

Aspectos imunológicos associados ao transplante uterino: Inovação cirúrgica no tratamento da infertilidade do fator uterino

Immunological aspects associated with uterine transplantation: Surgical innovation in the treatment of uterine factor infertility

Aspectos inmunológicos asociados al trasplante uterino: Innovación quirúrgica en el tratamiento de la infertilidad por factor uterino

Recebido: 31/05/2021 | Revisado: 07/06/2021 | Aceito: 22/06/2021 | Publicado: 05/07/2021

Isabel Maria Alves de Aguiar Xavier

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5867-760X>

Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí, Brasil

E-mail: isabelxavier814@gmail.com

Joyce Modesto Cordeiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0412-5770>

Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí, Brasil

E-mail: joyce_modesto.cdr@hotmail.com

Luan Kelves Miranda de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8019-4022>

Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí, Brasil

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: luan.souza@iesvap.edu.br

Resumo

Infertilidade de fator uterino absoluto (AUFU) refere-se a mulheres que são incapazes de conceber ou manter a gravidez devido à ausência do útero ou à presença de um útero anômica ou fisiologicamente disfuncional. Novas estratégias têm sido buscadas nas últimas décadas para solucionar esse problema, como o transplante uterino. No entanto, pouco se sabe sobre a imunogenicidade uterina e há poucos dados sobre a resposta imunológica a tecido uterino transplantado. Assim, este estudo teve como objetivo demonstrar como a resposta imune do organismo ao transplante uterino pode ocorrer por meio de uma revisão da literatura. Para tanto, foi realizada uma busca nas bases de dados SciELO, LILACS, PubMed/MEDLINE e Science Direct. De acordo com os dados obtidos, acredita-se que o útero seja um órgão imunoprivilegiado em relação à rápida resposta imune exercida pelo organismo, porém as experiências do transplante uterino alogênico mostraram padrões de rejeição semelhantes aos observados em outros transplantes de órgãos sólidos. Em geral, a rejeição foi caracterizada por invasão miometrial por neutrófilos e macrófagos, seguidos por células T (principalmente CD8 +), seguida de necrose, atrofia e fibrose. Essa resposta tem uma característica única de ser mediada por interações do receptor de células T (TCR) com moléculas do próprio sistema MHC do doador. Portanto, com este estudo foi possível compreender como ocorreria a possível resposta imunológica ao transplante uterino, que pode levar ao processo de rejeição.

Palavras-chave: AUFU; Transplante uterino; Resposta imunológica.

Abstract

Absolute uterine factor infertility (AUFU) refers to women who are unable to conceive or maintain pregnancy due to the absence of the uterus or the presence of an anatomically or physiologically dysfunctional uterus. New strategies have been sought in recent decades to solve this problem, such as uterine transplantation. However, little is known about uterine immunogenicity and there is little data on the immune response to transplanted uterine tissue. Thus, this study aimed to demonstrate how the body's immune response to uterine transplantation can occur through a literature review. For that, a search was carried out in the SciELO, LILACS, PubMed / MEDLINE and Science Direct databases. According to the data obtained, it is believed that the uterus is an immunoprivileged organ in relation to the rapid immune response exerted by the organism, however the experiences of allogeneic uterine transplantation showed rejection patterns similar to those observed in other solid organ transplants. In general, rejection was characterized by myometrial invasion by neutrophils and macrophages, followed by T cells (mainly CD8 +), followed by necrosis, atrophy and fibrosis. This response has a unique characteristic of being mediated by interactions of the T cell receptor (TCR) with molecules of the donor's own MHC system. Therefore, with this study it was possible to understand how the possible immune response to uterine transplantation would occur, which can lead to the rejection process.

Keywords: AUFU; Uterine transplantation; Immune response.

Resumen

La infertilidad por factor uterino absoluto (AUF) se refiere a las mujeres que no pueden concebir o mantener el embarazo debido a la ausencia del útero o la presencia de un útero anatómica o fisiológicamente disfuncional. En las últimas décadas se han buscado nuevas estrategias para solucionar este problema, como el trasplante de útero. Sin embargo, se sabe poco sobre la inmunogenicidad uterina y hay pocos datos sobre la respuesta inmune al tejido uterino trasplantado. Por lo tanto, este estudio tuvo como objetivo demostrar cómo puede ocurrir la respuesta inmune del cuerpo al trasplante uterino a través de una revisión de la literatura. Para ello se realizó una búsqueda en las bases de datos SciELO, LILACS, PubMed / MEDLINE y Science Direct. Según los datos obtenidos, se cree que el útero es un órgano inmunoprivilegiado en relación a la rápida respuesta inmune que ejerce el organismo, sin embargo las experiencias de trasplante uterino alogénico mostraron patrones de rechazo similares a los observados en otros trasplantes de órganos sólidos. En general, el rechazo se caracterizó por la invasión del miometrio por neutrófilos y macrófagos, seguida de linfocitos T (principalmente CD8 +), seguida de necrosis, atrofia y fibrosis. Esta respuesta tiene la característica única de estar mediada por interacciones del receptor de células T (TCR) con moléculas del propio sistema MHC del donante. Por tanto, con este estudio se pudo entender cómo se produciría la posible respuesta inmune al trasplante uterino, que puede conducir al proceso de rechazo.

