
Interações do sistema imune e sua relação com o risco de abortamento

Raquel Rodrigues dos Santos

<https://doi.org/10.69570/mp.978-65-84548-28-2.c12>

Resumo

O processo de fertilização *in vitro* busca reduzir insucessos gestacionais que são ocasionadas por múltiplos fatores externos (hábitos prejudiciais) e internos (sistema imune). O processo de implantação do embrião é mediado pela interação entre as células NK uterinas e os seus ligantes HLA presentes nas superfícies das células trofoblásticas. Os receptores KIR presentes nas células NK (*Natural Killer*) agem regulando a atividade citotóxica por meio de ligações específicas com moléculas HLA. As moléculas HLA geram um sinal inibitório que impede a atividade citotóxica das células NK e ativam processos de implantação do embrião. Procedimentos de fertilização *in vitro* demandam combinações KIR/HLA-C, a fim de determinar a quantidade de embriões a ser implantados, bem como na redução de insucessos gestacionais.

Palavras chaves: Abortamento. Fertilização *in vitro*. Ligantes HLA. Receptores KIR.

Abstract

The *in vitro* fertilization process seeks to reduce gestational failure that are caused by multiple external (substance abuse and obesity) and internal (immune system) factors. The process of embryo implantation is mediated by the interaction between uterine NK cells and their HLA ligands present on the surfaces of trophoblastic cells. The KIR receptors present on NK (Natural Killer) cells act by regulating cytotoxic activity through specific bonds with HLA molecules. HLA molecules generate an inhibitory signal that prevents the cytotoxic activity of NK cells and activates embryo implantation processes. *In vitro* fertilization procedures require KIR/HLA-C combinations in order to determine the number of embryos to be implanted, as well as to reduce gestational failure.

Keywords: Miscarriage. *In vitro* fertilization. HLA ligands. KIR receptors.

Muitos fatores externos e internos podem ocasionar em insucessos gestacionais, fatores externos como hábitos prejudiciais e fatores internos (idade paterna e materna, fatores hormonais, fatores genéticos e do sistema imune). A

fertilização *in vitro* (FIV), uma das técnicas mais avançada de reprodução assistida visa o favorecimento de uma gravidez de menores riscos buscando reduzir insucessos gestacionais.² Mas como ocorre essa técnica de fertilização *in vitro*? A fertilização *in vitro* ocorre em muitas etapas, mas basicamente as células do ovário são fecundadas pelo espermatozoide fora do corpo e posteriormente o embrião é colocado no útero da mulher.

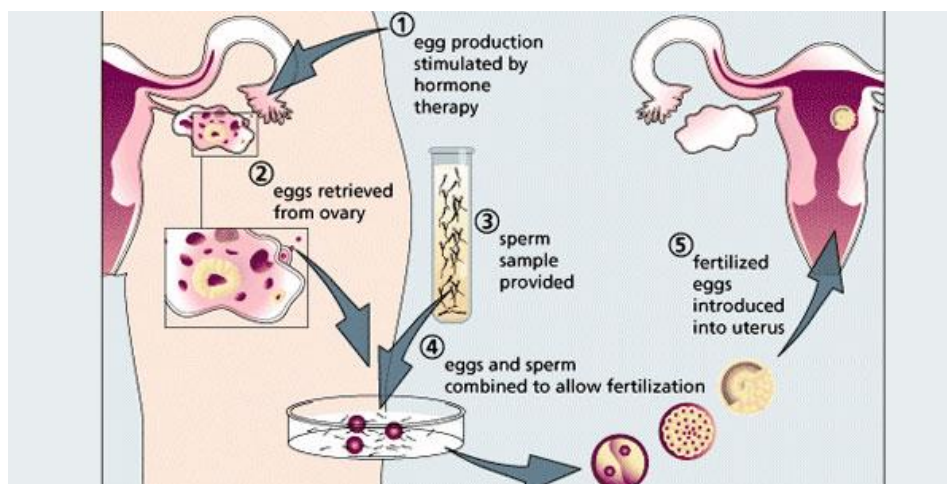


Figura 1. Etapas do processo de *fertilização in vitro*. Fonte: BioTexCom (<https://biotexcom.com.br/etapas-processo-de-fertilizacao-vitro/>)

