

El embarazo desde Peter Medawar hasta los transposones y retrotransposones

Pregnancy from Peter Medawar to transposons and retrotransposons

María Rosa Chintemi Torres¹, Alberto Millán^{2*}

RESUMEN

Peter Medawar se hizo acreedor al Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1970, por su descubrimiento de la Tolerancia Inmunológica Adquirida, sin embargo, nunca consideró que este tipo de tolerancia descrita por él era el mismo mecanismo que explicaba la paradoja del embarazo. En el curso de los años 2000, dos grandes descubrimientos nos proporcionaron otra visión del embarazo en la especie de animales a los cuales pertenecemos, nos referimos a los animales euterios o placentarios, gracias a las inserciones aleatorias que permitieron la incorporación de manera azarosa a las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad – G (HLA – G: human leukocyte antigen complex) en el trofoblasto. Por otro lado, los animales euterios

recibieron una secuencia no codificante conservada 1 (CNS1: conserved noncoding sequence 1), la cual es capaz de unirse al factor transcriptor asociado Smad, activados por la citocina TGF- β (Transforming Growth Factor – β : Factor de Crecimiento Transformante β), como disparador, regulando la expresión del FoxP3 (Fork head box P3: caja P3 cabeza de horquilla), en las células pTreg naive de los animales placentarios, lo que nos permitió diferenciarnos de los animales metaterios (marsupiales). El potenciador del Foxp3 no es prescindible para el funcionamiento de las células tTreg.

Palabras clave: Peter Medawar, CMH, HLA-G, potenciador- L, células T reguladoras (Tregs), transposones, retrotransposon, euterios o metaterios.

SUMMARY

Peter Medawar was awarded the Nobel Prize in Physiology and Medicine in 1970, for his discovery of Acquired Immune Tolerance, however, he never considered that this type of tolerance described by him was the same mechanism that explained the paradox of pregnancy. During the 2000s, two great discoveries provided us with another vision of pregnancy in the species of animals to which we belong, we refer to eutherian or placental animals, thanks to the random insertions that allowed it to be incorporated randomly into the molecules of the major histocompatibility complex - G (HLA-g) in the trophoblast. On the other hand, eutherian animals received a conserved noncoding sequence 1 (CNS1: conserved noncoding sequence 1), which is capable of binding to the

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.3.17>

ORCID: 0000-0003-4044-0572¹

ORCID: 0000-0002-5035-6799²

¹Ginecología y Obstetricia, Médico Especialista II. Ambulatorio Carlos Diez del Ciervo, IVSS.

²Reumatología. Servicio de Medicina III - Unidad de Reumatología, Hospital Universitario de Caracas.

*Correspondencia: Alberto Millán. E-mail: rheumamill@gmail.com

Recibido: 13 de abril 2021

Aceptado: 24 de junio 2021

associated transcription factor Smad, activated by the cytokine TGF- β (transforming growth factor-beta), as a trigger, regulating the expression of FoxP3 in the naive pTreg cells of placental animals, which allowed us to differentiate ourselves from metatheria (marsupials) animals. The Foxp3 enhancer is not essential for the functioning of tTreg cells.

Keywords: Peter Medawar, MHC, HLA-G, enhancer-L, regulatory T cells (Tregs), Foxp3, transposons, retrotransposon, eutherians or metatherians.

INTRODUCCIÓN

Un aloinjerto es un injerto entre miembros de una misma especie no idénticos genéticamente (alo, es diferente). Frecuentemente al revisar el tema del embarazo se le señala como un seminjerto, pero que significa semi- ¿?. Según el diccionario de la Real Academia Española, “semi”- significa “medio” o “casi”. Sin embargo, el término “hemi” no es dual, significa “medio”, por lo tanto, al hablar de que es un hemialoinjerto, nos referimos a dos mitades exactas, pero diferentes.

El “*conceptus*” es el producto de la concepción en cualquier etapa de su desarrollo, desde la fertilización hasta el nacimiento, que incluye tanto al embrión, o al feto y a sus membranas embrionarias, siendo mitad paterna y mitad materna, por lo que la tolerancia al mismo es la clave para la supervivencia de las distintas especies animales (1,2).

La porción paterna del hemialoinjerto, determina que la mitad de los antígenos de los CMH (Complejo Mayor de Histocompatibilidad, del inglés Major Histocompatibility Complex), del feto difieren a los de la madre. Es por ello, que el feto sintetiza antígenos obviamente extraños para el sistema inmune materno, el cual puede activarse, generando una respuesta inmune mediada por anticuerpos, los cuales son potencialmente capaces de producir su rechazo, de igual forma a como se rechaza un trasplante de un órgano no compatible (3).

Después de más de tres cuartos de siglo, la tolerancia del sistema inmunológico materno al injerto hemialogénico fetal constituye todavía un enigma, que ha desconcertado históricamente a generaciones de médicos e investigadores y hoy

en día a pesar de los grandes avances en el último decenio, no se había logrado una explicación que respondiera a casi todos los interrogantes que este proceso genera. Un problema era que la aceptación del hemialoinjerto fetal era por tanto la norma, por lo que resultaba difícil estudiar los mecanismos que impedían el rechazo. Ahora bien, si estos mecanismos de rechazo fetal raras veces se activan. ¿cómo entonces podemos analizarse los mecanismos contrarios, los que los controlan? (3).

Sin embargo, algo está claro, es necesario un cierto grado de inmunosupresión para que esta tolerancia fetal sea efectiva (1). Otra cosa para tener en cuenta es que la supervivencia del feto es independiente del deterioro de la respuesta inmune materna durante el embarazo (4).

Hace más de 70 años, el renombrado zoólogo (5) y posteriormente experto en trasplantes Sir Peter Medawar (1915-1987), ¿se hizo una pregunta, que hoy en día aun tratamos de responder, cómo las madres evitan el rechazo fetal?