Palabras clave: AUF; Trasplante de útero; Respuesta inmune.

1. Introdução

Tratamentos para infertilidade tem se revolucionado durante as últimas décadas, principalmente após a criação do método de fertilização *in vitro*. Assim, a grande maioria dos casos de infertilidade se tornaram tratáveis, no entanto, o tratamento preconizado não é efetivo em mulheres que apresentam a Infertilidade Absoluta do fator Uterino (AUF). Sabe-se que, as causas da AUF estão relacionadas a falta do útero, seja por congênitos ou cirúrgicos, ou por anormalidades anatómicas ou funcionais, o que impede a implantação do embrião e/ou a viabilidade da gestação completa (Brännström & Dahm-Kähler, 2019).

O acometimento de AUF provoca sofrimentos relacionados a incapacidade pro criativa e aspirações reprodutivas de algumas mulheres. Devido a isso novas estratégias têm sido buscadas nas últimas décadas para resolução deste problema, como o transplante uterino. Esta técnica começou a ser estudada em 1960 em modelos animais, possuindo como finalidade o aprimoramento de processos cirúrgicos associados aos transplantes do útero e das trompas de falópio (Brännström, 2019).

O primeiro transplante uterino do mundo foi realizado em 2000, entretanto a histerectomia tornou-se necessária logo após a cirurgia devido à necrose do órgão transplantado. Posteriormente, em 2011, um grupo na Turquia relatou um transplante de doador falecido com sucesso cirúrgico, no entanto, este procedimento não resultou em um nascimento saudável (Brännström et al., 2018).

Baseado na experiência de transplante de outros órgãos, a maior causa de falhas é resultado da resposta imune direcionada aos antígenos leucocitários humanos (HLA). O principal avanço na medicina de transplante é o reconhecimento de que os anticorpos anti-HLA são destrutivos e levam à falha do aloenxerto, levando posteriormente a um aumento da morbimortalidade. No entanto, pouco se sabe sobre a imunogenicidade uterina, além de existir poucos dados sobre a expressão de HLA em tecidos uterinos (Gauthier et al., 2016).

Os HLA podem ser divididos em duas classes, os de classe I são naturalmente expressos em células endometriais. Com base na experiência em transplante de órgãos, o endotélio vascular, que expressa fortemente HLA classe I, é o principal alvo da rejeição mediada por anticorpos. HLA de classe II raramente foram investigados em tecidos uterinos, mas já foi detectado em células epiteliais glandulares do endométrio (Menge & Mestecky, 1993).

Em estudo recente sobre a expressão de HLA classes I e II em tecidos uterinos transplantados, demonstrou-se que ambos eram mais fortemente expressos nas células endoteliais vasculares do que em outros tipos de células, e também mais fortemente no endométrio do que no miométrio. Devido a isso, em relação ao procedimento de transplante uterino, durante a fase de seleção do paciente e doador, incompatibilidades de HLA inaceitáveis precisam ser definidas durante a fase pré-transplante, além de ser essencial o uso de imunossupressão eficiente durante a indução e manutenção (Gauthier et al., 2016).

Além disso, outras células de resposta imune podem estar relacionadas ao tecido uterino transplantado. Atualmente sabe-se que as populações de leucócitos que residem no útero grávido não são típicas de transplantes de órgãos cirúrgicos. Em vez disso, eles são compostos predominantemente por um tipo único de célula natural killer (NK). Em resposta a rejeição de órgãos transplantados, entram em ativação também outros tipos celulares, principalmente células dendríticas e linfócitos T ativados (Erlebacher, 2013).

Como descrito, sabe-se que várias células do sistema imune podem estar relacionadas à resposta imunológica ao transplante e sustentação da gravidez em um órgão transplantado. Entretanto é necessário entender quais os mecanismos envolvidos nessa resposta e como pode influenciar na gestação. Assim, este trabalho tem como objetivo demonstrar as vias imunológicas envolvidas no transplante uterino.

2. Metodologia

Trata-se de um estudo retrospectivo através de uma revisão sistemática da literatura. A busca das publicações para composição deste trabalho será realizada através das bases de dados: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS, coordenada pela Organização Mundial de Saúde – OMS), PubMed/MEDLINE (pertencentes ao *National Center for Biotechnology Information – NCBI*) e Science Direct (pertencente à editora Elsevier).

Foram utilizados como descritores os termos “transplante uterino”, “resposta imunológica ao transplante uterino” e “sustentação de gestação em órgão transplantado”, isolados e em combinação, em português e inglês, utilizando-se os arquivos encontrados através da pesquisa e os artigos citados pelos mesmos quando necessário.

Como critérios de inclusão, foram consideradas as pesquisas nacionais e internacionais, publicadas entre os anos de 2000 e 2020 que abordem o tema proposto. Como critérios de exclusão, foram desconsideradas as publicações que não estivessem relacionadas ao tema, bem como aquelas não disponíveis para *download* e/ou na íntegra e fora do recorte temporal estipulado.

Posteriormente, os dados foram incorporados em planilhas de estudo edificadas para análise estatística, através do programa *Microsoft Office Excel 2010* (Windows®), para demonstração do perfil de publicações anuais do tema. Em seguida construídas tabelas, utilizadas para a discussão dos resultados do estudo frente à literatura existente.

