

MORFOCITOLOGIA DAS CÉLULAS DE HOFBAUER, ENFATIZANDO PROCESSOS IMUNOPATOGÊNICOS, OBSERVANDO SEU PAPEL NA PLACENTA

Davi Azevedo Ferreira^{I*}

Igara Oliveira Lima^{II}

RESUMO

Os macrófagos placentários, também chamados de células de hofbauer (HBC's), encontram-se na placenta e têm intensas relações em processos patológicos de via mãe-feto. Além disso, estão presentes em um fenótipo pró-inflamatório, podendo ter relação em processos abortivos. O estudo tem como objetivo analisar as HBC's em processos fisiopatogênicos, com ênfase em sua importância na gestação e desenvolvimento fetal. Foram encontrados artigos em inglês e português nas bases Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), SciELO e PubMed entre os anos de 1990 a 2017, utilizando os descritores: Placenta; Infecções; Patógenos; Citologia, Macrófagos. Artigos de isolamento in vitro de células do citotrofoblasto, experimentos dos efeitos de imunossupressores no ativador de receptores de ligantes de NF-κB e produção de osteoprotegerina por células humanas, músculo liso osteoplástico e artérias coronárias, bem como estudos relacionados com a expressão e regulação da chemerina, durante a gravidez em ratos, foram excluídos. As células de hofbauer estão presentes em diversas patologias, dentre elas pode-se encontrar a sua relação com a Zika, na infecção por HIV e HBV, na Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) e na infecção por malária. Em todos esses processos patogênicos foi observado um aumento dessas células, bem como uma hiperplasia. Além disso, observou-se que as HBC's estão ligadas a processos abortivos espontâneos, visto que essas células provocam um processo pró-inflamatório. Sendo assim, as células de hofbauer estão presentes em gestações normais, porém em caso de anormalidades, como em infecções, pode-se ter um aumento do número dessas células nas vilosidades coriônicas da placenta.

PALAVRAS-CHAVE: Placenta. Infecções. Patógenos. Citologia. Macrófagos.

Acadêmico do curso de Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande-UFCG.^{I*}
58135-000. Esperança-PB, Brasil. Autor correspondente: davazevedoferreira@Hotmail.com

Doutora em Produtos naturais e sintéticos bioativos pela Universidade Federal da Paraíba, UFPB,^{II}
PB, Brasil, Professora do curso de Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande-UFCG.
58051-810, João pessoa-PB.

INTRODUÇÃO

As HBC's são encontradas na placenta e têm propriedades macrofágicas nessa região. Essas células previnem a transmissão de patógenos da mãe para o feto, conhecida como transmissão vertical, bem como na reestruturação do estroma placentário, garantindo a plasticidade necessária durante o desenvolvimento das vilosidades coriônicas.^{1,2}

Os macrófagos, em geral, são células derivadas dos monócitos. Na corrente sanguínea são chamados de monócitos, entretanto, quando presentes em tecidos, se diferenciam em macrófagos, que irão fagocitar patógenos do organismo, bem como funcionar como células apresentadoras de antígenos (APC's) na imunidade adaptativa. As HBC's são monócitos ativados, mas exclusivamente na região placentária.³

Morfologicamente, as HBC's podem

ser encontradas no início da quarta semana de gestação e provêm do feto. São encontradas próximas da região basal decidual e ao redor dos capilares da circulação fetal. Apresentam núcleos arredondados e geralmente têm Retículo Endoplasmático deficiente. Em patologias, como a Diabetes Mellitus Gestacional (DMG), é evidente uma hiperplasia das HBC's, aumentando seus níveis nas vilosidades placentárias. Esse aumento no número de macrófagos placentários é um indicativo de aborto, uma vez que o desenvolvimento de vilosidades coriônicas e, portanto, a vascularização placentária, é dificultada.^{4,5}

Assim, o presente trabalho teve como objetivo estudar o envolvimento das HBC's em processos fisiopatológicos, tendo em vista a importância dessas células para a gestação e desenvolvimento fetal.

MATERIAL E MÉTODOS

Uma metodologia sistemática qualitativa foi utilizada na construção deste trabalho, na qual se faz uma síntese de estudos primários que contêm objetivos, materiais e métodos claramente explicitados e que foi conduzida, de acordo com uma metodologia clara e reprodutível.⁶ Além disso, foi feita uma revisão bibliográfica nas seguintes bibliotecas virtuais: biblioteca virtual de saúde (BVS), SciELO e PubMed (NCBI), publicados em língua portuguesa e inglesa. Foram pesquisados os descritores: Placenta. Infecções. Patógenos. Citologia. Macrófago. Na busca por artigos, não foi encontrada uma grande quantidade de textos. Por isso, foi ampliada a faixa dos anos de publicações dos artigos, entre os anos de 1990 e 2017,

sendo localizados, em média, 160 artigos relacionados com as células de Hofbauer. Estudos com diversas temáticas foram excluídos dessa pesquisa. A exemplo, referentes a isolamento in vitro de células do citotrofoblasto, experimentos dos efeitos de imunossupressores no ativador de receptores ligando NF-kB e produção de osteoprotegerina por células humanas, músculo liso osteoplástico e artérias coronárias e estudos relacionados com a expressão e regulação da chemerina, durante a gravidez em ratos. Foram utilizados como critério de seleção, os artigos que mencionavam a relação das células de Hofbauer com processos patogênicos e seu papel na fisiologia placentária, bem como na sua imunidade. Após a exclu-

são dos artigos indesejáveis, foram selecio-

nados 18 artigos para análise nesta revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os artigos escolhidos para a análise foram avaliados de acordo com: o ano de publicação, as HBC's em processos patogênicos, a morfofisiologia das HBC's, os seus mecanismos celulares e seu papel na vasculogênese e angiogênese. (Tabela 1 e Figura 1)

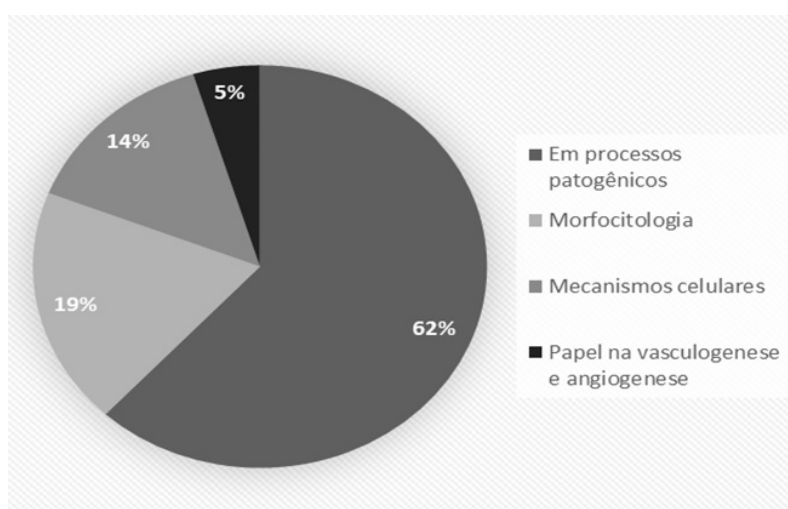
Após a avaliação dos artigos, pôde-se observar que os estudos da relação das HB-

C's com os processos patogênicos ainda são escassos, tendo em vista que foram selecionados 13 artigos com essa temática. Além disso, observou-se que o papel das HBC's na vasculogênese e angiogênese não é muito estudado, visto que foi identificado apenas um artigo tratando a temática. (Gráfico 1)

TABELA 1- Resultados dos artigos selecionados e avaliados.

Temática	Ano Publicação	Nº de artigos selecionados
Em processos patogênicos	1990-2017	10
Morfocitologia	2010-2017	4
Mecanismos celulares	2004-2014	3
Papel na vasculogênese e angiogênese	2007	1
Total		18

FIGURA 1-Temática e o número de artigos selecionados em porcentagem

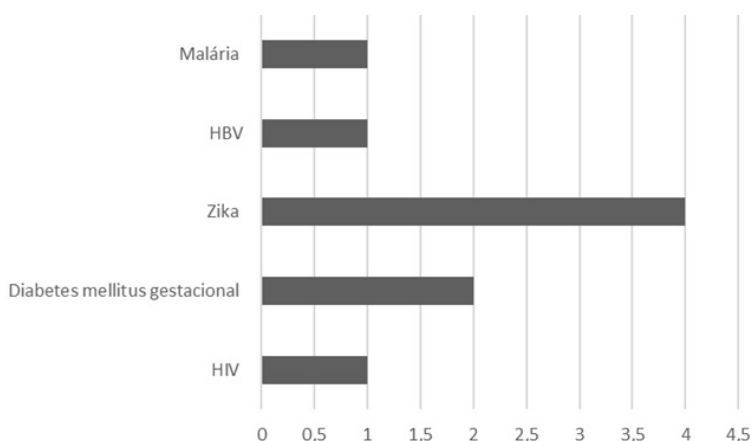


Na análise de um dos artigos, foi possível observar a notável diferença na morfologia e densidade das HBC's em placentas de gestação normal, ou com algum processo patológico envolvido. Nas placentas de gestações normais, foi detectada uma densidade focal de HBC's de 87,5%, com morfologia oviforme, núcleos arredondados e citoplasma granulado. No entanto, em gestações em que havia processo patológico envolvido, esses valores modificam-se, bem como a sua morfologia. Em 10% dos casos de abortos que ocorreram no primeiro trimestre, foi identificada densidade difusa das HBC's. Em 50% dos casos de abor-

tos, foi detectada densidade intermediária dessas células. Nos demais casos, observou-se que as HBC's apresentavam presença focal e aspecto morfológico arredondado, com coloração delgada e citoplasma cocófilo. Em casos de DMG, constatou-se, através de testes imunohistoquímicos, presença de HBC's em 70% dos casos dessa patologia.⁷

Após a análise dos estudos selecionados, observou-se uma grande variedade de artigos relacionados com doenças. Um artigo sobre o HIV-1, dois com relação a DMG, quatro com Zika vírus, um com HBV, um com Malária. (Figura 2).

FIGURA 2- Tipo de patologia e a quantidade de artigos.



Células de Hofbauer e Zika

As HBC's, como já mencionado, têm grande importância na defesa placentária e não seria diferente em caso de infecção por Zika vírus. É observada uma proliferação e hiperplasia das HBC's na região das vilosidades coriônicas da placenta em processos infecciosos, a qual pode ocorrer entre o primeiro e o terceiro trimestre de gestação. O vírus infecta e replica nas HBC's e em menor proporção nos citotrofoblastos. Além disso, a replicação viral coincide com a liberação de interferon tipo I (IFN-1), um citocina pró-inflamatória e a ex-

pressão gênica antiviral.^{8, 9,10,11}

Células de Hofbauer e HIV

As HBC's facilitam a infecção mediada pelo receptor, pois marcadores CD4 de macrófagos são encontrados nas vilosidades onde estão as HBC's. O vírus HIV passa das células trofoblásticas para as HBC's pela sua ativação no trofoblasto. Após isso, as HBC's podem infectar diretamente células endoteliais. É sugerido então que o HIV-1 passa por via decidual, através dos leucócitos, trofoblasto, HBC's e vilosidades endotélio e que está de acordo com

a distribuição observada de células do HIV-1 em tecidos maternos e fetal e com o transmissão célula-célula do vírus.¹²

Células de Hofbauer e Aborto

Ao se analisar o estudo que relacionava as HBC's com o aborto, foi observada uma quantidade aumentada de HBC's na região, além da formação de microvasos no local. Com isso, hipotetizaram que uma formação inadequada de microvasos, após um insulto hipóxico, pode explicar a patogênese e, ainda, que o aumento do número de HBC's mostra seu papel divergente na imunidade e inflamação. Assim, as HBC's têm um importante papel nessa patogenia.¹³

Células de Hofbauer e Diabetes Mellitus Gestacional (DMG)

Observou-se também que nas gestantes com a DMG há mudança no fenótipo pró-inflamatório M2 para M1. Nas HBC's, marcadores de M1 se mostraram aumentados. As HBC's mantêm propriedades anti-inflamatórias, apesar do ambiente inflamatório hiperglicêmico e de baixo grau do DMG. Além disso, notou-se que a estimulação por glicose alta ativou genes pertencentes à inflamação dependente de TLR (Toll-Like Receptor), bem como o estímulo de HBC's, pelos altos níveis de glicose, faz com que haja uma troca de perfil M2 para M1, com a expressão de citocinas e marcadores pró-inflamatórios.¹⁴

Células de Hofbauer e a Malária

Em infecções por malária, há um aumento da expressão do receptor de quimiocina CC5 nos macrófagos placentários. Dessa forma, o referido estudo mostra que mulheres com malária têm três mais RNA do receptor de quimiocina CC5 do que as placentas de mulheres saudáveis. Além disso, CC5 também foi encontrado em células hofbauer fetais em pla-

centas de ambos os grupos. Assim, infecções por malária aumentam o potencial reservatório de HIV na placenta, aumentando o número de células-alvo do HIV, potencializando uma possível infecção por HIV.¹⁵

Células de Hofbauer e Hepatite B viral (HBV)

As expressões do RNAm e da proteína CD16, em células de hofbauer de pacientes com o HBV-DNA, foram significativamente maiores do que em pacientes sem HBV-DNA, e tinha uma óbvia correlação com a taxa de HBV-DNA. Dessa forma, as células de hofbauer como macrófagos placentários podem ser infectadas pelo HBV e a taxa de infecção está associada ao nível de replicação viral da Hepatite B viral.¹⁶

Papel da HBC's no processo de vasculogênese e angiogênese placentária

Os locais e números das HBC's podem ter a ver com as estruturas vasculares dentro do núcleo das vilosidades placentárias e, portanto, desempenhar papéis na vasculogênese placentária e angiogênese. No artigo analisado, foi observado que as HBC's estavam próximas dos cabos celulares angiogênicos e tubos vasculares primitivos ou entre eles. Além disso, o número de HBC's e estruturas vasculogênicas foram correlacionados. O estudo sugere, pela primeira vez, que as células de hofbauer podem estar envolvidas nos processos de vasculogênese e angiogênese na placenta.¹⁷

As HBC's estão presentes em diversos processos patogênicos do corpo humano que envolvem a gestação, tendo função imunológica nesse processo. Também estão envolvidas na angiogênese e vasculogênese. Esses processos patogênicos foram expostos no decorrer do artigo no qual foi observado que essa célula funciona como um macrófago placentário, protegendo a placenta e o feto. Além disso, pode-se perceber que as HBC's au-

mentam de número e tamanho em infecções, podendo desempenhar um papel pró-inflamatório. Dessa forma, os estudos com as HBC's encontram-se em avanços, porém ainda há

muito a ser estudado e encontrado, pois essa célula desempenha inúmeros papéis no processo de gestação.

CONCLUSÃO

As HBC's estão presentes em gestações normais, porém, em caso de infecções, podem aumentar de número de nas vilosidades coriônicas da placenta. Portanto, é de essencial importância que os estudos imuno-

lógicos na placenta fetal humana sejam aprofundados, bem como a busca de tratamentos para essas enfermidades, por uma linha de pensamento voltada para essa área.

MORPHOCYTOLOGY OF HOLFBAUER CELLS, EMPHASIZING IMMUNOPATHOGENIC PROCESSES, OBSERVING YOUR ROLE IN PLACENTA: A SYSTEMATIC REVIEW.

ABSTRACT

The placental macrophages, also called Hofbauer cells (HBC's), are found in the placenta and have an intense relationship in pathological processes of the mother-fetus pathway. Furthermore, they are present in a pro-inflammatory phenotype and can be related to abortive processes. The study aims at analyzing the HBC's in physio-pathogenic processes with the emphasis in its importance in gestation and fetal development. Articles in English and Portuguese were found in the bases of the Library of Virtual Health (BVS), SciELO and PubMed between the years of 1990 and 2017, using the keywords: Placenta; Infections; Pathogens; Cytology; Macrophages. Articles of in vitro isolation of cytotrophoblast cells, experiments of the Effects of immune suppressors in the NF-kB receptor activator and production of osteoprotegerin by human cells, Osteoplastic Muscles, and Coronary Arteries, and studies related to the expression and regulation of chemerin during pregnancy during pregnancy in rats were excluded. The Hofbauer cells are present in several pathogens, among them, we can find its relation with Zika virus, in the infection by HIV and HBV, in Gestational Diabetes Mellitus (GDM) and malaria infection. In all these pathogenic processes an increase of these cells was observed, as well as a hyperplasia. In addition, it has been observed that the HBCs are linked to spontaneous abortive processes since these cells provoke a pro-inflammatory process. Thus, Hofbauer cells are present in normal gestations, but in the case of abnormalities, as in infections, there may be an increase in the number of these cells in the chorionic villi of the placenta.

KEYWORDS: Placenta. Infections. Pathogens. Cytology. Macrophages.

REFERÊNCIAS

1. Allen C, Barry F. The Cytology of Hofbauer Cells. *Anat Rec.* 1970; 167(2): 231-251.
2. Reyes L, Wolfe B, Golos T, et al. Hofbauer Cells: Placental Macrophages of Fetal Origin. *Results Probl Cell Differ.* 2017; 62(3):45-60.
3. Anteby EY, Yaron SN, Greenfield C, Wohl DG, Kochman RH, Holzer H, et al. Human Placental Hofbauer Cells Express Sprouty Proteins: a Possible Modulating Mechanism of Villous Branching. *Placenta.* 2004; 26(6): 476-483.
4. Sisino G, Bouckenoghe T, Aurientis S, Fontaine P, Storme L, Vambergue B. Diabetes during pregnancy influences Hofbauer cells, a subtype of placental macrophages, to acquire a pro-inflammatory phenotype. *Biochim Biophys Acta.* 2013; 1832(12):1959-1968.
5. Schlieffsteiner C, Peinhaupt M, Kopp S, Lögl J, Wadsack C, Desoye G, et al. Human Placental Hofbauer Cells Maintain an Anti-inflammatory M2 Phenotype despite the Presence of Gestational Diabetes Mellitus. *Front Immunol.* 2017; 8(888): 1-17.
6. Lopes ALM, Fracolli LA. Revisão sistemática de literatura e metassíntese qualitativa: considerações sobre sua aplicação na pesquisa em enfermagem. *Rev Texto Contexto Enferm.* 2008; 17(4): 771-778.
7. Grigoriadis C, Tympa A, Creatsa M, Bakas P, Liapis A, Pafiti AK, et al. Hofbauer cells morphology and density in placentas from normal and pathological gestations. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2013; 35(9): 1-6
8. Schwartz DA. Viral infection, proliferation, and hyperplasia of Hofbauer cells and absence of inflammation characterize the placental pathology of fetuses with congenital Zika virus infection. *Arch Gynecol Obstet.* 2017; 436(5): 1-8.
9. Rosenberg AZ, Weiyang Y, Ashley H, Christine AR, David AS. Placental Pathology of Zika Virus: Viral Infection of the Placenta Induces Villous Stromal Macrophage (Hofbauer Cell) Proliferation and Hyperplasia. *Arch Pathol Lab Med.* 2017; 141(1): 43-48.
10. Tabata T, Matthew P, Henry PG, June FH, Eva H, Lenore P. Zika Virus Targets Different Primary Human Placental Cells, Suggesting Two Routes for Vertical Transmission. *Cell host e microbe.* 2016; 20(2): 1-12.
11. Quicke KM, Bowen JR, Johnson EL, Schinazi RF, Chakraborty R, Suthar MS. Zika Virus Infects Human Placental Macrophages. *Cell Host Microbe.* 2016; 20(1): 83-90.
12. Lewis SH, Catherine RK, Harold EF, Jay N. HIV-1 in trophoblastic and villous Hofbauer cells, and haematological precursors in eight-week fetuses. *The Lancet.* 1990; 335(1): 565-568.
13. Karakaya YA, Ozer E. The role of Hofbauer cells on the pathogenesis of early pregnancy loss. *Placenta.* 2013; 34(12): 1211-1215.
14. Young OM, Tang Z, Niven-Fairchild T, Tadesse S, Krikun G, Norwitz ER, et al. Toll-like receptor-mediated responses by placental Hofbauer cells (HBCs): a potential pro-inflammatory role for fetal M2 macrophages. *Am J Reprod Immunol* 2015; 73: 22-35

15. Tkachuk AN, Moormann AM, Poore JA, Rochford RA, Chensue SW, Mwapasa V, et al. Malaria enhances expression of CC chemokine receptor 5 on placental macrophages. *J Infect Dis.* 2001;183(6):967-972.

16. Zhou N, Wang J. HBV infection in placental Hofbauer cells and the association with the

level of HBV replication. *Chin J Cell Mol Immunol.* 2015; 31(1): 77-80.

17. Seval Y, Korgun ET, Demir R. Hofbauer Cells in Early Human Placenta: Possible Implications in Vasculogenesis and Angiogenesis. *Placenta.* 2007; 28(8-9): 841-845.