



Artículo de revisión

Papel de la proteína HLA-G en la inducción de tolerancia central materna

Capellino, Augusto E.; Figueroa, María V.; Merino, Luis A.

RESUMEN

Resumen: La HLA-G es una proteína codificada por genes de clase I no clásicos del Complejo Mayor de Histocompatibilidad Humano (MHC) HLA-G, una molécula de clase I de HLA no clásica. Ésta se encuentra principalmente en el trofoblasto y genera, entre éste y la decidua, la interfaz materno-fetal, en la cual los efectores de la inmunidad materna, tanto innata como adquirida, no atacan al embrión a pesar de poseer aloantígenos paternos que son extraños al organismo de la madre. Este papel en la inducción de tolerancia central materna queda en evidencia en aquellas situaciones donde el embarazo fracasa, principalmente por abortos recurrentes, por la ausencia o deficiencia de esta proteína.

Palabras clave: HLA-G, tolerancia central, interfaz materno-fetal, inmunidad materna.

Abstract: HLA-G is a protein encoded by non-classical class I genes of the Major Human Histocompatibility Complex (MHC) HLA-G, a non-classical HLA class I molecule. This is found mainly in the trophoblast and generates, between it and the decidua, the maternal-fetal interface, in which the effectors of maternal immunity, both innate and acquired, do not attack the embryo despite having foreign paternal antigens to the mother's organism. This role in the induction of central maternal tolerance is evident in those situations where pregnancy fails, mainly due to recurrent miscarriages, due to the absence or deficiency of this protein.

Key words: HLA-G, central tolerance, maternal-fetal interface, maternal immunity.

Resumo: HLA-G é uma proteína codificada por genes não clássicos de classe I do Complexo Principal de Histocompatibilidade Humana (MHC) HLA-G, uma molécula HLA de classe I não clássica. Encontra-se principalmente no trofoblasto e gera, entre ele e a decidua, a interface materno-fetal, na qual os efetores da imunidade materna, tanto inata quanto adquirida, não atacam o embrião apesar de possuírem antígenos paternos estranhos ao organismo da mãe. . Esse papel na indução da tolerância central materna fica evidente nas situações de falha da gestação, principalmente por abortos recorrentes, pela ausência ou deficiência dessa proteína.

Palavras-chave: HLA-G, tolerância central, interface materno-fetal, imunidade materna.

INTRODUCCIÓN

El sistema HLA (human leukocyte antigens) constituye el complejo mayor de histocompatibilidad humano (MHC), el cual define la compatibilidad entre tejidos y es resultado de un conjunto de genes que codifican proteínas, cuyos productos se expresan en la superficie de varias células. Estas moléculas, que son glicoproteínas, se denominan antígenos de histocompatibilidad.

Los genes del MHC se ubican en el brazo corto del cromosoma 6. Estos genes se clasifican en 2 grandes grupos: los genes de clase I del MHC, HLA-A, HLA-B y HLA-C, que sintetizan las moléculas de clase I del MHC, encargadas de presentar los antígenos peptídicos a los linfocitos T CD8+ y los genes de clase II del MHC son HLA-DP, HLA-DQ y HLA-DR, que sintetizan las moléculas de clase II del MHC cuya función es presentar los antígenos peptídicos a los linfocitos T CD4+.

Dentro de la clase I del MHC existe otro grupo de genes que codifican moléculas conocidas como moléculas HLA clase I no clásicas como HLA-C, HLA-E y HLA-G (1).

El objetivo de este trabajo es caracterizar a la proteína HLA-G, describir los mecanismos por los cuales la proteína HLA-G induce tolerancia central durante el embarazo y describir su importancia clínica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión de la bibliografía disponible sobre la proteína HLA-G y su papel en la inmunidad en los buscadores y bases de datos Scielo, PubMed, TripDataBase y Google Académico, en el período comprendido entre el mes de agosto y noviembre del año 2020, en el idioma español e



inglés. Se utilizó como estrategia de búsqueda: “HLA-G and immunity”, “HLA-G and central tolerance”. Se seleccionaron un total de 12 artículos científicos.

Criterios de selección de la bibliografía o estudios

Se incluyeron los trabajos de los últimos 15 años que traten de la proteína HLA-G en relación a su función como inductor de tolerancia central materna, estructura, mecanismo de acción e importancia clínica.

