



PRIMO CONVEGNO
REGIONALE LOMBARDO
DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI
RIPRODUZIONE UMANA
(S.I.R.U.)

XXXIX
SABATO DELL'ANDROLOGIA

COLLOQUI IN PMA
TRA GINECOLOGI,
BIOLOGI E ANDROLOGI

16 FEBBRAIO 2019
PADERNO DUGNANO

Clinica San Carlo - Via Ospedale, 21
(Auditorium del Nuovo Ospedale)

CON IL PATROCINIO DI S.I.R.U.



EDI I.S.E.S.



IMMUNOLOGIA DELL'IMPIANTO, NUOVE FRONTIERE

Dott.ssa Federica Fusè

**Clinica Ostetrica e Ginecologica
Ospedale Sacco**

ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ASST Fatebenefratelli Sacco



Ospedale Luigi Sacco
AZIENDA OSPEDALIERA - POLO UNIVERSITARIO

Il feto si comporta come un trapianto semiallogenico, perché esprime antigeni paterni che sono diversi da antigeni materni → ciononostante, non viene rigettato dal corpo della madre, eludendo così le «leggi» che regolano il normale trapianto d'organo.



Sir Peter Medawar
(1915-1987)

Teoria della tolleranza immunologica = non responsività all'antigene specifico indotta dalla esposizione dell'antigene stesso.

«Ignoranza» immunologica?

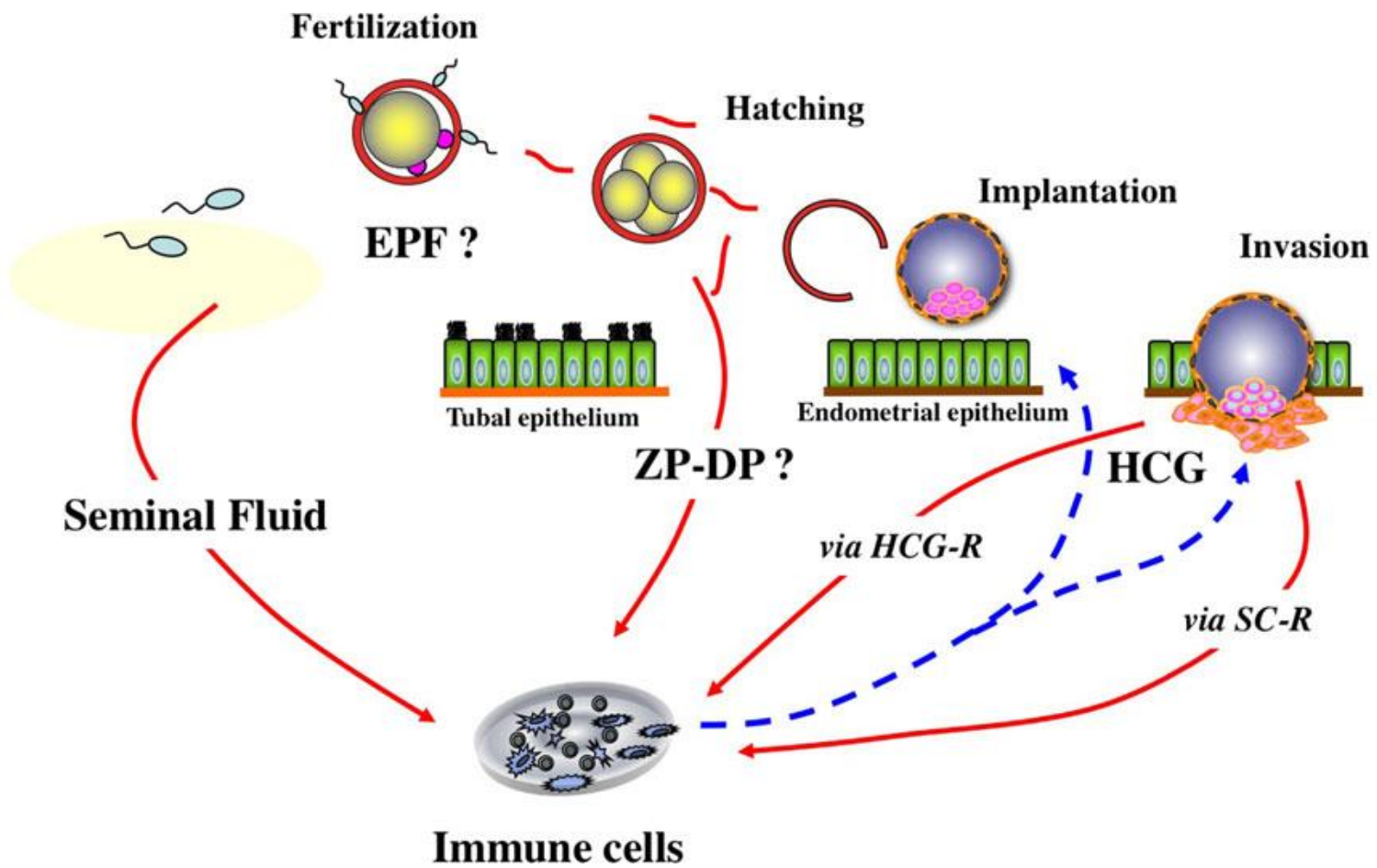
»Tolleranza immunologica acquisita» del feto si crea localmente a livello della placenta, un organo temporaneo costituito dal trofoblasto fetale e dalla decidua materna, che si sviluppa a partire dalla mucosa uterina.



Dual Positive Regulation of Embryo Implantation by Endocrine and Immune Systems – Step-by-Step Maternal Recognition of the Developing Embryo

Hiroshi Fujiwara¹, Yoshihiko Araki², Kazuhiko Imakawa³, Shigeru Saito⁴, Takiko Daikoku⁵, Minoru Shigeta⁶, Hideharu Kanzaki⁷, Takahide Mori⁸