Para tener una idea de quien era Peter Medawar, fue el ganador del Premio Nobel de Fisiología o Medicina 1960, por su descubrimiento de la Tolerancia Inmunológica Adquirida. Sus trabajos sobre la inducción de la tolerancia al trasplante proporcionaron evidencias experimentales que apoyaron la hipótesis de la Selección Clonal de otra gran figura como, Frank Macfarlane Burnet (1899-1985), con quien compartió el Premio Nobel (5).

Ray Owen en 1945 publicó un estudio donde mostraba que unos terneros gemelos dicigóticos, con una placenta en común, lo que condicionaba una circulación placentaria compartida, los hacía inmunológicamente insensibles o tolerantes a los tejidos del otro, o sea, no desarrollaban una respuesta inmunológica el uno contra el otro (6).

En 1953, Medawar, junto con Billingham y Brent, entusiasmados por el estudio de Owen, expusieron embriones de ratones durante su desarrollo a tejidos extraños procedentes de ratones genéticamente diferentes, lo que hizo que estos ratones se hicieran inmunológicamente tolerantes a estos injertos (7).

Fue así, como Medawar en 1953 en una conferencia propuso tres opciones mediante

algunas de las cuales el feto podría evitar ser reconocido por el sistema inmune materno. La cuarta opción fue propuesta por su entonces alumno, Billingham (8,9).

El feto es demasiado inmaduro para producir antígenos capaces de inducir respuestas inmunes. (Inmadurez inmunológica de los tejidos fetales).

La anergia inmunológica (tolerancia) del sistema inmunológico materno contra los aloantígenos fetales.

El útero es un sitio inmuno privilegiado que no permite el contacto celular entre la madre y el feto. Segregación física de los tejidos materno – fetales, gracias a la placenta.

La existencia de una barrera placentaria inmune, (interfase materno- fetal) (7).

En 1989, un estudio de Hoskin y Murgita (10) reveló una reacción inmune contra las células fetales del ratón, demostrando de esta manera, que el feto per se, era capaz de inducir este tipo de respuesta en la madre. Igualmente pudieron evidenciar que la respuesta inmune en las embarazadas era de igual magnitud a la de las mujeres no embarazadas. Por último, la posibilidad de embarazos ectópicos demuestra que el útero no era un sitio inmuno privilegiado, porque la protección no era uniforme a esta estructura, como debería ser (10).

En 1991, Colbern y Main (11) redefinen el marco conceptual de la inmunología reproductiva como tolerancia materno - placentaria, en lugar de tolerancia materno - fetal, centrándose así, en la interacción del sistema inmunológico materno con la placenta y no con el feto. El embrión en la fase temprana del desarrollo genera dos grupos de células, la masa celular interna, que dará lugar al embrión y la capa externa, el trofoectodermo embrionario, que inicialmente se convertirá en las células trofoblásticas y posteriormente en la placenta. Las células de la placenta son las únicas células fetales que interactúan directamente con las células uterinas de la madre, que incluyen abundantes leucocitos, que representan al sistema inmunológico materno, por lo tanto, las células placentarias están en capacidad o no de evitar el rechazo inmunológico. El feto en sí no tiene, contacto directo con las células maternas. Además, se sabe que el feto expresa per se los antígenos CMH paternos, pero solamente sería

rechazado como un verdadero haloinjerto, si fuera extraído de “su capullo” proporcionado por la placenta y las membranas fetales, y trasplantado al músculo del muslo o a la cápsula renal de la madre, como comentaba Medawar (12).

Peter Medawar afirmaba en su época que el embarazo era una paradoja “la paradoja inmunológica del embarazo”, mejor conocida como, la “paradoja de Medawar” según la cual el feto en desarrollo puede considerarse como un injerto hemialogénico que expresa antígenos de origen paternos, pero que se nutre durante varios meses en su madre, sin sufrir el rechazo por el sistema inmunitaria materno, mientras que un injerto hemialogénico en otra parte del cuerpo, sería rechazado rápidamente (8,9). Sin embargo, estaba equivocado, porque el embarazo no es injerto orgánico (10).

Es importante destacar, que Medawar, acuñó hacia finales de la década de los 40 el término “privilegio inmunológico” y como se comentó, recibió el Premio Nobel en 1960 por el descubrimiento de la Tolerancia Inmunológica Adquirida, sin embargo, nunca consideró que la tolerancia neonatal adquirida explicaba la paradoja del embarazo (12).

Las hipótesis originales de Medawar, en la actualidad no se reconocen como válidas, pero, sin embargo, las investigaciones modernas no han podido resolver aun por completo la paradoja de la tolerancia inmunitaria materno - fetal. En esencia, sabemos que el embarazo implica un trasplante hemialogénico que debe sobrevivir sin inmunosupresión durante 9 meses (9). Ello conlleva, siempre a la misma conclusión, el feto se desarrolla en un sitio inmuno privilegiado por un tiempo, durante el cual la exposición a los antígenos externos inducirá a la tolerancia a lo largo de su vida, por ello este hemialoinjerto, no será rechazado regularmente por el sistema inmunológico materno.

La hipótesis, de la barrera inmune elaborada por la placenta sin embargo todavía se considera, pero de una manera muy diferente. Se suponía que esta barrera era pasiva o neutra, pero más tarde, Petraglia y col. (13), demostraron que la placenta era un sitio de tolerancia activa, la cual evitaba que los tejidos fetales fueran reconocidos como extraños y/o rechazados por las células del sistema inmune materno.