RESULTADOS

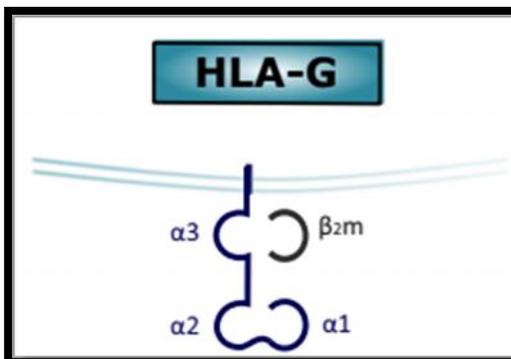
Históricamente, el feto se considera un semi-aloinjerto ya que expresa genes tanto de la madre como del padre y los **aloinjertos** son *tejidos, células u órganos trasplantados entre individuos genéticamente diferentes de la misma especie* (2). En el embarazo, el sistema inmune de la madre debe desempeñar un papel dual; por un lado, el sistema inmunológico materno debe estar activo y alerta para proteger tanto a la madre como al feto de los patógenos, mientras que por otro lado debe estar reprimido o regulado de manera que se tolere la presencia del feto semi-alogénico, a pesar de expresar aloantígenos paternos. Los animales placentarios, incluidos los humanos, han resuelto este dilema creando un entorno inmunológico localizado y específico dentro de la interfaz entre la madre y el feto (3). ¿Por qué no somos rechazados inmunológicamente por nuestras madres? Porque la interfase materno-fetal es un sitio de tolerancia activa hacia el embrión. Entendemos por **Tolerancia Inmunológica** a *la falta de respuesta frente a un antígeno, ya sea propio o extraño, inducida por el contacto previo con dicho antígeno* (4).

El contacto principal entre la madre y el feto es la placenta. En esta interfaz, la vellosidad placentaria que consta de las células sincitiotrofoblásticas de origen fetal están bañadas en sangre, y las células del citotrofoblasto extravellosos invaden y forman columnas en la decidua materna y reemplazan células endoteliales de las arterias espirales. El desarrollo de la placenta depende críticamente de la capacidad de las células del trofoblasto invasor para interactuar con las células del sistema inmunológico materno para inducir tolerancia y evitar la eliminación (3).

Las HLA-G se caracterizan por su polimorfismo mínimo (9 alelos), por su distribución restringida a ciertos tejidos (5), y por sus características biológicas que llevan a tolerancia inmunológica. Existen siete isoformas, 4 de membrana (HLA-G1 a G4) y 3 formas solubles (G5 a G7), todas se producen por empalme alternativo (*alternative splicing*) del transcripto primario de HLA-G (4). La expresión en el trofoblasto de la HLA-G es esencial para la tolerancia inmune materno-fetal y la placentación exitosa (6) (7) (8).

La molécula de HLA-G tiene una estructura clásica de molécula HLA de clase I con 3 dominios: $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$, asociados covalentemente con la β microglobulina. Las moléculas HLA G interactúan con la molécula CD8 (12) (Figura 1).

Figura 1. Representación esquemática de una proteína HLA-G (3).



MECANISMOS

Se han descrito varios mecanismos (9) que protegen al trofoblasto extraveloso (*extravillous trophoblast; EVT*) invasor del rechazo de los leucocitos maternos. El EVT evade la vigilancia inmunitaria materna al tiempo que induce la tolerancia inmunitaria al expresar un conjunto único de moléculas MHC (Figura 2) (10).

