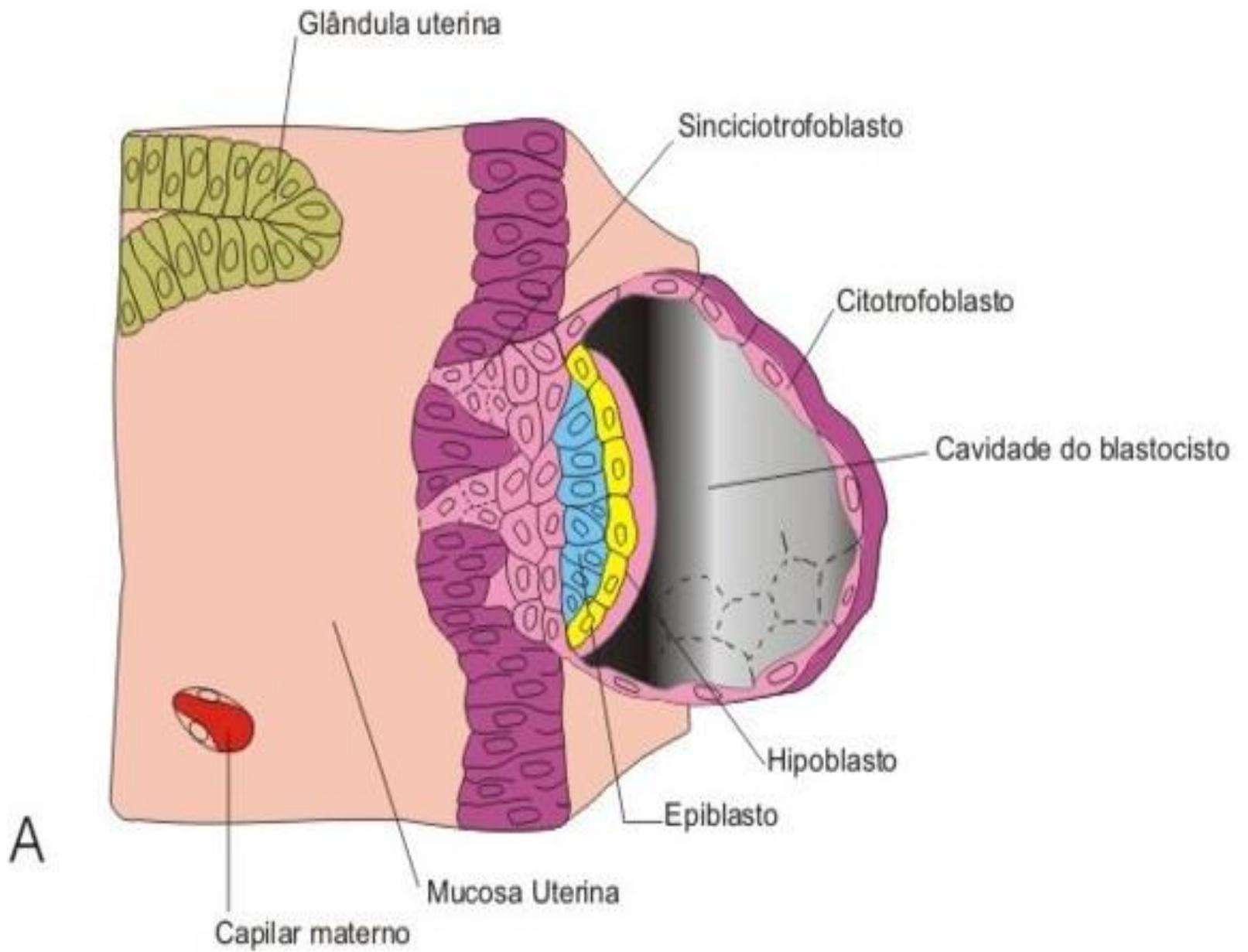


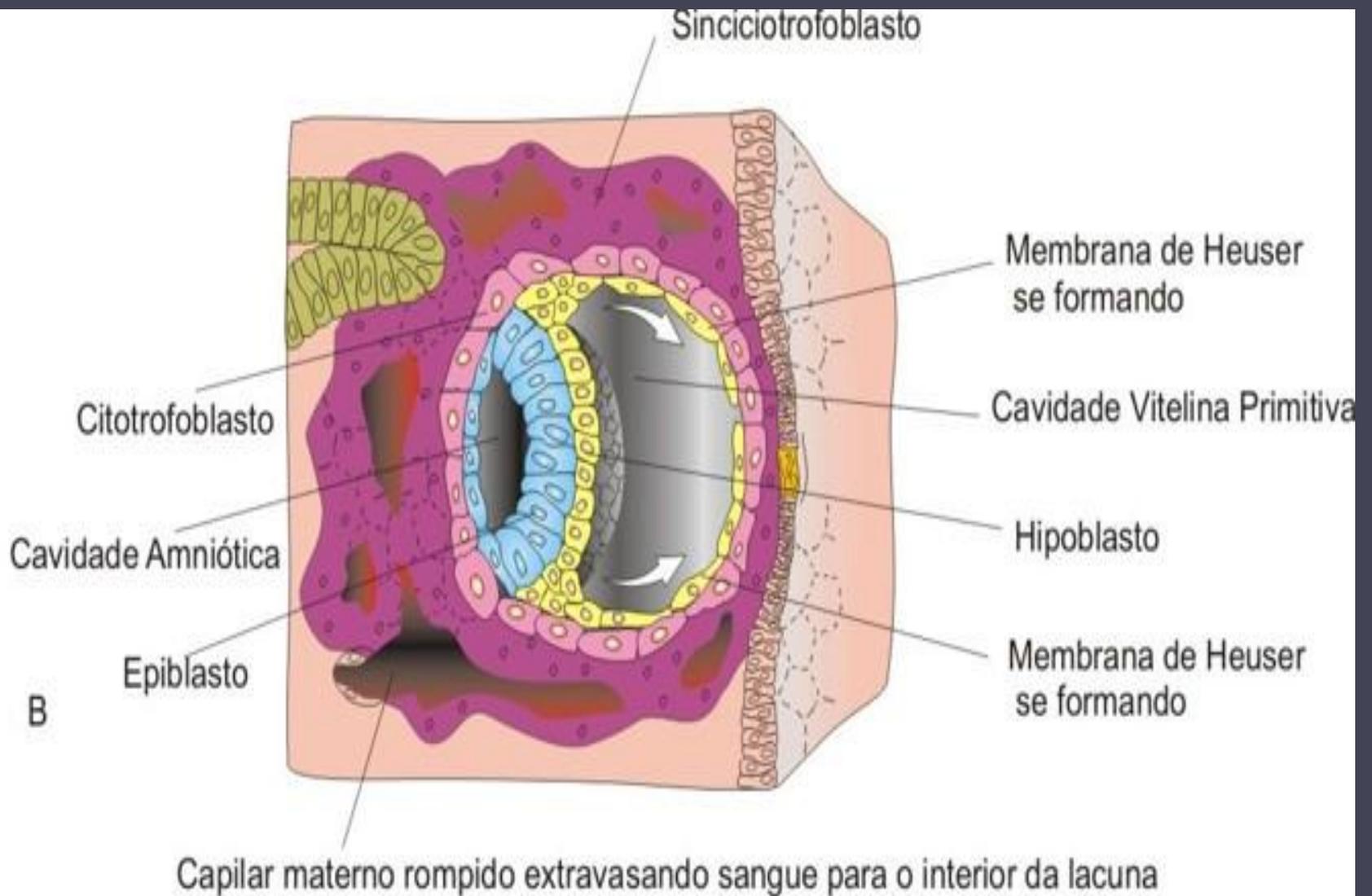
Inmunología del embarazo

- Los antígenos paternos, que forman parte de la mitad de los antígenos fetales, son reconocidos por el sistema inmune de la madre, pero desencadenan tolerancia.
- La falla en este sistema desencadena: aborto recurrente, pre-eclampsia y parto pre-término.

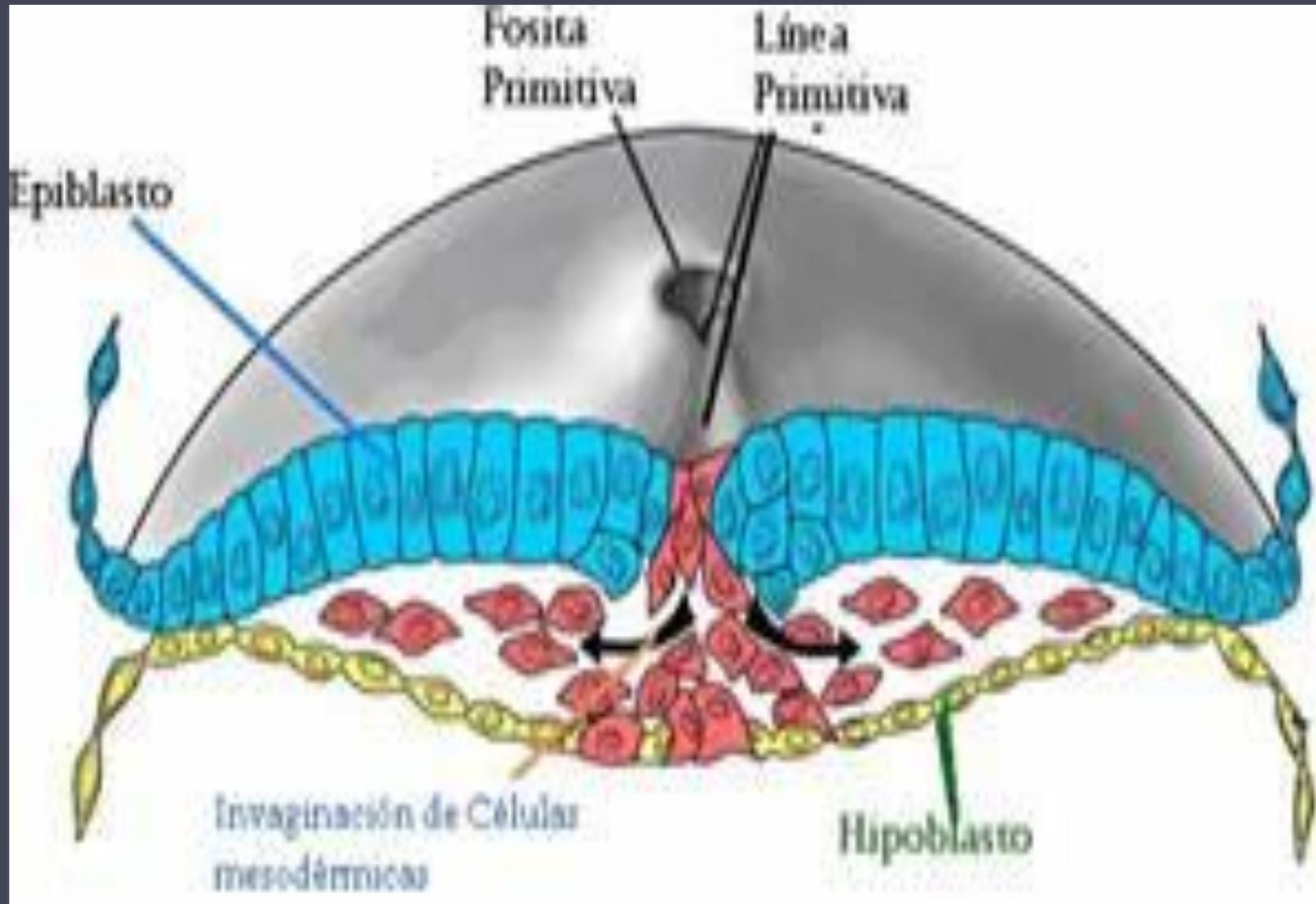
- Entre 1980-1990, la tolerancia materna a aloantígenos fetales se explicaba por el predominio de linfocitos Th2 sobre los Th1.
- Siendo los Th1 productores de citoquinas inflamatorias, y los Th2 de citoquinas anti-inflamatorias, el predominio de Th2 aseguraría la tolerancia (el predominio de Th1 resultaría en el rechazo)
- Esto fue conocido como el **paradigma Th1/Th2**
(estado inflamatorio / estado tolerogénico)