Muitos distúrbios da gravidez são atribuídos a não regulação da invasão do trofoblasto (conjunto de células que envolve o embrião) no revestimento uterino, o que pode ocasionar erros no processo de implantação do embrião no endométrio.⁹ O processo de implantação do embrião no útero se dá por meio de interações com o endométrio e falhas nessa etapa podem estar relacionadas com o sistema imunológico. Com o objetivo de desenvolver uma tolerância materno-fetal e permitir a implantação, a formação placentária e o desenvolvimento do feto, as células do sistema imune agem desencadeando um processo de inibição da resposta imune.² As células do sistema imunológico responsáveis por essa resposta são as células NK (*Natural Killer*) que são células importantes da imunidade inata, apresentando atividade citotóxica, ou seja, promovendo a morte de células alvo que foram infectadas, fundamental para a defesa do organismo. Durante a fase secretora do ciclo menstrual há um aumento na quantidade de células NK uterinas que são capazes de liberar citocinas imunorregulatórias que inibem sua atividade citotóxica e ativam a via

de resposta celular tipo Th2, essencial para a implantação do embrião, regulação da invasão do trofoblasto no endométrio e a placentação.⁴

As células NK promovem o reconhecimento das células alvos por meio da presença de múltiplos receptores em sua superfície celular, como os receptores KIR (*Killer-cell Immunoglobulin-like Receptors*). Dessa forma, a sua atividade citotóxica é regulada pela liberação de citocinas imunorregulatórias e pela ligação dos receptores KIR às moléculas específicas nas células alvo, os ligantes HLA.⁸ As células trofoblásticas apresentam moléculas específicas do sistema imune, como HLA-C, HLA-G, e HLA-E, que constituem um potencial para não rejeitar, mas sim tolerar a interação materno-fetal.¹¹

As moléculas HLA expressas na superfície são reconhecidas pelos receptores KIR, gerando um sinal inibitório e prevenindo a destruição celular. Em contrapartida, quando a expressão das moléculas HLA diminui, ocorre ativação, tornando as células suscetíveis à ação citotóxica das células NK.^{5,11} Os receptores KIR responsáveis por gerar sinais ativadores ou inibidores coordenam as funções de regulação da invasão do trofoblasto e placentação das células NK. O equilíbrio dos sinais gerados pelos receptores ativadores que se ligam a ligantes na superfície da célula alvo desencadeiam a ativação da resposta das células NK, contudo, a fim de se alterar o equilíbrio em favor da inibição, a expressão dos receptores KIR inibitórios é induzida nessas células.⁷ Portanto, as funções das NK se baseiam tanto no reconhecimento da expressão das moléculas HLA nas células alvos quanto no equilíbrio dos sinais ativadores e inibidores mediado pelos receptores KIR.¹¹

Antes de explicar como ocorre a interação KIR-HLA e qual sua relação com o risco de abortamento é necessário entender o que são esses receptores KIR e essas moléculas HLA. Os receptores KIR são compostos por uma família multigênica, compreendendo 15 genes (*KIR2DL1*, *KIR2DL2*, *KIR2DL3*, *KIR2DL4*, *KIR2DL5A*, *KIR2DL5B*, *KIR2DS1*, *KIR2DS2*, *KIR2DS3*, *KIR2DS4*, *KIR2DS5*, *KIR3DL1*, *KIR3DL2*, *KIR3DL3* e *KIR3DS1*) e dois pseudogenes (*KIR2DP1* e *KIR3DP1*).¹³ Cada gene *KIR* pode possuir de quatro a nove éxons¹⁵ que são altamente polimórficos. A nomenclatura dos receptores KIR é baseado em sua estrutura proteica (Figura 2) de acordo com o número de seus domínios extracelulares do tipo imunoglobulina (2D e 3D) e o comprimento de sua cauda

citoplasmática, sendo S (*short*) para cauda curta e L (*long*) para cauda longa.³ Os receptores ativadores são aqueles que possuem cauda curta (3DS1, 2DS1-5) e de inibição possuem cauda longa (3DL1-3, 2DL1-3 e 2DL5). A exceção é o receptor KIR2DL4, que pode ser ativador ou inibidor das células NK.¹⁶ A presença da cauda citoplasmática curta que não possui o motivo de inibição ITIM (Imuno receptor com motivo de inibição baseado em tirosina) confere um fenótipo ativador.

