

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente
Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Fisiología del sistema inmune de la placenta: adquirida y natural

Dr. Cristóbal Jacobsen Collado

Programa de Especialización Medicina Materno Fetal
Facultad de Medicina, Universidad del Desarrollo
Junio 2023

Introducción



La madre debe:

→ Mantener la defensa inmunológica

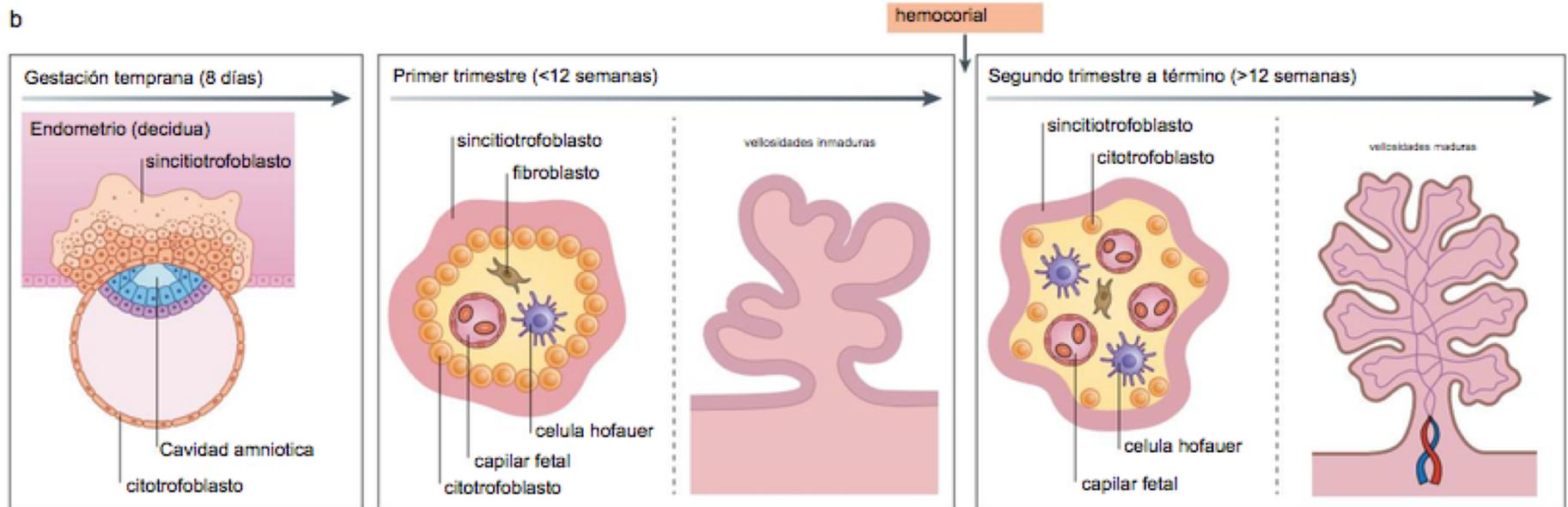
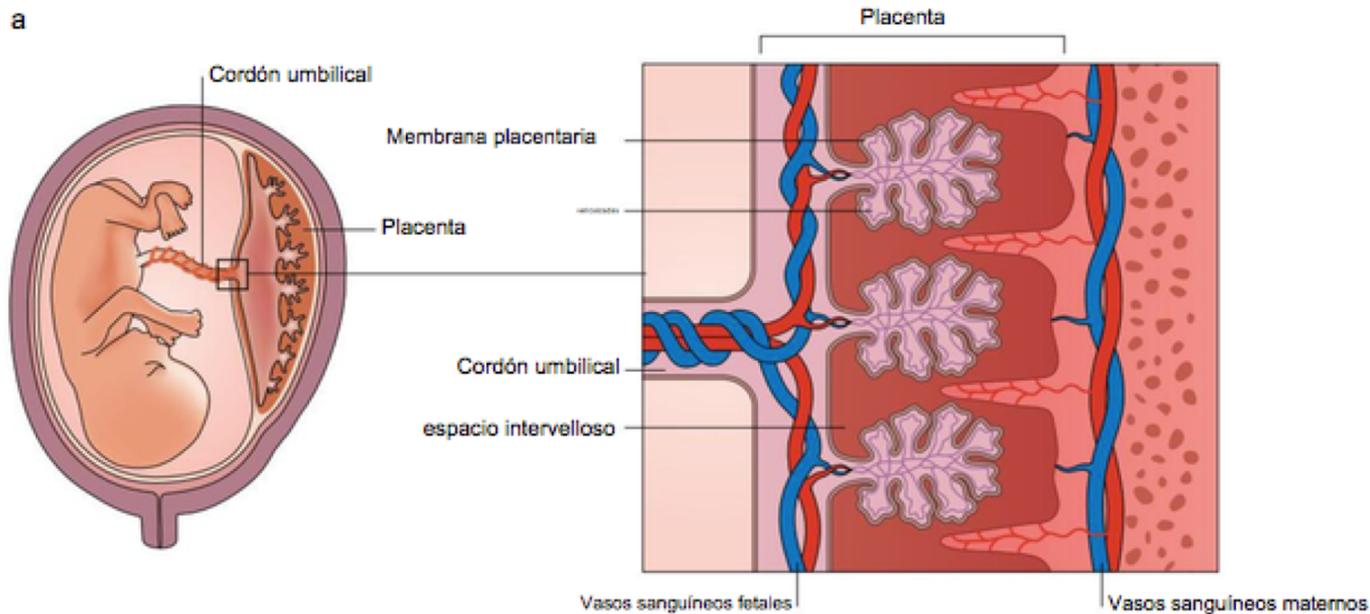
→ Tolerar el feto (semialoinjerto)

