

# Antígeno leucocitario humano C y receptores tipo inmunoglobulina en medicina reproductiva

## Human leukocyte antigen-C and killer immunoglobulin-like receptors in reproductive medicine

Edgard Rodríguez de Frías<sup>a,b</sup>, Miguel Fernández-Arquero<sup>a,c</sup>, Nabil Subhi-Issa <sup>a</sup> , Ainhoa Del Olmo<sup>a</sup> , Ignacio Cristóbal<sup>d</sup> , Miguel Ángel Herráiz<sup>d</sup> , Silvia Sánchez-Ramón<sup>a,c</sup> 

<sup>a</sup> Departamento de Inmunología Clínica, IML e IdISSC, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

<sup>b</sup> Departamento de inmunología, Hospital Doce de Octubre, Madrid, España

<sup>c</sup> Departamento de Inmunología, ENT y Oftalmología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

<sup>d</sup> Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

\*Autor de correspondencia [ssramon@salud.madrid.org](mailto:ssramon@salud.madrid.org)

**Citación** Rodríguez de Frías E, Fernández-Arquero M, Subhi-Issa N, Del Olmo A, Cristóbal I, Herráiz MA, et al. Human leukocyte antigen-C and killer immunoglobulin-like receptors in reproductive medicine. *Medwave* 2021;21(10):e8484

Doi 10.5867/medwave.2021.10.8484

**Fecha de envío** 14/1/2021

**Fecha de aceptación** 29/7/2021

**Fecha de publicación** 15/11/2021

**Origen** No solicitado

**Tipo de revisión** Con revisión por pares externa por cuatro revisores a doble ciego en la primera ronda de revisión por pares, y a un ciego en las rondas siguientes

**Palabras clave** HLA-C, KIR, recurrent implantation failure, recurrent miscarriage, recurrent reproductive failure, natural killer cells (NK)

### Resumen

Una adecuada comunicación entre las células asesinas naturales en la interfase materno-fetal con las moléculas de los antígenos de histocompatibilidad del trofoblasto embrionario es clave en el éxito de la reproducción. Sin embargo, combinaciones de determinados antígenos leucocitarios humanos tipo C embrionarios con los receptores tipo inmunoglobulina presentes en las células asesinas naturales deciduales (el código inmunológico del embarazo), pueden asociarse con morbilidad obstétrica y pérdidas gestacionales. En este artículo se presenta una revisión actualizada de los mecanismos subyacentes a la interacción entre el antígeno de histocompatibilidad tipo C embrionario y los receptores tipo inmunoglobulina maternos, y su relevancia tanto en la fisiología como en la fisiopatología de la reproducción humana.

### Abstract

Proper communication between natural killer cells and the human leukocyte antigens of the embryonic trophoblast at the maternal-fetal interface during pregnancy is essential for successful reproduction. However, specific combinations of embryonic human leukocyte antigen-C with killer immunoglobulin-like receptors on decidual natural killer cells (the immunological code of pregnancy) can be associated with obstetric morbidity and pregnancy loss. This article presents an updated review of the mechanisms underlying the interaction between embryonic human leukocyte antigen-C and maternal killer immunoglobulin-like receptors and their relevance to the physiology and pathophysiology of human reproduction.

## Ideas clave

- Las complicaciones relacionadas con el embarazo representan un verdadero reto para los profesionales de la salud, son relativamente frecuentes y tienen consecuencias devastadoras para los pacientes y sus familias.
- Con el fin de mejorar los resultados perinatales y de las terapias de reproducción asistida, es indispensable avanzar en el conocimiento de los mecanismos implicados en la implantación y en el desarrollo placentario.
- Una adecuada comunicación celular y molecular en la interfase materno-fetal es esencial para el éxito de la reproducción.
- Ciertas combinaciones de antígenos leucocitarios humanos C embrionarios presentes en el trofoblasto y los receptores de tipo inmunoglobulina en las células naturales asesinas pueden asociarse con morbilidad obstétrica y pérdidas gestacionales.

## Introducción

Las complicaciones relacionadas con el embarazo representan un verdadero reto para los profesionales de la salud, son relativamente frecuentes y tienen consecuencias devastadoras para los pacientes y sus familias <sup>1,2</sup>. La preeclampsia afecta entre 3 y 5% de todos los embarazos, siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materna y neonatal. Entre 15 y 20% de todos los embarazos finalizan en aborto y hasta 5% de las parejas experimentan abortos de repetición <sup>3</sup>. Aunque las alteraciones genéticas embrionarias se consideran responsables de la mayoría de los abortos esporádicos, aproximadamente 40% de los embriones euploides, empleados en reproducción asistida, o bien no llega a implantar o se pierde en etapas precoces del embarazo <sup>4</sup>.

Debido a que estas enfermedades tienen una fisiopatología común, con el fin de mejorar los resultados perinatales y de las terapias de reproducción asistida, es indispensable avanzar en el conocimiento de los mecanismos implicados en la implantación y en el desarrollo placentario. Actualmente se sabe que, aunque este es un proceso multifactorial, la interacción entre moléculas de los antígenos de histocompatibilidad del embrión y las células del sistema inmunitario materno presentes en la interfase materno-fetal es clave en el éxito de la gestación.

El riesgo de desarrollar preeclampsia o eclampsia <sup>5</sup>, abortos de repetición <sup>6</sup>, alteraciones del crecimiento fetal <sup>7,8</sup> y fallos de implantación en las terapias de reproducción asistida <sup>9,10</sup> se han relacionado con el tipo de moléculas antígeno del leucocito humano C que expresa el embrión y el genotipo de receptores de tipo inmunoglobulina (*killer immunoglobulin-like receptors* o KIR) en las células asesinas naturales de la madre, hasta el punto de considerar al antígeno del leucocito humano C embrionario como un factor de riesgo para el desarrollo de algunas de estas patologías.

En la presente revisión se esbozan los principios fundamentales de la interacción entre el antígeno del leucocito humano C embrionario y los receptores KIR de las células asesinas naturales maternas, su efecto sobre la actividad de las células asesinas naturales uterinas en la interfase materno-fetal y la importancia que esta tiene en el desarrollo de

la placenta, en la evolución del embarazo, así como las posibles patologías obstétricas que pueden explicarse por las variaciones en esta interacción antígeno del leucocito humano C/KIR.

## Las células asesinas naturales uterinas y el trofoblasto extravellocitario como promotores del desarrollo placentario

La inmunidad innata desempeña un papel fundamental en la reproducción humana. En la decidua, el 90% de las células del sistema inmunitario materno pertenecen a la inmunidad innata (células asesinas naturales uterinas y macrófagos). En tanto, entre 3 y 10% corresponde a células de la inmunidad adaptativa, representada principalmente por linfocitos T reguladores <sup>11</sup>.

En condiciones basales, la población de células asesinas naturales uterinas en el endometrio varía en función del ciclo menstrual: experimentan apoptosis masiva en la fase premenstrual, se descaman junto al resto del endometrio durante la menstruación <sup>12</sup> e incrementan progresivamente tras la ovulación, especialmente durante la ventana de implantación, preparando el endometrio para la gestación. Si esta ocurre, proliferan aún más desde el embarazo temprano y durante todo el primer trimestre, concentrándose inicialmente en la decidua basal cerca del sitio donde ocurre la implantación <sup>12</sup>. A partir del segundo trimestre comienzan a disminuir, hasta retornar a valores basales al final del embarazo <sup>13</sup>.

En el primer trimestre del embarazo a su vez, las células asesinas naturales uterinas llegan a ser la población mayoritaria y representan aproximadamente el 70% de las células de la inmunidad innata <sup>11</sup>. El 20% restante está integrado principalmente por macrófagos (MΦ) y aunque estos son la población más numerosa después de las células asesinas naturales uterinas, se conoce menos su función en el embarazo. No obstante, se sabe que las células asesinas naturales uterinas y macrófagos, predominantemente de fenotipo antiinflamatorio o M2, participan de forma coordinada en la remodelación de las arterias espirales, producen predominantemente interleucina (IL)-10 y

M-CSF<sup>14</sup>. También, son capaces de inhibir la actividad de los linfocitos T e inducir su diferenciación hacia células T reguladoras, al menos *in vitro*<sup>15,16</sup>.

Aunque aún es materia de debate, se ha demostrado que las células asesinas naturales uterinas tienen un origen diverso y que su particular distribución en torno a los tejidos embrionarios, obedece a diferentes mecanismos<sup>17</sup>. Las células progenitoras de células asesinas naturales uterinas, provenientes de la médula ósea, son capaces de proliferar y diferenciarse hacia células asesinas naturales residentes por influencia de la interleucina-15. Esta citoquina es producida por las células del estroma endometrial en respuesta al aumento de la progesterona que ocurre después de la ovulación y durante el embarazo temprano<sup>18</sup>. Por otra parte, también existe evidencia de que las células endometriales y el trofoblasto producen quimioquinas como CXCL9/Mig, CXCL10/IP-10, CXCL12/SDF-1, CCL4/MIP-1 $\beta$  y CCL3/MIP-1 $\alpha$ . Estas moléculas ejercen potentes efectos quimiotáticos sobre las células asesinas naturales de sangre periférica<sup>19,20,21</sup> favoreciendo su reclutamiento y migración. El estudio de la expresión de diversas moléculas en la superficie de las células asesinas naturales ha permitido caracterizar múltiples subpoblaciones (inmunofenotipos) con funciones diferentes, en sangre periférica, órganos linfoides secundarios y en tejidos, como el endometrio y la decidua, que es donde finalmente estas células ejercen su función.

Clásicamente, las células asesinas naturales se han dividido en dos grandes grupos según la densidad de expresión de la molécula de adhesión celular CD56 y la presencia o ausencia de CD16 (receptor tipo III de la región Fc de baja afinidad de la inmunoglobulina G). En sangre periférica, entre el 90 y 95% de las células asesinas naturales son de tipo CD56<sup>dim</sup>/CD16<sup>+</sup>, tienen una importante capacidad citotóxica y liberan interferón- $\gamma$  rápidamente tras su activación. El 10% restante está constituido por células asesinas naturales CD56<sup>bright</sup>/CD16<sup>-</sup> que tienen una capacidad citotóxica muy reducida y principalmente producen citoquinas y quimioquinas, como interferón- $\gamma$ , factor de necrosis tumoral- $\alpha$ , interleucina-12, interleucina-15 y factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos<sup>22</sup>. Estas últimas son el fenotipo predominante en órganos linfoides secundarios y en diversos tejidos, incluyendo el endometrio y la decidua.