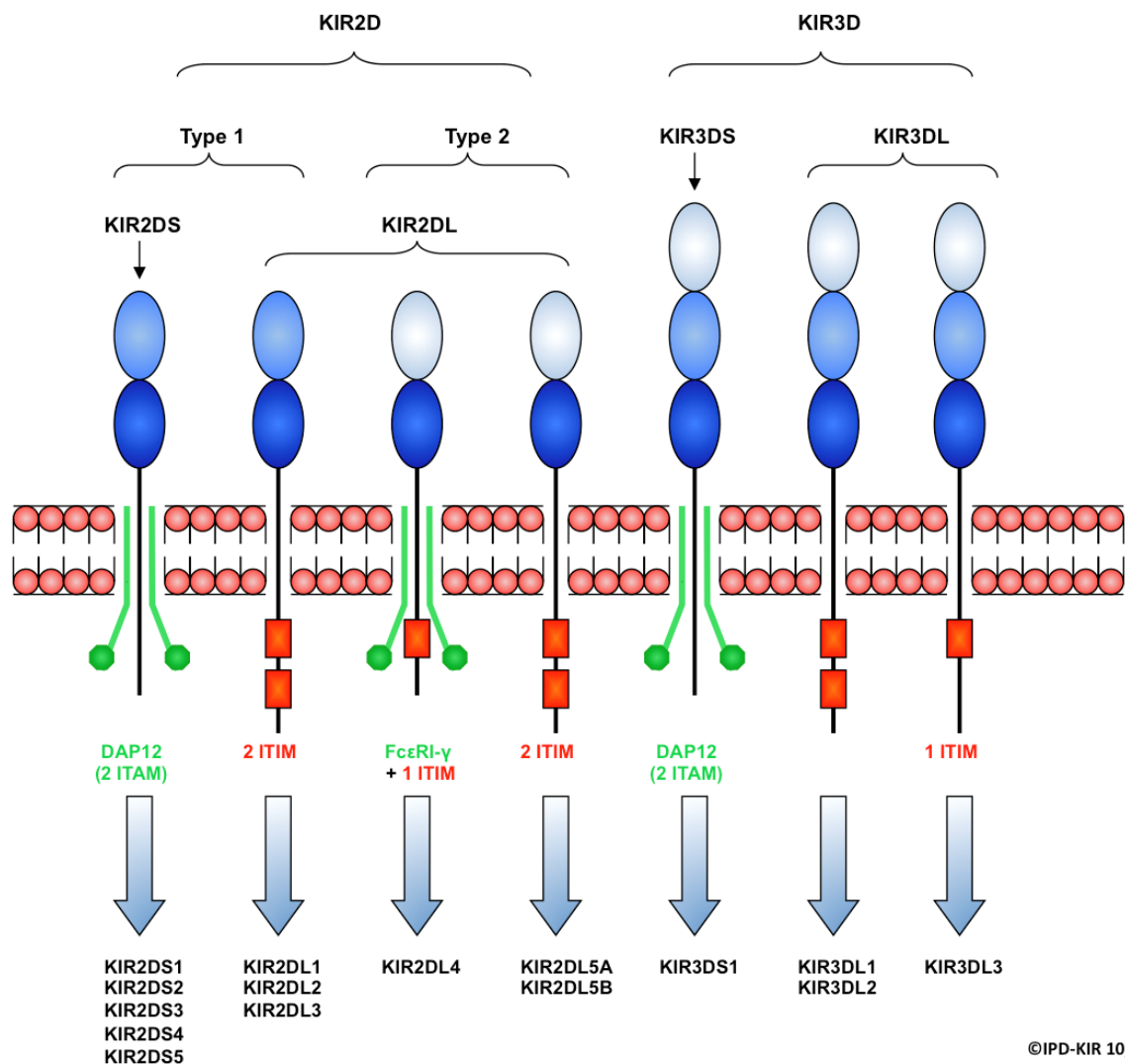


Figura 2. Estrutura proteica dos receptores *KIR*. Características estruturais das moléculas *KIR* de 2 e 3 domínios. Motivos de inibição (ITIM) mostrados em vermelho e motivos de ativação (ITAM) mostrados em verde. Fonte: *IPD-KIR Database* (<https://www.ebi.ac.uk/ipd/kir/about/>).