→ Implantación

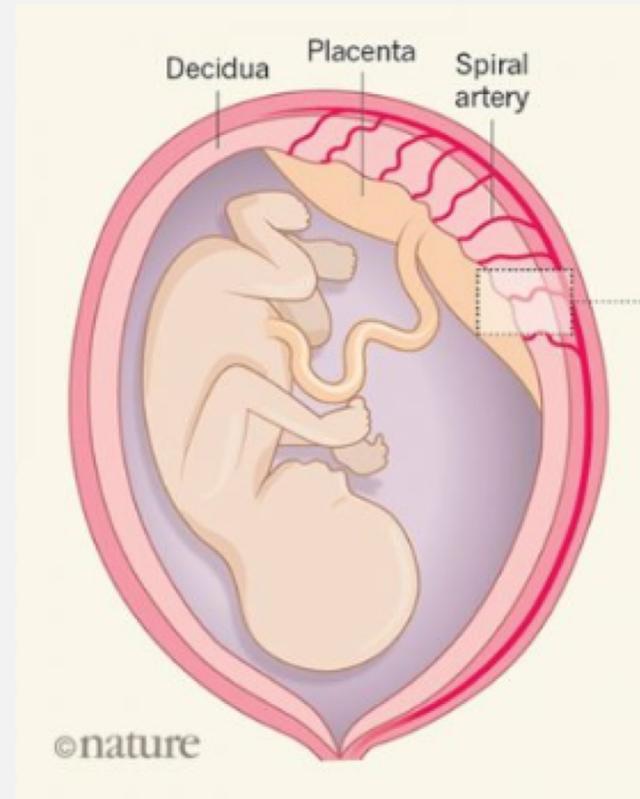
- Trofoblasto interactúa con sistema materno

- Tolerancia y adaptación inmunitaria local sin presentar una supresión sistémica

