Artículo de revisión
Ginecol Obstet Mex. 2020; 88 (10): 692-699.

Conceptos básicos en inmunología de la reproducción: revisión narrativa de la bibliografía

Basic concepts in reproductive immunology: a narrative review of the literature.

Jorge Rodríguez-Purata,[1,2] Enrique Cervantes-Bravo[1,2]

Resumen

ANTECEDENTES: La inmunología de la reproducción no es un área nueva: siempre ha estado relacionada con el aborto recurrente y con la falla repetida en la implantación, sobre todo en el contexto de una fertilización in vitro. Recientemente emergieron nuevos conceptos importantes que los ginecoobstetras deben considerar.

OBJETIVO: Interrelacionar los conceptos básicos de inmunología, embriología y reproducción asistida para comprender mejor lo que la primera puede resolver y lo que no.

METODOLOGÍA: Estudio retrospectivo efectuado con base en la búsqueda electrónica, llevada a cabo en febrero de 2020 en las bases de datos: PubMed y Google Scholar con los siguientes términos (MeSH): abortion, spontaneous/immunology; embryo implantation/immunology; HLA-c antigens/immunology; immune tolerance/immunology; immunity, maternally-acquired/immunology; uterus/immunology; killer cells, natural/immunology; placentation/immunology; receptors, kir/immunology; antigen presentation/genetics; antigen presentation/immunology; maternal-fetal exchange/genetics; maternal-fetal exchange/immunology.

RESULTADOS: Se reunieron 289 artículos y se eliminaron 248 por no cumplir con los criterios de inclusión; solo se analizaron 41. Los artículos identificados sirvieron de base para actualizar la situación de la inmunología en el contexto de la medicina de la reproducción. Durante el proceso se revisaron otros artículos que sirvieran de soporte bibliográfico a los conceptos descritos en esta revisión.

CONCLUSIONES: Debido al destacado interés en el estudio de la genética de los embriones, la medicina de la reproducción se enfocó más en ella y dejó de lado a la inmunología. Sin embargo, como la genética sigue sin poder explicar de manera adecuada las fallas en la implantación, la inmunología de la reproducción vuelve a cobrar impulso.

PALABRAS CLAVE: Medicina de la reproducción; falla recurrente; FIV; implantación del embrión; tolerancia inmunitaria; placentación; antígenos HLA-C; presentación de antígenos.

Abstract

BACKGROUND: Reproductive immunology is not a new area in reproductive medicine, it has always been related to recurrent miscarriage and repeated implantation failure, especially in the context of IVF. Recently, new concepts have emerged that are important for OBGYN specialists to keep in mind.

OBJECTIVE: Interrelating the basic concepts of immunology, embryology and assisted reproduction to better understand what the former can and cannot solve.

METHODOLOGY: Retrospective study based on the electronic search, carried out in February 2020, in the databases: PubMed and Google Scholar with the following terms (MeSH) The following MeSH terms were used: Abortion, Spontaneous/immunology; Embryo Implantation/immunology; HLA-C Antigens/immunology; Immune Tolerance/immunology; Immunity, Maternally-Acquired/immunology; Uterus/immunology; Killer Cells, Natural/immunology; Placentation/immunology; Receptors, KIR/immunology;

[1] Clínica de la Fertilidad "CdelaF". Ciudad de México.
[2] Centro Médico ABC, Ciudad de México.

Recibido: mayo 2020
Aceptado: julio 2020

Correspondencia
Jorge Rodríguez Purata
jorge@cdelaf.com

Este artículo debe citarse como
Rodríguez-Purata JR, Cervantes-Bravo E. Conceptos básicos en inmunología de la reproducción: revisión narrativa de la bibliografía. Ginecol Obstet Mex. 2020; 88 (10): 692-699.
https://doi.org/10.24245/gom.v88i10.4301

Antigen Presentation/genetics; Antigen Presentation/immunology; Maternal-Fetal Exchange/genetics; Maternal-Fetal Exchange/immunology.

