

# ***TRABAJO DE FIN DE MÁSTER***

***en***

## ***Biología y Tecnología Aplicada a la Reproducción Humana Asistida***

### **Incompatibilidad de HLA como posible causa de fallos de reproducción asistida humana con donación de ovocitos**

Autor: Lucía Gonzalo Vergara

Tutor: Nicolás Prados Dodd

Alcobendas, Septiembre 2023

## INDICE

	Página
1. Resumen.....	3
2. Palabras clave.....	3
3. Introducción.....	4
4. HLA.....	9
4.1. HLA en ovodonación.....	10
5. Objetivos.....	14
6. Material y métodos.....	14
7. Resultados.....	15
8. Argumentación crítica.....	20
9. Conclusiones.....	21
10. Nuevos enfoques.....	22
11. Bibliografía.....	25

# **Incompatibilidad de HLA como posible causa de fallos en vida de reproducción asistida humana con donación de ovocitos**

---

## **1. RESUMEN**

En el presente trabajo bibliográfico se analiza la relación que hay entre la incompatibilidad de HLA de la donante de ovocitos y su receptora con los fallos de implantación que se pueden dar.

Las nuevas tecnologías han favorecido nuevos tratamientos de reproducción asistida (TRA), permitiendo una mejora en el procedimiento de casos de infertilidad de origen materno. Entre estos avances se encuentra la donación de ovocitos, tratamiento a la que recurren las pacientes que no pueden quedarse embarazadas por diversos factores ovocitarios. A pesar de ello, esta técnica, aunque ofrece muy buenos resultados, no puede asegurar un embarazo a término. Es por ello que se pretende esclarecer si uno de los factores implicados es la incompatibilidad de HLA entre ambas mujeres, a parte de otros factores inmunológicos, que no se tienen en cuenta a la hora de asignar una donante con su receptora.

Para elaborar este trabajo se ha realizado una revisión bibliografía por la cual se ha llevado a cabo una búsqueda sistemática en la literatura mediante diversos buscadores bibliográficos como son Pubmed, SciELO, World Wide Science, etc; utilizando términos MeSH en relación con la reproducción asistida, ovodonación y HLA.

Tras la realización de la búsqueda bibliográfica no se han podido alcanzar unas conclusiones claras con respecto a la influencia que tiene dicha incompatibilidad y los fallos encontrados en diferentes TRA. No obstante, los autores concluyen que el HLA-C<sub>2</sub> junto con el KIR AA materno se asocia a mayores complicaciones en el embarazo debido a su mal pronóstico.

## **2. PALABRAS CLAVE**

Assisted reproductive, egg donation, gamete donors, HLA, NK cells.

## **Incompatibilidad de HLA como posible causa de fallos en vida de reproducción asistida humana con donación de ovocitos**

---

### 3. INTRODUCCIÓN

La medicina moderna ha experimentado una gran evolución hasta el punto de poder tratar la infertilidad mediante TRA, favorecidas por las nuevas tecnologías, pudiendo realizar tratamientos de donación de gametos, evitando así, entre otros, las aneuploidías debidas a la edad materna avanzada.

La ovodonación es un tipo de donación de ovocitos por parte de otra mujer (donante) debido a las complicaciones con las que puede contar la paciente (receptora) a lo largo del ciclo. Las indicaciones para el uso de ovocitos donados son las siguientes (Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida, 2021):

- Edad materna avanzada.
- Baja reserva ovárica.
- Mala calidad ovocitaria o embrionaria.
- Afectadas o portadoras de algún defecto genético significativo o antecedentes familiares.
- Hipogonadismo hipergonadotrópico.
- Fallos previos con TRA.

La edad materna avanzada es la indicación más frecuente aunque no es una indicación per se ya que en realidad se asocia a una baja reserva ovárica y peor calidad ovocitaria.

En este caso será la donante quien se estimule y se realice la punción folicular para extraer los ovocitos, de los cuales los maduros (metafase II) serán los que se puedan donar e inseminar, ya sea con el esperma de la pareja o de un donante de semen (Larsen *et al.*, 2021). Estas donaciones se pueden realizar tanto en fresco como tras su vitrificación, una vez se hayan asignado los donantes a sus receptoras.

Para realizar la ovodonación es necesario la participación de donantes de ovocitos. Es importante resaltar que no todas las mujeres son aptas para donar ovocitos con fines reproductivos, por ello hay una serie de criterios de exclusión elaborados por la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida (Tabla 1) mediante la cual se valora su aceptación como donante de ovocitos o no.

