



## **CÉLULAS NATURAL KILLER DECIDUAIS (dNKs) E O DESAFIO DO ABORTO ESPONTÂNEO DE REPETIÇÃO**

**ANA LETÍCIA MONTEIRO FERNANDES; HUGO JUVINO ISIDRO ANACLETO;  
LORRANE DE FARIAS MARQUES; ROSALIA SANTOS FERREIRA; TATJANA DE  
SOUZA LIMA KEESEN**

### **RESUMO**

A gestação é um complexo processo que envolve a interação de diversos sistemas do organismo, visto que o feto em desenvolvimento representa, essencialmente, um corpo estranho para o sistema imunológico da mãe. Ao longo das décadas, a maneira como as células maternas interagem para evitar a rejeição tecidual tem sido objeto de intenso interesse científico. As células Natural Killer (NKs) destacam-se nesse contexto por serem células linfoides inatas citotóxicas conhecidas por regular a ativação de leucócitos, especialmente durante a gestação. No entanto, o Aborto Espontâneo de Repetição (AER), caracterizado pela experiência de pelo menos dois ou três abortos espontâneos antes da 24ª semana representa um cenário de desregulação imunológica durante a gestação. Com isso, o presente estudo teve como objetivo examinar o papel e as interações das NKs nos cenários de AER. Para isso, foram revisadas pesquisas publicadas nos últimos dez anos (2014-2024) que abordam as diversas funções e o possível papel das subpopulações de Natural Killers nessa possível complicação. As NKs são reguladas pela diversidade de seus receptores ativadores e inibitórios, conhecidos como NKR, que desempenham um papel crucial na modulação da resposta imunológica. Além das células NK presentes no sangue periférico (células pNK), há também as células NK residentes em tecidos (trNK), que incluem as células NK decíduas (dNK). Diferentemente das células NK convencionais, as dNK são pouco citotóxicas e liberam citocinas e quimiocinas que desempenham um papel fundamental nos estágios iniciais da gravidez, no remodelamento vascular, na invasão de trofoblastos e no desenvolvimento embrionário. No entanto, estudos recentes mostraram que em casos de AER, as dNKs apresentam alterações significativas, como a redução na expressão de certos receptores e citocinas-chave, o que pode comprometer sua função protetora e contribuir para as complicações gestacionais. Essas descobertas ressaltam a importância de entender e regular as interações das NKs durante a gestação, especialmente em mulheres com histórico de aborto espontâneo recorrente, e podem abrir caminho para novas estratégias terapêuticas visando melhorar os resultados gestacionais.

**Palavras-chave:** Gestação; Citotoxicidade; Imunologia; Embriologia.

### **1 INTRODUÇÃO**

Nas primeiras 10-12 semanas de gestação, ocorre a migração endovascular dos trofoblastos extravilosos (EVTs), células especializadas que fazem parte da camada externa do blastocisto (estágio inicial do embrião), seguida pelo entupimento das artérias maternas. Esse processo cria um ambiente hipóxico necessário para o desenvolvimento placentário e fetal, impedindo temporariamente o fluxo sanguíneo para o espaço intervilloso da placenta.

Entretanto, após a décima quarta semana de gestação, inicia-se a segunda onda de invasão das EVT's, que se estende até o miométrio interno e as EVT's invasivas se incorporam na parede dos vasos sanguíneos maternos, promovendo a erosão do tampão trofoblástico (JABRANE-FERRAT, 2019).

Esses processos adaptativos são fundamentais para garantir uma adequada perfusão sanguínea e o fornecimento de nutrientes ao feto em crescimento, que são aspectos básicos e primordiais no estabelecimento de uma gestação saudável, mas também requerem uma regulação finamente ajustada das diferentes populações celulares do sistema imunológico materno para evitar respostas adversas. No caso da ocorrência repetida de abortos espontâneos o desbalanço no sistema imunológico tendendo para uma maior citotoxicidade está associado a causa de alguns relatos desse distúrbio. As células Natural Killer, principalmente as decíduais (dNKs) presentes no ambiente uterino, mediam funções imprescindíveis na manutenção da gravidez e seu desbalanço pode implicar em graves complicações. No presente estudo, será o investigadas as variações no perfil das dNKs nas mulheres acometidas por AER, buscando compreender melhor a contribuição dessas células para essa condição clínica.