RESULTS: 289 articles were collected, and 248 articles were deleted because they did not meet the inclusion criteria; only 41 were analyzed. The articles identified served as a basis for updating the status of immunology in the context of reproductive medicine. During the process, other articles were reviewed to serve as bibliographic support for the concepts described in this review.

CONCLUSIONS: Due to the outstanding interest in the study of embryo genetics, reproductive medicine focused more on it and left immunology aside. However, since genetics still cannot adequately explain implantation failures, reproductive immunology is gaining momentum again.

KEYWORDS: Reproductive medicine; Recurrent miscarriage: IVF; Embryo implantation; Immune tolerance; Placentation; HLA-C antigens; Antigen presentation.

ANTECEDENTES

Muchos autores consideran que la inmunología de la reproducción nació con el artículo publicado por Sir Peter Medawar en 1953, quien puso en duda el por qué del feto, un ente semialogénico, que no era reconocido como extraño y atacado por el sistema inmunitario.[1] A 67 años de la publicación de ese artículo ahora se sabe que, efectivamente, hay un diálogo entre el feto, a través de las células del trofoblasto extravelloso, y el sistema inmunitario de la madre, que permite que se establezca un medio ambiente de tolerancia; esto hace que el feto se desarrolle mientras la madre conserva la habilidad de combatir infecciones, si lo requiere.

La inmunología de la reproducción no es un área nueva: siempre ha estado relacionada con el aborto recurrente y con la falla repetida en la implantación, sobre todo en el contexto de una fertilización in vitro.[2] Sin embargo, debido al impulso tan importante que se dio al estudio genético de los embriones, la medicina de la reproducción se enfocó en éste y dejó de lado a la inmunología.[3,4,5] En la actualidad, en virtud de que la genética sigue sin poder explicar de manera convincente las fallas en la implantación[6], la inmunología de la reproducción está de regreso.

El objetivo de este artículo fue: interrelacionar los conceptos básicos de inmunología, embriología y reproducción asistida para comprender mejor lo que la primera puede resolver y lo que no.

METODOLOGÍA

Estudio retrospectivo efectuado con base en la búsqueda electrónica, llevada a cabo en febrero de 2020, en las bases de datos: PubMed y Google Scholar. Se utilizaron los siguientes términos MeSH: abortion, spontaneous/immunology; embryo implantation/immunology; Hla-c antigens/immunology; immune tolerance/immunology; immunity, maternally-acquired/immunology; uterus/immunology; killer cells, natural/immunology; placentation/immunology; receptors, kir/immunology; antigen presentation/genetics; antigen presentation/immunology; maternal-fetal exchange/genetics; maternal-fetal exchange/immunology. La búsqueda se limitó a ensayos clínicos, estudios de cohorte (prospectivos y retrospectivos) y transversales publicados entre 1970 y enero de 2020.

RESULTADOS

Se reunieron 289 artículos y se eliminaron 248 por no cumplir con los criterios de inclusión; solo se analizaron 41. Los artículos analizados sirvieron de base para actualizar la situación de la inmunología en el contexto de la medicina de la reproducción. Durante el proceso se revisaron otros artículos que enriquecen los conceptos descritos en esta revisión.

DISCUSIÓN

Primero se revisaron algunos conceptos básicos de inmunología indispensables para comprender mejor las siguientes secciones.