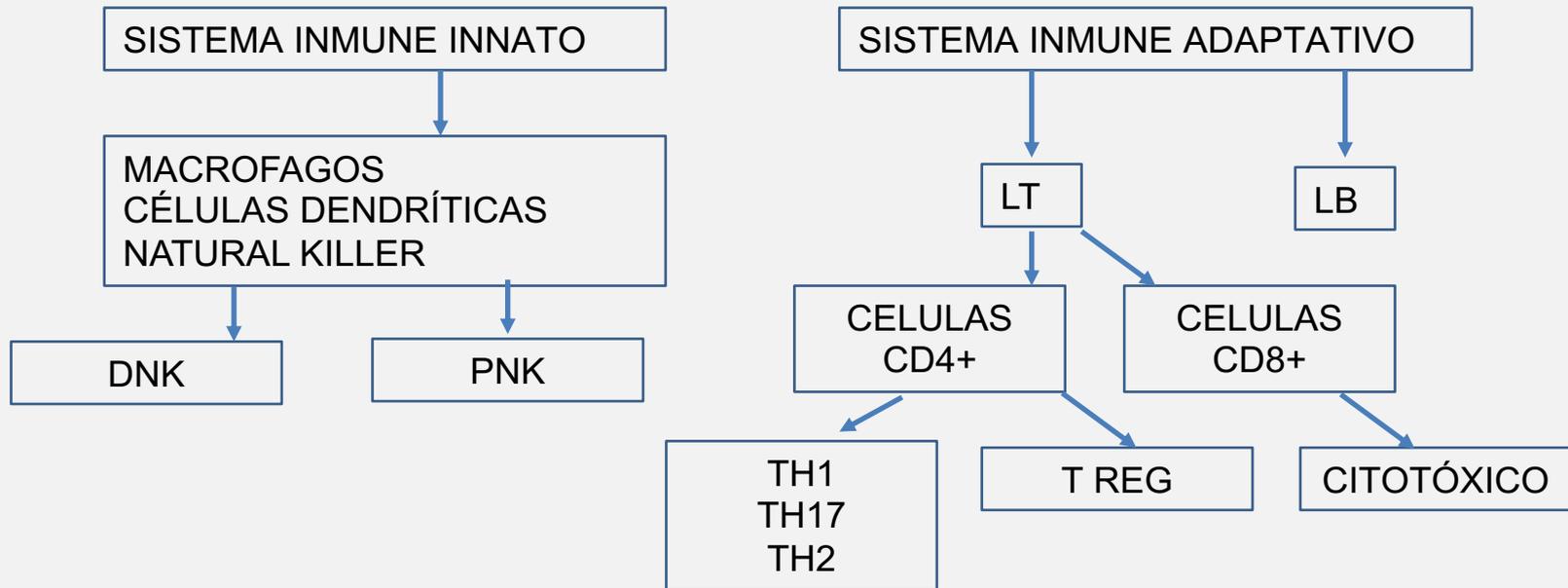
- El trofoblasto extraveloso que invade la decidua y el sincitiotrofoblasto veloso esta en contacto directo con la sangre materna.
- Evaden el reconocimiento inmunológico materno y promueven la inercia inmunológica o la inmunotolerancia.
- Se demuestra DNA fetal en sangra materna



UN EMBARAZO EXITOSO



QUE PASA CON EL SISTEMA INMUNE???



Natural Killer



- 70% de las células en la decidua
- Fenotípicamente diferentes y de donde vienen?
- Apoya
 - Implantación, Migración
 - Invasión del trofoblasto, remodelación de A. Espirales
- Logrando una perfusión adecuada de la placenta y del feto.
- Atraves de elementos como la IL-8 secretada por Nk y factores antigénicos .
- A su vez inducen apoptosis en la célula del musculo liso para favorecer la remodelación.

Macrófagos



- Son células presentadoras de antígenos, se adaptan y responden al ambiente que se encuentran.
- Dos tipos:
 - Macrófagos deciduales (maternos)
 - Macrófagos placentarios (fetales o Hobauer)
- Funciones y tipos:
 - M1 responden a citoquinas pro inflamatorio para propagar la inflamación
 - M2 relación con la reparación de tejidos y en la resolución de la inflamación
- Los macrófagos placentarios presentan un fenotipo M2 y tienen un roll en la fisiología placentaria
- Los M1 participan durante la pre implantación , luego hay una Mezcla M1 y M2 alrededor de las A. Espirales donde tienen un roll en la remodelación vascular y homeostasis tisular.
- Una vez ocurrido la placentación la mayoría son M2 (anti inflamatorio), cerca de parto se invierten los papeles hacia M1 (proinflamatoria) para gatillar el parto.

Células T



- Son una población de células adaptativas inmunitarias:
 - Favorecen que ocurra una implantación exitosa
 - Tolerancia materna
 - Remodelación de las arterias espirales
- Hay varios sub tipos y con funciones diferentes en la interface materno fetal.
- Los Th1 cd4+ que son entre 30 al 45%
- Los Th2 cd8+ 45 al 75%
- Las células Treg 5% las más importantes → Tolerancia de la placentación.
- Los cd4+ se pueden diferenciar hacia Th17 → IL-17 (pro inflamatoria) en presencia de IL-6, TGF- β . Una alteración en la relación Th17/Treg : aborto , SHE.
- Produce cascada de elementos pro inflamatorios como IL-6, TNF-Alfa, quimoquinas , factor estimulante de colonias de granulocitos.
- Th17 son reguladas por los NK y las Treg, desempeñan un roll protector contra infecciones.
- Por lo que debe de haber un equilibrio correcto para un buen embarazo

Treg



- Mantienen la tolerancia
 - Secretan citoquinas inmunosupresoras como IL-10, TGF-B que suprime la reacción contra el aloinjerto
- Tiene un roll importante en la exposición al fluido seminal paterno .
- El trofoblasto produce un aumento de la diferenciación hacia Treg
- Una disminución tendría un roll importante en la fertilidad reducida

Células dendríticas



- Presentadoras de antígeno:
 - Un estímulo inflamatorio viaja por el sistema linfático al linfonodo
 - Presentan a las células T vírgenes para producir una expansión, polarización y su activación.
 - Pero se encuentran confinadas al útero, no pueden salir de él.



Apoia la implantación

Célula dendrítica

SISTEMA INMUNE INNATO

Inhibe la función
citotóxica de las células NK
Promueve la función de las células NK
en remodelación vascular

macrófago

Apoia la placentación y
la remodelación vascular.
Mantiene el tejido
homeostasis

Influencias
célula NK
función

célula NK

IL-8, IP10, VGF, PLGF

Promueve la migración/
invasión del trofoblasto

KIR

HLA-G

HLA-E HLA-C

PDL-1 (B7H1)

Trofoblasto
extravascular

NLR

TLR

PAMP DAMP

Detecta y responde a
desencadenantes
infecciosos y no infecciosos

Inhibe Th17
activación

IDO DISM
TRIPSOFANO

Brinda protección
contra infecciones.

PD-1

PD-1

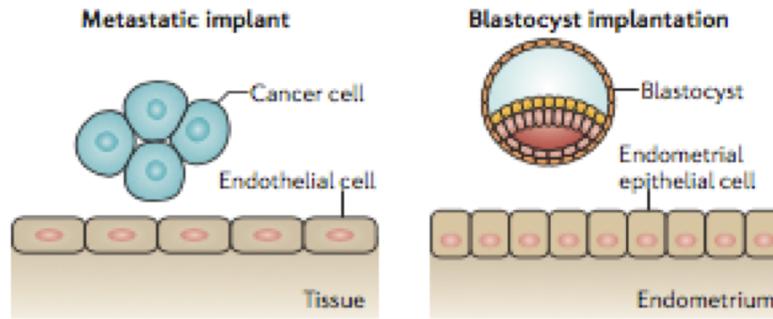
regula
Función Th17

Promueve la
diferenciación de Treg

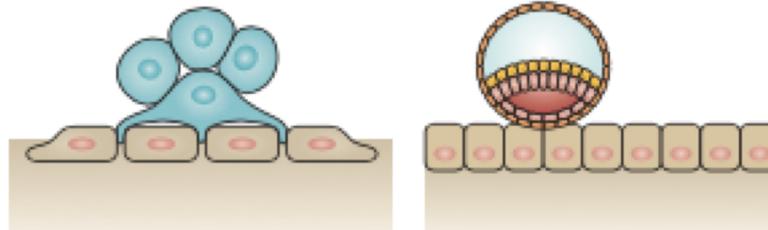
Apoia inmune
tolerancia

SISTEMA INMUNE ADAPTATIVO

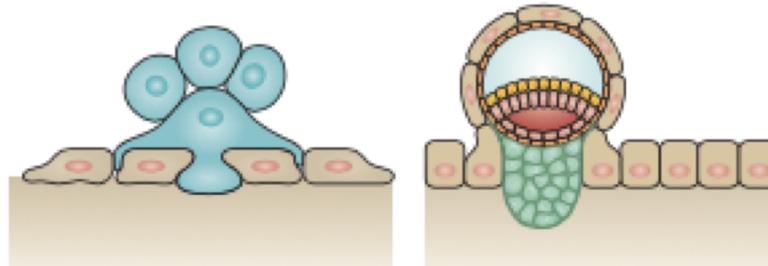
① Apposition



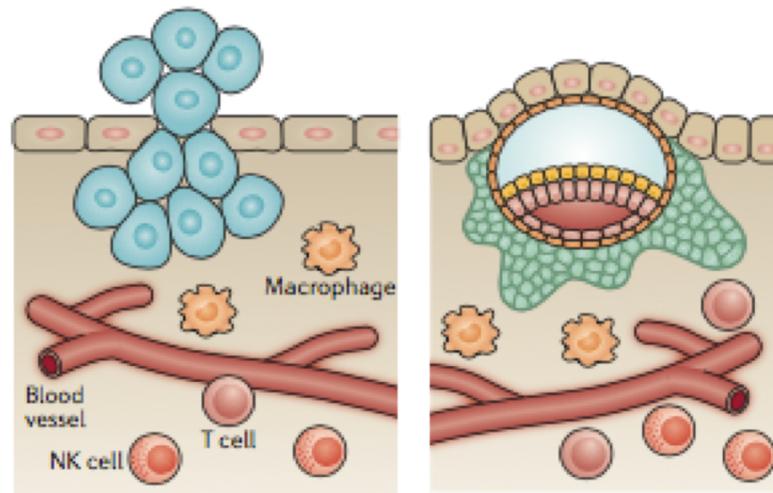
② Attachment



③ Invasion



④ Inflammation



En la micrometástasis, una célula mesenquimatosa se adhiere al epitelio superficial o al endotelio (aposisión), establece una unión fuerte a través de moléculas de adhesión e invade el estroma del tejido antes de experimentar la diferenciación en una célula cancerosa epitelial.

Se observan respuestas inflamatorias (paso 4) en implantes metastásicos de la misma manera durante la implantación del blastocisto.

La inflamación en el sitio de implantación favorece la angiogénesis, la remodelación de tejidos y el reclutamiento de macrófagos para la eliminación de células apoptóticas. NK.

Mor G, Aldo P, Alvero AB. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nat Rev Immunol.* 2017 Aug;17(8):469-482. doi: 10.1038/nri.2017.64. Epub 2017 Jun 19. PMID: 28627518.