Sin embargo, aunque las células asesinas naturales presentes en la decidua exhiben un inmunofenotipo mayoritario CD56<sup>bright</sup>/CD16<sup>-</sup>, son muy diferentes de sus homólogas en sangre periférica; tanto de las CD56<sup>dim</sup>/CD16<sup>+</sup> como de las CD56<sup>bright</sup>/CD16<sup>-</sup><sup>23</sup>, pues adicionalmente, expresan una serie de moléculas como CD9, CD69, CD49a que se consideran marcadores de residencia y las identifican<sup>22</sup> y un repertorio único de receptores similares a inmunoglobulina<sup>24</sup>. La expresión de estos receptores es de vital importancia, ya que en la interfase materno-fetal, se favorece la interacción de las células asesinas naturales deciduales con un conjunto de ligandos expresados de forma selectiva por el trofoblasto extraveloso: las moléculas de antígeno del leucocito humano C, antígeno del leucocito humano-E y antígeno del leucocito humano-G<sup>25</sup>. Esta capacidad de interacción

recíproca ha llevado a que se consideren a las células asesinas naturales deciduales como células asesinas naturales especializadas en la regulación del desarrollo placentario.

Desde el punto de vista funcional las células asesinas naturales deciduales poseen también características particulares. Producen una variedad de factores de crecimiento vascular endotelial-A, factor de crecimiento vascular endotelial-C y factor de crecimiento placentario (factor de crecimiento placentario), que regulan la angiogénesis durante la formación de la placenta<sup>25</sup> y citoquinas como la interleucina-8, factor de necrosis tumoral- $\alpha$  e interferón- $\gamma$ . La interleucina-8 promueve la migración del citotrofoblasto<sup>25</sup>, mientras que el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  y el interferón- $\gamma$  más bien la inhiben<sup>26</sup>. Adicionalmente, son fuente importante de GM-CSF, CSF-1 y factor inhibidor leucémico que juega un papel determinante durante la implantación<sup>27</sup>.

En condiciones normales, a las células asesinas naturales uterinas no se les atribuye actividad citotóxica directa frente al embrión o al trofoblasto, a pesar de que expresan varios receptores activadores como NKp30, NKp44, NKp46, CD244<sup>13</sup>, contienen en su citoplasma gránulos de perforina, granzima y granzulina y mantienen intacta su maquinaria citolítica<sup>28</sup>. En algunas situaciones concretas, en cambio, como en la trombocitopenia autoinmune fetal-neonatal, la activación de las células asesinas naturales de sangre periférica y la citotoxicidad mediada por anticuerpos pudiera tener un rol fisiopatológico fundamental. En modelos animales, se ha demostrado que el trofoblasto de hembras sensibilizadas por embarazos previos, expresa antígenos plaquetarios que forman inmunocomplejos capaces de activar a las células asesinas naturales de sangre periférica, causando aborto, villitis crónica y disfunción placentaria que puede ser revertida mediante la administración de gammaglobulina intravenosa<sup>29-34</sup>.

Durante la gestación, las arterias espirales del útero se transforman en conductos flácidos y en consecuencia, la sangre materna fluye de forma lenta y constante en el espacio intervelloso, permitiendo el adecuado intercambio de nutrientes y oxígeno que se necesita para el desarrollo fetal<sup>35</sup>. Las células asesinas naturales deciduales se sitúan en contacto directo con el trofoblasto extraveloso y alrededor de las arteriolas espirales en etapas tempranas del embarazo<sup>36</sup>, regulan la invasión del trofoblasto<sup>37</sup> y son fundamentales para el proceso de remodelación de estos vasos.

La remodelación defectuosa de las arterias espirales se ha relacionado con diversas patologías obstétricas: abortos tardíos<sup>38</sup>, preeclampsia, crecimiento intrauterino retardado<sup>39,40</sup> e incluso parto pretérmino<sup>41</sup>. Se piensa que todas estas patologías tienen un origen común en la disfunción trofoblástica y en el desarrollo de la placenta<sup>42</sup>. Más aún, la magnitud del defecto influye directamente en el resultado obstétrico; las alteraciones más severas se manifiestan antes y son causa de aborto, mientras que alteraciones más leves se manifiestan más tarde y son causa de crecimiento intrauterino retardado y preeclampsia<sup>43</sup>.

Para una normal remodelación de las arterias espirales, el citotrofoblasto vellositario, que se encuentra en contacto con la decidua en la base de las vellosidades de anclaje, se separa, formando el trofoblasto extravellositario. El trofoblasto extravellositario invade la decidua, alcanza la pared arterial previamente desestructurada por acción de las células asesinas naturales deciduales<sup>44</sup> y sustituye la lámina elástica y la pared muscular, junto a un material fibrinoide amorfo que escapa al control vasomotor<sup>45</sup>. Adicionalmente, penetra la luz de estos vasos, dando origen al trofoblasto endovascular (TV) que se extiende también, en sentido proximal<sup>36</sup>.

En fases iniciales del desarrollo placentario, el TV ocluye por completo la luz de región terminal de las arterias espirales impidiendo la perfusión del espacio vellositario. Alrededor de la décima semana de embarazo, cuando esta oclusión desaparece, es cuando realmente entran en contacto directo la sangre materna y las vellosidades coriales, dando origen a la placenta hemocorial<sup>45</sup>.

El desarrollo inicial de la placenta y del embrión, antes de las 10-12 semanas de embarazo y por tanto, de la perfusión de las vellosidades coriales, ocurre en un ambiente con baja presión parcial de oxígeno, mediante factores de crecimiento y proteínas producidos por las glándulas endometriales<sup>46</sup>. En situaciones patológicas en las que se produce un aumento de la presión parcial de oxígeno en esta etapa, ocasionado por la perfusión precoz o descoordinada de este espacio vellositario, aumenta el estrés oxidativo a nivel de la placenta y del embrión causando atrofia vellositaria y aborto<sup>47</sup>.

Tanto la migración endovascular como la intersticial del trofoblasto extravellositario son necesarias e interdependientes<sup>48</sup> y en el embarazo normal, se extienden hasta el tercio interno del miometrio<sup>36</sup>. La modificación del segmento de arteria que se encuentra inmediatamente proximal a la unión endometriometrial resulta particularmente importante, al punto de que se considera, a esta zona del miometrio, un tejido especializado. Fuera del embarazo, la vasoconstricción de las arterias espirales a este nivel limita la cantidad de sangre que se pierde durante la menstruación. Durante el embarazo la modificación de este segmento garantiza la adecuada perfusión del espacio vellositario. Cuando la invasión trofoblástica no alcanza esta unión endometriometrial, es insuficiente o superficial y aumenta el riesgo de desarrollar aborto, preeclampsia y crecimiento intrauterino retardado<sup>49</sup>.

Desde el punto de vista clínico, la alteración en la remodelación de las arterias espirales del útero se evalúa de manera indirecta mediante la velocimetría Doppler de la arteria uterina. La persistencia del notch protodiastólico e índice de pulsatilidad elevado por encima del percentil 95 desde la semana 11 hasta la 14, son marcadores de riesgo para el desarrollo de preeclampsia<sup>50</sup>.

La perfusión anómala del espacio intervilloso, que se produce como consecuencia de esta remodelación defectuosa, ocasiona daño vellositario y finalmente disfunción placentaria. La placenta disfuncional e hipóxica libera moléculas solubles de tirosin quinasa1 (sFlt-1) y en-

doglobina a la circulación materna, que se asocian a las manifestaciones clínicas de la preeclampsia (hipertensión, proteinuria, trastornos de la coagulación, disfunción hepática, respuesta inflamatoria sistémica y disfunción endotelial marcada) disminuyendo la biodisponibilidad de factores proangiogénicos como el PlGF<sup>51</sup>. El cociente sFlt-1/factor de crecimiento placentario aumentado se asocia directamente con el desarrollo de preeclampsia y es útil para identificar pacientes de muy alto riesgo, que requieren interrupción inminente de la gestación y con pronóstico materno y neonatal adverso<sup>52,53,54</sup>.

## Las moléculas de antígeno leucocitario humano en el trofoblasto modulan la actividad de las células asesinas naturales uterinas

La expresión selectiva de moléculas de antígeno del leucocito humano en la superficie del trofoblasto es esencial para el adecuado desarrollo del embarazo<sup>55</sup>. En condiciones normales, el sincitiotrofoblasto carece de moléculas de antígeno del leucocito humano de clase I y de clase II<sup>56,57,58</sup>, mientras que el trofoblasto extravellositario expresa únicamente moléculas de clase I (antígeno del leucocito humano C, antígeno del leucocito humano-E, antígeno del leucocito humano-F y antígeno del leucocito humano-G)<sup>59,60</sup>.

La ausencia de las moléculas de clase I y de clase II (antígeno del leucocito humano-DP, antígeno del leucocito humano-DQ y antígeno del leucocito humano-DR) en la superficie del sincitiotrofoblasto y de moléculas de clase II en el citotrofoblasto, evita la respuesta aloinmune mediada por células T frente al antígeno del leucocito humano de origen paterno<sup>61</sup>.

La expresión de moléculas de clase II por el trofoblasto se considera anómala y se ha relacionado con diversas patologías obstétricas. Por ejemplo, se ha observado que el sincitiotrofoblasto y el citotrofoblasto de embarazos finalizados en aborto de causa inexplicada entre las 12 y 24 semanas, expresan moléculas de antígeno del leucocito humano-DR, y no están expresadas en placentas de controles sanos con embarazos finalizados mediante interrupción voluntaria<sup>62</sup>. En el sincitiotrofoblasto de placentas de embarazos a término, la expresión de moléculas de antígeno del leucocito humano-DR, DP y DQ se ha visto circunscrita a zonas de villitis, mucho más frecuentes en mujeres con historia de abortos de repetición secundarios<sup>63</sup>. Adicionalmente, se ha demostrado la presencia de antígeno del leucocito humano-DR en el sincitiotrofoblasto de mujeres con preeclampsia<sup>61</sup> y en el citotrofoblasto endovascular de mujeres con preeclampsia asociada a remodelación deficiente de las arterias espirales<sup>64</sup>.