Hoskin y Murgita demostraron que los esplenocitos (glóbulos blancos generados en el bazo) de los ratones primíparos eran capaces de proliferar después de la exposición a células fetales, mientras que los ratones vírgenes eran incapaces de hacerlo. Esto indica simplemente, que el sistema inmunológico materno es potencialmente capaz de reconocer y reaccionar contra los antígenos fetales. Sin embargo, esta capacidad de respuesta no tiene por qué tener consecuencias negativas, durante el embarazo (10).

El hecho de que la madre no rechace al feto ha permitido centrar la atención en la región de contacto físico entre ambos. Por un lado, los tejidos fetales de la placenta que se contactan de forma más estrecha con la madre son el trofoblasto vascular, y el trofoblasto de implantación, el cual infiltra de manera difusa al revestimiento uterino o decidua con la finalidad de anclar la placenta a la madre (2). La propia placenta, es un órgano transitorio, crucial para el curso normal del embarazo sin complicaciones y el desarrollo del feto. Por un lado, garantiza la reposición de los gases respiratorios, los nutrientes, la eliminación de los materiales de desecho, y por otro lado, crea una interface inmunológica entre la madre y el feto (14).

Si ocurre la fecundación, los eventos que comienzan inmediatamente después de la implantación del blastocisto, persistirán hasta el momento del parto. Esto se deriva de una interacción única entre los trofoblastos fetales y el endometrio materno, el cual se ha transformado, gracias al embarazo, en la decidua. La capacidad de la madre y su feto para coexistir como dos sistemas inmunológicos diferentes es el resultado de las modificaciones endocrinas, paracrinas e inmunológicas de los tejidos maternos y fetales de una manera no vista en ningún otro lugar del cuerpo. Además, la placenta sirve como una interface entre la madre y el feto en desarrollo con la responsabilidad de proporcionar las secreciones endocrinas y la transferencia selectiva de sustancias hacia y desde el feto, lo que crea un ambiente hormonal que inicialmente mantiene el embarazo y eventualmente inicia los eventos que conducirán al parto (14,15).

El propósito de esta revisión no es comentar la embriología del desarrollo fetal y su interacción

con la madre, sino hacer una revisión actualizada sobre algunos de los múltiples mecanismos que tratan de impedir el rechazo materno al feto en desarrollo, el cual siempre estará expresando sus antígenos paternos, los cuales son alogénicos para la madre.

Los trofoblastos extravelosos (TEV) son capaces de evadir la vigilancia inmune materna al tiempo que inducen la tolerancia inmunitaria mediante la expresión de un conjunto único de moléculas del CMH. El CMH comprende un gran grupo de genes estrechamente relacionados que codifican moléculas implicadas en la inducción y regulación de las respuestas inmunitarias tanto innatas como adaptativas, además de ejercer funciones esenciales para la reproducción de las distintas especies. Ya que, comprende un grupo de genes que codifican una variedad de proteínas expresadas en la superficie de los distintos tipos de células (16). En los seres humanos, las CMH son conocidas como: HLA. Las moléculas de HLA de la *clase Ia* o *clásicas*, *HLA-A*, *HLA-B* y *HLA-C*, son proteínas ubicuas altamente polimórficas (*polimorfismo*: expresa la variación en un locus génico entre especies y por lo tanto en sus productos proteicos) (3), dedicadas a la presentación de péptidos a las células T citotóxicas. A diferencia de la mayoría de las células corporales, las TEV no expresan moléculas *HLA-A*, ni *HLA-B*, sin embargo, exponen una sola molécula *clásica*, la *HLA-C* y dos moléculas CMH *clase Ib* (*no clásicas*) polimórficas *HLA-E* y *HLA-G* (2,16). El *HLA-G* es el único gen del CMH que se expresa en los tejidos sanos del TEV, con una exclusividad específica para este tipo de célula. Es por ello por lo que el *HLA-G* se ha convertido con el tiempo en el eje de la tolerancia inmune inducida por el feto (16).

Hasta la presente fecha únicamente se han identificado 51 alelos *HLA-G* capaces de codificar solamente 16 proteínas *HLA-G* diferentes, este nivel de polimorfismo es sumamente bajo para un gen *HLA*. Sin embargo, sus dos características, la especificidad del tejido y su bajo grado de polimorfismo, sugiere que el *HLA-G* parece desempeñar un importante papel en la inducción de tolerancia inmunitaria en la interface materno - fetal (16).

Otros de los alelos que persiste en el trofoblasto

es el *HLA-C*, el cual, ha sido dividido en dos tipos, (C1 y C2), basándose en su capacidad de reconocimiento de los receptores inhibidores de las células asesinas (NK), estas moléculas son muy similares a las inmunoglobulinas (KIR) en estas células NK (16).

Sorprendentemente, la transfección [inducción de material genético externo a través de células eucarióticas mediante plásmidos (moléculas de ADN extracromosómico)] con el *HLA-G* es suficiente para inhibir la muerte de las líneas de células NK específicas del *HLA-C1* y *HLA-C2* (16). Posteriormente, se descubrió que el *HLA-G* confiere protección contra las células NK de sangre periférica (pNK) lo que sugiere además que *HLA-G* es un ligando inhibidor “universal” de las células NK. Se sabía que cada receptor de las células NK reconoce a más de una molécula del CMH de clase I, pero no se conocía una sola molécula capaz de inhibir a todas las células NK. Sin embargo, finalmente se descubrió un receptor “universal” (KIRDL4) para el *HLA-G*, el cual es expresado en todas las células NK analizadas (17). Estos estudios permitieron establecer que el *HLA-G* es un genuino ligando inhibidor restringido al trofoblasto contra el tipo de célula inmunitaria predominante en esta interfase. El 20 % de las madres expresan en la sangre, tanto células como moléculas fetales antigénicas capaces de generar la producción de anticuerpos IgG, contra el CMH paterno durante los primeros embarazos, incrementándose esta cifra en las mujeres multíparas, cerca del 75 %-80 %. De hecho, esta es la mejor fuente de anticuerpos para la tipificación del CMH en nuestra especie. Sin embargo, a pesar de estos anticuerpos, el embarazo bien tolerado es la regla, y llega a término sin mayores problemas (3). Algunos de estos anticuerpos son capaces de reaccionar de forma cruzada contra el *HLA-G*, pero la vulnerabilidad de las células del trofoblasto al ataque del complemento es bloqueada por la presencia de proteínas de control sobre su superficie, que inactivan a la convertasa C3 (18).

