

Inmunología y embarazo.

Immunology and pregnancy.

Lina Martha Pérez Espinosa(1), Diana Martín Ross (2), Roberto Álvarez García (3), Marianela Alberro Fernández(1), Hilda Torres Alcalá (4) Lourdes Álvarez López (1), José Carlos Solas Hermida. (5).

RESUMEN

Se presenta una revisión Bibliografica sobre algunas consideraciones generales del proceso de implantación embrionaria en la especie humana regulado por múltiples factores. Se destacan los factores inmunológicos que permiten la ocupación o no de un embarazo , aspectos de gran interés para comprender algunas de las causas de los procesos de infertilidad por el médico general básica.

Palabras claves: INMUNOLOGIA, REPRODUCCIÓN, EMBARAZO, INFERTILIDAD, ESTERILIDAD

1. Dr. Especialista de II grado en Embriología, Profesor asistente.
2. Dr. Especialista de II grado en Embriología, Profesor Titular.
3. Dr. Especialista de I grado en Inmunología.
4. Dr. Especialista de I grado en Histología, Profesor Asistente.
5. Dr. Especialista de I grado en Medicina Interna. Profesor Instructor.

INTRODUCCIÓN

La gestación fue definida por el obstetra H. Vignes como un tercer estado entre la salud y la enfermedad: el estado gravidico, caracterizado por profundas modificaciones que afectan al organismo femenino tanto en lo estructural como en lo funcional, donde la esfera psíquica también muestra alteraciones en este sentido (1) .

Si el embarazo transcurre exitosamente y se logra la obtención de un bebé saludable la pareja disfruta de un bienestar, no siempre sucede así ya que en ocasiones no se logra la concepción del mismo o se pierde.

Estudios recientes demuestran que el 75% de los embarazos se pierden por causas naturales ante las 20 semanas de gestación . (2).

Puede parecer que la incidencia de abortos espontáneos es demasiada elevada, pero no lo es. La mayoría (aproximadamente del 50-60%) de los abortos ocurren en los primeros días o semanas de embarazo y generalmente pasan desapercibidas para la pareja. (2)

La búsqueda del aborto espontáneo y las del recurrente (dos o mas perdidas consecutivas del embarazo) ha avanzado notablemente en los últimos tiempos.

Entre los factores causantes de abortos podemos citar: Anormalidades cromosomicas, desequilibrios hormonales, malformaciones congénitas y causas inmunológicas. (3)(4)

Según los criterios de fax y zhengz en un estudio sobre embarazo en el periodo de implantación se reportan que de los casos de infertilidad más del 40% presentan pruebas inmunológicas positivas debido a una respuesta inmune materna anormal ante un aloinjerto..

Según ALAN E. BEER y colaboradores en el año 2000 define que la Inmunología de la reproducción es ya una ciencia maderera que tiene su base en la inmunología del transplante . Se ha asumido que el feto es un alojamiento, por lo tanto debe seguir las leyes de aceptación y rechazo.

Normalmente las madres deben reconocer los antígenos paternos expresados por el feto y producir una respuesta que no solo no sea nociva sino necesaria para el buen desarrollo y evolución de la unidad feto placentaria.(7)

La mayoría de estas hipótesis y teorías que expresan la relación existente entre la reproducción y la Inmunología fueron muy difíciles de validar y algunas han sido descartadas.

Actualmente por medio de métodos sofisticados se ha logrado definir con más claridad los mecanismos de inmunorregulación durante el embarazo normal y también en aquellos que falla.

En la presente revisión se muestran algunas consideraciones acerca del proceso de implantación embrionaria en la especie humana regulada por muchos factores y muy importantes factores; Se destacan las causas inmunológicas que permiten la aceptación de un embarazo no, aspectos que consideramos necesarios para la comprensión del tema y resulta de interés para la mejor preparación del Médico General Básico.

DESARROLLO

La implantación se define como un proceso de interacción del blastocisto y los tejidos del organismo materno , limitado en tiempo y espacio. (8)

A partir del momento de la ovulación se producen cambios en el útero por la acción hormonal. (9)

Después de lo ocurrida la fecundación, el cigoto se traslada por el oviducto de la tuba uterina y alcanza la cavidad uterina en estadio de blastocisto libre tomando contacto con la pared uterina y comienza a implantarse .

