

Anticuerpos contra células del trofoblasto en el primer trimestre del embarazo

Antibodies against trophoblast cells in the first quarter of pregnancy

Dra. María E. Alfonso-Valdés,^I Dr. Eduardo Muñiz,^{II} DrC. Antonio Bencomo-Hernández,^I Dr. Rodisnel Rodríguez-Leyva,^I Dra. Déborah García,^{III} Dra. Rosa M. Lam-Díaz,^I Lic. Luz M. Morera-Barrios,^I Téc. Lisette Orbeal-Aldama,^I Téc. Gladys Graña-Ayllón^I

^I Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

^{II} Hospital "Sant Pau". Barcelona, España.

^{III} Hospital General Docente "Enrique Cabrera". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Las células del trofoblasto no expresan los antígenos HLA clásicos de clase I (A, B, C), pero sí los antígenos HLA G que pueden generar anticuerpos capaces de tener reacción cruzada con los primeros. Se estudiaron 24 mujeres en el primer trimestre del embarazo, sin antecedentes de embarazos o transfusiones de sangre, con anticuerpos reactivos contra leucocitos, plaquetas o ambos (9 antigranulocitarios y 15 anti-HLA), para determinar la presencia de anticuerpos antitrofoblasto, mediante técnica de inmunofluorescencia indirecta en lámina. El 54,16 % presentó anticuerpos antitrofoblasto. El 86,66 % de las embarazadas con anticuerpos anti-HLA, presentó anticuerpos contra trofoblasto, mientras que ninguno de los sueros con anticuerpos específicos de granulocitos reaccionó con las células trofoblásticas ($p=0,00$). Después de la adsorción con tejido trofoblástico, los sueros con anticuerpos con especificidad granulocitaria mantuvieron la reactividad con leucocitos de sangre periférica, y solo 2 de los que presentaban especificidad HLA. Los resultados sugieren que la mayoría de los anticuerpos anti-HLA, reactivos con leucocitos, plaquetas o ambos, pueden estar dirigidos contra antígenos HLA-G del trofoblasto y muestran reacción cruzada con los antígenos HLA leucocitarios, lo cual favorece el bloqueo de la respuesta de los leucocitos maternos contra las células fetales, lo que pudiera explicar, además, la alta prevalencia de anticuerpos anti-HLA en el embarazo temprano.

Palabras clave: aloinmunización, anticuerpos antitrofoblasto, embarazo, anticuerpos anti-HLA, anticuerpos antigranulocitarios, HLA-G.

ABSTRACT

Trophoblast cells do not express classical HLA class I antigens (A, B, C), but they do express HLA G antigens which may generate antibodies capable of cross-reacting with the former. A study was conducted of 24 women in the first quarter of pregnancy, with no previous pregnancies or blood transfusions, with reactive antibodies against leukocytes, platelets or both (9 antigranulocytary and 15 anti-HLA), to determine the presence of antitrophoblast antibodies, by plate indirect immunofluorescence technique. 54.16 % had antitrophoblast antibodies. 86.66 % of the pregnant women with anti-HLA antibodies had antibodies against the trophoblast, whereas none of the sera with granulocyte specific antibodies reacted with trophoblastic cells ($p=0,00$). Following adsorption with trophoblastic tissue, the sera with antibodies showing granulocyte specificity remained reactive with peripheral blood leukocytes, as opposed to just 2 of those showing HLA specificity. Results suggest that most anti-HLA antibodies reactive with leukocytes, platelets or both, may be aimed against trophoblast HLA-G antigens, and cross-react with leukocyte HLA antigens, which facilitates blockage of the response of maternal leukocytes against fetal cells. This may also explain the high prevalence of anti-HLA antibodies during early pregnancy.

Key words: Alloimmunization, antitrophoblast antibodies, pregnancy, anti-HLA antibodies, antigranulocytary antibodies, HLA-G.