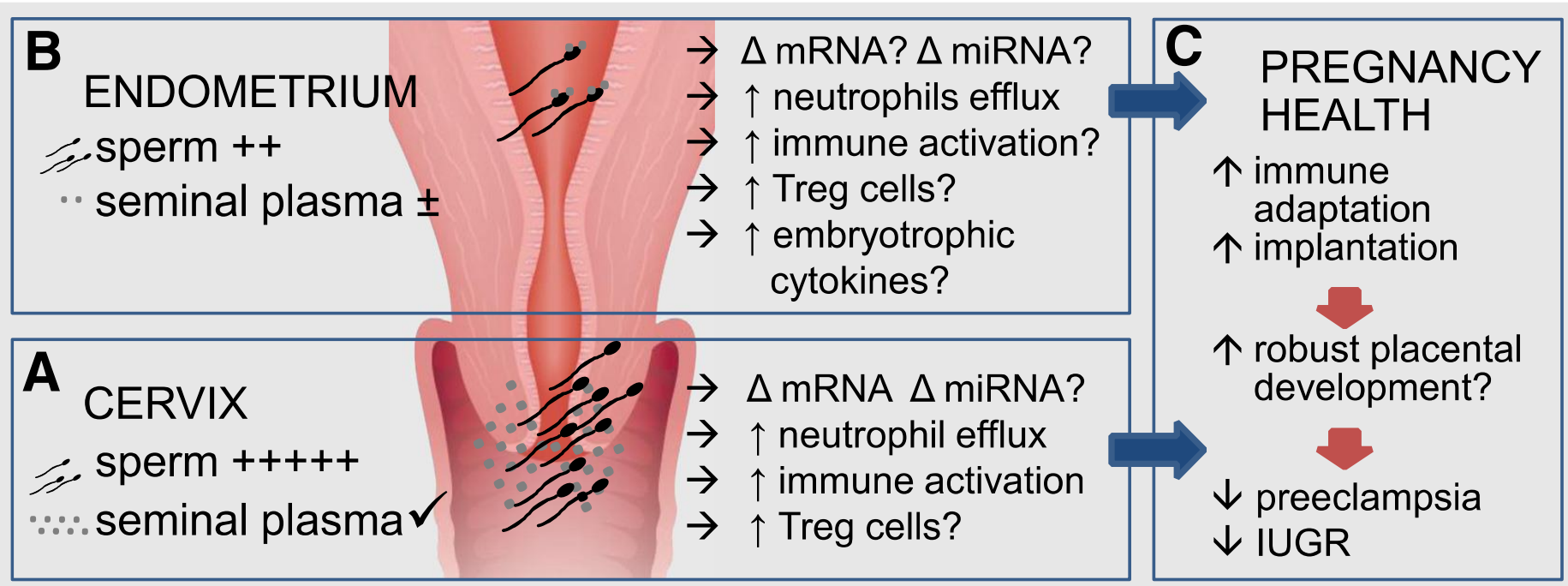
Am J Reprod Immunol
2016; 75: 281-289



Seminal fluid and fertility in women

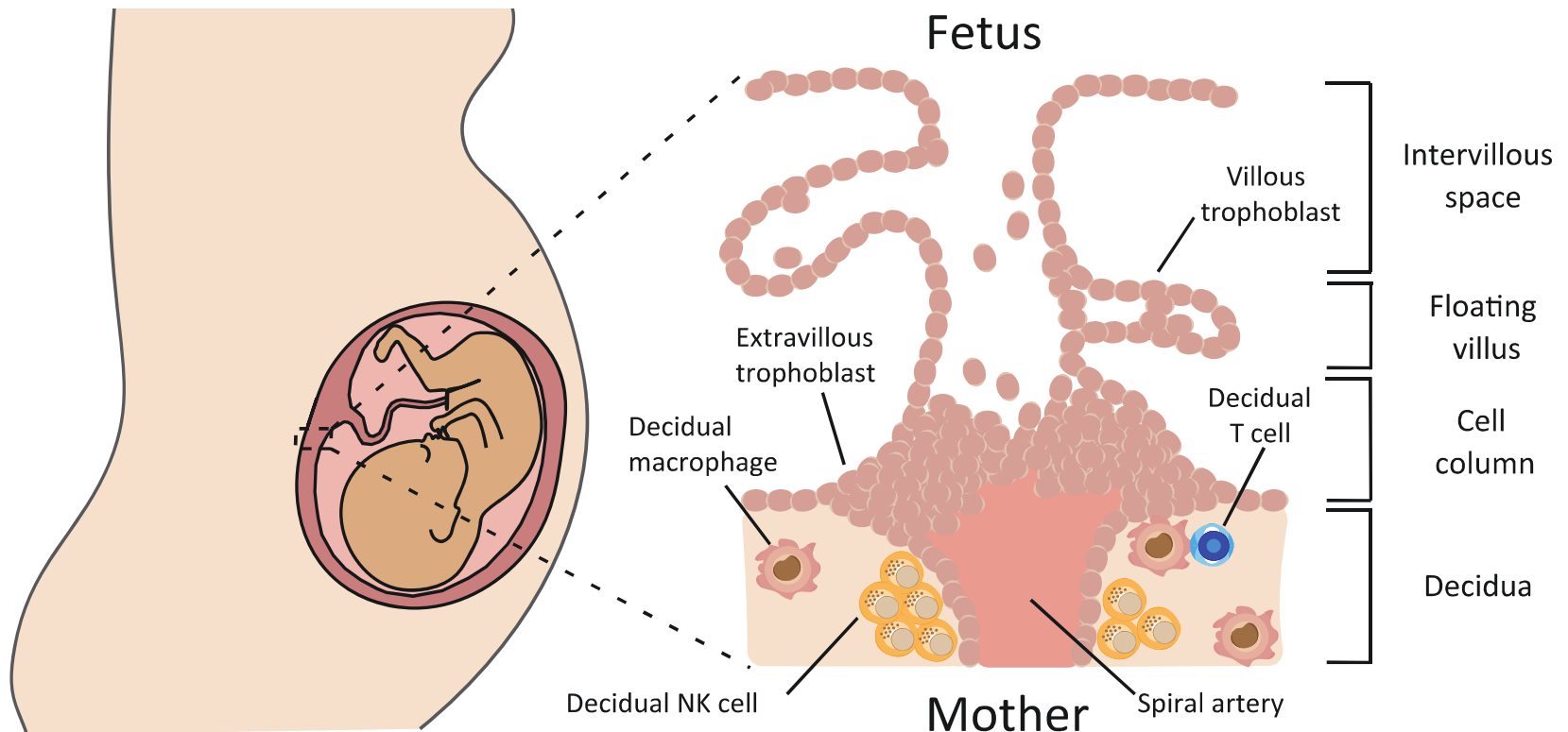
Fertil Steril 2016;106: 511-9

Sarah A. Robertson, Ph.D. and David J. Sharkey, Ph.D.



Con l'impianto, il **trofoblasto extravillare (EVT)** si differenzia dai villi di ancoraggio per invadere la decidua (arterie spirali), definendo così l'interfaccia materno-fetale.

Fino al 40% delle cellule che compongono la decidua sono **leucociti**, cellule del sistema immunitario materno, che interagiscono attivamente con EVT.