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

Esta revisão bibliográfica foi realizada objetivando examinar a literatura disponível sobre o papel das células Natural Killer decíduais em casos de Aborto Espontâneo de Repetição. Uma busca da literatura foi conduzida em bancos de dados eletrônicos de diferentes revistas, utilizando termos de busca relevantes relacionados ao tema. Os critérios de inclusão consideraram estudos publicados em periódicos revisados por pares, publicados nos últimos 10 anos (2014-2024) e que abordavam diretamente como essa população celular pode influenciar e mediar os diversos processos que acontecem durante complicações no período de gravidez nos humanos. A análise dos artigos selecionados foi realizada para identificar tendências e lacunas de conhecimento na literatura. Os dados relevantes foram extraídos e sintetizados de forma a proporcionar uma visão abrangente e crítica do estado atual do conhecimento sobre o tema em questão.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante a gestação, as células T representam entre 5 e 10% do total de leucócitos no leito de implantação e a quase ausência de células B ou plasmócitos sugere que é improvável que ocorra uma resposta de anticorpos contra os trofoblastos extravilosos (EVT's) invasores. A baixa incidência dessas populações celulares é uma característica importante do ambiente uterino na gestação, e está relacionada à necessidade de tolerância imunológica ao tecido fetal. Ainda assim, outras células do sistema imunológico inato estão presentes, como macrófagos CD14<sup>+</sup> e células dendríticas, representando cerca de 20% do total de células. Além das células Natural Killer decidual (dNK), outras células linfoides inatas (ILCs) são encontradas no leito de implantação, incluindo subconjuntos não-NK de ILC1, bem como ILC3 positivas e negativas para o receptor natural killer (NKR) (JABRANE-FERRAT, 2019; ZHANG, 2021).

Os EVT's desempenham um papel crucial na formação da placenta e na interação com o sistema imunológico materno. Ao contrário da maioria das células do corpo, as EVT's expressam apenas moléculas menos polimórficas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), como HLA-C, HLA-E e HLA-G não clássicas. Essas moléculas são essenciais para mediar o reconhecimento das EVT's invasoras pelas células Natural Killer decidual (dNK), em vez das células T maternas. No primeiro trimestre da gravidez, as células NK desempenham um papel crucial e representam uma proporção significativa dos linfócitos da decídua, chegando a compor até 50–70% dessas células. Manter um equilíbrio entre trofoblasto excessivo e insuficiente invasão é importante, porque pode causar problemas como AER. Dessa forma, é de suma importância a compreensão dos papéis das células dNK nesse

contexto específico para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas destinadas a prevenir o AER e melhorar os resultados materno-fetais em mulheres propensas a essa condição (GIULIANI *et al*, 2014; VENTO-TORMO *et al*, 2018).

Uma série de estudos mostrou que a quantidade e subconjuntos anormais de células NK podem estar associados ao AER, em geral sugerem que concentrações mais elevadas de células dNK são detectadas em mulheres com AER do que em mulheres férteis saudáveis. Em outros estudos, apesar da falta de diferenças na proporção de células dNK entre controles e mulheres com AER, as mulheres com AER mostraram uma diminuição significativa no subconjunto de células CD56bright CD16<sup>-</sup> NK e observou-se um aumento nas populações de células citotóxicas CD16<sup>+</sup> uNK, caracterizadas por sua capacidade de destruir células-alvo. Essas células expressaram níveis elevados dos receptores de citotoxicidade NKp46, NKp44 e NKp30, que desempenham um papel importante na ativação das células NK e na indução da citotoxicidade contra células-alvo, sugerindo uma resposta imunológica mais agressiva ou desregulada em mulheres com AER (EL-AZZAMY *et al*, 2018).

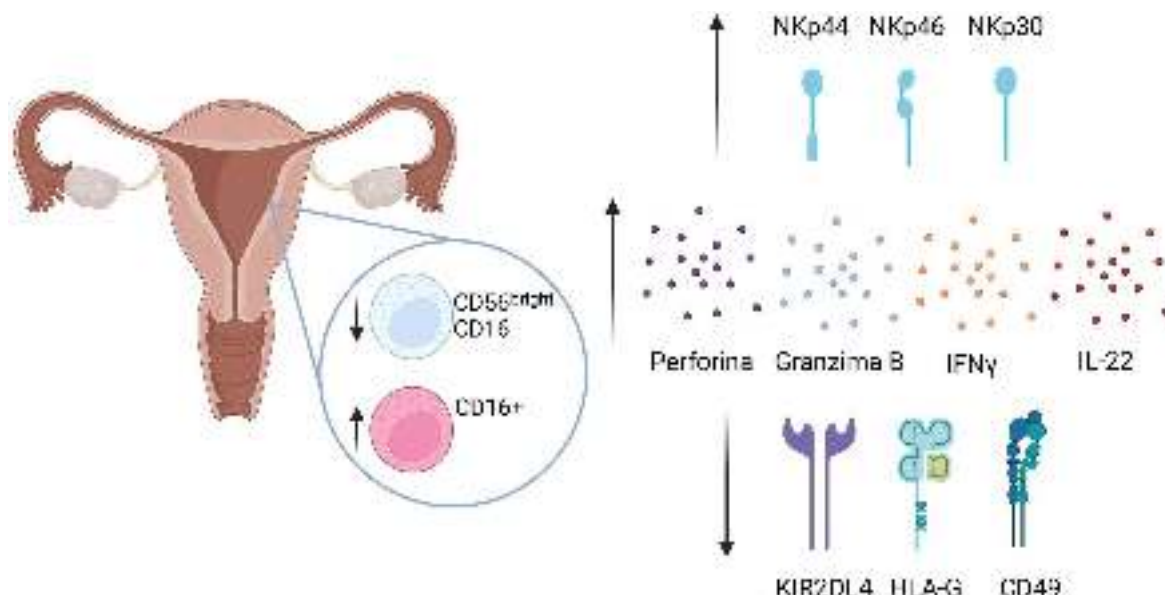
Essas alterações nos subconjuntos de células NK podem contribuir para uma resposta imunológica inadequada ao feto em desenvolvimento, potencialmente resultando em complicações gestacionais, como a perda recorrente de gravidez. Em geral, sugerem que tanto o número total quanto a composição específica das células NK podem desempenhar um papel crucial na predisposição para a perda recorrente de gravidez. Um estudo específico, conduzido por Ebina *et al.*, também destacou que atividades aumentadas das células NK periféricas (pNK) antes da gravidez estão associadas à perda gestacional, sugerindo um desbalanço geral e não apenas no microambiente uterino.