Además de los cambios provocados por la actividad hormonal, en el tejido endometrial se producen cambios locales que surgen de la propia interacción con el blastocisto, las células de tejido conjuntivo en la región de contacto se transforman en células desiguales , las cuales se sitúan en filas paralelas a la luz uterina y poseen abundantes núcleos , en el tejido decidual aparecen gran número de mitosis y proliferan capilares sanguíneos, tiene lugar la dilatación de los vasos, aumentando la permeabilidad de sus paredes y se intensifica el flujo leucocitario. (3,8,9)

Es probable que a la par con otros factores , las reacciones inmunológicas desempeñan un papel primordial en el proceso de implantación y la formación de la placenta. Está demostrado que los cigotos de mamíferos desde antes de su implantación poseen propiedades antimicrobianas responsable de la muerte de las bacterias que se forman en contacto con los mismos. El líquido del blastocelo también posee propiedades bactericidas , estas propiedades tiene importancia potencialmente inmunológica y desempeñan un papel esencial en el proceso de implantación (10) Es probable que las sustancias antimicrobianas producidas por el blastocisto actúan en el útero sensibilizado por las hormonas ocasionando la lisis del epitelio, siendo uno de los factores que provocan la reacción decidual.(9)

En el lugar de contacto del blastocisto con el endometrio, se produce un edema , en el estroma edematoso se hunde se hunde el blastocisto, durante este proceso las células del trofoblasto destruyen por completo la capa epitelial que colinda con el, las células del trofoblasto se agrandan y modifican originando un sincitio, momento en el cual tiene lugar la reacción fagocitaria , donde las células trofoblásticas fagocitan los núcleos y los productos de desintegración de las células epiteliales que se lisan y los leucocitos (3,8,9) , Se conoce que la nutrición del embrión se realiza en esta etapa inicial mediante fagocitosis de células del epitelio y las células deciduales adyacentes destruidos por el trofoblasto (nutrición histiotrofa), posteriormente cuando la sangre materna invade los espacios lacunares de las células del trofoblasto fagocitan activamente grandes cantidades de células sanguíneas (nutrición hematotrofa).

No cabe duda de la importancia de la función antimicrobiana y reacción fagocitaria en el proceso de implantación.

En la pared uterina tiene lugar una serie de complejos fenómenos durante la implantación conocidas como : edema, cambios vasculares, extravasación e invasión de leucocitos, procesos degenerativos epiteliales y actividad fagocitaria . Estos fenómenos son congruentes con los que se producen durante los procesos inflamatorios que es una forma de respuesta inmune inespecífica.(11)

Un elemento que habla a favor de la participación de los procesos inflamatorios y fagocitarios durante la formación de la placenta es que en el transcurso del embarazo las células gigantes primarias del trofoblasto son sustituidas por células gigantes secundarias con menor actividad fagocítica , pues en la medida que transcurre el embarazo ya una vez formada la placenta debe producirse una inhibición paulatinamente y progresiva de los procesos fagocitarios e inflamatorios, de lo contrario estas mismas reacciones inmunológicas inespecíficas resultarían nocivas y conducirían al rechazo.

FACTORES QUE CONDICIONAN EL PROCESO DE INFLAMACIÓN

- **Modificaciones en las cargas eléctricas del cigoto:** Criterio de varios autores plantean que el cigoto en estudio de preimplantación activados tiene mayor afinidad por el oxido de hierro cargado positivamente , que los blastocistos inactivos y lo que sugiere una disminución de las cargas negativas de la superficie del blastocisto ,favoreciendo la adherencia a la superficie de las células epiteliales.(12) .
- **Modificaciones en las uniones de lecitina al embrión:** explica el carácter transitorio de la glicoproteína de superficie del embrión, estos cambios en la configuración de la superficie ocurren con el objetivo de garantizar la habilidad del blastocisto de adherirse a la superficie uterina.(13)
- **Anticuerpos anti glucoproteínas 140 KD de adhesión.** Pueden inhibir la expansión del blastocisto en matrices extracelulares indicando la importancia de las moléculas de superficie en el proceso de implantación. (14)
- **Presencia del factor activador del Plasminógeno :** es un componente de la célula y juega un papel importante en el proceso de adhesión del blastocisto al endometrio.(15)
- **Concentraciones de protoqlandina:** estas aumentan en el sitio presuntivo de la implantación lo que favorece su participación en las estadios tempranos de la implantación. (16)
- **Papel de la Histamina:** Juega un papel primordial en el reconocimiento e implantación del blastocisto. Existe evidencia que la histamina puede ser el factor iniciador de la respuesta decidual. Existen los receptores de histamina H1 y H2 , las cuales se desbloquean al recibir una señal bioquímica del blastocisto y promover la implantación. Se pone en evidencia la unidad feto-materna a los mastocistos son la fuente principal de la histamina.(17)
- **Liberación del dióxido de carbono en forma de bicarbonato:** aumenta el PH de la superficie del embrión y actúa como señal para la respuesta decidual.(18,19)
- **Interacción entre el trofoblasto y el epitelio uterino:** se describen 3 fases: fase 1 (células trofoblasticas se introducen entre las células epiteliales uterinas.) fase 2 (células epiteliales se elevan y el trofoblasto se introduce debajo del epitelio). Fase 3 (fusión del trofoblasto y células epiteliales) .(20,21).