La expresión del *HLA-G* específicamente en el trofoblasto viene determinada por un potenciador específico del trofoblasto, conocido como el potenciador- L, el cual es específico y absolutamente necesario para la expresión de esta molécula. El potenciador L se enlaza

mecánicamente con el promotor central del *HLA-G* al asociarse con factores de transcripción previamente implicados en el desarrollo y la función del trofoblasto, activando de inmediato la expresión de esta molécula *HLA-G* (16).

Resulta muy interesante que este potenciador L era exclusivo de dos de los grandes simios (chimpancés y gorilas) y pudo haber sido introducido mediante la inserción de retrotransposones coincidiendo con la adquisición de la expresión de la molécula *HLA-G* en la placenta. El único gran simio que carece de potenciador L en su genoma es el orangután, cuyo promotor clásico del *HLA-G* tiene motivos funcionales X2 e Y, por tanto, es probable que se expresen de forma ubicua únicamente. Este mecanismo de adquisición *de novo* de la expresión específica de un tejido se vio probablemente reforzado por el hecho de que el potenciador L controla la expresión del *HLA-G* a través de su unión con una serie de los factores (CEBP y GATA) (16).

Sin embargo, en publicaciones recientes, en las cuales se re expresa la presencia del *HLA-G* del CMH en los tejidos sanos del TEV, se refieren también a la presencia de las moléculas *HLA E* y *F*, las cuales parecen cumplir funciones muy parecidas a las del *HLA-G*. Inclusive, el reconocimiento de estas proteínas HLA clase **Ib** por las células NK residentes en la decidua determina que inhiban su actividad, promoviendo la quiescencia inmune (19-21). Otra adaptación inmune que promueve la tolerancia se debe a los importantes cambios en las subpoblaciones de linfocitos T CD4⁺ (células T reguladoras: Tregs), durante el embarazo, como veremos más adelante.

Aunque las funciones de la molécula *HLA-F* todavía no son todas claras, se cree que regulan las respuestas inmunitarias y podrían desempeñar un importante papel en la regulación de la inmunotolerancia materno-fetal a lo largo del embarazo. El *HLA-F* se expresa en gran medida, a nivel de las vellosidades placentarias, en la superficie de los TVE invasivos y en las células estromales deciduales. El *HLA-F* es capaz de unirse también a los receptores de las células asesinas naturales (NK). Las células NK uterinas (NKu), son esenciales para el establecimiento y el mantenimiento de la inmunotolerancia materna y la remodelación de las arterias espirales, lo

que sugiere que el *HLA-F* expresado por las TVE y las células deciduales espirales, media las interacciones con las células NK durante la implantación, la invasión del trofoblasto y el establecimiento de la circulación uteroplacentaria. El nivel de expresión del *HLA-F* se correlaciona también positivamente con la abundancia de NK en el endometrio y es un factor predictivo para la consecución y establecimiento del embarazo (22).

Es interesante que la sensibilización previa con un injerto de piel no afecta el curso del embarazo, lo que pone en evidencia que las células del trofoblasto están protegidas inmunológicamente; de hecho, son resistentes a la mayoría de los mecanismos citotóxicos, aunque potencialmente susceptibles a las células NK activadas por la IL-2 (23).

Los trofoblastos humanos expresan una batería de moléculas inmuno inhibitoras capaces de reforzar por un lado la tolerancia materno - fetal, mediante la inducción de apoptosis de las células T, entre estos mecanismos destacan la enzima indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), el ligando Fas (FasL), galectina-1, el PD-1 (Programmed cell death-1 o CD279), el TRAIL y el Crry, entre otros.

Las respuestas inmunitarias al feto pueden estar reguladas por concentraciones locales de triptófano y sus metabolitos en la decidua, que inhiben las respuestas de las células T a nivel de la placenta (3). La IDO se expresa en alto nivel en las células de la interfase materno - fetal, donde catabolizan al aminoácido esencial, el triptófano. Generando de esta forma dos subproductos, la quinurenina y un inhibidor de la IDO, el 1- metiltriptófano, lo que induce abortos en ratones por un mecanismo linfocito T dependiente. El triptófano es imprescindible para la proliferación celular, incluyendo a los linfocitos; la quinurenina por su lado, resulta tóxica para estas células. Estas observaciones han llevado a la hipótesis de que las respuestas de los linfocitos T al feto son normalmente bloqueadas, porque las concentraciones deciduales de triptófano se mantienen bajas o los niveles de los metabolitos tóxicos producidos por las IDO están elevados (2,3). Esta inhibición ocurre tanto a nivel del trofoblasto, como también sobre las células T, además de las B, NK y macrófagos. La inhibición farmacológica de IDO conduce al

aborto en ratones, mediado por las células T feto alogénicas (2). Curiosamente, la deficiencia de IDO en mujeres embarazadas se ha relacionado con la preeclampsia (13).

Otro mecanismo capaz de amortiguar la respuesta inmunitaria al feto es el FasL, o CD95L, el cual es un ligando sintetizado por los linfocitos T citotóxicos (CTL: cytotoxic T lymphocytes), pero también por otras células, incluyendo las células trofoblásticas fetales. El FasL se localiza en los gránulos de la membrana celular, y es capaz de inducir apoptosis en las células diana, inmediatamente después de la unión a su receptor cognado; el Fas, o CD95. Tanto las proteínas Fas y FasL son miembros de la familia del TNF (2,25).