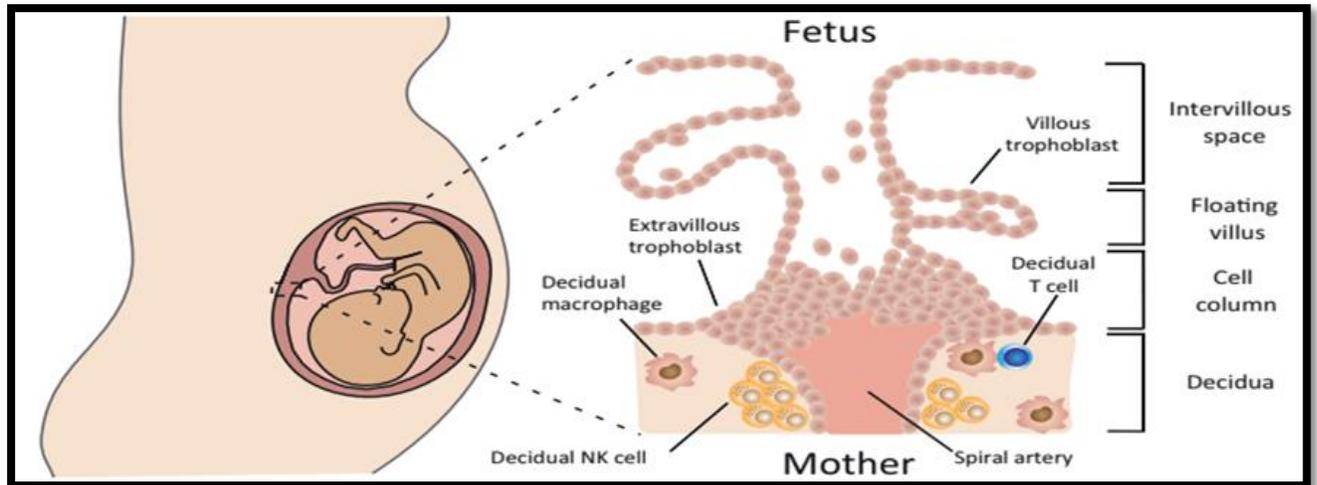


Figura 2. Anatomía y composición celular de la interfaz materno-fetal humana. La placenta humana tiene una capa externa compuesta de EVT HLA-G + y vellosidades flotantes que contienen trofoblastos vellosos (villous trophoblast; VT) MHC-negativos. Los EVT se forman en las columnas de células (cell column) e invaden la decidua, mediando la unión placentaria del feto. Es importante destacar que la EVT reemplaza progresivamente las células endoteliales en las paredes de las arterias espirales uterinas, aumentando su calibre. Este proceso, que asegura el flujo sanguíneo adecuado al espacio interveloso para nutrir al feto, requiere la presencia de células NK deciduales (decidual NK cell), los leucocitos más numerosos en la interfaz materno-fetal. Además, se cree que las células NK controlan infecciones en la placenta. Los macrófagos deciduales (decidual macrophage), el segundo tipo de célula inmunitaria más abundante en la decidua, también juegan un papel importante en la remodelación tisular durante la implantación, y presenta antígenos proteicos y lipídicos a las células T deciduales (10).

Entre éstos mecanismos podemos mencionar:

(A) **Inhibición directa de células NK.** La HLA-G es un ligando inhibitorio bien establecido de células NK, que actúa a través de KIR2DL4, un receptor ampliamente expresado en subconjuntos de células NK (11).

(B) **Reprogramación de células NK a través de señalización endosómica.** Tras la interacción con KIR2DL4 residente en endosomas tempranos, HLA-G (Figura 3B; en su forma soluble) induce la secreción de citocinas y factores de crecimiento característicos de NK decidual [dNK] y necesarios para la remodelación exitosa de la interfaz materno-fetal, como IL-6 e IL-8 (10).

(C) **Trogocitosis.** Consiste en la *transferencia de proteínas de membrana entre células*. La adquisición de HLA-G a través de la transferencia de membrana intercelular (Figura 3C; flecha curva inferior) ocurre en la mayoría de dNK. La participación de KIR2DL4 u otros receptores HLA-G en este proceso, sin embargo, sigue sin estar claro. Las moléculas de HLA-G adquiridas son luego reclutadas por endosomas que contienen KIR2DL4 (Figura 3C; flecha curva superior), lo que desencadena eventos de señalización aguas abajo (10).

(D) **Modulación de macrófagos.** Al unirse a ILT2 e ILT4 (Figura 3D; no se muestra en la imagen), HLA-G induce la secreción de citocinas necesarias para remodelación exitosa de la interfaz materno-fetal por macrófagos deciduales (12) (14) (10).

(E, F) **Inhibición directa de células T.** Una fracción de células T CD4 + y CD8 + también expresan ILT2 de superficie, que suprime la proliferación de células T al interactuar con HLA-G. Además, la trogocitosis de HLA-G por células T les confiere un fenotipo supresor y la activación de células CD8+ está bajo control supresor por el sistema Fas/FasL (Figura 3E,F; no se muestra). La identificación de células T restringidas por HLA-G sigue siendo difícil de alcanzar (12) (13).