- Pero...hay casos de abortadoras recurrentes y casos de pre-eclampsia con predominio de actividad de Th2.
- El viejo paradigma fue reemplazado por el paradigma:
- **Th1/Th2/Th17 y Treg**

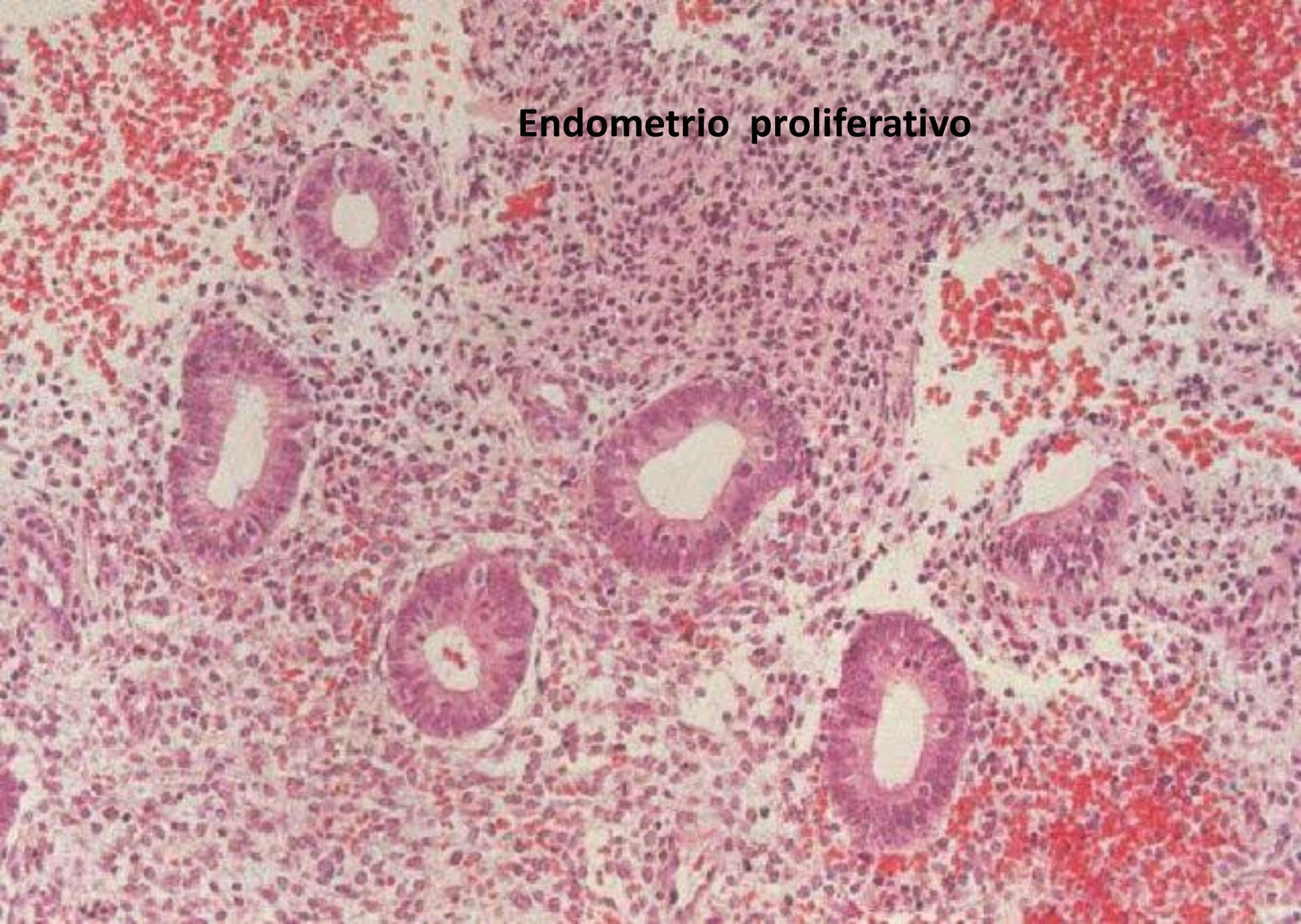




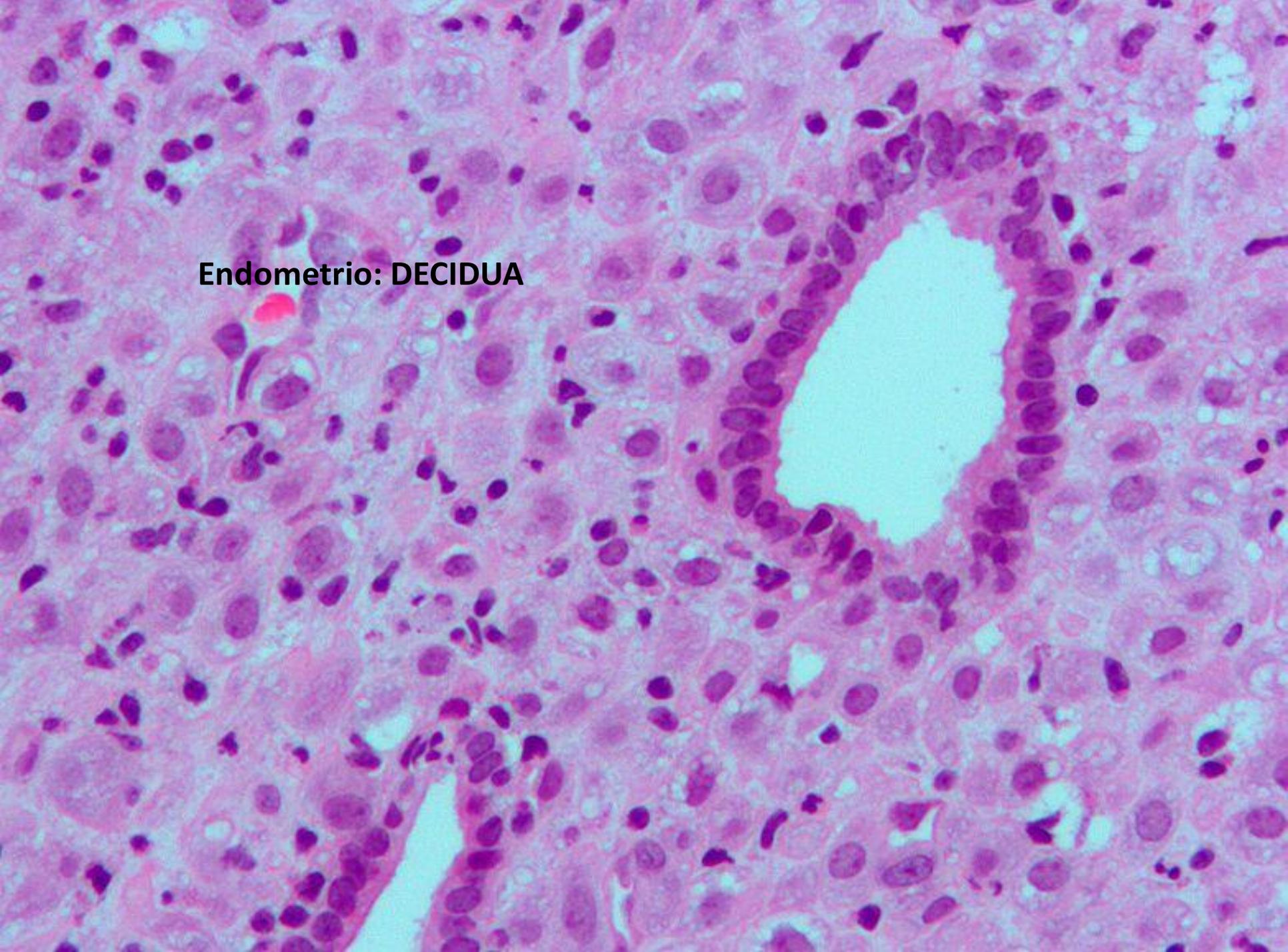