Dentro de los factores que condicionan el proceso de implantación juega un papel fundamental la relación del trofoblasto el sistema inmune en la que se destaca: (2)

- El Trofoblasto: Expresa HLA-6 polimórfico 100, molécula de clase I que tiene múltiples funciones incluyendo sugestión inmune y producción de citoquinas que promueven el crecimiento celular. Esto hace que la placenta sea un órgano privilegiado, resistente al daño inmune por linfocitos, anticuerpos citotóxicos y complejo antígeno-anticuerpos.
- Forma una barrera física a la mayoría de los efectores inmune excepto anticuerpos IgG, los cuales se unen a receptores IgG en la placenta que son transportados al concepto desde las etapas más tempranas del embarazo. Además emiten señales y reclutan la migración de linfocitos a la decidua uterina. Esto a su vez, tiene una variedad de funciones que favorecen el crecimiento celular y estimulan algunos linfocitos capaces de liberar factores supresores que restringen actividades de linfocitos citotóxicos.
- Actúa como membrana inmuno-absorbente que se une a anticuerpos que pueden activar reguladores del crecimiento, establecer un camuflaje inmune que bloquea el arco reflejo inmunológico.
- Induce variedad de anticuerpos en la madre que sean capaces de digerir la reactividad inmune materna a los antígenos paternos. Estos anticuerpos regulan las células NK citotóxicas. (22,23)

Para controlar la Inmunología del embarazo se requiere familiarizarse con la estructura de la placenta y sus tipos celulares.(2)

-Sincitiotrofoblasto: tipo celular más primario, se desarrolla a partir del citotrofoblasto por agregación o fusión en un sincitio. En este proceso de fusión participan fosfolípidos como moléculas de adhesión.

Es una membrana expuesta directamente a la sangre materna y por lo tanto a los efectores inmunes, protege al feto de mecanismos autoinmunes y citotóxicos.

-Citotrofoblasto.

-Células de anclaje del trofoblasto: forma columna y une la placenta a la decidua materna y están en contacto directo con este tejido.

- Citotrofoblasto extravelloroso: migra y reside en el útero materno este citotrofoblasto invasor expresa HLA-6.

-Trofoblasto endovascular: Rodea y altera la estructura de las arteriolas materna alimentando a la placenta. Expresa HLAG convierte los vasos en aneurismas no contráctiles reemplazando la túnica media o íntima. Los linfocitos granulares grandes (LGL) en la decidua uterina sintetizan ácido nítrico que induce la relajación del músculo liso.

-Trofoblasto cariónico: presente en gran extensión del tejido y forma el aniciocorion, une la membrana amniótica que contiene el líquido amniótico a la línea materna.

-Decidua: Tejido materno con diversas funciones biológicas, nutritivas estructurales e inmunológicas. Es un sitio de inmigración, desarrollo y funcionamiento de linfocitos y células natural killer (NK). Estos linfocitos actúan como inmunosupresores, estimuladores, de crecimiento procesamiento de antígenos y funciones de células NK.

Finalmente para que se desarrolle exitosamente un embarazo debe existir un reconocimiento del concepto por el sistema inmune materno.

RECONOCIMIENTO DEL CONCEPTO POR EL SISTEMA INMUNO-MATERNO.

En un 35-65% de embarazadas multíparas se ha encontrado anticuerpos antileucocitarios antiproteínas(antifetales) y aproximadamente un 25% en los primíparas. Estos anticuerpos son de isotipo de inmunoglobulina G fundamentalmente y están dirigidas contra antígenos MHC paternos, Sin embargo estos anticuerpos se unen a los antígenos específicos pero no dañan al trofoblasto, la placenta o al feto, esto puede ser debido a la elaboración de antígenos solubles HLA por el feto o por supresión de los aloanticuerpos maternos por anticuerpos antidiótipos.