TOLLERANZA IMMUNOLOGICA: IL FETO

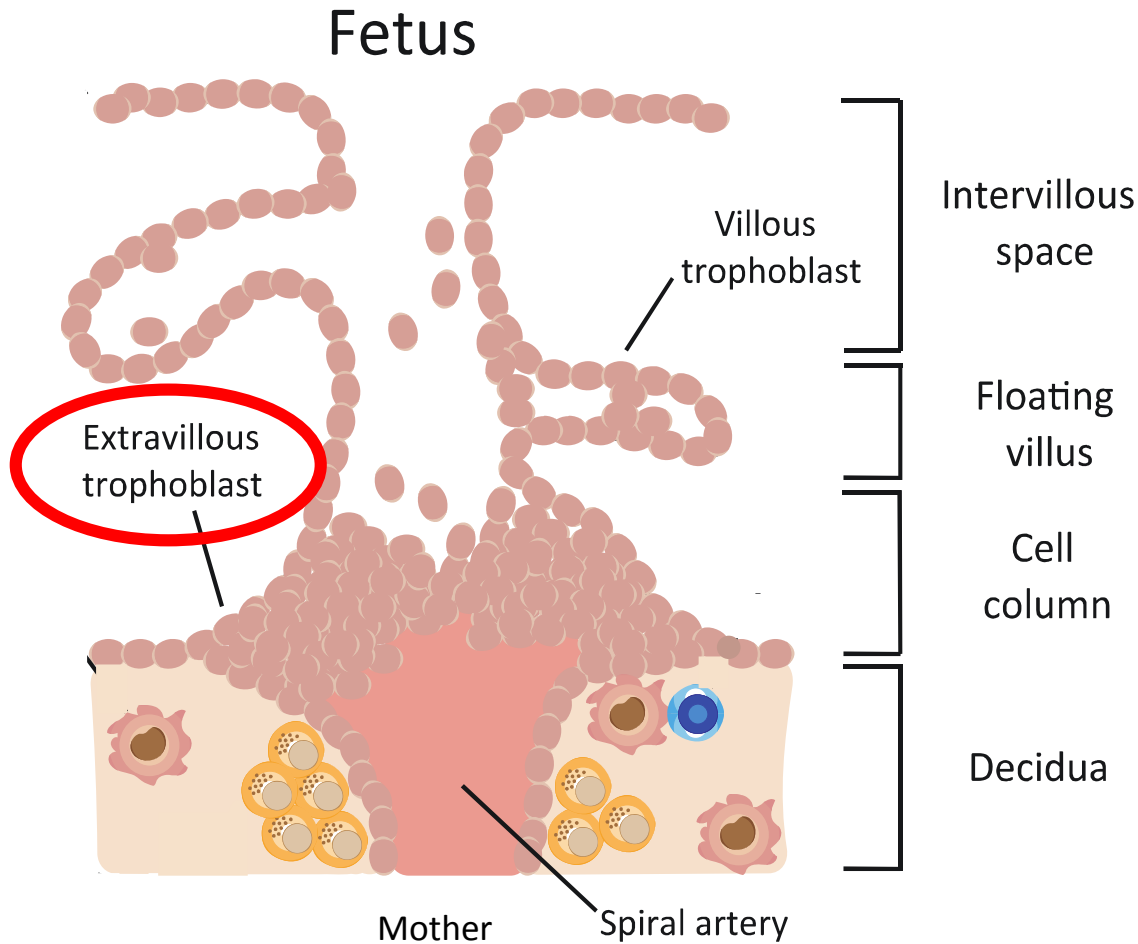
Introduzione

Feto

Madre

Terapie

Conclusioni



EVT evade la sorveglianza immunologica materna, inducendone la tolleranza, attraverso l'espressione peculiare di molecole del **complesso maggiore di istocompatibilità MHC:**

**MHC classe I classiche polimorfiche: HLA-C
E**

**MHC classe I non classiche non polimorfiche:
HLA-G e HLA-E**

Trends in Immunology, April 2017, Vol. 38, No. 4

Review

HLA-G: At the Interface of Maternal–Fetal Tolerance

Leonardo M.R. Ferreira,^{1,2} Torsten B. Meissner,¹
Tamara Tilburgs,¹ and Jack L. Strominger^{1,*}

HLA-G (non polimorfico)



**Modula le funzioni di cellule
NK, macrofagi, linfociti B e T**

Maternal allo-recognition of the fetus

Ashley Moffett, M.D.,^{a,b} Olympe Chazara, Ph.D.,^{a,b} and Francesco Colucci, Ph.D.^{b,c}

Fertil Steril 2017;107:1269–72

HLA-C (polimorfico) →
HLA-C1 o HLA-C2

**Principale ligando del recettore KIR
(killer immunoglobulin-like receptor)
sulle cellule NK deciduali**

Il trofoblasto possiede, inoltre, proprietà immuno-soppressive intrinseche sulle cellule T effettrici attivate:

Fas ligand

TRAIL

IDO (indoleamina 2,3-diossigenasi).

