Inmunología de la Reproducción

Inmunoterapia del Aborto Espontáneo

Dr.: Jorge E. Ossa L.*

Después del descubrimiento de los antígenos de histocompatibilidad, a mediados de este siglo, el fenómeno de la reproducción de los mamíferos se convirtió en un enigma que rompe las leyes aceptadas del reconocimiento de lo propio y lo extraño, que son la clave de la respuesta y la tolerancia inmunológicas. Si bien la reproducción de los mamíferos ha atraído la atención de biólogos y filósofos desde la antigüedad, fue solamente a partir de la formulación de las leyes de histocompatibilidad, cuando se pudieron plantear preguntas y formular hipótesis con relación a las interacciones entre la madre y el feto.

Las preguntas y presupuestos básicos que podríamos formular para hacer una introducción al tema, son los siguientes:

1. Siendo el feto un cuerpo extraño a la madre hasta en un 50%, cómo no es rechazado
2. El trofoblasto expresa antígenos paternos.
3. El útero no es un sitio inmunológicamente privilegiado, como antes se creía.
4. La madre produce una respuesta contra los antígenos paternos expresados en el trofoblasto.
5. Se ha encontrado que las abortadoras habituales tienen un alto grado de similitud con sus respectivas parejas desde el punto de vista del complejo mayor de histocompatibilidad.
6. La mayor disparidad genética entre los miembros de una pareja y la inmunización de las madres (en caso de múltiparas) se traduce en una mayor invasión del trofoblasto, una mayor respuesta decidual y un mayor peso de la placenta.
7. Podríamos preguntarnos entonces: ¿será la falta de una respuesta lo que hace imposible el mantenimiento de la gestación?

* Profesor del Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

8. Existen dos ejemplos naturales que nos demuestran claramente que la madre sí puede montar una respuesta contra el feto; se trata de la iso-inmunización (inmunidad humoral) y de la enfermedad de injerto contra huésped (inmunidad celular). ¿Por qué no ocurren estos fenómenos con mayor frecuencia?
9. El caso de la enfermedad de injerto contra huésped, ha sido de especial interés para empezar a investigar estos fenómenos. La enfermedad de injerto contra huésped se puede inducir experimentalmente en ratas, bien sea en forma pasiva mediante la inoculación de linfocitos inmunes durante los primeros 15 días de gestación, o en forma activa haciendo trasplante (de piel por ejemplo) del macho a la hembra y apareándolos en el momento del rechazo, pero no posteriormente.
10. La información básica y clínica acumulada ha hecho posible la idea y la práctica de la inmunoterapia para problemas reproductivos.

Existen dos hipótesis principales para tratar de explicar los interrogantes anteriores:

1. Durante la gestación existe un estado de supresión activa que previene el reconocimiento y/o la reactividad.
2. La placenta es una barrera inmunológica que previene el paso de moléculas y células efectoras;

Estas dos hipótesis no son mutuamente excluyentes y ambas aceptan que sí hay respuesta de la madre. Existe evidencia en el sentido de que sí existe algún

grado de inmunosupresión en la madre gestante, pero esto no parece ser el factor más importante para explicar el éxito del embarazo ya que experimentalmente se puede dar el rechazo de un trasplante paterno, mientras que la gestación continúa normalmente.

Los argumentos en favor de la segunda hipótesis son mayores; se sabe que el trofoblasto, a pesar de poseer antígenos de histocompatibilidad, no es un tejido rechazable dentro de la misma especie, como sí lo es el tejido fetal.

¿Cómo ejerce la placenta esta función protectora? ¿Fijaría los anticuerpos captándolos a través del receptor Fc? ¿o fijándolos a los antígenos específicos presentes en el trofoblasto? ¿o los anticuerpos serían fagocitados y destruidos por células de la placenta?

El trofoblasto tiene varias características que lo hacen especialmente apto para desempeñar la función protectora:

1. Es resistente a daño inmunológico inducido por anticuerpos, complejos inmunes y linfocitos.
2. Forma una barrera física contra los mecanismos efectores, con excepción de la IgG.
3. Produce progesterona en niveles superiores a los encontrados en la circulación. (La progesterona es anti-inflamatoria e inmunosupresora).
4. A partir de la implantación, el trofoblasto promueve la formación de factores bloqueadores específicos antipaternos. Estos factores pueden ser obtenidos de la placenta mediante elución ácida, y pueden ser evidenciados

in vitro por su efecto inhibidor en un cultivo mixto de linfocitos de la madre contra el padre.

Estos factores bloqueadores tienen también la capacidad de potenciar el crecimiento de tumores paternos y de facilitar la aceptación de un trasplante de origen paterno.

Hablando específicamente del aborto espontáneo, se pueden distinguir el aborto espontáneo primario y el secundario. En el primer caso tenemos todas aquellas pacientes cuyas gestaciones con un padre determinado siempre terminan en aborto alrededor de la duodécima semana. Abortos secundarios serían aquellos en los cuales el evento de aborto está mezclado con gestaciones exitosas.

Entre las causas de aborto espontáneo se cuentan las genéticas, debidas principalmente a triploidía de los espermatozoides, las hormonales, que son generalmente una causa secundaria de aborto, las anatómicas, fisiológicas, psicológicas e inmunológicas. La importancia relativa de cada una de estas causas no se ha determinado con exactitud, pero se ha calculado que hasta un 85% de los casos pueden responder a la psicoterapia y a la inmunoterapia, lo cual querría decir que solamente el 15% de los casos obedece a causas diferentes.

Pues bien, si la gestación exitosa se asocia con una respuesta inmunológica de la madre contra los antígenos paternos presentes en el trofoblasto; y si el aborto espontáneo se asocia con similitud de las parejas desde el punto de vista de histocompatibilidad, se podría pensar que la interrupción de la gestación se debe a la incapacidad de la madre para reconocer y montar una respuesta contra

los antígenos paternos. Una posible forma de estimular mejor el sistema inmunológico podría ser mediante la inoculación de leucocitos paternos o de otros donadores no relacionados, ya que estas células son ricas en antígenos de histocompatibilidad.

En el mundo existen tres grupos importantes dedicados a la investigación y a la inmunoterapia del aborto espontáneo:

1. En primer lugar Taylor y Faulk, seleccionan sus pacientes solamente entre las abortadoras primarias que compartan con su pareja antígenos de histocompatibilidad de clase I y utilizan como tratamiento la inoculación de leucocitos de hombres donadores no relacionados.
2. Beer y colaboradores, utilizan su tratamiento para abortadoras primarias o secundarias, que compartan con su pareja antígenos de histocompatibilidad de clase I o que no posean anticuerpos inhibidores del cultivo mixto de linfocitos. El tratamiento consiste en la inoculación de leucocitos paternos.
3. Finalmente, Mowbray y colaboradores, tratan pacientes con aborto primario o secundario, que carezcan de anticuerpos inhibidores del cultivo mixto de linfocitos y utilizan leucocitos paternos para el tratamiento.

Beer y colaboradores, en un estudio de 237 parejas con una historia de tres o más abortos recurrentes, llegaron a las siguientes conclusiones:

1. Se corroboró el hecho de que las parejas con aborto recurrente de etiología indeterminada comparten antígenos de clase I y II con una frecuencia

significativamente mayor que las parejas con aborto recurrente de etiología conocida.

2. Las pacientes con aborto recurrente no tienen un patrón especial de antígenos de histocompatibilidad; lo cual descarta que haya una susceptibilidad genética a sufrir el problema. En otros términos esto descarta la posibilidad de que el problema sea un problema individual de la madre, y apunta hacia la conclusión de que el problema es de la pareja.
3. La mayoría, pero no todas las pacientes con abortos repetidos de etiología desconocida son hiporrespondedoras frente a los antígenos paternos; lo cual significa que no todos los abortos de etiología indefinida son de origen inmunológico.
4. Las pacientes con abortos repetidos de etiología desconocida carecen de factores bloqueadores del cultivo mixto de linfocitos, lo cual se presenta considerablemente en parejas normales.
5. Los anticuerpos bloqueadores del cultivo mixto de linfocitos están dirigidos contra células B, células no T y monocitos.
6. Si la "vacunación" con leucocitos da como resultado la producción de factores inhibidores del cultivo mixto, se asocia con posteriores embarazos normales.
7. Si la "vacunación" da como resultado la producción de factores leucocitotóxicos, se asocia con nuevos abortos.
8. La inmunización con leucocitos diferentes al padre y la inseminación con

semen procedente de un donador histoincompatible, son un modelo excelente para probar la hipótesis del antígeno TLX.

El antígeno TLX o antígeno de reacción cruzada entre el trofoblasto y los leucocitos, sería el antígeno hipotético contra el cual está dirigida la respuesta de anticuerpos de la madre y prácticamente sobre la existencia de este antígeno que no está definitivamente comprobada, descansa la posibilidad de una inmunoterapia contra el aborto espontáneo recurrente.

Uno de los estudios más recientes sobre este problema, fue publicado por Takakuwa y colaboradores en el *American Journal of Reproductive Immunology and Microbiology* (1986). Ellos estudiaron 20 parejas problema con una historia de tres o más abortos antes de la duodécima semana y sin evidencia de problemas fisiológicos, morfológicos o infecciosos.

Como controles utilizaron 10 parejas normales:

En resumen, los hallazgos fueron los siguientes:

1. El nivel de anticuerpos inhibidores del cultivo mixto de linfocitos era más bajo en las parejas problema (17 no tenían niveles suficientes)*.

* Se consideran niveles suficientes de anticuerpos inhibidores del cultivo mixto de linfocitos, cuando la presencia de dichos anticuerpos reduce la linfoproliferación en un 20 %.

2. Las parejas compartían antígenos de histocompatibilidad de clase I y II en forma significativa.
3. Diez mujeres fueron "vacunadas" con leucocitos paternos y todas produjeron anticuerpos inhibidores en tres semanas.
4. Siete de las diez mujeres quedaron embarazadas.
5. Cinco de las siete mujeres embarazadas llevaron su gestación a feliz término.

El protocolo de "vacunación" es el siguiente:

1. Se toman 100 ml de sangre heparinizada.
2. Se separan los leucocitos con ficol.
3. Se tratan los leucocitos con trombina, para descartar las plaquetas.
4. Se resuspenden los leucocitos en 1 ml de solución salina.

5. Se aplica en forma intradérmica en la cara lateral del brazo.
6. Es necesario un consentimiento escrito previo de la pareja.

Finalmente, no debemos dejar pasar la oportunidad para señalar que la inmunología de la reproducción va mucho más allá del aborto recurrente. La inmunología ha avanzado las posibilidades de un diagnóstico rápido y seguro de la gestación, puede brindar algunas explicaciones y algunas soluciones al problema de la infertilidad, está avanzando sobre la posibilidad del control inmunológico de la natalidad, sobre la posibilidad de la inmunoselección de los espermatozoides, lo cual sería de gran importancia en la industria animal y, en fin, el espectro de interés de la inmunología de la reproducción cubre también los aspectos relacionados con la inmunidad en el feto y en el recién nacido.

En resumen, podemos decir, que la inmunología ha conquistado todos los aspectos de la reproducción y que ya empezamos a ver algunas explicaciones y soluciones a problemas específicos.

BIBLIOGRAFIA

- ANDERSON, D.J., and N.J., ALEXANDER. A new look at antifertility vaccines. *Fertility and Sterility*. 40 (5): 557-571. 1983.
- BEER, A.E., and R.E. BILLINGHAM. The embryo as a transplant. *Scient. Am.* 230: 36-46. 1974.
- BELL, S.C., and W.D. BILLINGTON. Anti-fetal allo-antibody in the pregnant female. *Immunol. Rev.* 75:5 - 30. 1983.
- BRONSON, R.A., COOPER, G.W., and D.L., ROSENFELD. Automimmunity to spermatozoa: Effect on sperm penetration of cervical mucus as reflected by postcoital testing. *Fertility and Sterility*. 41: 609-614 1984.

- CHAUAT, G., KOLB, J.P., and T.G. WEGMANN. The murine placenta as an immunological barrier between the mother and the fetus. *Immunol. Rev.* 75: 31-60. 1983.
- CLARK, D.A. Maternal immune response to the fetus. *EOS Riv. Immunol. Immunofarmacol.* 6: 114-117. 1986.
- CLARK, D.A., SLAPSYS, R.M., CROY, B.A., et al. Immunoregulation of host-versus-graft responses in the uterus. *Immunol. Today.* 5: 11-114. 1984.
- DONDERO, F. Cellular immunity in immunological infertility. *EOS Riv. Immunol. Immunofarmacol.* 6: 78-82. 1986.
- JONES, W.R. Perspectives on an anti-sperm vaccine in man. *EOS Riv. Immunol. Immunofarmacol.* 6: 123-128. 1986.
- McINTYRE, J.A., and W.P. FAULK. Recurrent spontaneous abortion in human pregnancy: results of Immunogenetical, cellular and humoral studies. *Am. J. Reproduct. Immunol.* 4: 165-170. 1983.
- McINTYRE, J.A., McCONNACHIE, P.R., TAYLOR C.G., et al. Clinical, immunologic, and genetic definitions of primary and secondary recurrent abortions. *Fertility and Sterility.* 42: 849-885. 1984.
- McCONNACHIE, P.R., and J.A., McIntYRE. Maternal antipaternal immunity in couples predisposed to repeated pregnancy losses. *Am. J. Reproduct. Immunol.* 5: 145-150. 1984.
- SHULMAN, S. Therapy of immunological infertility. *EOS Riv. Immunol. Immunofarmacol.* 6: 95-97. 1986.
- SHULMAN, S. State of the art in immunological aspects of infertility. *EOS Riv. Immunol. Immunofarmacol.* 59-63. 1986.
- STANKOVA, J. and M., ROLA-PLESZCYN-SKI. Suppressor cells in the human maternal-fetal relationship. *J. Reproduct. Immunol.* 6: 49-59. 1984.
- STEVENS, V.C. State of the art in immunological fertility control. *EOS Riv. Immunol. Immunofarmacol.* 6: 118-122. 1986.
- STITES, D.P. and P.K., SIITERI. Steroids as immunosuppressants in pregnancy. *Immunol. Rev.* 75: 117-138. 1983.
- TAKAKUWA, K., KANAZAWA, K., and S. TAKEUCHI. Production of blocking antibodies by vaccination with husband's lymphocytes in unexplained recurrent abortions: the role in successful pregnancy. *Am. J. Reproduct. Immunol. Microbiol.* 10: 1-9. 1986.
- UNDERWOOD, J.L., and J.F. MOWBRAY. Treatment of recurrent spontaneous abortion. *Clin. Immunol. Allergy.* 5: 33-42. 1985.
- VAN-VLASSELAER, P., and M. VANDEPUTTE. Immunosuppressive properties of murine trophoblast. *Cell. Immunol.* 83: 422-432. 1984.
- WEGMAN, T.G. Foetal protection against abortion: it is immunosuppression or immunostimulation? *Ann. Immunol. (Inst. Pasteur).* 135D: 309-312. 1984.