

ARTICULO DE REVISION

INMUNOLOGIA DE LA IMPLANTACION

Univ. Noelia Urteaga Mamani*
Univ. Wilde Challapa Licio**

*Auxiliar de Docencia Titular de Embriología y Genética Gestión 2004-2005 - UMSA
Auxiliar de Investigación del Instituto de Investigación de Salud y Desarrollo 2006 - UMSA

**Auxiliar de Docencia Titular de Embriología y Genética Gestión 2003-2004 - UMSA
Auxiliar de Docencia Asistente de Embriología y Genética - Facultad de Odontología 2005 - UMSA
Auxiliar de Docencia Titular de Histología Gestión 2005-2006 - UMSA
Director del Comité de Difusión 2006 SCEM - UMSA

Asesora: Dra. Jacqueline Cortez G

Docente Capitulo de Inmunología-Cátedra de Medicina II
Docente Investigadora del Instituto de Genética-UMSA

RESUMEN

Todo el proceso de la implantación del embrión en el tejido materno, ocurre gracias a un equilibrio entre factores reguladores, moduladores y células inmunológicas maternas, esta armonía tan necesaria favorecerá el desarrollo normal de la gestación. Este proceso se desarrolla por mecanismos protectores por supresión de células inmunológicas, protección conferida principalmente por el HLA-G (Placenta) que impide un ataque o destrucción a cuerpo extraño, confiriéndole a la placenta la denominación de Órgano Privilegiado en la inmunológica materna.

Palabras Clave: Implantación, citocinas, placenta, HLA-G.

SUMMARY

The whole process of the installation of the embryo in the maternal fabric, happens thanks to a balance among factors regulators, modulators and maternal immunologic cells, this harmony so necessary will favor the normal development of the gestation. This process is developed by protective mechanisms by suppression of immunologic cells, protection conferred mainly by the HLA-G (Placenta) that impedes an attack or destruction to strange body, conferring to the placenta the denomination of Privileged Organ in the immunologic one maternal.

Key Words: Installation, citocinas, placenta, HLA-G.

Nada más interesante en la condición humana que la respuesta adecuada a cada pregunta, nada mas profundo y complejo que la respuesta inmunológica al ataque de los agresores externos; agresores que se ven limitados en su acción gracias a la organización impecable de un gran número de mecanismos de defensa heterogéneos, y aquellos mecanismos altamente evolucionados e integrados, dotados de especificidad y de memoria, frente a agentes reconocidos por el cuerpo como no propios, así como de su neutralización y degradación.



INTRODUCCION

El proceso de implantación en tejido materno por el embrión (producto en desarrollo) se ha determinado como un injerto alogénico que genera respuestas de rechazo y aceptación basados en mecanismos celulares y químicos ya que desde el punto de vista genético la madre y el embrión nunca son idénticos, debido a que el embrión hereda un grupo de genes polimórficos diferentes del padre y de la madre. Por este motivo surge la interrogante de porque no se induce una respuesta nociva por parte de las células inmunes maternas hacia los tejidos del producto en desarrollo, confiriendo a la unidad materno-infantil (placenta) la categoría de "Tejido inmunoprivilegiado".⁽¹⁾

Es necesario entender la participación de los diversos elementos celulares y moleculares que están involucrados en este proceso de invasión embrionaria y aceptación por el tejido materno.

