

Antígenos de histocompatibilidad HLA-G y embarazo

HLA-G histocompatibility antigens related to pregnancy

Lic. Luz M. Morera Barrios¹; Dra. María E. Alfonso Valdés¹; Dr. Catalino Ustáriz García¹; Dra. María de los A. García García¹; Lic. Ana M. Guerreiro Hernández¹; Dra. Rosa M. Lam Díaz¹

¹Instituto de Hematología e Inmunología. Ciudad de La Habana, Cuba.

RESUMEN

El componente HLA-G es una molécula clase I no clásica (Ib) del sistema principal de histocompatibilidad. Esta adopta 7 isoformas como resultado del empalme alternativo de un mismo RNA inmaduro; 4 se encuentran ligadas con la membrana (HLA-G1-G2-G3-G4) y las otras 3 formas son solubles (HLA-G5,-G6,-G7), que tienen en común el dominio extracelular $\alpha 1$. Las primeras se expresan en células del citrofoblasto extraveloso de la placenta, células epiteliales del amnio, células endoteliales fetales, macrófagos del mesénquima de las vellosidades coriónicas y en las células epiteliales de la médula del timo; y las segundas, en el líquido amniótico, en la sangre periférica materna y en el cordón umbilical. En el embarazo, las moléculas HLA-G se expresan de forma temprana en las células del trofoblasto, se mantienen durante todo el embarazo y es mayor en el citrofoblasto vellosito. La HLA-G está asociada con algunas complicaciones en la gestación, tales como las infecciones intrauterinas, la pre-eclampsia y el aborto recurrente espontáneo, por lo que el estudio de la molécula HLA-G es de gran utilidad en el seguimiento del embarazo.

Palabras clave: HLA-G, sistema principal de histocompatibilidad, interfase feto-materno, embarazo, trofoblastos.

ABSTRACT

HLA-G component is a class I non-classic molecule (Ib) from the Histocompatibility Principal System, adopting 7 isoforms as result of alternative connection of a same

immature ARN; four of them are kinked to membrane (HLA-G1-G2-G3-G4) and the other three forms are soluble (HLA-G5-G6-G7) with a $\alpha 1$ extracellular common domain. The first ones are expressed in the extravillous cytotrophoblast cells of placenta, epithelial cells of amnion, fetal endothelial cells and mesenchymal macrophages of chorionic villi and in epithelial cells of thymus medulla; and the second ones in amniotic fluid, in maternal peripheral blood and in umbilical cord. During pregnancy, the HLA-G molecules are expressed in an early way in trophoblast cells, maintained during the pregnancy and it is higher in the villous trophoblast. The HLA-G is associated with some complications in gestation, such as intrauterine infections, the pre-eclampsia and the spontaneous recurrent abortion where the HLA-G molecule is useful in pregnancy follow-up.

Key words: HLA-G, histocompatibility principal system, feto-maternal interphace, pregnancy, trophoblasts.

INTRODUCCIÓN

Las moléculas de histocompatibilidad se estudiaron inicialmente por su importancia en las reacciones de rechazo de tejidos trasplantados entre individuos de la misma especie. Los *loci* genéticamente reguladores de la síntesis de estos antígenos se agrupan en una región denominada *Complejo Principal de Histocompatibilidad* (CPH) y se heredan de acuerdo con las leyes de Mendel. Una de las principales características de estas moléculas es su extraordinario polimorfismo y se expresan prácticamente en todos los tejidos conocidos. El CPH se localiza en el brazo corto del cromosoma 6 y contiene más de 130 genes funcionales, de los cuales los más estudiados son los denominados genes clásicos de clase I (HLA A, B y C) y de clase II (HLA DR, DP, DQ). Los antígenos HLA no clásicos incluyen las moléculas HLA -E, -F, -G.¹⁻³

Los genes HLA-G se caracterizan por tener un limitado polimorfismo y una distribución celular y tisular restringida al trofoblasto fetal y células del epitelio tímico.