3. Resultados e Discussão

Alterações imunológicas durante a gestação humana

A gravidez é o processo de desenvolvimento e crescimento de um ou mais embriões dentro do útero materno. Para tanto é necessário que ocorra de maneira adequada e o feto seja mantido durante todo o período de formação no organismo materno, além de um equilíbrio hormonal e imunológico. A intensa proliferação celular do embrião e da placenta, semelhante ao que ocorre com tumores, dá início ao desenvolvimento fetal, entretanto, na gestação o sistema imune não dispara mecanismos para bloquear a proliferação, como ocorreria em situações patológicas. Esta característica torna-se imprescindível para que haja um ambiente imunologicamente tolerável, para que o organismo materno rejeite o feto (Moffett & Loke, 2006).

O feto pode ser considerado como um enxerto semi-alogênico ou aloenxerto no organismo materno, já que possui o DNA paterno expressando seus antígenos. Para que ocorra essa aceitação materna, é necessária uma modulação sob vários aspectos. A tolerância imunológica neste caso é um meio funcional, em que os tecidos fetais não são identificados como estranhos e/ou não são rejeitados pelas células imunológicas maternas. O termo tolerância imunológica, refere-se a um estado de não reatividade específica para determinado antígeno induzida por uma exposição prévia ao mesmo. Esta resposta pode ser induzida por antígenos não específicos, entretanto o aspecto mais importante é chamado autotolerância, a qual impede que o organismo elabore resposta imunológica e posteriormente gere ataque contra seus próprios constituintes (Erlebacher, 2013).

A questão de como o feto e a placenta evitam a rejeição pelo sistema imunológico materno intrigou imunologistas e biólogos reprodutivos por quase 60 anos. Até décadas atrás, muitos trabalhos sobre esse paradoxo imunológico foram realizados a partir da perspectiva de que o "aloenxerto" fetal era semelhante a um órgão transplantado cirurgicamente. Esta perspectiva alterou-se após a constatação de que as populações de leucócitos que residem no útero grávido não são as mesmas de transplantes cirúrgicos de órgãos. São compostos predominantemente por um tipo único de célula Natural killer (NK) que não é encontrada em situações que não sejam gravidez. Posteriormente, foi demonstrado que essas células desempenham uma função crucial, ajudando a remodelar as arteríolas espirais do útero que fornecem sangue à placenta. A falha em remodelar suficientemente esses vasos leva à perfusão placentária inadequada, que por sua vez leva à restrição do crescimento intrauterino e pré-eclâmpsia, duas complicações obstétricas importantes (Moffett & Loke, 2006).

Juntos, esses achados levaram a uma mudança na ênfase de considerar a ameaça potencial à sobrevivência fetal representada por leucócitos uterinos para considerar o valor potencial dessas células para o sucesso reprodutivo. Assim, o termo tolerância fetomaternal é, até certo ponto, um equívoco, pois o feto não entra em contato direto com o tecido materno. Em vez disso, espera-se que a placenta seja a fonte predominante de antígenos para as células T, bem como o alvo direto de qualquer resposta imune materna (Erlebacher, 2013; Taglauer, Adams Waldorf, & Petroff, 2010).

É fato que processos que alterem essa relação entre o sistema imunológico e o útero grávido, podem provocar danos permanentes levando a processos de infertilidade de fator uterino, em sua grande maioria ocasionada por histerectomia.

O processo de infertilidade absoluta de fator uterino (AUFU)

A infertilidade absoluta de fator uterino (AUFU) refere-se a mulheres que são incapazes de conceber ou manter a gravidez devido à ausência do útero, ou a presença de um que é anatomicamente ou fisiologicamente disfuncional. Mulheres com AUFU experimenta a ausência involuntária de filhos. Para algumas mulheres, a ausência de gravidez pode ser sentida como a perda da expressão central de sua feminilidade (Flyckt et al., 2018; Richards et al., 2019).

Embora rara, a AUFU afeta 1 em 500 mulheres em idade reprodutiva. Essa condição pode ser congênita, relacionada à doença ou iatrogênica. A prevalência total de AUFU é estimada em cerca de 20.000 mulheres em idade fértil em uma população de 100 milhões, entretanto, apenas uma pequena parte dessas mulheres foi tratada para doenças malignas. Diversas causas podem estar relacionadas com o acometimento da AUFU, as etiologias onde o útero está ausente podem ser categorizadas em congênitas, como síndrome de Mayer – Rokitansky – Kuster – Hauser ou síndrome de insensibilidade androgênica completa, e adquiridas, após histerectomia para tratar hemorragia pós-parto, doença ginecológica benigna ou câncer ginecológico. As causas de AUFU caracterizadas por um útero não funcionante podem incluir a síndrome de Asherman, miomas graves inoperáveis, adenomiose, danos por radiação e anormalidades estruturais congênitas (Herlin, Bjørn, Rasmussen, Trolle, & Petersen, 2016; Johannesson, Dahm-Kähler, Eklind, & Brännström, 2014; Richards et al., 2019) (Tabela 1).

Tabela 1: Causas mais frequentes de infertilidade de fator uterino e suas prevalências.