As células dNK de mulheres submetidas a AER apresentaram níveis mais baixos de CD49a e maior expressão de perforina, granzima B e IFN- $\gamma$  em comparação com células dNK de controles saudáveis da mesma idade. A expressão de CD49a em células dNK regula a adesão precoce e a migração de células dNK para os trofoblastos e limita sua citotoxicidade regulando negativamente a expressão de perforina, granzima B e IFN- $\gamma$ . Esses estudos sugerem que a citotoxicidade das células uNK é maior no AER do que nos controles saudáveis (LI *et al*, 2019).

Guo e colaboradores, em 2017, forneceram evidências de menor expressão de KIR2DL4 em células dNK e menor expressão de HLA-G em trofoblastos em pacientes com AER, o que levou ao comprometimento das funções pró-invasão e pró-angiogênese das células dNK, essenciais para a implantação e desenvolvimento placentário saudável. O KIR2DL4 é um receptor importante nas células dNK, e sua redução de expressão pode afetar negativamente sua capacidade de interagir adequadamente com os trofoblastos e regular processos chave na gravidez. Da mesma forma, a diminuição da expressão de HLA-G nos trofoblastos pode interferir na indução da tolerância imunológica materna, contribuindo para a falha na manutenção da gestação. Essas descobertas ressaltam a importância da regulação fina das interações entre as células dNK e os trofoblastos na manutenção da gravidez e destacam possíveis alvos terapêuticos para o tratamento de mulheres com AER.

Descobriu-se que outro subconjunto de células uNK no endométrio e na decídua, as células NK produtoras de IL-22, é maior em número em AER do que em mulheres inférteis. Este estudo revelou a presença aumentada de um subconjunto específico de células Natural Killer uterinas (uNK), conhecidas como células NK produtoras de IL-22, no endométrio e na decídua de mulheres com perda recorrente de gravidez (AER) em comparação com mulheres inférteis. A IL-22 é uma citocina que desempenha papéis importantes na regulação da resposta imunológica e na manutenção da integridade do tecido epitelial. O aumento dessas células produtoras de IL-22 pode indicar uma resposta imunológica exacerbada ou inadequada no microambiente uterino em mulheres com AER. Essas descobertas destacam a importância da avaliação da atividade das células NK como um potencial marcador preditivo para AER. A

identificação e a caracterização desses subconjuntos específicos de células NK podem fornecer insights valiosos sobre os mecanismos subjacentes ao aborto de repetição e podem abrir caminho para novas abordagens de diagnóstico e tratamento para essa condição (KAMOI *et al*, 2015).



Possível perfil das Células Natural Killer deciduais (dNKs) no Aborto Espontâneo de Repetição (AER). Criado com BioRender(2024)

#### 4 CONCLUSÃO

A população de células Natural Killer deciduais é essencial na regulação imunológica no processo da gravidez por mediar diversos processos básicos como na perfusão sanguínea. No entanto, é necessária uma fina regulação e equilíbrio dos estados de ativação e inibição dessa população celular, haja vista que um desbalanço pode causar diversas complicações. A compreensão das alterações nas células dNK em casos de aborto de repetição (AER) esclarece alguns mecanismos imunológicos envolvidos nessa condição. Aumentos na quantidade ou subconjuntos anormais dessas células sugerem uma resposta imunológica desregulada, potencialmente contribuindo para a falha na manutenção da estação. Além disso, a expressão reduzida de KIR2DL4 e HLA-G em células dNK compromete funções essenciais para a implantação e desenvolvimento placentário saudável, por potencializarem o perfil citotóxico.