Las moléculas HLA-G están relacionadas con la inducción de la tolerancia materno-fetal. Se ha demostrado que son capaces de inhibir la actividad de las células NK de la decidua sobre los trofoblastos durante el primer trimestre de gestación.⁴⁻⁷ Además, participan en la vigilancia del sistema inmune frente a tumores y se ha descubierto un aumento en el nivel de la expresión de esta molécula en la superficie de las células infectadas por el HIV, lo que podría ser una forma del virus de escapar de la destrucción por el sistema inmune.⁸

En esta revisión se consideran algunos aspectos de la expresión, función y polimorfismo de la molécula HLA-G, así como su importancia en la reproducción humana.

HLA-G: EXPRESIÓN, POLIMORFISMO Y FUNCIÓN

Expresión

El componente HLA- G es una molécula clase I no clásica (Ib) del CPH humano que adopta 7 isoformas y resulta del empalme alternativo de un RNA inmaduro; 4 se encuentran ligadas con la membrana (HLA G1,-G2,-G3,-G4) y otras 3 formas son solubles (HLA-G5, -G6,-G7) y tienen en común el dominio extracelular a1. Se expresa de forma selectiva en la interfase materno fetal, donde desempeña una función crucial en la inducción de un estado de tolerancia al feto semialogénico por el sistema inmune materno.⁹

La secuencia y estructura del gen HLA-G muestra gran homología con la de los genes HLA clase I clásicos con 3 dominios a₁, a₂ y a₃ asociados covalentemente con la β₂ microglobulina. Tiene 8 exones, 7 intrones y la región 3'UTR, pero a diferencia de los genes anteriores, presenta un codon de parada en el exón 6^{1,10,11} y un limitado polimorfismo con una limitada heterogeneidad de secuencias y pocos alelos.^{11,12}

El Comité de Factores del sistema HLA de la OMS, ha descrito 15 alelos del HLA-G al nivel del nucleótido.¹³ El *locus* del HLA-G fue descrito por primera vez por *Geraghty* en 1987, denominado como HLA-6.0. El HLA-G inicialmente se localizó en la región 6p21.3, muy cerca del HLA-A.^{9,11,12} Los *loci* HLA-E y HLA-F están localizados entre los *locus* HLA-C y HLA-A y cerca del HLA-G, respectivamente.¹³ El primer alelo descrito por *Geraghty*,¹ el G*01011 (salvaje), se encuentra presente en casi todas las poblaciones, aunque con una frecuencia variable del 32 % en poblaciones alemanas/croatas en contraste con el 83 % en poblaciones de Ghana.^{9,12}

Polimorfismo

El polimorfismo HLA-G es ahora ampliamente estudiado. El primer reporte en la población caucásica muestra un limitado polimorfismo en contraste con un estudio en población de afro-americanos que reveló un alto polimorfismo en el exón (dominio a₂).¹⁴ Sin embargo, estos hallazgos nunca han sido reproducidos y diferentes poblaciones africanas muestran limitado polimorfismo, como se ha descrito en las poblaciones caucásicas y japonesas.¹⁵

En el 2000, *Matte* y colaboradores estudiaron 108 mujeres africanas con una frecuencia del 39,3 % para el alelo HLA-G*01011 (el más predominante en la población de estudio), seguido del alelo G*01041(20,4 %), con una frecuencia similar a la reportada en japoneses (38 %) y en la población Hutterite (20 %). Se encontró que el alelo G*0105N mostró una frecuencia relativamente alta del 11,1 % en esta población, que históricamente posee una gran cantidad de patógenos, lo que hace especular que la reducción en la expresión del HLA-G podría estar asociada con un aumento de las células T uterinas maternas, siendo un mecanismo protector en infecciones uterinas.¹⁶

Una observación interesante es que el grupo de alelos G*01010X excepto G*010102, son alelos predominantes con el 80 % de frecuencia en ciertas poblaciones africanas y representan solo del 50-60 % en poblaciones caucasoides y japonesas. El alelo G*010102 incluye la secuencia 14bp en el gen 3'UTR que está disperso en poblaciones africanas, pero tiene una frecuencia aproximadamente del 30 % en otras poblaciones. Esto resulta de interés debido a que el alelo G*010102 puede ser uno de los más antiguos, ya que todos estos genes CPH-G han sido estudiados en primates (chimpancé, gorila, orangután) que incluyen la secuencia 14 bp.¹⁷