Causa	Prevalência (%)	Infertilidade / Esterilidade específica de causa (%)	Congênita (C) ou adquirida (A)
Leiomioma	21-26	40	A
Histerectomia (leiomioma)	1-1,5	100	A
Útero arqueado	1,3-6,2	17,3	C
Adesões intrauterinas	1,2	70	A
Útero septado	0,8-1,4	38	C
Útero bicorno	0,7-1,3	37,5	C
Histerectomia (periparto)	0,04-1,25	100	A
Útero unicorno	0,3-0,5	56,3	C
Útero duplo	0,1-0,3	40	C
Hipoplasia uterina	0,038	100	C
Agenesia uterina (MRKH)	0,0002	100	C
Histerectomia (câncer cervical)	0,00004-0,0001	100	A

Fonte: Adaptado de Carvalho (2016).

O correto desenvolvimento do aparelho genital feminino requer três etapas: desenvolvimento dos canais de Müller, fusão da parte inferior dos canais (originando o útero, colo uterino e parte superior da vagina) e reabsorção do septo central. Possíveis alterações neste processo podem levar à formação dos vários tipos de malformações uterinas. A prevalência destas malformações é de cerca de 7,3% entre as mulheres inférteis e 16,7% em mulheres com abortos sucessivos (Brännström et al., 2018; Saravelos, Cocksedge, & Li, 2008).

Apesar de descritas como relativamente incomuns, a verdadeira incidência destas malformações na população geral não é conhecida, visto que só são diagnosticadas quando sintomáticas, originando infertilidade ou complicações obstétricas. O mecanismo através do qual as malformações uterinas causam infertilidade não é completamente conhecido, mas estima-se que haja interferência na implantação do embrião e formação da placenta (Carvalho, 2016).

Além das malformações, a infertilidade uterina pode ser também caracterizada como adquirida. Os leiomiomas são a causa mais comum de infertilidade uterina adquirida, com uma prevalência de 21- 26%. Apesar da maioria das mulheres ser assintomática, podem surgir menorragias, infertilidade, dismenorreia e dor. Se os sintomas persistirem (25% dos casos), pode ser necessária a realização de histerectomia, o que classificaria estas pacientes como hábeis para possível transplante uterino (Namazov, Karakus, Gencer, Sozen, & Acar, 2015).

As neoplasias ginecológicas como o cancro do colo do útero, são classificadas como neoplasias do aparelho ginecológico mais comum em todo o mundo e mais de 30% dos casos ocorrem em mulheres com menos de 40 anos. A traquelectomia é o tratamento de primeira linha para tumores pequenos e localizados, sendo realizada em apenas 50% dos casos diagnosticados, nos restantes geralmente é efetuada histerectomia radical (Carvalho, 2016; MA et al., 1934).

Outras neoplasias durante a infância e idade adulta jovens podem provocar infertilidade principalmente resultantes do tratamento. A radioterapia na região pélvica causa redução irreversível do tamanho do útero, bem como fibrose e alterações na vascularização e, apesar de algumas mulheres conseguirem engravidar, há uma grande percentagem de abortos espontâneos. A quimioterapia tem efeitos mais severos, potencialmente gonadotóxicos, entretanto em alguns casos parece não afetar o útero (Brännström & Dahm-Kähler, 2019; Klaus Groth, Akhi, Mölne, Wranning, & Brännström, 2012).

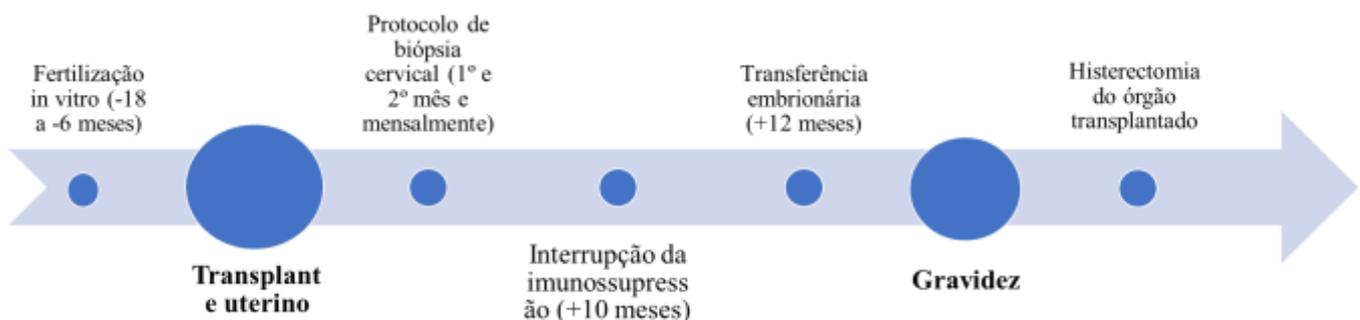
Além disso, aderências intrauterinas podem ocorrer devido a infecções uterinas (principalmente tuberculose genital) ou iatrogênicas (pós-curetagem). Podem ser tratadas por adesiólise histeroscópica, entretanto quando não tratadas resultam em infertilidade em 50% das mulheres. Outras causas como hemorragia obstétrica grave devido a ruptura uterina, atonia ou por placentação invasiva, também podem levar a infertilidade (Carvalho, 2016).

O desenvolvimento do transplante uterino (UTx)

O transplante uterino foi introduzido com sucesso para o tratamento de mulheres com AUI. O primeiro transplante de útero clínico do mundo foi realizado em 2000, entretanto, o órgão precisou ser retirado logo após a cirurgia devido ao processo de necrose (Fageeh, Raffa, Jabbad, & Marzouki, 2002). Posteriormente no ano de 2011, um grupo na Turquia relatou um transplante de doador falecido com sucesso cirúrgico, no entanto, este procedimento não resultou em um nascimento saudável, o objetivo final da UTx (Ozkan et al., 2013).

É importante ressaltar que a determinação de eficiência no transplante uterino não se dá somente pela não rejeição ao órgão mesmo após 18 meses do processo cirúrgico, mas também pela total eficiência do órgão em manter um processo gestacional completo e de forma saudável após esse período. Como demonstrado em estudo, três estágios de avaliação de sucesso no UTx precisam ser considerados: um resultado cirúrgico favorável com um enxerto viável por 3 meses; função regular do órgão por mais de 1 ano com menstruações normais; sucesso em gravidez com o parto de um bebê saudável (Figura 1) (Brännström et al., 2018).

Figura 1: Tempo e processos envolvidos na gravidez de um útero transplantado.



Fonte: Adaptado de Brännström et al (2018).

Devido aos insucessos dos primeiros transplantes uterinos, modelos animais foram criados para estudar a metodologia da transplantação, bem como a indução de tolerabilidade a um útero alogênico e manutenção de uma gestação com nascimento de descendência saudável. Os primeiros estudos foram realizados em ratos singênicos, ou seja, entre animais irmãos, onde o órgão foi colocado livremente na cavidade abdominal sendo anastomosado com a aorta infra-renal e veia cava inferior da receptora. No entanto, verificou-se posteriormente uma taxa extremamente baixa de implantação e gravidez que era resultado do aumento da pressão intrauterina secundária a uma insuficiente drenagem de fluidos provenientes do útero transplantado. Assim, a técnica precisou ser modificada passando a incluir um estoma cérvico-cutâneo, em vez do colo uterino terminar intra-abdominalmente, levando assim ao sucesso de uma prole descendente de útero transplantado (Carvalho, 2016).

A partir destes modelos foi então possível entender melhor e desenvolver as melhores técnicas cirúrgicas para transplante uterino a fim de minimizar as chances de rejeição e incompatibilidade com gestação. Entretanto a relação entre órgão transplantado e a resposta imune precisa ser mais estudada.

A influência do sistema imunológico ao transplante uterino e riscos de rejeição

Alguns autores ao longo do tempo sugerem que o útero seja um órgão imunoprivilegiado em relação a rápida resposta imunológica exercida pelo corpo, entretanto as experiências de transplante uterino alogênico mostraram padrões de rejeição semelhantes aos verificados em outros transplantes de órgão sólido. De maneira geral a rejeição caracterizou-se por invasão miometrial precoce (dia 2-5) por neutrófilos e macrófagos, seguidos por células T (principalmente CD8+). A partir do 15º dia de transplante ocorre necrose e, em 28 dias, observa-se atrofia e fibrose (K. Groth, Akouri, Wranning, Molne, & Brannstrom, 2009; Wranning et al., 2007).

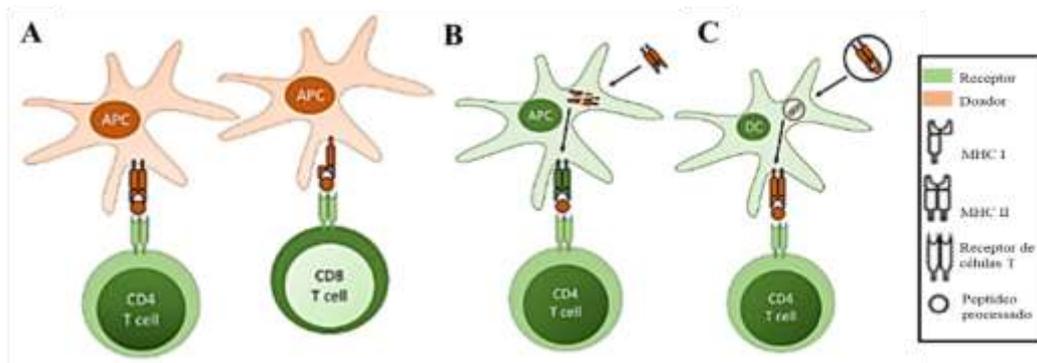
Os mecanismos imunológicos de rejeição no transplante uterino ainda não estão totalmente caracterizados, principalmente pelo fato de ser uma técnica nova que ainda está em processo de aprimoramento, entretanto, baseado nas experiências com transplante renal, pesquisadores indicaram que a principal razão para a falha do transplante seria o resultado da resposta imune direcionada aos antígenos leucocitários humanos (HLAs). Apesar disso houve um grande avanço na medicina do transplante reconhecendo que os anticorpos anti-HLA são destrutivos e levam a falha do aloenxerto, levando ao aumento da morbidade e mortalidade. Esse conceito agora foi estendido aos transplantes de coração, pulmão e tecido composto. A expressão do HLA uterino tem sido investigada principalmente em formas patológicas, como endometriose ou câncer de endométrio, mas nunca sob a perspectiva de transplante. O HLA classe I é expresso em células endometriais, assim, pacientes com endometriose apresentam expressão significativamente maior de HLA classe I no endométrio. Isso pode explicar em parte sua maior resistência às células natural killer (NK). (Gauthier et al., 2016).

Estudos mostram ainda, que as células NK são ativadas em resposta a receptores de estresse expressos em aloenxertos. Essa ativação estimula a produção de citocinas inflamatórias como o IFN- γ , que coestimulam as células T, que por sua vez eliminam as células alogênicas por citotoxicidade. Neste aspecto, o grande desafio dos cientistas é conciliar os papéis inflamatórios das células NK com seus papéis regulatórios no transplante (Obara et al., 2005).

Tal como acontece com todas as respostas imunes mediadas por células T, a rejeição a transplantes de órgãos cirúrgicos pode ser dividida em duas fases. Na fase de iniciação, as células dendríticas ativadas (DCs) migram do local do enxerto através dos vasos linfáticos regionais para os linfonodos de drenagem e ativam as células T do hospedeiro. Na fase efetora, as células T ativadas saem dos gânglios linfáticos e se dirigem ao enxerto através do sangue, onde desempenham as funções efetoras que levam à morte do enxerto. No entanto, a resposta imune a um transplante de órgão tem uma característica única de que pode ser mediada por interações do receptor de células T (TCR) com moléculas do sistema MHC do doador ou próprias (Game & Lechler, 2002).

Assim, a ativação de células T nos nódulos linfáticos pode ser induzida por interações diretas com o aloantígeno através de células apresentadoras de antígenos (APCs) (um processo denominado alorreconhecimento direto) ou por interações com DCs receptoras que apresentam peptídeos derivados de doadores - de moléculas de MHC e antígenos de histocompatibilidade menores - em moléculas de MHC próprias (um processo denominado alorreconhecimento indireto). Da mesma forma, no próprio local do enxerto, as células T efetoras podem interagir diretamente com as moléculas de MHC do doador que são expressas de várias maneiras pelos diferentes tipos de células do doador que compõem o enxerto ou com moléculas de MHC próprias que são expressas predominantemente por células apresentadoras de antígeno hospedeiro (APCs) que se infiltraram no enxerto (Figura 2) (Siu, Surendrakumar, Richards, & Pettigrew, 2018).

Figura 2: Mecanismo de ativação de linfócitos T mediada por MHC. **(A)** alorreconhecimento de via direta, onde o aloantígeno é reconhecido pelas células T CD4 e CD8. **(B)** alorreconhecimento indireto, no qual o aloantígeno do enxerto é internalizado pelo receptor APC, processado e apresentado como fragmentos de peptídeo, para reconhecimento autorrestrito pelo receptor das células T. **(C)** no alorreconhecimento semidireto, o aloantígeno é adquirido pelo receptor de células dendríticas, mas, em vez da apresentação como alopeptídeo processado, é reapresentado como proteína conformacionalmente intacta.



Fonte: Adaptado de Siu (2018).

A ativação do sistema imunológico inato é necessária para impulsionar as respostas imunológicas adaptativas. Na infecção, moléculas associadas a patógenos, desencadeiam defesas inatas do hospedeiro e induzem a maturação de células apresentadoras de antígeno (APCs) por ligação a receptores de reconhecimento de padrão (TLR – Toll Like receptors). Entretanto, ainda é pouco conhecida a forma que os órgãos transplantados (aloenxertos) induzem a maturação de APC. Inicialmente, experimentos sugeriram uma relação com TLRs, demonstrando que a deleção da proteína Myd88 bloqueia a maturação de células dendríticas (DC) e evita a rejeição de enxertos incompatíveis (Goldstein, Tesar, Akira, & Lakkis, 2003).

Estudos posteriores, entretanto, mostraram que a rejeição de MHC ou de múltiplos aloenxertos incompatíveis pode prosseguir na ausência de sinalização de TLR. Da mesma forma, a hipótese alternativa de que moléculas de "perigo" liberadas no momento do transplante devido à maturação de APC de lesão tecidual, não poderia ser responsável pelas respostas aloimunes iniciadas após a lesão ter diminuído (Tesar, Zhang, Li, & Goldstein, 2004; Zhao et al., 2020).

Assim, a contribuição de diferentes vias de alorreconhecimento para a rejeição do aloenxerto seria governada por dois fatores principais: a presença do epítipo alvo e a capacidade dessa via, uma vez ativada, mediar o dano ao enxerto. Portanto, a ativação dessas diferentes vias de reconhecimento no processo de rejeição, culminam na ativação de células T e sua resposta direta ao aloenxerto. De certa forma as respostas de células T CD4 de via direta são limitadas às primeiras semanas após o transplante, como demonstrado em estudos experimentais e em alguns poucos estudos em humanos (Ali et al., 2016; Marino et al., 2016).

Embora a resposta positiva das células T CD4 seja um determinante chave dos resultados do transplante, muitos aspectos dessa resposta permanecem obscuros, mesmo após mais de 60 anos após o primeiro transplante humano. No entanto, em relação a resposta imunológica de células T CD8, a diferenciação destas células originais em efetores citotóxicos requer a ajuda de células T CD4 aloespecíficas ativadas. Assim, a duração da resposta positiva das células T CD8 será parcialmente governada pela disponibilidade de ajuda das células T CD4 (Siu et al., 2018).

Assim, estudos demonstram que a resposta imunológica a aloenxertos, gera a ativação de grupos celulares específicos podendo diferenciar essa resposta em imunidade inata e adquirida. Na resposta inata a ativação de células T CD4 e NK mostrou-se ser um dos principais mecanismos de rejeição ao transplante. Contudo, a ativação destes grupos celulares ao mesmo tempo, não exclui a possibilidade de que outros ligantes ou receptores polimórficos ainda possam participar da aloresposta inata. Já a

resposta imunológica de memória, aparenta ser devido a ativação do sistema MHC a partir da atividade prévia das células T CD4 e NK, principalmente via ativação de monócitos (Zhao et al., 2020).

Portanto, como informado, por mais que até o presente momento não tenha sido demonstrado os mecanismos envolvidos na resposta imunológica ao transplante uterino, baseado em dados referentes a outros tipos de transplante como o renal, é muito provável que esta resposta se dê de forma semelhante, principalmente a partir da ativação de linfócitos T citotóxicos a partir de receptores imunológicos podendo levar a resposta imunológica inata ou adquirida.

4. Conclusão

O acometimento de Infertilidade Absoluta de Fator Uterino (AUFU) por diversos motivos, é um dos principais fatores que incentivaram a busca por processos eficazes de transplante uterino. O primeiro transplante de útero clínico do mundo foi realizado em 2000, entretanto, o órgão precisou ser retirado logo após a cirurgia devido à processo de necrose. De maneira geral a rejeição do órgão transplantado caracteriza-se por invasão miometrial precoce de neutrófilos e macrófagos, seguidos por células T (principalmente CD8+), levando a processo de necrose, atrofia e fibrose tecidual.

A resposta imune a um transplante de órgão tem uma característica única de que pode ser mediada por interações do receptor de células T (TCR) com moléculas do sistema MHC do doador ou próprias. Esta ativação de células T pode ser induzida por interações diretas com o aloantígeno do enxerto ou por interação com outros grupos celulares. Assim, este processo imunológico leva a ativação de linfócitos T CD8, podendo ser uma resposta inata ou adquirida, que promovem ações teciduais para o processo de rejeição ao transplante. Portanto, com este estudo foi possível entender de que forma se daria a possível resposta imunológica ao transplante uterino que pode levar ao processo de rejeição.

Referências

- Ali, J. M., Negus, M. C., Conlon, T. M., Harper, I. G., Qureshi, M. S., Motallebzadeh, R., & Pettigrew, G. J. (2016). Diversity of the CD4 T Cell Alloresponse: The Short and the Long of It. *Cell Reports*, 14(5), 1232–1245. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.12.099>
- Brännström, M. (2019). Introduction: Uterus transplantation. *Fertility and Sterility*, 112(1), 1–2. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.05.032>
- Brännström, M., & Dahm-Kähler, P. (2019). Uterus transplantation and fertility preservation. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 55, 109–116. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.12.006>
- Brännström, M., Dahm Kähler, P., Greite, R., Mölne, J., Díaz-García, C., & Tullius, S. G. (2018). Uterus Transplantation: a rapidly expanding field. *Transplantation*, 102(4), 569–577. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002035>
- Carvalho, M. T. F. M. de. (2016). *Transplante uterino* (Universidade de Lisboa). [http://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/26289/1/Carlo taJSMendonca.pdf](http://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/26289/1/Carlo%20taJSMendonca.pdf)
- Erlebacher, A. (2013). Mechanisms of T cell tolerance towards the allogeneic fetus. *Nature Reviews Immunology*, 13(1), 23–33. <https://doi.org/10.1038/nri3361>
- Fageeh, W., Raffa, H., Jabbar, H., & Marzouki, A. (2002). Transplantation of the human uterus. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 76(3), 245–251. [https://doi.org/10.1016/S0020-7292\(01\)00597-5](https://doi.org/10.1016/S0020-7292(01)00597-5)
- Flyckt, R., Davis, A., Farrell, R., Zimberg, S., Tzakis, A., & Falcone, T. (2018). Uterine Transplantation: Surgical Innovation in the Treatment of Uterine Factor Infertility. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 40(1), 86–93. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2017.06.018>
- Game, D. S., & Lechler, R. I. (2002). Pathways of allorecognition: implications for transplantation tolerance. *Transplant Immunology*, 10(2–3), 101–108. [https://doi.org/10.1016/S0966-3274\(02\)00055-2](https://doi.org/10.1016/S0966-3274(02)00055-2)
- Gauthier, T., Filloux, M., Guillaudeau, A., Essig, M., Bibes, R., Pacha, A. F., & Drouet, M. (2016). Uterus human leucocyte antigen expression in the perspective of transplantation. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 42(12), 1789–1795. <https://doi.org/10.1111/jog.13107>
- Goldstein, D. R., Tesar, B. M., Akira, S., & Lakkis, F. G. (2003). Critical role of the Toll-like receptor signal adaptor protein MyD88 in acute allograft rejection. *Journal of Clinical Investigation*, 111(10), 1571–1578. <https://doi.org/10.1172/JCI17573>
- Groth, K., Akouri, R., Wranning, C. A., Molne, J., & Brannstrom, M. (2009). Rejection of allogenic uterus transplant in the mouse: time-dependent and site-specific infiltration of leukocyte subtypes. *Human Reproduction*, 24(11), 2746–2754. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep248>
- Groth, Klaus, Akhi, S. N., Mölne, J., Wranning, C. A., & Brännström, M. (2012). Effects of immunosuppression by cyclosporine A on allogenic uterine transplant in the rat. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 163(1), 97–103. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.03.026>