**Espansione e reclutamento del pool di linfociti Treg,
attraverso la secrezione di specifiche citochine.**

TOLLERANZA IMMUNOLOGICA: LA MADRE

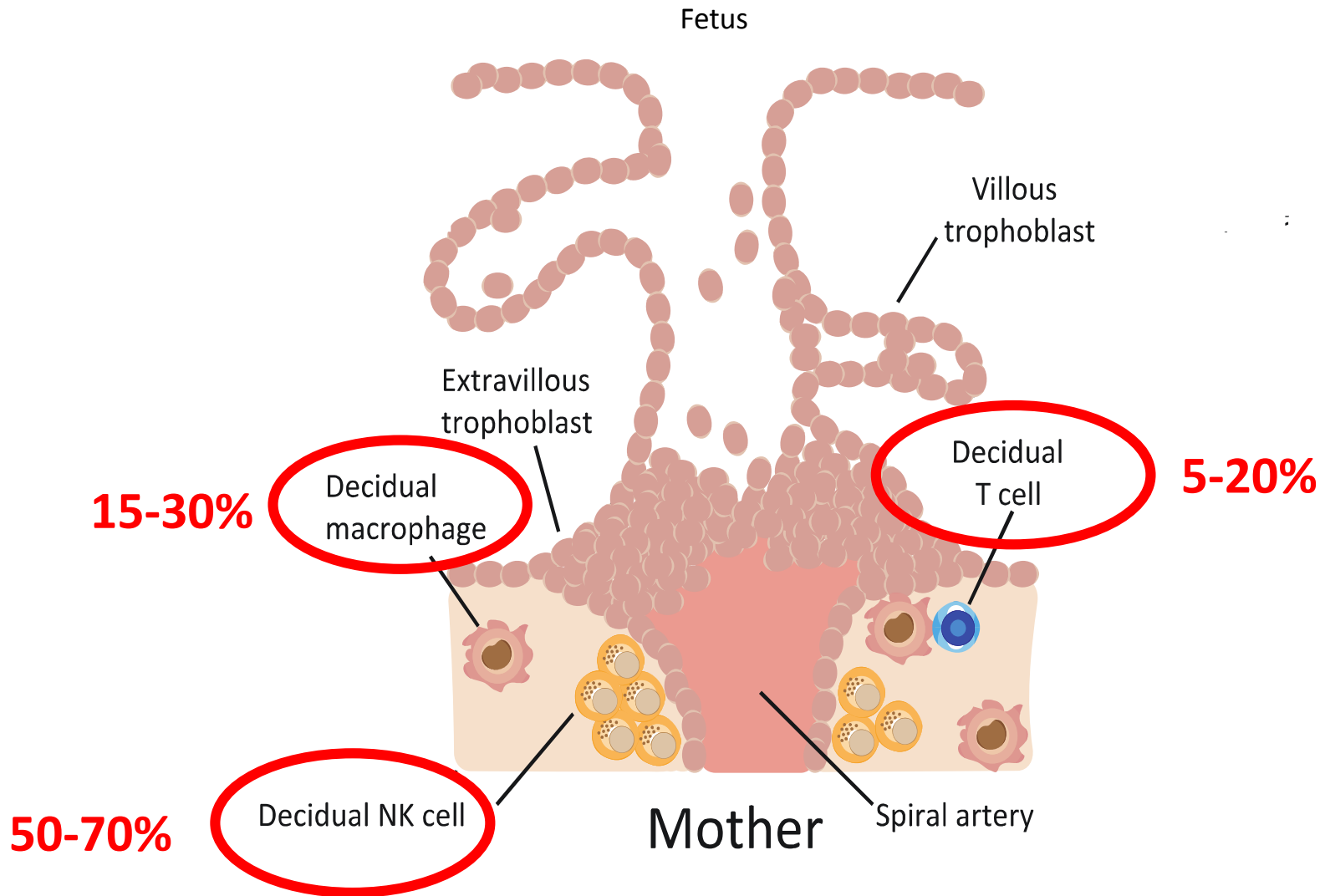
Introduzione

Feto

Madre

Terapie

Conclusioni

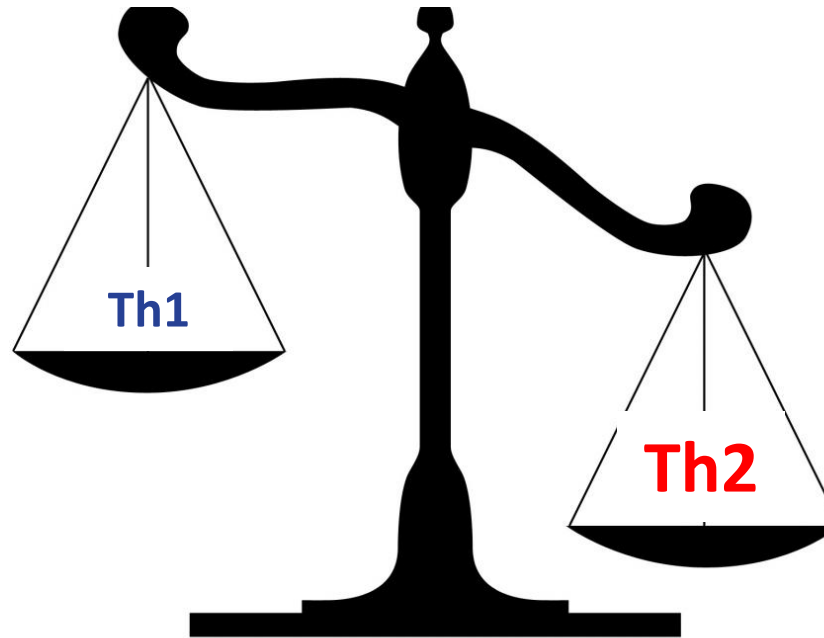


Immunologic challenges of human reproduction: an evolving story

Fertility and Sterility Vol. 106, No. 3,
September 1, 2016

Kassie J. Hyde, M.D.^a and Danny J. Schust, M.D.^b

**Citochine
pro-infiammatorie**
IFN- γ , TNF- α , IL-1,
IL-2, IL-12, IL-15,
IL-18



**Citochine
anti-infiammatorie**
IL-4, IL-5, IL-6, IL-10,
IL-13, GM-CSF

TOLLERANZA IMMUNOLOGICA: LA MADRE – CELLULE T

Introduzione

Feto

Madre

Terapie

Conclusioni

Immunology Letters 162 (2014) 41–48

Contents lists available at ScienceDirect

Immunology Letters

journal homepage: www.elsevier.com/locate/immllet



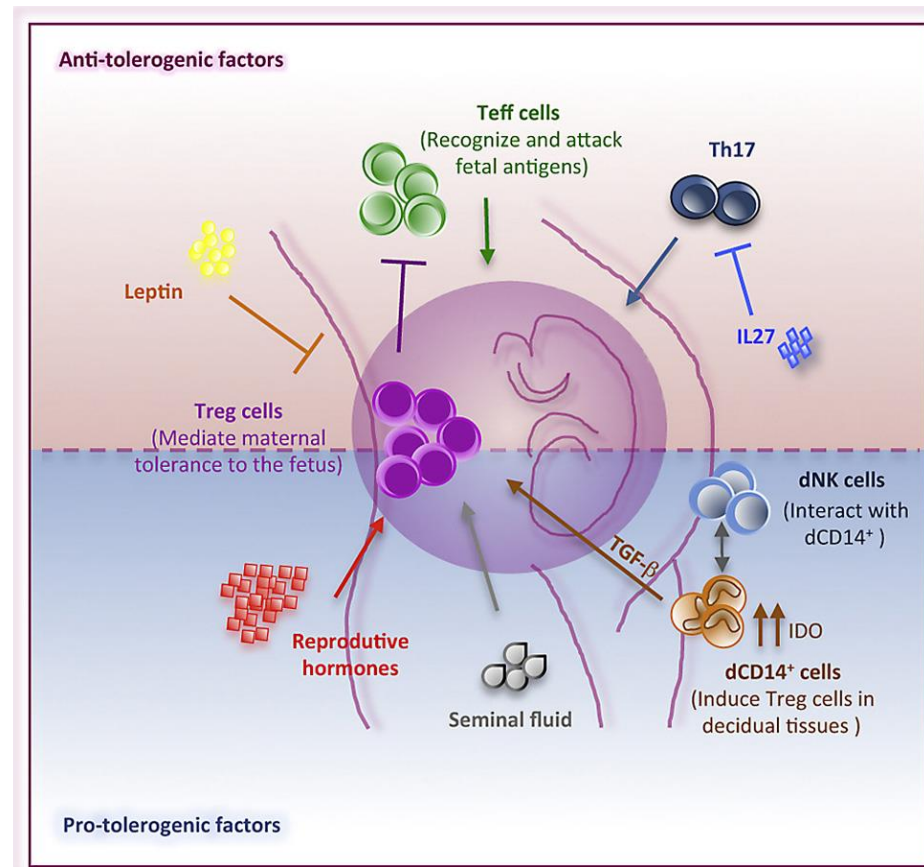
Review

The immunology of pregnancy: Regulatory T cells control maternal immune tolerance toward the fetus

Claudia La Rocca^{a,b}, Fortunata Carbone^b, Salvatore Longobardi^c, Giuseppe Matarese^{d,e,*}

I linfociti T regolatori **Treg, un sottotipo di linfociti T CD4+, sono essenziali nell'impedire il riconoscimento degli antigeni fetali di origine paterna da parte del sistema immunologico materno, inibendo le cellule T responder e T effector alloreattive CD4+ e CD8+.**

Infertilità inspiegata, poliabortività, preeclampsia spesso associati a deficit di numero e funzionalità dei Treg.



Maternal allo-recognition of the fetus

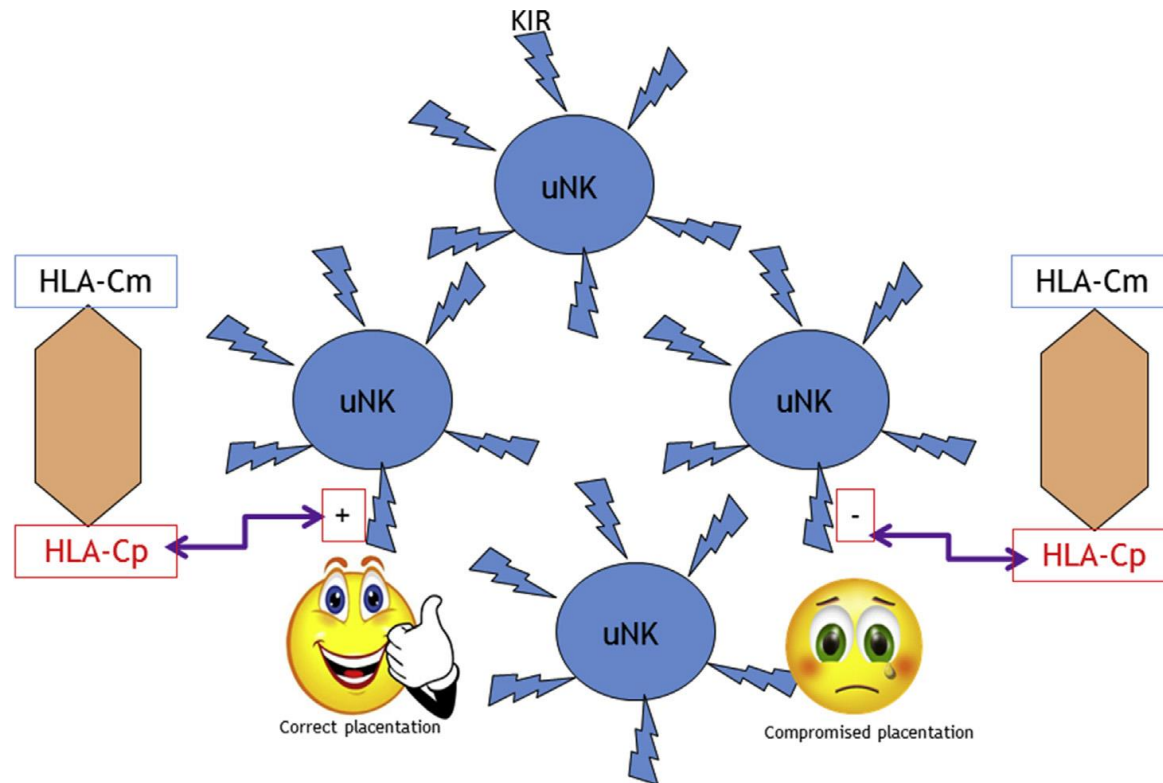
Fertil Steril 2017;107:1269–72

Ashley Moffett, M.D.,^{a,b} Olympe Chazara, Ph.D.,^{a,b} and Francesco Colucci, Ph.D.^{b,c}

Le cellule NK uterine **uNK** sono fenotipicamente e funzionalmente diverse da quelle che circolano nel sangue periferico, si differenziano nello stroma a partire da un progenitore staminale e proliferano, sotto l'effetto del progesterone.