INTRODUCCIÓN

El feto es un trasplante semialogénico y por lo tanto, sigue las leyes de aceptación y rechazo inmunológico. La placenta actúa como una barrera inmunológica activa, permitiendo que 2 organismos antigénicamente diferentes se toleren el uno al otro. La tolerancia hacia el feto se lleva a cabo por la interacción de las células NK, las moléculas HLA G, el balance de citocinas Th1 y Th2, los mecanismos de apoptosis y la síntesis de factores reguladores como citocinas y hormonas.¹

Las células trofoblásticas no expresan los antígenos (Ags) HLA clase I clásicos (A, B, C), pero expresan Ags HLA clase I no clásicos como los HLA-G. La proteína HLA-G unida con membrana se expresa selectivamente en las células epiteliales del amnio, las células endoteliales fetales, los macrófagos del mesénquima de las vellosidades coriónicas y las células epiteliales de la médula del timo, pero su mayor expresión se observa en las células del citotroblasto extraveloso de la placenta. Las formas solubles se encuentran en el líquido amniótico, en la sangre periférica materna y en la de cordón.²⁻⁶

La fuerte expresión de las moléculas HLA-G en el trofoblasto y sus acciones sobre el sistema inmune, tales como el efecto inhibitorio sobre la actividad de los linfocitos T citotóxicos y las células NK,^{7,8} sugieren que estas moléculas contribuyen a la protección del feto semialogénico contra la lisis de estas células maternas.⁹⁻¹¹

El embarazo exitoso se describe como un "fenómeno Th2" caracterizado por la producción de las citocinas de ese perfil, IL-10, IL-3, IL-4.¹² En contraposición, algunas complicaciones del embarazo, tales como el aborto espontáneo y la pre-

eclampsia, se asocian con una respuesta Th1, con producción de IL-2, factor de necrosis tumoral e interferón gamma.¹³

La desviación hacia la respuesta Th2 que se produce en el embarazo, puede favorecer la producción de anticuerpos (Acs). La importancia de la presencia de Acs en el embarazo es objeto de controversia. Algunos autores plantean que los Acs dirigidos contra antígenos fetales pueden desempeñar un papel importante en la fisiopatología de algunos casos de desprendimiento prematuro de placenta, además de producir citopenias aloinmunes neonatales.¹⁴⁻¹⁶ Otros plantean que pueden actuar como Acs anti-idiotipos que evitan la respuesta inmune mediada por células, dañina para el feto, enmascarando los Ags trofoblásticos o cubriendo los receptores de los linfocitos T maternos.

Se ha reportado una mayor frecuencia en la producción de Acs bloqueadores en embarazos normales, lo que sugiere que estos pueden proteger al feto del aborto y existen evidencias de que las mujeres compatibles con su pareja en los alelos HLA DQA1, fallan en la producción de aloanticuerpos y experimentan abortos recurrentes.¹⁷

En un estudio realizado durante el primer trimestre del embarazo en mujeres sin antecedentes de embarazos o transfusiones, se detectó una frecuencia alta (30 %) de Acs reactivos contra leucocitos, plaquetas o ambos, en un período temprano del embarazo (9-10 semanas de gestación), lo que no ha sido reportado por otros autores.¹⁸⁻²⁰ Esta frecuencia es similar a la hallada en otros estudios en segundos o terceros embarazos a término.²¹⁻²⁴ Considerando que las células del trofoblasto expresan Ags HLA G que tienen similitudes estructurales con los Ags HLA clase I clásicos, se decidió evaluar si los Acs reactivos con leucocitos y plaquetas eran capaces de reaccionar también con Ags presentes en las células trofoblásticas y valorar la significación de los resultados obtenidos.

En Cuba no se ha realizado ninguna investigación con esta temática; en la literatura científica internacional los trabajos en este tema son poco numerosos y recientes, y quedan aún importantes aspectos por esclarecer acerca de la participación del sistema inmune en la fisiología del embarazo.

MÉTODOS

Se seleccionaron para el estudio 24 mujeres en el primer trimestre de la gestación, sin antecedentes de embarazos previos ni transfusiones de sangre o sus componentes, cuyos sueros eran reactivos contra leucocitos, plaquetas o ambos, en algunas de las técnicas empleadas: linfocitotoxicidad (LCT),²⁵ inmunofluorescencia indirecta en plaquetas (PIF),²⁶ inmunofluorescencia en granulocitos (GIF)²⁷ y aglutinación de granulocitos (GAG).²⁷

El 62,5 % de los sueros (n=15) presentaban especificidad anti HLA, 12 eran reactivos en la técnica de LCT, sola o combinada, y 3 PIF positivos, MAIPA (antígenos plaquetarios inmovilizados por anticuerpos monoclonales) negativos. La técnica de MAIPA permite detectar Acs dirigidos contra Ags específicos de plaquetas. El 37,5 % restante presentaba especificidad antigranulocitaria, ya que fueron reactivos en GIF, GAG o en ambas.