A diferencia de lo que ocurre con las moléculas de clase II, la expresión de moléculas de clase I por el trofoblasto se considera fundamental para la gestación. Desde el punto de vista genético, estas pueden ser oligomórficas (antígeno del leucocito humano-E y antígeno del leucocito humano-G) o polimórficas (antígeno del leucocito humano C) y su expresión es particularmente importante en el trofoblasto extravellositario. La unión de estas moléculas a receptores es-

pecíficos en las células asesinas naturales uterinas genera señales inhibitorias o activadoras que controlan la citotoxicidad y promueven la secreción de citoquinas necesarias para la placentación durante la primera mitad del embarazo <sup>65</sup>.

Las moléculas de antígeno del leucocito humano-E expresadas por el trofoblasto extravelositario son reconocidas por receptores NKG2A/NKG2C en la superficie de las células asesinas naturales uterinas <sup>66</sup>. En estas células, la señal inhibitoria que resulta de esta interacción predomina sobre la mayoría de señales activadoras <sup>67</sup>. La función del antígeno del leucocito humano-E parece restringida al proceso de implantación y desarrollo temprano del embrión, dado que el trofoblasto no expresa moléculas de antígeno del leucocito humano-E después de la séptima semana de embarazo <sup>60</sup>. El antígeno del leucocito humano-G embrionario, a su vez, es capaz de interactuar al menos con dos tipos de receptores en las células asesinas naturales uterinas: LILRB1 <sup>68</sup> y KIR2DL4 <sup>69,70</sup>. Mediante la unión a estos receptores el antígeno del leucocito humano-G estimula la secreción de citoquinas como interleucina-6, interleucina-8 y factor de necrosis tumoral <sup>70</sup> y favorece la tolerancia inmunológica en la interfase materno-fetal <sup>71,72</sup>. El trofoblasto extravelositario es uno de los pocos tejidos que expresa antígeno del leucocito humano-G en condiciones fisiológicas <sup>73</sup>. Asimismo, su interacción con KIR2DL4, presente casi en la totalidad de los individuos, se considera esencial para el proceso reproductivo. No obstante, en 2004 Gómez-Lozano y colaboradores, reportaron el caso de una mujer múltipara, sin historia de complicaciones obstétricas y ausencia de 2DL4. Ello sugiere que al igual que en otras áreas del sistema inmunitario, existen mecanismos redundantes en las células asesinas naturales deciduales que pueden compensar alteraciones o pérdidas puntuales de algún receptor <sup>74</sup>.

El antígeno del leucocito humano C presente en el trofoblasto extravelositario es reconocido por diversos KIRs en las células asesinas naturales uterinas a nivel de la interfase materno-fetal <sup>66</sup>. Estas son las únicas moléculas de clase I polimórficas. La expresión de diferentes alotipos se ha asociado a diversos resultados reproductivos dependiendo del repertorio KIR que presenten las células asesinas naturales uterinas <sup>75</sup>. Los KIR son capaces de reconocer la totalidad de alotipos de antígeno del leucocito humano C y una pequeña variedad de alotipos antígeno del leucocito humano-A (A3/11) y antígeno del leucocito humano-B (Bw4) <sup>76</sup>. Debido a que el trofoblasto extravelositario no expresa el antígeno del leucocito humano-A ni el antígeno del leucocito humano-B, como se ha mencionado anteriormente, esta interacción no será objeto de esta revisión.

La unión entre el antígeno del leucocito humano C y el receptor KIR está determinada por el dimorfismo de un aminoácido en la posición 80 del dominio  $\alpha$ -1 de la molécula de antígeno del leucocito humano C. Las moléculas que contienen asparagina en posición 80 forman el epítipo C1 y las que contienen lisina, el epítipo C2 <sup>77,78</sup>. En función de esto, los más de 1000 alelos de antígeno del leucocito humano C descritos, pueden ser clasificados en dos grupos: C1 y C2, respectivamente.

Aunque esta interacción no es específica, KIR 2DL2 y 2DL3 reconocen con mayor afinidad epítipos C1 mientras que KIR 2DL1, 2DS1 y 2DS4 reconocen con mayor afinidad el epítipo C2. La unión de alelos C1 y los KIR 2DL2 y 2DL3 produce una señal inhibitoria débil en las células asesinas naturales deciduales, mientras que la unión de C2 a KIR 2DL1 se traduce en una señal inhibitoria fuerte <sup>55</sup>. Por el contrario, la unión de C2 a KIR 2DS1 <sup>37</sup>, 2DS4 <sup>79</sup> y posiblemente algunos alelos de 2DS5 presentes en la región centromérica de población de origen africano, no en la europea <sup>80</sup>, activan las células asesinas naturales deciduales.

La inhibición de las células asesinas naturales uterinas que resulta de la interacción entre antígeno del leucocito humano C2 y KIR2DL1, disminuye la degranulación y la liberación de citoquinas (interleucina-8, factor de crecimiento vascular endotelial, PGF y CXCL10) que influyen en el desarrollo del trofoblasto extravelositario <sup>25</sup>. Por el contrario, la activación mediada por KIR2DS1 y KIR2DS4 induce el aumento de la degranulación de las células asesinas naturales uterinas <sup>81</sup> y de la secreción de GM-CSF y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  <sup>79,82</sup>. A pesar de que KIR 2DL1 y 2DS1 reconocen el mismo ligando (antígeno del leucocito humano C2), la afinidad del primero es 3,5 veces superior <sup>83</sup>. Un fenómeno similar ocurre con KIR 2DL2, 2DL3 y 2DS2 y el antígeno del leucocito humano C1: aunque estos receptores reconocen el mismo ligando, la afinidad de unión de 2DL2 es mayor que la de 2DL3, mientras que la unión de antígeno del leucocito humano C1 a 2DS2 en muchos estudios ha sido aún menor o no ha podido ser demostrada <sup>83</sup>. Esto implica que en el caso de que las células asesinas naturales deciduales expresen los dos receptores predominará el efecto inhibitorio sobre el activador.

Finalmente, independientemente del epítipo que se presente a las células asesinas naturales, las moléculas de antígeno del leucocito humano C se expresan en la superficie celular de diferente manera. Su expresión es modulada por diferencias estructurales que condicionan desde su transcripción hasta su capacidad de unión a péptidos intracelulares <sup>84</sup>.

La magnitud de la expresión de moléculas de antígeno del leucocito humano en la superficie celular modifica la intensidad de la respuesta inmunológica <sup>84</sup>. Su expresión ha sido relacionada con la evolución de la infección por VIH y el riesgo de progresión a SIDA <sup>85</sup>, con el riesgo de desarrollar enfermedad de Crohn <sup>86</sup> y con la evolución del trasplante de progenitores hematopoyéticos. En este último, las incompatibilidades de antígeno del leucocito humano C mejor toleradas correspondieron a alelos que se expresan menos en la superficie celular, incluyendo aquellos que por el grado de discordancia con el antígeno del leucocito humano C del receptor pueden resultar más inmunogénicos <sup>87</sup>. Según estudios realizados por Apps y colaboradores <sup>85</sup>, los alelos con más expresión fueron en el grupo C1: C\*14, C\*01 y C\*12 y en grupo C2: C\*18, C\*06 y C\*15; mientras que los menos expresados estuvieron en el C1: C\*16, C\*08, C\*03, C\*07 y en el C2: C\*04, C\*02, C\*05 y C\*17.



El nivel expresión de moléculas de antígeno del leucocito humano C hasta ahora ha sido similar en los diferentes grupos étnicos estudiados <sup>85</sup>.

## Receptores KIR: estructura, organización genética y funcional

Los KIR son proteínas de membrana que se expresan en determinadas subpoblaciones de células asesinas naturales presentes en el endometrio/decidua, en sangre periférica y en algunos linfocitos T <sup>88</sup>.

El loci KIR comprende un conjunto de 14 genes y dos pseudogenes, ubicados en una secuencia continua de aproximadamente 150 kilobases, dentro del complejo de receptores de los leucocitos, en el cromosoma 19 (19q13.4) <sup>88</sup>. Entre estos, se distinguen ocho KIR inhibidores (2DL1, 2DL2, 2DL3, 2DL4, 2DL5, 3DL1, 3DL2 y 3DL3), seis KIR activadores (2DS1, 2DS2, 2DS3, 2DS4, 2DS5 y 3DS1) y dos pseudogenes (2DP1 y 3DP1).

Cada receptor está formado por dos o tres dominios extracelulares similares a inmunoglobulina (KIR2D y KIR3D, respectivamente) acoplados a un dominio transmembrana y a una región citoplásmica (tallo citoplasmático), que puede ser corto (S) o largo (L). En general, los tallos citoplasmáticos largos se asocian a inmunorreceptores inhibidores basados en tirosina y los tallos cortos a moléculas de señalización intracelular activadoras del tipo DAP12 o ITAM <sup>89</sup>. La excepción a esta regla es el KIR2DL4. A diferencia del resto de KIR que se expresan en la superficie celular, el KIR2DL4 se localiza predominantemente en endosomas e interactúa con el antígeno del leucocito humano-G que ingresa a la célula mediante trogocitosis <sup>72</sup>. Por otra parte, aunque tiene un tallo citoplasmático largo, es capaz de transmitir señales activadoras y lejos de favorecer la citotoxicidad de las células uterinas asesinas naturales, estimula la secreción de citoquinas que favorecen el desarrollo placentario <sup>90</sup>.

Cada KIR es, a su vez, codificado por un gen individual integrado por ocho o nueve exones que corresponden a cada uno de los dominios que forman el receptor. En los KIR 3D (3DL1 y 3DL2, por ejemplo), los exones 1 y 2 codifican el péptido señal; los exones 3, 4 y 5 los dominios extracelulares similares a inmunoglobulina (D0, D1 y D2); los exones 6 y 7 las porciones extracelular y transmembrana del tallo, respectivamente; y los exones 8 y 9 la porción intracitoplasmática <sup>89</sup>. En los KIR 2D ocurre de forma similar. Sin embargo, en estos KIR se distinguen dos grupos. Los KIR del grupo 1 (KIR2DL1, 2DL2, 2DL3, 2DS1, 2DS2, 2DS3, 2DS4 y 2DS5) carecen de dominio D0 y el dominio similar a inmunoglobulina que se encuentra en el extremo distal (N-terminal) es de tipo D1. Este último es codificado por el exón 4 del gen KIR correspondiente. En cambio, los del grupo 2 (KIR2DL4 y 2DL5) carecen de dominio D1 y el dominio distal corresponde a un dominio D0 que es codificado por el exón 3 del gen <sup>88</sup>.