PLACENTA COMO ÓRGANO INMUNOPRIVILEGIADO

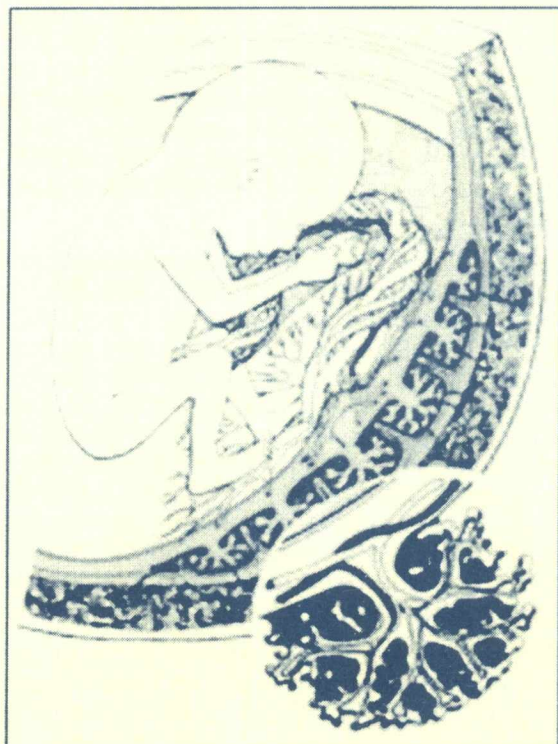


Fig. 1 Vellosidades Coriales. (12)

La placenta provee un micro -ambiente inmunológico único, donde existe un estado de tolerancia mutua entre dos tejidos antígenicamente diferentes. Para entender la inmunología de la implantación se requiere conocer la estructura placentaria y los tipos celulares que allí se encuentran. El primero comprende el árbol veloso el cual es bañado por la sangre materna en el espacio intervelloso y el segundo comprende la subpoblación celular del trofoblasto invasor. Para mantener la tolerancia al embrión, el trofoblasto expresa HLA I no clásicas que le permiten a la placenta ser un órgano "inmunoprivilegiado" ya que la hace resistente a la lisis de linfocitos citotóxicos.

Se ha propuesto que el trofoblasto modula la función inmune materna protegiendo al embrión por medio de dos mecanismos:

1. Ausencia de antígenos estimuladores, que no proporcionan identidad inmunológica y por lo tanto no pueden generar rechazo al injerto.
2. La activación de procesos metabólicos a través de la secreción de "factores inmunomoduladores", como citoquinas y factores de crecimiento: CSF, G-CSF, GM-CSF, TNF alfa, INF gama. Se ha observado que citoquinas como la IL-3 y factores de crecimiento como el M-CSF y GM-CSF amplifican el crecimiento placentario, el trofoblasto también expresa FcRIII, en el primer trimestre, estos FcR se observan tanto en sincitiotrofoblasto como en citotrofoblasto y en la unión de ellos; en la segunda mitad del embarazo, estos receptores sólo se expresan en el sincitiotrofoblasto posiblemente para el transporte placentario de IgG⁽⁵⁾.

COMPARTIMENTOS CELULARES CORIÓNICOS

Para entender la inmunología de la implantación debemos recordar algunos conceptos sobre la estructura de la placenta y sus tipos celulares Fig. 1.

1.- Citotrofoblasto (CTB): Compuesto por cuatro subtipos de células: células de anclaje que conforman columnas entre la placenta y la decidua; citotrofoblasto extraveloso que se ubica en el tejido uterino materno y que asegura la perfusión de la placenta, y por

último el trofoblasto coriónico que participa en la conformación de la membrana amniocorial.

2.- Sincitiotrofoblasto: derivado de la fusión de algunas de las anteriores células y que rodea el compartimiento embrionario ofreciendo una barrera metabólica bidireccional y una barrera inmunológica a los efectores celulares maternos. ⁽⁶⁾

3.- Decidua: Es el tejido derivado de la madre con diversas funciones biológicas, nutritivas, estructurales, e inmunológicas. La decidua tal como el epitelio estromal del timo o medula ósea es un sitio de inmigración, desarrollo y funcionamiento de un grupo de linfocitos: Natural Killer (NK), Células Dendríticas (CD); que funcionan como células presentadoras de antígeno (CPA) HLA DQA1+, cuando existe compatibilidad de esta molécula entre la madre y el embrión, se produce una respuesta autoinmune dentro de la placenta, y tanto la madre como el embrión sufren produciéndose la pérdida de éste.

