

# **O PAPEL DA INTERLEUCINA 11 DURANTE A IMPLANTAÇÃO EMBRIONÁRIA**

## **Amanda Paschoal Nuñez, Philip Wolff e Renato M. Salgado**

Trabalho de conclusão de curso, apresentado ao Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas, São Paulo, Brasil

### **RESUMO**

A implantação é um processo que consiste na invasão do endométrio pelo trofoblasto, evento essencial para a sobrevivência e o desenvolvimento fetal. Diversas interações celulares, moleculares e imunológicas ocorrem durante todo o processo. Apesar de ser um assunto complexo e seus estudos estarem ainda em crescimento, já está comprovado que existe a participação de diversos mediadores, como a Interleucina-11, células imunes, como as células *Natural Killers uterinas*, e outras moléculas, como as moléculas de adesão e de matriz extracelular. Esse processo de invasão é propício a causar uma resposta imune do organismo materno, que poderia reconhecer o embrião como um antígeno, e criar formas para a sua eliminação. Porém a gestação bem sucedida contraria esse paradigma. Muitos casos de infertilidade humana estão relacionados à falha na implantação e à rejeição do embrião pelo sistema imune materno. Por isso, os estudos e pesquisas relacionados ao assunto tentam buscar novos tratamentos para melhorar a qualidade de vida de muitos pacientes e, conseqüentemente, buscam aumentar as taxas de gravidez em clínicas de Reprodução Humana Assistida.

Palavras-chave: Imunologia da Implantação, Interleucina-11, decídua, gestação.

### **ABSTRACT**

Embryo implantation is a process that consists of trophoblast invasion through the maternal endometrium, and is essential for fetal survival and development. Several cellular interactions, molecular and immunological events occur during the process. Despite being a complex subject and the studies are still in development, it is already proved that several mediators, such as interleukin-11, immune cells, such as Uterine Natural Killers, as well as other molecules, such as adhesion and extracellular matrix components, participate in the process. This invasion induces an immune response from the mother, who could recognize the embryo as an antigen, and create ways for its elimination. However, the successful pregnancy contradicts this paradigm. Many cases of human infertility are related to implantation failure and rejection of the embryo by the maternal immune system. Therefore, studies and research related to the subject will try to find new treatments to improve the quality of life of many patients and, as a result, try to increase pregnancy rates in Assisted Human Reproduction centers.

Keywords: Implantation immunology, Interleukin-11, decidua, gestation.

## 1 INTRODUÇÃO

O desenvolvimento embrionário e fetal é um grande enigma para a imunologia, uma vez que o feto apresenta antígenos de origem desconhecida do organismo da mãe, fato que deveria gerar o reconhecimento e a rejeição do feto pelo sistema de defesa da mesma. Porém, a gestação bem sucedida contraria este paradigma (DAHER *et. al.*, 2009).

O sucesso da gestação depende dos mecanismos e eventos relacionados à implantação, um processo que consiste na invasão do tecido materno em busca de nutrientes essenciais para a sobrevivência e o desenvolvimento fetal (MOURIK *et. al.*, 2009). Durante a janela da implantação, os sinais maternos induzem a formação de um ambiente uterino pro-inflamatório. Por outro lado, os hormônios esteroides também induzem a produção de moléculas anti-inflamatórias, como a IL-11, que é uma forma de controlar a “inflamação” causada pelo embrião (somado aos sinais inflamatórios maternos) (MOURIK *et. al.*, 2009).

Moléculas pro- e anti-inflamatórias estão envolvidas com o processo de implantação. A indução da inflamação pelo embrião pode ser vista como uma forma de agressão. Porém, essa agressão não deve ser vista como um sinal negativo, pois é necessário para o sucesso da interação materno-fetal (MOURIK *et. al.*, 2009). Mesmo assim, sabe-se que uma agressão excessiva pelo embrião resulta em falha de implantação (MOURIK *et. al.*, 2009).

A atividade das citocinas foi pela primeira vez observada na década de 1960. Na época, os estudos mostraram que sobrenadantes derivados de culturas de linfócitos continham fatores que poderiam regular a proliferação, diferenciação e maturação das células do sistema imune alogênico. Em seguida, observou-se que a produção desses fatores era induzida pela sua ativação com antígenos (ou mitógenos) não específicos (GOLDSBY *et. al.*, 2002).

Durante as décadas de 1970 e 1980, o avanço e o desenvolvimento da biologia molecular possibilitou a utilização de técnicas de clonagem de genes, para a

produção de citocinas puras através da expressão das proteínas dos genes clonados (GOLDSBY *et. al.*, 2002).

Não se podem realizar pesquisas na área de reprodução com embriões humanos por questões éticas. Por isso, os estudos obtêm informações com pesquisas realizadas com outras espécies animais, especialmente camundongos, pelas semelhanças entre as espécies e pela facilidade de obtenção de gestação destes roedores (YOSHINAGA *et. al.*, 2010).

### 1.1 JUSTIFICATIVA

A imunologia da implantação ainda é um estudo em crescimento. Apesar do organismo feminino passar por um processo de preparação para receber um embrião, este deve possuir um mecanismo de evasão do sistema imune da mãe, principalmente durante a implantação, para que possa continuar o desenvolvimento.

O estudo é de grande importância, para se tentar entender como o embrião consegue se esquivar de uma resposta imune materna gerada pela sua invasão. Também é possível entender casos de infertilidade gerados durante a implantação ou por rejeição do embrião. Assim, novos tratamentos para esses pacientes podem ser criados a fim de melhorar a qualidade de vida de muitas pacientes, e também de aumentar as taxas de gravidez em clínicas de Reprodução Humana Assistida.

## 2 OBJETIVOS

Abordar os principais aspectos imunológicos que estão envolvidos durante a implantação do embrião no endométrio humano, com ênfase no papel da Interleucina 11 durante o processo.

### 3 MÉTODOS

Para realização desta revisão bibliográfica foi consultada publicações científicas nacionais e internacionais, além da literatura clássica de livros. As referências utilizadas foram selecionadas através das bases de dados online Pubmed e Scielo. Foram utilizadas as palavras-chave: *embryo implantation*, *decidua*, *embryo implantation*, *citokynes*, *IL-11* [Title / Abstract]. Os textos consultados foram publicados entre os anos de 1990 e 2012.

### 4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

#### 4.1 FECUNDAÇÃO

A fecundação ocorre com a fusão dos gametas feminino e masculino, para formação de um novo indivíduo com potencial genético único, proveniente do genoma dos pais (GILBERT *et. al.*, 2003).

No caso dos seres humanos, esse processo geralmente ocorre na ampola da tuba uterina (SADLER *et. al.*, 2005), quando os espermatozoides começam a penetrar na corona radiata e na zona pelúcida (PERSAUD; MOORE, 2000). Estudos mostram que as células foliculares que circundam o oócito ovulado liberam sinais químicos capazes de atrair os espermatozoides na sua direção. Assim, eles devem primeiro passar pela camada de células foliculares, em seguida um deles obterá êxito em atravessar a zona pelúcia e por fim ligar-se e fundir-se com a membrana plasmática do oócito (ALBERTS *et. al.*, 2004).

Para que tais eventos ocorram, os gametas masculinos passam por um processo chamado de **CAPACITAÇÃO**. Dentro do trato reprodutor feminino, os espermatozoides entram em contato com íons de bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ) presentes na vagina, que penetram pela membrana plasmática e ativam a enzima adenilil ciclase no citosol espermático. Esta enzima quebra o ATP, liberando AMP cíclico que auxilia com as alterações na composição lipídica e glicoprotéica da membrana plasmática, alterando o metabolismo e a motilidade espermática, além de diminuir o potencial de membrana para que esta se torne hiperpolarizada (ALBERTS *et. al.*, 2004). Interessantemente, na tuba uterina, os espermatozoides que foram capazes de

atravessar o cérvix e a luz uterina serão armazenados nas pregas da mucosa salpingea, onde irão interagir com suas células epiteliais, induzindo a expressão de proteínas de superfície específicas, necessárias para o encontro entre os gametas na região da ampola. As células foliculares do complexo cumulus-corona radiata liberarão quimiocinas responsáveis pela atração dos espermatozoides (PERSAUD; MOORE, 2000).

Assim, o espermatozoide atravessa a camada de células foliculares e então se liga à **zona pelúcia**. A zona pelúcia funciona como uma barreira para a fecundação entre espécies diferentes e em humanos é composta por três glicoproteínas que são produzidas exclusivamente pelo oócito em crescimento: ZP1, ZP2 e ZP3. Acredita-se que a proteína ZP3 é responsável pela ligação espécie-específica entre o espermatozoide e a zona pelúcida e, além disso, estimula a absorção de cálcio que por sua vez induz o espermatozoide a sofrer a **REAÇÃO ACROSSÔMICA** (liberação das enzimas hidrolíticas do acrossomo que auxiliam o espermatozoide a atravessar a zona). A reação acrossômica também expõe diversas proteínas que se ligam ao ZP2 (mantendo o espermatozoide fortemente ligado a zona) e outras que fazem a ligação e fusão das membranas plasmáticas dos gametas (ALBERTS *et. al.*, 2004).