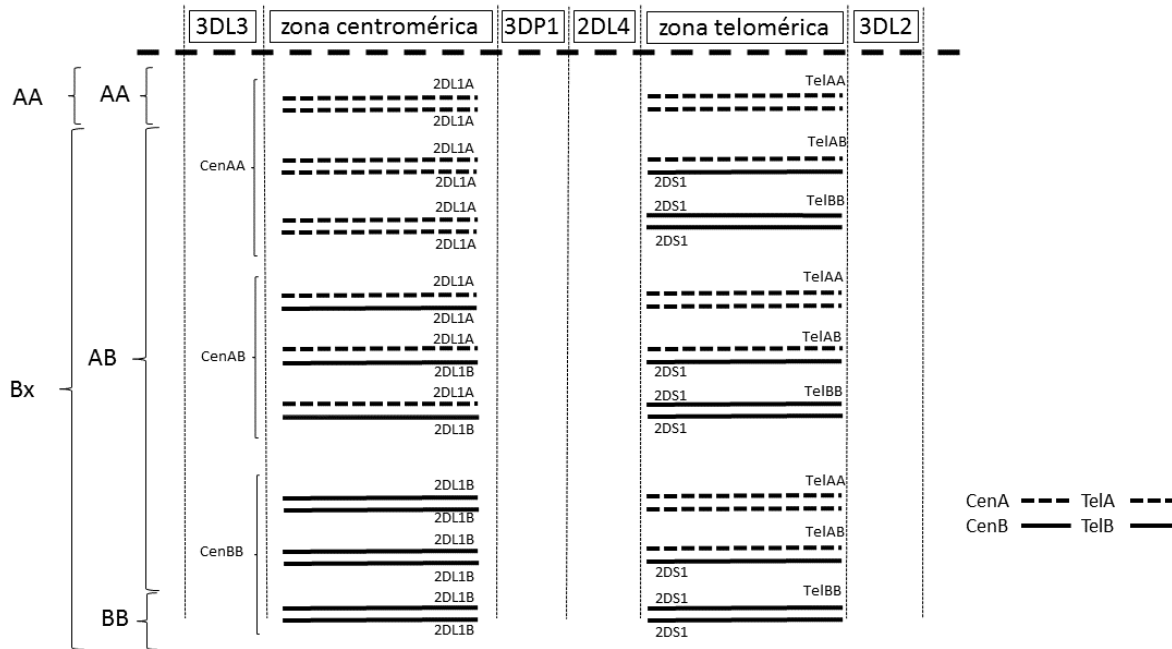
Variaciones genéticas a diferentes niveles pueden modificar las características de las proteínas KIR: su nivel de expresión en la superficie celular, su afinidad por las moléculas de antígeno del leucocito humano de clase I y los mecanismos de señalización intracelular.

Los genes KIR están dispuestos en haplotipos con contenido genético variable, delimitados por genes que se conservan en la gran mayoría de individuos y se consideran marco de referencia (*framework*). Estos genes se ubican en los extremos centromérico y telomérico de cada haplotipo y en la región central. El extremo centromérico de los haplotipos KIR es demarcado por 3DL3, el extremo telomérico por 3DL2 y la zona central por 3DP1 y 2DL4 <sup>91</sup>. La distancia que separa a 3DP1 y 2DL4 (de 5 a 14 kilobases) es algo mayor que la que separa al resto de los genes KIR (3 kilobases) <sup>92</sup>. Este es el punto de recombinación genética más frecuente y que se utiliza para delimitar dos zonas dentro del haplotipo, también llamados motivos: un motivo centromérico entre 3DL3 y 3DP1, y un motivo telomérico entre 2DL4 y 3DL2. La mayoría de los haplotipos presentes en la población pueden ser explicados por la recombinación de estos motivos centroméricos y teloméricos <sup>91</sup>.

El Comité de Nomenclatura del Genoma Humano de la Organización Mundial de la Salud distingue dos haplotipos, el A y el B. El haplotipo B se caracteriza por la presencia de KIR2DL5, 2DS1, 2DS2, 2DS3, 2DS5 y 3DS1; mientras que el haplotipo A por la ausencia de estos genes <sup>93</sup>. En función de su contenido genético, el haplotipo A estaría conformado por un contenido definido de genes (KIR3DL3-2DL3-2DP1-2DL1-3DP1-2DL4-3DL1-2DS4-3DL2) <sup>94</sup>; y el haplotipo B, por un contenido variable de genes, caracterizado por la ausencia de KIR2DL3, 3DL1 y 2DS4 <sup>95</sup>.

Excluyendo los KIR *framework*, el haplotipo A resulta de la combinación de un motivo centromérico A (cen-A o cA), constituido por KIR2DL3-2DL1-2DP1, y un motivo telomérico A (tel-A o tA), constituido por KIR3DL1-2DS4. De forma similar, en el haplotipo B se identifican un motivo centromérico B (cen-B o cB) y un motivo telomérico B (tel-B o tB). Los motivos B, a diferencia de los motivos A, tienen contenido genético variable. En los motivos cen-B están presentes KIR2DS2 y 2DL2, acompañados o no de KIR2DL1 y 2DP1 y en los motivos tel-B, KIR3DS1 y 2DS1. Aunque los genes KIR 2DL5, 2DS3 y 2DS5 son exclusivos del haplotipo B, pueden estar presentes tanto motivos cen-B como en motivos tel-B <sup>93</sup>. Debido a que un individuo hereda un haplotipo de cada progenitor, los individuos con genotipo A (AA) son portadores de dos haplotipos A completos, dos motivos cen-A y dos motivos tel-A. Los individuos con genotipo B (BB) son portadores de dos haplotipos B completos, dos motivos cen-B y dos tel-B. Sin embargo, los individuos con genotipo AB pueden ser portadores de cualquier combinación de motivos centroméricos y teloméricos A y B (Figura 1), de tal manera que dos personas de genotipo AB pueden tener contenido genético muy diferente.

**Figura 1.** Representación de las diferentes combinaciones de los genes KIR.



KIR: receptores similares a inmunoglobulinas de células asesinas.  
Fuente: preparado por los autores a partir de los resultados del estudio.

La región KIR es una de las regiones más polimórficas del complejo de receptores leucocitarios. A la variabilidad generada por las diferentes combinaciones entre motivos centroméricos y teloméricos, se suma el polimorfismo alélico. La mayor diversidad alélica se ha registrado en África Oriental y parece ir disminuyendo conforme las poblaciones se van alejando de esta región geográfica. La mayor diversidad registrada corresponde a la población de Ga-Adangbe (Ghana, África Oriental), mientras que la mínima diversidad se ha registrado en las poblaciones nativas de América, como la Yucpa (Venezuela) <sup>77</sup>. El polimorfismo alélico es especialmente importante en los genes del haplotipo A. No obstante, los motivos cen-B o tel-B con el mismo contenido génico muy probablemente tendrán el mismo contenido alélico <sup>91</sup>.

En la base de datos del Instituto Europeo de Bioinformática, hasta el momento, se han registrado 977 alelos para los 16 genes KIR. El gen más polimórfico es 3DL3 (164 alelos descritos) y los menos polimórficos son el KIR 2DS3 y 2DS1 (16 alelos registrados para cada uno). Para el KIR 2DL1 se han descrito 64 alelos, mientras que para KIR2DL2, KIR 2DL3 y KIR 2DS4 se han descrito 33, 59, 37 alelos, respectivamente ([www.ebi.ac.uk/ipd/kir/](http://www.ebi.ac.uk/ipd/kir/)). El polimorfismo de 2DL1 y 2DL2/3 (ambos receptores inhibidores para antígeno del leucocito humano C2 y antígeno del leucocito humano C1) contrasta con lo conservado que se mantiene KIR2DS1 (receptor activador para antígeno del leucocito humano C2) <sup>96</sup>.

En el contexto de la reproducción humana, el estudio de las diferentes combinaciones entre el antígeno del leucocito humano y KIR, se realiza excluyendo los genes *framework* y tomando en cuenta solamente aquellos KIR que interactúan con el antígeno del leucocito humano C, única molécula de antígeno del leucocito humano polimórfica que expresa el trofoblasto extravellocitario.

Siguiendo esta premisa, en el haplotipo A están presentes dos receptores inhibidores centroméricos (KIR2DL3 y 2DL1) y un 1 receptor activador telomérico (KIR2DS4). A su vez, en el haplotipo B se identifican dos receptores inhibidores centroméricos (KIR2DL2 y 2DL1) y un receptor activador telomérico (KIR 2DS1).

Aunque desde el punto de vista teórico la configuración de ambos haplotipos es similar, desde el punto de vista funcional se comportan de forma diferente. La expresión de los receptores KIR en la superficie de las células asesinas naturales deciduals, la afinidad por sus ligandos y las características de sus mecanismos de señalización intracelular son las principales variables que explican esta diferencia. Estas a su vez están predeterminadas por el contenido genético y condicionadas por el polimorfismo alélico (98). En este orden de ideas, el haplotipo A se caracteriza por un predominio de KIR inhibidores y el haplotipo B por un predominio de KIR activadores.

En las células asesinas naturales deciduals de individuos con haplotipo A, la unión del antígeno del leucocito humano C2 a KIR2DL1 produce una señal inhibitoria fuerte, que no puede ser contrarrestada por la estimulación de 2DS4 (único receptor activador presente en

este haplotipo). La estimulación de KIR2DS4, favorece la trogocitosis, mecanismo principal de la adquisición de antígeno del leucocito humano-G en la células asesinas naturales<sup>97</sup>. Sin embargo, en la población europea los alelos KIR2DS4 que se identifican con mayor frecuencia en la población (KIR2DS4\*003/004/006), se caracterizan por una delección de 22 pares de bases que introduce una mutación en su marco de lectura y sintetizan una proteína soluble con un solo dominio similar a inmunoglobulina intacto que no se une al antígeno del leucocito humano C (KIR2DS4del)<sup>79</sup>. La unión de antígeno del leucocito humano C1 con el KIR2DL3 también produce una señal inhibitoria sobre la célula asesina natural decidual. Sin embargo, esta es mucho más débil y hasta el momento no se ha considerado relevante.