El complejo mayor de histocompatibilidad es una familia de genes (grupo de genes "vecinos" en un mismo cromosoma que se heredan juntos debido a la estrecha vinculación genética y que están funcionalmente relacionados) ubicados en el brazo corto del cromosoma 6, cuya función es la codificación de moléculas, tipo de glucoproteína, que se denominan antígenos leucocitarios humanos (HLA, acrónimo inglés de *human leukocyte antigen*). Estas moléculas HLA producidas por el complejo mayor de histocompatibilidad participan en la presentación de antígenos a los linfocitos T y permiten la activación de procesos críticos en la generación de la respuesta inmunitaria.[7]

El complejo mayor de histocompatibilidad se divide en tres subgrupos: clase I, clase II y clase III.[8] Los HLA correspondientes al complejo mayor de histocompatibilidad clase I, denominados A, B, C, E, F y G, presentan desde el *interior* de la célula. Por ejemplo, si una célula es infectada por un virus el sistema complejo mayor de histocompatibilidad clase I codifica moléculas que llevan fragmentos del virus a la superficie de la célula para que el sistema inmunitario pueda destruir la célula. Los antígenos extraños presentados por el complejo mayor de histocompatibilidad clase I, además, atraen células T citotóxicas, también llamadas CD8+, que destruyen las células. Los HLA correspondientes al complejo mayor de histocompatibilidad clase II, que se denominan DP, DM, DO, DQ y DR, presentan antígenos desde el *exterior* de la célula a los linfocitos T. Estos antígenos particulares estimulan la multiplicación de las células T colaboradoras (*helper,* por su nombre en inglés) (de ahora en adelante T_H), también llamadas células CD4+ que, a su vez, estimulan a las células B productoras de anticuerpos para que produzcan anticuerpos contra ese antígeno específico. Por último, los HLA correspondientes al complejo mayor de histocompatibilidad de clase III codifican componentes del sistema del complemento.[8]

Los linfocitos son un tipo de leucocitos (hay cinco tipos de leucocitos: neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos y linfocitos) que provienen de la diferenciación linfoide de células madre hematopoyéticas ubicadas en la médula ósea, de ahí su nombre.

Los linfocitos son las células con capacidad de reconocimiento alogénico y hay tres tipos:

1. *Células T* que terminan su maduración en el timo, participan en la respuesta inmunitaria citotóxica mediada por células, y son parte de la respuesta adquirida;[9]
2. *Células NK* (*natural killer*) que participan en la respuesta inmunitaria citotóxica mediada por células, pero son parte de la respuesta innata;[9,10]
3. *Células B* que terminan su maduración en la médula ósea que, a diferencia, son parte de la respuesta inmunitaria humoral mediada por anticuerpos (con la ayuda de las células T) y son parte de la respuesta adquirida.[11]

https://doi.org/10.24245/gom.v88i10.4301

La función de las células T y B es reconocer antígenos específicos "no propios" durante un proceso de presentación de antígeno. Las células B se transforman en plasmocitos que producen moléculas tipo glucoproteína denominadas anticuerpos o inmunoglobulinas (Ig) que se adhieren a un antígeno específico. Todos los anticuerpos producidos por un linfocito B son específicos para un solo antígeno, por eso se denominan monoclonales.[11]

En cambio, las células T detectan antígenos asociados con moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad. Los linfocitos T_H o linfocitos CD4+ reconocen antígenos presentados por el complejo mayor de histocompatibilidad clase II. Se les denomina *helpers* porque participan en la activación y dirección de otras células inmunitarias. Los linfocitos T_H se clasifican según el tipo de citocina que secretan y su influencia en la inmunidad mediada por células. Hay de dos tipos: T_H1 y T_H2. Los T_H1 son proinflamatorios e incluyen: interferón γ, factor de necrosis tumoral α y las interleucinas 1, 2, 12, 15 y 18, entre otros. Las acciones proinflamatorias de estas citocinas son contrarrestadas por la acción antiinflamatoria de las citocinas secretadas por los T_H2, como las interleucinas 4, 5, 6, 10 y 13, así como el factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF, por sus siglas en inglés *granulocyte macrophage colony-stimulating factor*), entre otros.[12] Los linfocitos T citotóxicos o CD8+ reconocen péptidos presentados por el complejo mayor de histocompatibilidad clase I (A, B, C, E, F, G) y tienen capacidad lítica.[13] Un embarazo se acompaña de un cambio en la proporción de citocinas T_H2 y T_H1 y se considera un estado dominante en T_H2. Se piensa que para disminuir la respuesta de T_H1 del útero y mantener el embarazo puede requerirse una fuerte respuesta de T_H2. Además, el dominio de T_H2 que prevalece al comienzo del embarazo es inducido por el incremento en las concentraciones de progesterona que, al mismo tiempo de aumentar la secreción de citocinas T_H2, la progesterona inhibe la secreción de citocinas T_H1. En específico, aumentan la IL-4 e IL-6 y disminuyen IL-2, IL-12 e interferón γ. Incluso, el embrión contribuye directamente al dominio de T_H2 al secretar IL-10 y el TGFβ.[14,15]

