

**CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO**

**Curso de Biomedicina**

**Bárbara Hauany Parra Netto de Melo**

**MECANISMOS IMUNOLÓGICOS QUE GARANTEM A TOLERÂNCIA MATERNO  
FETAL: ESTAMOS CHEGANDO AO FIM DO MISTÉRIO?**

**São Paulo**

**2023**

**Bárbara Hauany Parra Netto de Melo**

**MECANISMOS IMUNOLÓGICOS QUE GARANTEM A TOLERÂNCIA MATERNO  
FETAL: ESTAMOS CHEGANDO AO FIM DO MISTÉRIO?**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao curso de Biomedicina do  
Centro Universitário São Camilo, orientado  
pelo Prof. Mauro Fantini Nogueira Martins,  
como requisito parcial para obtenção do  
título de Biomedicina.

**São Paulo**

**2023**

**Ficha catalográfica elaborada pelas Bibliotecas São Camilo**

Melo, Bárbara Hauany Parra Netto de

Mecanismos imunológicos que garantem a tolerância materno fetal: estamos chegando ao fim do mistério? / Bárbara Hauany Parra Netto de Melo. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2023.

30 p.

Orientação de Mauro Fantini Nogueira Martins.

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação), Centro Universitário São Camilo, 2023.

1. Equilíbrio Th1-Th2 2. Feto 3. Gravidez 4. Proteína ligante fas 5. Sistema imunitário 6. Tolerância imunológica I. Martins, Mauro Fantini Nogueira II. Centro Universitário São Camilo III. Título

CDD: 616.079

**Bárbara Hauany Parra Netto de Melo**

**MECANISMOS IMUNOLÓGICOS QUE GARANTEM A TOLERÂNCIA MATERNO  
FETAL: ESTAMOS CHEGANDO AO FIM DO MISTÉRIO?**

---

**Prof. Mauro Fantini Nogueira Martins**

---

**Prof. Mauro Fantini Nogueira Martins**

## RESUMO

A Imunidade uterina vem sendo muito estudada e pesquisada pois há uma grande premissa que o feto se comporta como um transplante no ventre materno. Parte da sua informação genética provêm do pai o que provocaria uma rejeição vinda da mãe. O Sistema Imunológico, para a própria sobrevivência humana, possui um mecanismo denominado tolerância imunológica o que permite que o feto consiga sobreviver sem danos durante os nove meses de gestação, mas para isso os processos imunológicos envolvidos no desenvolvimento humano são fundamentais para a evolução saudável da gravidez. Nesta revisão bibliográfica livre com o objetivo de elucidar a capacidade do sistema imunológico de reconhecer o feto como um corpo estranho e ainda assim permitir que ele se desenvolva vimos que o balanço adequado de TH1 e TH2 influencia no sucesso gestacional, pois a imunidade Th2 reprime o desenvolvimento das imunidades Th1 e Th17 e a imunidade Th1 é caracterizada pelas respostas imuno-inflamatórias, tornando-a dominante durante o período de peri-implantação. Os principais resultados mostraram que a imunidade Th1 quando “controlada” beneficia os trofoblastos invasores ao invés de causar danos e os mecanismos que medeiam a evasão imune fetal que atribui a expressão placentária do ligante Fas (FasL, CD95L) ao privilégio imunológico sendo fundamentais juntamente com o equilíbrio adequado entre as células Treg/Th17. Logo, através da literatura pudemos elucidar que o desenvolvimento saudável da gestação depende de inúmeros mecanismos imunológicos trabalhando de forma homeostática.

**Palavras-chave:** Sistema imunológico; Gravidez; Tolerância imunológica; Feto; Transplante; Th17; Treg; Balanço TH1 e TH2; Ligante Fas.

## ABSTRACT

Uterine Immunity has been extensively studied and researched because there is a great premise that the fetus behaves like a transplant in the mother's womb. Part of your genetic information comes from the father, which would cause rejection from the mother. The Immune System, for human survival itself, has a mechanism called immunological tolerance which allows the fetus to survive without damage during the nine months of gestation, but for this the immunological processes involved in human development are fundamental for the healthy evolution of the pregnancy. In this free bibliographic review with the objective of elucidating the ability of the immune system to recognize the fetus as a foreign body and still allow it to develop, we also saw that the adequate balance of TH1 and TH2 influences gestational success, since Th2 immunity represses the development of Th1 and Th17 immunities and Th1 immunity is characterized by immune-inflammatory responses, making it dominant during the peri-implantation period. The main results showed that Th1 immunity when "controlled" benefits the invading trophoblasts instead of causing damage and the mechanisms that mediate fetal immune evasion, which attributes placental expression of the Fas ligand (FasL, CD95L) to immune privilege, are fundamental along with the proper balance between Treg/Th17 cells. Therefore, through the literature we could elucidate that the healthy development of pregnancy depends on numerous immunological mechanisms working in a homeostatic way.

**Keywords:** Immune system; Pregnancy; Immune tolerance; Fetus; Transplant; Th17; Treg; TH1 and TH2 balance; Fas ligand.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

**APCs** Células apresentadoras de antígenos

**DC** Células dendríticas

**IDO** indolamina 2,3-dioxigenase

**IFN- $\gamma$**  Interferon Gama

**IgA** Imunoglobulina A

**IL** Interleucina

**MHC** Complexo de Histocompatibilidade

**NK** Células Natural Killer

**TGF- $\beta$**  Fator de Crescimento Transformador Beta

**Th** Célula T helper

**TNF-  $\alpha$**  Fator de Necrose Tumoral Alfa

**Treg** Células T reguladoras

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>7</b>
<b>2. OBJETIVO .....</b>	<b>9</b>
<b>3. DESENVOLVIMENTO .....</b>	<b>10</b>
3.1 IMUNOLOGIA DE PRODUÇÃO .....	10
3.2 FECUNDAÇÃO.....	10
3.3 PLACENTA .....	11
3.4 CÉLULAS RELEVANTES NO DESENVOLVIMENTO DA PLACENTA.....	13
3.5 PAPEL DO SISTEMA IMUNOLÓGICO NA IMPLANTAÇÃO DO EMBRIÃO E OS TIPOS DE RESPOSTA IMUNE MATERNA.....	13
3.6 BALANÇO ADEQUADO DE TH1 E TH2.....	15
3.7 CÉLULAS TREGS NA MANUTENÇÃO DA TOLERÂNCIA E O EQUILIBRIO FUNDAMENTAL COM AS CÉLULAS TH17.....	17
3.8 A AÇÃO DO PLASMA SEMINAL E RECEPTIVIDADE À IMPLANTAÇÃO.....	19
3.9 MECANISMOS QUE MEDEIAM A EVASÃO IMUNE FETAL .....	21
<b>4. CONCLUSÃO .....</b>	<b>24</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>26</b>



## 1 – INTRODUÇÃO

Os processos imunológicos envolvidos no desenvolvimento humano são fundamentais para a evolução saudável da gravidez pois a forma como o sistema imunológico é modulado permitindo a ação dos sistemas inatos e adaptativos nos ajuda a compreender a sobrevivência do feto. Em 1940 Peter Medawar reconheceu o verdadeiro paradoxo imunológico que existe entre uma mulher grávida e o seu feto antígenicamente estranho, citando: “O problema imunológico da gravidez pode ser formulado da seguinte maneira: como é que uma mãe grávida consegue conceber e nutrir dentro de si própria, por várias semanas ou meses um feto que é um corpo estranho antígenicamente” (APUD NUNO,2014). Agentes patogênicos e células anormais ou tumorais são considerados agentes estranhos ou “non-self”, com antígenos não reconhecidos como próprios, cuja função fundamental do sistema imunológico é reconhecer e eliminar (MANYONDA, 2006). Este mecanismo levanta um grande enigma no que respeita à gravidez humana: o feto é essencialmente “non-self” porque parte da sua informação genética provém do pai, no entanto, não é reconhecido como sendo anômalo, mas sim recebido e “protegido” durante 9 meses (MANYONDA, 2006).