Cada indivíduo herda um conjunto de genes *KIR* que é altamente variável em relação às combinações e à quantidade de receptores presentes nas células NK.¹⁴ Recombinações, mutações e duplicações no gene ancestral dos receptores KIR induziram uma diversidade gênica, na qual vários genes *KIR* herdados em blocos formam haplótipos, sendo os haplótipos A e Bx os mais comuns.¹² O haplótipo A apresenta como característica uma maior expressão de receptores inibidores, com a presença de *KIR2DS4*; e o *KIR2DL4* com sinal ativador.⁶ O haplótipo Bx possui várias combinações de genes ativadores e inibidores,¹² sendo os de ativação *KIR2DS1*, *KIR2DS2*, *KIR2DS3*, *KIR2DS5* e *KIR3DS1* e os de inibição *KIR2DL5*, *KIR2DL1*, *KIR2DL2*, *KIR2DL3* e *KIR3DL1*.⁶ Os genes *KIR2DL4*, *KIR3DL2* e *KIR3DL3* configuram-se como genes *framework*, presente em ambos haplótipos, como demonstrado abaixo:

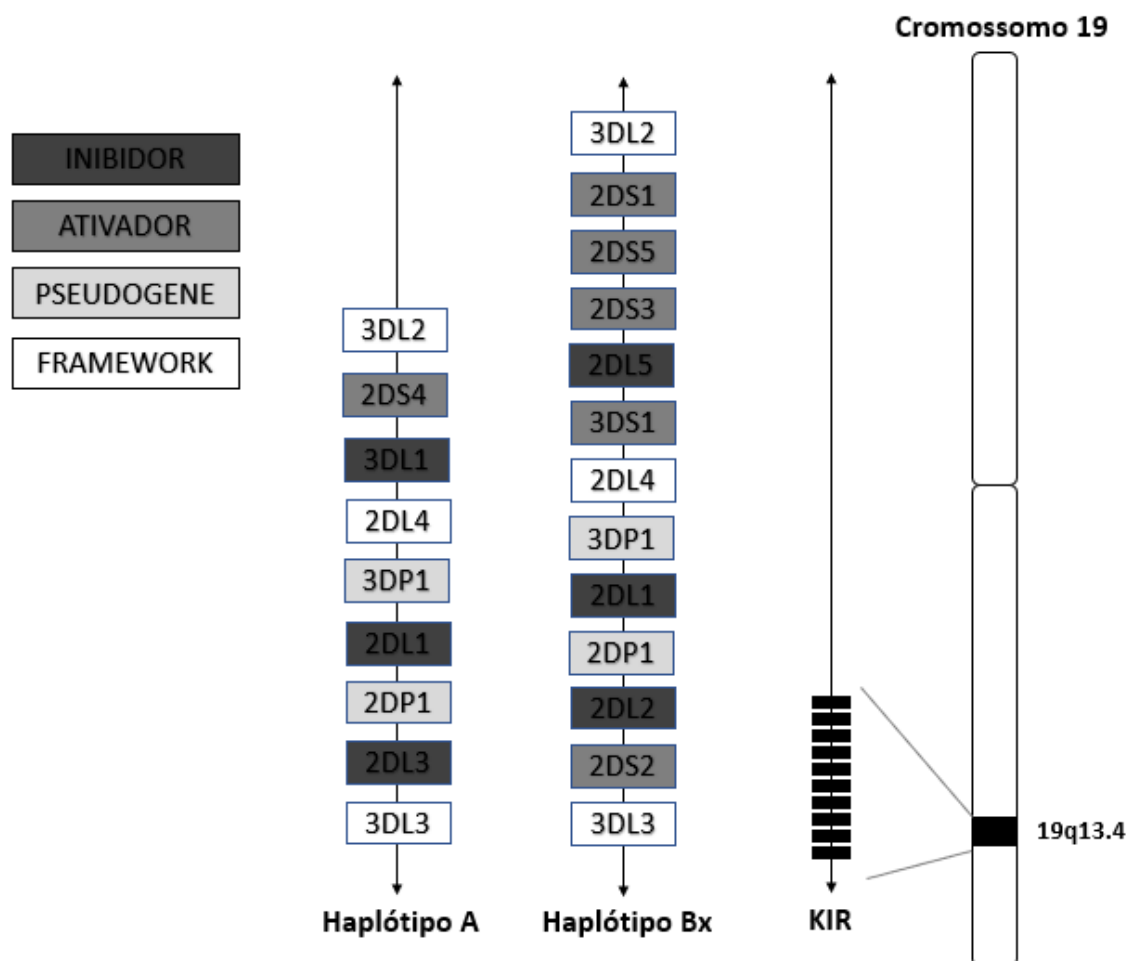


Figura 3. Cluster do gene *KIR*. Diversidade gênica dos haplótipos A e Bx.

Fonte: Próprio autor.

Para a ocorrência da gestação, as células NK uterinas devem interagir com as células trofoblásticas por meio de receptores presentes em sua superfície, as moléculas HLA (*Human Leukocyte Antigen*) classe I, sendo as proteínas HLA-C as mais importantes para interação.⁴ As moléculas HLA de classe I são proteínas que apresentam duas cadeias polipeptídica ligadas não-covalentemente, uma cadeia α de 44-47 KDa (cadeia pesada) e uma subunidade nomeada de $\beta 2$ microglobulina ($\beta 2m$). Os segmentos da cadeia α , $\alpha 1$ e $\alpha 2$ interagem formando a estrutura de folha β -pregueada antiparalela de oito alças e duas alças paralelas de α -hélice constituindo, desse forma, a fenda de ligação do peptídeo.¹

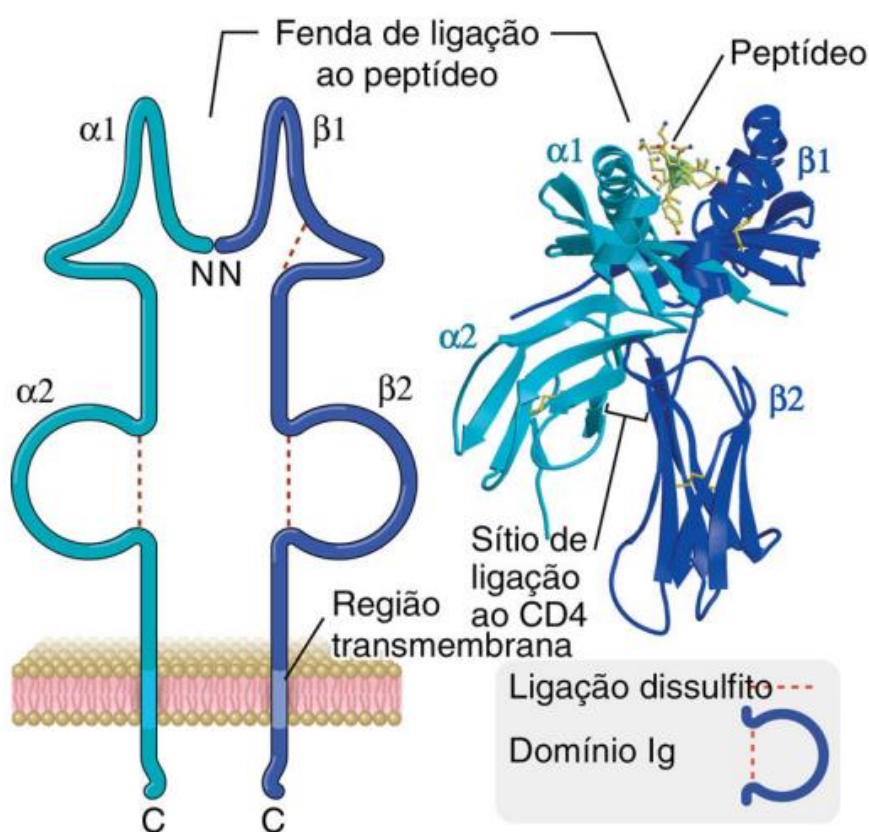


Figura 4. Estrutura da molécula HLA-C (HLA de classe I). Indicação da fenda de ligação, cadeias α e $\beta 2$ microglobulina ($\beta 2m$). Fonte: Abbas et al., 2019.