En humanos, a diferencia de las otras especies, el proceso de decidualización comienza en la fase lútea media del ciclo menstrual con aumento de las células estromales formando un envoltorio alrededor de las arterias espirales y aumento de las células NK; la decidualización involucra elementos de la mucosa, células estromales, leucocitos, glándulas y matriz extracelular. Las arterias espirales también están involucradas en el proceso de decidualización, ya que estas presentan engrosamiento de la media y aumento de las células endoteliales, pero los cambios fisiológicos verdaderos como necrosis y el reemplazo con material fibrinoide solo ocurre en presencia de trofoblasto intersticial y sobre todo de trofoblasto endovascular, el cual es el responsable de reemplazar las células endoteliales en estas arterias transformadas.

CÉLULAS TROFOBLÁSTICAS, NK Y LAK

Las células trofoblásticas son resistentes a la lisis por los linfocitos T y las células NK, pero no a las células NK transformadas por ciertas citoquinas a células asesinas activadas por linfoquina (LAK). Las citoquinas que activan NK a LAK (embriotóxicas) son IL1, IL2, THF. La IL3, GM-CSF y factor beta de transformación de crecimiento (TGF-2) cuya fuente son células NK deciduales que

expresan CD56+, CD16; previenen la activación a LAK. Al ser activadas por IL2, las células deciduales expresan CD56+ CD16+ y son tóxicas a las células trofoblásticas.

Las células endometriales y las células linfoides [que corresponden a células asesinas naturales (NK) 70%, macrófagos 20% y células T supresoras 10%] se comunican con las células trofoblásticas por medio de citoquinas (alrededor de 54, facilitadoras e inhibitorias del crecimiento trofoblástico) y proteínas de superficie celular. Las células T tienen un sistema de reconocimiento muy específico del tejido no propio o extraño.

Las células NK tienen un sistema de reconocimiento de espectro más amplio: son citolíticas contra las células blanco diferentes de los HLA clásicos. Reconocen lo que falta o la ausencia de lo propio. El HLAG proveería el perfil HLA necesario para proteger a trofoblasto de ser lisado por las células NK.

CÉLULAS TROFOBLÁSTICAS Y HLA G

Se sabe que existe inmunosupresión sistémica durante el embarazo, porque disminuye la actividad de las células NK y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo. Los factores inmunosupresivos potenciales incluyen progesterona, glipocroteína 2a asociada al embarazo, alfafetoproteína, TGF(4) y citoquinas tipo 2 de células T de ayuda.

Las células trofoblásticas no expresan los antígenos leucocíticos humanos clásicos (HLA A, B moléculas clase I a o HLA-D, moléculas clase II), de manera que no son reconocidas como extrañas por las células maternas. Sin embargo, las células trofoblásticas que invaden el útero expresan un locus no clásico HLAG (moléculas clase Ib) y segregan una forma truncada sHLA-G, lo que protegería al trofoblasto contra las células NK maternas, proporcionando un perfil HLA que hace que el trofoblasto sea considerado "propio".

El gen HLAG tiene una organización intrón/exón idéntica a la de los genes clase Ia (HLA A, B y C) y el producto proteína HLAG tiene una secuencia 86% idéntica a la secuencia clase I.

La producción de HLA-G es parte integral de la diferenciación del citotrofoblasto durante

directo con los tejidos maternos expresa HLA-G. El embrión también está rodeado por células (amniocitos) que expresan HLA-G y líquido que contiene HLA-G. Las células trofoblásticas necesitan expresar características invasivas sólo transitoriamente, pero deben evitar consistentemente la vigilancia inmune materna. ^(5,8)

IMPLANTACIÓN ENDOMETRIAL.

Toda la implantación es un periodo en el tiempo y probablemente un espacio establecido por factores endocrinos, paracrinicos y autocrinos en el endometrio, que favorecen el establecimiento del embrión dentro de la fisiología de la madre.

