AC&T CIENTÍFICA®

IMUNOLOGIA NA REPRODUÇÃO

Cristiane Maria Villar Silva

RESUMO: A Imunologia na Reprodução vem sendo muito estudada e pesquisada pois parte da premissa que o feto se comporta como um transplante no ventre materno. Ele carrega consigo células maternas e paternas o que provocaria uma rejeição vinda da mãe. O Sistema Imunológico, para a própria sobrevivência humana, possui um mecanismo denominado tolerância imunológica o que permite que o feto consiga sobreviver sem danos durante os nove meses de gestação, mas para isso várias células são recrutadas para tornar possível essa sobrevivência. Essa revisão bibliográfica mostra como funciona o Sistema imunológico durante a gravidez e nos permite ver que vários estudos estão sendo feitos para que ocorra uma diminuição nos abortos recorrentes e no problema da infertilidade e fertilização in vitro.

Palavras chave: Sistema imunológico, células T, B e NK, decídua materna, placenta e aborto recorrente.

Introdução

O sistema imunológico é, hoje, reconhecido como de importância vital para o desencadeamento e controle de vários processos fisiológicos e patológicos. Ele apresenta uma íntima interrelação com o sistema nervoso e endócrino, havendo, entre eles, vários receptores e ligantes em comum. Assim, substâncias características de cada um destes sistemas, como citocinas, neuropeptídios, neurotransmissores e hormônios, podem ser sintetizados por todos estes sistemas e modificar determinadas funções e atividades representativas de cada um deles. (SOUZA, VOLTARELLI, FERRIANI, 1997).

Em 1953, Sir Peter Brian Wedewar, nascido no Brasil, recebeu o prêmio

Nobel de medicina por estudar a fundo a Imunologia dos transplantes e assim se interessar pela imunologia da reprodução. Juntamente com outros cientistas propôs quatro hipóteses para justificar a não rejeição do feto pelo organismo materno:

1. Feto, sendo imunologicamente neutro;
2. Útero, como local imunologicamente privilegiado;
3. Placenta, como uma barreira neutra separando a mãe e o feto;
4. Estado de imunossupressão fisiológica da gestante. (BARINI, COUTO, KWAK-KIM, BEER, 2006)

A partir daí, a imunologia da reprodução é uma área dentro da reprodução humana que vem crescendo exponencialmente principalmente devido aos avanços nas técnicas de laboratório.

SISTEMA IMUNE

O sistema imune consiste em barreiras naturais, células e proteínas circulantes que reconhecem patógenos ou substâncias produzidas por infecções e iniciam as respostas que eliminam esses patógenos.

As características mais importantes do sistema imune são:

1. Especificidade, que consiste na capacidade de reconhecer e reagir com determinada molécula;
2. Memória, adquirida após o primeiro contato com o antígeno, desencadeando de forma mais rápida a resposta a esse antígeno;
3. Amplificação, repetição do contato;
4. Tolerância, que fica limitada ao setor imunológico.

O sistema imune é formado por órgãos linfóides primários ou centrais (timo e medula óssea) e órgãos linfóides secundários (baço, linfonodo, tecido

linfóide, aparelho digestivo e aparelho respiratório).

CÉLULAS DO SISTEMA IMUNE

As células do sistema imune estão distribuídas por todo o organismo, sendo encontradas alojadas nos tecidos desempenhando o papel de sentinela e circulando por vasos sanguíneos e linfáticos esperando o sinal de que o organismo foi invadido.

No início do desenvolvimento do sistema imunológico, as células germinativas primitivas da linhagem dos linfócitos multiplicam-se e amadurecem em órgãos linfóides, independentes do estímulo antigênico.

Os linfócitos B durante seu processo de maturação ganham receptores de membrana e entram em contato com antígenos próprios e aqueles que apresentarem alta afinidade morrerão por apoptose e aqueles que não interagirem terminarão seu processo de maturação e migrarão para os órgãos linfóides secundários.

No timo ocorre a proliferação e diferenciação das células precursoras em linfócitos T. Os linfócitos T recebem receptores e moléculas, onde podemos citar as moléculas CD4 e CD8. Por apresentarem as duas moléculas os linfócitos T passam por um processo de seleção natural, no qual precisam reconhecer seu ligante nas células apresentadoras de antígeno (APC). O ligante é o complexo de histocompatibilidade (MHC). Os linfócitos T que reconhecerem seu ligante continuarão no processo e os que não forem capazes morrerão por apoptose.

Uma segunda etapa seria a seleção negativa, na qual os MHCs de classe I e II apresentarão peptídeos próprios aos receptores de células T dos linfócitos. Aqueles linfócitos TCD4 e TCD8 que interagirem com alta afinidade sofrerão apoptose enquanto que, aqueles que não interagirem terminarão seu processo de maturação. Essa seleção ocorre para que seja possível diferenciar o próprio do não-próprio.

Funcionalmente, os linfócitos são separados em: auxiliares (helper), citotóxico e supressor. Cada um deles possui receptores característicos. Entretanto, todas as células T possuem os receptores TCR e o CD3.

O linfócito T helper possui receptor CD4 na superfície, essa célula é o mensageiro mais importante do sistema imune, pois envia mensagens de ataque para os diversos leucócitos que realizam a guerra imunológica contra o agente agressor. O T helper é a célula que

interage com os macrófagos, reconhecendo o epítopo que lhe é apresentado.

A interleucina 1 estimula expansão clonal de T-helpers monoclonais que vão secretar diversas interleucinas, sendo portanto, dividido em T helper 1 e T helper 2 secretando assim interleucinas distintas cada uma com sua função específica.

O T helper 1 produz as interleucinas 2 e interferon gama que estão relacionadas com a resposta imune celular principalmente.

O T helper 2 produz as interleucinas 4-5-6 e 10, sendo a IL-4 e a IL-10 as mais importantes por ele produzidas pois estão relacionadas a resposta imune humoral.

A função do LT helper é reguladora, portanto podemos citar algumas funções principais:

1. Estimulação do crescimento e proliferação de T citotóxicos e supressores contra o antígeno;
2. Estimulação do crescimento e diferenciação dos Linfócitos B em plasmócitos para produzir anticorpos contra o antígeno;
3. Ativação dos macrófagos;
4. Auto estimulação (um T helper pode estimular o crescimento da população de T helpers.).

O Linfócito T citotóxico possui receptores CD8, que tem a função de reconhecer o MHC I expressada por células rejeitadas (transplantes e enxertos). Esta célula T citotóxica ataca diretamente as células estranhas que expressam o MHC- I e lisa a célula. A resposta imune que se baseia na ativação e ataque das células CD8 é denominada de resposta imune celular específica. O seu principal estimulador é a interleucina 2 (produzida pelo T-helper 1), que causa a expansão clonal de linfócitos T citotóxicos monoclonais.

Linfócitos T supressores são linfócitos que tem a função de modular a resposta imune através da inibição da mesma. Ainda não se conhece muito a respeito desta célula, mas sabe-se que ele age através da inativação dos linfócitos T citotóxicos e helpers, limitando a ação deles no organismo numa reação imune. Sabemos que o T helper ativa o T supressor que vai controlar a atividade destes T helpers, impedindo que eles exerçam suas atividades excessivamente. Os T

supressores também participam da chamada tolerância imunológica, que é o mecanismo pelo qual o sistema imune usa para impedir que os leucócitos ataquem as próprias células do organismo. Portanto se houver deficiência na produção ou ativação dos linfócitos T supressores, poderá haver um ataque auto-imune ao organismo.

Os linfócitos B têm como função principal a produção de anticorpos contra um determinado antígeno. Anticorpos são proteínas denominadas de gamaglobulinas ou imunoglobulinas que exercem várias atividades de acordo com o seu isotipo (IgG, IgM, IgA, IgE, IgD). Estes anticorpos realizam diversas funções como: opsonização, ativadores de complemento, neutralizadores de substâncias tóxicas (como as que são liberadas por bactérias ou por animais peçonhentos), aglutinação e neutralização de bactérias. São estimulados por interleucinas (IL 4 e IL 5) e se transformam em uma célula ativa denominada plasmócito que secreta anticorpos específicos.

Os linfócitos B expressam o MHC de classe II quando ela entra em contato com o antígeno. Essa expressão é importante, pois o MHC II reconhece o TCD4 e estes irão ajudar na maior ativação do sistema imune, com a produção de inúmeras interleucinas indutoras.

Os linfócitos NK (natural killer) lisam as células tumorais ou infectadas por vírus sem que estas expressem algum antígeno ativador da resposta imune específica. Este tipo de resposta é chamada de resposta imune inespecífica, pois não há reconhecimento de epítopos e nem formação de células monoclonais específicas ou qualquer memória imunológica. Esses linfócitos não costumam expressar receptores CD em sua superfície. O marcador mais encontrado e usado atualmente para detectá-los é o CD16 ou o CD56.

IMUNOLOGIA NA REPRODUÇÃO

A imunologia na reprodução nasceu a partir da imunologia dos transplantes onde se partia do princípio que o feto era um transplante e se submetia a rejeição. Desde o início da gravidez, o sistema imunológico materno, através dos linfócitos T, B e células natural killer (NK), desencadeia uma resposta imune humoral e celular, produzindo imunorreguladores que determinam o futuro da gestação.

FECUNDAÇÃO

Desde o primeiro contato do espermatozóide com a mucosa vaginal observam-se os primeiros sinais de resposta imune. Ocorre à comunicação de linfócitos presentes na superfície da mucosa, com outros, encontrados no espaço subepitelial. (SOUZA, VOLTARELLI, FERRIANI, 1997). Assim os linfócitos podem ser ativados por antígenos apresentados por macrófagos, no endométrio e endocérvix e células de Langerhans na vagina e ectocérvix. Porém, alguns fatores podem contribuir para que essa reposta local seja pequena, como a presença de substâncias contidas no ejaculado com ação supressora.

Por volta de seis a sete dias após a fertilização, inicia-se o processo de implantação do embrião. A interação blastocisto-endométrio está, pelo menos em parte, sob controle de mediadores imunológicos como as citocinas. A expressão no endométrio materno, de pelo menos três citocinas parece ser fundamental para a implantação: o fator estimulador de colônias (CFS 1), o fator inibidor de leucemia (LIF) e a interleucina 1 (IL1). (SOUZA, VOLTARELLI, FERRIANI, 1997).

O trofoblasto é uma camada de células que reveste o blastocisto e contribui para a formação da placenta e tem algumas funções específicas, tais como:

1. Expressa moléculas de HLA G e alguns antígenos do MHC classe I, o que confere uma supressão imunológica para a não rejeição do feto;
2. O trofoblasto forma uma barreira física para a maioria dos efetores imunológicos, exceto as Imunoglobulinas G;
3. Sinaliza e recruta a migração de vários linfócitos para a decídua uterina, resultando em várias funções de suporte de crescimento, Pois libera fatores de supressão que diminuem a atividade citotóxica dos linfócitos;
4. Produz hormônios esteróides, protéicos e uma variedade de proteínas com ação apoptoica, anti-inflamatória e imunossupressora que regulam a expressão gênica das células trofoblásticas e uterinas;
5. O trofoblasto Induz a produção no organismo materno de anticorpos capazes de dirigir a atividade imunológica materna contra aloantígenos paternos.

PLACENTA

Para que haja um entendimento correto da gravidez é preciso conhecer a estrutura da placenta e seus componentes celulares.

O sincício trofoblasto é a membrana diretamente exposta ao sangue materno e seus efetores imunológicos. (BARINI, COUTO, KWAK-KIM, BEER, 2006). Ele possui antígenos em sua superfície que se ligam aos anticorpos maternos a fim de camuflar o feto.

A decídua é um tecido materno que se presta a diversas funções biológicas nutritivas, estruturais e imunológicas tanto quanto o próprio trofoblasto. (BARINI, COUTO, KWAK-KIM, BEER, 2006). Ela é um local de migração, desenvolvimento e formação funcional de grupos e subgrupos de linfócitos e células NK.

As vilosidades coriônicas são estruturas placentárias que têm, na camada externa, o sincício trofoblasto e, na interna, o citotrofoblasto e vasos fetais. É através dessas vilosidades que ocorre a troca de nutrientes entre a mãe e o feto. (CAVALCANTE, BARINI, COUTO, BATISTA, LIEBER. 2005) O citotrofoblasto ancora a placenta à decídua e são porções terminais das vilosidades coriônicas. O citotrofoblasto se caracteriza por expressar o HLA não-clássico, HLA-G. No processo de implantação, podem ser observados vários tipos de citotrofoblasto: da vilosidade coriônica, extravilositário (que migra e reside no tecido uterino materno), endovascular (que altera a estrutura das arteríolas que nutrem a placenta) e intersticial (que forma o anmiocórion).

Células dendríticas são encontradas no estroma viloso da placenta e apresentam os alelos HLA classe II DQ alfa. Quando os alelos DQ alfa da mulher e do feto são os mesmos, uma resposta auto-imune se inicia e tanto a mãe quanto o feto sofrem.

CELULARIDADE NA DECÍDUA MATERNA

As células linfóides encontradas na decídua materna nos estágios precoces da gravidez são compostas de células NK CD 56+ (80%); células T CD3+ (10%) e macrófagos CD14+ (10%)[1]. Tem papel importante por direcionar uma reposta citotóxica Th 1 ou uma reposta supressiva Th 2. Durante o processo imunológico da gestação normal, é observada uma maior prevalência da resposta Th2. Em pacientes com história de aborto de repetição ou falhas repetidas de fertilização in vitro, observa-se tendência à resposta Th1.

De acordo com um estudo feito por pesquisadores da Unicamp (BARINI, COUTO, RIBEIRO, LEIBER, BATISTA, SILVA. 1998), na implantação do ovo, seria esperado que os antígenos HLA de origem paterna estimulassem o sistema imunológico materno. Entretanto isto não acontece pela não expressão do HLA no sinciciotrofoblasto, sugerindo que este seja imunologicamente inerte mais com importante papel de proteção.

Algumas células do citotrofoblasto extraviloso produzem HLA G que interage com as células natural killer (NK) presentes no endométrio (decídua materna) e assim determinam o grau de invasibilidade do endométrio pelo trofoblasto o que influencia o desenvolvimento da gravidez desde o princípio. Ainda de acordo com o estudo feito o domínio alfa 1 da molécula HLA G solúvel se liga a receptores inibitórios das células NK por receptores inibitórios da morte (KIRs), inibindo a atividade e evitando a rejeição do embrião. A inibição inadequada das células NK pode culminar em aborto, passando por problemas de nutrição responsável pelos óbitos fetais e retardo de crescimento intra-uterino e inclusive se associar à hipertensão gestacional.

Portanto, a interação materno-fetal e o sucesso reprodutivo podem depender de um sistema de reconhecimento aloimune das células NK.

De acordo com Sofia Sarafana *et al* (2007) as citoquinas produzidas pela mãe podem funcionar como fatores de crescimento placentário, limitar a invasão do trofoblasto e mediar a remodulação tecidual e essa regulação é, em parte, mediada pela apoptose seletiva de células, um processo que não altera a estrutura normal do tecido.

Os linfócitos T dentro do útero contribuem para o ambiente

imunossupressivo permitindo a sobrevivência do feto.

Com o passar dos meses algumas atividades vão diminuindo e outras permanecem estáveis até o nascimento. A expressão de moléculas de HLA G, HLA E, HLA C nas células do trofoblasto, o controle da atividade citolítica das células NK, a regulação do recrutamento de leucócitos e a supressão da resposta Th 1 na decídua são essenciais para o fenômeno da tolerância imunológica que ocorre entre o feto e a mãe durante a gestação.