El polimorfismo en la parte 3'UTR, 5' URR del gen HLA-G se ha asociado con diferentes expresiones del HLA-G, las que pueden tener importancia en ciertas complicaciones de la pre-eclampsia.¹⁸

El G*0105N es el primer alelo nulo HLA-G descrito. Se encontró en una variedad de grupos étnicos con una frecuencia del 11,1 % en poblaciones africanas; 0,6 % en poblaciones danesas, y no se ha encontrado en poblaciones americanas y japonesas.¹⁹ En un estudio muy reciente realizado en 2 poblaciones chinas, el polimorfismo del alelo G*0105N fue escaso, mientras que en Han, China, que es una población homocigótica, existe una mayor frecuencia. En la comparación con otras poblaciones, la variación es diferente debido a los resultados de la evolución.²⁰ La descripción de individuos sanos homocigóticos para el alelo G*0105N indica que el HLA-G no es necesario para la supervivencia fetal.²¹

En la población brasileña, la más heterogénea en el mundo, apareció un nuevo gen nombrado G*01011, y es similar al alelo HLA- G *01010105.²²

Función

Todas las isomorfias del HLA-G ligadas con la membrana y solubles, tienen en común el dominio extracelular que media por su interacción con la molécula CD8, la protección de la citólisis por células T y NK.²³⁻²⁵

En 1994, se demostró que la actividad de las células citotóxicas espontáneas NK, del inglés *natural killers* (NK), puede regularse por los antígenos HLA de clase I: algunos alelos HLA-C y -B presentes en células blanco actúan como moléculas protectoras contra la lisis de las NK, ya que constituyen ligandos específicos para los receptores de estas.¹⁹

El HLA-G inhibe la citólisis de las NK por 2 vías principales: directa e indirecta, mediante la inducción de señales inhibitorias. La vía directa consiste en la interacción con los receptores inhibitorios de las NK, denominados KIRs (*killer inhibitory receptors*); incluye a ILTLIR1 (presentes en células NK, células mielomonocíticas, linfocitos T y B), ILT4/LIR2 (selectivamente expresados en monocitos, macrófagos, y células NK decíduales) y KIRDL4 (expresado en NK y linfocitos T), que interactúa directamente con el HLA-G. Sin embargo, ILT2, ILT4, p49 pueden interactuar con otras moléculas clase I del HLA (HLA19, 25).

El mecanismo indirecto consiste en la interacción con el receptor CD94\NKG2 (miembro de la superfamilia de las lectinas C) del HLA-E (expresado en la superficie de las NK), que contiene un péptido derivado del HLA-G que inhibe la actividad de las NK. El HLA-E está involucrado en la regulación positiva y negativa de la citotoxicidad de las NK.¹⁹ El HLA-G desempeña una importante función en el embarazo y está relacionado con una señal negativa de las NK y los linfocitos T.²¹

Se ha demostrado que el HLA-G inhibe los linfocitos T citotóxicos. Esta molécula inhibe la proliferación de la respuesta de las células T durante la reacción primaria alogénica. En su diferenciación, las células T pueden reconocer y unirse con el HLA-G, lo que sugiere que las moléculas HLA-G actúan como factor de reconocimiento y activación para las células CD8+, como moléculas supresoras citotóxicas de las células T.^{19,26}

HLA- G EN LA REPRODUCCIÓN HUMANA

A lo largo del tiempo, el embarazo ha sido considerado como una paradoja inmunológica, dado que el feto posee hasta el 50 % de información genética proveniente del padre y expresa aloantígenos paternos durante la gestación que serían susceptibles del reconocimiento y rechazo por parte del sistema inmune materno. Para la madre, el feto representa algo parecido a un trasplante y por lo tanto, se considera un semialoinjerto.