Sono coinvolte nella placentazione e nell'invasione delle arterie spirali da parte di EVT

→ legame di KIR con HLA-C

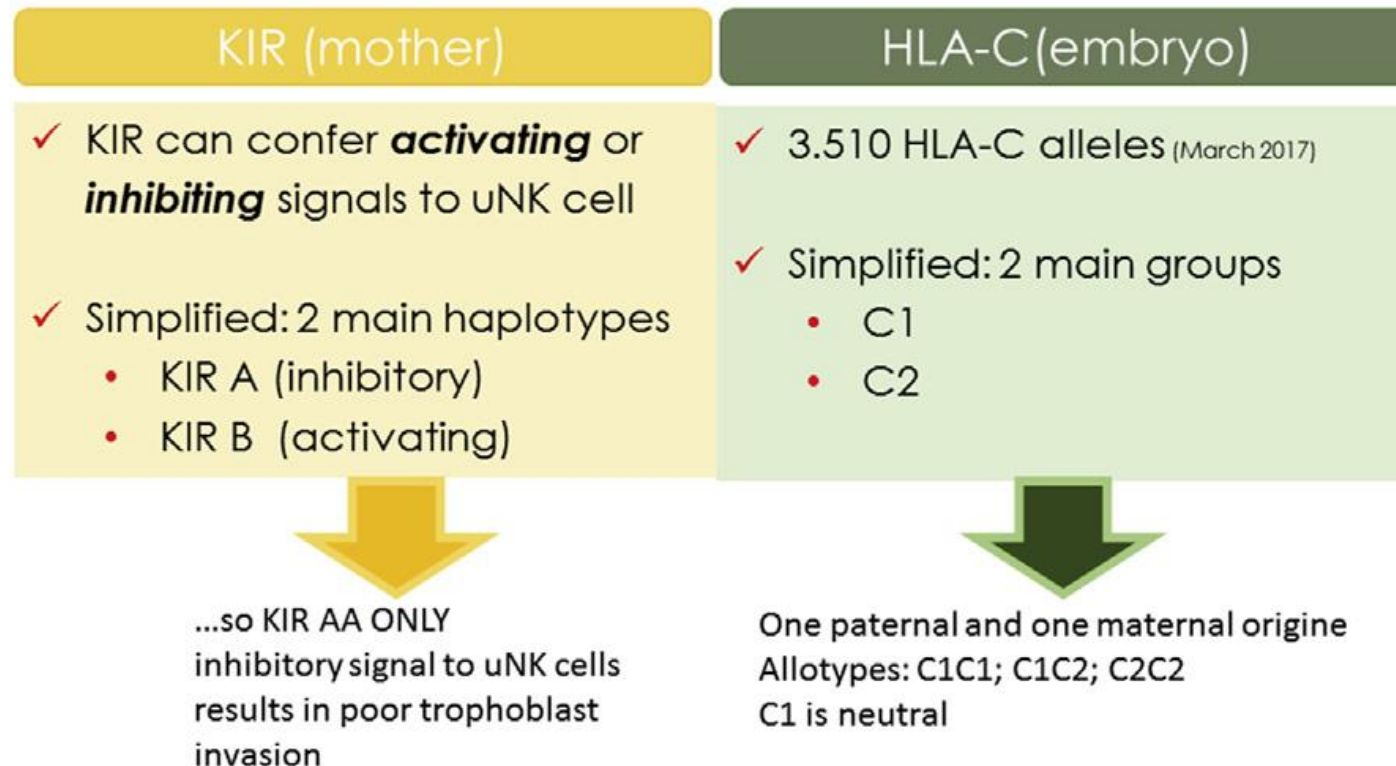


Maternal allo-recognition of the fetus

Fertil Steril 2017;107:1269–72

Ashley Moffett, M.D.,^{a,b} Olympe Chazara, Ph.D.,^{a,b} and Francesco Colucci, Ph.D.^{b,c}

Uterine NK cell receptors



Trophoblast likely to FAIL when

- mother inherits 2 KIR A haplotypes (**KIR AA**)
- and encounters trophoblast HLA-**C2** with paternal/oocyte donor origine
- effect greater if fetus has more C2 genes than the mother

Semin Immunopathol (2016) 38:635–649
DOI 10.1007/s00281-016-0574-0

REVIEW

The decidua—the maternal bed embracing the embryo—maintains the pregnancy

Mayumi Mori¹ · Agnes Bogdan² · Timea Balassa² · Timea Csabai² ·
Júlia Szekeres-Bartho^{2,3}

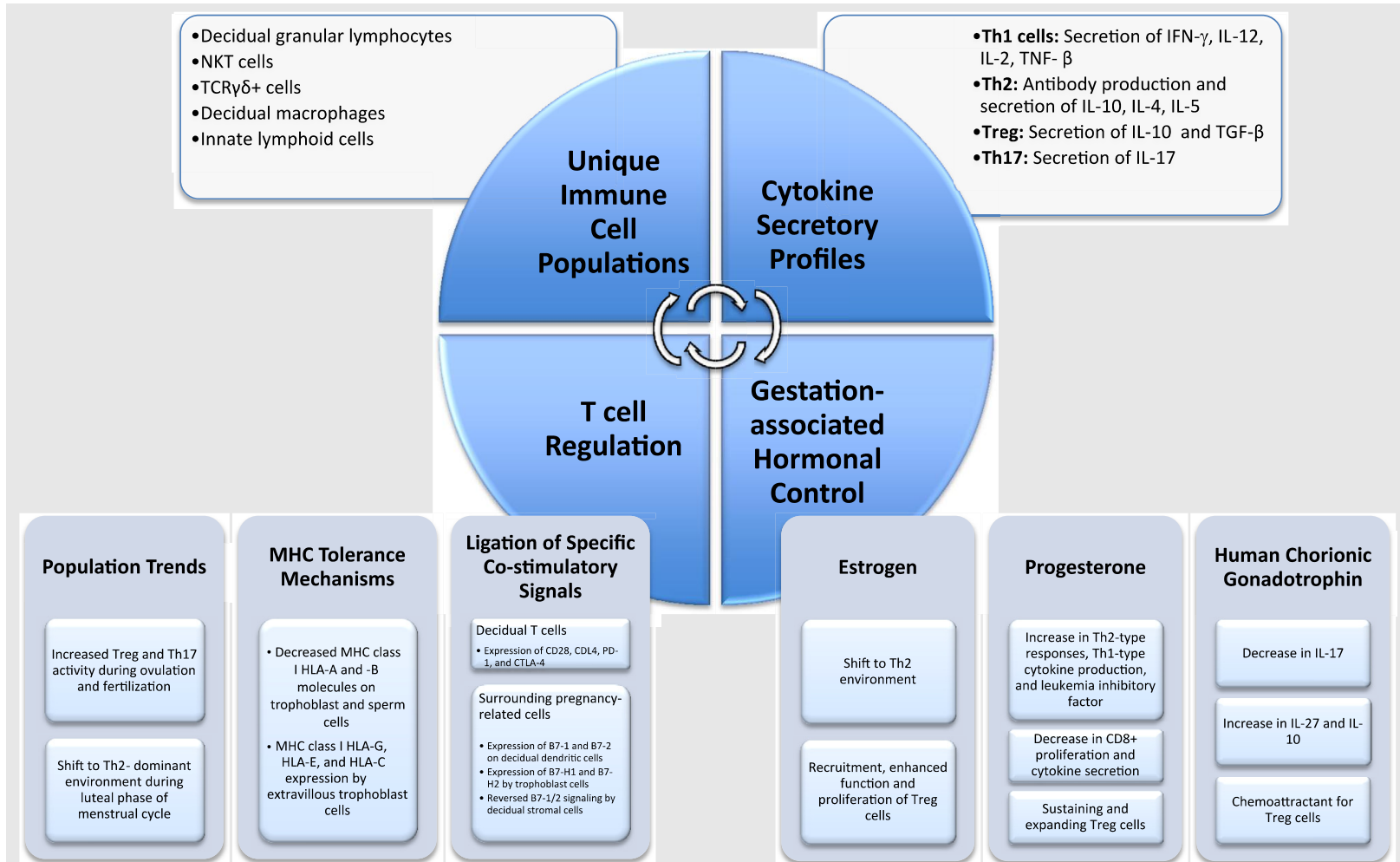
I macrofagi secernono fattori in grado di favorire l'espansione del trofoblasto e la crescita placentare e citochine pro-infiammatorie.