Por el contrario, en las células asesinas naturales deciduales de individuos con haplotipo B, la unión del antígeno del leucocito humano C2 a KIR2DS1 produce una señal activadora fuerte que contrarresta el efecto de la inhibición mediada por KIR2DL1. De forma similar a lo que ocurre en el haplotipo A con KIR2DL3, la unión del antígeno del leucocito humano C1 a KIR2DL2 produce una señal inhibitoria débil sobre las células asesinas naturales deciduales<sup>55</sup>.

Otro aspecto importante que contribuye a la diferencia funcional entre estos dos haplotipos es el polimorfismo alélico. Aunque no todos los alelos KIR descritos se han secuenciado completamente, en general, los alelos KIR2DL1 que se segregan en los motivos Cen A producen una respuesta inhibitoria mayor y tienen mayor avidéz por el antígeno del leucocito humano C2 que los segregados en los motivos Cen B. Por el contrario, los alelos KIR2DL2/3 segregados en los motivos Cen A producen una respuesta inhibitoria menor y tienen menor avidéz por el antígeno del leucocito humano C1 que los segregados en los motivos Cen B<sup>96</sup>.

En la población europea, los alelos KIR2DL1 que se asocian con más frecuencia al haplotipo A son KIR2DL1\*003, \*002 y \*001 y pueden ser agrupados como KIR2DL1A. En el haplotipo B en cambio, KIR2DL1\*004 es mucho más frecuente y puede ser designado 2DL1B<sup>98</sup>. Este último tiene menor avidéz por el antígeno del leucocito humano C2 y produce una señal inhibitoria de menor intensidad que KIR2DL1\*003<sup>99</sup>.

En individuos portadores de ambos alelos (KIR2DL1A/B), se ha demostrado que la población de células asesinas naturales (de sangre periférica y deciduales) que expresa KIR2DL1A es significativamente mayor que la que expresa KIR2DL1B y que solo una pequeña población coexpresa ambos alelos. En las células asesinas naturales que expresan simultáneamente KIR2DL1A y KIR2DL1B, la respuesta inhibitoria es mayor que en las que expresan únicamente KIR2DL1B, pero menor que en las que expresan solo KIR2DL1A. Esto sugiere que la magnitud del efecto inhibitorio está relacionada con el número de copias de KIR2DL1A que estén presentes en el genotipo del individuo<sup>55</sup>. De esta manera, los portadores de dos motivos CenA tendrán dos copias de 2DL1A (la dosis génica máxima).

La capacidad efectora de la célula asesina natural depende del repertorio de receptores que expresa en su superficie. A diferencia de otras células del sistema inmunitario como los linfocitos T y B que son capaces de generar receptores clonotípicos mediante reordenamiento genético y de reconocer de forma específica gran variedad de antígenos, las células asesinas naturales ejercen su efecto citotóxico de forma directa, o mediada por anticuerpos en respuesta a una gran variedad de estímulos. Su respuesta rápida y relativamente inespecífica es fundamental en la respuesta antiviral y antitumoral temprana. Esta depende de un mecanismo estrechamente regulado que les sirve para adaptarse al organismo en el que se desarrollan y evita que su respuesta efectora sea autodestructiva<sup>100</sup>. Este control se logra mediante la expresión de una serie de receptores inhibidores (como los KIR) capaces de reconocer moléculas de antígeno del leucocito humano de clase I, que, al ser expresado por la totalidad de las células del organismo con excepción de los hematíes, permiten a la célula asesina natural reconocer “lo propio” de lo “no propio” (*self/nonself*).

Las células asesinas naturales adquieren este repertorio de receptores de forma estocástica, dependiendo del contenido genético, generándose múltiples subpoblaciones de células asesinas naturales con combinaciones diferentes de receptores (fenotipo) en el mismo individuo<sup>101</sup>. No obstante, este *pool* de receptores se va modelando a medida que estos interactúan con sus ligandos específicos (moléculas de antígeno del leucocito humano) en el resto del organismo. El proceso mediante el cual la célula asesina natural modela su repertorio definitivo de receptores y, por lo tanto, desarrolla su competencia funcional, se conoce como educación permitiéndole a la célula asesina natural adquirir su “licencia para matar”<sup>102</sup>.

En general, las células asesinas naturales que desarrollan mayor capacidad citotóxica se caracterizan por expresar receptores inhibidores potentes que limitan su capacidad autodestructiva, mientras que las células asesinas naturales que expresan inhibidores débiles, o con poca afinidad por su ligando, tienen una capacidad citotóxica menor. En consecuencia, los receptores inhibidores potentes son determinantes para la educación de las células asesinas naturales<sup>101</sup>.

Durante su diferenciación, las células asesinas naturales de sangre periférica expresan primero el receptor NKG2A (que como se ha mencionado ejerce un potente efecto inhibitorio sobre la célula asesina natural) y posteriormente los KIR<sup>101</sup>. Si los receptores KIR que expresa la célula encuentran su ligando específico (moléculas de antígeno del leucocito humano C constitutivas) y se produce una señal intracelular suficientemente intensa como para frenar la respuesta citotóxica, este receptor se conserva y la célula deja de expresar NKG2A. Adicionalmente, se ha observado que las células asesinas naturales expresan KIR2DL2, 2DL3 y 2DS2 antes que KIR2DL1 y 2DS1. Por lo tanto, la expresión de estos últimos en ausencia de NKG2A se ha considerado signo de diferenciación<sup>103,104</sup>.



En sangre periférica, el repertorio KIR de las células asesinas naturales está condicionado por el antígeno del leucocito humano C del individuo. Las células asesinas naturales endometriales, en cambio exhiben un repertorio único de receptores que es independiente del antígeno del leucocito humano C. Adicionalmente, mientras que un porcentaje similar de células asesinas naturales endometriales y células asesinas naturales de sangre periférica expresan KIR2L1/S1, el porcentaje de células asesinas naturales endometriales que expresa NKG2A, LILRB1, KIR2DL2/L3/S2, KIR2DL3 es significativamente mayor. La expresión de NKG2A en estas células pudiera favorecer el efecto inmunomodulador del antígeno del leucocito humano-E, que como se ha mencionado, parece cumplir un papel fundamental en etapas precoces del embarazo <sup>66</sup>. El repertorio de receptores presente en las células asesinas naturales endometriales sugiere que estas son células inmaduras que alcanzan su diferenciación final una vez que se ocurre el embarazo en presencia del antígeno del leucocito humano C embrionario.

En el estudio de la decidua entre las 8 y 12 semanas, obtenida de mujeres que acudieron a interrupción voluntaria, se ha observado que más de 90% de las células asesinas naturales deciduales expresa NKG2A. Sin embargo, la expresión de KIR en las células asesinas naturales deciduales es condicionada por el antígeno del leucocito humano C materno, no por el antígeno del leucocito humano C fetal. El porcentaje de células asesinas naturales deciduales KIR2DL1<sup>+</sup> en mujeres con al menos un epítipo C2 es significativamente menor que en mujeres C1/C1. Por el contrario, el porcentaje de células asesinas naturales deciduales KIR2DL3<sup>+</sup> es mayor en mujeres C1/X que en mujeres C2/C2 <sup>105</sup>.

El conocimiento del proceso de educación de las células asesinas naturales deciduales resulta fundamental para explicar cómo las diferentes combinaciones entre el antígeno del leucocito humano C fetal y el genotipo KIR materno pueden contribuir al desarrollo del embarazo.

En la evidencia obtenida hasta el momento, las mujeres KIR AA tienen mayor riesgo de desarrollar preeclampsia, crecimiento intrauterino retardado y aborto cuando se embarazan con fetos que expresan el epítipo C2. Este efecto parece ser especialmente importante cuando el epítipo C2 fetal es de origen paterno (cuando la madre es C1C1 o cuando el embrión es C2C2). Determinadas combinaciones entre los KIR y el antígeno del leucocito humano C que inhiben las células asesinas naturales deciduales pueden impedir una adecuada invasión trofoblástica y contribuir al desarrollo posterior de preeclampsia, el crecimiento intrauterino retardado o a la pérdida gestacional <sup>17,37</sup>. Estos mismos autores sugieren, en casos de mujer con KIR AA que se somete a reproducción asistida con donante de esperma o de ovocitos, seleccionar donante antígeno del leucocito humano C1/C1 para evitar en lo posible la preeclampsia <sup>55</sup>.

El resultado adverso en esta situación se atribuye a que la unión entre el antígeno del leucocito humano C2 del embrión, expresado en el trofoblasto extravelositario, y KIR2DL1 inhibe a las células asesinas

naturales deciduales disminuyendo la secreción de citoquinas proangiogénicas en el lecho placentario. La actividad deficiente de la célula asesina natural decidual se traduce en una invasión trofoblástica superficial y en una remodelación deficiente de las arterias espirales. Las arterias espirales defectuosas conducen la sangre materna de forma inadecuada al espacio intervelloso, alterando el desarrollo vellositario. Como consecuencia, la placenta libera una serie de mediadores químicos que son responsables de las alteraciones sistémicas características de la preeclampsia. Finalmente, la afectación masiva de las vellosidades coriales ocasiona insuficiencia placentaria comprometiéndolo el desarrollo fetal.

En mujeres con genotipo AB y BB, la presencia de KIR2DS1 disminuye el riesgo de complicaciones. En esta situación, la unión del antígeno del leucocito humano C2 fetal y KIR2DS1 activa las células asesinas naturales deciduales contrarrestando el efecto inhibitorio de KIR2DL1 <sup>106</sup>. En la población europea el alelo KIR2DL1 que se asocia con más frecuencia al CenB es KIR2DL1\*004. Según lo descrito con anterioridad, este alelo codifica un receptor que se expresa menos en la superficie celular, tiene menor afinidad por el antígeno del leucocito humano C2 y ejerce un efecto inhibitorio más débil que los alelos asociados a los motivos CenA (llamados en conjunto KIR2DL1A) <sup>98</sup>.