Se han estudiado los mecanismos potenciales durante el embarazo para prevenir la respuesta aloinmune materna; muchos de estos podrían ocurrir en la interfase materno-fetal. Hoy se reconoce que uno de los más importantes corresponde a la molécula HLA-G.⁶

Las células del trofoblasto humano son únicas en comparación con otros tejidos somáticos, ya que no expresan las moléculas clase I ni clase II, con excepción de una débil expresión de HLA-C, solo expresan HLA-G.^{27,28} El HLA-G cumple una función crucial en la tolerancia inmunitaria feto-materna, ya que se expresa desde los primeros días siguientes a la fecundación en el estadio de blastocitos y se mantiene durante todo el embarazo.²⁹

Investigadores chinos han estudiado la distribución HLA-G y -F en la placenta humana en el primer trimestre y su relación con los abortos espontáneos recurrentes inexplicables.²⁹

La mayor expresión del HLA-G es en el citotrofoblasto extraveloso.^{3,30} La expresión del HLA-G en el trofoblasto durante el embarazo sugiere un rol en la protección del feto semialogénico contra las NK y los linfocitos T citotóxicos maternos.^{19,26,27} Las moléculas HLA-G de la placenta pueden contribuir a la eliminación de las células T maternas CD8+ alorreactivas en la interfase feto-materna a través de la vía CD95/CD95L.^{9,31}

Se especula que la expresión de HLA-G y -C por las células del trofoblasto permiten que las NK deciduales maternas reconozcan y respondan a células fetales del trofoblasto por la activación de los receptores KAR y KIR activadores e inhibidores de la citotoxicidad, respectivamente.

El reconocimiento de HLA- G/HLA-C por KIR/KAR y CD94 podría proveer el mecanismo por el cual las células NK controlan la migración del trofoblasto.³²

El embarazo representa un estado relativo de inmunocompetencia.⁷ La aceptación materna al aloinjerto fetal es, en parte, debida a la supresión de la citotoxicidad mediada por células. Para mantener el embarazo, el endometrio mantiene la proporción CD4:CD8.⁸

El embarazo exitoso se describe como "un fenómeno TH2" caracterizado por la producción de las citocinas del perfil de respuesta 2 de las células T colaboradoras, IL-10, IL-3 e IL-4. Se ha demostrado que la IL-10 es capaz de activar la expresión de HLA-G.^{33,34}

Entre las complicaciones más frecuentes del embarazo están el aborto espontáneo recurrente, la pre-eclampsia y las infecciones intrauterinas, todas asociadas con la molécula del HLA-G. Un embarazo exitoso requiere que el patrón de respuesta TH2 domine.¹² La pre-eclampsia es un síndrome multifactorial causado por una combinación de factores genéticos, ambientales y nutricionales que afecta a

mujeres embarazadas y es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad de la madre y el feto.³⁴ En la pre-eclampsia, la relación TH2-TH1 se invierte (TH1 > TH2) y aumenta la tasa de destrucción de las células trofoblásticas.^{11,35}

El antígeno G de los leucocitos humanos (HLA-G) tiene una expresión específica sobre las células citotrofoblásticas fetales en la protección de la destrucción del feto por la respuesta inmune materna, así como en la prevención de la pre-eclampsia.³⁶ En la pre-eclampsia se ha descrito menor expresión del HLA-G placentario y menor secreción de esta proteína a la circulación materna.³⁷ En el aborto espontáneo y la pre-eclampsia se ha observado una respuesta TH1 con producción de interleucina 2 (IL2), factor de necrosis tumoral (FNT) e interferón gamma (IFN γ).³⁸

Algunos investigadores han observado patrones de expresión de HLA-G aberrantes o disminuidos, en el aborto espontáneo, fallo de la implantación de la fertilización *in vitro* (FIV) y la pre-eclampsia.¹²

Estudios de complicaciones gestacionales han presentado patrones de expresión alterados del HLA-G en el trofoblasto, con un déficit de la proteína en pacientes con pre-eclampsia.¹² HLA-G es un componente clave en los procesos de invasión de trofoblasto que resulta en una inadecuada remodelación de los vasos sanguíneos uterinos y perfusión de la placenta.³⁹

En el año 2001, *O'Brien* analizó la expresión de la molécula HLA-G mediante métodos de biología molecular en 10 placentas normales. En la placenta de una mujer con hipertensión inducida por el embarazo y 6 con pre-eclampsia leve, describió bandas bien definidas que correspondían a las isoformas HLAG-5/HLA-G1, HLA-G2/HLA-G4 (de la misma longitud) y HLA-G3. La isoforma G-3 se encuentra ausente en casi todas las muestras de pre-eclampsia leve, indicador de mecanismos alterados en la transcripción del HLA-G asociado con la enfermedad.⁴⁰