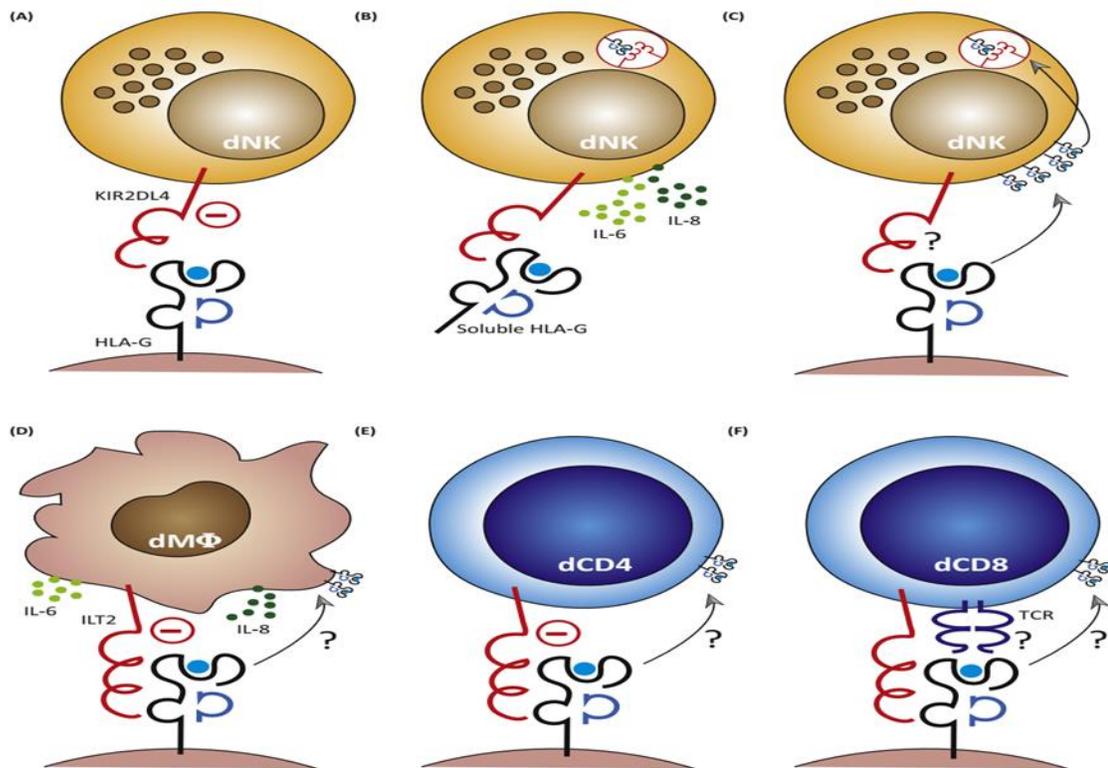


Figura 3. Mecanismos de acción de la HLA-G. dNK, célula asesina natural decidual; dMΦ, macrófago decidual; dCD4, linfocito T CD4 + decidual; dCD8, linfocito T CD8 + decidual. (10).

Importancia clínica

A pesar de que no es el objetivo de éste trabajo abordar patologías, no podemos dejar de mencionar que se le ha asignado un papel a la HLA-G en un número creciente de patologías diferentes, incluido el cáncer, la infección por virus, la autoinmunidad y en los trasplantes de órganos, el papel de la HLA-G se ha estudiado más ampliamente en relación con el embarazo (3).

Algunos investigadores han observado patrones de expresión de HLA-G aberrantes o disminuidos, en el aborto espontáneo, fallo de la implantación de la fertilización in vitro (FIV) y la pre-eclampsia (11). Entre el 30 y 50% de los embriones implantados son abortados espontáneamente antes de la 14ª semana de gestación y un 60 a 70% de los abortos espontáneos no puede explicarse por defectos



congénitos o por infecciones sino que se deberían a una falta de tolerancia hacia los antígenos embrionarios (4).

Se han detectado isoformas del HLA-G en biopsias obtenidas de melanomas primarios y metastásicos y se ha demostrado que el HLA-G inhibe la citólisis de las NK in vitro en las líneas celulares de melanoma. La HLA-G podría favorecer el escape a la inmunovigilancia de las células tumorales (12).

Discusión

La HLA-G es una proteína de gran importancia en la fisiología y en la fisiopatología del desarrollo embriológico y de la inmunología materno-fetal, ya que de ella depende el éxito de la implantación del blastocisto y lograr un embarazo a término.

