

ciênciahoje

REVISTA DE
DIVULGAÇÃO
CIENTÍFICA
DA SBPC

269



VOL. 45
ABRIL

RAIOS GAMA
Cientistas brasileiros
desvendam fenômeno
observado na atmosfera

ARQUITETURA
Industrialização do país
nos anos 1950 modificou
concepção dos projetos

ENTREVISTA
Edmar Oliveira: a luta
para vencer preconceitos
e desativar hospícios

O DESAFIO DA GESTAÇÃO

Por que a mãe não rejeita o feto

A vitória da vida

Um corpo estranho se instala no ventre da mulher e começa a se desenvolver. Imediatamente o sistema imunológico feminino entra em ação. É preciso combater esse intruso que está ganhando vulto. Mas, de repente, uma série de mudanças no organismo aponta para o sentido contrário: o de proteger o invasor. Por quê? Não se trata de um inimigo, capaz de fazer mal ou transmitir doenças, mas da gestação de uma nova vida.

Durante a gravidez, o corpo feminino sofre diversas alterações hormonais e físicas, além de mudanças no perfil imunológico. O sistema imune materno precisa aprender a conviver com o feto, como ocorre em um transplante, pois a presença de 50% de material genético paterno o torna, para o organismo da mãe, um estranho.

Como evitar a rejeição de um feto? Para isso, o sistema imunológico materno deve reconhecer o feto e induzir uma resposta de aceitação, gerando um ambiente adequado para a boa evolução do futuro bebê. Vários mecanismos protetores regulam essa reação, como a presença da placenta, que isola física e imunologicamente o feto da mãe, e de uma resposta imunológica na mãe, que evita um ataque do sistema de defesa ao feto.

Mas, como em toda relação, podem ocorrer crises – situações em que surgem disfunções ou ‘mal adaptações’ imunológicas, como na pré-eclâmpsia. É preciso identificar qualquer sinal de anormalidade e rapidamente corrigi-lo com o tratamento indicado em cada situação para que a gestação tenha sucesso e o desfecho seja um nascimento feliz.

GESTAÇÃO DE SUCESSO

O PAPEL DO SISTEMA IMUNE DA MÃE NA ACEITAÇÃO OU REJEIÇÃO DO FETO



LARSEN/STRE

Como evitar a rejeição de um feto pelo sistema imunológico da mãe? Na gestação, esse sistema está em contato direto com o feto, que possui material genético não apenas da mãe, mas também do pai. Para evitar que o feto seja identificado como um corpo estranho e rejeitado, o sistema imune materno deve se adaptar a essa situação, induzindo alterações que mantenham a gestação e levem a um desfecho de sucesso: o nascimento do bebê. Este artigo descreve a atuação do sistema imunológico e as adaptações que este exige para que o feto, mesmo com material genético estranho, seja aceito e possa crescer sem ser atacado pelas células que nos defendem contra agentes causadores de doenças.

Priscila Vianna

*Laboratório de Imunogenética,
Departamento de Genética,
Programa de Pós-graduação
da Universidade Federal do Rio Grande do Sul*

José Artur Bogo Chies

*Laboratório de Imunogenética,
Departamento de Genética,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul*

A evolução da gestação, o nascimento do bebê e a produção de leite para alimentá-lo compõem uma sequência natural e bem planejada, com vistas a acolher um novo ser. A interação imunológica entre mãe e filho que acontece ao longo da gestação é mantida até o período de amamentação. O aleitamento transfere anticorpos da mãe para o filho e esses anticorpos permitirão à criança reconhecer agentes causadores de doenças, protegendo-a durante seu desenvolvimento. Neste artigo, vamos rever os aspectos imunológicos que variam ao longo da gestação, com destaque para a possibilidade de rejeição do feto pelo sistema imune materno, o que demonstra que, em toda relação, mesmo as mais harmônicas, podem ocorrer 'crises'.

Na gestação, o corpo feminino sofre diversas alterações hormonais e físicas, além de mudanças no perfil imunológico. O sistema imune materno precisa aprender a conviver com o feto, que pode ser comparado a um transplante, pois a presença de 50% de material genético paterno o torna, para o organismo da mãe, um 'estranho'. Em 1953, o imunologista inglês, nascido no Brasil, Peter Medawar (1915-1987), ganhador do Nobel de Medicina em 1960, foi o primeiro a propor que o embrião se comporta, no organismo materno, como um transplante, estando, portanto, sujeito à rejeição ou à tolerância imunológica. Nesse caso, por que o feto não é rejeitado pela mãe?

Defesa contra estranhos

O sistema imune é composto por um conjunto de diferentes tipos de células (os glóbulos brancos, ou leucócitos) e moléculas (anticorpos, citocinas, quimiocinas e as chamadas 'proteínas do complemento', entre outras) que circulam por todo o corpo na linfa e no sangue. Esse sistema defende o organismo contra elementos estranhos: é capaz de reconhecer moléculas ou seres vivos que possam ser lesivos e de eliminar esses 'invasores', evitando ou combatendo infecções e doenças. Tais elementos estranhos são denominados 'imunógenos', pois são capazes de iniciar uma resposta imune (ou de defesa), como as respostas à infecção por parasitos, bactérias, fungos e vírus ou à presença de multiplicações anormais de células (tumores). Tecidos e órgãos transplantados também podem ser reconhecidos como estranhos pelo sistema imune e rejeitados.

Portanto, é muito importante que esse sistema esteja em equilíbrio, para atuar com rapidez e eficiência. As células desse sistema (os leucócitos) estão organizadas de modo que diferentes tipos celulares desempenham funções distintas, entre elas as de reconhecer uma área infectada, recrutar outras células para essa área, capturar e apresentar o imunógeno para as células responsáveis e neutralizar esse imunógeno, além de eliminar células

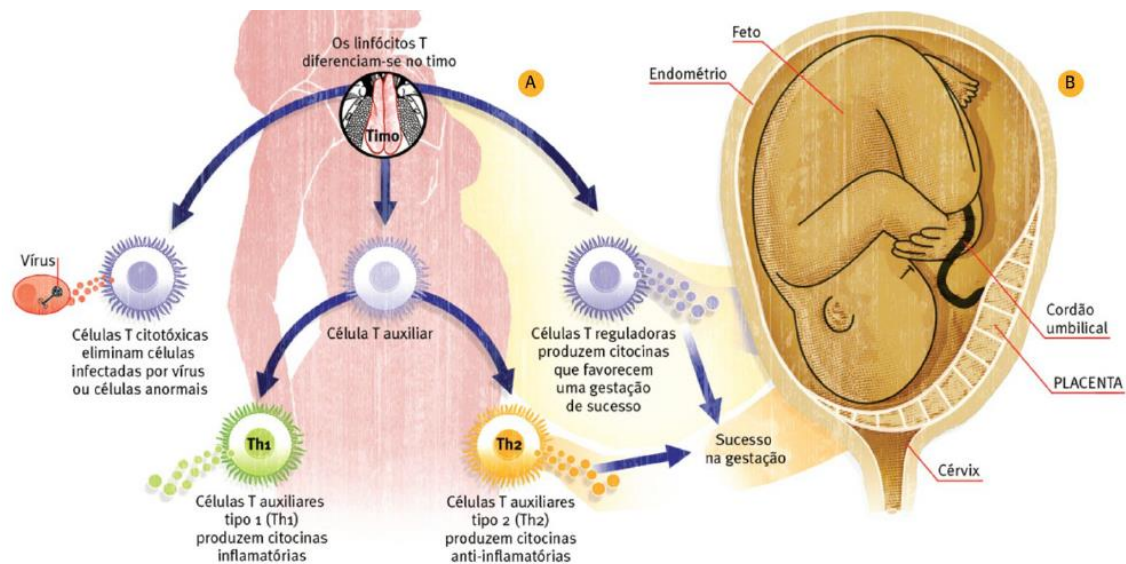


Figura 1. A maturação das células T, muito importantes na proteção do organismo contra elementos estranhos e também no processo de aceitação ou não do feto durante a gravidez, ocorre no timo, um órgão do sistema imune (A). Na gestação, a placenta isola parcialmente o feto da mãe, para protegê-lo, atuando como um filtro semipermeável que permite a troca de oxigênio e nutrientes, assim como a comunicação imunológica ao longo da gestação (B)

infectadas. Essas células são produzidas diariamente, na medula óssea. Entre os diversos tipos de leucócitos estão os linfócitos B e T – os primeiros formam-se na própria medula e os segundos passam por um processo de ‘amadurecimento’ no timo, órgão do sistema linfático situado na caixa torácica, logo acima do coração.

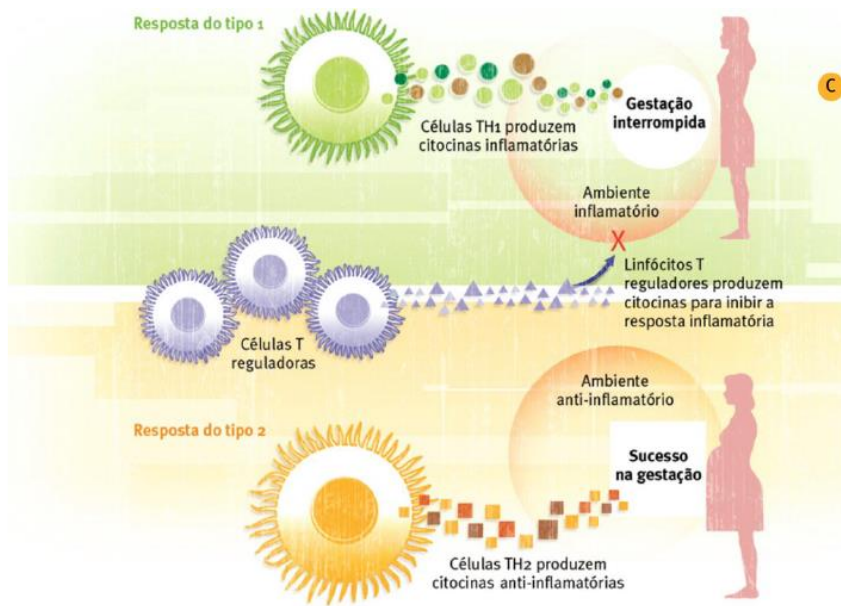
As respostas imunológicas podem ser classificadas como celulares (respostas diretas realizadas pelos leucócitos) ou humorais (produção de anticorpos e proteínas do complemento para induzir outras respostas ou regular o processo). O processo é iniciado quando células especializadas, denominadas células apresentadoras de antígeno, englobam um imunógeno e o digerem, apresentando-o às outras células do sistema imunológico. Se o imunógeno for reconhecido como nocivo, a célula responsável pela captura o apresenta às células T, e estas produzem e liberam proteínas capazes de desencadear e regular uma resposta de defesa contra o ‘invasor’.

Os linfócitos T, peças centrais do sistema imune, são os principais responsáveis pela imunidade celular. Essas células desempenham funções diferentes, de acordo com o padrão de citocinas (proteínas sinalizadoras solúveis) que produzem. Os tipos principais são as células T ‘citotóxicas’, as ‘auxiliares’ e as ‘reguladoras’. As citotóxicas (ou seja, capazes de destruir outras células) agem no combate a infecções por patógenos que se ocultam dentro de células do

corpo e no combate a células ‘anormais’ (como as dos cânceres). As auxiliares (células TH, do inglês *T helper*) são responsáveis por dois tipos principais de respostas celulares: TH1 e TH2. A diferença entre essas respostas está no perfil das citocinas produzidas (tanto em quantidade quanto no tipo de citocina) em reação a um antígeno (figura 1A). Já os linfócitos reguladores, também de grande importância, produzem citocinas capazes de regular a proliferação de outras células T, evitando respostas imunes excessivas (como alergias e doenças autoimunes), danosas ao organismo.

Um ambiente de aceitação

Para que uma gestação se desenvolva com sucesso, é importante que o sistema imune materno reconheça o feto, sem rejeitá-lo, e induza uma resposta de aceitação, gerando um ambiente adequado para a boa evolução do futuro bebê. A relação harmoniosa entre mãe e filho envolve a interação de aspectos da imunologia celular e humoral (por meio de citocinas e anticorpos) e de outros componentes. Vários mecanismos protetores regulam a resposta imune materna ao feto e garantem sua aceitação, entre eles (1) a



As células T auxiliares podem induzir duas diferentes respostas imunológicas. Na resposta do tipo 1 (das células TH1), são liberadas moléculas (citocinas) que induzem respostas inflamatórias, levando à interrupção da gravidez. Na resposta do tipo 2 (das células TH2), são liberadas citocinas que induzem respostas anti-inflamatórias, criando um ambiente favorável ao desenvolvimento do feto. As células T reguladoras participam do processo de proteção ao feto produzindo citocinas que inibem a resposta exacerbada do tipo 1 (C)

presença da placenta (tecido de origem embrionária), que isola física e imunologicamente o feto da mãe, e (2) a presença de uma resposta do tipo TH2 na mãe, que evita um ataque do sistema de defesa ao feto.

A placenta atua como um filtro semipermeável, que permite a troca de nutrientes entre mãe e feto. Isso ocorre em uma camada especial (não há ligação direta entre vasos sanguíneos maternos e fetais), que isola o feto, protegendo-o de um possível 'ataque' do sistema imunológico materno (figura 1B). Para que essa 'aceitação' do feto ocorra, o corpo da mulher apresenta alterações imunológicas ao longo da gestação: mudanças no padrão de produção e liberação de citocinas, inibição localizada da proliferação de certas células do sistema imune (as que atacam corpos estranhos) ou indução da expressão de certas moléculas protetoras na superfície das células.

As citocinas são proteínas que auxiliam na comunicação entre as células em um organismo. Ao serem liberadas pelos componentes do sistema imune, elas induzem as células do corpo a responder a diversos estímulos (a presença de um patógeno, por exemplo). As citocinas liberadas pelos linfócitos T exercem um importante papel na aceitação do feto dentro do organismo materno. A liberação de citocinas do tipo TH2 induz, graças às características moduladoras dessas moléculas, uma resposta imune menos agressiva ao feto, que permite a ele se desenvolver corretamente, sem ser visto como um corpo

estranho, garantindo-lhe um ambiente de tolerância. Já as citocinas TH1, associadas a respostas agressivas contra corpos estranhos, como tumores, são perigosas na gestação. Vários estudos demonstraram que respostas imunes maternas com citocinas do tipo TH1 estão relacionadas a complicações na gestação, que podem levar à rejeição do feto.

Os linfócitos T reguladores também exercem papel fundamental nesse processo, inibindo a atividade inflamatória do sistema imune em busca de um ambiente de tolerância (ou de supressão imunológica), excelente para o desenvolvimento do feto (figura 1C). No entanto, é necessária uma delicada regulação de todo esse equilíbrio na produção de citocinas e na inibição de respostas celulares ao longo da gestação. Momentos distintos do tempo gestacional exigem perfis diferentes de equilíbrio entre esses vários fatores. O atraso na ativação ou inibição de qualquer uma dessas vias pode resultar em complicações da gestação, ou mesmo em aborto.

'Conversa' entre mãe e feto

Estudo publicado na revista científica *Science* em dezembro de 2008, liderado pelo imunologista norte-americano Joseph McCune, da Universidade da Cali-

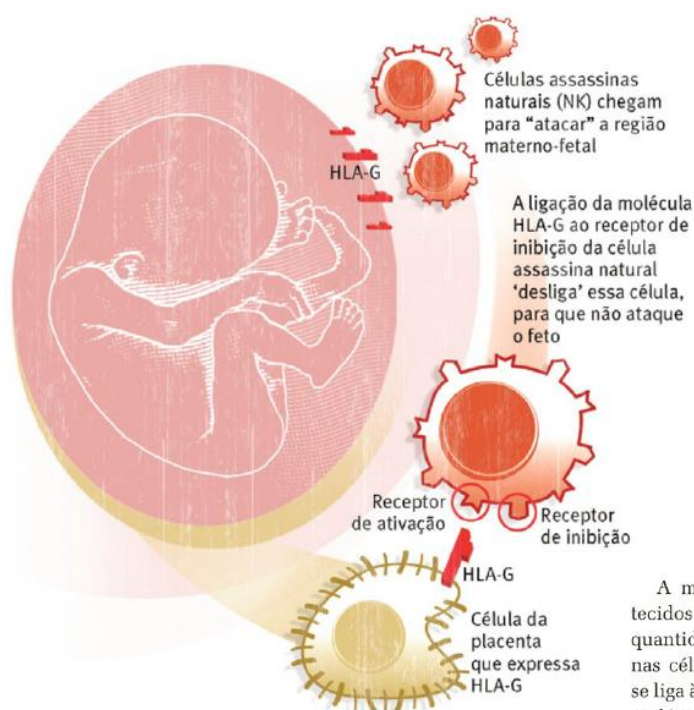


Figura 2. As moléculas HLA-G, presentes na superfície das células da placenta, defendem o feto. Essas moléculas são capazes de se ligar a receptores de inibição das células assassinas naturais e assim induzi-las a não atacar o feto

fónia em São Francisco, demonstrou que uma função muito importante do sistema imune do feto é evitar o 'ataque' por células maternas que conseguem atravessar a placenta. Isso é feito por meio da ação de células T reguladoras fetais, que reagem à presença das células da mãe, liberando citocinas, que podem controlar ou inativar respostas danosas contra as células maternas, induzindo o estado de tolerância. Além disso, essas células do feto podem permanecer em circulação por até 17 anos após o nascimento, como memória imunológica, sendo capazes de reconhecer as células maternas.

Esse evento parece ocorrer por meio dos mesmos mecanismos que o sistema imune da mãe emprega para evitar, por meio de células T reguladoras, a rejeição do feto. O estudo inovador mostrou como mãe e feto mantêm um contato muito mais íntimo do que se imaginava anteriormente. Além disso, é uma prova de que o sistema imunológico do feto, embora ainda em formação, já é bastante ativo antes do nascimento.

Uma molécula relevante

Um 'personagem' de grande importância para a manutenção de uma gestação de sucesso é o antígeno G leucocitário humano, conhecido pela sigla HLA-G (do inglês *human leukocyte antigen-G*). Essa molécula é codificada por genes integrantes do complexo de histocompatibilidade principal do tipo I – esse complexo, conhecido pela sigla *MHC* (do inglês *major histocompatibility complex*), é um conjunto de genes que contém informações para a produção de proteínas (da superfície das células) capazes de apresentar antígenos às células do sistema imune. Esses genes desempenham funções muito importantes na regulação do sistema imunológico.

A molécula HLA-G, gerada apenas em alguns tecidos e tipos celulares, está presente em grande quantidade na interface entre mãe e feto, ou seja, nas células do trofoblasto, tecido embrionário que se liga à parede do útero e dá origem à placenta. Essa molécula tem uma capacidade singular: não apresenta antígenos fetais para o sistema imune materno, isolando imunologicamente o feto. O HLA-G inibe de modo efetivo células que poderiam 'atacar' o feto, como, por exemplo, as células 'assassinas naturais', conhecidas pela sigla NK (do inglês *natural killer*). As NK são leucócitos que atacam outras células sem necessidade do reconhecimento prévio de um antígeno – elas reconhecem padrões moleculares estranhos. São reguladas por citocinas, que interagem com receptores de ativação e inibição presentes em sua superfície. A expressão da molécula HLA-G na interface materno-fetal pode impedir a reação das células NK ao trofoblasto, atuando como um 'aviso' para inibir ataques à placenta e ao feto (figura 2).

Pesquisa de doutorado desenvolvida desde 2005 pelos autores deste artigo, no Laboratório de Imunogenética da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, demonstra que gestantes apresentam flutuações no perfil imunológico, dependendo do tempo de gravidez. Foram analisadas amostras de sangue de mulheres que tinham intenção de engravidar, de gestantes em diferentes períodos da gestação (primeiro, segundo e terceiro trimestres), e de mães no primeiro trimestre de amamentação. As análises mostraram que o número de linfócitos T reguladores aumenta no primeiro trimestre de gestação, fase mais crítica para o desenvolvimento fetal, favorecendo uma gestação de sucesso, pois esses

linfócitos agem inibindo uma ativação excessiva do sistema imune e buscando manter um equilíbrio.

Nesse mesmo período de gestação, porém, as células assassinas naturais também são encontradas em maior número, indicando perigo para o embrião. Essas células podem não apenas atacar as células da placenta e do feto, mas também liberar citocinas que induzem inflamação. Embora se possa pensar que a presença das células NK poderia induzir uma resposta prejudicial ao feto, estudos recentes, coordenados pelo imunologista Arnold Van der Meer, da Universidade de Radboud, na Holanda, confirmaram que as células NK desempenham um importante papel no início da gestação, produzindo e liberando citocinas inflamatórias que favorecem a correta formação de vasos sanguíneos na região da interface materno-fetal, permitindo o suporte de oxigênio necessário ao desenvolvimento do feto. No segundo trimestre de gestação, tanto o número de linfócitos T reguladores quanto o de células NK diminui (figura 3).

Um modo de prevenir doenças

Uma das complicações gestacionais mais frequentes, que ocorre principalmente no primeiro trimestre, nas mulheres em primeira gestação, é a pré-eclâmpsia. Essa doença envolve aumento da pressão sanguínea e excreção de proteínas na urina, colocando em risco

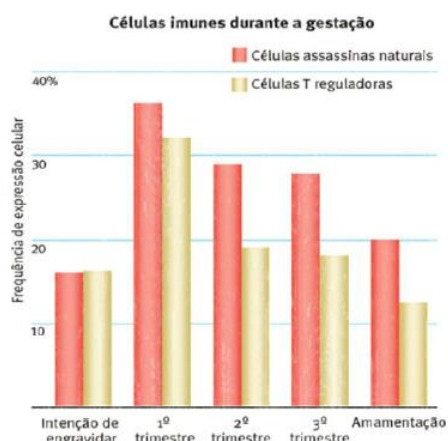


Figura 3. No primeiro trimestre da gestação, é observado aumento no número de células do sistema imune que agem para criar um ambiente agradável para o feto. Logo depois que o feto está bem estabelecido, essas células diminuem de quantidade no decorrer da gestação

a sobrevivência tanto do feto quanto da mãe. A pré-eclâmpsia é uma complicação comum da gravidez. É a segunda causa de morte materna no mundo e a primeira no Brasil, sendo responsável por até 10% das mortes de fetos ou mães durante a gravidez.

Muitos fatores são apontados como possíveis indutores da pré-eclâmpsia, e entre eles está uma disfunção imunológica. A doença surgiria, segundo a teoria da 'mal-adaptação imunológica', porque o organismo da mãe não conseguiria se modificar para 'aceitar' o feto – lembrando que, para o sistema imunológico materno, o embrião equivale a um transplante, que deve ser rejeitado. Assim, se o corpo da mãe não adapta suas respostas imunológicas para manter o feto, uma das alterações geradas, na tentativa de 'eliminar' o 'corpo estranho', seria o aumento da pressão sanguínea.

Se a pré-eclâmpsia é diagnosticada corretamente, o tratamento é simples: muito repouso, redução da ingestão de sal e aumento da ingestão de líquidos. Como essa doença inclui aspectos imunológicos, torna-se óbvio que moléculas como a HLA-G podem ter alguma relação com ela. Estudo realizado pelos autores no Laboratório de Imunogenética da Universidade Federal do Rio Grande do Sul demonstrou que a presença de uma alteração específica (a ausência de 14 pares de nucleotídeos – as unidades do material genético) em um determinado trecho do gene que contém as informações para a produção da HLA-G provoca menor expressão dessa molécula, e que essa condição está associada ao desenvolvimento de pré-eclâmpsia em mulheres em primeira gestação.

Essa relação entre a alteração no gene de HLA-G e o desenvolvimento de pré-eclâmpsia pode ser útil para prever o risco de ocorrência da doença em uma gestação. A análise laboratorial de uma amostra de sangue bastaria para sugerir a maior ou menor tendência ao desenvolvimento de doenças como a pré-eclâmpsia.

Gestação tranquila e feliz

Considerando que a gravidez pode ser afetada pelas muitas alterações que ocorrem no sistema imunológico materno durante esse período, é muito importante conhecer os parâmetros desse sistema e a cronologia dessas alterações ao longo de uma gestação. Conhecer o nosso corpo e suas alterações pode auxiliar na prevenção de problemas gestacionais associados a respostas imunológicas excessivas ou inadequadas, permitindo sua correção e o desenvolvimento de uma gestação de sucesso, tanto para a mãe quanto para o bebê. ■

Sugestões para leitura

- MICHELON, T. e outros. 'Imunologia da gestação', in *Revista da AMRIGS*, v. 50, p. 145, 2006.
- SARAFANA, S. e outros. 'Aspectos da imunologia da gravidez', in *Acta Médica Portuguesa*, v. 20, p. 355, 2007.
- SOUZA, S. e outros. 'Imunologia da reprodução humana', in *Medicina*, v. 30, p. 277, 1997.
- VIANNA, P. e outros. 'Immunogenetics of pregnancy: role of a 14-bp deletion in the maternal HLA-G gene in primiparous pre-eclamptic Brazilian women', in *Human Immunology*, v. 68, p. 668, 2007.