La placenta actúa como órgano de esponja para anticuerpos, ya que retienen anticuerpos dañinos, de modo que no alcancen al feto en concentraciones suficientes como para hacerle daño.(3,8,9,24)

RECONOCIMIENTO DEL CONCEPTO POR EL SISTEMA INMUNE CELULAR MATERNO.

Es obvio que el sistema inmune celular materno es el principal mediador de rechazo ante un alo transplante.

Si el feto (alo transplante) debe ser rechazado, entonces este sistema entra en acción, sin embargo se ha demostrado que los linfocitos maternos circulantes tienen muy débil actividad citotóxica contra las células fetales.(3,8,9).

Estudios realizados experimentalmente demuestran poco o ninguna evidencia de respuesta inmune celular específica materna con antígenos HLA fetales.

Sin embargo aun cuando las células T citotóxicas estuvieran presentes, el trofoblasto (in vitro) es resistente a la destrucción inmune celular, interesantemente aún cuando las células T citotóxicas se unen a las células trofoblásticas, esta es resistente a la "Lisis", también se ha demostrado que las células NK interfieren activadas no destruyen a las células G trofoblásticas, este es el mecanismo potencial de la respuesta destructiva mediada por células contra el concepto en ciertas circunstancias.

No siempre todas las causas de rechazo son atribuyentes a la madre sino en el hombre también se producen desarreglos inmunológicos, se producen anticuerpos antiespermáticos que impiden que el espermatozoide reconozca al óvulo.

Desde el punto de vista inmunopatológico el embarazo humano tiene que aprender a tratar con las células más antiguas ontogénicamente del sistema inmune, las células NK citotóxicas. Estas se inactivan por procesos apoptóticos y enfoca la atención en otras para la supervivencia. En embarazos que fallan, estas células se aumentan en número y actividad citotóxica induciendo necrosis en la decidua y el Trofoblasto.(25,26,27)

Existen factores que determinan la falla del embarazo.(28)

- El HLA G es producido por el esposo es DQ compatible y por lo tanto se interpreta como propio.
- No hay adhesión del HLAG en células NK CD8⁺ en la decidua capaces de inducir citoquinas Th 2 o proteínas promotoras del crecimiento del trofoblasto.
- La producción de progesterona por el trofoblasto es baja o ausente.
- TIG es una proteína apoptótica que no es producida por las células NK capaces de secretar FNT y no son activadas.
- Se induce necrosis decidual y el embarazo falla.
- La madre queda con clones expandidas de células NK citotóxicas y los embarazos subsecuentes fallen más temprano por los mismos mecanismos.
- Desequilibrio en el balance Th 1 /Th2. (29)

CONCLUSIONES

1.- El proceso de implantación embrionaria en la especie humana constituye un proceso de interacción entre el blastocisto libre y los tejidos maternos, limitado en un tiempo y espacio determinado.

2.-Dentro de las causas de carácter inmunológicas que favorecen la aceptación de un embarazo normal se destaca: que el Trofoblasto expresa HLA-G polimórfico, constituye una barrera física a la mayoría de los efectores inmunes, actúa como membrana inmune absorbente e induce variedad de anticuerpos en la madre que son capaces de dirigir la reactividad inmune materna.

- 3.- Existen momentos en que los embarazos son rechazados por la madre debido a fenómenos inmunológicas en los que se señalan los siguientes.
- El HLA 6 producido por el esposo es DQ a compatible.
 - No hay adhesión del HLA6 en células NK CD 8 en la decidua.
 - Ausencia o Insuficiencia de la producción de progesteronas.
 - No existe producción de TjG (Proteína , apoptótica)
 - Desequilibrio en el balance TH₁/TH₂.

ABSTRACT

A bibliographical review about some general considerations of the process of embryonic implant in humans regulated by several factors is presented. The immunological factors that allow the occupation or not of a pregnancy, aspects of great interest to understand some of the causes of the infertility processes by the physician.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.-Bramwald, E: , Tratado de Cardiología T3. V1. C. De la Habana . Editorial Científico – técnica, 1985, 1076.
- 2.-A Beer y col. Inmunología del embarazo normal. Programa de Medicina Reproductor. Universidad Médica de Chicago.1999.
- 3.- Langman Y. Embriología Médica . 7ma Edición. Pág.22. Editorial Médica Panamericana.1996.
- 4.- Kwak JYH, Beaman KD, Gilman- Sachs A, et ai: Humoral and cellular autoimmune abnormalities in women with infertility of alloimmune etiologies; pre vs post conception treatment. Am J Obstet Gynecol 166: 1787, 1992.
- 5.- Fax x and Zhengz. Inmunología y Embarazo Am I Reprod Inmunología. 1997 .
- 6.- Alan Beer y col. Inmunologia como ciencia. Am I Reprod. Inmunología. 2000.
- 7.-Moore y col. Embriología clínica. Edición . pág. Editorial. Año
- 8.- Beer AE, Kwak JYH, Gliman-Sachs A, et al : Infertility and immunology (Tent). 1997.
- 9.- Botella Llusin: J. J:A. Clauro Núñez. Tratado de Ginecología. Tomo II Duodécima Edición. Pág. 453. Editorial Científico Técnica. 1983.
- 10.- King A. Hilby se, Venna S , et al. Propiedades Antimicrobianas blastocisto. 1997.
- 11.- Robin , S. L. Patología Estructural y Funcional. T.2 C. De la Habana. Edición Revolucionaria , 1988, 1157
- 12.- Valbuena. D, cano F Simón C Embilio Cococultores: Implantación Improvement. Revisión de Fertilidad. España. 1996.
- 13.- Simón C Herra. Glicoproteinas de la Superficie del embrión. Cuadernos de Medicina Reproductiva. España. 1997.
- 14.-Manesco y Jr, Querín Jf, Czyba Jc. Mejoría de la Implantación. Rev. Biología Reproductiva España. 1994.
- 15.- Kounts S. Main EK, Librach e, et al. Factor actual del plasmógeno. Rev. De Infertilidad. España. 1990.
- 16.- Plachot M, Antoni JM, Álvarez 5, firmin C Pfistr A. Algunas consideraciones sobre la Proteglandinas. Revista de Reproducción Humana. España. 1997.
- 17.-Pinto LA, Sharpe S, cohen D, et al. Acción de la Histamina, J. Clim. Invest. In press. 1997.
- 18.- Nelson JI. Hughes KA, smith ag, et al. Inmunología del embarazo normal. Medicina Reproductiva fuhsit the chicago Medical school.1993.
- 19.-Hunt JS, Miller I Vassmer D, et al: Expression of the inducible nitric oxide synthase gene in mouse uterine leukocytes and potential relationships with uterine function durin pregnancy. Biol. Reprod. 57. 827.1997.

20. De los Santos MJ, Merader A, Frances, Partolas E, Remotil J, Pollicer A, Simon C. Interacción del Trofoblasto. Rev. Biología Reproductiva. 1999.
21. Mowbray J, Jalall r, Chaouar G, et al: Maternal response to paternal thophosblast antigens. Am J Reprod. Immunol, 37: 421,1997.
22. King A, Hiby SE, Verna S, et al: Uterine Natural Killer cells and trophoblast HLA class I molecules. Am Jreprod. Immunol. 37.459, 1997.
23. King A, Hiby SE, Verna S, et al: Uterine Natural Killer cells and trophoblast HLA class I molecules. Am Jreprod. Immunol. 37.459, 1997.
24. Pinto LA Sharpe S, Cohen D, et al: Alloantigen. Stimulated anti-HIV activity. J. Clin. Invest. In press: 1997.
25. Joane Y. H Kwak, M:D et. Al. Natural Killer cell cytotoxicity. And paternal Immanización In woman with recurrent spontaneous abortions. Reproductives Medicine Programa. Cicago Medical School. 1995.
26. Croy BA, Guimond MJ, Lunoss J, et al: Uterine Natural Killer cells do not require interieukin-2 for their differentiation or maturation. Am J. Reprod. Immunol, 37, 463, 1997.
27. Gonik B, Loo LS, West S, et al. Natural Killer cell cytotoxicity and antibody-dependet cellular cytotoxicity to herpes simplex virus-infected cells in human pregnancy. Am J Reprod Immunol Microbiol. 13: 23, 1997.
28. Valvuna D. Simon, C. Producto de Genes de Histo compatibilidad y sus funciones en la respuesta inmune. Revista Iberoamericana de Infertilidad . España. 2000.
29. Cyhaouat G, Tranchot DJ, Volumenie JL, et, al: Immune supresión and TH1/Thw balance in pregnancy revisited: A (very) personal tribute to tom Wegmann, 1997.