Dessa forma, para uma percepção mais abrangente do papel das células dNK no AER, é necessário maior conhecimento sobre o envolvimento dessas células em interações com outros componentes do sistema imunológico uterino, bem como sua relação com fatores ambientais e genéticos. O entendimento dos mecanismos moleculares subjacentes às alterações nas células dNK, é essencial para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas e preditivas mais precisas e eficazes.

#### REFERÊNCIAS

EBINA, Y.; NISHINO, Y.; DEGUCHI, M.; MAESAWA, Y.; NAKASHIMA, Y.; YAMADA, H.. Atividade de células assassinas naturais em mulheres com aborto recorrente: etiologia e resultado da gravidez. **Jornal Americano de Imunologia Reprodutiva**, v. 120, p. 42-47, 2017.

EL-AZZAMY H.; DAMBAEVA, S. V.; KATUKURUNDAGE, D.; GARCIA, M. D. S.; SKARIAH, A.; HUSSEIN, Y.; GERMAIN, A.; FERNANDEZ, E.; GILMAN-SACHS, A.; BEAMAN, K. D.; KWAK-KIM, J.. Células Natural Killer uterinas desreguladas e remodelação vascular em mulheres com perdas recorrentes na gravidez. **Jornal Americano de Imunologia Reprodutiva**, v. 80, n. 4, 2018.

GIULIANI, E; PARKIN, K. L.; LESSEY, B. A.; YOUNG, S. L.; FAZLEABAS, A. T..Caracterização de células NK uterinas em mulheres com infertilidade ou perda recorrente de gravidez e endometriose associada. **Jornal Americano de Imunologia Reprodutiva**, v. 72, n. 3, p. 262-269, 2014.

GUO W.; FANG, L.; LI, B.; XIAO, X; CHEN, S.; WANG, J.; YANG, F.; CHEN, L.; WANG, X.. A diminuição da expressão do antígeno G leucocitário humano pelo miR-133a contribui para o comprometimento das funções de pró-invasão e proangiogênese de células NK decíduais. **Frontiers in Immunology**, v. 8, 2017.

JABRANE-FERRAT, N.Características das células NK decíduais humanas na gravidez saudável e durante infecção viral. **Frontiers in Immunology**, v. 10, n. 1397, 2019.

KAMOI, M.; FUKUI, A; KWAK-KIM, J.; FUCHINOUE, K.; FUNAMIZU, A.; CHIBA, H.; YOKOTA, M.; FUKUHARA, R.; MIZUNUMA, H.. Células NK22 no endométrio secretor médio uterino e no sangue periférico de mulheres com perda recorrente de gravidez e infertilidade inexplicável. **Jornal Americano de Imunologia Reprodutiva**, v. 73, n. 6, p. 557-567, 2015.

KUON R. J.; WEBER, M.; HEGER, J.; SANTILLÁN, I.; VOMSTEIN, K.; BÄR, C.; STROWITZKI, T.; MARKERT, U. R.; TOTH, B.. Células Natural Killer uterinas em pacientes com aborto recorrente idiopático. **Jornal Americano de Imunologia Reprodutiva**, v. 78, n. 4, 2017.

LI, H.; HOU, Y.; ZHANG, S.; ZHOU, Y.; WANG, D.; TAO, S.; NI, F.. CD49a regula a função das células Natural Killer decíduais humanas. **Jornal Americano de Imunologia Reprodutiva**, v. 81, n. 4, 2019.

VENTO-TORMO, R; EFREMOVA, M.; BOTTING, R. A.; TURCO, M. Y.; VENTO-TORMO, M.; MEYER, K. B.; PARK, J. E.; STEPHENSON, E.; POLAŃSKI, K.; GONCALVES, A.; GARDNER, L.; HOLMQVIST, S.; HENRIKSSON, J.; ZOU, A.; SHARKEY, A. M.; MILLAR, B.; INNES, B.; WOOD, L.; WILBREY-CLARK, A.; PAYNE, P.; IVARSSON, M. A.; LISGO, S.; FILBY, A.; ROWITCH, D. H.; BULMER, J. N.; WRIGHT, G. J.; STUBBINGTON, M. J. T.; HANIFFA, M.; MOFFETT, A.; TEICHMANN, A.. Reconstrução unicelular da interface materno-fetal inicial em humanos. **Nature**, v. 563, n. 7731, p. 347-353, 2018.

ZHANG, X.; WEI, H. Papel das células decíduais Natural Killer na gravidez humana e complicações relacionadas à gravidez. **Frontiers in Immunology**, v.12, 2021.