Otra de las complicaciones asociadas con el HLA-G es el aborto, uno de los desórdenes más comunes del embarazo. Es de resaltar que hay pocos estudios de HLA-G y aborto; los existentes tienen un análisis genético incompleto y un pequeño número de muestras, con menos de 40 parejas con abortos recurrentes.⁴¹

Estudios realizados en Polonia en poblaciones de mujeres con fallo en la FIV, reportaron niveles bajos de mRNA HLA-G y la proteína relacionada con el alelo HLA-G, incluida la secuencia de 14bp. Esto sugiere que la inserción del alelo pudiera estar asociada con el incremento del riesgo de la FIV.⁴²

Pfeiffer y colaboradores encontraron un aumento de la frecuencia de los alelos HLAG* 01013 y HLA-G*0105N en 78 parejas con abortos recurrentes en comparación con 52 controles.⁴³ *Aldrich* y colaboradores encontraron una asociación para los alelos HLA-G* 0104 y HLA G*-0105N con abortos recurrentes no explicables en estas parejas con etiología genética específica. La presencia del alelo HLA-G*0105N fue un dato inesperado debido a que esta población es predominantemente caucásica y este alelo se encuentra ausente en descendientes europeos y es común en poblaciones africanas. Estos resultados indican que este alelo es un factor de riesgo para el aborto recurrente. Además, el alelo HLA-G *0104 también confiere un tipo de riesgo para esta complicación. La frecuencia de estos 2 alelos fue más alta en 35 parejas con historia clínica de 5 o más abortos, en comparación con 78 parejas con 2-3 abortos. Aunque la función de las diferentes isoformas en el embarazo aún no se conoce con profundidad, ese estudio sugiere que el HLA-G1 cumple una función importante en el establecimiento y mantenimiento de la unidad feto-placentaria en el inicio del embarazo, por lo que

se hace necesario realizar más estudios de este tipo para entender los mecanismos por los que el HLA-G media el éxito del embarazo.⁴⁴

Tan y colaboradores, en Singapore, estudiaron un grupo de mujeres que presentaban pre-eclampsia y 240 normotensas. Se les realizaron estudios de los alelos HLA-G por reacción en cadena de la polimerasa y se observó que el riesgo a la pre-eclampsia fue asociado con el alelo fetal HLAG*-0106.⁴⁵

Estudios realizados en Polonia donde se comparan mujeres con fallos reproductivos y mujeres fértiles, demostraron valores de HLA-G soluble en el plasma significativamente bajos en mujeres con FIV, resultados que pueden ser importantes para pronosticar el fallo de este proceder reproductivo.⁴⁶

Otros investigadores han encontrado asociación entre el riesgo de aborto espontáneo después de la FIV, con los niveles de HLA-G solubles maternos bajos. En un estudio realizado en 20 mujeres con abortos tempranos, los niveles séricos de HLA-G soluble en las primeras 9 semanas de gestación, fueron significativamente bajos en comparación con los de 37 mujeres con embarazos no complicados.⁴⁷

Yie encontró niveles significativamente reducidos de HLA-G soluble en el suero materno de mujeres con pre-eclampsia en comparación con los controles.³⁷ Los antígenos HLA-G tienen importancia crucial en la implantación y crecimiento del feto semialogénico y en la protección del feto de la respuesta citotóxica materna; sin embargo, son escasos los conocimientos acerca de la función de las isoformas HLA-G solubles durante el embarazo. Se ha planteado que el HLA-G está asociado con la tolerancia fetal de la madre durante el embarazo. En estudios realizados recientemente en Polonia, se observó que los niveles de HLA-G soluble (sHLA-G) son significativamente más altos en el suero de las mujeres con avanzada labor de parto, comparados con las que comienzan, y plantean que los cambios en la concentración de sHLA-G indican que participan en el mantenimiento de la homeostasis en el tracto reproductivo.⁴⁸

Estudios realizados en una población india con mujeres abortadoras comparadas con mujeres normales, demostraron una relación significativa de los 2 polimorfismos de 3'UTR y abortos recurrentes.⁴⁹

PERSPECTIVAS

Evidencias recientes plantean que la expresión disminuida o aberrante del HLA-G parece estar asociada con ciertas complicaciones del embarazo, tales como el fallo en la implantación de la FIV, la pre-eclampsia y posiblemente el riesgo del aborto, y esto puede estar asociado con el polimorfismo HLA-G.

