

Universidade Federal da Bahia
Faculdade de Medicina
Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal
Disciplina de Imunologia – MED 194

Monitor: Ricardo Souza

Imunologia da Reprodução

1. Aparelho Genital Feminino	1
Componentes imunes do aparelho genital feminino.....	1
Imunização vaginal.....	1
Tolerância aos espermatozóides	2
2. Ovário x Testículo	2
3. Implantação do embrião	2
4. A placenta como um órgão imune.....	2
Funções da placenta.....	2
Trofoblasto	3
Células de Hofbauer	3
Expressão de HLA - G	3
5. Imunidade na gravidez	3
6. Infertilidade	3
7. Eritroblastose fetal.....	4
8. HIV e sistema reprodutor	4
9. Questões	5
10. Bibliografia.....	5

1. Aparelho Genital Feminino

A mucosa do trato genital feminino é uma barreira anatômica e imunológica de grande importância para a defesa do organismo contra múltiplas doenças sexualmente transmissíveis.

Componentes imunes do aparelho genital feminino

Cérvice, vagina e os linfonodos inguinais, obturadores e ilíacos são locais de indução da resposta imune.

Encontram-se plasmócitos produtores de IgA na lâmina própria das trompas uterinas, endométrio, endocérvice e vagina.

Distribuições particulares de células de Langerhans, células dendríticas, linfócitos CD4+(sub-epiteliais) e CD8+(intra epiteliais) e plasmócitos estão presentes nas trompas uterinas, cérvice, vagina e vulva normais.

Parece que **o local mais ativo imunologicamente do trato genital feminino é na zona de transição do colo uterino.**

Imunização vaginal

Resulta no aparecimento de IgA e IgG específica na secreções vaginais e IgG dentro da cavidade uterina.

Imunizações nasofaringeais e intramusculares induzem baixos níveis de IgG, mas não de IgA, na vagina e no útero. Aumentam os níveis de IgG no plasma.

IgG cervical é derivado do soro. IgA cervical é produzido localmente.

Há variação dos níveis de imunoglobulina na mucosa do trato genital feminino durante o ciclo menstrual.

Tolerância aos espermatozoides

O sistema imune do trato reprodutor feminino é praticamente anérgico a antígenos do espermatozoide. O sêmen parece contribuir com fatores que inibem a resposta imune.

Acredita-se que o antígeno que alcança a submucosa cervical ou vaginal seja fagocitado por APCs que migram para os linfonodos regionais, onde o Ag é processado e apresentado. Com isso, as células B ativadas migram para os locais efetores da mucosa e aí sofrem expansão clonal transformando-se assim em plasmócitos produtores de IgA. É interessante chamar atenção que nestas células a **IgA** é produzida na forma **pentamérica**. Em contraste à cadeia J, o componente secretor para o transporte da imunoglobulina nas secreções não é sintetizado pelos plasmócitos, mas sim por células epiteliais (no caso, o epitélio cervical e vaginal).

2. Ovário x Testículo

- Testículo- Sabe-se que os antígenos das células germinativas agem mais como partículas estranhas do que como antígenos próprios do organismo. Por isso, acredita-se que os auto-antígenos dos espermatozoides estão seqüestrados atrás de uma forte barreira entre o sangue o testículo. Nos espaços intersticiais, existem macrófagos MHC classe II negativos.

- Ovário- Não é um local imunoprivilegiado, pois a meiose não está completa até que o espermatozoide penetre no óvulo; logo, os antígenos do gameta femininos têm pouca oportunidade de se expressar.

Existe um influxo de leucócitos no compartimento intersticial do ovário no momento da ovulação e inúmeros macrófagos são observados no corpo lúteo após a ruptura do folículo.

Produtos secretados por macrófagos influenciam as células ovarianas: $TNF-\alpha$ inibe a secreção de esteróides e a IL-1b é citotóxica para as células ovarianas.

A ovulação é uma reação inflamatória onde a IL-1b é uma peça central do processo.

3. Implantação do embrião

Antes da implantação, a zona pelúcida presente na célula ovo precisa ser retirada. Parece que a expressão do fator de inibição de leucemia (**LIF**) pelo útero é **necessária para a adesão e implantação do blastocisto no endométrio**.

A **progesterona** parece desempenhar um **papel imunossupressor na implantação interface materno-fetal**.

Apesar de os leucócitos maternos estarem em contato contínuo com os tecidos fetais, que revestem os vasos maternos da decídua e placenta, todas estas estruturas continuam a transportar nutrientes e eliminar detritos do feto durante a gravidez, sem qualquer rejeição ou ataque pelo sistema imune do feto ou da mãe.

Os eventos de implantação são regulados pelo tipo de citocinas presentes e o momento relativo de suas secreções.

4. A placenta como um órgão imune

Funções da placenta

- Produção de proteínas e esteróides que regulam as atividades fisiológicas da gravidez
- Age como os pulmões, rins, intestino e fígado fetal

- Complexo tecido imunológico

Trofoblasto

- Sincício-trofoblasto – “escudo” fetal contra a resposta imune materna
- Secreta CSF-1, *c-fms*, IL-3, GM-CSF e LIF (Citocinas clássicas de macrófagos)
- Expressa FcR, CD4 e CD14
- Faz fagocitose
- É responsivo a TNF- α , IL-1, TGF- β e IL-6

Células de Hofbauer

- Célula “macrófago-símile” que é encontrada na porção fetal da placenta e no estroma que envolve os vasos fetais.
- Está presente no início da gestação e provavelmente é de origem fetal
- Age inicialmente no controle dinâmico do fluxo sanguíneo dos vasos fetais e mais tarde na fagocitose
- Sua função fisiológica no desenvolvimento placentário ainda precisa ser esclarecida

Expressão de HLA - G

- Não expressa HLA de classes I e II, nem constitutivamente nem em resposta ao IFN- α . Expressa sim uma molécula não clássica do HLA de classe I (HLA-G).
- HLA-G é não polimórfico, associado com a β 2-Microglobulina e pode interagir com o CD8
- É encontrado em altos níveis no primeiro trimestre, mas decai drasticamente no terceiro trimestre
- Nenhuma função foi identificada ainda para a expressão de HLA-G

5. Imunidade na gravidez

Durante a gravidez, há uma maior susceptibilidade a infecções.

A imunidade humoral se mantém em níveis normais: os níveis de imunoglobulinas permanecem inalterados, porém há uma **supressão seletiva de alguns aspectos da imunidade celular** (tanto que o organismo materno aceita o enxerto fetal). Assim, parece existir uma imunossupressão localizada na placenta e tecidos adjacentes.

Estudos demonstram que eventos locais na interface materno-fetal previnem uma resposta imune efetiva e que numa placenta infectada não há resposta inflamatória mesmo na presença de grande número de bactérias, por exemplo. Foi identificado também déficit na resposta imune de macrófagos presentes nesta interface.

Há secreção de altos níveis de estrógeno e progesterona, o que pode ter um papel na inibição da resposta imune celular local.

Secreção de β -HCG e α -feto-proteína- Níveis fisiológicos podem deprimir a resposta proliferativa de linfócitos T.

Há diminuição de células CD4 e aumento de CD8. A atividade citotóxica das células NK parece também estar diminuída.

Outras teorias: “Anticorpos bloqueadores da gravidez” podem estar implicados na alteração do balanço entre células T *helpers* e supressoras.

6. Infertilidade

Definida como incapacidade de um casal de gerar uma gravidez por um período de tempo.

Causas Imunes de Infertilidade

Anticorpos antiespermatozóide- presentes em 1-12% das mulheres férteis e em 10-20% de mulheres inférteis. Presentes em 50% dos homens submetidos a vasectomia.

Estes anticorpos no homem podem ser formados por qualquer situação em que há defeitos na barreira hematotesticular (ex: torção testicular, biopsia de testículo, varicocele, criptorquidismo, câncer de testículo, infecção, vasectomia,

Doenças auto-imunes do testículo e do ovário.

Terapias Imunes para Infertilidade

Utilização de preservativos- diminui a exposição a antígenos do espermatozóide em mulheres que possuem anticorpos antiesperma. As taxas de gravidez após este tratamento variam de 11-56%.

Inseminação intra-uterina

Terapias com corticosteróide (drogas se ação imunossupressora)

Fertilização *in vitro*.

Transferência intra-falopiana de gametas.

7. Eritroblastose fetal

A eritroblastose é a doença hemolítica do recém nascido causada por incompatibilidade dos grupos sanguíneos da mãe e da criança. Depende do extravasamento de hemácias fetais para a circulação materna e, por vez, da passagem transplacentária de Ac maternos para o feto. É um exemplo da hipersensibilidade tipo II.

A incompatibilidade do sistema ABO previne a mãe imunizar-se contra o sistema Rh, pois estes eritrócitos do feto são rapidamente removidos da circulação materna.

O isotipo do Ac é importante, pois a IgG consegue atravessar a placenta, fato que não ocorre com a IgM. Com o extravasamento das hemácias fetais, a resposta inicial ao antígeno Rh suscita formação de anticorpos IgM, por isso a doença é incomum na 1º gestação. Exposições subseqüentes costumam acarretar produção de IgG: responsável então pela doença na criança.

Na 28º semana de gestação e dentro de 72h após o parto nas mãe Rh negativas, a isoimunização materna com anticorpos contra antígenos do sistema Rh (anticorpos anti-Rh) reduz significativamente o risco de doença hemolítica nos neonatos Rh positivos em gestações subseqüentes.

Obs: A incompatibilidade no sistema ABO ocorre em 20 a 25% das gestações, mas evidências indicam que a doença hemolítica é detectada em 5 a 10% destes neonatos.

Conseqüências da destruição excessiva de hemácias:

- Anemia, icterícia (acúmulo de bilirrubina- metabólito da degradação da hemoglobina, podendo com isto acarretar lesão do sistema nervoso central, quadro conhecido como *kernicterus*).

- Hidropsia fetal- anemia provoca a lesão hipóxica de tecido conduzindo insuficiência cardíaca, hepática, levando a um edema generalizado (anasarca).

8. HIV e sistema reprodutor

O contato sexual é responsável por 70% das infecções por HIV.

Estima-se que 0,3% dos indivíduos expostos a HIV-1 desenvolvem a doença. A infecciosidade varia entre as cepas de HIV, o estado clínico do portador e a susceptibilidade do indivíduo exposto.

A transmissão do homem para a mulher é mais eficiente que da mulher para o homem.

O transporte transepitelial do HIV-1 constitui o fator limitante da eficiência na transmissão.

A transmissão perinatal do HIV ocorre em 11 a 60% das mulheres soropositivas. A maioria dos casos de transmissão vertical ocorre no início da gestação e no parto. Nestes casos, há indicação do parto cesariano. Existem casos de transmissão através do leite materno, porém não são muito comuns.

9. Questões

1. *Quais características do trato reprodutor feminino lhes confere proteção contra o meio externo?*
2. *Quais são as principais alterações imunológicas que ocorrem durante a gravidez?*
3. *Explique a relação existente entre aborto recorrente e imunidade.*
4. *Por que a incompatibilidade no sistema ABO reduz o risco da iso-imunização pelo sistema Rh?*

10. Bibliografia

- Básica

Imunologia Médica, Daniel P. Stites, 9th edição, ed. Guanabara Koogan

- Avançada

Immunology at the maternal-fetal interface: lessons for T cell tolerance and suppression.

Mellor AL, Munn DH; Annu Rev Immunol. 2000; 18: 367-91

<http://www.fertilitynetwork.com/articles/articles-immunological.htm>

<http://www.inciid.org/immune.html>