A ligação entre as membranas causa uma despolarização imediata da membrana do oócito em decorrência da abertura dos canais de íons que inverte a polaridade intra e extracelular, ocasionando um rápido bloqueio da poliespermia (ALBERTS *et. al.*, 2004). Além disso, o aumento de cálcio citosólico gera um segundo bloqueio espermático de longa duração, chamada de **Reação Cortical**, que é uma mudança nas propriedades da zona pelúcida que a torna impermeável a outros espermatozoides (**Bloqueio da poliespermia**) (PERSAUD; MOORE, 2000). O aumento de cálcio é seguido por sinais que ativam o término da meiose II do oócito, originando o segundo corpúsculo polar (COOPER *et. al.*, 2007).

Com o término da segunda meiose, forma-se o pró-núcleo feminino (haplóide), que irá se juntar ao pró-núcleo masculino (haplóide), restaurando o número cromossômico da espécie (diploidia). A fecundação se completa quando os dois núcleos haplóides se unem e juntam seus cromossomos em um único núcleo diplóide. O espermatozoide fornece ao zigoto um centríolo e suas proteínas

associadas (centrossomo), que se duplica e ajuda na organização do primeiro fuso mitótico no zigoto (ALBERTS *et. al.*, 2004). Logo, o zigoto entra na fase M de sua primeira divisão mitótica e origina duas novas células embrionárias (blastômeros) e estas iniciam sucessivas divisões mitóticas que levam ao desenvolvimento embrionário (COOPER *et. al.*, 2007).

#### 4.2 AS PRIMEIRAS CLIVAGENS

As clivagens são diversas divisões mitóticas que o zigoto sofre, causando um rápido aumento no número de células que passam a ser denominadas de **blastômeros** e se tornam menores a cada divisão, a fim de ocuparem de forma ordenada o espaço delimitado pela zona pelúcida (PERSAUD; MOORE, 2000).

A primeira clivagem inicia cerca de 27 horas após a fertilização, e origina dois blastômeros, que se dividem em quatro, oito e assim por diante. Normalmente quando o embrião se encontra em um estágio entre 12 e 16 células, estas se tornam mais coesivas através da expressão de especializações de membrana e sofrem **Compactação** (ALBERTS *et. al.*, 2004), possibilitando a posterior diferenciação do embrião em blastocisto (PERSAUD; MOORE, 2000).

Ao penetrar na luz uterina, forma-se no interior da mórula um espaço cheio de fluido, denominado de **cavidade blastocística** (ou blastocele). Com o aumento da quantidade de fluido, é formado o **trofoblasto** (ou trofoectoderma, uma camada celular externa, que dará origem aos tecidos extra-embrionários) e a **massa celular interna** ou **embrioblasto** (uma camada de células localizada em um polo da cavidade que dará origem ao embrião) (ALBERTS *et. al.*, 2004). Este embrião diferenciado é chamado de **blastocisto** (PERSAUD; MOORE, 2000).

Nessa fase, o embrião eclode da zona pelúcida (*hatching*), e o fluido da cavidade uterina fornece nutrientes para o rápido crescimento do embrião (PERSAUD; MOORE, 2000). Com a saída do embrião da zona pelúcia, em humanos, o blastocisto adere ao endométrio pelo pólo da massa celular interna. E ao mesmo tempo, a massa celular interna se diferencia (ALBERTS *et. al.*, 2004). Com a adesão do embrião ao endométrio, o trofoblasto começa a proliferar e inicia o processo de implantação (PERSAUD; MOORE, 2000).

### Desenvolvimento Embrionário Inicial

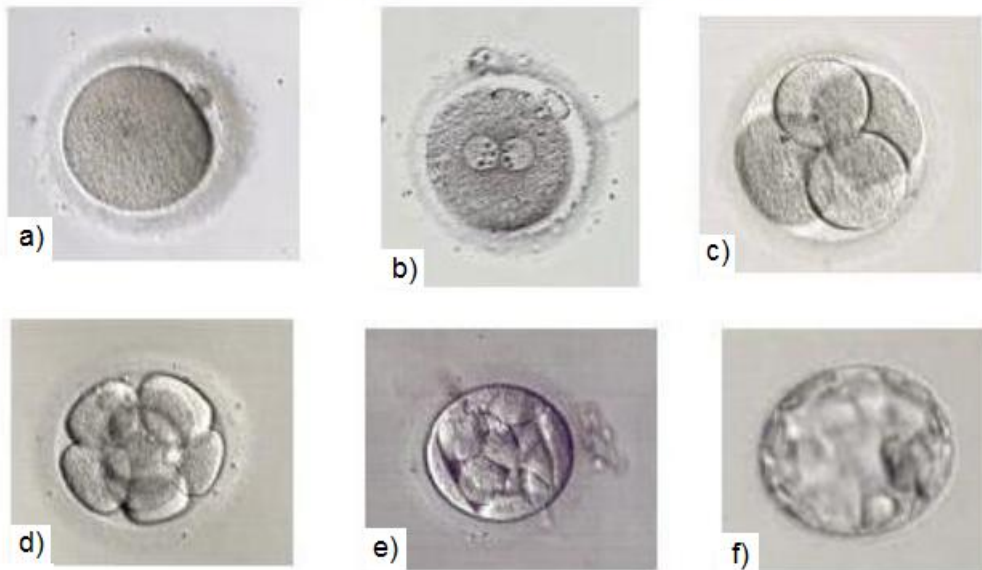


Figura 1: Desenvolvimento Embrionário Inicial. a) Oócito maduro, b) Zigoto, c) 4 células, d) 8 células, e) mórula, f) blastocisto (Clínica Genics – Medicina Reprodutiva e Genômica, 2013).

Uma característica fundamental para o desenvolvimento e para a implantação é a presença de RNAs e proteínas armazenadas no oócito. A expressão dessas moléculas dá início ao processo de desenvolvimento. Logo após a fusão dos pró-núcleos feminino e masculino, essa expressão diminui dando espaço a ativação genética do embrião (WANG *et. al.*, 2006).

A Ativação Genômica do Zigoto (ZGA – Zygotic genome activation) estabelece um padrão necessário para a expressão gênica do zigoto e a continuação do desenvolvimento embrionário. Métodos convencionais, como PCR e western blotting são usados para estudar a expressão de alguns genes, mas não são capazes de mostrar as mudanças que ocorrem no início do desenvolvimento (WANG *et. al.*, 2006).

A regulação gênica que ocorre junto ao desenvolvimento do embrião. Ocorrem dois picos de transcrição gênica após a ativação: o primeiro ocorre logo após o zigoto se dividir de 2 para 4 células, e o segundo quando o zigoto está na transição de mórula para blastocisto. A identificação dessas transcrições zigóticas, e

em qual etapa do desenvolvimento elas ocorrem, é o primeiro passo para se analisar a regulação gênica durante o desenvolvimento embrionário (WANG *et. al.*, 2006).

#### 4.3 DECIDUALIZAÇÃO E IMPLANTAÇÃO

A cada ciclo menstrual, sob ação direta dos hormônios sexuais ovarianos progesterona e estrogênios, o endométrio se remodela para que esteja preparado para a implantação do blastocisto. A janela de implantação é um curto período em que o endométrio está realmente preparado para esse evento (DIMITRIADIS *et. al.*, 2010). Nesse período, o útero é preparado através de mediações de células imunes, citocinas, fatores de crescimento, quimiocinas e moléculas de adesão (MOURIK *et. al.*, 2009).

Durante a fase proliferativa, sob influência do estrogênio, o endométrio funcional prolifera e as artérias espiraladas são formadas a partir das artérias radiais do plexo vascular uterino. Na fase secretória, a janela de implantação é estabelecida sob ação principalmente da progesterona (MOURIK *et. al.*, 2009). Esse processo todo é caracterizado pela expressão de diversos receptores e moléculas de adesão necessárias para a implantação e também pela produção de citocinas e outros mediadores (MOURIK *et. al.*, 2009).

O processo de implantação inclui a eclosão da zona pelúcida, a aposição, a adesão do blastocisto com o endométrio, e a invasão do blastocisto. Estas etapas só podem acontecer durante esse curto período de janela de implantação (MOURIK *et. al.*, 2009).

A zona pelúcida eclode por volta do quinto dia após a fecundação, e então o blastocisto entra em contato com o endométrio. Assim, as células trofoblásticas passam a realizar o processo de implantação (GILBERT *et. al.*, 2004). É nessa fase que ocorre a aposição, ou seja, ocorre a interação do blastocisto com o endométrio. A partir daí, a fase de adesão é estabelecida com a interação das células do trofoblasto e das células epiteliais do revestimento uterino. Essa fase é mediada por células imunes, moléculas de adesão, citocinas e quimiocinas (Figura 2) (MOURIK *et. al.*, 2009).



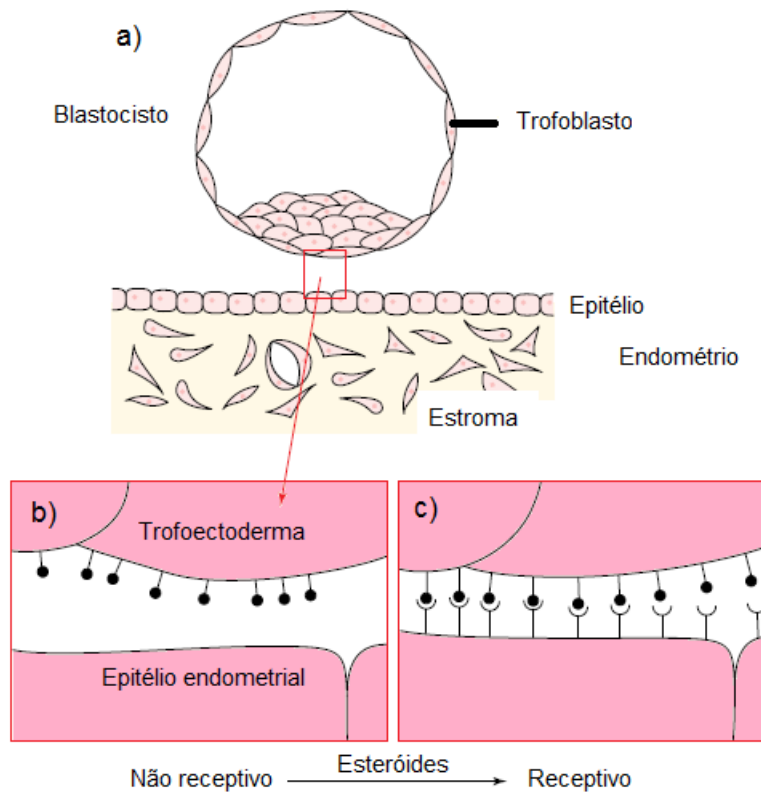


Figura 2: O blastocisto eclode da zona pelúcida. a) A aposição ocorre de forma que a massa celular interna se posicione junto ao epitélio endometrial, b) e c) ilustram o epitélio endometrial não receptivo e receptivo, respectivamente, que ocorre graças a ações hormonais (APLIN *et. al.*, 2009).

Com a adesão, o *trofoblasto* prolifera rapidamente e passa por um processo de diferenciação: uma camada celular interna chamada de **citotrofoblasto**, e uma massa celular multinucleada externa chamada de **sinciotrofoblasto**. Logo, este atravessa o tecido endometrial e invade o tecido conjuntivo (estroma endometrial que sustenta os capilares e glândulas uterinas) (Figura 3) e ao mesmo tempo, o blastocisto invade lentamente o endométrio pelo polo embrionário (onde se situa a massa celular interna) (PERSAUD; MOORE, 2000).

As células do sinciotrofoblasto produzem **enzimas proteolíticas** para “abrir caminho” para o embrião penetrar no estroma endometrial. As células do estroma ao redor do local da implantação tornam-se ricas em glicogênio e lipídeos adquirindo um formato poliédrico. Estas células são agora chamadas de **células da decídua**, e

fornece uma grande quantidade de nutrientes necessários ao desenvolvimento do embrião (PERSAUD; MOORE, 2000).

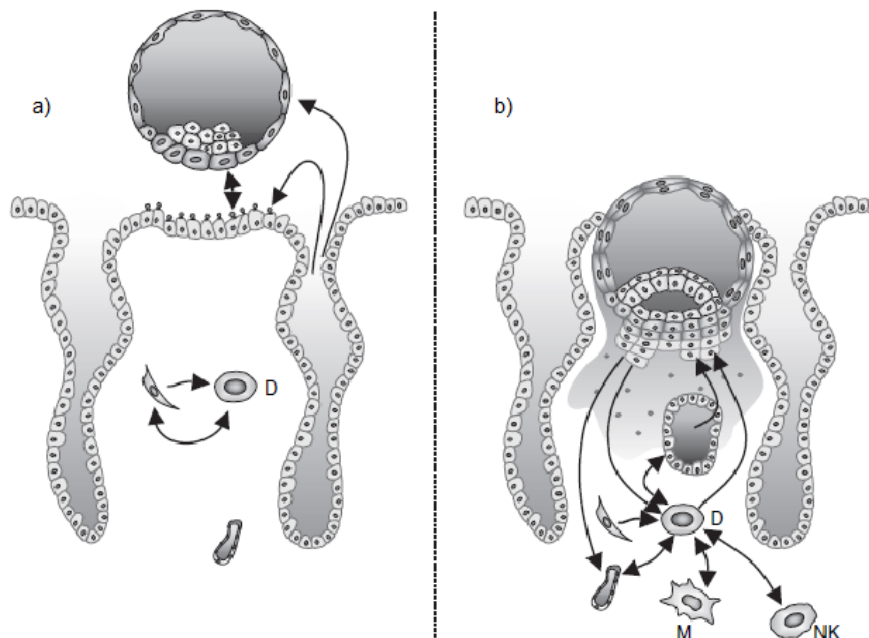


Figura 3: Invasão. a) Momento pré-implantação. Aproximação do trofoblasto no endométrio materno. b) Momento pós-implantação – invasão do trofoblasto mediado por citocinas secretadas pelo trofoblasto, pelas células decíduas (D), e leucócitos (macrófagos M e células Natural Killers uterinas NK) (DIMITRIADIS *et. al.*, 2005).

Com a implantação, uma série de modificações ocorre no ambiente uterino, levando a formação de uma estrutura a qual chamamos de **DECÍDUA**. Esta estrutura desempenha variadas funções durante o início da gestação (SALGADO, 2011). Existem importantes estudos que indicam que a decidualização do endométrio está intimamente associada à remodelação do sistema imune e recrutamento de células específicas do seu repertório (YOSHINAGA *et. al.*, 2010).

O estroma endometrial ao redor do embrião passa por um processo de transdiferenciação celular, no qual o tecido conjuntivo frouxo com fibroblastos alongados é remodelado e passa a ser formado por células poliédricas, unidas por junções intercelulares e envolvidas por uma escassa matriz extracelular. Essa nova estrutura, denominada **decídua**, é capaz de regular a invasão do trofoblasto, nutrir o embrião até que a circulação materno-fetal seja estabelecida, modular o sistema imune materno e produzir citocinas, fatores de crescimento, hormônios e moléculas

da matriz extracelular que medeiam o contato entre a mãe e o embrião (SALGADO, 2011).

A decídua exerce funções biológicas nutritivas, estruturais e imunológicas, e constitui um local de migração e desenvolvimento celular. Nela residem, junto às células decíduais, células “Natural Killer” uterinas (NKu) (cerca de 80%), linfócitos T (10%) e macrófagos (10%). Essas células ficam nos locais de implantação, e influenciam no direcionamento da resposta imune materna (DAHER *et al.*, 2009).

A decidualização é essencial para o sucesso da implantação e conseqüentemente ao sucesso da gestação. (MOURIK *et al.*, 2009). Possui um importante papel para a regularização da invasão do trofoblasto e está sendo mostrado com estudos *in vivo* de camundongos *knock-out* para o receptor IL-11R $\alpha$  que estes apresentam defeitos na decidualização, desregulando assim a invasão do trofoblasto e resultando em perdas gestacionais (DIMITRIADIS *et al.*, 2010).

#### 4.4 O SISTEMA IMUNE

O sistema imune tem a principal função de defesa contra microrganismos patogênicos invasores e também contra o desenvolvimento de tumores (GOLDSBY *et al.*, 2002).

A primeira etapa para a defesa do organismo é o **reconhecimento imunológico** de um corpo estranho ao organismo, que chamamos de antígeno (MURPHY *et al.*, 2010). Após o reconhecimento, o sistema recruta diversas células e moléculas para a elaboração de uma resposta, chamada de **Resposta Efetora**, que elimina ou neutraliza o antígeno (GOLDSBY *et al.*, 2002). Ao mesmo tempo, existe uma **regulação imune**, que controla as atividades durante a resposta para que não ocorram prejuízos ao próprio organismo, que é o caso de alergias e doenças auto-imunes (MURPHY *et al.*, 2010). Quando o organismo entra em contato com o antígeno, o sistema produz uma **Memória Imunológica**, de modo que em um próximo contato com o mesmo antígeno, o sistema é capaz de reconhecer e combater o invasor de forma mais rápida e eficiente (GOLDSBY *et al.*, 2002).