Los diversos estudios de la pre-eclampsia, de los abortos espontáneos recurrentes y la implantación del blastocito/FIV, sugieren que es probable que la expresión HLA-G, tanto en la madre como en el embrión/feto pueda ser importante para el embarazo y sus resultados. También es aparente que un gen con un potencial inmunosupresor e inmunotolerante podría ser funcional, tanto en la madre como en el embrión/feto/placenta; y la madre, el feto y la placenta pueden formar una síntesis. Por lo tanto, se deben desarrollar estudios futuros dirigidos a la expresión de la molécula HLA-G y la genética, tanto en la madre como en el feto.

Para comprender mejor la importancia funcional de la expresión HLA-G se necesitan investigaciones más básicas que permitan esclarecer en un futuro los mecanismos moleculares y las redes celulares específicas involucradas en su función, tanto durante su expresión en el embarazo como en la vida adulta.

El esclarecimiento de los mecanismos asociados con la expresión de la molécula HLA-G en la pre-eclampsia y los abortos espontáneos recurrentes, resulta un tema de gran interés.

Existen evidencias sustanciales que apoyan la intervención de las moléculas HLA-G en la implantación y en el embarazo, por su posible acción en la regulación del sistema inmunitario, por lo que estos conocimientos pueden ser de gran utilidad para el manejo terapéutico futuro del embarazo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Geraghty DE, Koller BH, Orr HT. A Human Major Histocompatibility Complex antigens on human extra-villous trophoblast. *Immunology* 1984;52:457-68.
2. Abbas AK, Lichtman AH. Complejo de antígenos leucocitarios y de histocompatibilidad mayor de humanos. En: *Inmunología celular y molecular*. 5 ed. Madrid: Elsevier; 2007. pp. 63-80.
3. Hunt JS, Petroff MS, McIntire RH, Ober C. HLA-G and immune tolerance in pregnancy. *FASEB J* 2005;19:681-93.
4. Hviid TV. HLA-G in human reproduction: Aspects of genetics, function and pregnancy complications. *Human Reprod Update* 2006;12:209-32.
5. Ishitani A, Sageshima N, Lee N, Dorofeeva N, Hatake K, Marquardt H, et al. Protein expression and peptide binding suggest unique and interacting functional roles for HLA-E,-F and -G in maternal placental immune recognition. *J Immunol* 2003;171:11376-84.
6. Yip L, McCluskey J, Sinclair R. Immunological aspects of pregnancy. *Clin Dermatol* 2006;24:84-7.
7. Carosella DD, Favier B, Rous-Freiss N, Moreau Ph, LeMaoult J. Immunodulatory. HLA-G molecule. *Blood* 2008;111:4862-70.
8. Lozano JM, González R, Kindelan JM, Rouas-Freiss N, Caballos R, Dausset J, et al. Monocytes and T lymphocytes in HIV-1 positive patients express HLA-G molecule. *AIDS* 2002;16:347-51.
9. Rincon V, Manrique E. HLA-G: Importancia inmunológica. *NOVA* 2006;14:91-99.
10. Carosella ED, Rouas-Freiss N, Pascale P, Dausset J. HLA -G: A tolerance molecule from the major histocompatibility complex. *Immunol Today* 1999;20:60-2.
11. Le Maoult J, Le Discorde M, Rous-Freiss N, Moreau P, Menier C, McCluskey J. Biology and functions of human leukocyte antigen-G in health and sickness. *Tissue Antigens* 2003;62:273-84.

12. Urosevic M, Dummer R. HLA-G in human reproduction: Aspects of genetics, function and pregnancy complications. *Hum Reprod Update* 2006;12:208-32.
13. Marsh SG, Albert ED, Bodmer WF, Bontrop RE, Dupont B, Erlich HA, et al. Nomenclature for factors of the HLA system. *Tissue Antigens* 2002;60:407-64.
14. Hviid TV, Meldgaard M, Sorensen S, Morling N. Polymorphism of exon 3 of the HLA-G gene. *J Reprod Immunol* 1997;35:31-42.
15. Bainbridge DR, Ellis SA, Sargent IL. Little evidence of HLA-G mRNA polymorphism in Caucasian or Afro-Caribbean populations. *J Immunol* 1999;166:2023-27.
16. Matte C, Lacaille J, Zijenah L, Ward B, Roger M. HLA-G and HLA-E polymorphisms in an indigenous African. The ZVITAMBO study Group. *Hum Immunol* 2000;61:1150-56.
17. Castro MJ, Morales P, Martínez-Lazo J, Allende L, Rojo-Amigo R, Gonzalez-Hevilla M, et al. Evolution of MHC-G in humans and primates based on three new 3'UT polymorphisms. *Hum Immunol* 2000;61:457-63.
18. Hviid TV, Rizzo R, Christiansen OB, Melchiorri L, Lindhard A, Baricordi OR. HLA-G and IL-10 in serum in relation to HLA-G genotype and polymorphisms. *Immunogenetics* 2004;56:135-41.
19. Torres M, Moreau P, Rouas-Freiss N, Dausset J, Carosella ED. HLA-G today. *Inmunologia* 2001;20:18-29.
20. Lin A, Li M, Xu DP, Zhang WG, Yan W. Ethnic variation of HLA-G*0105N allele in two Chinese populations. *Tissue Antigens* 2009;73:270-4.
21. Castell EC, Mendes-Junio CT, Wiezel CE, Peres NT, Simoes AL, Rossi NM, et al. A novel HLA-G allele, HLA-G*010111 in Brazilian population. *Tissue Antigens* 2007;70:50-1.
22. Castro MJ, Morales P, Rojo-Amigo R, Martínez-Lazo J, Allende L, García-Berciano M, et al. Homozygous HLA-G* 0105N healthy individuals indicate that membrane-anchored HLA-G1 molecule is not necessary for survival. *Tissue Antigens* 2000;56:232-9.
23. Menier C, Riteau B, Dausset J, Carosella ED, Rous-Freiss N. HLA-G truncated isoforms can substitute for HLA-G1 in fetal survival. *Hum Immunol* 2006;61:118-25.
24. Rous-Freiss N, Marchal RE, Kirszebaum M, Dausset J, Carosella ED. The alpha 1 domain of HLA-G1 and HLA-G2 inhibits cytotoxicity induced by natural killer cells: Is HLA-G the public ligand for natural killer cell inhibitory receptors? *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:5249-54.
25. Laneir L. Natural killer cells fertile with receptors for HLA-G? *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:5343-45.
26. Hunt J, Petroff M, Morales P, Sedmayor P, Geraghty DE, Ober C. HLA-G in reproduction: Studies on maternal-fetal interface. *Hum Immunol* 2000;61:113-7.

27. Le Bouteiller P. HLA-G in the human placenta: Expression in the potencial functions. *Biochem Soc Trans* 2000;28:208-12.
28. King A, Boocock C, Hiby SE, Bowen JM, Joseph S, Verna S, et al. Surface expression of HLA-C antigen by human extravillous trophoblast. *Placenta* 2000;21:376-87.
29. Penq B, Zhanq L, Xing AY, HU M, Liu SY. The expression of human leukocyte antigen G and E on human first trimester placenta and its relationship with recurrent spontaneous abortion. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2008;39:976-9.
30. Morales PJ, Pace JL, Platt J S, Phillips TA, Morgan K, Fazleabas AT, et al. Placental cell expression of HLA-G2 isoforms is limited to the invasive trophoblast phenotype. *J Immunol* 2003;171:6215-24.
31. Fournel S, Aguerre M, Hue X, Lenfant F, Alan A, Toubert A, et al. Soluble HLA - G1, triggers CD95/CD95 ligand-mediated apoptosis in activated CD8+ cells by interacting with CD8. *J Immunol* 2000;164:6100-4.
32. Kwak JYH, Kwak FMY, Ainbinber SW. Elevated peripheral blood natural killer cells are effectively down regulated by immnoglobulin G infusion in women with recurrent spontaneous abortions. *Am J Reprod Immunol* 1996;35:363-4.
33. Moreau O, Adrian-Cabestre F, Menier C, Guiard V, Gourand L, Dausset J. IL-10 selectively induces HLA-G expression in human trophoblasts and monocytes. *Int Immunol* 1999;11:803-11.
34. Pacheco J. Pre-eclampsia: reto para el ginecobstetra. *Acta Med Peruana* 2006;23:1-21.
35. Mervila P, Carbillon L, Challierb JC, Rabreaud M, Beaufilse M, Uzan S. Pathophysiology of pre-eclampsia: Links with implantation disorders. Review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;115:134-47.
36. Warner CM, Tyas DA, Golstein C, Comiskey M, Cohen J, Brenner CA. Genotyping: The HLA system and embryo development. *Reprod Biomed Online* 2002;4:133-9.
37. Yie SM, Li LH, Li YM, Librach C. HLA-G protein concentrations in maternal serum and placental tissue are decreased in pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:525-9.
38. Chaout G, Ledee-Bataille N, DubanChet S, Zourbas S, Sandra O, Martal J. TH1/TH2 paradigm in pregnancy: Paradigm lost? *Citokines in pregnancy /Early abortion: Reexamining the TH1/TH2 paradim.* *Int Arch Allergy Immunol* 2004;134:93-119.
39. O' Brien M, Dausset J, Carosella ED, Moreau P. Analysis of the role of HLA-G in pre-eclampsia. *Human Immunol* 2000;61:1126-31.
40. O'Brien M, McCarthy T, Jenkins D, Paul P, Dausset J, Carosella ED. Altered HLA-G trnscription in pre-eclampsia is associated with allele specific inheritance: Possible role of the HLA-G gene in susceptibility to the disease. *Cell Mol Life Sci* 2001;58:1943-9.

41. Yamashita T, Fujii T, Tokunaga K, Tadokoro K, Juji K, Taketani Y. Analysis of human leukocyte antigen G polymorphism including intron 4 in Japanese couples with habitual abortion. *Am J Reprod Immunol* 1999;41:159-3.
42. Sipak-Szmiqiel O, Cybulki C, Wokolorczyk D, Lubinski J, Kurzawa R, BaczKowski T, et al. HLA-G polymorphism and *in vitro* fertilization failure in Polish population. *Tissue Antigens* 2009;73:348-52.
43. Pfeiffer K, Fimmers R, Engels G, van der Ven H, Van der Ven K. The HLA-G genotype is potentially associated with idiopathic recurrent spontaneous abortion. *Mol Hum Reprod* 2001;7:373-8.
44. Aldrich CI, Stephenson MD, Karrison T, Odem RR, Branch DW, Scott JR et, al. HLA genotypes and pregnancy outcome in couples with unexplained recurrent miscarriage. *Mol Hum Reprod* 2001;7:1167-72.
45. Tan CY, Ho JF, Chong YS, Loganath A, Chan YH, Ravichandran J, et al. Paternal contribution of G*0106 significantly increases for pre-eclampsia in multigravid pregnancies for pregnancies. *Mol Hum Reprod* 2008;14:317-24.
46. Sipak- Szmiqiel O, Ronin-Walknowska E, Cybulski C, Plonka T, Lubinski J. Antigens HLA-G, sHLA-G and -sHLA-class in reproductive failure. *Folia Histochem Cytobiol* 2007;45:5137-41.
47. Pfeiffer KA, Rebmann V, van der Ven K. Soluble histocompatibility antigen levels in early pregnancy after IVF. *Hum Immunol* 2000;61:559-64.
48. Knafel A, Basta P, Pitynski K, Mach P, Bednarek W, Kilmek M, et al. Soluble HLA-G changes in maternal blood serum during the progression of labor. *Neuro Endocrinol Lett* 2009;30:67-73.
49. Suryanarayana V, Rao L, Kanakavalil M, Padmalatha V, Kaseswarl T, Deenadayal M, et al. Association between novel HLA-G genotypes and risk of recurrent miscarriages: A case control study in South India population. *Reprod Sci* 2008;15:817-24.

Recibido: 5 de noviembre de 2009.

Aprobado: 25 de noviembre de 2009.

Lic. Luz M. Morera Barrios. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070. Ciudad de La Habana, CP 10800, Cuba. Tel (537) 643 8268, Fax (537) 644 2334. E-mail: ihidir@hemato.sld.cu y www.sld.cu/sitios/ih