En la zona de implantación se ha logrado identificar dos poblaciones de células supresoras, a las que se les atribuye relación directa en el proceso de transformación del trofoblasto en un ambiente adecuado para el bienestar del embrión:

1. Célula supresora productora de prostaglandina E2 (PgE2): El mecanismo de acción en la producción de prostaglandina E2 consiste en disminuir la expresión de la interleucina -2 (IL-2) en las células CD4, lo que condiciona un bloqueo para la adecuada iniciación y expresión de la respuesta inmune citotóxica.

2. Células supresoras antígeno no específicas: Se ha podido determinar la existencia de un grupo de células caracterizadas por ser no específicas para antígenos y por no estar restringidas para el sistema HLA. Asimismo se ha observado que su presencia es significativa en los embarazos normales y que no se encuentran en pacientes con abortos. ⁽²⁾

La interacción entre el embrión y el epitelio endometrial tiene cuatro fases que incluyen:

1.- Aposición: Periodo inicial de aproximación del embrión al endometrio durante se secretan quimiocinas (sustancias de comunicación de las células) por parte del epitelio endometrial y de las células inmunológicas endometriales que dirigen la quimiotaxis (movimiento dirigido por químicos) de actores celulares para asegurar un micro ambiente propicio para la implantación del embrión.

2.- Adhesión celular: En la cual participan moléculas de adhesión que permiten a las

células unirse entre sí y con el sustrato. Las más conocidas son las caderinas, las inmunoglobulinas, las selectinas y las integrinas. Las caderinas y las selectinas son glicoproteínas de membrana de unión célula a célula, dependientes de calcio.

Las inmunoglobulinas también permiten la unión célula a célula, pero son calcio independientes. Las integrinas regulan principalmente (más no exclusivamente) las interacciones célula sustrato dependientes de calcio.

Los oligosacáridos, y especialmente los glicosaminoglicanos (GAG), estarían involucrados en la adhesión del blastocisto humano, que se uniría a la integrina $\alpha 5 \beta 1$ y hay evidencia de que cadherina E (molécula de adhesión de la célula epitelial) y la integrina $\alpha 5 \beta 1$ estarían involucradas en la adhesividad trofoblastocélula epitelial.

Las integrinas son transductores que señalan la naturaleza del ambiente extracelular al interior de la célula. La señal es luego traducida en sucesos que permiten a la célula cambiar de forma, migrar, adherirse a otras matrices y liberar proteasas. Las integrinas se aglomeran en áreas focales en la membrana celular, se fosforila la quinasa FAK 125 (quinasa de adherencia focal) y posiblemente se induce la transcripción del gen. A su vez, se modifica el micro ambiente de la célula, al cual se readapta alterando su repertorio de integrinas. Al estimularse la adhesión de una célula, se reduce su potencial invasivo.

El trofoblasto, y especialmente las células del CTB, también expresan integrinas. Las CTB modulan su repertorio de integrinas durante la invasión del endometrio. El CTB veloso consiste en células troncales inmóviles que descansan en una membrana basal vellosa, y que expresan integrina $\alpha 6 \beta 4$ (receptora de laminina) en forma agrupada hacia la membrana basal. Cuando estas células dejan el árbol veloso para formar columnas celulares de CTB, aún expresan integrina $\alpha 6 \beta 4$, pero de manera no agrupada. La delocalización de $\alpha 6 \beta 4$ probablemente permite al CTB volverse móvil e iniciar la invasión del endometrio.

El CTB localizado más profundamente en el endometrio decidualizado pierde su capacidad de expresar integrina $\alpha 6 \beta 4$, pero

expresa la integrina $\alpha 5 \beta 1$ el mayor receptor de fibronectina (glucoproteína de adhesión celular). El CTB que ha invadido los vasos endometriales expresan otra integrina, la $\alpha 5 \beta 1$, un receptor de colágeno. El CTB inicial, que expresa integrina $\alpha 5 \beta 6$, segrega más gelatinasa y menos fibronectina que la $\alpha 5 \beta 5$. Pero, ambas integrinas segregan cantidades similares de hCG.^(2,3)

3. Ruptura de la barrera epitelial: Proceso apoptótico (muerte celular programada) del epitelio endometrial inducido por el embrión, abriéndose camino a través del epitelio para llegar a la siguiente fase.

4.- Período de Invasión estromal: A cargo de las células trofoblásticas, este proceso no se debe a presión pasiva por crecimiento, sino a un proceso bioquímico activo. Una célula es invasiva en virtud de su habilidad de segregar proteasas tal como ocurre con el CTB. En la invasión actúan proteasas, catépsinas y metaloproteinasas, que permiten al CTB penetrar al estroma endometrial. La invasión trofoblástica y la permisividad endometrial son los principales determinantes del resultado de la implantación.

Diversas enzimas están comprometidas en el proceso de invasión, pero sólo las metaloproteinasas de la matriz (MPM) tienen la capacidad de digerir los diferentes colágenos que constituyen el elemento inmediato a las células.

Las MPM forman una familia de 12 enzimas homólogas que estructuralmente tienen un átomo de Zn^{++} en su dominio activo. Son segregadas como enzimas inactivas (zimógenos) y su activación acontece por proteólisis. La actividad local está bajo el control de los inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMP1 y TIMP2).

Se clasifica a las metaloproteinasas en:

- **Gelatinasas**, que son A y B (gelatinasas 72 kDa y 92 kDa o MMP2 y MMP9), encargadas de digerir el colágeno tipo IV (membrana basal) y el colágeno desnaturalizado (gelatina).
- **Colagenasas**, con 3 proteasas: colagenasa intersticial (MMP1 o colagenasa1), colagenasa de neutrófilo (MMP8) y colagenasa3 (MMP13).

Digieren colágeno tipos I, II, III, VII y X, esto es, el colágeno de la matriz extracelular del intersticio.

- **Estromelisin**, con MMP3, (estromelisin 1, matrilisina, estromelisin 2 y 3): digieren colágeno tipo IV, V, VII, laminina, fibronectina, proteoglicanos y gelatina.
- **Metaloproteinasas de membrana (MTMMP)**, con MMP: tienen sustrato por MMP2 y permiten la activación de MMP2 en la superficie celular del frente invasor.

Como indicadores de la expresión de las metaloproteinasas, el trofoblasto humano muestra proteínas y mRNA MMP. El CTB del inicio del embarazo es más invasivo que a término. Los embriones humanos de 8 células ya producen MMPs.⁽⁴⁾

CITOCINAS UNA FORMA DE DIÁLOGO MATERNO EMBRIONARIO DE LA REACCIÓN INMUNITARIA

Papel de las citoquinas y factores de crecimiento

Las citoquinas son péptidos o glicoproteínas regulatorias que pueden ser producidas por prácticamente toda célula nucleada, con efectos regulatorios pleiotrópicos sobre las células hematopoyéticas y otras. A diferencia de las hormonas, las citoquinas generalmente actúan como señales intercelulares (paracrin) y/o intracelulares sobre el tejido local, y solo ocasionalmente se secretan en la circulación para actuar como mediadores endocrinos. El endometrio humano es un sitio de producción y acción de las citoquinas y el embrión es capaz de comunicarse con el endometrio utilizando el mismo idioma citoquinareceptor.