Como ya se comentó, los trofoblastos extravelllosos son viables a pesar de expresar Fas y están muy cerca del FasL, el cual es expresado por sus vecinos, las células deciduales de la madre, y parece estar involucrado en la prevención del reclutamiento de leucocitos portadores de Fas en la interfaz materno-fetal del trofoblasto, mediante la inducción de apoptosis al producirse la interacción entre ambos, Fas / FasL, previniendo así, la invasión del trofoblasto (2,25). Sin embargo, el hecho de que los ratones *gld*, que carecen del FasL y los ratones *lpr*, los cuales carecen de su receptor, en esta interfase y el hecho de que ambos tipos de ratones puedan tener crías, pareciera que este mecanismo no es esencial para el mantenimiento del curso del embarazo (2). A pesar de ello, algunos autores insisten que, los ratones con deficiencia del FasL suelen desarrollar una extensa infiltración de leucocitos, los cuales mueren en esta interfaz materno-fetal (13). La presencia del FasL en esta interfaz protege a la placenta contra una afluencia leucocitaria materna, la cual puede ser capaz de reducir la fertilidad (19,26).

Un embarazo exitoso requiere de la adaptación sincronizada de los mecanismos inmunoendocrinos de la madre hacia el feto. La galectina-1 (Gal-1), es una proteína inmunoreguladora unida a los glucanos (cadenas de polisacáridos formados por unidades monoméricas de D-glucosa), la cual tiene un papel fundamental en la tolerancia materno - fetal (27). La disminución acentuada de la expresión de esta glicoproteína Gal-1, en

los ratones (*Lgals1* *-/-*) conduce de manera consistente con una alta tasa de pérdidas fetales en los ratones de tipo salvaje con apareamientos alogénicos, mientras que la supervivencia fetal no se ve afectada en los casos de apareamientos singénicos (25). La Gal -1 lleva a cabo una serie de funciones a lo largo del embarazo, como la modulación de las respuestas inmunitarias maternas, adicionalmente de las funciones de la implantación del embrión y de la placentación. Igualmente se lleva a cabo un importante papel en algunos procesos reguladores clave, como la migración de los trofoblastos, la invasión, la formación de sincitios y la expresión de moléculas CMH de clase I no clásicas (*HLA-G*). Además, tiene propiedades proangiogénicas, como se observa en la tumorigénesis y su implicación en el proceso de angiogénesis asociado a la gestación temprana (26). El tratamiento con Gal-1 recombinante previene la pérdida fetal y restaura la tolerancia a través de múltiples mecanismos, incluyendo la inducción de células dendríticas tolerogénicas, que a su vez promueven la expansión de las células T reguladoras (2,25) que secretan interleucina-10 (*IL-10*) *in vivo*. Sin embargo, los efectos protectores de Gal-1 son anulados en ratones carentes de linfocitos T reguladores o deficientes de *IL-10*. Además, este estudio proporcionó evidencias de sinergia entre Gal-1 y la progesterona en el mantenimiento del embarazo. Gal-1 cumple un papel regulador fundamental de la tolerancia materno-fetal, que puede tener potenciales implicaciones terapéuticas en aquellos embarazos amenazados, como se comentó (25).

El PD -1, es un cohibidor expresado tanto por los linfocitos B y T. El cual es capaz de unirse a dos ligandos, el PD-L1 y el PD-L2 (Programed Death Ligand 1 y 2: Ligandos 1 y 2 de Muerte Programada) los cuales son expresados predominantemente por las células presentadoras de antígeno. Sin embargo, el PD-L1 se expresa más ampliamente y puede ayudar a mediar la tolerancia de las células T en los tejidos no linfoides. Datos recientes sugieren la interacción entre el PD-1 y los ligandos PD-L 1 y 2 pueden también contribuir a regular a las células T reguladoras (Tregs) (26).

Los trofoblastos están entre las células que también expresan PDL1. Su expresión se incrementa durante la gestación, de manera

espectacular, sobre todo al inicio del segundo trimestre. Esta regulación al alza coincide por un lado con el inicio del flujo sanguíneo materno hacia la placenta, y el aumento concomitante del número de células T maternas en la decidua, en armonía con el papel de la PD-L1 fetal en el silenciamiento de las alorespuestas maternas a los antígenos fetales. De hecho, el bloqueo de PD-L1 da como resultado una tasa de reabsorción fetal espontánea del 86 % en ratones preñados (27).

Los trofoblastos inducen la tolerancia inmunitaria, no solamente mediante su inhibición directa de las células T efectoras, sino también estimulando la inducción y el reclutamiento de las células Treg. Los trofoblastos fomentan la diferenciación de Treg directamente, mediante el PD-L1 y la secreción de gonadotropina coriónica humana (hCG), e indirectamente al estimular a las células dendríticas deciduales (dDC) mediante la linfopoyetina del estroma tímico derivada del trofoblasto (TSLP: trophoblast derived thymic stromal lymphopoietin), que a su vez inducen a la polarización de Treg a través del TGF- β (28).

Los mecanismos que explican la protección del hemialógeno fetal frente a las células inmunitarias maternas continúan sin conocerse completamente. En otro contexto, las interacciones entre TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand/A-po-2L: ligando inductor de apoptosis relacionado con el TNF/Apo-2L) y sus receptores son capaces de eliminar a los linfocitos activados. Con la finalidad de investigar el potencial este sistema TRAIL/TRAIL-R para proteger la placenta contra los ataques por las células inmunitarias, se pudo demostrar la existencia de ARNm capaz de codificar tanto al TRAIL, así como a los cuatro receptores de TRAIL (DR4, DR5, DcR1/TRID, DcR2/TRUNDD) en las placentas humanas. Los resultados de este estudio fueron coherentes con el papel del sistema TRAIL/TRAIL-R en el establecimiento del privilegio inmunitario placentario (29).

El trofoblasto y la decidua pueden ser resistentes a la lesión producida por la activación del complemento. Los ratones expresan en sus tejidos un inhibidor del componente C3 y C4 del complemento, conocido como Crry. Los embriones que carecen de Crry mueren antes del nacimiento y muestran signos de

activación del complemento en las células trofoblásticas. Igualmente, si el gen regulador de *Crry* es desactivado, se produce inflamación placentaria y muerte fetal. De este modo, este inhibidor puede bloquear la lesión mediada por los aloanticuerpos y el complemento materno. Esto pone en clara evidencia que la inhibición de la activación del complemento es uno de los mecanismos que contribuye a mantener al feto hemialogénico vivo, al menos en los ratones. El *Crry*, por otro lado, favorece el crecimiento fetal y la regulación de la presión arterial de estos animalitos (30). Sin embargo, el *Crry* u otra molécula equivalente no ha sido identificadas en los seres humanos (2,30,31).

En la década de los 90, se descubren las células *TregCD4+*, las cuales parecían ser las candidatas ideales para desempeñar un papel importante en la tolerancia materno-fetal. Estas células *T* reúnen una serie de características muy particulares, son antígeno específicas, adicionalmente inmunosupresoras en general, y tienen la capacidad de viajar a cualquier sitio corporal potencialmente inflamatorio. También pueden convertirse en células de memoria y mejorar la seguridad de futuros embarazos (26).

Las células *T* reguladoras se generan de dos formas completamente diferentes; las *Tregs* tímicas (*tTregs*), previamente denominadas células *T* naturales (*nTregs*) que se producen a medida que las células *T* se desarrollan dentro del timo, a partir de timocitos inmaduros en respuesta a interacciones de muy alta afinidad con el autoantígeno. Las *Tregs* periféricas, (*pTregs*), previamente denominadas células *T* inducidas (*iTregs*) se generan a partir de células vírgenes que han abandonado al timo y que se activan en presencia de citocinas polarizantes, incluyendo el $TGF-\beta$ (26).

Un subconjunto de células *T CD4+*, *T* reguladoras periféricas expresan el regulador de transcripcional *FoxP3* (Fork head box *P3*: caja *P3* cabeza de horquilla) el cual es codificado por el cromosoma *X*, estas células son capaces de suprimir las respuestas inmunitarias inflamatorias contra los antígenos “propios” o extraños, en una variedad de condiciones fisiológicas o patológicas. Las mutaciones con pérdida de la función de *FoxP3*, son tan importantes, que producen como resultado una deficiencia congénita severa de las

células *Treg*, caracterizada por enfermedades autoinmunes sistémicas graves, tanto en ratones como en humanos, lo que hace evidente la importancia que estas células desempeñan en la homeostasis inmunitaria. El agotamiento de las células *Tregs* en ratones normales da lugar también a un trastorno linfoproliferativo y mieloproliferativo fatal con lesiones inflamatorias generalizadas (32). El análisis de las células *T CD4+* que expresan un alelo informador *Foxp3+* funcional y un alelo informador nulo *Foxp3-*, demuestran claramente que los *Foxp3* son esenciales para la función supresora de las células *Tregs* (26,32). El potenciador **CNS1**: del *FoxP3* es esencial para las células *T* periféricas (*pTreg*) pero innecesario para la generación de células las *T* tímicas (*tTreg*). Este potenciador está únicamente presente en los mamíferos placentarios; y está compuesto en gran parte por **MIR** (**MIR**: mammalian - wide interspersed repeats: repeticiones intercaladas de mamíferos) que sufrieron de retrotransposición durante la temprana radiación de los mamíferos (32). Durante el curso de un embarazo normal, se generan células *pTreg* específicas para un modelo de aloantígeno paterno, de manera dependiente de los **CNS1**, que se acumulan en la placenta. Probablemente durante la evolución, surgió un mecanismo de diferenciación extratímica de las células *Treg* dependiente del **CNS1** en los animales placentarios para reforzar la tolerancia materno-fetal (32).

Las células *Tregs* maternas son activadas tan pronto como se implanta el nuevo embrión, un acontecimiento que establece a la placenta por un lado y expone por otro lado a la madre a producir anticuerpos contra los aloantígenos paternos. Estas células además son reclutadas hacia el útero por las quimiocinas y las hormonas propias del embarazo. La importancia de las células *Tregs* se ve subrayada por las observaciones llevadas a cabo, tanto en ratones como en mujeres, de que las reducciones en su número incrementan el riesgo de preeclampsia, una complicación proinflamatoria y posiblemente autoinmune del embarazo, capaz de dañar tanto al feto como a la madre (26).

La pregunta que surge aquí, cuál de las poblaciones de células *Tregs* contribuye a mantener la tolerancia materna?. De aquí surge el fascinante trabajo de Rudensky y

col. (32). Ellos estaban interesados en conocer qué controlaba la expresión del FoxP3, el gen regulador transcripcional maestro de las células Tregs. Para ello compararon las secuencias de los potenciadores de distintas especies e hicieron un descubrimiento inesperado. El potenciador FoxP3 de los mamíferos placentarios (euterios) dispone de una “pieza” que no está presente en el potenciador FoxP3 de los marsupiales (canguros y zarigüeyas), mamíferos estos cuyos embriones se desarrollan externamente, en bolsas o marsupios. Esta secuencia adicional parece haber aparecido de repente, en términos evolutivos (26,32).

Al estudiar la función de esta nueva “pieza”, pudieron demostrar que ésta era la única responsable del desarrollo de las células Tregs periféricas. ¿Cómo este cambio de secuencia relativamente simple tuvo un efecto tan dramático?

Este hallazgo determinaba que existían diferencias genéticas entre el potenciador FoxP3 de los animales euterios (placentarios) y el de los marsupios (no placentarios). El potenciador de los animales placentarios incluye una secuencia adicional que provino de un retrotransposon, el cual apareció de repente en el tiempo, refiriéndonos en términos evolutivos. Cuando se observó con más cuidado la función de este fragmento, quedó claramente demostrado que era el único elemento responsable del desarrollo de las Tregs periféricas. Esta secuencia (CNS1) se une entonces al factor de transcripción Smad, inmediatamente después de la señalización del receptor TGF- β con la ayuda de la citocina polarizante TGF- β , induciendo así la expresión del FoxP3 en las células T naive. Entonces debemos recordar que tanto los animales placentarios como los no placentarios pueden generar células T FoxP3 en el timo, pero únicamente los animales placentarios pueden generar células T FoxP3 periféricas en respuesta al TGF- β . Los genes FoxP3 de los marsupiales no responden a la citocina TGF- β y es posible que ni siquiera generen células Tregs periféricas (26).

¿De dónde procede este fragmento? Al igual que los genes RAG 1 (el 2 todavía no es claro), esta pieza parece haber “saltado” a la región potenciadora mediante un retrotransposon potenciador como elemento transponible. Aunque no fue necesariamente un gran salto

sugerir que las T desempeñaban un papel en la tolerancia materno-fetal, es justo decir que pocos anticiparon que un pequeño salto podría tener un impacto tan grande en la evolución de los animales placentarios (26,34).

La tolerancia materna del feto puede estar mediada por las Tregs periféricas. Las pruebas experimentales sugieren que las células T reguladoras impiden las reacciones inmunitarias contra los antígenos derivados del padre que no se expresan en la madre. Se investiga activamente la contribución de las Tregs en el embarazo humano, así como la posibilidad de que los defectos de las Tregs sean la base de los abortos espontáneos recurrentes. Los antígenos fetales inducen larga vida a las células Tregs FoxP3⁺ en los ratones, y la eliminación de estas células provoca la pérdida del feto. Durante el embarazo, los Tregs sistémicos y deciduales aumentan en las madres, y también son abundantes en el feto (2).

Los transposones se dividen en dos grandes clases: Los transposones de ADN y los retrotransposones (RT) de RNA. Los transposones de ADN son elementos genéticos que se pueden amplificar así mismos en el genoma, donde se replican mediante un mecanismo de cortar y pegar, mientras que los RT se replican utilizando un intermediario de ARN. Los RT se subdividen en RT de repetición terminal larga (LTR: long terminal repeat) y en RT no LTR. Los RT LTR son similares a los retrovirus en su estructura y mecanismo. Este tipo de RT (reciben varios nombres: LINEs, retrotransposones polyA o RT target-primed (TP), contienen cadenas cortas y adoptan la apariencia de un ARNm integrado. Los RT no LTR están presentes en la mayoría de los genomas eucariotas y continúan replicándose regularmente a lo largo de la vida del hospedador creando una fuente de mutaciones endógenas y de potencial genotóxico, a diferencia de los transposones de ADN. Aproximadamente más de 40 % del genoma humano está compuesto de RTs, mientras que los transposones del ADN representan únicamente el 2-3 % (16,35). Pero recuerden que nos legaron el RAG-1 (33,34).

Son elementos genéticos antiguos que han persistido en los genomas eucariotas durante cientos de millones de años, y son quizás más conocidos por su éxito multiplicándose en el genoma humano. Los RTs no LTR pueden

ser parasitados por elementos no autónomos (por ejemplo, elementos transponibles cortos (SINEs) (35).

Terminamos con otra frase de Medawar, “La tolerancia se consigue mediante la inmunosupresión materna y la inmadurez de los antígenos fetales”.