Altri subset sono invece dedicati alla presentazione degli antigeni ai linfociti T deciduali, al rimodellamento tissutale, alla riparazione dell'interfaccia materno-fetale.

Immunologic challenges of human reproduction: an evolving story

Fertility and Sterility Vol. 106, No. 3, September 1, 2016

Kassie J. Hyde, M.D.^a and Danny J. Schust, M.D.^b



Human Reproduction Update, Vol.22, No.5 pp. 620–633, 2016

Advanced Access publication on June 7, 2016 doi:10.1093/humupd/dmw012

human
reproduction
update

Maternal and fetal outcomes in oocyte donation pregnancies

Valeria Maria Savasi^{1,*}, Luca Mandia¹, Arianna Laoreti¹,
and Irene Cetin^{1,2}

Maggiore tolleranza immunologica in OD → il genoma fetale è completamente allogenico per la madre, maggior grado di dissimilarità antigenica

Journal of Reproductive Immunology 101–102 (2014) 96–103



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Journal of Reproductive Immunology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jreprimm



Differential immunoregulation in successful oocyte donation pregnancies compared with naturally conceived pregnancies^{☆,☆☆}

Marie-Louise P. van der Hoorn^{a,*}, Angela van Egmond^b, Godelieve M.J.S. Swings^b, Els van Beelen^b, Carin van der Keur^b, Irene Tirado-González^c, Sandra M. Blois^c, S. Ananth Karumanchi^d, Diana W. Bianchi^e, Frans H.J. Claas^b, Sicco A. Scherjon^{b,f}

Maggior mismatch HLA correla con maggior numero di linfociti T periferici attivati, MA non si osserva maggiore alloreattività nei confronti del feto.

Iperattivazione del sistema Th1 e Th2?

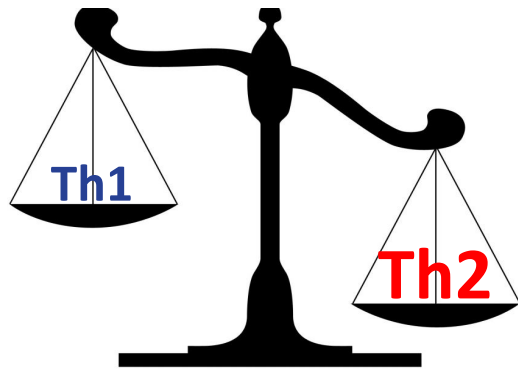
Maggiore probabilità di feto con HLA-C2?

Meccanismi di regolazione immunitaria ancora in gran parte sconosciuti!

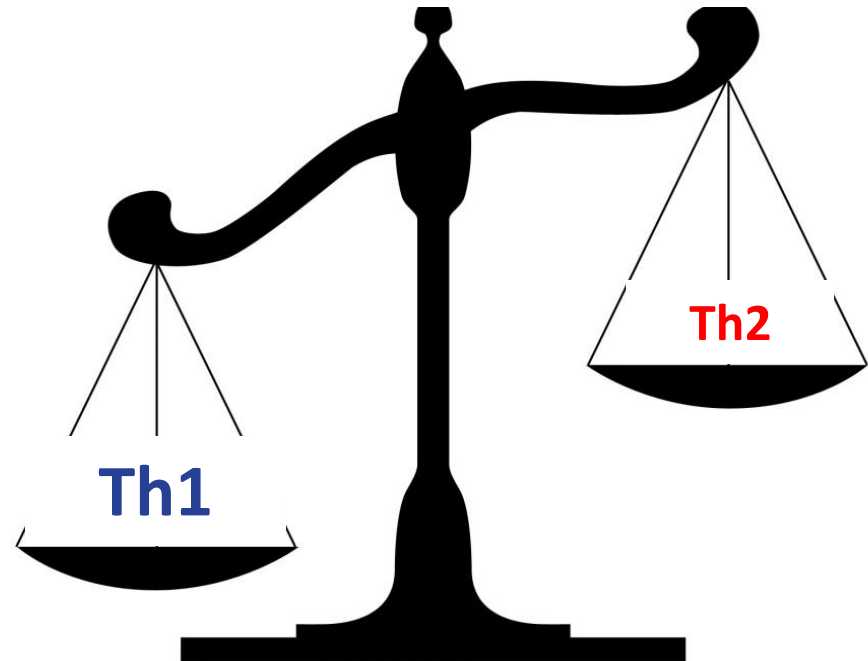
Contribution of immunology to implantation failure of euploid embryos

Fertil Steril 2017;107: 1279–83

Jason M. Franasiak, M.D., T.S. (A.B.B.) and Richard T. Scott, M.D., H.C.L.D./A.L.D. (A.B.B.)



**RIPETUTI FALLIMENTI D'IMPIANTO (RIF),
POLIABORTIVITA'**



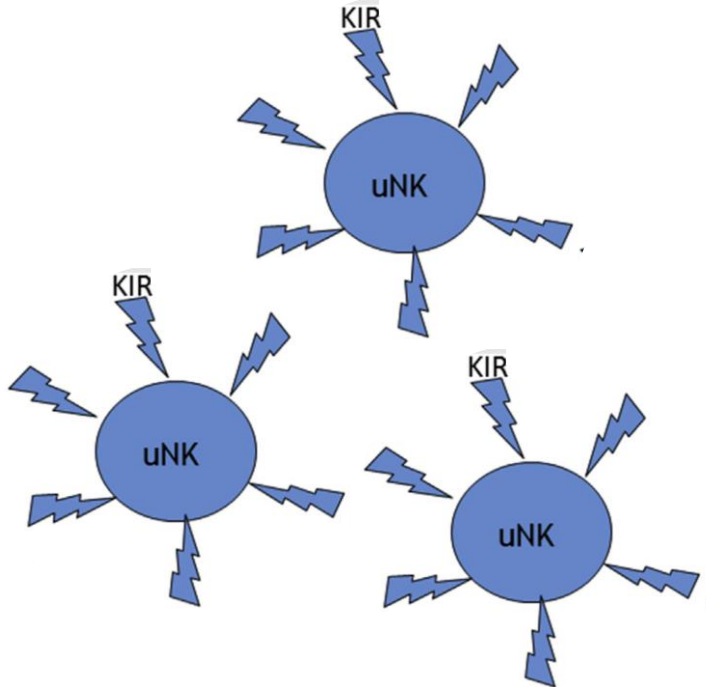
Contribution of immunology to implantation failure of euploid embryos

Fertil Steril 2017;107: 1279–83

Jason M. Franasiak, M.D., T.S. (A.B.B.) and Richard T. Scott, M.D., H.C.L.D./A.L.D. (A.B.B.)

RIPETUTI FALLIMENTI D'IMPIANTO (RIF), POLIABORTIVITA', DISORDINI DELLA PLACENTAZIONE

Alterazione numero uNK



Associazione fra alterazioni delle
pNK ed esito della gravidanza?



Available online at

ScienceDirectwww.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte

www.em-consulte.com/en

Review

Novel immunotherapeutic approaches for treatment of infertility

Samaneh Abdolmohammadi-Vahid^{a,b}, Shahla Danaii^c, Kobra Hamdi^d,
Farhad Jadidi-Niaragh^{a,b,e}, Majid Ahmadi^{a,b}, Mehdi Yousefi^{a,b,*}

**Alterazioni del sistema immunitario materno durante
l'impianto o le fasi iniziali della gravidanza possono
portare a fallimento d'impianto o aborto.**



**L'utilizzo di agente immunosoppressori o
immunomodulanti potrebbe prevenire l'attacco
immunologico all'embrione/feto.**

NUOVE FRONTIERE: IMMUNOTERAPIE

Introduzione

Feto

Madre

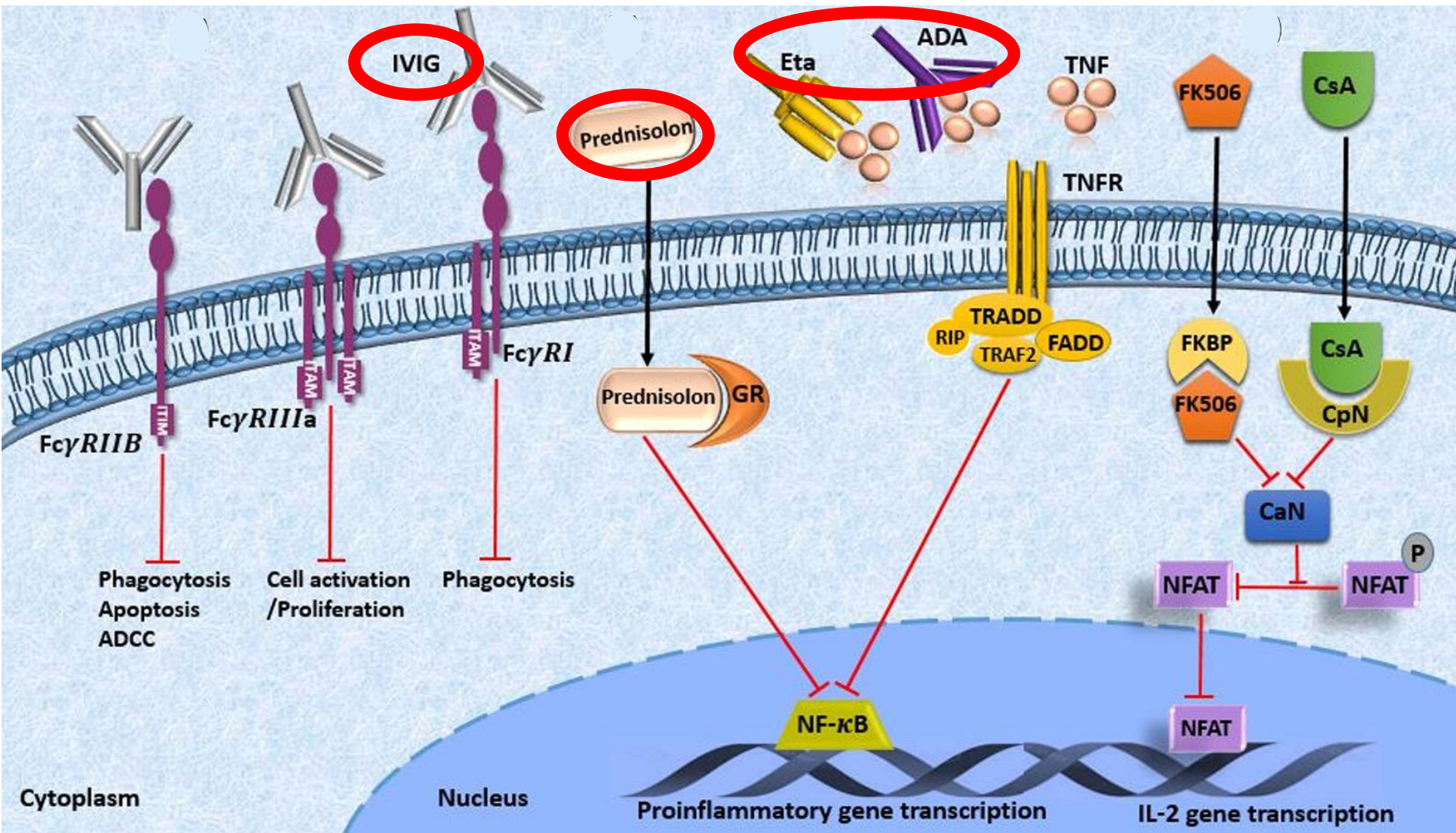
Terapie

Conclusioni

Review

Biomedicine & Pharmacotherapy 84 (2016) 1449–1459

Novel immunotherapeutic approaches for treatment of infertility



NUOVE FRONTIERE: IMMUNOTERAPIE

Introduzione

Feto

Madre

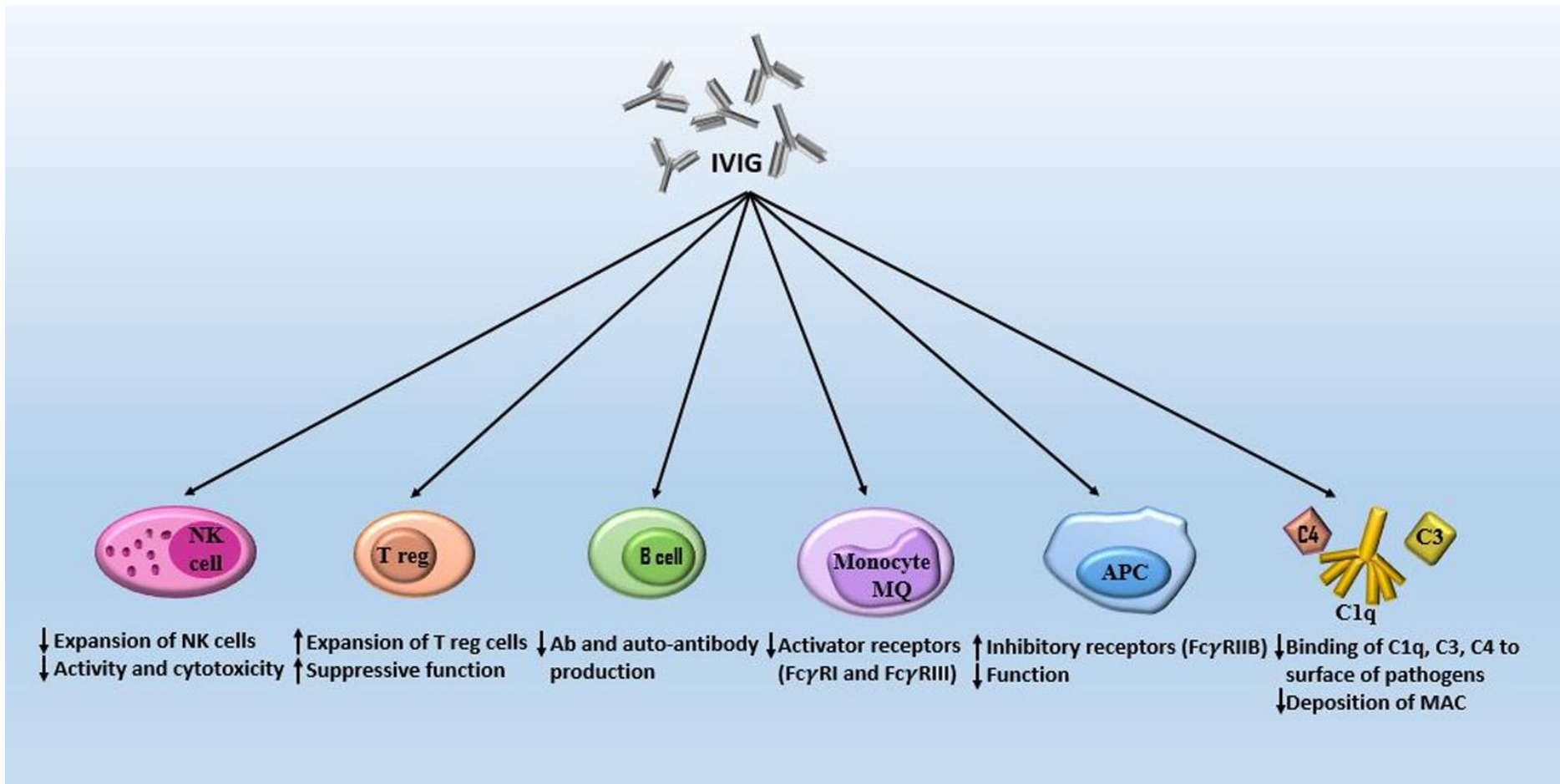
Terapie

Conclusioni

Review

Biomedicine & Pharmacotherapy 84 (2016) 1449–1459