A cadeia α da molécula HLA-C de classe I é composto por oito éxons, sendo o éxon 2 o responsável por codificar o domínio $\alpha 1$ da molécula HLA. O gene *HLA-C* pode ser dividido em dois grupos, (HLA-C1 e HLA-C2), que diferem entre si pelos aminoácidos encontrados nas posições 77 e 80 no domínio $\alpha 1$. O

grupo C1 é caracterizado pela presença dos aminoácidos serina e asparagina nas posições 77 e 80, respectivamente (Ser77/Asn80), sendo reconhecido pelos receptores inibidores (KIR2DL2; KIR2DL3), já o grupo C2 é caracterizado pela presença de uma asparagina e lisina nas posições 77 e 80, respectivamente (Asn77/Lys80) que são reconhecidos por KIR2DL1 (inibidor) e KIR2DS1 (ativador).¹¹

Sabendo agora o que são os receptores KIR e seus ligantes HLA, podemos entender como a interação entre eles pode acarretar em insucessos gestacionais e por que isso é importante na fertilização assistida. O embrião herda dois haplótipos, um do pai e um da mãe podendo ser C1C1, C1C2 ou C2C2, ambos interagem com os receptores KIR materno, porém o C2 possui maior afinidade de ligação.^{2,4} O haplótipo *KIR* A com a presença de genes inibitórios ao ser estimulado pelas moléculas do grupo C2, bloqueia a ação das NK, o que é crucial para invasão correta do trofoblasto e para a proteção contra problemas obstétricos, como demonstra a tabela abaixo.⁴

Tabela 1. Demonstrando os riscos de abortamento.

Haplótipo KIR	HLA-C grupo	Risco de abortamento
AA	C1/C1	NÃO
AA	C1/C2	SIM
	C2/C2	
Bx	C1/C2	NÃO
	C2/C2	
Bx	C1/C1	NÃO

Na fertilização assistida (FIV), são transferidos normalmente dois embriões, havendo simultaneamente a presença de mais de um HLA-C “não-próprio” para a receptora. Assim, em mulheres que apresentem *KIR* haplótipo A, a transferência de mais de um embrião aumenta a chance de apresentarem HLA-C2 paterno, o que eleva o risco de complicações obstétricas.⁹

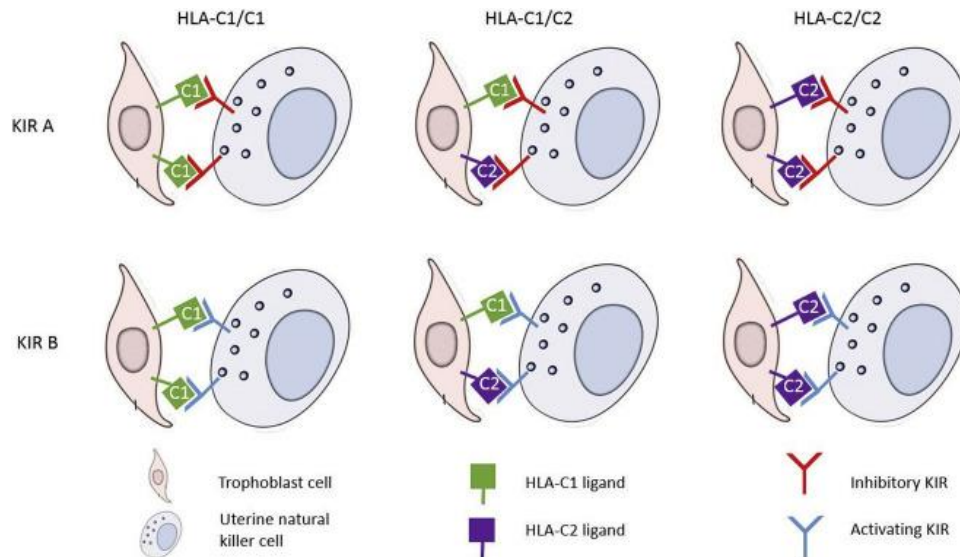


Figura 5. Possíveis combinações entre os ligantes HLA-C do trofoblasto com os receptores KIR das células NK uterinas. Fonte: Morin. KIR haplotype, HLA ligands, and loss risk. *Fertil Steril*, 2016.