El factor inhibidor de leucemia (LIF) se expresa en el endometrio durante todo el ciclo menstrual, especialmente en su fracción epitelial. Los oocitos humanos y los embriones preimplantación tienen ambos componentes del receptor de LIF, LIFR α y gp130 mRNAs, con posible respuesta del blastocisto al estímulo de LIF durante la implantación. Luego de la implantación, disminuyen en el embrión, pero aumentan en la decidua y el LIF mRNA en la placenta del primer trimestre. Es decir, el LIF tiene rol regulador en el desarrollo de la interfase

fetomaterna. El LIF está disminuido en el endometrio de mujeres infértiles en comparación con las mujeres fértiles, entre los días LH +7 y LH +12.⁽⁸⁾

El sistema interleuquina-1 (IL1) parece ser segregado en su totalidad (IL 1•5f, IL-1•5f/IL1^{ra}) por el embrión humano, en respuesta a un factor endometrial aún no conocido. El blastocisto humano aumenta la subunidad •5f3 del epitelio endometrial debido a la unión y activación del IL1•5f + IL1•5f al IL1r tl del epitelio endometrial. Ello permite al blastocisto adherirse a las células epiteliales endometriales.

La familia del factor de crecimiento epidermal (EGF) incluye al EGF, el factor que transforma el crecimiento •5f y •5f (TGF•5f y TGF•5f), la anfirregulina, el EGF que une a heparán (HBEGF), la betacelulina, eprirregulina y los factores de diferenciación herregulinas/neu. En el endometrio humano, el estradiol aumenta el EGF RNAm y la EGF inmunorreactiva. La EGF puede modular el sistema activador de plasminógeno/plasmina en coordinación con la progesterona, lo que podría estar involucrado en la invasión del embrión. Los esteroides no tienen efecto regulatorio sobre la expresión de LIF mARN. Altas dosis de progesterona y estradiol disminuyen ligeramente su producción, con diferencias entre las especies animales. La IL1b el factor de crecimiento TNFa derivado de plaqueta (FGDF), el EGF y el TGFa son potentes inductores de expresión de LIF en las células estromales del endometrio, dependiendo de la dosis y del tiempo, mientras que la IFN•5f inhibe la expresión de LIF inducida por estas citoquinas.^(9, 10)

Los factores estimulantes de colonias 1 (CSF1) o factores estimulantes de colonias de macrófagos son un grupo de glicoproteínas regulatorias que estimulan la proliferación y diferenciación de la línea fagocítica mononuclear. El CSF mARN aumenta en el endometrio secretor y alcanza su pico en el primer trimestre del embarazo. Existe expresión de CSF1 mARN en las células deciduales cultivadas, en las células trofoblásticas del primer trimestre y en las células mesenquimales villosas del segundo y tercer trimestre¹⁵. La mayor expresión se encuentra en el sincitiotrofoblasto, más que en el citotrofoblasto. En la placenta a término la expresión de CSF1R mARN se restringe al sincitiotrofoblasto y las células de

Hofbauer. Es decir, los CSF1 estimulan el crecimiento placentario y la síntesis de lactógeno placentario y hGG2.

Los factores de crecimiento similares a insulina (IGF) I y II se expresan durante las fases proliferativa y secretoria del endometrio respectivamente. La IGFBPI proveería un mecanismo fisiológico que limita la iatogénesis inducida por IGFBPII que es un factor de control de invasión trofoblástica. Las endotelinas y el factor de crecimiento de fibroblasto (FGF) inducen la angiogénesis endometrial, con rol en la invasión del trofoblasto.^(9, 10, 11, 12, 13, 14)

PROTEÍNAS INMUNOMODULADORAS

TJ 6: Importante inmunomodulador en la inducción de la tolerancia al embarazo. Normalmente se expresa en el útero pero su expresión es mucho mayor en los nódulos linfoides deciduales que drenan al útero durante el embarazo.

Varias proteínas suprimen la producción de FNT en monocitos humanos.

- Espermina: Está presente en alta concentración en el amnios. Regula respuestas inmunológicas inhibiendo la producción de FNT y otras citoquinas inflamatorias por células monocucleares.
- Fetuina: Glicoproteína plasmática fetal. Se requiere para la inhibición de FNT por la espermina. Factor Temprano de embarazo: EPF: Factor de bajo peso molecular derivado de embriones preimplantados. Aparece 48 horas después de la fertilización y tiene funciones inmunosupresoras y desaparece cuando el óvulo fertilizado está muerto o abortado. Parece ser un sensible marcador que refleja la supervivencia del embrión.^(5, 14)

DISCUSIÓN:

Las investigaciones y conocimientos recientes con respecto a la función, expresión de HLA-G por la placenta y la participación de moduladores, moléculas que antes ni se imaginaba de su participación en el proceso de la implantación hoy nos dan una visión mayor de la importancia y la armonía que existe entre la madre y el futuro niño en desarrollo, armonía que podría verse afectada por la alteración de la expresión de estos elementos y conducir a un aborto.

Finalmente, es importante el investigar más sobre la participación del HLA-G desde el punto de vista relacionando con un papel posible de HLA-G en el trasplante de órganos

y en enfermedades inflamatorias o auto inmunes que beneficiarían hoy en día a muchos pacientes que padecen de estos males.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Rabinovich, INMUNOPATOLOGIA: NUEVAS FRONTERAS DE LA MEDICINA: UN NEXO ENTRE LA INVESTIGACION BIOMÉDICA Y LA PRACTICA CLINICA. 1º EDICIÓN Buenos Aires: Medica panamericana, 2004. Pags. 351-375.
2. TORRES C. CONTRIBUCIONES ESPECIALES Inmunología del embarazo Ginecología y Obstetricia - Vol. 43 Nº 2, PERU Agosto 1997 Citado en URL:
3. Pacheco J; Inmunología de la implantación; Revista Ginecol Obstet. (Perú) 1999; 45 (1):14-22
4. Iglesias R., Melitza; INMUNOLOGIA DE LA REPRODUCCIÓN; Revista Clínica y Ciencia vol. 1 Nº 4, Abril 2002
5. Alan E. Beer M.D. Joanne Y. H. Kwak-Kim M. D, Jeannette Cubillos; INMUNOLOGÍA DEL EMBARAZO NORMAL; "CECOLFES". Bogotá, Colombia. Citado en URL:
6. T.W. SADLER. Lagman Embriología Medica con orientación medica. 8º Edición. Buenos Aires-Argentina: Editorial Panamericana; 2001
7. López N. J A; PROGRAMA DE INMUNOLOGIA EN MEDICINA REPRODUCTIVA citado en URL:
8. Stites D.P., Terr A.I., Parslow T.G.; Inmunologia Basica y Clinica; 9ª Edición el Manual Moderno, 1998. Pags.: 741-756.
9. Ana María Segura Rosero, MD., Inmunología de la gestación Revista de la Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología Volumen 11. Número 4, Diciembre 2002; Citado en URL:
10. Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas, Enero-Febrero 1997, Volúmen 6, Número 1 Disponible en URL:
11. I.L. Sargent , Does 'soluble' HLA-G really exist? Another twist to the tale ; Human Reproduction Update 2006 12(3):209-232; doi:10.1093/humupd/dmi048 published online on November 9, 2005 disponible en URL:
12. G. Sher^{1,2,4}, L. Keskinetepe², J. Batzofin², J. Fisch², B. Acacio², P. Ahlering² and M. Ginsburg³, Influence of early ICSI-derived embryo sHLA-G expression on pregnancy and implantation rates: a prospective study ; Human Reproduction 2005 20(5):1359-1363; doi:10.1093/humrep/deh758 published online on March 3, 2005 Disponible en URL:
13. Yuan Q. Yao, David H. Barlow and Ian L. Sargent, Differential Expression of Alternatively Spliced Transcripts of HLA-G in Human Preimplantation Embryos and Inner Cell Masses The Journal of Immunology, 2005, 175: 8379-8385. Copyright © 2005 by Disponible en URL:
14. Thomas Vauvert F. Hviid HLA-G in human reproduction: aspects of genetics, function and pregnancy complications Human Reproduction Update 2006 12(3):209-232; doi:10.1093/humupd/dmi048 published online on November 9, 2005 disponible en URL: