

Comportamiento de las células asesinas naturales, las dendríticas y los macrófagos, en el embarazo

Behavior of the natural killer cells, dendritic cells and macrophages in pregnancy

Miriam Sánchez Segura, Daily Pino Blanco, Gabriela Díaz Domínguez, Consuelo Macías Abraham, Lázaro del Valle Pérez

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

La implantación de un embrión semialogénico en el útero materno constituye una paradoja inmunológica y es uno de los fenómenos que abre más interrogantes dentro del campo de la Inmunología. Mientras que en un determinado momento se consideró que la interfase materno-fetal era un sitio inmunológicamente privilegiado, hoy se sabe que ocurre un reconocimiento del feto semialogénico por el sistema inmune de la madre. Sin embargo, a pesar de este reconocimiento inmunológico se han descubierto varios mecanismos que pueden explicar por qué la madre no rechaza al feto antigénicamente diferente. Estos mecanismos incluyen, tanto factores fetales como factores locales maternos, donde están incluidos los elementos de la respuesta inmunitaria adaptativa e innata. En este trabajo se hace referencia a la importante función que desempeñan las células asesinas naturales, las células dendríticas y los macrófagos en el embarazo.

Palabras clave: inmunotolerancia, embarazo, interfase materno-fetal, células inmunitarias innatas, trofoblasto fetal.

ABSTRACT

The implantation of a semiallogenic embryo in the womb is an immunological paradox and is one of the phenomena that open more questions in the field of immunology. While at one point it was considered that the maternal-fetal interface was an

immunologically privileged site, now it is known that a fetus semiallogenic recognition by the immune system of the mother occurs. However, despite this immune recognition several mechanisms have been discovered that may explain why the mother does not reject the fetus antigenically different. These mechanisms include both fetal factors and local maternal factors, where the elements of innate and adaptive immune response are included. In this paper we refer to the important role of natural killer cells, dendritic cells and macrophages in pregnancy.

Keywords: immunotolerance, pregnancy, maternal-fetal interfase, innate immune cells, fetal trophoblast.

INTRODUCCIÓN

La adaptación evolutiva de los mamíferos, que permite la implantación de su embrión en el útero materno, constituye una paradoja inmunológica y es uno de los fenómenos que abre más interrogantes dentro del campo de la Inmunología. Aunque se asegura el cuidado y la protección del embrión en su temprano desarrollo, el contacto íntimo con el tejido materno lo convierte en blanco potencial para su sistema inmunológico. Como la mitad de los genes fetales proceden del padre, el embrión y la placenta deben ser considerados como un aloinjerto que debería ser fuertemente rechazado por el sistema inmune materno.^{1,2} Fue Sir Peter Medawar quien propuso, en 1953, la teoría del feto como un aloinjerto que no es rechazado por el sistema inmune de la madre, más bien esta suministra un ambiente inmune especial, tolerante, que permite, en lugar del rechazo, el crecimiento del feto en el útero hasta el momento del parto.³⁻⁶ La disregulación de este elaborado control inmune puede conducir a fallos reproductivos tales como: preclampsia (PE), fallos en la implantación, abortos recurrentes, crecimiento intrauterino retardado (CIUR) y parto pretérmino, entre otros.⁷

La presencia de un gran número de células inmunes innatas: células asesinas naturales (células *NK*), células dendríticas (CDs) y macrófagos, fue presentado como evidencia del reconocimiento por parte del sistema inmune materno de los antígenos (Ags) paternos presentes en el trofoblasto fetal.^{3,4}

Durante la placentación, las células y tejidos derivados del feto entran en estrecho contacto con las células y tejidos maternos, con lo que se forma la llamada interfase materno-fetal. El contacto más extenso entre las células sanguíneas fetales y maternas está formado por la barrera trofoblástica vellosa, donde la superficie del sincitiotrofoblasto flota permanentemente en la sangre materna. El contacto posterior se realiza por algunas células citotrofoblásticas vellosas, ya sea localizada en el extremo vellosa, en las denominadas islas celulares o en la población trofoblástica endovascular, dentro de las arterias en espiral útero-placentarias. La tercera zona de contacto es la zona de unión dentro de la decidua, donde las células trofoblásticas extravellosas invasoras encuentran todos los leucocitos del tejido materno, los cuales son: células *NK*, CDs, macrófagos y células T.^{8,9} Las interacciones entre las células trofoblásticas y las células inmunes maternas tienen un impacto en el resultado del embarazo. Las células *NK*, los macrófagos y las CDs son las 3 principales células inmunitarias innatas, cuyas funciones iniciales han sido demostrados en el embarazo temprano.⁹⁻¹¹

Después de la década pasada se ha obtenido mayor información para desentrañar los complejos mecanismos inmunológicos que permiten al feto crecer y sobrevivir dentro del útero materno. Mientras que en un determinado momento se consideró que la interfase materno-fetal era un sitio inmunológicamente privilegiado, hoy se sabe que ocurre un reconocimiento del feto semialogénico por el sistema inmune de la madre. Sin embargo, a pesar de este reconocimiento se han descubierto varios mecanismos que pueden explicar por qué la madre no rechaza al feto antigénicamente diferente. Estos mecanismos incluyen, tanto factores fetales, como factores locales maternos, donde están incluidos los elementos de la respuesta inmunitaria adaptativa e innata.¹² La importante función que desempeñan las células *NK*, las *CDs* y los macrófagos en el embarazo se abordará en nuestro trabajo.

DESARROLLO

La implantación del embrión y la formación de una placenta funcional son procesos complejos que requieren de una plétora de mecanismos regulatorios. La placenta es un órgano único que se desarrolla solamente durante la gestación y es esencial para el crecimiento y el desarrollo del feto, ya que propicia el intercambio vital de gases, nutrientes y energía, necesarios para el desarrollo fetal. Recientemente se le ha asignado una importante función dentro de esta red intrincada de elementos celulares y factores, a las células del estroma decidual (CED) y a las células trofoblásticas. La decidualización incluye cambios bioquímicos que inducen a las CED a producir un número de factores requeridos para la implantación y la inducción de tolerancia en el sistema inmune materno. La inmunotolerancia es alcanzada por una serie de eventos estrictamente controlados que comienzan con la selección de las células inmunes en el sitio feto-materno, la proliferación regulada y la diferenciación predominante en un tipo regulatorio de células inmunes. Además, las funciones inmunes citotóxicas están reducidas bajo la influencia de factores de crecimiento embrionarios, hormonas esteroideas, citocinas, integrinas y receptores inhibitorios. Todo el sistema inmune materno es transformado a un estado funcional tolerogénico, que es un prerrequisito fundamental para el mantenimiento exitoso del embarazo.¹³⁻¹⁶

En especies con decidualización endometrial y placentación hemocorial (humanos, ratón y otros), los leucocitos se localizan en sitios de implantación tempranos y contribuyen a la angiogénesis decidual, a la remodelación de las arterias uterinas en espiral y a la invasión trofoblástica. La relación entre los leucocitos, los trofoblastos y los vasos sanguíneos de la decidua no está aun completamente definida.¹⁷ La importancia que tiene el embarazo para la supervivencia de las especies justifica los diferentes mecanismos de tolerancia que se ponen en marcha a su comienzo, los cuales ocurren aún desde el momento de la implantación. El conductor de estos eventos es el trofoblasto, que normalmente constituye un límite ininterrumpido del tejido fetal en contacto con el tejido materno, el cual se protege a sí mismo mediante la expresión de Ags específicos y regula además el ambiente de la decidua, que es el estroma uterino especializado, acorde con el calendario de los eventos de la gestación. Los trofoblastos invaden el interior de la mucosa uterina para abrir las arterias maternas y asegurar así un adecuado suministro de sangre al embrión en desarrollo. Estos trofoblastos tienen un fenotipo inmunológico único al considerar su expresión de moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) y expresan, entre otras moléculas clase I no clásicas HLA-E, -F y -G. El trofoblasto y el ambiente de la decidua atraen a los efectores de la inmunidad.¹⁸⁻²²

Una de las características fundamentales para la implantación del embrión es la receptividad endometrial. La implantación es el resultado de una colaboración exitosa, altamente regulada y estrechamente coordinada, entre los tejidos embrionarios y fetal.

El blastocisto implantado dentro del endometrio es dependiente de esta sincronización de eventos. Por lo tanto, se requiere de un intercambio preciso entre la madre y el embrión para llevar a cabo los cambios mutuos que garanticen el desarrollo del feto.^{16,23}

Las células inmunitarias que participan en el embarazo y los circuitos inmunomoduladores de la madre y del feto en desarrollo tienen que adaptarse uno al otro en un ambiente tolerante y homeostático para el adecuado crecimiento fetal. Esto comprende la coordinación de múltiples procesos celulares todos destinados a acomodar y cuidar al feto mientras que protegen a la madre de las amenazas endógenas y exógenas.²⁴

En el embarazo humano el embrión se implanta en la decidua y comienza a formarse la placenta. Otro aspecto de la interacción es que el endometrio uterino se diferencia para la preparación de la implantación. Uno de los cambios que tiene lugar es la aparición en el endometrio de un gran número de leucocitos maternos, que se incrementan y se encuentran en estrecho contacto con las células trofoblásticas.¹⁸

El sistema inmune innato está presente en el sitio de implantación como un elemento de apoyo para este proceso, para la invasión trofoblástica y la modificación de las arterias uterinas en espiral.^{25,26} Existen fuertes evidencias que apoyan la idea de que la presencia temprana de las células inmunes innatas no guarda relación con los Ags paternos expresados por el feto, sino más bien con la ayuda a la renovación del tejido y al establecimiento del embarazo.^{27,28}

Función de las células *NK* en el embarazo

Las células *NK* son linfocitos grandes granulares no B no T que realizan una función fundamental en la respuesta inmunitaria innata por su capacidad para secretar citocinas y destruir células blanco no sensibilizadas previamente. Debido a su naturaleza citotóxica, es vital que estas células tengan la capacidad para reconocer tejidos propios normales y de esta forma, evitar su destrucción, por lo que poseen receptores para lo propio, para la interleucina-2 (IL-2), la interleucina-12 (IL-12), el interferón alfa (INF- α) y para el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Además de su función en la defensa del huésped, las células *NK* se acumulan en la interfase materno-fetal y desempeñan una función crítica en el embarazo.^{29,30}

En el embarazo temprano, el útero es un órgano enriquecido con células *NK*, que son específicamente reclutadas al sitio de unión de la placenta y constituyen la subpoblación más abundante de leucocitos en la decidua basal, presentes en el 65 - 70 %.³¹⁻³³ Se ha reportado que la presencia de células *NK* uterinas (*NKu*) en la decidua puede deberse a: la migración a la mucosa uterina desde la sangre periférica (mecanismo dependiente de la interacción específica de moléculas de adhesión al endotelio) y a la proliferación *in situ* de las *NKu* (dependiente de citocinas, entre las que se encuentra la IL-15).³⁴⁻³⁶ Por medio de la secreción de grandes cantidades de citocinas, quimiocinas y de factores angiogénicos, como el factor de crecimiento endotelial vascular, estas células *NKu* participan en todas las etapas de la placentación, que incluye la invasión trofoblástica en el endometrio materno y la remodelación vascular, eventos que contribuyen a los cambios fisiológicos del endometrio mesometrial en un ambiente estromal único llamado decidua basal.^{31,37}

Estas células *NKu* difieren de sus similares en sangre periférica en términos de la expresión de genes, fenotipo y funcionabilidad. La subpoblación mayor de células *NK* de la decidua tiene muy expresado el marcador CD56 (subpoblación CD56+) mientras que la subpoblación menor tiene baja expresión de este (CD56 -), en contraste con las células *NK* de sangre periférica, cuya subpoblación mayor es CD56 -. Además, las

células *NK* deciduales (*NKd*) producen un número de citocinas que no son normalmente producidas por las *NK* circulantes. Por otro lado, la función citolítica de las células *NKd* está muy disminuida. A pesar de la presencia de varios receptores de activación y de la maquinaria necesaria para destruir lo extraño, toleran al feto y facilitan el embarazo.^{31-33,38}

Se ha demostrado que el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), un factor proangiogénico producido por las células *NKu*, es responsable de su actividad no citotóxica. Las células *NK* de sangre periférica no producen este factor, por lo que retienen su citotoxicidad.³⁹ Por último, existen evidencias de que las células *NKu* despliegan un patrón diferente de receptores de quimiocinas y de moléculas de adhesión, lo que conduce a una respuesta migratoria diferente.³⁶

Reportes previos habían sugerido que las células *NKu* no eran amenazadoras para la unidad fetoplacentaria, debido a que eran anérgicas. Co y col demostraron que estos leucocitos de la decidua, purificados y estimulados exógenamente, son capaces de destruir blancos celulares, incluidas las células citotrofoblásticas extravellosas semialogénicas. Sin embargo, observaron también que los macrófagos deciduales restringían la muerte por las células *NKu* a través de un mecanismo dependiente del factor transformador del crecimiento beta-1 (TGF- β 1). Por lo tanto, las células *NKd* capaces de destruir al citotrofoblasto extravelloso (CTEV) no pueden hacerlo por la acción de los macrófagos circundantes, lo que protege a las células fetales del ataque de las *NK*, aún bajo condiciones donde los altos niveles de citocinas pueden estimular dichas células.⁴⁰

La función efectora de las células *NKu* está regulada por un rango de receptores y muchos de sus ligandos conocidos son moléculas clase I del CPH. El repertorio de estos receptores *killer* tipo inmunoglobulina (KIR) incluye receptores, tanto inhibidores como activadores, la mayoría de los cuales reconocen epitopes específicos en moléculas polimórficas HLA - C y pueden, ya sea activar respuestas de las células *NK* o bien abortar señales activadoras e inhibir así las funciones de estas células. También pueden reconocer algunas moléculas HLA - A y B. Las células trofoblásticas expresan alotipos HLA - C, tanto maternos como paternos, y pueden potencialmente interactuar con los KIR expresados por las células *NKu*. Por lo tanto, el alorreconocimiento del HLA - C paterno por los KIR maternos puede influir en la invasión del trofoblasto y en la remodelación vascular, con efectos subsecuentes sobre el desarrollo de la placenta y el resultado del embarazo, al evitar el daño al trofoblasto con la evasión de señales por el sistema de alorreconocimiento KIR materno / HLA - C fetal. Muchos trastornos comunes del embarazo son atribuidos a una invasión insuficiente del tejido uterino por las células fetales trofoblásticas. Las interacciones entre las células fetales trofoblásticas y las *NKu* (específicamente las que se producen entre HLA-C fetal y KIR maternos) influyen en la placentación del embarazo humano. De hecho, un repertorio materno limitado de KIR inhibidores, la falta de interacción de estos con los epitopes HLA - C fetales, o ambos, pueden predisponer al aborto. Estas complejas interacciones inmunes materno-fetales son de gran importancia para el éxito reproductivo.⁴¹⁻⁴³

Las células *NKu* y las trofoblásticas de la placenta se comunican, tanto directa como indirectamente, y establecen una cooperación activa para contribuir al proceso crítico de remodelación de las arterias en espiral.⁴⁴ Durante el embarazo, dentro del útero decidualizado ocurren cambios coordinados vasculares, inmunológicos y de las células del estroma. Esta decidualización crea un nicho único para la angiogénesis y el reclutamiento de leucocitos con funciones especializadas; dentro de estos ha recibido considerable atención la función de las células *NKu* en el inicio de la remodelación vascular uterina.⁴⁵ Se desarrollan nuevos vasos sanguíneos de los vasos preexistentes en un proceso de múltiples pasos denominado angiogénesis, el cual está

estrictamente regulado en tiempo y espacio y ha demostrado ser crucial en varias situaciones fisiológicas, entre las que se encuentra el crecimiento endometrial cíclico. Como ocurre en otros tejidos, la regulación de la respuesta angiogénica en la decidua depende de un delicado balance entre señales inhibitoras y activadoras. Las células *NKu* y las células trofoblásticas poseen una capacidad probada para producir factores de crecimiento y citocinas que regulan las respuestas celulares endoteliales durante la gestación. Se requiere de este proceso intrincado para la placentación, la regulación inmune y para remodelar el suministro de sangre al feto.^{46,47}

Además de su función en la angiogénesis, las células *NKu* están en estrecho contacto con el trofoblasto invasor y con las arterias en espiral, por lo que se ha propuesto que estas podrían ser las células efectoras que controlan la implantación de la placenta, la placentación. Por ello se consideran como factores clave por las cuales el sistema inmune materno reconoce a las células trofoblásticas.⁴⁸⁻⁵⁰

Otra función de las células *NKu* es la producción de citocinas al establecer contacto con las células blanco. Esto podría ser un resultado importante de la interacción entre estas células y el trofoblasto. Las células trofoblásticas expresan receptores para muchas de estas citocinas, lo que indica que pueden potencialmente responder. De este modo, estas células *NK* tienen una influencia significativa en el comportamiento del trofoblasto durante la implantación.⁵¹

Entre las citocinas producidas por las células *NKu* con funciones importantes, se encuentran la IL-8 y el INF- γ . La primera está implicada en la regulación de la invasión de los tejidos maternos por las CTEV y los estudios realizados indican que el INF- γ es esencial para producir la modificación de las arterias en espiral inducidas por el embarazo.^{48,52} Además, Fu y col demostraron que durante el embarazo natural alogénico pueden hallarse en la interfase materno-fetal células Th17 e inflamación local. Estos autores encontraron que las células *NKu* CD56+, CD27+, mediante la secreción de INF- γ , promueven la tolerancia inmune que conlleva al embarazo exitoso al suprimir la acción de las células Th17. Esta respuesta reguladora se pierde en pacientes que experimentan abortos recurrentes, lo cual resulta en una prominente respuesta Th17 y extensa inflamación local, dicha respuesta inflamatoria afecta posteriormente la función reguladora de las células *NKu*, lo que conduce a pérdida eventual de la tolerancia materno-fetal.⁵³

Estas células también son capaces de contrarrestar anomalías potenciales en el embarazo temprano, derivadas de la expansión y sobreactividad de las CDs, lo que las convierte en críticas para la progresión normal de la gestación.⁵⁴ Durante condiciones normales, las *NKu* contribuyen a crear un ambiente favorable para la placentación, pero al mismo tiempo están equipadas con el potencial citotóxico para combatir las infecciones intrauterinas.⁴⁸ Números alterados de células *NKu* se han asociados con varios trastornos reproductivos humanos que incluyen abortos recurrentes, fallas en la implantación, CIUR, abortos esporádicos, fibrosis uterina y PE.^{55,56}

Función de las CDs en el embarazo

Como ocurre en otros tejidos, el procesamiento del Ag en el endometrio decidualizado por células especializadas, constituye un evento primario en el comienzo de las respuestas inmunes y es importante para determinar su naturaleza estimuladora o tolerogénica. Las células presentadoras de Ags (CPA) maternas están representadas por los macrófagos y las CDs, las que se encuentran diseminadas por todo el tejido de la decidua durante todas las etapas del embarazo.⁵⁷ Como respondedoras iniciales a los patógenos externos y a los aloantígenos, las CPA juegan una función central entre la inmunidad protectora y la tolerancia.⁵ Es probable que las interacciones célula-

célula entre macrófagos y CD8 deciduales influyen en la homeostasis del útero y de la placenta, así como también en las respuestas inmunes maternas, tanto al embrión como al feto, durante la gestación.⁵⁷

Las CD8 constituyen solo el 1 - 2 % de todos los leucocitos presentes en la decidua materna y son consideradas como guardianes inmunes en la mucosa uterina, capaces de inducir, tanto inmunidad específica de Ag como tolerancia, bajo condiciones fisiológicas normales.⁵⁸⁻⁶⁰

Las CD8 de la decidua producen menos IL - 12 e inducen un porcentaje mayor de linfocitos T auxiliares tipo 2 (Th2) que las CD8 de sangre periférica.⁶¹ Las quimiocinas CCL2 y CCL 5 secretadas por la decidua del primer trimestre son las responsables de la acumulación de CD8 en la interfase materno-fetal.^{5,62}

Junto a las células *NKu*, las CD8 son de la mayor importancia en el mantenimiento del embarazo temprano, no solo por contribuir a la generación de tolerancia inmunológica materna a los Ags embrionarios, sino también porque regulan la diferenciación de las células del estroma y las respuestas vasculares asociadas con el proceso de implantación. Las contribuciones específicas de las células *NKu* y de las CD8 durante este proceso, son difíciles de separar, debido principalmente a las interacciones reguladoras recíprocas establecidas entre estas células en el ambiente de la decidua. La implantación exitosa parece resultar de una interrelación entre los componentes celulares del endometrio decidualizado que involucra funciones reguladoras y proangiogénicas, tanto de las *NKu* como de las CD8.⁶ Reportes previos revelan la presencia de conjugados de células *NKu* y de CD8 en la decidua humana del primer trimestre.^{59,64}

Dentro de la decidua uterina, las CD8 que actúan como CPA, tienen la capacidad única de inducir respuestas inmunes primarias. Así como los linfocitos comprenden diferentes subpoblaciones, también han sido identificadas subpoblaciones de CD8 que de manera diferenciada controlan la función de los linfocitos. De este modo son capaces de participar, junto a la inducción de tolerancia inmunológica, en la regulación de la inmunidad mediada por la célula T y de activar dichas células.⁶⁰ Estas CD8 del primer trimestre del embarazo, con un fenotipo característico de linaje mielóide maduro CD11c+, expresan moléculas del CPH de clase II, así como moléculas de adhesión y coestimuladoras, controlan el balance Th1/Th2 y activan la respuesta proliferativa de las células *NK* autólogas.⁶⁵

El incremento de las CD8 uterinas ocurre simultáneamente con la fase decisiva de la gestación, cuando se lleva a cabo el proceso de implantación (⁶⁵). Algunos estudios han sugerido que la proporción de estas células puede modificarse por los niveles de hormonas del embarazo; por ejemplo, el cambio en la producción de progesterona puede hacer que durante el segundo trimestre exista una disminución de las CD8 (¹⁹, ⁶⁶). Además, estas hormonas son capaces de disminuir la capacidad presentadora de Ags de estas células y de retener en la interfase materno-fetal las que son tolerogénicas, lo que contribuye a la acumulación local de células protectoras del embarazo.⁶⁷ Trabajos recientes han revelado, además, cómo el comportamiento de las CD8 está alterado en la interfase materno-fetal para adecuarse a los requerimientos únicos del embarazo y se le ha atribuido una función trófica potencial a estas células en el periodo de preimplantación.⁶⁸

Tanto en ratones como en humanos, las CD8 son consideradas como un componente regulador importante durante la etapa del embarazo, debido principalmente a su función en el establecimiento de la tolerancia inmunológica materna. Sin embargo, el hallazgo relativamente reciente de que subpoblaciones de CD8 pueden promover la angiogénesis en una variedad de condiciones fisiopatológicas, sugiere que las

funciones reguladoras de estas células pueden ir más allá de la promoción de la tolerancia inmune, por lo que se considera que tienen un impacto en otros importantes procesos de la gestación, como es la decidualización, la placentación y los cambios vasculares asociados con estos.⁶⁹

Un estudio realizado por Tirado-González y col en el embarazo murino, reveló que el fallo del embarazo estuvo asociado con un desbalance en la producción de señales angiogénicas y más notablemente con la expresión incrementada de genes relacionados con la inflamación y la activación inmunogénica de las CD8. Las células *NKu* parecen desarrollar una función importante al contrarrestar la hiperactividad de las CD8, con lo que apoyan la progresión normal del embarazo.⁵⁴

Si bien es cierto que las CD8 deciduales desempeñan funciones fundamentales en la interfase materno-fetal, Huang y col han postulado que la PE podría estar asociada con un incremento en la infiltración de CD8 deciduales y que la IL - 1b es capaz de aumentar la producción de quimiocinas relevantes para el reclutamiento de estas células. A diferencia de los macrófagos, estas CD8 no impiden directamente la invasión trofoblástica. Estos investigadores demostraron que el ambiente inflamatorio de la PE induce a las células deciduales a promover la infiltración de CD8. Dada la inusual versatilidad de estas células para mediar, tanto la inmunidad como la tolerancia, este nuevo hallazgo sugiere que estas células pueden tener una importante función, tanto en la patogénesis de la PE como en la prevención de esta complicación en embarazos posteriores.⁷⁰

Función de los macrófagos en el embarazo

Uno de los leucocitos más abundantes en el tejido decidual después de las células *NK*, son los macrófagos, que representan aproximadamente el 20 % de todos los leucocitos en esta interfase y su número permanece constante durante de la gestación. Estos son reclutados a la decidua, tanto por células trofoblásticas como del estroma, donde adoptan un fenotipo especializado que les permite participar en varios aspectos de la homeostasis decidual, el desarrollo de la placenta y la tolerancia al feto semialojado.^{71,72}

En el primer trimestre del embarazo se han encontrado en la decidua uterina dos subpoblaciones diferentes de macrófagos CD14+: los que tienen expresión elevada de la molécula CD11c (considerados como CD11c+) y los que expresan poco este marcador (CD11c -). Los macrófagos CD11c+ expresan genes asociados con el metabolismo lipídico, la inflamación y la función presentadora de Ags. La gran abundancia de estos macrófagos y la casi ausencia de CD8 CD14- sugiere que son las CPA profesionales más importantes en la decidua, las que expresan moléculas del CPH de clase II y tienen una función crucial, ya que contribuyen al establecimiento de la tolerancia inmune materna a los Ags fetales. Por otra parte, los macrófagos deciduales CD11c- expresan genes asociados con la formación de la matriz extracelular, la regulación del músculo y el crecimiento del tejido, funciones homeostáticas necesarias durante la formación de la placenta. Todas estas funciones son básicas para lograr un embarazo normal.⁷¹⁻⁷⁴

Ambas subpoblaciones secretan citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias con un perfil Th2 que pueden contribuir al balance que se establece en la interfase materno-fetal, la IL - 10, el TNF- α y la IL-1 β .^{75,76}

Estos macrófagos, abundantes tanto en la decidua basal como en la parietal durante la gestación, pueden estar estrechamente asociados con el trofoblasto extraveloso y producen factores de crecimiento y estimuladores de colonias, así como enzimas que sintetizan prostaglandinas (PGs), entre las que se encuentra la PGE2, a la que se han

atribuido las funciones inmunosupresoras de estas células. Su contenido en enzimas lisosomales indica que pueden, además, ejercer la fagocitosis de bacterias, por lo que son importantes en el combate contra las infecciones intrauterinas y en la eliminación de restos celulares que se producen durante el proceso de implantación.^{75,76}

Mor y col postularon que durante el embarazo normal, la implantación del embrión genera una cierta cantidad de células apoptóticas a nivel del endometrio, cuya eliminación promueve en los macrófagos la producción de citocinas antiinflamatorias e inmunosupresoras, como la IL – 10, y de factores de crecimiento como el TGF - b1, los cuales pueden favorecer la supervivencia del trofoblasto por la inducción de la expresión de factores antiapoptóticos, lo que ayuda a mantener la inmunotolerancia (^{77,78}). Como en cualquier tejido, las células apoptóticas son eliminadas principalmente por la fagocitosis llevada a cabo por los macrófagos y se ha demostrado que la presencia de células apoptóticas durante la activación de los macrófagos disminuye la secreción de citocinas antiinflamatorias como el TNF - α .^{77,78}

La expresión de ligandos de inducción de apoptosis como es el ligando de Fas (L Fas = CD95 L) por parte del trofoblasto fetal, es otro mecanismo para escapar del ataque de las células del sistema inmune materno y se ha observado en placentas humanas, tanto en el sincitiotrofoblasto como en el citotrofoblasto veloso y no veloso. Este L - Fas se uniría a la molécula Fas (CD95) expresado en leucocitos de la decidua materna e induciría su apoptosis.^{2,79}

Los macrófagos de la placenta, también denominados células de Hofbauer, están localizados muy cercanos a las células trofoblásticas y los capilares fetales, lo que los convierte en candidatos perfectos para la participación en los procesos reguladores dentro del núcleo veloso. Además, la expresión en estas células del factor de crecimiento endotelial indica una posible función en el desarrollo de la placenta y en el proceso de angiogénesis.²⁴ A pesar de que estos macrófagos placentarios fueron identificados hace más de 100 años, su función específica en el funcionamiento de la placenta no ha sido totalmente dilucidada, aunque se conoce que son claves en la fisiopatología de la placenta.⁸⁰

Los macrófagos pueden ser críticos en la coordinación de las respuestas inmunes y en los eventos de remodelación de tejidos que facilitan un embarazo exitoso.⁸¹ En complicaciones de la gestación humana, como la PE, estas células están presentes en gran número y son activadas, por lo que forman parte de la respuesta inflamatoria que acompaña a esta complicación.^{7,82,83} Del mismo modo, cuando se produce una implantación defectuosa del embrión, el número de células endometriales apoptóticas aumenta significativamente, lo que puede recargar la capacidad eliminadora de los macrófagos y promover la producción de citocinas proinflamatorias que favorecen la muerte del trofoblasto.⁷⁷

En síntesis, las células que forman parte de la respuesta inmunitaria innata son de suma importancia durante el embarazo, ya que contribuyen a procesos relevantes como son: la implantación, el desarrollo de la decidua, la invasión trofoblástica y la formación de los vasos por los cuales se alimentará el feto. Participan, además, en la defensa contra las infecciones intrauterinas, así como en las interacciones celulares que implican, tanto elementos fetales como del sistema inmune materno, que garantizaran la inmunotolerancia al feto semialogénico hasta llevar a feliz término el embarazo.

Una mejor comprensión de los mecanismos inmunológicos y moleculares responsables de los procesos de la gestación humana, conducirá al desarrollo de nuevos agentes reguladores, con mayor potencial diagnóstico, biológico y terapéutico, que faciliten la función reproductiva normal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Trowsdale J, Betz JY. Mother's little helpers: mechanisms of maternal-fetal tolerance. *Nat Immunol* 2006 Mar; 7(3): 241-6.
2. Barañao RI. Inmunología del embarazo. *Invest Clin* 2011;52(2):175-94.
3. Veenstrn van Nieuwenhoven AL, Heineman MJ, Faas MM. The immunology of successful pregnancy. *Hum Reprod Update*. 2003 Jul- Aug;9(4):347-57.
4. Silasi M, Mor G. Decidual Stromal Cells as Regulators of T- Cell Access to the Maternal-Fetal Interfase. *Am J Reprod Immunol* 2012;68(4):279-81.
5. Du MR, Wang SC, Li DJ. The integrative role of chemokines at the maternal-fetal interface in early pregnancy. *Cell Mol Immunol* 2014 Aug 11. doi: 10.1038/cmi.2014.687.
6. Ostensen M, Villiger PM, Forgen F. Interaction of pregnancy and autoimmune rheumatic disease. *Autoimmun Rev*. 2012 May; 11(6-7):A 437-46.
7. Lee SK, Kim JY, Lee M, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. TH 17 and regulatory T cells in women with recurrent pregnancy lose. *Am J Reprod Immunol*. 2012 Apr;64(4):656-62.
8. Blaschitz A, Hutter H, Dohr G. HLA Class I expression in the human placenta. *Early Pregnancy*. 2001 Jan;5(1):67-9.
9. Piccinni MP. Role of immune cells in pregnancy. *Autoimmunity*. 2003 Feb;36(1):1-4.
10. Li M, Huang SJ. Innate immunity, coagulation and placenta-related adverse pregnancy outcomes. *Thromb Res*. 2009 Dec;124(6):656-62.
11. Yeh CC, Chao KC, Huang SJ. Innate immunity, decidual cells, and preeclampsia. *Reprod Sci*. 2013 Apr;20(4):339-53.
12. Poole JA, Claman HN. Immunology of pregnancy. Implications for the mother. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2004 Jun;26(3):161-70.
13. Kaufman MR, Albers RE, Keon C, Kulkarni-Datar K, Natale DR, Brown TL. Important aspects of placental-specific gene transfer. *Therigenology*. 2014 Oct;82(7):1043-8. doi: 10.1016/j.therigenology.2014.07.010.
14. Drake PM, Red-Horse K, Fisher SJ. Reciprocal chemokine receptor and ligand expression in the human placenta: implications for cytotrophoblast differentiation. *Dev Dyn*. 2004 Apr;229(4):877-85.
15. Oreshkova T, Dimitrov R, Mourdjeva M. A cross talk of decidual estromal cells, trophoblast, and immune cells: a prerequisite for the success of pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2012 Nov;68(5):366-73.
16. Bourdieu A, Akoum A. Embryo implantation: role of Interleukin 1 family members. *Med Sci (Paris)*. 2014 Jun-Jul;30(6-7):644-50.

17. Croy BA, Chen Z, Hofmann AP, Lord EM, Sedlacek AL, Gerber SA. Imaging of vascular development in early mouse decidua and its association with leukocytes and trophoblasts. *Biol Reprod*. 2012 Nov 29; 87(5):125. Doi: 10.1095/biolreprod.112.102830.
18. Trundley A, Moffett A. Human uterine leukocytes and pregnancy. *Tissue Antigens*. 2004 Jan; 63(1): 1-12.
19. Armenta Martínez OA, Espinosa Villaseñor N, Arroyo Caribeña JC, Vega E. Modulación de la respuesta inmunológica durante el embarazo. *Rev Cubana Obstet Ginecol*. 2011; 37(2):277-87.
20. Parham P. NK Cells and trophoblasts: Partners in Pregnancy. *J Exp Med*. 2004; 200(8): 951-5.
21. Mesdag V, Salzet M, Vinatier D. Trophoblast: conductor of the maternal immune tolerance. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2014 Nov; 43(9):657-70. doi: 10.1016/j.jgyn.2014.06.008.
22. Hanssens S, Salzet M, Vinatier D. Immunological aspects of pregnancy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2012 Nov; 41(7):595-611. doi: 10.1016/j.jgyn.2012.07.001.
23. Grainsky Y, Dekel N, Granot I. Implantation: mutual activity of sex steroid hormones and the immune system guarantee the maternal-embryo interaction. *Semin Reprod Med*. 2014 Sep; 32(5):537-45.
24. Pérez-Leirós CV, Ramhorst R. Tolerance induction at the early maternal-placental interfase through selective cell recruitment and targeting by immune polypeptides. *Am J Immunol*. 2013 Apr; 69(4):359-68.
25. Monaster I, Mandelboim O. The unique properties of uterine NK cells. *Am J Reprod Immunol*. 2010; 63:434-44.
26. Nagamatsu T, Schust DJ. The contribution of macrophages to normal and pathological pregnancies. *Am J Reprod Immunol*. 2010; 63:460-71.
27. Burke SD, Barrete VF, Gravel J, Carter AL, Hatta K, Zhang J, et al. Uterine NK cells, spiral artery modification and the regulation of pressure during mouse pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2010; 63:472-81.
28. Mor G, Cárdenas I, Abrahams V, Guller S. Inflammation and pregnancy: the role of immune system at the implantation site. *Ann N Y Acad Sci*. 2011 March; 1221(1):80-7.
29. Vico Zúñiga I. Inmunología y embarazo. Servicio de Obstetricia y Ginecología Hospital Universitario Virgen de las Nieves Granada. Clases de Residentes 2007. Disponible en: www.hvn.es/servicios_asistenciales/ginecologia_y_obstetricia/ficheros/cr07.inmunologia_embarazo.pdf. (Visitado Septiembre 08,2014).
30. Riley JK, Yokoyama WM. NK cell tolerance and the maternal fetal interface. *Am J Reprod Immunol*. 2008 May; 59(5):371-87.

31. Zhang J, Chen Z, Smith GN, Croy BA. Natural killer cell-triggered vascular transformation: maternal care before birth? *Cell Mol Immunol*. 2011 Jan;8(1):1-11.
32. Kalkunte S, Chichester CO, Gutsch F, Sentman CL, Romero R, Sharma S. Evolution of non-cytotoxic uterine natural killer cells. *Am J Reprod Immunol*. 2008 May;59(5):425-32.
33. Jabrane –Ferrat N, Siewiera J. The upside of decidual natural killer cells: new developments in immunology of pregnancy. *Immunology*. 2014 Apr;141(4):490-7.
34. Vázquez-Rodríguez S, Bouchan-Valencia P, González –Jiménez MA, Paredes-Vivas LY, Calixto- González R, Cébulo-Vázquez A. Mecanismos de tolerancia inmunológica en el embarazo. *Perinatol Reprod Hum*. 2011;25(1):39-45.
35. Bouteiller PL, Tabiasco J. Killers become builders during pregnancy. *Nat Med*. 2006;12:991-2.
36. Santoni A, Carlino C, Gismondi A. Uterine NK cell development, migration and function. *Reprod Biomed Online*. 2008 Feb;16(2):202-10.
37. Spencer PS, Hakam SM, Laissue PP, Jabeen A, Jain P, Hayrabedian S, et al. Key Cellular Componentes and Interactive Histocompatibility Molecules Regulating Tolerance to the Fetal Allograft. *Am J Reprod Immunol*. 2012;68:95-99. doi:10.1111/j.1600-0897.2012.01138.x
38. Tabiasco J, Rabot M, Aguerre-Girr M, El Costa H, Berrebi A, Parant O, et al. Human decidual NK cells: unique phenotype and functional properties-a review. *Placenta*. 2006 Apr;27 Suppl A:534-9.
39. Kalkunte SS, Mselle TF, Norris WE, Wira CR, Sertman CL, Sharma S. Vascular endothelial growth factor C facilitates immune tolerance and endovascular activity of human uterine NK cells at the maternal-fetal interface. *J Immunol*. 2009 Apr;182(7):4085-92.
40. Co EC, Garmley M, Kapidzic M, Rosen DB, Scott MA, Stolp HA, et al. Maternal decidual macrophages inhibit NK cells killing of invasive cytotrophoblasts during human pregnancy. *Biol Reprod*. 2013 Jun;88(6):155. doi:10.1095/bioreprod.112.099465.
41. Varla-Leflherioti M. The significance of the women´s repertoire of natural killer cell receptors in the maintenance of pregnancy. *Chem Immunol Allergy*. 2005;9:84-95.
42. Chazara O, Xiong S, Moffett A. Maternal KIR and fetal HLA-C: a fine balance. *J Leukoc Biol*. 2011 Oct;90(4):703-16.
43. Hiby SE, Apps R, Sharkey AM, Farrell LE, Gardner L, Mulder A, et al. Maternal activating KIRs protect against human reproductive failure mediates by fetal HLA-C2. *J Clin Invest*. 2010 Nov;120(11):4102-10.
44. Matson BC, Caron KM. Uterine natural killer cells as modulators of the maternal fetal vasculature. *Int J Dev Biol*. 2014;58(2-3-4):199-204.
45. Lima PD, Zhang J, Dunk C, Lye SJ, Anne Croy B. Leukocyte driven-decidual angiogenesis in early pregnancy. *Cell Mol Immunol*. 2014 Nov;11(6):522-37. doi:10.1038/cmi.2014.63.

46. Sharma S. Natural killer cells and regulatory T cells in early pregnancy loss. *Int J Dev Biol.* 2014;58(2-3-4): 219-29.
47. Barrientos G, Tirado-González I, Klopp BF, Karimi K, Arck PC, García MG, et al. The impact of dendritic cells angiogenic responses at the fetal-maternal interface. *J Reprod Immunol.* 2009 Dec; 83(1-2):85-94.
48. Szekeres- Bartho J. Regulation of NK cell cytotoxicity during pregnancy. *Reprod Biomed Online.* 2008 Feb; 16(2):211-7.
49. Acar N, Ustunel I, Demir R. Uterine natural killer (uNK) cells and their missions during pregnancy: a review. *Acta Histochem.* 2011 Feb; 113(2):82-91.
50. Eastabrook G, Hu Y, von Dadelszen P. The role of decidual natural killer cells in normal placentation and in the pathogenesis of preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Can.* 2008 Jun; 30(6): 467-76.
51. Loke YW, King A. Decidual natural-killer cell interaction with trophoblast: cytolysis or cytokine production? . *Biochem Soc Trans.* 2000 Feb; 28(2):196-8.
52. De Olivera LG, Lash GE, Murray-Dunning C, Bulmer JN, Innes BA, Searle RF, et al. Role of interleukin 8 in uterine natural killer cell regulation of extravillous trophoblast cell invasion. *Placenta.* 2010 Jul; 31(7):595-601.
53. Fu B, Li X, Sun R, Tang X Ling B, Tiang Z, et al. Natural killer cells promote immune tolerance by regulating inflammatory TH17 at the human maternal-fetal interface. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013 Jan; 110(3):E 231-40.
54. González IT, Barrientos G, Freitag N, Otto T, Thijssen VL, Moschansky P, et al. Uterine NK cells are critical in shaping DC immunogenic functions compatible with pregnancy progression. *PLoS One.* 2012; 7(10):e 46755. doi: 10.1371/journal.pone.0046755.
55. Lash GE, Bulmer JN. Do uterine natural killer (uNK) cells contribute to female reproductive disorders?. *J Reprod Immunol.* 2011 Mar; 88(2):156-64.
56. Tang AW, Alfirevic Z, Quenby S. Natural killer cells and pregnancy outcomes in women with recurrent miscarriage and infertility: a systematic review. *Human Reprod* 2011 Aug; 26(8):1971-80.
57. Laskarin G, Kammerer V, Rukavina D, Thomson AW, Fernández N, Blois SM. Antigen-presenting cells and maternal-fetal tolerance: an emerging role for dendritic cells. *Am J Reprod Immunol.* 2007 Sep; 58(3):255-67.
58. Lee HR, Kim BJ, Shin S, Jean HW, Roh EY, Yvon JH. Maternal circulating dendritic cell subtypes at delivery and during the the 1-year postpartum period. *Am J Reprod Immunol.* 2014 Mar; 71(3):210-6.
59. Kammerer V, Kruse A, Barrientos G, Arck PC, Blois SM. Role of dendritic cells in the regulation of maternal immune responses to the fetus during mammalian gestation. *Immunol Invest.* 2008; 37(5):499-533.
60. Blois SM, Kammerer V, Alba Soto C, Tometten MC, Shaikly V, Barrientos G, et al. Dendritic cells: Key to fetal tolerance? *Biol Reprod.* 2007 Oct; 77(4):590-8.

61. Miyazaki S, Tsuda H, Sakai M, Hori S, Sasaki Y, Futatani T, et al. Predominance of Th2 promoting dendritic cells in early human pregnancy decidua. *J Leukoc Biol.* 2003;74:514-22.
62. Li M, Wu ZM, Yong H, Huang SJ. NF kappa Band JNK/MAPK activation mediates the production of major macrophage- or dendritic cell- recruiting chemokine in human first trimester decidual cells in response to proinflammatory stimuli. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96():2502-11.
63. Blois SM, Klapp BF, Barrientos G. Decidualization and angiogenesis in early pregnancy: unravelling the functions of DC and NK cells. *J Reprod Immunol.* 2011 Mar;88(2):86-92.
64. Leno-Durán E, Muñoz-Fernández R, Olivares EG, Tirado-González I. Liaison between natural killer cells and dendritic cells in human gestation. *Cell Mol Immunol.* 2014 Sep;11(5):449-55.
65. Juretic K, Stobo N, Laskarin G, Rukavina D. An insight into the dendritic cells at the maternal-fetal interface. *Am J Reprod Immunol.* 2004 Dec;52(6):350-5.
66. Darmochwal-Kolarz D, Rolinski J, Tabarkiewicz J, Leszczynska-Gorzela B, Bucz , Buczkowski J, Wojas K et al. Myeloid and lymphoid dendritic cells in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Clin Exp Immunol* 2003; 132(2): 339-44.
67. Schumacher A, Costa SD, Zenclussen AZ. Endocrine factors modulating immune responses in pregnancy. *Front Immunol.* 2014 May 8;5:196. doi:10.3389/fimmu.2014.00196.
68. Tagliani E, Erlebacher A. Dendritic cell function at the maternal-fetal interface. *Expert Rev Clin Immunol.* 2011 Sep;7(5):593-602.
69. Barrientos G, Tirado-González I, Klopp BF, Karimi K, Arck PC, García MG, et al. The impact of dendritic cells on angiogenic responses at the fetal-maternal interface. *J Reprod Immunol.* 2009 Dec;83(1-2):85-94.
70. Huang S, Chen CP, Schatz F, Rahman M, Abrahams VM, Lockwood CJ. Pre-eclampsia is associated with dendritic cell recruitment into the uterine decidua. *J Pathol.* 2008 Feb;214(3):328-36.
71. Houser BL, Tilburgo T, Hill J, Nicotra ML, Strominger JL. Two unique human decidual macrophage populations. *J Immunol.* 2011 Feb 15;186(4):2633-42.
72. Renaud SJ, Graham CH. The role of macrophages in utero-placental interactions during normal and pathological pregnancy. *Immunol Invest.* 2008;37(5):535-64.
73. Houser BL. Decidual macrophages and their roles at the maternal-fetal interface. *Yale J Biol Med.* 2012 Mar;85(1):105-18.
74. Bulmer JN, Pace D, Ritson A. Immunoregulatory cells in human decidua: morphology, immunohistochemistry and function. *Reprod Nutr Dev.* 1988;28(6B):1599-613.
75. Sanythier LE, Sellers M, Clements RH, Musteller- Barrym M, Meng G, Benjamin WH, et al. Human intestinal macrophages display profound anergy despite avid phagocytic and bacteriological activity. *J Clin Invest.* 2005;115(15):66-75.

76. Kindzelskii AL, Huang JB, Chaiworaponsa T, Fahmy RM, Kim YM, Romero R, et al. Pregnancy alters glucose-6 phosphate dehydrogenase trafficking, cell metabolism, and oxidant release of maternal neutrophils. *J Clin Invest.* 2002; 110(12):1801-11.
77. Mor G, Koga K. Macrophages and pregnancy. *Reprod Sci.* 2008; 15(5): 435-6.
78. Mor G, Abrahams VM. Potential role of macrophages as immunoregulators of pregnancy. *Reprod Biol Endocrinol.* 2003; 1: 119.
79. Mor G, Gutiérrez LS, Eliza M, Kahzaoglu F, Arici A. Fas-fas ligand system-induced apoptosis in human placenta and gestational trophoblastic disease. *Am J Reprod Immunol.* 1998; 40(2):89-94.
80. Tang Z, Abrahams VM, Mor G, Guller S. Placental Hofbauer cells and complications of pregnancy. *Ann N Y Acad Sci.* 2011 Mar; 1221:103-8. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05932.x.
81. Lambropoulou M, Tamiolakia D, Venizelos J, Liberis V, Galazios G, Tsikouras P, et al. Imbalance of mononuclear cells infiltrates in the placental tissue from fetuses after spontaneous abortion versus therapeutic termination from 8th to 12th weeks of gestational age. *Clin Exp Med.* 2006 Dec; 6(4): 171-6.
82. Faas MM, Spaans F, De Vos P. Monocytes and macrophages in pregnancy and pre-eclampsia. *Front Immunol.* 2012 Jun; 5:298. doi: 10.3389/fimmu.2014.00298.
83. Huang S, Chen CP, Achatz F, Rahman M, Abrahams VM, Lockwood CJ. Pre-Eclampsia is associated with dendritic cell recruitment into the uterine decidua. *J Pathol.* 2008 Feb; 214(3): 328-36.

Recibido: diciembre 29, 2014.

Aceptado: agosto 16, 2015.

Miriam de la C. Sánchez Segura . Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, CUBA. Tel (537) 643 8695, 8268. Email: rchematologia@infomed.sld.cu