Por isso, determinar o haplótipo *KIR* materno e o grupo HLA-C paterno é de extrema importância em procedimentos de reprodução assistida, a fim de definir a quantidade de embriões a ser implantado, bem como evitar complicações na gestação. ²

1. Referências

1. ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; Pillai, S. *Imunologia celular e molecular*. 9. ed Rio de Janeiro, **Elsevier**, p. 138-141, 2019.
2. ANDRADE, S. **Interação KIR – HLA-C e sua relação com o abortamento de repetição**. Disponível em: <<https://drasofiaandrade.com.br/tratamentos/interacao-kir-hla-c-e-sua-relacao-com-o-abortamento-de-repeticao-ou-falha-de-implantacao-na-fertilizacao-in-vitro/>>. Acesso em: 08 ago. 2024.
3. BASHIROVA, A. A.; MARTIN, M. P.; MCVICAR, D. W.; CARRINGTON, M. The killer immunoglobulin-like receptor gene cluster: Tuning the genome for defense. **Annual Review of Genomics and Human Genetics**, v. 7, p. 277–300, 2006.
4. CAMBIAGHI, A.; LEÃO, R. **KIR – HLA- C nos tratamentos de fertilização assistida | IPGO**. Disponível em: <<https://ipgo.com.br/kir-hla-c-nos-tratamentos-de-fertilizacao-assistida/>>. Acesso em: 16 jun. 2022.

5. COICO, R.; SUNSHINE, G. **Imunologia**. 6ª Edição. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan Ltda, 2010.
6. COLUCCI F. The role of *KIR* and HLA interactions in pregnancy complications. **Immunogenetics**. n. 69, p. 557-565, 2017.
7. FARAG SS, FEHNIGER TA, RUGGERI L, VELARDI A, CALIGIURI MA. Natural killer cell receptors: new biology and insights into the graft-versusleukemia effect. **Blood**. v.100, n. 6, p. 1935-47, 2002.
8. FRAGA, I. Associação dos genes KIR2DL2/KIR2DL3 e alelos de HLA-C do grupo 1 com a mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia espástica tropical (**HAM/TSP**). Orientador: Profª. Drª. Maria Fernanda Rios Grass. 2014. 74f. **Dissertação (Mestrado) - Curso de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa, Fundação Oswaldo Cruz, Centro de pesquisas Gonçalo Moniz, Bahia, 2014.** Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/.pdf>>. Acesso em: 9 jul. 2024.
9. HIBY, S. E.; APPS, R.; SHARKEY, A. M.; et al. Maternal activating KIRs protect against human reproductive failure mediated by fetal HLA-C2. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 120, n. 11, p. 4102–4110, 2010.
10. HUNTER H, HAMMER A, DOHR G, HUNT JS: HLA expression at the maternal-fetal interface. **Dev Immunol**, v.6, p. 197- 204, 1998.
11. JOBIM, M.; JOBIM, L. F. J. Natural killer cells and immune surveillance. **Jornal de Pediatria**, v. 84, n. 4 SUPPL., p. 58–67, 2008.
12. MARTIN, M. P.; CARRINGTON, M. *KIR* Locus Polymorphisms. **Methods in Molecular Biology**, v. 415, p. 49-64, 2008.
13. RAJALINGAM, R. Overview of the killer cell immunoglobulin-like receptor system. **Meth. Mol. Biol.**, v. 882, p. 391-414, 2012.
14. UHRBERG M. Shaping the human NK cell repertoire: an epigenetic glance at *KIR* gene regulation. **Mol Immunol**. v. 42, n.4. p. 471-5, 2005.
15. UHRBERG, M., N. M. VALIANTE, B. P. SHUM, H. G. SHILLING, K. LIENERT-WEIDENBACH, B. CORLISS, D. TYAN, L. L. LANIER, and P. PARHAM. Human diversity in killer cell inhibitory receptor genes. **Immunity** n. 7, p. 753–763, 1997.
16. WILSON, M. J. et al. Plasticity in the organization and sequences of human *KIR/ILT* gene families. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 97, n. 9, p. 4778-4783, apr 25, 2000.

Autores

Raquel Rodrigues dos Santos

Pós-Graduação em Ciências Biológicas, Universidade Estadual de Maringá