Conceptos generales de la diafonía materno-fetal

¿Por qué los linfocitos T maternos no atacan el trofoblasto fetal? Se han descrito varios mecanismos en animales y en humanos.[16] El blastocisto que va a implantarse, rodeado de trofectodermo, se desarrollará en dos segmentos: el sincitiotrofoblasto velloso y en el trofoblasto extravelloso, que es el que invadirá el útero para unirse a la circulación sanguínea.[17] Por esto, el trofoblasto extravelloso es la única parte del embrión que entra en contacto directo con el sistema inmunitario de la madre, al invadir la decidua y el miometrio. El resto de las células fetales están completamente separadas del sistema inmunitario de la madre por la barrera trofoblástica placentaria.

En los humanos, el sincitiotrofoblasto velloso nunca expresa algún tipo de molécula HLA (clases I o II); por lo tanto, no se produce algún tipo de antígeno, por lo que no es posible que las células T se unan a la barrera placentaria: claramente un mecanismo altamente efectivo para evitar que la placenta sea rechazada.[18] En cambio, el trofoblasto extravelloso, el que sí se une a la circulación materna, sí expresa moléculas HLA, aunque solo sea clase I, nunca HLA clase II (que son las que presentan antígenos), por lo que dichas moléculas HLA clase I no podrán actuar como célula presentadora de antígenos para atraer células T CD4+.[18] Además, las moléculas HLA clase I que expresan no son las comunes: expresan la HLA-C, HLA-G y HLA-E.[19,20] De estas tres, solo HLA-C es polimórfica, lo que quiere decir que el alelo paterno donado al feto será diferente al de la madre y potencial-

mente "reconocible" como ajeno, al poder ser reconocido por los receptores de las células NK uterinas (NKu) llamados KIR (abreviatura de *killer immunoglobulin-like receptors*)[21], a lo que se hará referencia más adelante. De ahí la importancia que se le ha otorgado recientemente a la relación de KIR/HLA-C como método de predicción de problemas de implantación y placentación.

Células NK

Al monitorear la expresión superficial de ciertas moléculas, las células NK distinguen a las sanas de las no saludables.[23] El sistema de autorreconocimiento de las células NK mejor caracterizado consiste en la vigilancia de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase I, conocido como "*missing self-response*".[23] Esta hipótesis establece que las células que carecen de expresión del complejo mayor de histocompatibilidad clase I son atacadas y lisadas por las células NK, lo que permite una reacción inmunitaria mucho más rápida.[24] Este papel es especialmente importante porque las células extrañas a las que les faltan marcadores del complejo mayor de histocompatibilidad I no pueden detectarse ni destruirse por otras células inmunitarias, como las células de linfocitos T. Por lo tanto, las células T atacan células que expresan HLA *no propio*, mientras que las células NK atacan células *sin* HLA.

Las células NK se distinguen de otros linfocitos por inmunohistoquímica y son CD56+. En general, existen dos tipos de células NK: las de la sangre periférica (NKsp) y las NKu, que son por completo diferentes.[25,26] Las células NKsp tienen un fenotipo de superficie 90% $CD56^{dim}CD16+$ y 10% $CD56^{bright}CD16-$.[10,18,27] En cambio, las NKu son $CD56,^{superbright}$ CD16-. Estas diferencias significan que la cuantificación de las células NK en la sangre periférica no es informativa en relación con la funcionalidad de las NKu bajo ninguna circunstancia.[28] Además, las NKsp demuestran actividad citotóxica intensa y están implicadas en procesos de infección y neoplasias. En cambio, las NKu demuestran actividad citotóxica muy limitada.[29] Por último, las NKu no están presentes en la premenarquia o en la posmenopausia y son por completo dependientes de la progesterona, por lo que por eso aumentan justo después del pico ovulatorio, llegan a su pico máximo en el primer trimestre y bajan paulatinamente hasta el término del embarazo.[30] Además, los KIR, que son los receptores de las células NK y que se unen a las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase I, la mayoría son inhibitorios, lo que significa que al reconocimiento de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad suprime la actividad citotóxica de la célula NK.[31] Solo una cantidad limitada de KIR son activantes, lo que implica que el reconocimiento de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad activa la actividad citotóxica de sus células.[32] Lo más relevante es que los KIR de las NKu y de las NKsp difieren en una misma mujer, incluso en un mismo momento.[33]

Interacción de las células NK maternas y el feto

La circulación de la madre y el feto no se asocia, aunque se produce un intercambio transitorio de células, particularmente durante el traumatismo del parto.[18] La clave del proceso de tolerancia materno-fetal es la remodelación de las arterias espirales, secundaria a la invasión de las células de trofoblasto extravelloso. Las células de trofoblasto extravelloso expresan los antígenos HLA-C clase I (polimórfico) y los no clásicos oligomórficos HLA-G y HLA-E, mientras que los antígenos clase I HLA-A y HLA-B y clase II están ausentes.[19,20] Puesto que el trofoblasto extravelloso que invade la decidua materna es de origen fetal expresa altas concentraciones de HLA-C y es lo que es

https://doi.org/10.24245/gom.v88i10.4301

reconocido por los receptores KIR de las NKu maternas. Debido a que el HLA-C es polimórfico, tiene alelos materno y paterno, que es el que es reconocido como "ajeno".[18,34]

Los KIR maternos polimórficos y las moléculas de HLA-C fetales son variables y específicas para un embarazo particular.[18] En cualquier embarazo, el genotipo KIR materno puede ser de tres tipos: AA, AB o BB[35]. A su vez, los HLA-C para los receptores KIR se dividen en dos grupos: HLA-C1 y HLA-C2. De los dos, C2 es un ligando más fuerte que C1.[34,36] Los haplotipos A contienen, principalmente, genes para KIR inhibitorios, y los haplotipos B tienen genes activantes. La activación de KIR2DS1 (haplotipo B) confiere protección contra los trastornos del embarazo[37] y su ausencia, que sería la existencia de un haplotipo A, aumenta el riesgo de complicaciones del embarazo.[18,34,38]

En este contexto, la placentación es regulada por las interacciones entre los KIR maternos expresados por las células NKu y las moléculas de HLA-C fetales, expresadas por el trofoblasto extravelloso.[39] En la actualidad hay evidencia que los embarazos tienen mayor riesgo de aborto, preclamsia y restricción del crecimiento en madres homocigotas para el haplotipo KIR A (KIR AA) en conjunto con un feto que es HLA-C2 y que ese alelo HLA-C2 es de origen paterno y no el materno.[37] Por lo tanto, dependiendo de la interacción particular KIR-HLA-C, se regula la invasión de células al trofoblasto.

Situación actual en el contexto de las técnicas de reproducción asistida

La relación de las células NK se complica un poco en los procedimientos de reproducción asistida.[34] Un embrión tiene un HLA-C materno (del ovocito) y un HLA-C paterno (del espermatozoide) que lo hace polimórfico.[21] En las pacientes con transferencia de dos embriones se duplica la posibilidad de tener, al menos, un HLA-C paterno. En casos de donación de óvulos, el HLA-C materno proveniente del ovocito también es, potencialmente, considerado "ajeno" y, por lo tanto, diferente al HLA-C de quien será la receptora de ese embrión, lo que implica mayor posibilidad de un HLA-C ajeno.[40] Si se transfieren dos embriones en un caso de donación de ovocitos, cada embrión transferido tiene el cuádruple de posibilidades de ser ajeno, que un embrión propio único.[38]

En un estudio[41] se analizaron las tasas de embarazo, aborto espontáneo y de nacido vivo por ciclo según el haplotipo KIR, separando transferencias de uno (SET) o dos (DET) embriones. Los autores reportaron mayor tasa de aborto espontáneo después de DET de ovocitos propios en las mujeres con KIR AA (22.8%), seguidos de los de KIR AB (16.7%), en comparación con las madres con KIR BB (11.1%; $p < 0.03$). También reportaron una reducción significativa de la tasa de nacido vivo después de DET con ovocitos donados en madres con KIR AA (7.5%) en comparación con aquellas con KIR AB (26.4%) y KIR BB (21.5%; $p < 0.006$)[41]. Los autores plantean la teoría de que la tasa de nacido vivo más baja después de DET en los ciclos de donación con en madres KIR AA puede deberse a mayor expresión de HLA-C no propio: HLA-C "ajeno" tanto de la donante de ovocitos como el paterno.

Es importante recalcar que estos desenlaces son iniciales y que es necesario replicarlos en más estudios clínicos con asignación al azar, controlados, antes de considerarlos para su aplicación clínica rutinaria. Desde luego que los resultados son prometedores y definitivamente más alentadores y prácticos que otras líneas de tratamiento que, claramente, no han producido desenlaces positivos, como el intralipid, la inmunización antipaternal, la inmunoglobulina intravenosa, la prednisolona, los bloqueadores α del factor de necrosis tumoral, etc.

CONCLUSIONES

La relación entre el sistema inmunitario y el éxito de la implantación sigue siendo un enigma. Si bien estamos seguros de que el sistema inmunitario desempeña un papel en la implantación, nuestra comprensión de la fisiología y, por lo tanto, de la fisiopatología, sigue siendo mínima. Esto, claramente, quedó reflejado con la introducción de las células NK, donde se hicieron intentos por estudiar las células NK periféricas en la circulación como una forma de pronosticar las células NK en el endometrio, cuando en realidad existe muy poca razón fisiológica para pensar que tal relación existe. Hasta el momento en que tengamos evidencia más clara de causa y efecto, será un desafío implementar cualquier línea de tratamiento que pueda alterar, efectivamente, el sistema inmunitario. Mientras tanto, las pruebas inmunitarias o el tratamiento empírico con inmunomoduladores deben asumirse con precaución.