Um grande problema que acomete várias mulheres é o aborto recorrente e a infertilidade e como conseqüência o insucesso na fertilização in vitro. Com o avanço na tecnologia hoje já é possível fazer exames de laboratório que apontem a incompatibilidade entre o casal e até mesmo como o Sistema imune da mulher vai se comportar durante uma gravidez. Exemplos de exames seriam: pesquisa de fator antinúcleo, anti-DNA, anticorpos anticardiolipina, fator anticoagulante lúpico e cariótipo do casal. Com isso algumas técnicas vêm sendo implantadas, como a vacina do marido, onde é coletado sangue do marido e desprezada a série vermelha. A série branca é lavada, diluída em soro fisiológico e injetada na mulher. A partir disso é feito uma prova cruzada para saber se a mulher já reconhece o marido imunologicamente.

CONCLUSÃO

Muitos são os estudos sobre a imunologia na reprodução, pois existem esclarecimentos que se fazem necessários em torno do complexo funcionamento do corpo humano, contudo com as novas e emergentes técnicas torna-se mais fácil atingir um diagnóstico precoce dos inúmeros problemas que podem ocorrer na gravidez, levando a uma diminuição nos abortos recorrentes, infertilidade e ao sucesso das fertilizações in vitro.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SOUZA SS; VOLTARELLI JC e FERRIANI RA. Imunologia da reprodução humana. Medicina, Ribeirão Preto, 30: 277 – 288 Abr/Jun. 1997. Disponível em: www.fmrp.usp.br. Acesso em: 10 de Novembro de 2007.
2. SILVA, W. D.; MOTA, I. Bier Imunologia Básica e Aplicada. Ed. Guanabara Koogan, 5ª Ed. 2003.

3. SCROFERNEKER, M.L.; POHLMANN, P. R. Imunologia Básica e Aplicada. Ed. Sagra Luzzato. Porto Alegre. 1998.

4. JC Franco JR; BARUFFI, R. L. R.; MAURI, A.L.; PETERSEN, C. G. Reprodução Assistida. Ed Revinter. Cap 6. Rio de Janeiro RJ.

5. PANDEY, M.; THAKER S.; AGRAWAL S. Imunologia com linfócitos e seu provável mecanismo na manutenção da gestação em mulheres com aborto espontâneo recorrente. Revista: Arch. Gynecol. Obstet. Mar; 269 (3): 161 – 72. 2004. Disponível em: www.scielo.br. Acesso em: 20 de Novembro de 2007.

6. SARAFANA, S.; COELHO, R.; NEVES, A.; TRINDADE, J. C. Aspectos da Imunologia da gravidez. Unidade de Imunoalergologia pediátrica. Hospital Santa Maria. Lisboa. Acta Med Port 2007; 20: 355 – 358. Disponível em: www.scielo.br. Acesso em: 20 de Novembro de 2007.

7. MATTAR, R.; CAMANO, L.; DAHER, S. Aborto Espontâneo de Repetição e Atopia. Departamento de Obstetrícia – Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina. Ver. Bras. Ginecol. Obstet. Vol 25 nº 5, São Paulo, SP. 2003. Disponível em: www.scielo.br. Acesso em: 20 de Novembro de 2007.

8. BARINI, R.; COUTO, E.; RIBEIRO, S. T.; LEIBER, S. R.; BATISTA, S.C.; SILVA, J.L.P. Abortamento Recorrente de Causa Imunológica: Avaliação de um Protocolo de Investigação e Tratamento. Ver. Bras. Ginecol. Obstet. 20 (2): 83 – 89. 1998. Disponível em: www.scielo.br. Acesso em: 20 de Novembro de 2007.

9. CAVALCANTE, M.; BARINI, R.; COUTO, E.; BATISTA, S. C.; LIEBER, S.R. Imunologia da Reprodução I. 2005. Disponível em: www.cpvidas.com.br. Acesso em: 10 de Novembro de 2007.

10. BARINI, R.; COUTO, E., KWAK-KIM, J.Y.H; BEER, A.E. Imunologia da Reprodução. 2006. Disponível em: http://www.barini.med.br. Acesso em: 10 de Novembro de 2007.

Artigo de Conclusão do curso de Pós Graduação em Análises Clínicas (setembro de 2006 a fevereiro de 2008). Endereço para correspondência: SQS 405 Bloco G apto. 101 Asa Sul, CEP 70239-070, BRASÍLIA – DF, e-mail: kikacmvs@yahoo.com.br