Recientemente, mediante el estudio fenotípico y genético de alta resolución, se ha demostrado que es específicamente KIR2DL1A el que se asocia al aumento de riesgo de preeclampsia. Además, en este estudio, el riesgo de preeclampsia estuvo en relación directa con la dosis génica de KIR2DL1A, siendo mayor en mujeres con dos alelos KIR2DL1A (CenAA) <sup>98</sup>.

En mujeres con genotipo BB, caracterizado por la ausencia de KIR2DL1A y por la presencia de dos alelos KIR2DS1, el antígeno del leucocito humano C2 activa la célula asesina natural decidual favoreciendo la implantación profunda y el desarrollo placentario. Se ha observado que en mujeres con genotipo KIRBB son más frecuentes los fetos de mayor peso y esto pudiera conducir a un aumento de complicaciones obstétricas durante el trabajo de parto <sup>106</sup>.

Sin la intervención médica oportuna, tanto la invasión superficial (que puede asociarse a aborto, preeclampsia y crecimiento intrauterino retardado), como la invasión profunda del trofoblasto extravelositario (que puede asociarse al incremento del peso fetal y posiblemente a acretismo placentario), se han relacionado al aumento de la morbilidad y mortalidad materna y perinatal. Asimismo, podría haber modulado la distribución poblacional del antígeno del leucocito humano C y KIR a través de la evolución <sup>107</sup>.

## Conclusiones

La implantación y el desarrollo placentario dependen de la comunicación entre el embrión y el sistema inmunitario materno en la interfase materno-fetal. La expresión selectiva de moléculas de antígeno del leucocito humano permite al trofoblasto extravelositario interactuar con diversos receptores que modulan la actividad de las células

asesinas naturales deciduals, reduciendo su citotoxicidad y favoreciendo la secreción de citoquinas proangiogénicas promotoras del desarrollo placentario. Del resultado de esta interacción depende la correcta remodelación de las arterias espirales del útero y la irrigación del espacio vellositario.

Las moléculas de antígeno del leucocito humano C y los genes KIR son altamente polimórficos. Sin embargo, han conservado la capacidad de reconocer estas moléculas a lo largo de la evolución. La interacción entre el antígeno del leucocito humano C embrionario y KIR se considera fundamental para la reproducción. El hecho de que KIR2DS1 sea uno de los más conservados evolutivamente refuerza esta idea. La unión al antígeno del leucocito humano C2 embrionario activa la célula asesina natural decidual, lo que favorece el desarrollo placentario, disminuye el riesgo de complicaciones obstétricas asociadas a la presencia de KIR2DL1A, principal receptor inhibidor.

El estudio de la interacción antígeno del leucocito humano C/KIR mediante técnicas de biología molecular y su incorporación a algoritmos diagnósticos y terapéuticos, pudiera permitir avances importantes en la prevención de las complicaciones del embarazo. De la misma manera, podría mejorar el resultado de las técnicas de reproducción asistida. Todos ellos son objetivos principales de la inmunoperinatología y de la inmunología de la reproducción.

## Notas

### Autoría

ERF: preparación del borrador original, revisión y edición, visualización. MFA: conceptualización, revisión y edición y visualización. NSIM: preparación del borrador original, revisión y edición, visualización y administración del proyecto. AO: metodología, preparación del borrador original, revisión y edición y visualización. IC: revisión y edición y visualización. MAH: conceptualización, metodología, validación, revisión y edición y visualización. SSR: conceptualización, metodología, validación, preparación del borrador original, revisión y edición, visualización, supervisión y administración del proyecto.

### Conflictos de intereses

Los autores refieren no tener conflictos de interés y haber completado el formulario del IMCJE. Además, declaran no tener relaciones financieras con organizaciones que podrían tener intereses en el artículo publicado y no tener otras relaciones o actividades que podrían influir sobre el artículo.

### Financiamiento

El proyecto ha recibido financiación del Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad en 2019 en la Acción Estratégica de Salud 2019-2020, con referencia PI19/01450. y está cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER)

### Consideraciones éticas

Debido a la naturaleza del estudio, no requirió de la evaluación de un comité de ética.

### Idioma de envío

Español.

## Referencias

1. Abalos E, Cuesta C, Carroli G, Qureshi Z, Widmer M, Vogel JP, et al. Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG*. 2014;121 Suppl: 14–24. | [CrossRef](#) |
2. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet*. 2006;367: 1066–1074. | [CrossRef](#) |
3. Tur-Torres MH, Garrido-Gimenez C, Alijotas-Reig J. Genetics of recurrent miscarriage and fetal loss. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017;42: 11–25. | [CrossRef](#) |
4. Vitez SF, Forman EJ, Williams Z. Preimplantation genetic diagnosis in early pregnancy loss ☆. *Semin Perinatol*. 2019;43:116-20. | [CrossRef](#) |
5. Hiby SE, Walker JJ, O’Shaughnessy KM, Redman CWG, Carrington M, Trowsdale J, et al. Combinations of Maternal KIR and Fetal antígeno del leucocito humano-C Genes Influence the Risk of Preeclampsia and Reproductive Success. *J Exp Med*. 2004;200:957-965. | [CrossRef](#) |
6. Hong Y, Wang X, Lu P, Song Y, Lin Q. Killer immunoglobulin-like receptor repertoire on uterine natural killer cell subsets in women with recurrent spontaneous abortions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;140:218-223. | [CrossRef](#) |
7. Colucci F. The role of KIR and HLA interactions in pregnancy complications. *Immunogenetics*. 2017;69:557-565. | [CrossRef](#) |
8. Moffett A, Hiby SE, Sharkey AM. The role of the maternal immune system in the regulation of human birthweight. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 2015;370. | [CrossRef](#) |
9. Alessandru D, Garrido N, Vicario JL, Barrio A, Aparicio P, Requena A, 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*. 2014;29: 2637-2643. | [CrossRef](#) |
10. Morin SJ, Treff NR, Tao X, Scott RT, Franasiak JM, Juneau CR, et al. Combination of uterine natural killer cell immunoglobulin receptor haplotype and trophoblastic HLA-C ligand influences the risk of pregnancy loss: a retrospective cohort analysis of direct embryo genotyping data from euploid transfers. *Fertil Steril*. 2017;107: 677-683.e2. | [CrossRef](#) |
11. Liu S, Diao L, Huang C, Li Y, Zeng Y, Kwak-Kim JYH. The role of decidual immune cells on human pregnancy. *J Reprod Immunol*. 2017;124: 44-53. | [CrossRef](#) |
12. Male V, Hughes T, Mcclory S, Colucci F, Michael A. Immature NK cells , capable of producing interleukin-22 , are present in human uterine mucosa. *J Immunol*. 2013;185: 3913-3918. | [CrossRef](#) |
13. Santoni A, Carlino C, Stabile H, Gismondi A. Mechanisms underlying recruitment and accumulation of decidual NK cells in uterus during pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2008;59: 417-424. | [CrossRef](#) |
14. Svensson J, Jenmalm MC, Matussek A, Geffers R, Berg G, Ernerudh J. Macrophages at the Fetal-Maternal Interface Express Markers of Alternative Activation and Are Induced by M-CSF and IL-10. *J Immunol*. 2011;187: 3671-3682. | [CrossRef](#) |
15. Vacca P, Cantoni C, Vitale M, Prato C, Canegallo F, Fenoglio D, et al. Crosstalk between decidual NK and CD14+ myelomonocytic cells results in induction of Tregs and immunosuppression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107:11918-11923. | [CrossRef](#) |