Segundo a Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva, abortos de repetição afetam de 2% a 5% das mulheres em idade fértil e geralmente ocorrem antes da 20ª semana de gravidez (CONTE JULIANA, 2021) e segundo a pesquisa brasileira, na grande maioria das vezes (mais de 85%), o problema ocorre por uma falha do sistema imunológico em se adaptar à gravidez (BARINI RICARDO, 2022). Apesar de ser um problema que afeta muitas mulheres, não é considerado uma doença, mas é importante criar condições para que, desde o coito até a fertilização e implantação do blastocisto, o feto não seja naturalmente rejeitado pela mãe (RABINOVICH, 2004).

A aceitação materna do feto resulta em seu isolamento num ambiente semipermeável (placenta). Deste modo, a resposta imune materna é modulada, e depende de diversos fatores como o equilíbrio adequado entre as células Treg/Th17 (MUYAYALO KP, 2020), Participação das células Natural Killer uterinas (GIL MOR, 2006), regulação imunológica das artérias espiraladas uterinas (CAVALLI RICARDO

2009), deposição de proteínas do sistema complemento (XU ET AL., 2000), balanço adequado de TH1 e TH2 (WANG W, ET AL., 2020), exposição ao sêmen (GIL MOR, 2006), mecanismos que medeiam a evasão imune fetal que atribui a expressão placentária do ligante Fas (FasL, CD95L) ao privilégio imunológico (STRASZEWSK ET AL., 2005, BOEDDEKER ET AL., 2015), entre outros, são fundamentais para a implantação fetal saudável e o desenvolvimento da gravidez. Entretanto o verdadeiro peso de cada participante do processo ainda não é claro, embora muitos estudos venham sendo realizados nos últimos anos.

Neste estudo, abordaremos o papel do sistema imunológico na implantação do embrião, os tipos de resposta imune materna, as células relevantes no desenvolvimento da placenta e o papel das células Treg na manutenção da tolerância, de forma a elucidar a capacidade do sistema imunológico de reconhecer e aceitar o feto mesmo sendo um corpo estranho.

## **2- OBJETIVO**

Este trabalho de Conclusão de Curso, tem como objetivo elucidar a capacidade do sistema imunológico de reconhecer o embrião como um corpo estranho e ainda assim permitir que ele se desenvolva.

### 3- DESENVOLVIMENTO

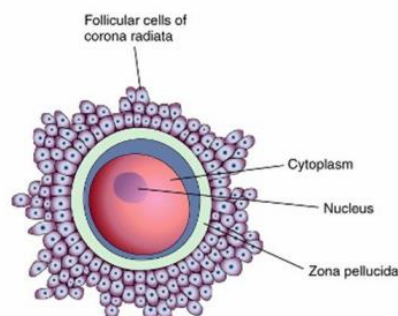
#### Imunologia na reprodução

A imunologia na reprodução nasceu a partir da imunologia dos transplantes onde se partia do princípio de que o feto era um transplante e se submetia a rejeição. Desde o início da gravidez, o sistema imunológico materno, através dos linfócitos T, B e células natural killer, desencadeia uma resposta imune humoral e celular, produzindo imunorreguladores que determinam o futuro da gestação (SILVA CRISTIANE 2007).

#### Fecundação

Desde o primeiro contato do espermatozoide com a mucosa vaginal observam-se os primeiros sinais de resposta imune. Ocorre à comunicação de linfócitos presentes na superfície da mucosa, com outros, encontrados no espaço subepitelial (SOUZA, VOLTARELLI, FERRIANI, 1997). Logo, os espermatozoides devem penetrar o colo do útero e seguir até a tuba uterina. Nesse local, devem encontrar um oócito, o qual é liberado no processo de oocitação. Ao encontrar o oócito, o espermatozoide deve atravessar suas camadas (Fig.1). Primeiro, ele penetra uma camada chamada de coroa radiada e, em seguida, atravessa a zona pelúcida. Ocorre, então, a fusão da membrana plasmática do oócito com a do espermatozoide. Após sua entrada no oócito, os núcleos dos dois gametas fundem-se (SOUZA, VOLTARELLI, FERRIANI, 1997).

Fig. 1 camadas que o espermatozoide deve atravessar no oócito.

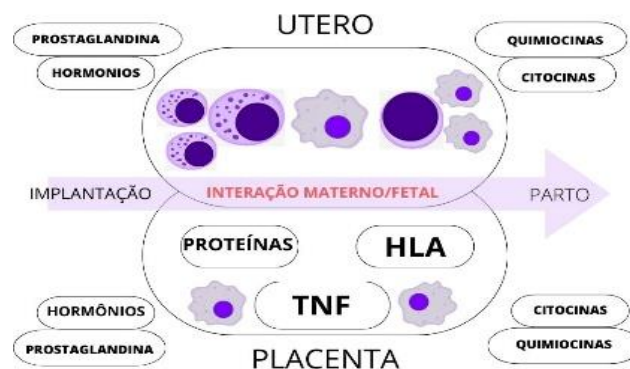


FONTE: Embriologia clínica / Keith L. Moore, 10. ed – 2016.

Após a implantação há inúmeras alterações hormonais que se mantêm ao longo de toda gravidez, elas atuam como imunomoduladoras, regulando negativamente, e ao nível local, o sistema imune materno, condicionando o ambiente ao blastocisto (Fig. 2). Por outro lado, a exposição prolongada aos antígenos paternos presentes no fluido seminal também aumenta a tolerância para o embrião aloantigênico, protegendo-o de uma rejeição e facilitando a implantação (SAFTLAS ET AL., 2014).

Após o coito, a distribuição dos leucócitos mononucleares no interior do epitélio cervical também se altera, o que sugere uma adaptação imune ao fluído seminal; este, através de alguns dos seus componentes com a citocina TGF- $\beta$  e prostaglandina e é capaz de promover a imunossupressão da mucosa reprodutora feminina (PRAKASH ET AL., 2003).

Fig. 2 – Múltiplos mecanismos responsáveis pela tolerância materno/fetal.



Depois da implantação do blastocisto um conjunto de mecanismos de regulação, começam a atuar no desenvolvimento da placenta (Fig.2), de modo a permitir, a gravidez com êxito.

## Placenta

O sinciciotrofoblasto é a membrana diretamente exposta ao sangue materno e seus efetores imunológicos (BARINI, ET AL.,2006). Ele possui antígenos em sua superfície que se ligam aos anticorpos maternos a fim de camuflar o feto. O desenvolvimento da placenta depende da função secretora de determinadas moléculas produzidas pelo sinciciotrofoblasto, parte da placenta de origem embrionária, como também de células imunitárias uterinas que se encontram na

decídua (BARINI, ET AL.,2006). Medawar sugeriu que a placenta e o sistema imune inato possuem papéis fundamentais na sobrevivência do feto (BILLINGTON, 2003).

As células do sistema imunitário presentes na decídua são, essencialmente, linfócitos T, NK, macrófagos e células dendríticas e a interação entre o sinciciotrofoblasto e estas células maternas têm um grande impacto no resultado da gravidez.

Nas células presentes na decídua, os linfócitos T reguladores são os mediadores essenciais na adaptação materna durante e após a implantação do embrião. Uma deficiência nos linfócitos T reguladores pode provocar infertilidade, aborto e pré-eclâmpsia (Robertson et al., 2013).

A atividade insuficiente dos linfócitos T reguladores resulta numa falência da implantação ou redução da função placentária e crescimento fetal (ROBERTSON ET AL., 2013). O conhecimento e tratamento de doenças naturais de uma gravidez, que se pensa terem uma base imunológica, (aborto, pré-eclâmpsia etc.) pode trazer benefícios em outras áreas como a transplantação de órgãos; a mimetização do mecanismo materno-fetal permitiria criar o transplante perfeito impedindo a rejeição do mesmo (MANYONDA, 2006). Em 1940, Peter Medawar reconheceu o verdadeiro paradoxo imunológico que existe entre uma mulher grávida e o seu feto antígenicamente estranho, citando: “O problema imunológico da gravidez pode ser formulado da seguinte maneira: como é que uma mãe grávida consegue conceber e nutrir dentro de si própria, por várias semanas ou meses um feto que é um corpo estranho antígenicamente.”

No decorrer dos anos 40 e 50 Medawar sugeriu algumas possibilidades, considerando que a mãe e o feto estão anatomicamente separados, uma importante característica da interação materno fetal é de que os dois sistemas circulatórios estão separados durante o período gestacional sendo ao nível da placenta e das membranas fetais que ocorre contacto entre o feto e a mãe (MEDAWAR, 1957).

A placenta fornece uma barreira exterior de sinciciotrofoblasto contínuo e impenetrável que coexiste com uma variedade de formas trofoblástica biológicas situadas em diferentes localizações dentro do útero gestacional. A interação materno-

fetal em sítios de implementação não placentais consiste na mais afastada membrana extraembrionária fetal sendo de natureza trofoblástica (NOSSAL, 2000).

O verdadeiro enxerto alográfico fetal da gravidez é o sincíotrofoblasto e as membranas extraembrionárias, ambas tendo contato celular direto com o ambiente uterino materno. Estes constituem os elementos definitivos para que ocorra a separação anatômica entre a mãe e o feto identificado por Medawar como a característica mais importante do processo (MEDAWAR, 1957; BILLINGTON, 2003; GIL MOR, 2006).

### **Células relevantes no desenvolvimento da placenta**

A tolerância imune materna aos aloantígenos paternos expressos pelo feto é uma pré-condição para uma gravidez bem-sucedida. Isto ocorre apesar da exposição ao sistema imune materno de um tecido fetal potencialmente imunogênico (GIL MOR, 2006). O endométrio forma a interface mãe/placenta e apresenta contato direto com as células e tecidos fetais durante a gravidez.

Nesta região, existe uma grande quantidade de linfócitos, e seria de se esperar que o feto, que representa o equivalente a um aloenxerto (pois expressa também antígenos herdados de origem paterna) sofresse rejeição (ROUAS ET AL., 1997; SZEREDAY ETAL., 2003)

### **Papel do sistema imunológico na implantação do embrião e os tipos de resposta imune materna.**

O sistema imunitário de acordo com a sua atuação face aos antígenos, elimina-os, ou não do organismo, podendo ser dividido em: Sistema imunitário inato e Sistema imunitário adaptativo. A imunidade inata tem uma função pouco específica sendo mais de prevenção contra a entrada de agentes patogênicos no organismo. Como é uma resposta imunológica indiferenciada a sua ação não necessita de exposição prévia a agentes patogênicos. Um caso prático é o dos macrófagos e granulócitos que atacam os microrganismos no sítio de entrada, fagocitando-os (NOSSAL, 2000).

As células do sistema inato após fagocitose, apresentam os antígenos às células do sistema adaptativo de modo a provocar uma reação imunitária. Este tipo de resposta imune é altamente específica e normalmente é potencializada por repetidos contatos com o mesmo antígeno. A imunidade adaptativa é caracterizada por uma resposta “gravada” o que permite que as células B e T recordem contatos prévios com o antígeno e desenvolvam uma resposta mais rápida e vigorosa; na resposta adaptativa também são produzidas citocinas para comunicação e regulação da resposta imune inata (SCHMINKEY, GROER, 2014.)

Logo, essa citação nos faz pensar: “o que faz o feto ser diferente de um transplante de órgãos uma vez que ele possui mais informação genética de um “desconhecido” do que da pessoa que o está recebendo?

Uma seleção positiva ou negativa do timo gera um repertório de linfócitos que permite ao sistema imunitário atacar antígenos estranhos (por exemplo patogênicos) ignorando os próprios antígenos e reconhecer moléculas self de MHC (Complexo Principal de Histocompatibilidade). Uma falha neste processo altamente regulado pode preceder uma doença autoimune. Enquanto um transplante de órgão com aloantígenos diferentes nos loci MHC é reconhecido como estranho e rejeitado, o sistema imune materno não ataca o feto apesar da expressão de aloantígenos paternos (CLARK ET AL., 2010; AAGAARD-TILLERY ET AL., 2006). Os mecanismos materno-fetais que asseguram a tolerância normalmente prevalecem, sendo agressão imune materna, reconhecida como uma das causas para que ocorra uma falha prematura da gravidez (AAGAARD-TILLERY ET AL., 2006).

A divisão T helper (Th) das respostas imunes Th1/Th2 foi proposta por Mosmann e colegas em 1986. Este conceito foi adaptado para explicar a tolerância materna ao aloantígeno fetal em 1993 por Wegmann et al. O domínio da imunidade Th2, que anula a imunidade Th1 durante a gravidez foi hipotetizado para proteger a unidade fetoplacentária do ataque das células Th1 maternas (WEGMANN ET AL., 1993).

O paradigma da classificação Th1 e Th2 foi então incorporado com um conceito de imunidade de células T reguladoras (Treg) para explicar melhor a tolerância materno-fetal (CHAOUAT G, VOISIN GA. 1979). Em 2010, o paradigma Th1/Th2 para



tolerância imunológica materna foi expandido para o paradigma Th1/Th2/Th17 e células Treg (SAITO,S ET AL., 2010). Este paradigma foi capaz de responder melhor ao enigma da tolerância fetal durante a gravidez de forma abrangente, adotando não apenas a imunidade Th17, mas também a imunidade Treg, que confere tolerância expandida para abranger antígenos fetais semi-alogênicos, além de tolerância a autoantígenos e autoantígenos comensais estendidos (JIANG TT, ET AL., 2014).