As defesas iniciais contra a infecção são barreiras anatômicas e fisiológicas que impedem a entrada do antígeno no organismo. Normalmente, isso não é considerado como parte do sistema imune próprio, mas quando o antígeno supera essas barreiras, o sistema imune inicia sua ação (MURPHY *et. al.*, 2010).

As **barreiras anatômicas** constituem a primeira linha de defesa, prevenindo a entrada de antígenos. São elas a pele e a superfície de mucosas. A **Epiderme** (camada externa da pele) contém várias camadas de células epiteliais, sendo a camada mais externa composta por células mortas e queratina. A **Derme** (camada interna da pele) é composta por tecido conjuntivo, vasos sanguíneos, folículos capilares, glândulas sebáceas e sudoríparas. Essas glândulas sebáceas e os folículos capilares produzem o sebo, que possui um pH ácido, impedindo o crescimento de grande quantidade de microrganismos. Lesões na pele causadas por ferimentos, escoriações e até mesmo picadas de insetos, facilitam a entrada de antígenos no organismo (GOLDSBY *et. al.*, 2002). A superfície de mucosas (tratos urogenital, respiratório e digestório) é revestida por uma camada epitelial externa e uma camada subjacente de tecido conjuntivo. A saliva, as lágrimas e as secreções agem eliminando os patógenos, e contêm substâncias antibacterianas e antivirais em suas composições. O muco, produzido pelas células epiteliais, é capaz de capturar o antígeno e impedir que ele invada o organismo. O batimento de cílios, também presentes em células epiteliais, principalmente dos tratos respiratório e gastrointestinal, é capaz de expulsar os microrganismos (GOLDSBY *et. al.*, 2002).

Fazem parte das **barreiras fisiológicas**, a temperatura, o pH, e vários fatores solúveis. Cada microrganismo possui uma temperatura e um pH ótimo para sobrevivência, por isso, esses são fatores também limitantes para a invasão de determinados antígenos (GOLDSBY *et. al.*, 2002). Os fatores solúveis são: **lisozima** (enzima hidrolítica presente nas secreções de mucosas e nas lágrimas, capaz de romper a camada de peptidoglicano na parede celular de bactérias), **interferon** (grupo de proteínas produzidas por células infectadas por vírus, que se ligam as células vizinhas induzindo a um estado antiviral) e **complemento** (grupo de proteínas séricas que circulam inativas, e quando ativadas, são capazes de lesar as membranas dos patógenos, destruindo-os ou facilitando sua depuração) (GOLDSBY *et. al.*, 2002).

Quando o antígeno é capaz de superar as barreiras iniciais de proteção, a imunidade propriamente dita é ativada (MURPHY *et. al.*, 2010). A imunidade é composta por componentes da **Imunidade Inata** e componentes da **Imunidade Adaptativa**, que funcionam em conjunto produzindo uma resposta mais eficiente do que se agissem sozinhas (GOLDSBY *et. al.*, 2002). Os vertebrados dependem de **Respostas Imunes Inatas** como primeira linha de defesa, e ainda podem produzir respostas mais específicas, sofisticadas e de longa duração que são as **Respostas Imunes Adaptativas** (Alberts *et. al.*, 2004).

#### 4.4.1 IMUNIDADE INATA

A **Imunidade Inata** é caracterizada por ser a primeira linha de defesa do organismo e por isso, possui uma série de mecanismos de resistência aos patógenos, e conta com uma principal participação de células fagocíticas, tais como os macrófagos. Quando o patógeno consegue escapar pelos mecanismos inatos, a imunidade adaptativa é ativada (GOLDSBY *et. al.*, 2002).

A resposta Imune Inata ocorre rapidamente no momento em que o organismo entra em contato com o antígeno através de uma lesão tissular o que induz um processo inflamatório. As primeiras células que entram em ação são as células sanguíneas brancas fagocíticas (MURPHY *et. al.*, 2010). A fagocitose é um tipo de endocitose, que de modo geral, significa a captação de materiais (que podem ser micro-organismos patogênicos) pela célula em seu meio. A membrana celular plasmática se expande em torno desse material e forma grandes vesículas. Esse processo ocorre em células especializadas, como monócitos, neutrófilos e macrófagos (GOLDSBY *et. al.*, 2002).

Os eventos da resposta inflamatória envolvem uma variedade de células e mediadores químicos, e suas interações ainda não são totalmente compreendidas. Alguns mediadores são derivados dos microrganismos invasores, outros são liberados pelas células danificadas, outros são gerados pela ação de enzimas que participam do processo de fagocitose e outros são produtos de células que participam do processo (GOLDSBY *et. al.*, 2002).

A resposta inflamatória induzida por uma lesão tissular (que pode ser causada por um ferimento ou também por um microrganismo invasor) é constituída pelos principais eventos a seguir (Figura 4):

- Vasodilatação dos capilares no local da lesão, responsável pela vermelhidão (eritema) e um aumento da temperatura tissular local (GOLDSBY *et. al.*, 2002).
- Aumento da permeabilidade capilar, facilitando o influxo de fluido e células dos capilares dilatados para o tecido lesionado. Esse fluido fica acumulado (exsudato) no local da lesão, causando um inchaço (edema) e contém uma grande quantidade de proteínas (GOLDSBY *et. al.*, 2002).
- O influxo de fagócitos dos capilares para o tecido é uma série de complexos eventos: Marginação (aderência das células às paredes do endotélio dos vasos sanguíneos), diapedese (passagem dessas células pelo endotélio sanguíneo até o tecido lesionado), e a quimiotaxia (a migração através do tecido para o local da resposta inflamatória) (GOLDSBY *et. al.*, 2002).

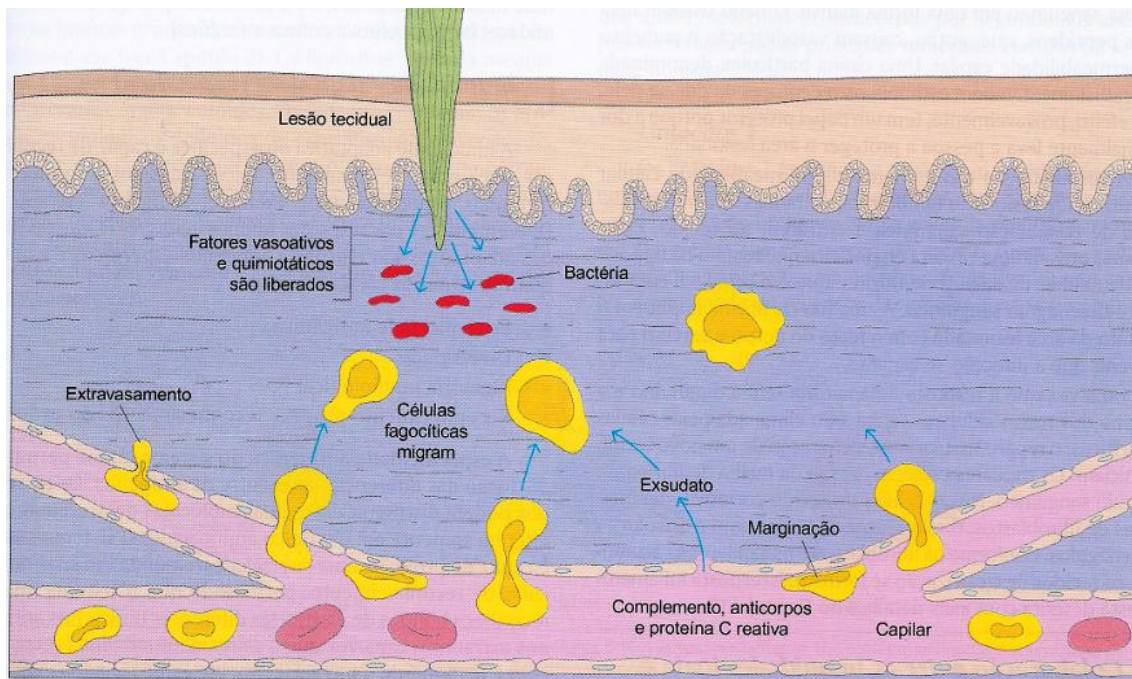


Figura 4: Principais eventos da resposta inflamatória (GOLDSBY *et. al.*, 2002).

#### 4.4.2 IMUNIDADE ADAPTATIVA

A **Imunidade Adaptativa** é caracterizada por apresentar alto grau de especificidade e seu papel é realizado pelos linfócitos, os quais sintetizam anticorpos, e outras moléculas. É, a princípio, uma resposta mais lenta, e capaz de produzir “memória”, que possibilita que em outras exposições futuras ao mesmo patógeno, o invasor seja reconhecido e eliminado com maior eficiência (GOLDSBY *et. al.*, 2002).

A Imunidade Adaptativa é capaz de reconhecer e eliminar microrganismos e moléculas estranhas de forma específica e possuem quatro características: **especificidade antigênica** (capacidade de distinguir pequenas diferenças entre antígenos), **diversidade** (capacidade de produzir diversas moléculas de reconhecimento, permitindo que o sistema reconheça milhares de antígenos e suas estruturas únicas), **memória imunológica** (quando o antígeno é reconhecido e combatido, o sistema produz uma memória, de forma que no próximo contato com esse mesmo antígeno o organismo reaja em menor tempo e com maior eficácia) e **reconhecimento próprio e não-próprio** (capacidade de diferenciar estruturas de antígenos estranhos de estruturas do próprio organismo, característica essencial para a defesa do organismo) (GOLDSBY *et. al.*, 2002).

#### 4.4.3 CORRELAÇÃO ENTRE IMUNIDADE INATA E ADAPTATIVA

As imunidades Inatas e Adaptativas atuam de forma cooperativa, para que a resposta imune seja mais eficaz contra o antígeno. Alguns eventos na Imunidade Inata como, por exemplo, o encontro dos macrófagos com os microrganismos, são capazes de gerar sinais que estimulam a ativação da Imunidade Adaptativa (GOLDSBY *et. al.*, 2002).

Macrófagos estimulados pelos antígenos durante a resposta imune inata secretam citocinas que conduzem as respostas imunes adaptativas mais específicas. Por outro lado, vários fatores solúveis produzidos pela resposta adaptativa têm a função de aumentar a atividade de células fagocíticas na resposta inata (GOLDSBY *et. al.*, 2002).

As respostas Inatas são rápidas e dependem dos receptores que reconhecem os **antígenos**. Esses receptores podem estar nas superfícies de células como macrófagos e neutrófilos (que realizam a fagocitose), outros são secretados e se ligam a membrana do patógeno para que sejam reconhecidos ou por fagócitos ou pelo sistema complemento, e outros estão presentes em diversas células que uma vez ativas (através da ligação do patógeno), produzem moléculas sinalizadoras extracelulares promovendo a inflamação, e ativando assim a resposta imune adaptativa (ALBERTS *et. al.*, 2004).

#### 4.5 CÉLULAS DO SISTEMA IMUNE

Ambas as respostas, inata e adaptativa, dependem das células sanguíneas brancas (**leucócitos**), que são originadas na **medula óssea** (MURPHY *et. al.*, 2010).

##### 4.5.1 LINFÓCITOS

Os linfócitos são células produzidas pelo processo de hematopoiese na medula óssea. Eles saem da medula, circulam pelos vasos linfáticos e sanguíneos e se localizam em diversos órgãos linfóides. Existe duas populações principais de linfócitos: **Linfócitos B** (células B) e **linfócitos T** (células T) (GOLDSBY *et. al.*, 2002).

Os linfócitos B possuem o processo final de maturação ainda na medula óssea. Após a maturação, cada célula expressa em sua membrana uma **molécula de anticorpo**, que age como um receptor de ligação antigênica (GOLDSBY *et. al.*, 2002). Quando a célula B encontra um antígeno pela primeira vez, e este se liga ao anticorpo ligado a membrana, essa ligação ativa o linfócito B que se prolifera e diferencia em **células plasmáticas** (MURPHY *et. al.*, 2010). Essas células passam a produzir grande quantidade de anticorpos que são secretados no organismo (GOLDSBY *et. al.*, 2002), e o antígeno que ativou a célula B se torna o alvo desses anticorpos (MURPHY *et. al.*, 2010).



Os linfócitos T são também originados na medula óssea, porém realizam o processo de maturação no Timo. Durante esse processo, as células T expressam uma única molécula ligadora de antígeno nas suas membranas, denominada de **Receptor das Células T (TCR)**. Essas moléculas reconhecem apenas antígenos que estão ligados às proteínas das membranas de outros grupos celulares, denominadas **Moléculas do Complexo de Histocompatibilidade Principal (MHC)**. As MHCs são glicoproteínas polimórficas (geneticamente distintas), que realizam o reconhecimento do antígeno e o apresentam ao linfócito T, e podem ser classificadas em MHC de classe I, e classe II (GOLDSBY *et. al.*, 2002). Quando a célula T entra em contato com o combinado “antígeno+MHC” de outra célula, a célula T se prolifera e se diferencia em **células T efectoras** (MURPHY *et. al.*, 2010).

As células T efectoras podem ser: **células T auxiliares** ( $T_h$ ) e **células T citotóxicas** ( $T_c$ ) e **células T reguladoras** (MURPHY *et. al.*, 2010). As células  $T_h$  geralmente expressam uma glicoproteína de membrana **CD4** e as células  $T_c$  geralmente expressam **CD8**. As células  $T_h$  são ativadas quando reconhecem e interagem com o complexo “antígeno+MHC de classe II”, tornando-se aí células efectoras que secretam diversos fatores de crescimento, denominados de **citocinas**. As células  $T_c$  reconhecem o complexo “antígeno+MHC de classe I”, se proliferam e diferenciam em células efectoras chamadas de **linfócitos T citotóxicos**, que exercem uma função importante de monitoramento e eliminação de células infectadas por vírus, células tumorais, e células de tecidos enxertados estranho (GOLDSBY *et. al.*, 2002). As células T reguladoras suprimem a atividade de outros linfócitos auxiliando a controlar as respostas imunes (MURPHY *et. al.*, 2010).

#### 4.5.2 CÉLULAS APRESENTADORAS DE ANTÍGENOS

A ativação das células  $T_h$  deve ser cuidadosamente regulada para que não ocorram respostas contra o próprio organismo, gerando problemas auto-imunes. Para que isso ocorra, as células  $T_h$  reconhecem somente os antígenos que estão ligados ao complexo MHC de classe II, que se encontram na superfície de **Células Apresentadoras de Antígenos (APCs)**. Essas células (Macrófagos, linfócitos B, e células dendríticas) são especializadas e possuem duas importantes propriedades:

expressam MHC de classe II e são capazes de enviar um sinal co-estimulador para a ativação das células  $T_h$  (GOLDSBY *et. al.*, 2002).

As APCs internalizam o antígeno por endocitose, e então apresentam esse antígeno, ligado ao MHC de classe II na sua membrana às células  $T_h$  (GOLDSBY *et. al.*, 2002).

#### 4.6 RESPOSTAS IMUNES HUMORAIS E MEDIADAS POR CÉLULAS

A **Imunidade Humoral** é uma imunidade que o organismo não-imunizado adquire quando este recebe anticorpos séricos de um indivíduo imunizado. Ela atua na interação dos linfócitos B com os antígenos, e sua subsequente ativação em células plasmáticas secretoras de anticorpos. Os anticorpos agem como efetores da resposta humoral: ao se ligarem aos antígenos, facilitam e neutralizam sua eliminação (GOLDSBY *et. al.*, 2002).

A **Imunidade Mediada por Células** é caracterizada pela produção de células T efetoras ( $T_h$  e Linfócitos T citotóxicos). As citocinas secretadas pelas células  $T_h$  ativam células fagocíticas. Os Linfócitos T citotóxicos atuam na eliminação das próprias células infectadas e células tumorais (GOLDSBY *et. al.*, 2002).

Essa imunidade é característica do linfócito T CD4, sendo um mecanismo de defesa contra microrganismos que sobrevivem e se reproduzem dentro de fagócitos e outras células. Existem subconjuntos de células T CD4, que diferem quanto as citocinas produzidas e as funções exercidas por cada uma delas. São os subconjuntos  $Th1$  e  $Th2$ . Além das citocinas definirem as suas funções efetoras, elas também atuam no desenvolvimento e expansão do seu subconjunto, e promovem a regulação cruzada do subconjunto recíproco. Resumidamente, as células  $Th1$  reconhecem antígenos intracelulares, ativam fagócitos para destruí-los, estimulam a inflamação e reparam os tecidos lesionados. As células  $Th2$  reconhecem antígenos extracelulares e medeiam a inflamação (ABBAS *et al.*, 2008).

#### 4.7 IMUNOLOGIA NA IMPLANTAÇÃO

Diversas células do sistema imune estão presentes no endométrio e contribuem para o sucesso e o estabelecimento da gravidez. As células uNK (*uterine Natural Killers*) aparecem no endométrio durante todo o ciclo menstrual. Elas são as células imunes mais abundantes durante a fase secretória e a janela imunológica (KIMBER, 2005). Em humanos, as células uNKs estão presentes no endométrio antes do momento da fertilização. Além disso, acredita-se que elas controlem a resposta imune materna através das citocinas. Estudos mostram que camundongos com deficiência em células NK apresentaram uma anomalia nos locais de implantação (MOURIK *et. al.*, 2009).

As células T também têm grande participação em todo o processo. A primeira teoria que tentou explicar essas interações foi apresentada por Wegmann *et al.* em 1993. De acordo com esses estudos, as citocinas produzidas por células do repertório Th1 induzem um efeito inflamatório. E as citocinas produzidas por células Th2 promovem a proliferação e a diferenciação das células trofoblásticas e a placentação, e ainda inibe a produção de citocinas do tipo Th1 (DAHER *et al.*, 2009).

Assim, era aceito que a gravidez deveria ser modulada pela resposta Th<sub>2</sub>, enquanto que a resposta Th<sub>1</sub> e as citocinas produzidas por ela eram associadas com a infertilidade e o aborto (MOURIK *et. al.*, 2009).

Entretanto, essa hipótese foi insuficiente para explicar os mecanismos imunes durante a implantação e o estabelecimento da gravidez (MOURIK *et. al.*, 2009). Durante o processo de implantação, citocinas pró-inflamatórias induzem uma resposta Th<sub>1</sub>, e em seguida ocorre um estímulo anti-inflamatório Th<sub>2</sub>, o que promove um equilíbrio do sistema imune materno (SALGADO, 2011).

Sabe-se que a resposta Th<sub>1</sub> é necessária principalmente durante o início da implantação, quando as citocinas de Th<sub>1</sub> preparam e tornam o ambiente favorável para o evento (MOURIK *et. al.*, 2009). Além disso, a resposta Th<sub>1</sub> estimula a produção de citocinas Th<sub>2</sub> (WILEZYNSKI, 2005). Estudos mostraram que camundongos que não apresentam LIF (Th<sub>1</sub>) e IL-11 (Th<sub>2</sub>) são estéreis (CHATOUAT *et. al.*, 2004). Outros mostraram que, na ausência de IL-4 e IL-10

(Th2), os camundongos eram férteis, resultado não esperado se a fertilidade dependesse da predominância da resposta Th2 (SVENSSON *et. al.*, 2001).

Considerando a complexidade do processo de implantação, não se pode levar em conta somente a interação entre as respostas Th1 e Th2. Existe também a participação das células Treguladoras que são caracterizadas como essenciais no estabelecimento de tolerância e encontradas na decídua humana em vários estágios da gravidez. O maior nível de células Treg ocorre durante o primeiro trimestre da gravidez (HEIKKINEN *et. al.*, 2004).

Os macrófagos também são importantes para a decidualização e a implantação. Eles estão presentes no local de implantação e desenvolvimento embrionário durante toda a gravidez (MOURIK *et. al.*, 2009). Recentes estudos mostram que o trofoblasto é capaz de recrutar macrófagos e estimulá-los a produzir citocinas inflamatórias (FEST *et. al.*, 2007).

As células dendríticas também estão localizadas no endométrio, porém ainda imaturas, e são capazes de reconhecer um antígeno e ativar o sistema imune. No momento da implantação, as citocinas inflamatórias e os antígenos provenientes do trofoblasto estimulam a ativação dessas células. Além de sua função de apresentar antígenos, estudos mostram que elas são capazes também de facilitar a resposta Th2 (MIYAZAKI *et. al.*, 2003). Sabe-se que elas são importantes na regulação do sistema imune durante o momento da implantação, pois são capazes de influenciar a ação de células T e também de células uNK (MOURIK *et. al.*, 2009).

Outro fator importante para o sucesso da implantação é a inibição do sistema complemento. O trofoblasto apresenta algumas moléculas que são capazes de inibir a ativação desse sistema (MOURIK *et. al.*, 2009).

O blastocisto apresenta metade do seu material genético proveniente da mãe, e a outra metade proveniente do pai, o que torna o blastocisto um alvo para a ação do sistema imune materno, pois apresenta moléculas de MHC não compatíveis com as da mãe. Blastocistos humanos apresentam diversas classes de MHC que são expressas de acordo com a sua localização (MOURIK *et. al.*, 2009). O trofoblasto não apresenta moléculas de MHC de classe II (HLA-A e HLA-B). Moléculas que

aparecem no trofoblasto são HLA-C (Classe Ia), HLA-G (classe Ib) e HLA-E (classe Ib) (MOURIK *et. al.*, 2009).

A molécula de HLA-G é expressa por células da decídua e do estroma, e algumas isoformas são produzidas pelo embrião antes e depois da sua ativação genética (MOURIK *et. al.*, 2009).

Existem teorias de que a molécula de HLA-G não está envolvida com a apresentação de antígenos, e sim relacionada a regulação da tolerância na interface materno-fetal e o sucesso da gravidez. Ela regula a atividade de linfócitos B e T e macrófagos, induzindo a apoptose ou reduzindo a atividade citotóxica das células CD8+ (HUNT *et. al.*, 2005). Interessantemente, as células uNK interagem com o trofoblasto através da ligação com HLA-G, e pode ser que essa ligação seja crucial para o estabelecimento da tolerância imunológica (MOURIK *et. al.*, 2009).

A expressão da molécula HLA-G no trofoblasto o protege das células uNK e também possui um efeito imunossupressor capaz de controlar a produção de citocinas por estas células (CHATOAUT *et. al.*, 2002). Uma pesquisa realizada em macacos Rhesus por Bondarenko (2007) , bloqueou o homólogo de HLA-G, Mamu-AG, por imunização passiva, e foi observado que o crescimento e a vascularização da placenta, as modificações que ocorrem no endométrio, a resposta leucocitária materna na implantação e a decidualização foram alteradas.

Adicionalmente, as moléculas HLA-C e HLA-E possuem polimorfismo e poderiam ser alvos para reconhecimento pelo sistema imune materno, porém estudos mostram que não são fatores que causam infertilidade ou abortos (HUNT *et. al.*, 2005). Acredita-se que a estabilização de HLA-E através da molécula HLA-G é uma explicação para a inibição das células uNK (HUNT *et. al.*, 2005). Além disso, o HLA-E se liga a um dos receptores de uNK (receptor CD96/NKG2) inibindo a atividade citotóxica das células uNK e auxiliando na tolerância imunológica do embrião/feto (KING *et. al.*, 2000). Da mesma forma, a interação da molécula HLA-C com o KIRs no trofoblasto também inibe a ação citotóxica das células uNK (NTRIVALAS *et. al.*, 2005).

## 4.8 CITOCINAS

São proteínas de baixo peso molecular ou glicoproteínas secretadas pelas células da imunidade inata e adaptativa em resposta a inúmeros estímulos (ABBAS *et. al.*, 2008). Algumas estimulam o crescimento e a diferenciação dos linfócitos durante a fase de ativação da resposta imune adaptativa. Outras ativam diferentes células que atuam de forma a eliminar os antígenos durante as fases efetoras nas respostas imunes adaptativa e inata. Além disso, também estimulam o desenvolvimento de células hematopoiéticas (ABBAS *et. al.*, 2008).

As citocinas se ligam a receptores específicos e de alta afinidade presentes nas membranas das células-alvo, alterando a expressão dos genes dessas células (GOLDSBY *et. al.*, 2002).

A expressão dos receptores de citocinas, presentes nas membranas celulares, pode ser controlada por sinais externos. A ativação de grupos celulares gera um aumento da expressão de receptores específicos de determinadas citocinas. Algumas citocinas podem controlar a expressão desses receptores gerando *feedback* positivo ou negativo (ABBAS *et. al.*, 2008).

Quando a citocina se liga a um receptor presente na membrana da mesma célula que a secretou, exerce uma ação AUTÓCRINA. Quando se liga a um receptor de outra célula próxima a célula produtora, exerce ação PARÁCRINA. E raramente, se liga em receptores de outras células, distantes da célula produtora, exercendo uma ação ENDÓCRINA (ABBAS *et. al.*, 2008).

As ações das citocinas são pleiotrópicas (podem agir em diferentes tipos celulares), e redundantes (múltiplas citocinas possuem o mesmo efeito funcional). Podem influenciar a síntese de outras citocinas, por exemplo. Dessa forma, uma citocina pode mediar os efeitos de outra, podem antagonizar uma a outra, podem produzir efeitos aditivos e ainda produzir efeitos maiores do que o previsto, ou sinérgicos (ABBAS *et. al.*, 2008).

Geralmente as citocinas são secretadas após a ativação de uma determinada célula e seu tempo de vida é curto, podendo variar de poucas horas a poucos dias (GOLDSBY *et. al.*, 2002). Elas atuam como moléculas mensageiras intercelulares, promovendo atividades biológicas após a ligação com o seu receptor (GOLDSBY *et.*

*al.*, 2002). De fato, as citocinas possuem importante papel na ativação das células B, células T, macrófagos e outras células que participam também da resposta imune (GOLDSBY *et. al.*, 2002).

Os principais produtores de citocinas são a célula T Helper e o macrófago. Essas citocinas ativam uma rede de células que estão em constante interação. Dentre estas interações que necessitam do envolvimento das citocinas, podemos citar: o desenvolvimento das respostas imune celular e humoral, indução da resposta inflamatória, regulação da hematopoiese, controle da proliferação e diferenciação celular, e a cicatrização de feridas (GOLDSBY *et. al.*, 2002).

Algumas citocinas são referidas como INTERLEUCINAS, o que indica que foram secretadas por leucócitos e agem sobre outros leucócitos. Sabe-se que existem cerca de 20 tipos de interleucina, e acredita-se que ainda existam outras a serem descobertas (GOLDSBY *et. al.*, 2002). À medida que novas citocinas são descobertas, a classificação numérica para interleucinas (IL-1, IL-2, por exemplo) deixa a nomenclatura de forma organizada e padronizada (ABBAS *et. al.*, 2008).

Uma classe de citocinas que possui um importante papel para a implantação embrionária é a família da IL-6, constituída por inúmeras citocinas, incluindo a IL-11. Uma característica dessa classe de citocinas, é que elas compartilham sua sinalização intracelular através do receptor de superfície celular gp130 (MOURIK *et. al.*, 2009).

#### 4.8.1 CITOCINAS INFLAMATÓRIAS

Caracterizam a resposta Th1 (LIF, IL-1, IL-6, IL-15/11??, MIF, TNF, e os interferons). Estas moléculas estão envolvidas na indução da inflamação, forma de agressão promovida pelo embrião, evento essencial no estabelecimento da gestação (ABBAS *et. al.*, 2008).

#### 4.8.2 CITOCINAS ANTI-INFLAMATÓRIAS

Caracterizam a resposta Th2 (IL-4, IL-10, IL-11 e o TGF- $\beta$ ). São citocinas com a habilidade de inibir ou diminuir a produção de citocinas pró-inflamatórias e outras moléculas inflamatórias e/ou deletérias (ABBAS *et. al.*, 2008).

#### 4.9 INTERLEUCINA 11 (IL-11)

Inicialmente a IL-11 foi descrita como um fator de crescimento que atua em diversas etapas da hematopoiese, em sinergia com outros fatores (DIMITRIADIS *et. al.*, 2005). Atualmente é conhecida por suas propriedades anti-inflamatórias (MOURIK *et. al.*, 2009), e suas atividades pleiotrópicas. Pesquisas realizadas com camundongos que não possuíam receptor para IL-11, apresentaram problemas de fertilidade, evidenciando sua importância para a reprodução de mamíferos (DIMITRIADIS *et al.*, 2005).

A IL-11 é expressa nos epitélios luminal e glandular do endométrio durante o meio da fase secretória do ciclo menstrual (DIMITRIADIS *et al.*, 2010), assim como seu receptor IL-11R $\alpha$  e o co-receptor gp130 (SALGADO, 2011). O pico de expressão de IL-11 ocorre durante a decidualização das células do estroma endometrial (DIMITRIADIS *et al.*, 2010). Pesquisas detectaram a expressão de IL-11 e IL-11R $\alpha$  por *cDNA microarray* após a indução de decidualização por progesterona (DIMITRIADIS *et al.*, 2005).

Em estudos com células do endométrio humano , observou-se que a secreção de IL-11 no início da decidualização é reduzida quando estimulada por progesterona e estrogênios em conjunto, porém aumentada quando estimuladas somente por estrogênios (DIMITRIADIS *et al.*, 2005). Por isso, observa-se que hormônios esteroides estão relacionados a expressão e regulação da IL-11 no endométrio humano (DIMITRIADIS *et. al.*, 2005). Além disso, a IL-11 induz uma diminuição na produção da citocina inflamatória TNF- $\alpha$  pelas células epiteliais do endométrio (MOURIK *et. al.*, 2009).



Pesquisas mostraram que a adição da IL-11 ao meio de cultura de células decíduais induz a expressão de marcadores da decidualização (DIMITRIADES *et al.*, 2009), e ainda acelera esse processo (SALGADO, 2011). Além disso, estudos mostraram que as células do trofoblasto invasivo em primatas também expressam IL-11 e IL-11R $\alpha$  no início da gestação. Isso sugere que essa citocina também está ligada com a placentação (DIMITRIADIS *et al.*, 2005).

Recentes pesquisas em camundongos mostraram que a IL-11 também atua na maturação de células uNK (DIMITRIADIS *et al.*, 2005). Porém, ainda não existem estudos que comprovem esse mesmo mecanismo durante a implantação de humanos (DIMITRIADIS *et al.*, 2005).

Segundo Dimitriadis (2005), existem muitas evidências de que a IL-11 é de grande importância para o estabelecimento de uma gestação viável. A IL-11 aparece reduzida em gestações ectópicas tubárias não viáveis, quando comparada com gestações ectópicas tubárias viáveis e gestações intra-uterinas normais, indicando que a sinalização inadequada de IL-11 pode resultar em uma desregulação durante a invasão do trofoblasto (DIMITRIADIS *et al.*, 2005).

Estudos mostram que a expressão de IL-11 aparece reduzida em células da decídua e do trofoblasto quando a gestação é anembrionária (STOIKOS *et al.*, 2000). Outros ainda mostram que a IL-11 e a IL-11R $\alpha$  também estão reduzidas no endométrio de pacientes com infertilidade e com endometriose, comparando a pacientes férteis durante o período de implantação (DIMITRIADIS *et al.*, 2005).

Dessa forma, a IL-11 está certamente envolvida em casos de infertilidade em humanos (MOURIK *et al.*, 2009), e possui grande importância, de forma que sua deficiência pode resultar na invasão desregulada do trofoblasto, e por isso, faz parte de um grupo de moléculas essenciais para o sucesso da implantação embrionária (SALGADO, 2011).

Dimitriadis e Menkhorst, 2010, acreditam que se inibirem a ação da IL-11, e outras citocinas, é possível deixar o endométrio hostil ao embrião para a implantação, assim sendo um método anticoncepcional. Estudos mostraram que os sítios de implantação em camundongos foram reduzidos com a administração de um medicamento que impede a ação da IL-11 (Figura 5). O medicamento foi aplicado

durante o pico de decidualização, e resultou em total perda gestacional (PAIVA *et. al.*, 2009).

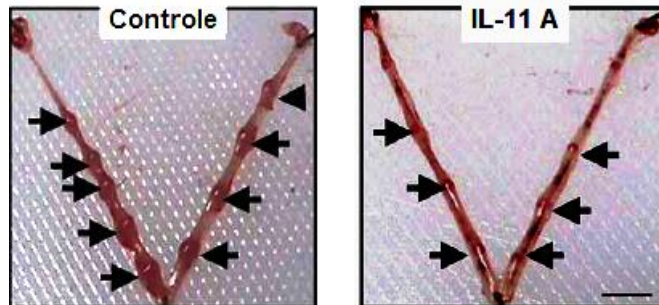


Figura 5: A figura CONTROLE mostra um útero de camundongo normal, com diversos sítios de implantação. A figura IL-11 A mostra o útero de um camundongo que recebeu o bloqueio da IL-11, resultando na redução dos sítios de implantação e perda gestacional (PAIVA *et. al.*, 2009).

## 5 CONCLUSÃO

O processo de Implantação é extremamente complexo, e depende de diversas interações celulares, moleculares e imunológicas para que seja bem sucedido. É necessário que exista uma regulação das ações tanto do trofoblasto quanto do sistema imune materno, pois a ineficiência ou a ação excessiva de somente um deles pode causar prejuízos a todo o processo.

A participação tanto de moléculas/proteínas inflamatórias quanto anti-inflamatórias sugere que o processo é regulado, de forma que o organismo materno aceite o blastocisto. Isso indica que ambos os processos, inflamatórios e anti-inflamatórios, são cruciais para o sucesso da implantação.

A participação da IL-11 ocorre em diversas etapas do processo: está expressa no epitélio luminal e glandular do endométrio humano, contribui no preparo do endométrio humano para a gravidez, participa do processo de decidualização, possui ação anti-inflamatória e dessa forma regula a ação inflamatória durante a implantação. Esta citocina está presente no trofoblasto de primatas, atua na maturação de células uNK em camundongos, aparece reduzida em pacientes com infertilidade e em pacientes com embriões inviáveis. Por isso, a citocina IL-11 participa de um grupo de moléculas essenciais para o sucesso da Implantação.

Mesmo assim, as pesquisas nessa área de imunologia da implantação estão em crescimento, sendo ainda necessários mais estudos que comprovem como esses mecanismos realmente ocorrem em humanos, já que por questões éticas, as pesquisas são realizadas com embriões de outras espécies animais.

Com o tempo, novas descobertas podem trazer novos tratamentos para pacientes com infertilidade causada por falhas de implantação ou por rejeição do embrião. Por isso, essas pesquisas são de extrema importância, e mesmo que ainda não se tenha total conhecimento sobre o assunto, já está comprovado que existe a participação de inúmeros mediadores, células imunes e outras moléculas no processo, como as moléculas de adesão de superfície celular e as da matriz extracelular.

## 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, Abul K., LICHTMAN, Andrew H., PILLAI, Shiv. *Imunologia Celular e Molecular*. 6ª Edição. Editora Elsevier, Rio de Janeiro, RJ, 2008.

ALBERTS, Bruce. (et AL.). *Biologia Molecular da célula*. 5ª edição. Editora Artmed, Porto Alegre, RS, 2010.

APLIN, J.D. SINGH, H. Adhesion molecules in Implantation. **Journal of Anatomy**, V. 215, n. 1, p. 3-13, 2009.

BONDARENKO, G.I. BURLEIGH, D.W. DURNING, M. BREBURDA, E.E. GREDELL, R.L. GOLOS, T.G. Passive immunization against the MHC class I molecule Mamu-AG disrupts rhesus placental development and endometrial responses. **Journal of Immunology**, V. 179, n. 12, p. 8042-8050, 2007.

CARLSON, Bruce M. *Embriologia Humana e Biologia do Desenvolvimento*. Editora Guanabara Koogan S.A, Rio de Janeiro, RJ, 1996.

CHAOUAT, G., LEDEE-BATAILLE, N., DUBANCHET, S., ZOURBAS, S., SANDRA, O., MARTAL, J. 2004. Th1/Th2 paradigm in pregnancy: paradigm lost? Cytokines in pregnancy/early abortion: reexamining the Th1/Th2 paradigm. **International Archives of Allergy and Immunology**, V. 134, n. 2, p. 93-119, 2004.

CHAOUAT, G., ZOURBAS, S., OSTOJIC, S., LAPPREE-DELAGE, G., DUBANCHET, S., LEDEE, N., MARTAL, J. 2002. A brief review of recent data on some cytokine expression at the materno-fetal interface which might challenge the classical Th1/Th2 dichotomy. **Journal of Reproductive Immunology**, V. 53, n. 1, p. 241-256, 2002.

COOPER, Geoffrey M; HAUSMAN, Robert E. *A Célula: uma abordagem molecular*. Editora Artmed, Porto Alegre, RS, 2007.

DAHER, S. MATTAR, R. Gestação: um fenômeno imunológico?. **Revista Brasileira de Alergia Immunopatologia**, V. 32, n. 2, p. 63-67, 2009.

DIMITRIADIS, E. MENKHORT, E. New generation contraceptives: interleukin 11 family cytokines as non-steroidal contraceptive targets. **Journal of Reproductive Immunology**, V. 88, n. 2, p. 233-239, 2010.

DIMITRIADIS, E., MENKOHORST, E., SALAMONSEN, L.A., PAIVA, P.. Review: LIF and IL11 in trophoblast-endometrial interactions during the establishment of pregnancy. **Placenta**, V. 31, n. 12, p. 99-104, 2010.

DIMITRIADIS, E., WHITE, C.A., JONES, R.L., SALAMONSEN, L.A. Cytokines, chemokines and growth factors in endometrium related to implantation. **Human Reproduction Update: Oxford Journals**, V. 11, n. 6, p. 613-630, 2005.

FEST, S. ALDO, P.B. ABRAHAMS, V.M. VISINTIN, I. ALVERO, A. CHEN, R. CHAVEZ, S.L. ROMERO, R. MOR, G. Trophoblast-macrophage interactions: a regulatory network for the protection of pregnancy. **American Journal of Reproductive Immunology**, V. 57, n. 1, p. 55-56, 2007.

GILBERT, Scott F. *Biologia do Desenvolvimento*. 5<sup>o</sup> edição. Editora Funpec, Ribeirão Preto, SP, 2003.

GOLDSBY, Richard A., KINDT, Thomas J., OSBORNE, Barbara A. *Kuby Imunologia*. 4<sup>a</sup> edição. Editora Revinter, Rio de Janeiro, RJ, 2002.

HALL, John E. GUYTON, Arthur C. *Tratado de Fisiologia Médica*. 12<sup>a</sup> edição. Editora Elsevier. Rio de Janeiro. RJ. 2011.

HEIKKINEN, J. MOTTONEN, M. ALANEN, A. LASSILA, O. Phenotypic characterization of regulatory T cells in the human decidua. **Clinical & Experimental Immunology**, V. 136, n. 2, p. 373-378, 2004.

HUNT, J.S., PETROFF, M.G. MCINTIRE, R.H., OBER, C. 2005. HLA-G and immune tolerance in pregnancy. **FASEB Journal**, V. 19, n. 7, p. 681-693, 2005.

JUNQUEIRA, Luiz C., CARNEIRO, José. *Histologia Básica*. 10<sup>a</sup> edição. Editora Guanabara Koogan S.A, Rio de Janeiro, RJ, 2004.

KIMBER, S.J. Leukemia inhibitory factor in implantation and uterine biology. **Reproduction**, V. 130, n. 2, p. 131-145, 2005.

KING, A. ALLAN, D.S. BOWEN, M. POWIS, S.J. JOSEPH, S. VERMA, S. HIBY, S.E. MCMICHAEL, A.J. LOKE, Y.W. BRAUD, V.M. HLA-E is expressed on trophoblast and interacts with CD94/NKG2 receptors on decidual NK cells. **European Journal of Immunology**, V. 30, n. 6, p. 1623-1631, 2000.

MIYAZAKI, S. TSUDA, H. SAKAI, M. HORI, S. SASAKI, Y. FUTATANI, T. MIYAWAKI, T. SAITO, S. Predominance of Th2-promoting dendritic cells in the early human pregnancy decidua. **Journal of Leukocyte Biology**, V. 74, n. 4, p. 514-522, 2003.

MOORE, K. et al. *Embriologia Básica*. 5<sup>a</sup> edição. Editora Guanabara Koogan S.A, Rio de Janeiro, RJ, 2000.

MOORE, Keith L; PERSAUD, T.V.N. Embriologia Clínica. 6ª Edição. Editora Guanabara Koogan S.A, Rio de Janeiro, RJ, 2000.

MOURIK, M. S. M. MACKLON, N. S. HEIJNEN, C. J. Embryonic Implantation: cytokines, adhesion molecules, and immune cells in establishing an implantation environment. **Journal of Leukocyte Biology**, V. 85, n. 1, p. 4-19, 2009.

MURPHY, Kenneth., TRAVERS, Paul., WALPORT, Mark. Imunologia de Janeway. 7ª Edição. Editora Artmed, Porto Alegre, RS, 2010.

NTRICALAS, E.L. BOWSER, C.R. KWAK-KIN, J. BEAMAN, K.D. GILMAN-SACHS, A. Expression of killer immunoglobulin-like receptors on peripheral blood NK cell subsets of women with recurrent spontaneous abortions or implantation failures. **American Journal of Reproductive Immunology**, V. 53, n. 5, p. 215-221, 2005.

PAIVA, P. MENKHORST, E. SALAMONSEN, L. DIMITRIADIS, E. Leukemia inhibitory factor and interleukin-11 : Critical regulators in the establishment of pregnancy. **Cytokine & Growth Factor Reviews**, V. 20, n. 4, p. 319-328. 2009.

SADLER, T.W. Langman Embriologia Médica. 9ª edição. Editora Guanabara Koogan S.A, Rio de Janeiro, RJ, 2005.

SALGADO, R. **Estudo de Citocinas e Quimiocinas Relacionadas à Implantação Embrionária. Papel Potencial de VCC-1 na gestação de Camundongo.** Associação Instituto Sapientiae – Centro de Estudo e Pesquisa, São Paulo, 2011.

SARAFANA, S. COELHO, R. NEVES, A. TRINDADE, J. C. Aspectos da Imunologia da Gravidez. **Acta Médica Portuguesa**, V. 20, n. 4, p. 355-358, 2007.

STOIKOS, C. DIMITRIADIS, E. STAFFORD-BELL, M.A. KOVACS, G. SALAMONSEN, L.A. Immunolocalisation of interleukin-11 and its receptor in endometrium of infertile women during the implantation window. **Molecular Human Reproduction: Oxford Journals**, V. 6, p. 907-914, 2000.

SVENSSON, L. ARVOLA, M. SALLSTROM, M.A. HOLMDAHI, R. MATTSSON, R. The Th2 cytokines IL-4 and IL-10 are not crucial for the completion of allogeneic pregnancy in mice. **Journal of Reproductive Immunology**, V. 51, n. 1, p. 3-7, 2001.

WANG, H. DEY, S.K. Roadmap to embryo implantation: clues from mouse models. **Nature Reviews**, V. 7, p.185-199, 2006.

WEGMANN, T.G. LIN, H. GUILBERT, L. MOSMANN, T.R. Bidirectional cytokines interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a Th2 phenomenon? **Immunology Today**, V. 14, n. 7, p. 353-356, 1993.

WILEZYNSKI, J.R.; Th1/Th2 cytokines balance--yin and yang of reproductive immunology. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, V. 122, n. 2, p. 136-143, 2005.

YOSHINAGA, K. Research on Blastocyst Implantation Essential Factors (BIEFs). **American Journal of Reproductive Immunology**, V. 63, n. 6, p. 413-424, 2010.