16. Jiang X, Du M-R, Li M, Wang H. Three macrophage subsets are identified in the uterus during early human pregnancy. *Cell Mol Immunol*. 2018;15: 027-1037. | [CrossRef](#) |
17. Moffett A, Colucci F. Uterine NK cells: Active regulators at the maternal-fetal interface. *J Clin Invest*. 2014;124: 872-1879. | [CrossRef](#) |
18. Zhang Y, Kwak-Kim J, Huang D, Hu L, Liao A. Cyclic Changes and Relationship between Peripheral and Endometrial NK Cells from Women with Repeated Failure after Artificial Insemination by Donor Sperm. *Am J Reprod Immunol*. 2014;71:44-54. | [CrossRef](#) |
19. Kitaya K, Nakayama T, Okubo T, Kuroboshi H, Fushiki S, Honjo H. Expression of macrophage inflammatory protein-1 $\beta$  in human endometrium: Its role in endometrial recruitment of natural killer cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88: 809-1814. | [CrossRef](#) |
20. Drake PM, Gunn MD, Charo IF, Tsou CL, Zhou Y, Huang L, et al. Human placental cytotrophoblasts attract monocytes and CD56bright natural killer cells via the actions of monocyte inflammatory protein 1 $\alpha$ . *J Exp Med*. 2001;193:1199-1212. | [CrossRef](#) |
21. Hanna J, Wald O, Goldman-Wohl D, Prus D, Markel G, Gazit R, et al. CXCL12 expression by invasive trophoblasts induces the specific migration of CD16- human natural killer cells. *Blood*. 2003;102:1569-1577. | [CrossRef](#) |
22. Vacca P, Moretta L, Moretta A, Mingari MC. Origin, phenotype and function of human natural killer cells in pregnancy. *Trends Immunol*. 2011;32:517-523. | [CrossRef](#) |
23. Manaster I, Mandelboim O. The Unique Properties of Human NK Cells in the Uterine Mucosa. *Placenta*. 2008;29: 60-66. | [CrossRef](#) |
24. Freud AG, Mundy-Bosse BL, Yu J, Caligiuri MA. The Broad Spectrum of Human Natural Killer Cell Diversity. *Immunity*. 2017;47:820-833. | [CrossRef](#) |
25. Hanna J, Goldman-Wohl D, Hamani Y, Avraham I, Greenfield C, Natanson-Yaron S, et al. Decidual NK cells regulate key developmental processes at the human fetal-maternal interface. *Nat Med*. 2006;12: 1065-1074. | [CrossRef](#) |
26. Lash GE, Otun HA, Innes BA, Kirkley M, De Oliveira L, Searle RF, et al. Interferon- $\gamma$  inhibits extravillous trophoblast cell invasion by a mechanism that involves both changes in apoptosis and protease levels. *FASEB J*. 2006;20:2512-2518. | [CrossRef](#) |
27. Bauer S, Pollheimer J, Hartmann J, Husslein P, Aplin JD, Knöfler M. Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Inhibits Trophoblast Migration through Elevation of Plasminogen Activator Inhibitor-1 in First-Trimester Villous Explant Cultures. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89: 812-822. | [CrossRef](#) |
28. Salleh N, Giribabu N. Leukemia inhibitory factor: Roles in embryo implantation and in nonhormonal contraception. *Sci World J*. 2014;2014. | [CrossRef](#) |
29. King A, Wooding P, Gardner L, Loke YW. Immunology: Expression of perforin, granzyme A and TIA-1 by human uterine CD56+ NK cells implies they are activated and capable of effector functions. *Hum Reprod*. 1993;8: 2061-2067. | [CrossRef](#) |
30. Chen P, Li C, Lang S, Zhu G, Reheman A, Spring CM, et al. Animal model of fetal and neonatal immune thrombocytopenia: Role of neonatal Fc receptor in the pathogenesis and therapy. *Blood*. 2010;116: 3660-3668. | [CrossRef](#) |
31. Althaus J, Weir EG, Askin F, Kickler TS, Blakemore K. Chronic villitis in untreated neonatal alloimmune thrombocytopenia: An etiology for severe early intrauterine growth restriction and the effect of intravenous immunoglobulin therapy. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193:1100-1104. | [CrossRef](#) |
32. Yougbare I, Lang S, Yang H, Chen P, Zhao X, Tai WS, et al. Maternal anti-platelet  $\beta 3$  integrins impair angiogenesis and cause intracranial hemorrhage. *J Clin Invest*. 2015;125:1545-1556. | [CrossRef](#) |
33. Santoso S, Wihadmadyatami H, Bakchoul T, Werth S, Al-Fakhri N, Bein G, et al. Anti-endothelial  $\alpha v \beta 3$  antibodies are a major cause of intracranial bleeding in fetal-neonatal alloimmune thrombocytopenia HHS Public Access. *Arter Thromb Vasc Biol*. 2016;36:1517-1524. | [CrossRef](#) |
34. Yougbare I, Zdravic D, Ni H. Angiogenesis and bleeding disorders in FNAIT. *Oncotarget*. 2015;6. | [CrossRef](#) |
35. Li C, Piran S, Chen P, Lang S, Zarpellon A, Jin JW, et al. The maternal immune response to fetal platelet GPIIb/IIIa causes frequent miscarriage in mice that can be prevented by intravenous immunoglobulin G and anti-FcRn therapies. *J Clin Invest*. 2011;121:4537-4547. | [CrossRef](#) |
36. Burton GJ, Woods AW, Jauniaux E, Kingdom JCP. Rheological and Physiological Consequences of Conversion of the Maternal Spiral Arteries for Uteroplacental Blood Flow during Human Pregnancy. 2009;30:473-482. | [CrossRef](#) |
37. Xiong S, Sharkey AM, Kennedy PR, Gardner L, Farrell LE, Chazara O, et al. Maternal uterine NK cell-activating receptor KIR2DS1 enhances placentation. *J Clin Invest*. 2013;123:4264-4272. | [CrossRef](#) |
38. Moffett A, Loke C. Immunology of placentation in eutherian mammals. *Nat Rev Immunol*. 2006;6:584-594. | [CrossRef](#) |
39. Ball E, Bulmer JN, Ayis S, Lyall F, Robson SC. Late sporadic miscarriage is associated with abnormalities in spiral artery transformation and trophoblast invasion. *J Pathol*. 2006;208:535-42. | [CrossRef](#) |
40. Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by preeclampsia and by small-for-gestational age infants. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 1986;93: 1049-1059. | [CrossRef](#) |
41. Kim YM, Bujold E, Chaiworapongsa T, Gomez R, Yoon BH, Thaler HT, et al. Failure of physiologic transformation of the spiral arteries in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189: 063-1069. | [CrossRef](#) |
42. Kim YM, Chaiworapongsa T, Gomez R, Bujold E, Yoon BH, Rotmensch S, et al. Failure of physiologic transformation of the spiral arteries in the placental bed in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187: 1137-42. | [CrossRef](#) |
43. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyse L, Romero R. The "great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204: 193-201. | [CrossRef](#) |
44. Lee CL, Veerbeek JHW, Rana TK, van Rijn BB, Burton GJ, Yung HW. Role of Endoplasmic Reticulum Stress in Proinflammatory Cytokine-Mediated Inhibition of Trophoblast Invasion in Placenta-Related Complications of Pregnancy. *Am J Pathol*. 2019;189: 467-478. | [CrossRef](#) |
45. Jacob A. Development of the Placenta and Fetus. Second Edi. A Comprehensive Textbook of Midwifery. Second Edi. Elsevier Ltd.; 2008:75-75. | [CrossRef](#) |
46. Pijnenborg R, Vercruyse L, Hanssens M. The Uterine Spiral Arteries In Human Pregnancy: Facts and Controversies. *Placenta*. 2006;27: 939-958. | [CrossRef](#) |
47. Burton GJ, Jauniaux E, Charnock-Jones DS. The influence of the intrauterine environment on human placental development. *Int J Dev Biol*. 2010;54:303-311. | [CrossRef](#) |
48. Cartwright JE, Whitley GSJ. Strategies for investigating the maternal-fetal interface in the first trimester of pregnancy: What can we learn about pathology? *Placenta*. 2017;60:145-149. | [CrossRef](#) |

49. Brosens JJ, Pijnenborg R, Brosens IA. The myometrial junctional zone spiral arteries in normal and abnormal pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187:1416-1423. | [CrossRef](#) |
50. Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, Daskalakis G, Papantoniou N, Mesogitis S, et al. Screening for preeclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11-14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29:135-140. | [CrossRef](#) |
51. Rana S, Lemoine E, Granger J, Karumanchi SA. Preeclampsia. Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res.* 2019;124:1094-1112. | [CrossRef](#) |
52. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Moertl M, Zeisler H, et al. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206:58.e1-58.e8. | [CrossRef](#) |
53. Chaiworapongsa T, Romero R, Savasan ZA, Kusanovic JP, Ogge G, Soto E, et al. Maternal plasma concentrations of angiogenic/anti-angiogenic factors are of prognostic value in patients presenting to the obstetrical triage area with the suspicion of preeclampsia. *J Matern Neonatal Med.* 2011;24:1187-1207. | [CrossRef](#) |
54. Chaiworapongsa T, Romero R, Korzeniewski SJ, Cortez JM, Pappas A, Tarca AL, et al. Plasma concentrations of angiogenic/anti-angiogenic factors have prognostic value in women presenting with suspected preeclampsia to the obstetrical triage area: A prospective study. *J Matern Neonatal Med.* 2014;27: 132-144. | [CrossRef](#) |
55. Moffett A, Chazara O, Colucci F, Johnson MH. Variation of maternal KIR and fetal HLA-C genes in reproductive failure: too early for clinical intervention. *Reprod Biomed Online.* 2016;33: 763-769. | [CrossRef](#) |
56. Faulk WP, Temple A. Distribution of  $\beta 2$  microglobulin and HLA in chorionic villi of human placentae. *Nature.* 1976;262: 799-802. doi: | [CrossRef](#) |
57. Sunderland CA, Naiem M, Mason DY, Redman CWG, Stirrat GM. The expression of major histocompatibility antigens by human chorionic villi. *J Reprod Immunol.* 1981;3:323-331. | [CrossRef](#) |
58. Apps R, Murphy SP, Fernando R, Gardner L, Ahad T, Moffett A. 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. *Immunology.* 2009;127:26-39. | [CrossRef](#) |
59. Wallace AE, Fraser R, Cartwright JE. Extravillous trophoblast and decidual natural killer cells: A remodelling partnership. *Hum Reprod Update.* 2012;18:458-471. | [CrossRef](#) |
60. Hackmon R, Pinnaduwege L, Zhang J, Lye SJ, Geraghty DE, Dunk CE. Definitive class I human leukocyte antigen expression in gestational placentation: HLA-F, HLA-E, HLA-C, and HLA-G in extravillous trophoblast invasion on placentation, pregnancy, and parturition. *Am J Reprod Immunol.* 2017;77: 1-11. | [CrossRef](#) |
61. Tersigni C, Redman CW, Dragovic R, Tannetta D, Scambia G, Di Simone N, et al. HLA-DR is aberrantly expressed at fetomaternal interface in preeclampsia. *J Reprod Immunol.* 2018;129: 48-52. | [CrossRef](#) |
62. Athanassakis I, Aifantis Y, Makrygiannakis A, Koumantakis E, Vassiliadis S. Placental Tissue From Human Miscarriages Expresses Class II HLA-DR Antigens. *Am J Reprod Immunol.* 1995;34:281-287. | [CrossRef](#) |
63. Labarrere CA, Page Faulk W. Mhc class II reactivity of human villous trophoblast in chronic inflammation of unestablished etiology. *Transplantation.* 1990;50: 812-816. | [CrossRef](#) |
64. Labarrere CA, Faulk WP. Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) and HLA-DR Antigens Are Expressed on Endovascular Cytotrophoblasts in Abnormal Pregnancies. *Am J Reprod Immunol.* 1995;33:47-53. | [CrossRef](#) |
65. Parham P. MHC class I molecules and KIRS in human history, health and survival. *Nat Rev Immunol.* 2005;5: 201-214. | [CrossRef](#) |
66. Feysaerts D, Kuret T, Van Cranenbroek B, Van Der Zeeuw-Hingrez S, Van Der Heijden OWH, Van Der Meer A, et al. Endometrial natural killer (NK) cells reveal a tissue-specific receptor repertoire. *Hum Reprod.* 2018;33: 441-451. | [CrossRef](#) |
67. El Costa H, Casemayou A, Aguerre-Girr M, Rabot M, Berrebi A, Parant O, et al. Critical and Differential Roles of NKp46- and NKp30-Activating Receptors Expressed by Uterine NK Cells in Early Pregnancy. *J Immunol.* 2014;181: 3009-3017. | [CrossRef](#) |
68. Apps R, Gardner L, Sharkey AM, Holmes N, Moffett A. A homodimeric complex of HLA-G on normal trophoblast cells modulates antigen-presenting cells via LILRB1. *Eur J Immunol.* 2007;37: 1924-1937. | [CrossRef](#) |
69. Rajagopalan S, Long EO. A human histocompatibility leukocyte antigen (HLA)-G-specific receptor expressed on all natural killer cells. *J Exp Med.* 1999;189:1093-1099. | [CrossRef](#) |
70. Li C, Houser BL, Nicotra ML, Strominger JL. HLA-G homodimer-induced cytokine secretion through HLA-G receptors on human decidual macrophages and natural killer cells. *Proc Natl Acad Sci.* 2009;106:5767-5772. | [CrossRef](#) |
71. Tilburgs T, Crespo AC, van der Zwan A, Rybalov B, Raj T, Stranger B, et al. Human HLA-G+ extravillous trophoblasts: Immune-activating cells that interact with decidual leukocytes. *Proc Natl Acad Sci.* 2015;112:7219-7224. | [CrossRef](#) |
72. Tilburgs T, Evans JH, Crespo AC, Strominger JL. The HLA-G cycle provides for both NK tolerance and immunity at the maternal-fetal interface. *Proc Natl Acad Sci.* 2015;112:13312-13317. | [CrossRef](#) |
73. Lee CQE, Gardner L, Turco M, Zhao N, Murray MJ, Coleman N, et al. What Is Trophoblast? A Combination of Criteria Define Human First-Trimester Trophoblast. *Stem Cell Reports.* 2016;6:257-272. | [CrossRef](#) |
74. Gómez-Lozano N, de Pablo R, Puente S, Vilches C. Recognition of HLA-G by the NK cell receptor KIR2DL4 is not essential for human reproduction. *Eur J Immunol.* 2003;33: 639-644. | [CrossRef](#) |
75. Moffett A, Chazara O, Colucci F. Maternal allo-recognition of the fetus. *Fertil Steril.* 2017;107:1269-1272. | [CrossRef](#) |
76. Guethlein LA, Norman PJ, Hilton HG, Parham P. Co-evolution of MHC class I and variable NK cell receptors in placental mammals. *Immunol Rev.* 2015;267:259-282. | [CrossRef](#) |
77. Apps R, Gardner L, Hiby SE, Sharkey AM, Moffett A. Conformation of human leukocyte antigen-C molecules at the surface of human trophoblast cells. *Immunology.* 2008;124:322-328. | [CrossRef](#) |
78. Mandelboim O, Reyburn HT, Valés-Gómez M, Pazmany L, Colonna M, Borsellino G, et al. Protection from lysis by natural killer cells of group 1 and 2 specificity is mediated by residue 80 in human histocompatibility leukocyte antigen C alleles and also occurs with empty major histocompatibility complex molecules. *J Exp Med.* 1996;184:913-922. | [CrossRef](#) |
79. Kennedy PR, Chazara O, Gardner L, Ivarsson MA, Farrell LE, Xiong S, et al. Activating KIR2DS4 Is Expressed by Uterine NK Cells and Contributes to Successful Pregnancy. *J Immunol.* 2016;197:4292-4300. | [CrossRef](#) |



80. Nakimuli A, Chazara O, Hiby SE, Farrell L, Tukwasibwe S, Jayaraman J, et al. A KIR B centromeric region present in Africans but not Europeans protects pregnant women from preeclampsia. *Proc Natl Acad Sci*. 2015;112:845-850. | [CrossRef](#) |
81. Crespo AC, Strominger JL, Tilburgs T. Expression of KIR2DS1 by decidual natural killer cells increases their ability to control placental HCMV infection. *Proc Natl Acad Sci*. 2016;113:15072-15077. | [CrossRef](#) |
82. Castellana B, Perdu S, Kim Y, Chan K, Atif J, Marziali M, et al. Maternal obesity alters uterine NK activity through a functional KIR2DL1/S1 imbalance. *Immunol Cell Biol*. 2018;96:805-819. | [CrossRef](#) |
83. Stewart CA, Laugier-Anfossi F, Vély F, Saulquin X, Riedmuller J, Tisserant A, et al. Recognition of peptide-MHC class I complexes by activating killer immunoglobulin-like receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:13224-13229. | [CrossRef](#) |
84. Kaur G, Gras S, Mobbs JJ, Vivian JP, Cortes A, Barber T, et al. Structural and regulatory diversity shape HLA-C protein expression levels. *Nat Commun*. 2017;8. | [CrossRef](#) |
85. Apps R, Qi Y, Carlson JM, Chen H, Gao X, Thomas R, et al. Influence of HLA-C expression level on HIV control. *Science* (80- ). 2013;340:87-91.
86. Kulkarni S, Qi Y, O'hUigin C, Pereyra F, Ramsuran V, McLaren P, et al. Genetic interplay between HLA-C and MIR148A in HIV control and Crohn disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110:20705-20710. | [CrossRef](#) |
87. Petersdorf EW, Gooley TA, Malkki M, Bacigalupo AP, Cesbron A, Du Toit E, et al. HLA-C expression levels define permissible mismatches in hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2014;124:3996-4003. | [CrossRef](#) |
88. Garcia CA, Robinson J, Madrigal JA. Natural Killer cell receptors: Functional Roles. *Inmunología*. 2003;22:190-202. | [CrossRef](#) |
89. Vilches C, Parham P. KIR :Diverse , Rapidly Evolving Receptors of Innate and Adaptive Immunity. 2002. | [CrossRef](#) |
90. Rajagopalan S, Long EO. KIR2DL4 (CD158d):An activation receptor for HLA-G. *Front Immunol*. 2012;3:1-6. | [CrossRef](#) |
91. Pyo CW, Guethlein LA, Vu Q, Wang R, Abi-Rached L, Norman PJ, et al. Different patterns of evolution in the centromeric and telomeric regions of group A and B haplotypes of the human killer cell immunoglobulina-like receptor locus. *PLoS One*. 2010;5. | [CrossRef](#) |
92. Gómez-Lozano N, Estefanía E, Williams F, Halfpenny I, Middleton D, Solís R, et al. The silent KIR3DP1 gene (CD158c) is transcribed and might encode a secreted receptor in a minority of humans, in whom the KIR3DP1, KIR2DL4 and KIR3DL1/KIR3DS1 genes are duplicated. *Eur J Immunol*. 2005;35:16-24. | [CrossRef](#) |
93. Marsh SGE, Parham P, Dupont B, Geraghty DE, Trowsdale J, Middleton D, et al. Killer-cell Immunoglobulin-like Receptor (KIR) Nomenclature Report, 2002. *Immunogenetics*. 2003;55:220-6. | [CrossRef](#) |
94. Heidenreich S, Kröger N. Reduction of relapse after unrelated donor stem cell transplantation by KIR-Based graft selection. *Front Immunol*. 2017;8. | [CrossRef](#) |
95. Faridi RM, Das V, Tripathi G, Talwar S, Parveen F, Agrawal S. Influence of activating and inhibitory killer immunoglobulin-like receptors on predisposition to recurrent miscarriages. *Hum Reprod*. 2009;24:1758-1764. | [CrossRef](#) |
96. Hilton HG, Guethlein LA, Goyos A, Nemat-Gorgani N, Bushnell DA, Norman PJ, et al. Polymorphic HLA-C receptors balance the functional characteristics of KIR haplotypes. *J Immunol*. 2015;195:3160-3170. | [CrossRef](#) |
97. Pesce S, Carlomagno S, Moretta A, Sivori S, Marcenaro E. Uptake of CCR7 by KIR2DS4+ NK cells is induced upon recognition of certain HLA-C alleles. *J Immunol Res*. 2015;2015. | [CrossRef](#) |
98. Huhn O, Chazara O, Ivarsson MA, Retière C, Venkatesan TC, Norman PJ, et al. High-Resolution Genetic and Phenotypic Analysis of KIR2DL1 Alleles and Their Association with Pre-Eclampsia. *J Immunol*. 2018;201:2593-2601. | [CrossRef](#) |
99. Bari R, Bell T, Leung WH, Vong QP, Chan WK, Das Gupta N, et al. Significant functional heterogeneity among KIR2DL1 alleles and a pivotal role of arginine245. *Blood*. 2009;114:5182-5190. | [CrossRef](#) |
100. Kim S. Licensing of natural killer cells by host major histocompatibility complex class I molecules. *Nature*. 2005;436:709-713. | [CrossRef](#) |
101. Yawata M, Yawata N, Draghi M, Partheniou F, Little AM, Parham P. MHC class I specific inhibitory receptors and their ligands structure diverse human NK-cell repertoires toward a balance of missing self-response. *Blood*. 2008;112:2369-2380. | [CrossRef](#) |
102. He Y, Tian Z. NK cell education via nonclassical MHC and non-MHC ligands. *Cell Mol Immunol*. 2017;14:321-330. | [CrossRef](#) |
103. Fischer JC, Ottinger H, Ferencik S, Srihar M, Punzel M, Beelen DW, et al. Relevance of C1 and C2 Epitopes for Hemopoietic Stem Cell Transplantation:Role for Sequential Acquisition of HLA-C-Specific Inhibitory Killer immunoglobulina-Like Receptor. *J Immunol*. 2007;178:3918-3923. doi | [CrossRef](#) |
104. Schönberg K, Srihar M, Enczmann J, Fischer JC, Uhrberg M. Analyses of HLA-C-specific KIR repertoires in donors with group a and B haplotypes suggest a ligand-instructed model of NK cell receptor acquisition. *Blood*. 2011;117:98-107. | [CrossRef](#) |
105. Sharkey AM, Xiong S, Kennedy PR, Gardner L, Farrell LE, Chazara O, et al. Tissue-Specific Education of Decidual NK Cells. *J Immunol*. 2015;195:3026-3032. | [CrossRef](#) |
106. Hiby S, Apps R, Sharkey A, Farrell L, Gardner L, Mulder A, et al. Maternal activating KIRs protect against human reproductive failure mediated by fetal HLA-C2. *J Clin Invest* <http://www.jci.org>. 2010;120:4102-4110. | [CrossRef](#) |
107. Colucci F, Kieckbusch J. Maternal uterine natural killer cells nurture fetal growth:In medio stat virtus. *Trends Mol Med*. 2015;21:60-67. | [CrossRef](#) |

**Correspondencia a**  
Avenida Coronel Portillo 376, San Isidro  
Lima, Perú



Esta obra está bajo una licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional.