloantigen system. *Science* 1983; 222:1135

¹⁴ Mowbray JF., Lidell H., Underwood JL., Gibbings C., Reginald

PW., Beard RW. Controlled trial of treatment of recurrent spontaneous abortions by immunisation with paternal cells. *Lancet* 1985; i: 941.

¹⁵ Purcell DF., Mckenzie IFC., Lublin DM. et al. The human cell-surface glycoproteins HuLy-MS, membrane cofactor protein (MCP) of the complement system, and trophoblast leucocyte-common (TLX) antigen, are CD46. *Immunology* 1990; 70:155.

¹⁶ Risk JM., Flanagan BF., Johnson PM. Polymorphism of the human CD46 gene in normal individuals and in recu-

rent spontaneous abortion. *Hum. Immunol.* 1991; 30: 162-167.

¹⁷ Ramsden GH., Johnson PM. Unexplained recurrent miscarriage and the role of immunotherapy. *Cont. Rev. Obst. Gynecol.* 1992; 4: 29-35.

¹⁸ Scott JR., Rote NS., Branch W. Immunologic aspects of recurrent abortion and fetal death. *Obstetric and Gynecol.* 1987; 70(4): 645-656.

¹⁹ Redman CWG. Current Topic: Preeclampsia and the placenta. *Placenta.* 1991; 12:301.

²⁰ Redman CWG. Immunology of preeclampsia. *Sem.Perinat.* 1991; 15 (3):257.

²¹ Friedman SA., Taylor RN., Roberts JM. Pathophysiology of preeclampsia. *Clin.Perinatol.* 1991; 18(4):661.

²² Feeney JG., Scott JS. Preeclampsia and changed paternity. *Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.* 1980; 11:35.

²³ Klonoff-Cohen HS., Savits DA., Cefalo RC., McCann MF. An epidemiologic study of contraception and preeclampsia. *JAMA.* 1989; 262 (22): 3143.

²⁴ Need JA., Bell B., Meffin E., et al. Preeclampsia in pregnancies from donor inseminations. *J.Reprod. Immunol.* 1983; 5: 329.

²⁵ Seidman DS., Ever-Hadani P., Stevenson DK., Gale R. The effect of abortion on the incidence of preeclampsia. *Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.* 1989; 33(2):109.