La presencia de esta proteína y su papel en la inducción de la tolerancia central materna respalda la existencia del paciente fetal como otro ser humano diferente a la madre.

Finalmente, se reconoce que, al ser un tema de reciente investigación y relevancia clínica, son necesarias más investigaciones para dilucidar sus posibles aplicaciones terapéuticas en la obstetricia, la inmunología y en la oncología, entre otras áreas.

Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Luis A. Merino por su colaboración y cuidadosa revisión de éste trabajo.

Bibliografía

1. Abbas Abul K, Lichtman Andrew H, Pillai S. *Moléculas del complejo principal de histocompatibilidad y presentación del antígeno a los linfocitos T*. En: Abbas Abul K, Lichtman Andrew H, Pillai S, editores. Inmunología celular y molecular, 8^{va} edición. Barcelona, Elsevier, 2015, p. 107-136.
2. Descriptores en Ciencias de la Salud: DeCS [Internet]. ed. 2017. Sao Paulo (SP): BIREME / OPS / OMS. 2017 [actualizado 2017 May 18; citado 2020 Ago 13]. Disponible en: <http://decs2020.bvsalud.org/cgi-bin/wxis1660.exe/decserver/>
3. Persson G. July 2017, posting date. HLA class IB in pregnancy and pregnancy-related disorders. Immunogenetics 2017; 69: 581-595. Online: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00251-017-0988-4>
4. Barañao RI. Inmunología del embarazo. Investigación Clínica 2011; 52: 175-194. Online: http://www.scielo.org/ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332011000200008
5. Torres AML. Sistema Inmune y embarazo: características generales en mujeres sanas y en pacientes con enfermedades reumáticas. Revista Cubana de Reumatología 2013; 15: 75-82. Online: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962013000200006
6. Mandó C. Maternal and fetal HLA-G 14 bp gene polymorphism in pregnancy-induced hypertension, preeclampsia, intrauterine growth restricted and normal pregnancies. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine 2015; 29: 1509-1514. Online: <https://www.tandfonline.com/doi/citedby/10.3109/14767058.2015.1052398?scroll=top&needAccess=true>
7. Ding DC. Characterization of HLA-G and Related Immunosuppressive Effects in Human Umbilical Cord Stroma-Derived Stem Cells. Cell Transplantation 2016; 25: 217-228. Online: https://journals.sagepub.com/doi/10.3727/096368915X688182?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed&
8. Eskicioğlu F. The association of HLA-G and immune markers in recurrent miscarriages. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine 2015; 29: 3056-3060. Online: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/14767058.2015.1114085?journalCode=ijmf20>



9. Vázquez-Rodríguez S. Mecanismos de tolerancia inmunológica en el embarazo. *Perinatol Reprod Hum.* 2011; 25: 39-45. Online: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=31027>
- 10 Ferreira L. HLA-G: At the Interface of Maternal-Fetal Tolerance. *CellPress* 2017; 38: 272-286. Online: [https://www.cell.com/trends/immunology/fulltext/S1471-4906\(17\)30023-6?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1471490617300236%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/trends/immunology/fulltext/S1471-4906(17)30023-6?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1471490617300236%3Fshowall%3Dtrue)
- 11 Barrios LM. Antígenos de histocompatibilidad HLA-G y embarazo. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia* 2010; 26: 1-11. Online: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892010000100001
- 12 Valdés MA. HLA-G: ¿molécula inductora de inmunotolerancia? *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Medicina Transfusional* 2009; 25: 8-17. Online: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892009000200002
- 13 Arias ME. Avances en Inmunidad Gestacional. *International Journal of Morphology* 2010; 28: 713-718. Online: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95022010000300009
- 14 Persson G. A role for both HLA-F and HLA-G in reproduction and during pregnancy? *Human Immunology* 2019; 81: 127-133. Online: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0198885919306627?via%3Dihub>

Datos de autor

Título:

Papel de la proteína HLA-G en la inducción de tolerancia central materna

Autores:

Capellino, Augusto E.*;

Figueroa, María V.;

Merino, Luis A.

Asesor: Merino, Luis A.

Tipo de publicación: Artículo de revisión

*Estudiante de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste (UNNE) Facultad de Medicina

Contacto: General Paz 2894 (3400)-(379) 4773921-augusto_capellino@hotmail.com