Gastrulación



Endometrio proliferativo



Endometrio: DECIDUA

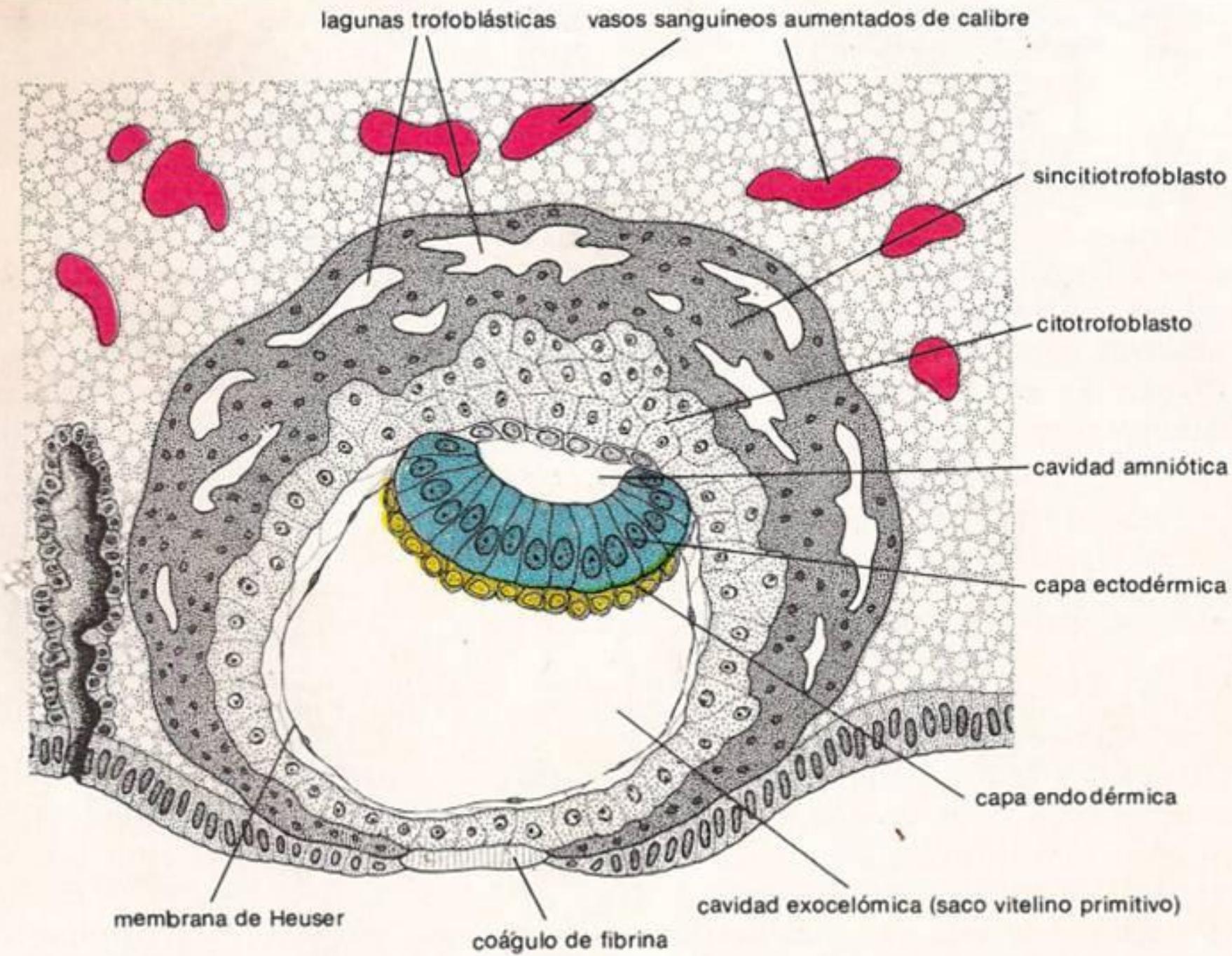


- Decidua es una transformación del endometrio por efecto de progesterona principalmente: se edematiza, aumenta su vascularización y cambia el patrón de endometriales de fibrilar a redondo.

Fases del embarazo

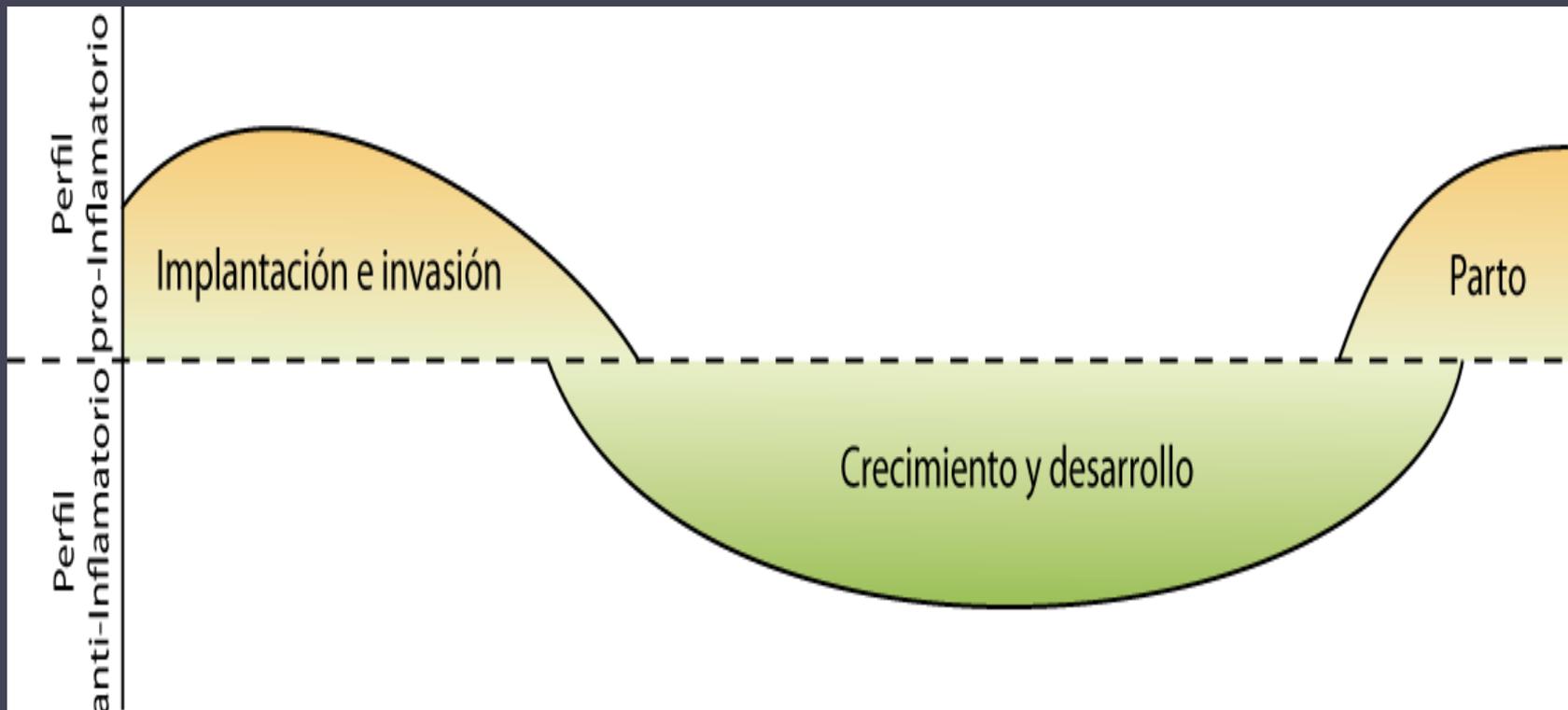
- En la *implantación*, predomina la respuesta Th1: Aumento de IL1 aumenta la receptividad de endometrio al blastocisto, mientras éste se dirige al útero.

El embrión debe implantarse en el útero (invasión del trofoblasto) dañando el epitelio, la matriz endometrial y la capa endotelial de los vasos. Así alcanza la vasculatura materna, se asegura el adecuado suministro de nutrientes, oxígeno y la eliminación de desechos tóxicos.



- La ***segunda fase*** coincide con un estado tolerogénico/ anti-inflamatorio, de crecimiento y desarrollo fetal con interacciones inmunes y endocrinas altamente controladas.
- La ***última fase*** es corta y nuevamente signada por un ambiente pro-inflamatorio que promueve la contracción del útero y la expulsión del bebé y la placenta.

Inflamatorio-Tolerogénico - Inflamatorio

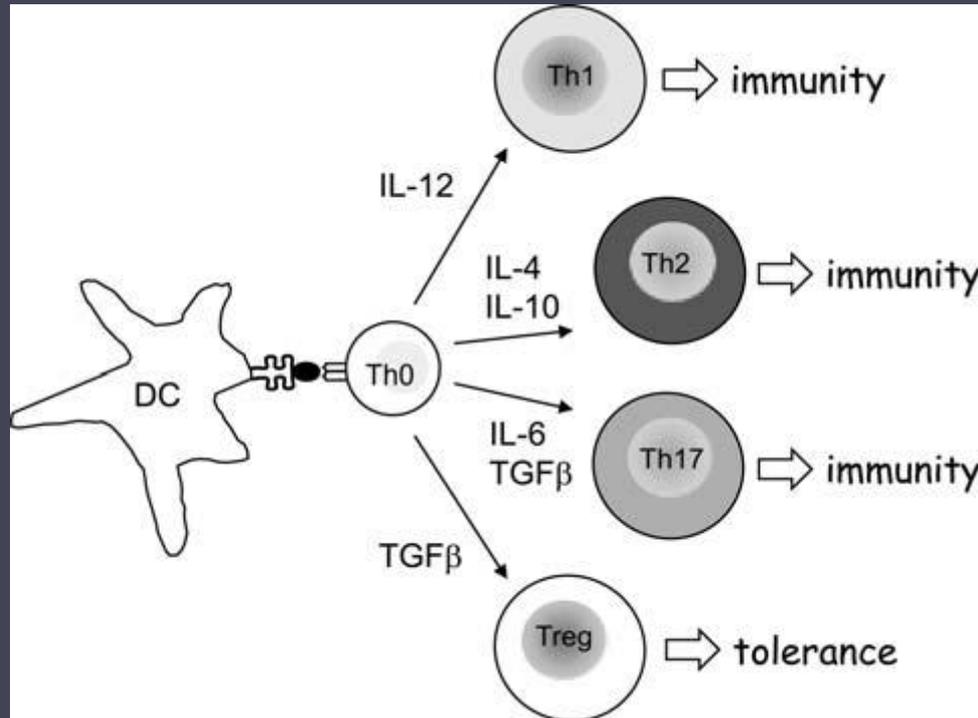


- **Estrógenos y Progesterona favorecen la inmunotolerancia :**

Estrógenos: Estimulan el desarrollo de Treg, disminuyen el número de NK, disminuyen la liberación de IL1 y de TNF α , y disminuyen la presentación a CD (dendríticas)

- *Progesterona:* disminuye el número de NK, favorece apoptosis de linfocitos T y B e induce galectina 1.

Los linfocitos Th0 (CD4+) se diferencian a diferentes tipos, dependiendo del microambiente en el momento de la unión a las CD (dendríticas) y las señales enviadas por éstas.



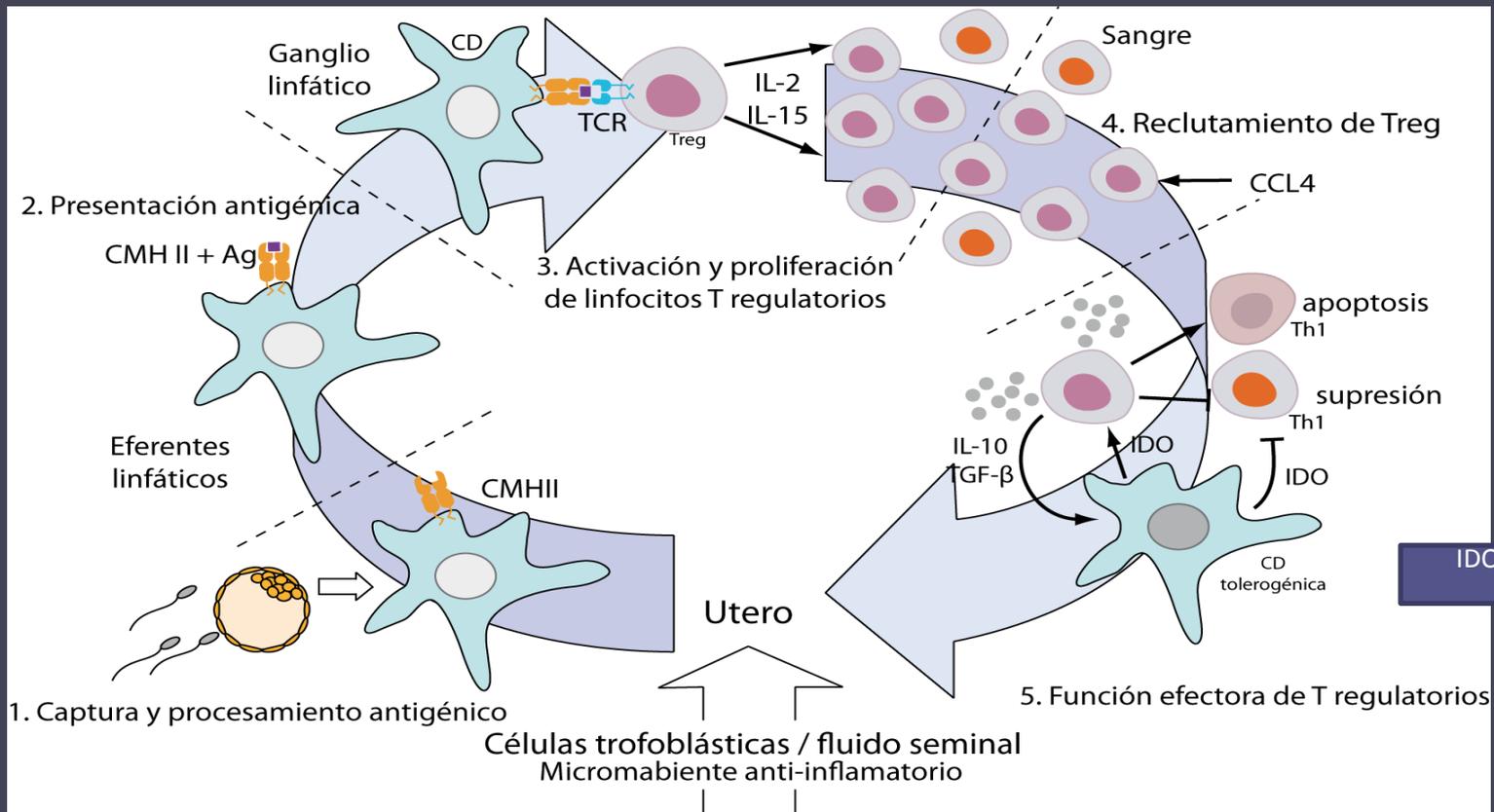
- Los **Th17** son altamente inflamatorios: secretan **IL17**, que recluta neutrófilos y promueve producción de IL6, TNF α , que a su vez --- \rightarrow IL1, 6 y TNF α de la decidua, resultando en inflamación.
- *(Alto nivel de IL17 en decidua de abortadoras recurrentes)*

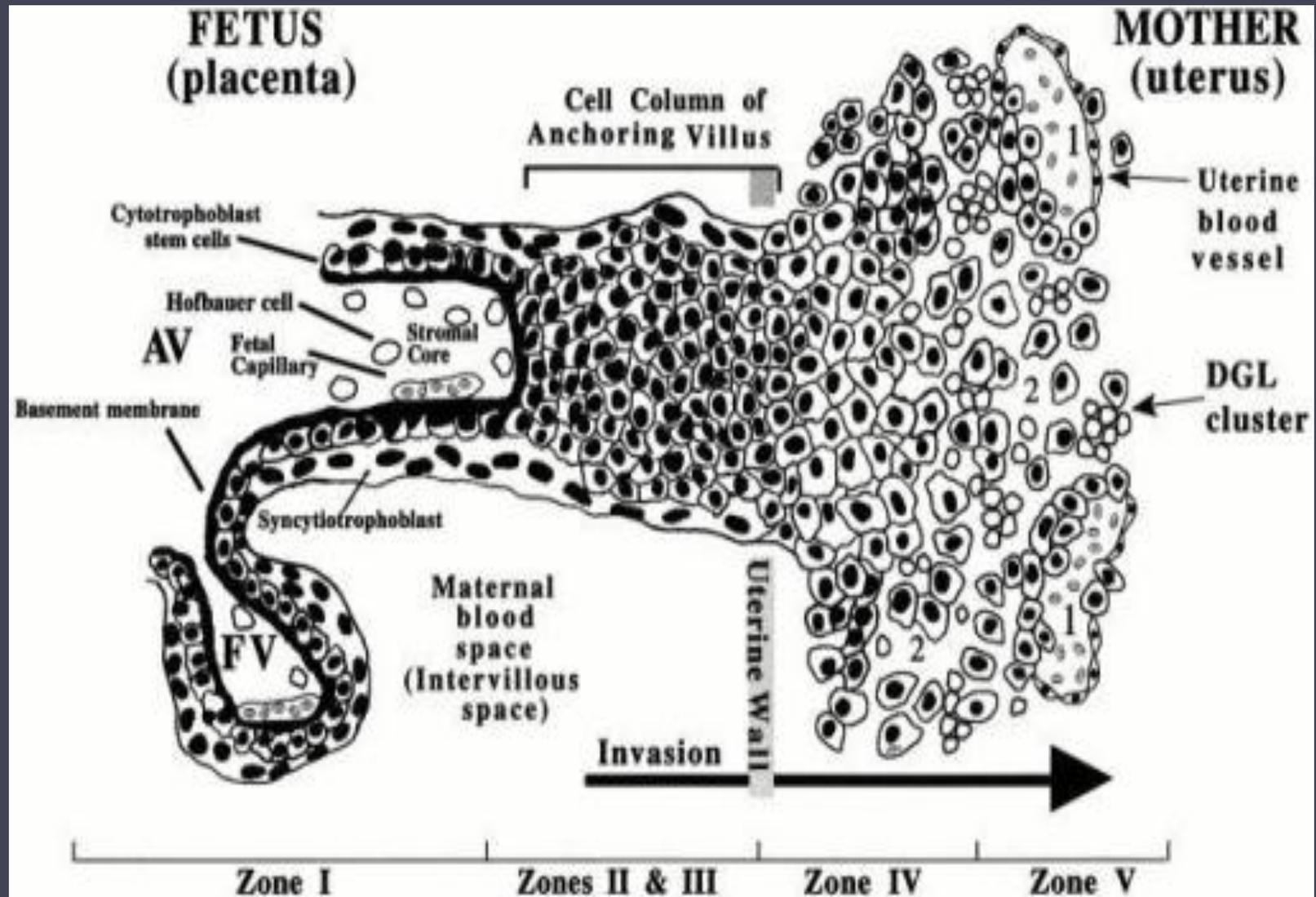
Generación de Treg maternos (a los aloantígenos paternos)

- Plasma seminal: **Prostaglandinas E2 y TGFβ** (ambiente tolerogénico, pues inducen al desarrollo de CD que no expresan CD16).
- CD tolerogénicas fagocitan antígenos paternos procedentes de fluido seminal o de trofoblasto.
- CD migran a ganglio linfático y presentan los Antígenos a Th0 que se desarrollan como Treg

- Los Tregs luego son reclutados por el trofoblasto al sitio de implantación por medio de distintas quimioquinas, allí suprimirán la respuesta de linfocitos T efectores o inducirán su apoptosis al mismo tiempo que favorecen la diferenciación de CD8 a un perfil tolerogénico (por medio de la producción de **IL10 y TGFβ**).

Generación de iTregs maternas. Células dendríticas (CD) tolerogénicas capturan y procesan antígenos procedentes del fluido seminal o de las células trofoblásticas en un microambiente anti-inflamatorio/tolerogénico. Estas migran a los ganglios linfáticos drenantes del útero donde presentan su antígeno tanto a nTregs como a linfocitos T vírgenes, diferenciando estos últimos a iTregs y promoviendo la expansión y activación de ambos. Los Tregs luego son reclutados por el trofoblasto al sitio de implantación por medio de distintas quimioquinas, allí suprimirán la respuesta de linfocitos T efectores o inducirán su apoptosis al mismo tiempo que favorecen la diferenciación de CDs a un perfil tolerogénico. (Adaptado de Guerin et al 2009)





- Decidua Macrófagos, Neutrófilos, uNK, CD, T γ δ
- ---
- Sinciciotrofoblasto IDO – HLA-G
- Citotrofoblasto HLA-G
- Mesodermo extraembrionario Prostaglandinas, TGF β
- ---
- Feto Tregs (tolerogénicos)

Mecanismos de tolerancia

- Decidua: Producción de citoquinas con perfil Th2:
- Macrófagos: IL10, IL1 β , TNF α , Prostaglandinas
- uNK: IL10, IL4, TGF β , Gal-1

Mecanismos de tolerancia

- Decidua: Producción de citoquinas con perfil Th2:
- Macrófagos: **IL10**, IL1 β , TNF α , Prostaglandinas
- uNK: **IL10**, IL4, TGF β , Gal-1
- ↓ **IL10** induce HLA-G de trofoblasto
- **Gal-1** induce CD tolerogénicas
- HLA-G protegen al feto de TCD8 y NK maternos
- *Los genes HLA-G se caracterizan por tener un limitado polimorfismo y una distribución celular y tisular restringida al trofoblasto fetal y células del epitelio tímico*

Mecanismos de tolerancia

- Sinciciotrofoblasto:
- Produce la enzima **IDO** (indolamina 2,3-dioxigenasa) que degrada al aminoácido Triptofano, impidiendo activación linfocitaria.
- *Otro mecanismo de tolerancia:*
Tregs expresan **CTLA-4**, que se unen fuertemente a B7 de CD → estimula producción de INF γ , que activa (autocrina) a CD para producir IDO.