Se estudió la presencia de Acs contra células trofoblásticas en el suero de las embarazadas. Para ello se empleó una técnica de inmunofluorescencia indirecta en lámina, utilizando tejido trofoblástico obtenido a partir de placentas normales, con un método similar al de detección de Acs antinucleares, pero con modificaciones.²⁸

Obtención de tejido trofoblástico. Se obtuvo a partir de placentas de grupo sanguíneo "O" para evitar la interferencia de los anticuerpos ABO, después de múltiples lavados para eliminar la contaminación con eritrocitos. En láminas portaobjeto se fijaron cortes de tejido trofoblástico, fijadas con acetona y que se conservaron en congelación a -20°C hasta su utilización.

Inmunofluorescencia indirecta para la detección de Acs antitrofoblasto. A cada corte de tejido trofoblástico se le añadieron 50 μL del suero a estudiar y se incubó a temperatura ambiente durante 30 min en cámara húmeda. Se aplicaron 3 lavados con solución *buffer* de fosfato (PBS) a pH 7, se secaron y se añadieron 50 μL de suero de conejo antiglobulinas humanas (fracción fab' ₂), conjugado con isocianato de fluoresceína en la dilución de trabajo (1:60 en PBS). Después de una incubación de 30 min en cámara húmeda a oscuras, se aplicaron 3 lavados con PBS, se secaron y se guardaron en cámara húmeda a oscuras hasta su lectura en un microscopio de fluorescencia. Como controles negativos se emplearon suero AB, suero sin Acs, y sueros adsorbidos. Como control positivo se utilizó suero anti H monoclonal humano de la clase IgG.

Una alícuota de los sueros de las embarazadas con anticuerpos reactivos contra leucocitos, plaquetas o ambos, fueron adsorbidos con tejido trofoblástico obtenido a partir de placentas de grupo "O".²⁹

A los sueros adsorbidos se les repitió el estudio de detección de Acs contra leucocitos y plaquetas, con las mismas técnicas empleadas en la detección inicial.

Para el análisis estadístico se realizó la comparación de frecuencias, mediante el estadígrafo χ^2 . En el análisis de las muestras pareadas se utilizó la prueba de Mc Nemar.

A todas las embarazadas se les solicitó un consentimiento informado explicando las características del estudio, la confidencialidad de los resultados obtenidos, así como la posibilidad de retirarse del estudio si lo considerara oportuno.

RESULTADOS

El 54,16 % de los embarazadas estudiadas presentaron Acs anti trofoblasto.

El 86,66 % de los sueros con Acs con especificidad HLA presentaron Acs contra trofoblasto, mientras que ninguno de los sueros con Acs dirigidos contra granulocitos, presentó Acs contra trofoblasto (tabla 1).

Tabla 1. Relación de la especificidad de los anticuerpos reactivos con leucocitos, plaquetas o ambos, y los anticuerpos antitrofoblasto

Especificidad	Anticuerpo antitrofoblasto		Total
	Positivo	Negativo	
HLA	13	2	15
Granulocitos	0	9	9
Total	13	11	24

$p=0,00$.

Después de adsorbidos con tejido trofoblástico, el 86,6% de los sueros con anticuerpos con especificidad anti HLA fueron no reactivos contra leucocitos, plaquetas o ambos, mientras que todos los sueros con Acs con especificidad anti granulocitaria mantuvieron la reactividad después de la adsorción (tabla 2). Esto demuestra que solo los Acs con especificidad HLA reaccionan con las células del trofoblasto y teniendo en cuenta que estas células no expresan moléculas HLA clase I clásicas, se presume que la reacción se produce contra antígenos HLA-G.

Tabla 2. Presencia de anticuerpos reactivos con leucocitos, plaquetas o ambos, antes y después de la adsorción con trofoblasto

Especificidad	PreadSORCIÓN	Posadsorción
HLA	15	2
Granulocitos	9	9
Total	24	11

P=0,00.

DISCUSIÓN

Entre los mecanismos que se sugieren en la protección del embarazo por parte de las células del trofoblasto, se encuentran la ausencia de expresión de moléculas HLA clase I y II clásicas, la expresión de moléculas HLA-G, la producción de apoptosis de células T CD8+ por la vía FAS/FASL, la expresión de proteínas reguladoras del complemento (CD 46, CD 55, CD 59), así como la presencia de células del trofoblasto muertas en la circulación materna que proveen una fuente de Ags de origen paterno, que provocan tolerancia y regulan la respuesta inmune materna contra el feto.³⁰⁻³⁴

Las células que no expresan moléculas HLA clásicas del sistema principal de histocompatibilidad en su superficie, suelen sufrir lisis mediada por células NK, lo que no ocurre con las del trofoblasto humano.³⁵ Algunos autores plantean que estas células pueden ser reconocidas por linfocitos T gamma/delta maternos poseedores de un repertorio reducido de especificidades, los que predominan en el tejido placentario.^{6,36} La presencia de moléculas HLA-G asociadas con membrana o solubles, parece inducir cambios en la secreción de citocinas por las células mononucleares periféricas hacia el patrón TH2, favorecedora del embarazo normal,³⁷ y a su vez, la IL-10, citocina pertenece al perfil TH2, es capaz de activar la expresión de HLA-G.¹² El aumento de la expresión de estas moléculas puede favorecer su reconocimiento por los linfocitos T gamma/delta maternos, y este hecho puede explicar la presencia de Acs anti trofoblasto hallados en el estudio. En todos los casos, los sueros reactivos con trofoblasto, presentaban especificidad HLA y ninguno de los casos con Acs específicos contra granulocitos exhibió reactividad con las células del trofoblasto. Teniendo en cuenta que estas células no expresan moléculas HLA clase I clásicas, podemos presumir que la reacción está dirigida contra antígenos HLA-G.

La reactividad con leucocitos y plaquetas desapareció en el 86,6 % de los sueros con Acs anti HLA, después de la adsorción con tejido trofoblástico y se mantuvo en todos los sueros con Acs de especificidad granulocitaria (tabla 2).

Los hallazgos del trabajo nos llevan a plantear la hipótesis de que la mayor parte de los Acs anti HLA detectados en el estudio en embarazadas entre las semanas 8 y 10, pueden estar dirigidos primariamente contra los Ags HLA del trofoblasto, y que su reacción con los Ags HLA presentes en leucocitos y plaquetas de sangre periférica

puede deberse a un fenómeno de reacción cruzada. Otras 2 evidencias obtenidas de trabajos de otros autores ayudan a sustentar esta hipótesis:

- La mayoría de los investigadores afirman que la expresión de las moléculas HLA-G en las células del trofoblasto se inicia en una etapa muy temprana del primer trimestre del embarazo, incluso plantean que puede ocurrir en el estadio de blastocisto;^{2,3} por lo tanto, antes del inicio de la hematopoyesis embrionaria, capaz de generar respuesta inmune contra los Acs HLA paternos del feto.

- Los estudios de un grupo de investigadores de Harvard demostraron reacción cruzada de Acs entre antígenos HLA-A y HLA-G.³⁸ La reacción cruzada se explica por la homología de la secuencia y estructura del gen HLA-G con la de los genes HLA clase I clásicos: tiene 8 exones, 7 intrones y la región 3'UTR; aunque a diferencia de aquellos, el HLA-G presenta un codón de parada en el exón 6 y muestra un polimorfismo bajo, con una limitada heterogeneidad de secuencias y pocos alelos.³⁹

Los Acs anti HLA G, pudieran ejercer un efecto protector del embarazo, enmascarando otros antígenos trofoblásticos o cubriendo los receptores de los linfocitos T maternos, al reconocer por reacción cruzada a los Acs HLA leucocitarios.

Algunos estudios comunican una mayor frecuencia en la producción de anticuerpos bloqueadores en embarazos normales, lo que sugiere que estos pueden proteger al feto del aborto.¹⁷

En el aborto espontáneo, el fallo de la implantación en la fertilización *in vitro* y la pre-eclampsia, se han observado patrones de expresión de HLA-G aberrantes o disminuidos.⁹

Por último, algunos autores plantean que puede existir una débil expresión de moléculas HLA-C en las células del trofoblasto,³⁵ lo que podría sustentar una hipótesis alternativa para explicar la reactividad de Acs anti HLA con células del trofoblasto. Sin embargo, la débil expresión de estas moléculas en el trofoblasto hacen poco probable esta opción.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Iglesia M, Guzmán R, Martínez O, Restrepo JF, Iglesias A. Inmunología de la Reproducción. Acta Med Coloma. 2002;27:170-80.
2. Le Bouteiller P, Blaschitz A. The functionality of HLA-G is emerging. Immunol Rev. 1999;167:233-44. Review.
3. Kovats S, Main EK, Librach C, Stubblebine M, Fisher SJ, DeMars R. A class I antigen, HLA-G, expressed in human trophoblasts. Science.1990;248(4952):220-3.
4. Rebmann V, Pfeiffer K, Pähler M, Ferrone S, Mainer S, Weiss E, et al. Detection of HLA-G molecules in plasma and amniotic fluid. Tissue Antigens. 1999;53(1):14-22.
5. Morales PJ, Pace JL, Platt JS, 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(11):6215-24.
6. Navarrete C. Human leucocyte antigens. En: Murphy M, Pamphilom DH, editors. Practical Transfusion Medicine. London: Wiley-Blackwell; 2009. p. 30-43.

7. Ponte M, Cantoni C, Biassoni R, Tradori-Cappai A, Bentivoglio G, Vitale C, Bertone S, et al. (1999) Inhibitory receptors sensing HLA-G1 molecules in pregnancy: Decidua-associated natural killer cells express LIR-1 and CD94/NKG2A and acquire p49, an HLA-G1-specific receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96:5674-79.
8. Le Gal F, Riteau B, Sedlik C, Khalil-Daher I, Menier C, Dausset J, et al. HLA-G mediated inhibition of antigen-specific cytotoxic T lymphocytes. *Int Immunol*. 1999;11(8):1351-6.
9. Urosevic M, Dummer R. HLA-G in human reproduction: Aspects of genetics, function and pregnancy complications. *Hum Reprod Update*. 2006;12(3):209-32.
10. Rincón V, Manrique E. HLA-G: Su importancia inmunológica. *NOVA _ Publicación científica* 2006. Enero - junio [citado 2010 Mar 28]; 4(5):91-9. Disponible en: http://www.unicolmayor.edu.co/invest_nova/NOVA/ARTREVIS2_5.pdf
11. Le Bouteiller P. HLA-G in the human placenta: Expression and potential functions. *Biochem Soc Trans*. 2000;28(2):208-12. Review.
12. Moreau P, Adrian-Cabestre F, Menier C, Guiard V, Gourand L, Dausset J, et al. IL-10 selectively induces HLA-G expression in human trophoblasts and monocytes. *Int Immunol*. 1999;11(5):803-11.
13. Chaouat G, Ledee-Bataille N, Dubanchet S, Zourbas S, Sandra O, Martal J. TH1/TH2 paradigm in pregnancy: paradigm lost? Cytokines in pregnancy/early abortion: Reexamining the TH1 /TH2 paradigm. *Int Arch Allergy Immunol*. 2004;134(2):93-119. Epub 2004 May 17. Review.
14. Alfonso ME. Citopenias secundarias a aloinmunización materna. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. [serie en internet] 2006 Dic [citado 28 marzo 2010]; 22(3): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892006000300001&lng=es
15. Hadley AG, Turner C. Pathophysiology of the alloimmune cytopenias. En: Hadley A, Sorthill P, editors. *Alloimmune disorders of pregnancy*. Cambridge: University Press; 2004. p.1-20.
16. Steinborn A, Seidl C, Sayehli C, Sohn C, Seifried E, Kaufmann M, et al. Anti-fetal immune response mechanisms may be involved in the pathogenesis of placental abruption. *Clin Immunol*. 2004;110(1):45-54.
17. Steck T, van Derven K, Kwak J. HLA-DQA and HLA-DQB haplotypes in aborted fetuses and couples with recurrent spontaneous abortion. *J Reprod Imm*. 1995;29:95-104.
18. Alfonso ME, Muñiz E, Bencomo A, López de Roux M, Cruz F, Lam RM et al. Aloinmunización contra células sanguíneas en el primer trimestre del embarazo. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [serie en internet]. 2006 Ago [citado 28 marzo 2010]; 22(2): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892006000200006&lng=es
19. Cunningham C, Power DA, Innes A, Lind T, Catto GR. Maternal alloantibody responses during early pregnancy detected by a cellular enzyme-linked immunospecific assay. *Hum Immunol*. 1987;19(1):7-16.

20. Overweg J, Engelfried CP. Cytotoxic leucocyte isoantibodies formed during the first pregnancy. *Vox Sang*. 1969;16(2):97-104.
21. Taaning E, Skibsted L. The frequency of platelet alloantibodies in pregnant women and the occurrence and management of neonatal alloimmune thrombocytopenic purpura. *Obstet Gynecol Surv*. 1990;45(8):521-5.
22. Skacel PO, Stacey TE, Tidmarsh CE, Contreras M. Maternal alloimmunization to HLA, platelet and granulocyte-specific antigens during pregnancy: Its influence on cord blood granulocyte and platelet counts. *Br J Haematol*. 1989;71(1):119-23.
23. Panzer S, Auerbach L, Cechova E, Fischer G, Holensteiner A, Kitl EM. Maternal alloimmunization against fetal platelet antigens: A prospective study. *Br J Haematol*. 1995;90(3):655-60.
24. Uhrynowska M, Niznikowska-Marks M, Zupanska B. Neonatal and maternal thrombocytopenia: Incidence and immune background. *Eur J Haematol*. 2000;64(1):42-6.
25. Terasaki PI, Mc Curly B, McClelland JD. Microdroplet lymphocyte cytotoxicity test. *Nippon Rinsho*. 1973;31(11):334-40.
26. Allen DL, Chapman J, Phillips PK, Ouwehand WE. Sensitivity of the platelet immunofluorescence test (PIFT) and the MAIPA assay for the detection of platelet-reactive alloantibodies: A report on two U. K. National Platelet Workshop exercises. *Transfus Med*. 1994;4(2):157-64.
27. Bux J, Chapman J. Report on the second international granulocyte serology workshop. *Transfusion*. 1997;37(9):977-83.
28. Fritzler MJ. Antinuclear antibodies in the investigation of rheumatic disease. *Bull Rheum Dis*. 1985;35(6):1-10.
29. Técnicas en Inmunohematología. En: Ballester JM, editor. *Procederes de Bancos de Sangre y Servicios de Transfusiones*. La Habana: MINSAP; 2004.
30. Abumaree MH, Stone PR, Chamley LW. The effects of apoptotic, deported human placental trophoblast on macrophages: Possible consequences for pregnancy. *J Reprod Immunol*. 2006;72(1-2):33-45. Epub 2006 Jul 14.
31. Le Boteiller P, El Costa H, Aguerre-Girr M, Tabiasco J. Immunity of pregnancy: Novel concepts. *Bull Acad Natl Med*. 2009;193(5):1029-41; discussion 1041-2, 1067-8.
32. Le Boteiller P, Tabiasco J. Immunology of pregnancy: Renewed interest. *Med Sci (Paris)* 2006 Aug-Sep;22(8-9):745-50. Review.
33. Alfonso ME. HLA-G: ¿molécula inductora de inmunotolerancia?. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [serie en internet]. 2009 Ago [citado 28 marzo 2010]; 25(2):8-17. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892009000200002&lng=es
34. Morera Barrios LM, Alfonso Valdés ME, Ustáriz García C, García García MA, Guerreiro Hernández AM, Lam Díaz RM. Antígenos de histocompatibilidad HLA-G y

embarazo. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2010 Mar [citado 28 marzo 2011]; 26(1):1-11. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892010000100001&lng=es

35. King A, Burrows TD, Hiby SE, Bowen JM, Joseph S, Verma S, et al. Surface expression of HLA-C antigen by human extravillous trophoblast. Placenta. 2000;21(4):376-87.
36. Szekeres-Bartho J. Immunological relationship between the mother and the fetus. Int Rev Immunol. 2002;21(6):471-95. Review.
37. Maejima M, Fujii T, Kozuma S, Okai T, Shibata Y, Taketani Y. Presence of HLA-G-expressing cells modulates the ability of peripheral blood mononuclear cells to release cytokines. Am J Reprod Immunol. 1997;38(2):79-82.
38. Sernee MF, Ploegh HL, Schust DJ. Why certain antibodies cross-react with HLA-A and HLA-G: Epitope mapping of two common MHC class I reagents. Mol Immunol. 1998;35(3):177-88.
39. Geraghty DE, Koller BH, Orr HT. A Human Major Histocompatibility Complex class I gene that encodes a protein with a shortened cytoplasmic segment. Proc Natl Acad Sci USA. 1987;84(24):9145-9.
40. Male V, Trundley A, Gardner L, Northfield J, Chang C, Apps R, et al. Natural killer cells in human pregnancy. Methods Mol Biol. 2010;612:447-63.

Recibido: 29 de diciembre del 2010.

Aprobado: 31 de marzo del 2011.

Dra. *María E. Alfonso-Valdés*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, Ciudad de La Habana, CP 10800, La Habana, Cuba. Tel (537) 643 8695, 8268, Fax (537) 644 2334. Correo electrónico: ihidir@hemato.sld.cu Website: <http://www.sld.cu/sitios/ihl>