REFERENCIAS

1. Leatherwood C, Bernas BL. Drugs and Pregnancy. En: Hocber MC, Gravellese EM, Silman AJ, Smollen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. Philadelphia-PA: Elsevier; 2019.p.452-457.
2. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Chapter 14. Specialized immunity at epithelial barriers and immune privileged tissues cellular and molecular immunology. 9th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2018.p.299-324.
3. Murphy K, Weaver C. Chapter 15. Autoimmunity and Transplantation. En: Janeway' Immunobiology. 9th edition. New York: Garland Science; 2017.p.643-700.
4. Thellin O, Coumans B, Zorzi W, Igout A, Heinen E. Tolerance to the foeto-placental “graft”: Ten ways to support a child for nine months. *Cur Opinion Immunol*. 2000;12:731-737.
5. Ribatti D. Peter Brian Medawer and the discovery of acquired immunological tolerance. *Immunol Lett*. 2015;167:63-66.
6. Owen RD. Immunogenetic consequences of vascular anastomoses between bovine twins. *Science*. 1945;102:400-401.
7. Billingham RE, Brent L, Medawar PB. Actively acquired tolerance of foreign cells. *Nature*. 1953;172:603-606.
8. Rendell V, Bath NM, Brennan TV. Medawar's paradox and immune mechanisms of foeto-maternal tolerance. *OBM Transplant*. 2020;4:1-26.
9. Male V. Medawar and the immunological paradox of pregnancy: In context. *Oxford Open Immunology*. 2021;2(1):1-5.
10. Hoskin DW, Murgita RA. Specific maternal anti-fetal lymphoproliferative responses and their regulation by natural immunosuppressive factors. *Clin Exp Immunol*. 1989;76:262-267.
11. Colbern GT, Main EK. Immunology of the maternal-placental interface in normal pregnancy. *Semin Perinatol*. 1991;15(3):196-205.
12. Mor G, Abrahams JM. Immunology of Pregnancy (Chapter 6). In: Creasy RK, Resnick R, Iams JD, Lookwood CJ, Moore TR, Greene MF, editors. *Creasy & Resnick's. Maternal-Fetal Medicine Principles and Practice*. 7th edition. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2014.p.80-82.
13. Petraglia F, Florio P, Nappi C, Genazzani AR. Peptide signaling in human placenta and membranes: Autocrine, paracrine, and endocrine mechanisms. *Endocr Rev*. 1996;17(2):156-186.
14. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hofman BL, Casey BM, et al. Chapter 5, Implantation and Placental Development. *Williams Obstetrics*. 25th edition. New York: Ed. Mc Graw – Hill Education; 2018.p.80-110.
15. Collins S, Arulkumaran S, Hayes K, Jackson S, Impey L. *Oxford Handbook of Obstetrics and Gynecology*. 3rd edition. Oxford University Press; Normal Pregnancy. 2013;1:1-48.
16. Ferreira LMR, Meissner TB, Tiburgs T, Strominger JL. HLA-G: At the interface of maternal tolerance. *Trends Immunol*. 2017;38(4):272- 286.
17. Pazmany L. Mandelboim O, Valés-Gómez M, Davis DM, Reyburn HT, Strominger JL. Protection from natural killer cell-mediated lysis by HLA-G expression on target cells. *Science*. 1996;274:792-795.
18. Delves PJ, Martin SJ, Burton DR, Roitt IM. Chapter 15, Transplantation. In: *Roitt's Essential Immunology*. 13th edition. Oxford: John Wiley & Sons, Inc; 2017.p.435-457.
19. Cunningham FC, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hofman BL, Casey BM, et al. *Maternal Physiology Williams Obstetrics*. 25th edition. New York: McGraw Hill Education; 2018;4:49-78.
20. Rouas-Freiss N, Marchal RE, Kirszenbaum M, Dausset J, Carosella ED. The alpha1 domain of HLA-G1 and HLA-G2 inhibits cytotoxicity induced by natural killer cells: Is HLA-G the public ligand for natural killer cell inhibitory receptors? *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94:5249-5254.
21. Du MR, Guo PF, Piao HL, Wang SC, Sun C, Jin LP, et al. Embryonic trophoblasts induce decidual regulatory T cell differentiation and maternal-fetal tolerance through thymic stromal lymphopoietin instructing dendritic cells. *J Immunol*. 2014;192:1502-1511.
22. Rajagopalan S, Long EO. A human histocompatibility leukocyte antigen (HLA)-G-specific receptor expressed on all-natural killer cells. *J Exp Med*. 1999;189:1093-1100.
23. Mika KM, Li X, De Mayo FJ, Lynch VJ. An Ancient Fecundability – Associated – polymorphism creates a GATA 2 binding site in a distal enhancer of HLA-F. *Am J Human Genetics*. 2018;103:509-521.
24. Qiu Q, Yang M, Tsang BK, Gruslin A. Fas ligand expression by maternal decidual cells is negatively correlated with the abundance of leukocytes present

- at the maternal-fetal interface. *J Reprod Immunol.* 2005;65:121-132.
25. Hunt JS, Vassmer D, Ferguson TA, Miller L. Fas ligand is positioned in mouse uterus and placenta to prevent trafficking of activated leukocytes between the mother and the conceptus. *J Immunol.* 1997;158:4122-4128.
 26. Punt J, Stranford SA, Jones JA, Owen JA. Chapter 10: T-Cell Activation, Helper Subset Differentiation, and Memory Kuby Immunology. 8th edition. New York: W.H. Freeman; 2019.p.353-390.
 27. Blois SM, Ibarregui JM, Tometten M, Garcia M, Orsal AS, Cordo-Russo R, et al. A pivotal role for galectin-1 in fetomaternal tolerance. *Nat Med.* 2007;13(12):1450-1457.
 28. Barrientos G, Freitag N, Tirado-González I, Unverdobena L, Jeschke U, Thijssen VL, et al. Involvement of galectin-1 in reproduction: past, present and future. *Human Reprod Update.* 2014;20(2):175-193.
 29. Phillips TA, Ni J, Pan G, Ruben SM, Wei YF, Pace JL, et al. TRAIL (Apo-2L) and TRAIL Receptors in human placentas: Implications for immune privilege. *J Immunology.* 1999;162:6053-6059.
 30. Banadakoppa MI, Pennington K, Balakrishnan M, Yallampalli C. Complement inhibitor Crry expression in mouse placenta is essential for maintaining normal blood pressure and fetal growth. *Plos One.* 2020;15(8):1-14.
 31. Xu C, Mao D, Holers VM, Palanca B, Cheng AM, Molina H. A Critical role for murine complement regulator crry in fetomaternal tolerance. *Science.* 2000;287:498-501.
 32. Samstein RM, Josefowicz SZ, Arvey A, Treuting PM, Rudensky AY. Extrathymic generation of regulatory T cells in placental mammals mitigates maternal-fetal conflict. *Cell.* 2012;150:29-38.
 33. Murphy K, Weaver C. The generation of lymphocyte antigen receptors Janeway' immunobiology. 9th edition. New York: Garland Science, Taylor & Francis Group; 2017;5:205-247.
 34. Punt J, Stranford SA, Jones JA, Owen JA. The Organization and Expression of Lymphocyte Receptor Kuby Immunology. 8th edition. New York: W.H. Freeman; 2019;5:173-212.
 35. Han JS. Non-long terminal repeat (non-LTR) retrotransposons: mechanisms, recent developments, and unanswered questions. *Mob DNA.* 2010;12:1-15.