### **Balanco adequado de TH1 e Th2**

Uma propensão à resposta imune Th1 sobre Th2 é geralmente reconhecida durante o período peri-implantação pela presença de alterações imuno-inflamatórias. A mudança Th1 controlada, ou seja, em quantidades adequadas para promover a remodelação tecidual e a angiogênese, deste modo, ela beneficia os trofoblastos invasores em vez de danificá-los (GERMAIN SJ ET AL., 2007). Durante o início da gravidez, o priming inflamatório das células mononucleares do sangue periférico é estabelecido (GERMAIN SJ ET AL., 2007) o que leva a reações sequenciais, como explicado a seguir. O sincitiotrofoblasto circulante estimula a produção de várias citocinas inflamatórias, incluindo IL-12, TNF- $\alpha$  e baixo nível de IL-18, a partir de monócitos (SARGENT IL ET AL., 2006) e contribui para o estabelecimento de uma inflamação sistêmica leve. Consequentemente, o baixo nível de IL-18 induz produção limitada de IFN- $\gamma$ , pelo qual uma imunidade geral do tipo 2 é mantida durante a gravidez (GERMAIN SJ, ET AL., 2007, GUPTA AK, ET AL., 2005). Células mononucleares do sangue periférico podem ser recrutadas para a decídua. Especificamente, as expressões dos receptores de quimiocinas nas células T CD4<sup>+</sup> determinam seus padrões de tráfego, incluindo o tecido-alvo, o tempo e os sinais a serem recebidos (KNIEKE K, ET AL., 2012).

Uma vez que as células T são recrutadas para o revestimento uterino, essas células são induzidas a exibir propriedades fenotípicas únicas pelo microambiente da interface materno-fetal (HUANG X, ET AL., 2020, TILBURGS T, ET AL., 2008). Rapidamente após a formação da placenta, a mudança Th2 é aparentemente perceptível, o que é crítico para a manutenção e desenvolvimento do feto e da placenta normais (SAITO,S ET AL., 2007), bem como a supressão da imunidade Th1 na junção materno-fetal (PICCINNI MP, ET AL., 2016).

Doenças autoimunes subjacentes podem contribuir para a imunidade Th1 durante a implantação e a gravidez. Em doenças autoimunes, incluindo tireoidite de lúpus eritematoso sistêmico, síndrome do anticorpo antifosfolípide, estágio inicial da síndrome de Sjögren e esclerodermia, imunidade Th1 alterada ou regulação positiva de Th17 foram relatadas, e a perda repetida da gravidez tem sido frequentemente associada a essas condições (CELLINI M, ET AL., 2020 , KWAK-KIM J, ET AL., 2013). Por exemplo, em mulheres com tireoidite de Hashimoto, as células Th1 envolvem ativamente a infiltração de linfócitos inflamatórios das glândulas exócrinas e epitélios e causam tireoidite subsequente, danos glandulares e apoptose das células tireoidianas (KWAK-KIM J, ET AL., 2007). Além disso, as células Th1 também são recrutadas para o endométrio, decídua e placenta, e ativam as células NK, resultando em aborto espontâneo (YI HJ, KIM JH, ET AL., 2014). Portanto, a imunidade Th1, uma imunopatologia subjacente compartilhada, induz a perda repetida da gravidez em mulheres com doenças autoimunes.

Há muitos anos, em 1993, Lin H, et al. Documentaram que a imunodominância Th2 estava presente tanto na gravidez normal quanto na perda repetida da gravidez e isso tem sido demonstrado até os dias atuais

Em um estudo com roedores, quando a imunidade Th2 foi induzida pela administração de IL-10 a uma mãe grávida, a perda da gravidez foi evitada (RENAUD SJ, ET AL., 2011 , MATTHIESEN L, ET AL., 2012). A imunidade Th2 reprime o desenvolvimento das imunidades Th1 e Th17, liberando IL-4 e IL-13, respectivamente, e promove tolerância ao aloenxerto (MITCHELL RE, ET AL., 2017). Portanto, a IL-10 ou outras citocinas do tipo 2 podem melhorar o sucesso da gravidez. Logo, a imunidade Th1, caracterizada por respostas imuno-inflamatórias, torna-se dominante durante o período de peri-implantação, e a imunidade Th1 “controlada” beneficia os trofoblastos invasores ao invés de causar danos. Rapidamente após o implante placentário, a imunidade inflamatória inicial do Th1 é deslocada para as respostas imunes anti-inflamatórias do Th2 (SUNG N, ET AL., 2020). A imunidade Th2 predominante, que anula a imunidade Th1 no local de implantação placentário, protege um feto equilibrando a imunidade Th1 e acomodando o desenvolvimento fetal e placentário (WANG W, ET AL., 2020). Sugere-se que o ajuste do sistema imune direcionado para o padrão TH2 seria responsável pela melhora clínica observada em

doenças autoimunes de padrão TH1 durante a gestação (KHAN ET AL., 2001). No entanto, contrariamente a outras doenças, a diabetes tipo 1, mesmo sendo considerada uma doença autoimune caracterizada principalmente por perfil de citocinas TH1, não apresenta melhora em seu perfil durante a gestação (VIANNA PRISCILA, 2009). Isso nos mostra que a tolerância ao feto durante a gestação envolve inúmeros mecanismos, além da inibição da resposta efetora TH1 e TH2.

### **Células Tregs na manutenção da tolerância e o equilíbrio fundamental com as células TH17.**

Embora muitos elementos e mecanismos imunológicos sejam estudados para que se encontre soluções relevantes para a rejeição imunológica do feto, talvez aquelas que recebam mais atenção no mundo da pesquisa sejam as células T reguladoras (Treg). Desde sua descrição, comumente atribuída ao pesquisador Shimon Sakaguchi (SAKAGUCHI, S. Regulatory T cells: key controllers of immunologic self-tolerance. *Cell*. 2000. 101:455-458.), as células Treg foram estudadas em diversos cenários na manutenção da tolerância do feto durante a gravidez (LEE GR ET AL., 2018), o equilíbrio de Treg/Th17 sendo fundamental para a implantação (MUYAYALO, 2020) (Fig. 3), e a forma como a relação Treg/Th17 muda a favor das células Treg em uma gestação saudável.

Um estudo particularmente interessante atribuído aos pesquisadores (THUERE C. ET AL., 2007) diz que em humanos e camundongos, a proporção de Tregs em indivíduos grávidas é maior do que a daqueles encontrados em não grávidas. No entanto, a proporção de Tregs em casos de aborto espontâneo é menor do que a de casos de gravidez saudável, mas ainda assim, maior do que a de casos não grávidas. As pesquisas feitas por (THUERE C.+ET AL., - Cinética das Células T Reguladoras durante a Gravidez Murina. *Am. J. Reprod.* 2007) demonstraram que a transferência adotiva de células B e/ou T reguladoras pode reverter a alta taxa de aborto em camundongos propensos a aborto se as células forem administradas imediatamente após a fertilização. A administração precoce de epítomos de células reguladoras T (tregitopes), que são peptídeos curtos encontrados nas cadeias leves e pesadas de imunoglobulinas humanas e camundongos, diminuiu a incidência de aborto em camundongos propensos ao aborto (KEDZIERSKA + ET AL., 2021).

Esses trepítos podem se ligar ao principal sulco de ligação do complexo de histocompatibilidade (MHC II), e esse complexo é apresentado ao Tregs, o que resulta na ativação e proliferação de Tregs. Ainda que o método utilizado para transferência adotiva dessas células seja muito interessante ainda não está claro se esses experimentos serão aplicáveis e trarão benefícios aos humanos.

Em consonância com esses pesquisadores, (VIANNA PRISCILA, 2009 - Imunorregulação da gestação) descobriu que para que a rejeição não ocorra, diversos mecanismos imunossupressores são colocados em funcionamento, sendo um destes, a ausência da expressão de moléculas do MHC de classe I e II nas células e estruturas de origem trofoblástica (as quais formam o tecido fetal mais íntimo das células maternas) evitando assim a citotoxicidade mediada por células TCD8+. Além disso, a não expressão de MHC de classe I pelas células e estrutura de origem trofoblástica as torna alvos potenciais para a lise mediada por células NK (ROUAS-FREISS, GONCALVES ET AL., 1997; SZEREDAY, BARAKONYI ET AL., 2003; JARLA-LEFTHERIOTI, SPYROPOULOU-VLACHOU ET AL., 2003). Logo, se houvesse expressão dessas moléculas de MHC o feto poderia ser mais facilmente rejeitado.

As células Treg derivadas da periferia são chamadas de células pTreg elas são geradas a partir de células T CD4 naïve. As células pTreg são prevalentes em certos órgãos, como o intestino e a placenta materna. Assim, considera-se que as células pTreg desempenham um papel importante na manutenção da tolerância contra alimentos, bactérias comensais e o feto durante a gravidez (LEE GR ET AL., 2018). A seleção negativa no timo (tolerância central) tem um papel relevante na promoção da tolerância própria; células sistêmicas auto-reativas também são facilmente detectadas, existindo uma população de células capazes de suprimir estas outras potencialmente nocivas (tolerância periférica)- são as células Treg (WALKER E ABBAS, 2002).

Em uma gravidez saudável, o sistema imunológico não apenas reconhece e combate infecções (defesa), mas também regula respostas imunes indesejadas contra autoantígenos teciduais ou organismos não-próprios inofensivos (tolerância) como é o caso do feto. As células Treg e Th17 são participantes ativos no estabelecimento desse estado imunológico singular. As células Treg e suas citocinas relacionadas permitem o crescimento e desenvolvimento do feto alogênico, enquanto

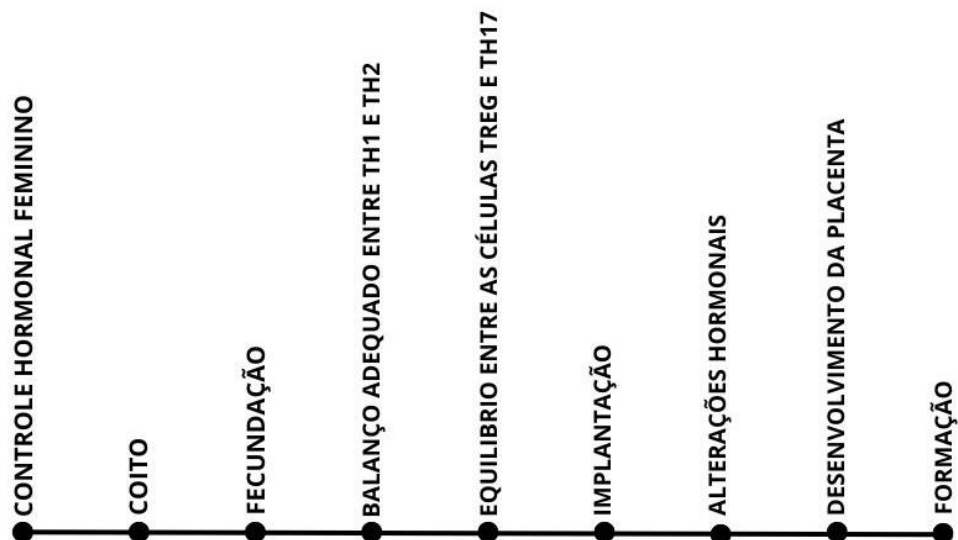
as células Th17 e suas citocinas relacionadas estão envolvidas na defesa contra vários patógenos (MUYAYALO, 2020).

Um equilíbrio adequado entre as células Treg/Th17 é fundamental para a implantação fetal saudável e o desenvolvimento da gravidez (MUYAYALO, 2020). Durante uma gravidez saudável, a relação Treg/Th17 muda a favor das células Treg (GIL MOR, 2020).

As células Tregs também proliferam sistemicamente, bem como na interface materno-fetal, para garantir a tolerância imunológica materno-fetal e uma gravidez bem-sucedida. Elas secretam citocinas anti-inflamatórias (IL-4, IL-10 e TGF- $\beta$ ) e controlam respostas imunes excessivas (MUYAYALO, 2020). Em contraste, a proliferação descontrolada de células Th17 é desfavorável porque está associada à rejeição do aloenxerto fetal na interface feto-materna (GIL MOR, 2020).

Os pesquisadores (MUYAYALO ET AL.,2020) concluíram após revisar a literatura, que a desregulação desse equilíbrio estreito entre as células Treg e Th17 está envolvida na patogênese de desfechos adversos da gravidez, onde a diminuição do número de células Treg e o aumento das porcentagens de células Th17 estão associados a complicações na gravidez, como aborto espontâneo, pré-eclâmpsia e trabalho de parto prematuro. Logo, o aumento da função das células Treg sistêmicas podem explicar a especificidade da tolerância materna sistêmica em relação a células de origem paterna e a duração da gravidez.

Fig. 3 – Linha do tempo do controle hormonal feminino à formação do feto.



## **A ação do plasma seminal e receptividade à implantação**

Até agora vimos que muitas condições imunológicas influenciam no sucesso da gestação, mas fenômenos pontuais próximos ao momento da concepção também são importantes como veremos a seguir.

A exposição ao sêmen provoca alterações notáveis na expressão de citocinas e nos leucócitos presentes nos tecidos do aparelho reprodutor feminino. Uma abundante infiltração de células inflamatórias ativadas, tais como, macrófagos, células dendríticas e granulócitos ocorre após o contacto com o cérvix e o útero (AGNEW ET AL., 2008). A resposta é iniciada quando o plasma seminal interage com células epiteliais uterinas que contêm estrogênio o que induz uma vaga de síntese de citocinas pró-inflamatórias (GIL MOR, 2006). A resposta é transitória sendo diminuta no momento da implantação do embrião.

O ato sexual induz o recrutamento de neutrófilos na superfície epitelial dos tecidos cervicais fazendo com que os efeitos locais de uma inseminação natural em mulheres pré-ovulatórias induza uma resposta inflamatória pela espessura do epitélio cervical e tecidos do estroma subjacente, em seguida o afluxo de leucócitos faz o contato entre o plasma seminal e os tecidos femininos (NUNO MIGUEL 2014). A resposta inflamatória proveniente de uma inseminação tem impacto em vários processos reprodutivos devido à variedade de potenciais ações dos leucócitos recrutados para o endométrio e tecido cervical (CHU ET AL., 1996) que tem como objetivo eliminar bactérias, fungos, protozoários, vírus, células tumorais ou eliminar materiais estranhos como o sêmen (MCGAVIN; ZACHARY, 2009), os macrófagos e as células dendríticas são a maior população de células recrutadas para o tecido estromal endometrial após exposição ao sêmen, ambos têm mecanismos específicos de processamento e apresentação de antígenos e são responsáveis pela iniciação de uma resposta imune ativa contra os MHC paternos e outros antígenos presentes no sêmen. (GIL MOR, 2006).

As citocinas presentes na interação blastocisto-endométrio são produzidas por uma grande população de linfócitos T reguladores que são de grande importância, pois suprimem várias respostas imunes excessivas, inibindo a proliferação de outras

células T criando uma homeostase e impedindo que o líquido seminal seja eliminado (SOUZA, VOLTARELLI, FERRIANI, 1997).

No endométrio materno, a expressão da citocina de fator inibidor de leucemia (LIF) parece ser fundamental para a implantação pois ele é polipeptídeo que regula, a proliferação e diferenciação de células hematopoiéticas, embrionárias, neurais, osteoblásticas e da linhagem endotelial. Esta citocina é produzida, principalmente, na fase secretora do ciclo menstrual, se expressa também no útero grávido e no blastocisto durante o período de peri-implantação, quando sua presença se torna essencial para o sucesso da formação (SOUZA, VOLTARELLI, FERRIANI, 1997).

Em um estudo feito por Robertson et al. em 2002 foi sugerido que o fator seminal desencadeador parece ser o fator transformador de crescimento, derivado da vesícula seminal (TGFb1). Estes autores demonstraram que a inseminação intrauterina de TGFb1 resulta em aumento de granulócitos e monócitos, além de iniciar leucocitose endometrial. Ao iniciar esta reação inflamatória, o TGFb1 aumentaria a habilidade de processar antígenos paternos contidos no ejaculado, além de iniciar uma forte reação de desvio para resposta imunológica Th2. Isto inibiria a indução de resposta Th1 contra o conceito semi-alogênico, o que poderia se associar a desenvolvimento placentário e fetal deficiente.

### **Mecanismos que medeiam a evasão imune fetal**

Para que a evasão imune fetal ocorra de modo esperado, diversos mecanismos precisam ser desencadeados.

O sinciciotrofoblasto, um tecido fetal especializado que invade o útero, sintetiza e secreta indolamina 2,3-dioxigenase (IDO) atuando localmente depletando o triptofano (MUNN ET AL., 1998; MELLOR ET AL., 2001). A IDO regula negativamente o sistema imunológico materno aumentando a tolerância ao embrião alo antigênico (NUNO MIGUEL 2014). Apesar dos mecanismos já descritos indicarem mudanças mais amplas no sistema imunitário materno, a influência das células Treg pode ser exercida nos nódulos linfáticos ou na interface materno-fetal. Para além de uma inibição direta da resposta imune aloreativas, estas células são capazes de influenciar vários mecanismos de evasão imune fetal (NUNO MIGUEL 2014). As células Treg

podem induzir por exemplo, o catabolismo do triptofano nas células dendríticas por via CTLA-4, e têm também a capacidade de induzir a atividade daIDO no sinciótrotrofoblasto (FALLARINO ET AL., 2003). Logo, se a função daIDO estivesse inibida ocorreria uma inibição das células T e do complemento ocorrendo uma agressão imune fetal.

O córion viloso evita o ataque do sistema imunológico materno através do estabelecimento de privilégio imunológico na interface materno-fetal. O privilégio imunológico tem sido atribuído à expressão placentária do ligante Fas (FasL, CD95L) (STRASZEWSK ET AL., 2005, BOEDDEKER ET AL., 2015) que são, respectivamente, uma proteína e seu ligante, relacionados ao processo de apoptose. Grande parte da decídua expressa Fas em sua superfície e o FasL é produzido pelo trofoblasto, os linfócitos maternos ativados que expressem o receptor Fas (CD95) provocarão a apoptose em contato com tecido trofoblástico que expresse o ligante Fas. (MAKRIGIANNAKIS ET AL., 2001).

Pelo fato do sistema Fas/FasL ser encarregado de remover os linfócitos T da circulação após a resposta imune, tem-se sugerido que esse mesmo mecanismo esteja envolvido na supressão de células T envolvidas no reconhecimento de antígenos paternos (STRASZEWSK ET AL., 2005). Estudo demonstrou que células trofoblásticas obtidas de placentas de ratas foram capazes de induzir apoptose em células T que expressavam Fas, diferentemente de linfócitos T sem Fas. Ao contrário, em células trofoblásticas purificadas de placentas de ratas que não expressavam FasL (por apresentar doença linfoproliferativa generalizada – homozigose *gld*), não foi observada apoptose na presença de linfócito T Fas + (STRASZEWSK ET AL., 2005).

De forma interessante, certas linhagens tumorais também expressam FasL como uma forma de driblar o sistema imune, induzindo apoptose mediada pelo sistema Fas/FasL nas células de defesa que reconheçam o tumor, processo chamado “contra-ataque Fas” (O’CONNELL J, ET AL., 1999). Foi ainda demonstrado que FasL é expressa no citoplasma de células de câncer de ovário, da mesma forma que em células trofoblásticas do primeiro trimestre. Essas células podem secretar formas funcionais de FasL envolvidas em microvesículas. Após a ruptura destas vesículas, FasL é capaz de induzir apoptose em células imunes na gravidez, sugerindo ser esse



um dos mecanismos promotores da tolerância materna aos antígenos paternos e da prevenção da rejeição fetal durante gravidez (STRASZEWSK ET AL., 2005).

O tecido trofoblástico expressa também antígenos leucocitários humanos não polimórficos como o HLA-G (ROUAS-FREISS ET AL., 1997) que contribui para que o útero e a placenta sejam imunoprivilegiados tendo como alvo várias subpopulações de células hematopoiéticas conduzindo as mesmas para um estado imunossupressor (NUNO MIGUEL, 2014).

O desenvolvimento saudável da gestação ocorre somente quando moléculas solúveis de HLA-G são detectadas (PFEIFFER ET AL. 2000; FUZZI ET AL. 2002). Mulheres que desenvolvem gestações de sucesso, apresentam um alto nível sérico de HLA-G solúvel (sHLA-G), sendo estes níveis superiores aos encontrados em mulheres que sofreram aborto (VIANNA PRISCILA, 2009). Juntamente a este fato, diversos experimentos sugerem que citocinas efetoras do tipo TH2 estão associadas a altos níveis de sHLA-G e conseqüentemente ao sucesso gestacional, uma vez que baixas concentrações de sHLA-G parecem induzir a expressão de citocinas efetoras do tipo TH1 (MAEJIMA ET AL., 1997; KAPASI ET AL., 2000).

Logo, mecanismos de evasão imune local ocorrem de modo a prevenir uma agressão imune em relação ao feto, contudo linfócitos maternos capazes de mediar uma agressão antifetal são detectados no decorrer da gestação (NUNO MIGUEL, 2014).

#### 4- CONCLUSÃO

Em 1940 Peter Medawar reconheceu o verdadeiro paradoxo imunológico que existe entre uma mulher grávida e o seu feto antigenicamente estranho, questionando como uma mãe grávida consegue conceber e nutrir dentro de si própria, por várias semanas ou meses um feto que é um corpo estranho antigenicamente.

Com este estudo pudemos observar que as células Treg e Th17 são participantes ativas no estabelecimento desse estado imunológico singular. As células Treg e suas citocinas relacionadas permitem o crescimento e desenvolvimento do feto alogênico, enquanto as células Th17 e suas citocinas relacionadas estão envolvidas na defesa contra vários patógenos. A proliferação descontrolada de células Th17 é desfavorável porque está associada à rejeição do aloenxerto fetal na interface feto-materna, já o aumento da função das células Treg sistêmicas podem explicar a especificidade da tolerância materna sistêmica em relação a células de origem paterna e está limitada à duração da gravidez. Ou seja, o equilíbrio adequado entre as células Treg/Th17 é fundamental para a implantação fetal saudável e o desenvolvimento do feto.

Neste trabalho também abordamos a forma como o balanço TH1 e TH2 influencia no sucesso gestacional, mostrando que a imunidade Th2 reprime o desenvolvimento das imunidades Th1 e Th17, liberando IL-4 e IL-13, respectivamente, promovendo tolerância ao aloenxerto, pois a imunidade Th1 é caracterizada pelas respostas imuno-inflamatórias, tornando-a dominante durante o período de peri-implantação e quando “controlada” beneficia os trofoblastos invasores ao invés de causar danos. Após o implante placentário, a imunidade inflamatória inicial do Th1 é deslocada para as respostas imunes anti-inflamatórias do Th2. A imunidade Th2 predominante, que anula a imunidade Th1 no local de implantação placentário, protege um feto equilibrando a imunidade Th1 e acomodando o desenvolvimento fetal e placentário.

Muitas condições imunológicas influenciam no sucesso da gestação, mas fenômenos pontuais próximos ao momento da concepção também são importantes como por exemplo a exposição ao sêmen, que provoca alterações notáveis na expressão de citocinas presentes na interação blastocisto-endométrio que são

produzidas por uma grande população de linfócitos T reguladores capazes de suprimir várias respostas imunes excessivas, inibindo a proliferação de outras células T criando uma homeostase e impedindo que o líquido seminal seja eliminado

Foi mostrado também que a expressão da citocina de fator inibidor de leucemia (LIF) parece ser fundamental para a implantação, esta citocina é produzida, principalmente, na fase secretória do ciclo menstrual, e se expressa também no útero grávido e no blastocisto durante o período de peri-implantação, quando sua presença se torna essencial para o sucesso da implantação.

Logo, o desenvolvimento saudável da gestação depende de inúmeros mecanismos imunológicos trabalhando de forma homeostática (Fig. 4).

Fig. 4 – Equilíbrio adequado entre as células Treg e Th17, balanço entre TH1 e TH2 e não inibição da indolamina sendo fundamentais para manter um ambiente homeostático levando ao sucesso da gestação.



## REFERÊNCIAS

- Aagaard-Tillery KM, Silver R, Dalton J. Immunology of normal pregnancy. *Semin Fetal Neonatal Med*; 2006.
- Agnew KJ, Aura J, Nunez N, Lee Z, Lawler R, Richardson CE, Culhane J, Hitti J. Effect of semen on vaginal fluid cytokines and secretory leukocyte protease inhibitor. *Infect Dis Obstet Gynecol*; 2008.
- Barini R, Couto E, Ribeiro ST, Leiber SR, Batista SC, Silva JLP e. Abortamento recorrente de causa imunológica: avaliação de um protocolo de investigação e tratamento. *Rev Bras Ginecol Obstet [Internet]*; 1998.
- Billington WD. The immunological problem of pregnancy: 50 years with the hope of progress. A tribute to Peter Medawar. *J Reprod Immunol*; 2003.
- Boeddeker SJ, Hess AP. The role of apoptosis in human embryo implantation. *J Reprod Immunol*; 2015.
- Braga A, Neves E, Guimarães J, Braga J, Vasconcelos C. A dinâmica da relação Th17/Treg em pacientes com LES durante a gestação. *J Reprod Immunol*; 2022.
- Cavalcante, M.; Barini, R.; Couto, E.; Batista, S. C.; Lieber, S.R. *Imunologia da Reprodução I*; 2005.
- Cellini M, Santaguida MG, Stramazzo I, Capriello S, Brusca N, Antonelli A, Fallahi P, Gargano L, Centanni M, Virili C. Recurrent Pregnancy Loss in Women with Hashimoto's Thyroiditis with Concurrent Non-Endocrine Autoimmune Disorders. *Thyroid*. 2020.
- Cavalli R de C, Sandrim VC, Santos JET dos, Duarte G. Predição de pré-eclâmpsia. *Rev Bras Ginecol Obstet [Internet]*. 2009
- Clark DA, Chaouat G, Wong K, Gorczynski RM, Kinsky R. Tolerance mechanisms in pregnancy: a reappraisal of the role of class I paternal MHC antigens. *Am J Reprod Immunol*. 2010.
- Chaouat G, Voisin GA. Regulatory T cell subpopulations in pregnancy. I. Evidence for suppressive activity of the early phase of MLR. *J Immunol*. 1979.
- Chu TM, Nocera MA, Flanders KC, Kawinski E. Localization of seminal plasma transforming growth factor-beta1 on human spermatozoa: an immunocytochemical study. *Fertil Steril*. 1996.
- Conte, J. Aborto de repetição. Escrito ao Portal Drauzio Varella. Publicado em: 24 de agosto de 2021.
- Fallarino F, Grohmann U, Hwang KW, Orabona C, Vacca C, Bianchi R, Belladonna ML, Fioretti MC, Alegre ML, Puccetti P. Modulation of tryptophan catabolism by regulatory T cells. *Nat Immunol*. 2003.

Fallon PG, Jolin HE, Smith P, Emson CL, Townsend MJ, Fallon R, Smith P, McKenzie AN. IL-4 induces characteristic Th2 responses even in the combined absence of IL-5, IL-9, and IL-13. *Immunity*; 2002.

Germain SJ, Sacks GP, Sooranna SR, Sargent IL, Redman CW. Systemic inflammatory priming in normal pregnancy and preeclampsia: the role of circulating syncytiotrophoblast microparticles. *J Immunol*. 2007.

GIL MOR, M. D. *Immunology of Pregnancy*. New York: Springer, 2006. 323p.

Gupta AK, Rusterholz C, Holzgreve W, Hahn S. Syncytiotrophoblast micro-particles do not induce apoptosis in peripheral T lymphocytes, but differ in their activity depending on the mode of preparation. *J Reprod Immunol*. 2005.

Huang X, Cai Y, Ding M, Zheng B, Sun H, Zhou J. Human chorionic gonadotropin promotes recruitment of regulatory T cells in endometrium by inducing chemokine CCL2. *J Reprod Immunol*. 2020.

Jiang TT, Chaturvedi V, Ertelt JM, Kinder JM, Clark DR, Valent AM, Xin L, Way SS. Regulatory T cells: new keys for further unlocking the enigma of fetal tolerance and pregnancy complications. *J Immunol*. 2014.

Kedzierska AE, Lorek D, Slawek A, Grabowski T, Chelmonska-Soyta A. CD91 Derived Treg Epitope Modulates Regulatory T Lymphocyte Response, Regulates Expression of Costimulatory Molecules on Antigen-Presenting Cells, and Rescues Pregnancy in Mouse Pregnancy Loss Model. *Int J Mol Sci*. 2021.

Knieke K, Lingel H, Chamaon K, Brunner-Weinzierl MC. Migration of Th1 lymphocytes is regulated by CD152 (CTLA-4)-mediated signaling via PI3 kinase-dependent Akt activation. *PLoS One*. 2012.

KWAK-KIM J, Agcaoili MS, Aleta L, Liao A, Ota K, Dambaeva S, et al. Management of women with recurrent pregnancy losses and antiphospholipid antibody syndrome. *Am J Reproduct Immunol*. (2013)

Kwak-Kim J, Agcaoili MS, Aleta L, Liao A, Ota K, Dambaeva S, Beaman K, Kim JW, Gilman-Sachs A. Management of women with recurrent pregnancy losses and antiphospholipid antibody syndrome. *Am J Reprod Immunol*. 2013.

Lee GR. The Balance of Th17 versus Treg Cells in Autoimmunity. *Int J Mol Sci*. 2018.

Maejima M, Fujii T, Kozuma S, Okai T, Shibata Y, Taketani Y. Presence of HLA-G-expressing cells modulates the ability of peripheral blood mononuclear cells to release cytokines. *Am J Reprod Immunol*. 1997.

Makrigiannakis A, Zoumakis E, Kalantaridou S, Coutifaris C, Margioris AN, Coukos G, Rice KC, Gravanis A, Chrousos GP. Corticotropin-releasing hormone promotes blastocyst implantation and early maternal tolerance. *Nat Immunol*. 2001.

Manyonda, I. T. *The immunology of human reproduction*. London, Taylor and Francis. 2006.

McGAVIN, M.D.; ZACHARY, J.F. *Bases da Patologia em Veterinária*. 4 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

Medawar, P. B. *The uniqueness of the individual*. London, Methuen. 1957.

- Michimata T, Tsuda H, Sakai M, Fujimura M, Nagata K, Nakamura M, Saito S. Accumulation of CRTH2-positive T-helper 2 and T-cytotoxic 2 cells at implantation sites of human decidua in a prostaglandin D(2)-mediated manner. *Mol Hum Reprod*. 2002.
- Mitchell RE, Hassan M, Burton BR, Britton G, Hill EV, Verhagen J, Wraith DC. IL-4 aumenta a produção de IL-10 em células Th1: implicações para a regulação Th1 e Th2. *Sci Rep*. 2017.
- Munn DH, Zhou M, Attwood JT, Bondarev I, Conway SJ, Marshall B, Brown C, Mellor AL. Prevention of allogeneic fetal rejection by tryptophan catabolism. *Science*. 1998.
- Muyayalo KP, Huang DH, Zhao SJ, Xie T, Mor G, Liao AH. COVID-19 and Treg/Th17 imbalance: Potential relationship to pregnancy outcomes. *Am J Reprod Immunol*. 2020.
- Lee GR. The Balance of Th17 versus Treg Cells in Autoimmunity. *Int J Mol Sci*. 2018.
- Nossal GJ. The new biology and human reproduction. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2000.
- O'Connell J, Bennett MW, O'Sullivan GC, Collins JK, Shanahan F. The Fas counterattack: cancer as a site of immune privilege. *Immunol Today*. 1999.
- Pandey, m.; thaker s.; agrawal s. Imunologia com linfócitos e seu provável mecanismo na manutenção da gestação em mulheres com aborto espontâneo recorrente. *Revista: Arch. Gynecol. Obstet*. 2004.
- Pfeiffer KA, Fimmers R, Engels G, van der Ven H, van der Ven K. The HLA-G genotype is potentially associated with idiopathic recurrent spontaneous abortion. *Mol Hum Reprod*. 2001.
- Piccinni Mp, Lombardelli L, Logiodice F, Kullolli O, Parronchi P, Romagnani S. How pregnancy can affect autoimmune diseases progression? *Clin Mol Allergy*. 2016.
- Piccinni Mp, Lombardelli L, Logiodice F, Kullolli O, Romagnani S, Le Bouteiller P. T helper cell mediated-tolerance towards fetal allograft in successful pregnancy. *Clin Mol Allergy*. 2015.
- Piccinni Mp, Scaletti C, Vultaggio A, Maggi E, Romagnani S. Defective production of LIF, M-CSF and Th2-type cytokines by T cells at fetomaternal interface is associated with pregnancy loss. *J Reproduct Immunol*. 2001.
- Prakash, M., et al. Recruitment of CD4+ T lymphocytes and macrophages into the cervical epithelium of women after coitus. 2003.
- Rabinovich, G. A. Inmunobiología del embarazo: mecanismos celulares y moleculares involucrados en el mantenimiento de la unidad maternofetal. *Inmunopatología molecular*. Editorial Médica Panamericana. (2004).
- Renaud SJ, Cotechini T, Quirt JS, Macdonald-Goodfellow SK, Othman M, Graham CH. Spontaneous pregnancy loss mediated by abnormal maternal inflammation in rats is linked to deficient uteroplacental perfusion. *J Immunol*. 2011.

Robertson SA, Ingman WV, O'Leary S, Sharkey DJ, Tremellen KP. Transforming growth factor beta a mediator of immune deviation in seminal plasma. *J Reprod Immunol.* 2002.

Robertson SA, Prins JR, Sharkey DJ, Moldenhauer LM. Seminal fluid and the generation of regulatory T cells for embryo implantation. *Am J Reprod Immunol.* 2013.

Rouas-Freiss N, Gonçalves RM, Menier C, Dausset J, Carosella ED. Direct evidence to support the role of HLA-G in protecting the fetus from maternal uterine natural killer cytotoxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997.

Saftlas AF, Rubenstein L, Prater K, Harland KK, Field E, Triche EW. Cumulative exposure to paternal seminal fluid prior to conception and subsequent risk of preeclampsia. *J Reprod Immunol.* 2014.

Saito S, Nakashima A, Shima T, Ito M. Th1/Th2/Th17 e o paradigma regulador das células T na gravidez. *Am J Reprod Immunol.* junho de 2010.

Saito S, Shiozaki A, Sasaki Y, Nakashima A, Shima T, Ito M. Regulatory T cells and regulatory natural killer (NK) cells play important roles in feto-maternal tolerance. *Semin Immunopathol.* 2007.

Sakaguchi S. Regulatory T cells: key controllers of immunologic self-tolerance. *Cell.* 2000 .

Sargent IL, Borzychowski AM, Redman CW. Células NK e gravidez humana - uma visão inflamatória. *Trends Immunol.* 2006.

Schminkey DL, Groer M. Imitating a stress response: a new hypothesis about the innate immune system's role in pregnancy. *Med Hypotheses.* 2014.

Silva, C. *Imunologia na Reprodução. AC&T Científica, Análises Clínicas. BRASÍLIA – DF, fevereiro de 2008.*

Soares, Miguel. *Gravidez e o Sistema Imunitário. Universidade Fernando Pessoa. Faculdade de Ciências da Saúde. Porto, 2014*

Souza SS de, Voltarelli JC, Ferriani RA. *Imunologia da reprodução humana. Medicina (Ribeirão Preto) [Internet]. 30 de junho de 1997.*

Straszewski-Chavez SL, Abrahams VM, Mor G. The role of apoptosis in the regulation of trophoblast survival and differentiation during pregnancy. *Endocr Rev.* 2005.

THUERE C., Zenclussen M.L., Schumacher A., Langwisch S., Schulte-Wrede U., Teles A., Paeschke S., Volk H.D., Zenclussen A.C. Cinética das Células T Reguladoras durante a Gravidez Murina. *Am. J. Reprod.* 2007.

Viana, P. *Imunoregulação da gestação. Instituto de Biociências. Genética e Biologia Molecular, Porto Alegre, 2009.*

Walker LS, Abbas AK. The enemy within: keeping self-reactive T cells at bay in the periphery. *Nat Rev Immunol.* 2002.

Wang WJ, Salazar Garcia MD, Deutsch G, Sung N, Yang X, He Q, Jubiz G, Bilal M, Dambaeva S, Gilman-Sachs A, Beaman K, Kwak-Kim J. PD-1 and PD-L1 expression

on T-cell subsets in women with unexplained recurrent pregnancy losses. *Am J Reprod Immunol.* 2020.

WANG W, Sung N, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. Perfis celulares auxiliares (Th) na gravidez e perdas gestacionais recorrentes: células Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/Tfh. *Front Immunol.* Agosto de 2020.

Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunol Today.* 1993.

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.

Yi HJ, Kim JH, Koo HS, Bae JY, Cha SW, Yang KM. Elevated natural killer cell levels and autoimmunity synergistically decrease uterine blood flow during early pregnancy. *Obstet Gynecol Sci.* 2014.