1. Adier RR, Ng A-K and Rote NS: Monoclonal antiphosphatidylserine antibody inhibits intercellular fusion of the choriocarcinoma line, JAR Biol, Reprod, 53, 905, 1996.
2. Attwod Hd and Park WW : Embolism of the lung s by trophoblst. J Obstet. Gynaecol. Br. Commonw.68:611,1960.
3. Beard Rw and Sharp F: Early Pregnancy Loss. Mechanisms and treatment. InReagan L (eds) A prospective study of spontaneous abortion. London, Springer-Veriag, 1988, p, 23.
4. Beer AE and Billingham RE. The immunobiology of mammalian reproduction,In advances in immunology. New York, Academic Press, 1971, pl.
5. Beer AE, Kwak JYH, Gliman- Sachs A, et, al: New horizons in the evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss, in Boston, Boston, MA, 1993, pin press.
6. Beer AE, Kwak JYH and Ruiz JE immunophenotypic profiles of peripheral blood lymphocytes inwomwn with recurrent pregnancy losses and in infertile women with multipie failed in vitro fertilization cycles. Am . Reproduc. Immunol, 36: 376, 1996.
7. Beer AE Need JA: Immunological aspects of pre-eclampsia / eclampsia. Birth Defects 21:313, 1985.
8. Beer AE, Quebbeman JF, Ayers JWT, et, al: Major histocompatibility complex antigens, maternaland paternal immune responses, and chronic habitual abortions in human. Am J obstet Gynecol 141: 987, 1981.
9. BeerAE, Semprini AE, Zhu X, et al: Pregnancy outcome in human couples with recurrent spontaneous abortions: 1) HLA antigen sharing: 3) Female serum MLR bloking factors and 4) paternal leukocyte immunization. Exp Clin immunogenet 2: 137, 1985.
10. Blyyk and Holt PG: Inhibition of the immunosuppressive activity of resident pulmonary alveolar macrophages by granulocytelmacrophage clolny- stimulating factor, J Exp. Med 177: 1773.
11. Bischof P, Henggeli and Campana A: Gelatinasse and oncofetal fibronectin secretion is dependent on integrin expression on human cytotrophoblasts. Hum Reprod 10: 734, 1995.

12. Bogdan C and Nathan C: Modulation of macrophage function by transforming growth factor B interleukin-4 and interleukin-10. *Ann. NY Acad. Sci* 685: 713, 1993.
13. Bouma GJ, van Caubergh P, van Bree Sp, et al: Pregnancy can induce priming of cytotoxic T lymphocytes specific for paternal HLA antigens that is associated with antibody formation. *Transplantation* 62: 672, 1996. Mandal M, Nichols TC and Beaman KD: Purification and characterization of a pregnancy associated protein: TJG. *Am. J. Reprod. Immunol.* 33:60, 1995
14. Brandon JM: Leucocyte distribution in the uterus during preimplantation period of pregnancy and phagocyte recruitment to sites of blastocyst attachment in mice. *J. Reprod. Fertil.* 98: 567, 1993.
15. Bulmer JN Immune cell in deciduas. In Kurpisz M and Fernandez (eds): *Immunology of human Reproduction*. Oxford, Bioscientific Publishers, 1995, p 313.
16. Bulmer JN, Smith Morrison L, et al Material and fetal cellular relationship in the human placental basal plate. *Placenta* 3: 237, 1988.
17. Burrows TD, King A and Loke YW. The role of integrins in adhesion of decidual NK cells to extracellular matrix and decidual stromal cells. *Cells. Cells immunol* 166:53, 1996.
18. Pollard JW Hunt JS, Witkor-Jedrzczak W, et al: A pregnancy defect in the osteopetrotic (op/op) mouse demonstrates the requirement for CSF-1 in female fertility. *Dev. Biol.* 148. 273, 1991.
19. Reed E, Beer AE, Hutcherson H, et al: The alloantibody response of pregnant women and its suppression by soluble HLA antigens and anti-idiotypic antibodies. *J Reprod immunol.* 20: 115, 1991.
20. King A, Biscoe C Sharkey AM, et al: Evidence for the expression of HLA-A-C class I mRNA and protein by human first trimester trophoblast *J immunol* 156: 2068, 1996.