- Herlin, M., Björn, A.-M. B., Rasmussen, M., Trolle, B., & Petersen, M. B. (2016). Prevalence and patient characteristics of Mayer–Rokitansky–Küster–Hauser syndrome: a nationwide registry-based study. *Human Reproduction*, *31*(10), 2384–2390. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew220>
- Johannesson, L., Dahm-Kähler, P., Eklind, S., & Brännström, M. (2014). The Future of Human Uterus Transplantation. *Women's Health*, *10*(4), 455–467. <https://doi.org/10.2217/WHE.14.22>
- MA, Q., JL, B., F, O., P, M., U, B., WT, C., & S, P. (1934). Carcinoma of the cervix uteri. *The American Journal of Surgery*, *23*(3), 413–418. [https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(34\)90617-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(34)90617-6)
- Marino, J., Babiker-mohamed, M. H., Crosby-bertorini, P., Joshua, T., Leguern, C., Germana, S., & Benichou, G. (2016). Donor exosomes rather than passenger leukocytes initiate alloreactive T cell responses after transplantation. *Science Immunology*, *1*(1), 1–21. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aaf8759>. Donor
- Menge, A. C., & Mestecky, J. (1993). Surface expression of secretory component and HLA class II DR antigen on glandular epithelial cells from human endometrium and two endometrial adenocarcinoma cell lines. *Journal of Clinical Immunology*, *13*(4), 259–264. <https://doi.org/10.1007/BF00919384>
- Moffett, A., & Loke, C. (2006). Immunology of placentation in eutherian mammals. *Nature Reviews Immunology*, *6*(8), 584–594. <https://doi.org/10.1038/nri1897>
- Namazov, A., Karakus, R., Gencer, E., Sozen, H., & Acar, L. (2015). Do submucous myoma characteristics affect fertility and menstrual outcomes in patients underwent hysteroscopic myomectomy? *Iranian Journal of Reproductive Medicine*, *13*(6), 367–372.
- Obara, H., Nagasaki, K., Hsieh, C. L., Ogura, Y., Esquivel, C. O., Martinez, O. M., & Krams, S. M. (2005). IFN-gamma, Produced by NK Cells that Infiltrate Liver Allografts Early After Transplantation, Links the Innate and Adaptive Immune Responses. *American Journal of Transplantation*, *5*(9), 2094–2103. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2005.00995.x>
- Ozkan, O., Akar, M. E., Ozkan, O., Erdogan, O., Hadimioglu, N., Yilmaz, M., & Suleymanlar, G. (2013). Preliminary results of the first human uterus transplantation from a multiorgan donor. *Fertility and Sterility*, *99*(2), 470–476.e5. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.09.035>
- Richards, E. G., Agatista, P. K., Davis, A. C., Flyckt, R., Mabel, H., Falcone, T., & Farrell, R. M. (2019). Framing the diagnosis and treatment of absolute uterine factor infertility: Insights from in-depth interviews with uterus transplant trial participants. *AJOB Empirical Bioethics*, *10*(1), 23–35. <https://doi.org/10.1080/23294515.2019.1572672>
- Saravelos, S. H., Cocksedge, K. A., & Li, T.-C. (2008). Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal. *Human Reproduction Update*, *14*(5), 415–429. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmn018>
- Siu, J. H. Y., Surendrakumar, V., Richards, J. A., & Pettigrew, G. J. (2018). T cell Allorecognition Pathways in Solid Organ Transplantation. *Frontiers in Immunology*, *9*(NOV), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02548>
- Taglauer, E. S., Adams Waldorf, K. M., & Petroff, M. G. (2010). The hidden maternal-fetal interface: events involving the lymphoid organs in maternal-fetal tolerance. *The International Journal of Developmental Biology*, *54*(2–3), 421–430. <https://doi.org/10.1387/ijdb.082800et>
- Tesar, B. M., Zhang, J., Li, Q., & Goldstein, D. R. (2004). TH1 Immune Responses to Fully MHC Mismatched Allografts are Diminished in the Absence of MyD88 , a Toll-Like Receptor Signal Adaptor Protein. *American Journal of Transplantation*, *4*, 1429–1439. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2004.00544.x>
- Wranning, C. A., El-Akouri, R. R., Groth, K., Mölne, J., Parra, A. K., & Brännström, M. (2007). Rejection of the transplanted uterus is suppressed by cyclosporine A in a semi-allogeneic mouse model. *Human Reproduction*, *22*(2), 372–379. <https://doi.org/10.1093/humrep/del410>
- Zhao, D., Abou-Daya, K. I., Dai, H., Oberbarnscheidt, M. H., Li, X. C., & Lakkis, F. G. (2020). Innate Allorecognition and Memory in Transplantation. *Frontiers in Immunology*, *11*(May), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00918>