-La transferencia de moléculas de adhesión almacenadas en la superficie celular del útero y la expresión de nuevas moléculas de adhesión;

-La eliminación de la capa preexistente de mucinas presente en el epitelio de la superficie luminal del útero

-Estas mucinas impiden la adhesión del blastocisto; el aumento de la afinidad de las moléculas de adhesión en el epitelio uterino

IL-6, IL-8, IL-15, macrophage colony-stimulating factor, CXC-chemokine, osteopontin, TNF

-Después de la implantación y la placentación exitosas, hay una etapa de rápido crecimiento y desarrollo fetal con predominio TH2 o un entorno anti inflamatorio

-13sem-27sem cualquier señal pro inflamatoria (infección):
 -Aborto espontáneo
 -Parto prematuro
 M2 citoquinas anti inflamatorias, fagocitan células trofoblasticas muertas para que no se libera antígenos paterno y no gatillar una respuesta inmune

-NF-kB (pro inflm) se Activa al unirse el receptor tipo Toll-4 el cual se une con la proteína A del surfactante secretado por el feto.

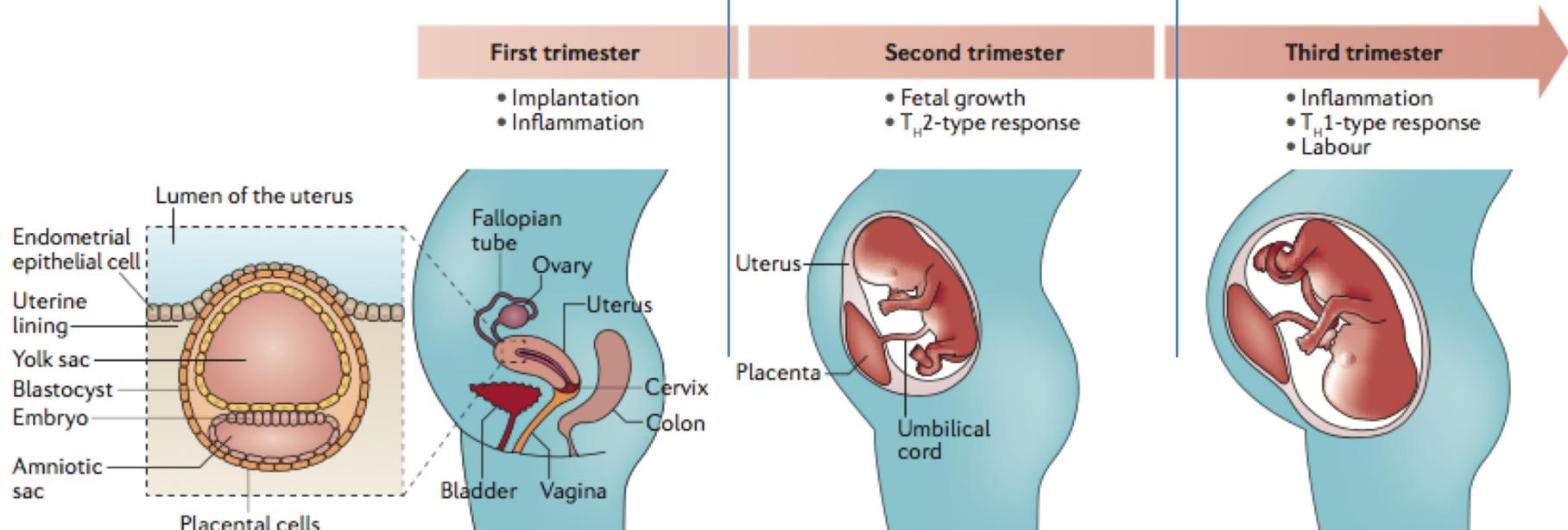


Figure 4 | The three immunological stages of pregnancy. The first trimester of pregnancy is associated with inflammation, which is required for blastocyst implantation. The second trimester is characterized by an anti-inflammatory and T helper 2 (T_H2)-type immune microenvironment that is necessary for fetal growth. In the third trimester, there is a switch to an inflammatory and T_H1 -type immune state, which is necessary for labour and delivery.



- Gracias