REFERENCIAS

1. Medawar BP, et al. Some immunological and endocrinological problems raised by the evolution of viviparity in vertebrates. Symp Soc Exp Biol 1953; 7: 320-37.
2. Clark DA. Controversies in reproductive immunology. Crit Rev Immunol. 1991;11 (3-4): 215-47. PMID: 1817556
3. Forman EJ, et al. In vitro fertilization with single euploid blastocyst transfer: a randomized controlled trial. Fertil Steril. 2013; 100 (1): 100-7.e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.02.056
4. Scott RT, et al. Blastocyst biopsy with comprehensive chromosome screening and fresh embryo transfer significantly increases in vitro fertilization implantation and delivery rates: a randomized controlled trial. Fertil Steril. 2013; 100 (3): 697-703. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.04.035
5. Rodríguez-Purata J, et al. Reproductive outcome is optimized by genomic embryo screening, vitrification, and subsequent transfer into a prepared synchronous endometrium. J Assist Reprod Genet. 2016; 33 (3): 401-12. doi:10.1007/s10815-016-0647-y
6. Munné S, et al. Preimplantation genetic testing for aneuploidy versus morphology as selection criteria for single frozen-thawed embryo transfer in good-prognosis patients: a multicenter randomized clinical trial. Fertil Steril. 2019; 112 (6): 1071-79.e7. doi:10.1016/j.fertnstert.2019.07.1346
7. Fernandez N, et al. A critical review of the role of the major histocompatibility complex in fertilization, preimplantation development and feto-maternal interactions. Hum Reprod Update. 1999; 5 (3): 234-48. doi:10.1093/humupd/5.3.234
8. Wieczorek M, et al. Major histocompatibility complex (MHC) class I and MHC class II proteins: conformational plasticity in antigen presentation. Front Immunol. 2017; 8. doi:10.3389/fimmu.2017.00292
9. Taylor EB, et al. Natural killer cells and T lymphocytes in pregnancy and pre-eclampsia. Clin Sci. 2017; 131 (24): 2911-17. doi:10.1042/CS20171070
10. Caligiuri MA. Human natural killer cells. Blood. 2008; 112 (3): 461-69. doi:10.1182/blood-2007-09-077438
11. Claudio-Piedras F, et al. Evolución y filogenia de los linfocitos B. Rev Alerg México. 2016; 63 (2): 190. doi:10.29262/ram.v63i2.150
12. Franasiak JM, Scott RT. Contribution of immunology to implantation failure of euploid embryos. Fertil Steril. 2017; 107 (6): 1279-83. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.04.019
13. Kalu E, et al. Serial estimation of Th1:th2 cytokines profile in women undergoing in-vitro fertilization-embryo transfer. Am J Reprod Immunol 2008; 59 (3): 206-11. doi:10.1111/j.1600-0897.2007.00565.x
14. Raghupathy R. Th 1-type immunity is incompatible with successful pregnancy. Immunol Today. 1997; 18 (10): 478-82. doi:10.1016/S0167-5699(97)01127-4.
15. Del Prete G, et al. Human Th1 and Th2 cells: functional properties, mechanisms of regulation, and role in disease. Lab Investig J Tech Methods Pathol. 1994; 70 (3): 299-306. PMID: 8145524
16. Moffett A, et al. Maternal allo-recognition of the fetus. Fertil Steril. 2017; 107 (6): 1269-72. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.05.001
17. Moser G, et al. Human trophoblast invasion: new and unexpected routes and functions. Histochem Cell Biol. 2018; 150 (4): 361-70. doi:10.1007/s00418-018-1699-0
18. Moffett A, Colucci F. Uterine NK cells: active regulators at the maternal-fetal interface. J Clin Invest. 2014; 124 (5): 1872-79. doi:10.1172/JCI68107
19. King A, et al. Recognition of trophoblast HLA Class I molecules by decidual NK Cell Receptors—A Review. Placenta. 2000; 21: S81-S85. doi:10.1053/plac.1999.0520
20. Apps R, et al. Human leucocyte antigen (HLA) expression of primary trophoblast cells and placental cell lines, determined using single antigen beads to characterize allotype specificities of anti-HLA antibodies: HLA expression in the placenta. Immunology. 2009; 127 (1): 26-39. doi:10.1111/j.1365-2567.2008.03019.x
21. Parham P, Moffett A. Variable NK cell receptors and their MHC class I ligands in immunity, reproduction and human evolution. Nat Rev Immunol. 2013; 13 (2): 133-44. doi:10.1038/nri3370
22. Bélanger S, et al. Impaired natural killer cell self-education and "missing-self" responses in Ly49-deficient

https://doi.org/10.24245/gom.v88i10.4301

mice. Blood. 2012; 120 (3): 592-602. doi:10.1182/blood-2012-02-408732

23. Kärre K, et al. Selective rejection of H-2-deficient lymphoma variants suggests alternative immune defense strategy. J Immunol Baltim 2005; 174 (11): 6566-69. PMID: 15905492
24. Vivier E, et al. Innate or adaptive immunity? The example of natural killer cells. Science. 2011; 331 (6013): 44-49. doi:10.1126/science.1198687
25. Koopman LA, et al. Human decidual natural killer cells are a unique NK cell subset with immunomodulatory potential. J Exp Med. 2003; 198 (8): 1201-12. doi:10.1084/jem.20030305
26. Horowitz A, et al. Genetic and environmental determinants of human NK cell diversity revealed by mass cytometry. Sci Transl Med. 2013; 5 (208): 208ra145-208ra145. doi:10.1126/scitranslmed.3006702
27. Cristiani CM, et al. Human NK cell subsets in pregnancy and disease: Toward a new biological complexity. Front Immunol. 2016; 7. doi:10.3389/fimmu.2016.00656
28. Moffett A, Shreeve N. First do no harm: uterine natural killer (NK) cells in assisted reproduction. Hum Reprod Oxf Engl. 2015; 30 (7): 1519-25. doi:10.1093/humrep/dev098
29. Dosiou C, Giudice LC. Natural killer cells in pregnancy and recurrent pregnancy loss: endocrine and immunologic perspectives. Endocr Rev. 2005; 26 (1): 44-62. doi:10.1210/er.2003-0021
30. Trundley A, Moffett A. Human uterine leukocytes and pregnancy. Tissue Antigens. 2004; 63 (1): 1-12. doi:10.1111/j.1399-0039.2004.00170.x
31. Raulet DH, et al. Regulation of the natural killer cell receptor repertoire. Annu Rev Immunol. 2001; 19: 291-330. doi:10.1146/annurev.immunol.19.1.291
32. Vilches C, Parham P. KIR: diverse, rapidly evolving receptors of innate and adaptive immunity. Annu Rev Immunol. 2002; 20: 217-51. doi:10.1146/annurev.immunol.20.092501.134942
33. Moffett A, Colucci F. Co-evolution of NK receptors and HLA ligands in humans is driven by reproduction. Immunol Rev. 2015; 267 (1): 283-97. doi:10.1111/imr.12323
34. Alecsandru D, García-Velasco JA. Why natural killer cells are not enough: a further understanding of killer immunoglobulin-like receptor and human leukocyte antigen. Fertil Steril. 2017; 107 (6): 1273-78. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.04.018
35. Uhrberg M, et al. Human diversity in killer cell inhibitory receptor genes. Immunity. 1997; 7 (6): 753-63. doi:10.1016/s1074-7613(00)80394-5
36. Winter CC, et al. Direct binding and functional transfer of NK cell inhibitory receptors reveal novel patterns of HLA-C allotype recognition. J Immunol Baltim Md. 1998; 161 (2): 571-77. PMID 9670929
37. Hiby SE, et al. Maternal activating KIRs protect against human reproductive failure mediated by fetal HLA-C2. J Clin Invest. 2010; 120 (11): 4102-10. doi:10.1172/JCI43998
38. Wang S, et al. Recurrent miscarriage is associated with a decline of decidual natural killer cells expressing killer cell immunoglobulin-like receptors specific for human leukocyte antigen C. J Obstet Gynaecol Res. 2014; 40 (5): 1288-95. doi:10.1111/jog.12329
39. Hiby SE, et al. Association of maternal killer-cell immunoglobulin-like receptors and parental HLA-C genotypes with recurrent miscarriage. Hum Reprod Oxf Engl. 2008; 23 (4): 972-76. doi:10.1093/humrep/den011
40. Savasi VM, et al. Maternal and fetal outcomes in oocyte donation pregnancies. Hum Reprod Update. 2016; 22 (5): 620-33. doi:10.1093/humupd/dmw012
41. Alecsandru D, et al. Maternal KIR haplotype influences live birth rate after double embryo transfer in IVF cycles in patients with recurrent miscarriages and implantation failure. Hum Reprod Oxf Engl. 2014; 29 (12): 2637-43. doi:10.1093/humrep/deu251