Novel immunotherapeutic approaches for treatment of infertility



Immune modulation treatments—where is the evidence?

Malene Meisner Hviid, M.D.^a and Nick Macklon, M.D., Ph.D.^{a,b}

Fertil Steril 2017;107:1284–93

... MA ...

**Evidenza clinica debole.
Studi eterogenei per disegno, metodologia,
criteri di inclusione, bias.**



**Difficile confronto dei risultati, nel tentativo di stabilire
strategie di identificazione delle pazienti idonee e di
approccio all'infertilità, ai RIF, alla poliabortività che siano
veramente evidence-based.**

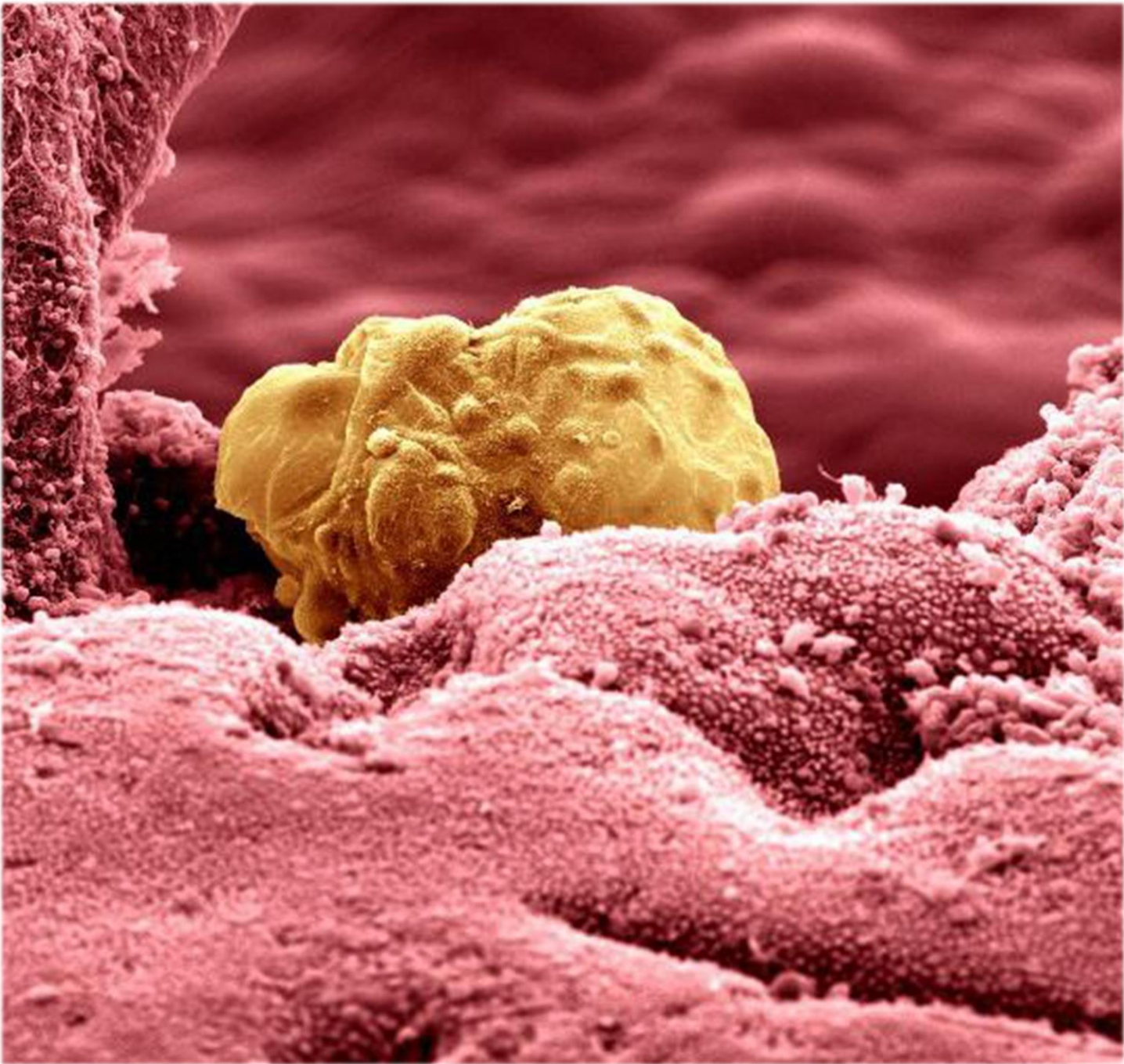
Il sistema immunitario materno svolge un ruolo nell'impianto dell'embrione e nel mantenimento della gravidanza.

Tale relazione resta ancora per molti aspetti enigmatica, come pure la comprensione di fisiologia ed ancor più patofisiologia restano incomplete.

Mancanza di test di screening per identificare le pazienti più a rischio di outcome riproduttivo avverso (RIF, poliabortività).

Non chiari rapporti di causa-effetto che possano illuminare sul meccanismo d'azione di eventuali immunosoppressori/immunomodulanti, guidandone l'impiego.

L'utilizzo di simili terapie richiede ulteriori ricerche ed attualmente deve essere valutato con cautela, in ambito ancora sperimentale.



**G
R
A
Z
I
E**