## Incompatibilidad de HLA como posible causa de fallos en vida de reproducción asistida humana con donación de ovocitos

---

*Tabla 1. Criterios de exclusión de donantes de ovocitos (Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida, 2021).*

<p>Como norma general:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- &lt; 18 años.</li> <li>- &gt; 35 años.</li> <li>- Personas que no dispongan de plena capacidad de obrar.</li> <li>- Donantes con 6 hijos nacidos vivos (máximo 6 donaciones).</li> </ul>
<p>Exploración física:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Riesgo para la salud de la donante.</li> </ul>
<p>Evaluación psicológica:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presencia de algún tipo de trastorno mental significativo en el momento de la donación.</li> <li>- Mujeres que hayan sufrido un trastorno mental, según gravedad.</li> <li>- Ambiente social desestructurado o de riesgo.</li> </ul>
<p>Debido a los padres:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Adopción de algún progenitor.</li> <li>- Desconocimiento al menos de la identidad de un progenitor.</li> <li>- Consumo de sustancias adictivas por parte de ambos</li> <li>- Si solo un progenitor consume algún tipo de sustancia, se debe examinar el clima familiar y el estado emocional de la posible donante.</li> <li>- Antecedentes psiquiátricos hereditarios.</li> <li>- Esquizofrenia y otros trastornos psicóticos.</li> <li>- Trastornos del desarrollo neurológico o depresivos (según gravedad).</li> <li>- Se valora en caso de suicidio.</li> </ul>
<p>Enfermedades infecciosas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- VIH 1+2 positivo.</li> <li>- Antígeno HBs positivo.</li> <li>- Carga viral VHC positiva.</li> </ul> <p>Excluidos de forma temporal:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sífilis activa.</li> <li>- Estancias previas en países con transmisión autóctona del virus Zika.</li> <li>- Infección primaria por CMV: IgG+/IgM+. Avididad de IgG baja.</li> </ul>
<p>Cribado genético:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Riesgo de enfermedad grave en descendientes.</li> <li>- Enfermedad genética grave por parte del donante en nacido vivo mediante TRA.</li> <li>- Presencia de alteraciones cromosómicas numéricas en cromosomas sexuales, mosaicos o reordenamientos cromosómicos equilibrados.</li> <li>- Patogénesis de herencia recesiva ligada al cromosoma X.</li> <li>- Portadores de: Fibrosis quística, Atrofia muscular espinal, Sordera neurosensorial no sindrómica o Hemoglobinopatías.</li> </ul>

## **Incompatibilidad de HLA como posible causa de fallos en vida de reproducción asistida humana con donación de ovocitos**

---

Por otro lado, la donación de gametos está regulada en España por una serie de leyes entre las que destaca la ley 14/2006 de Reproducción Asistida en España donde se establece que la donación debe de ser un acto totalmente altruista y anónimo, entre otras cosas. Debido al anonimato de las donantes, la asignación donante-receptora se lleva a cabo por la clínica según diversas características sin que haya intervención de los pacientes:

### Físicas:

- Altura
- Complexión física
- Color de piel
- Ojos
- Pelo

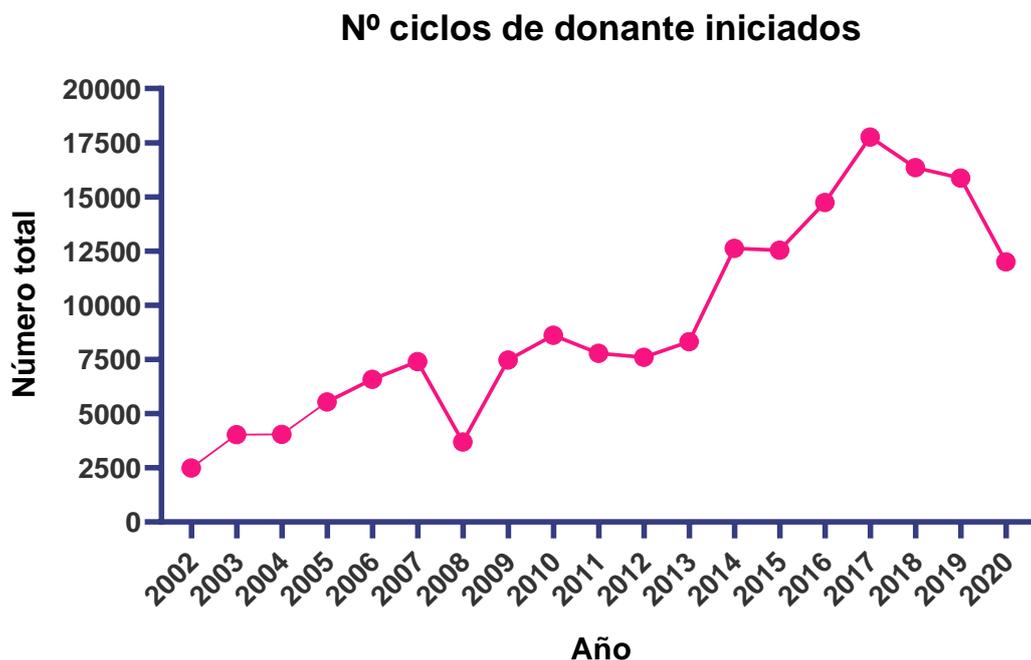
### Inmunológicas:

- Grupo sanguíneo
- Factor Rh

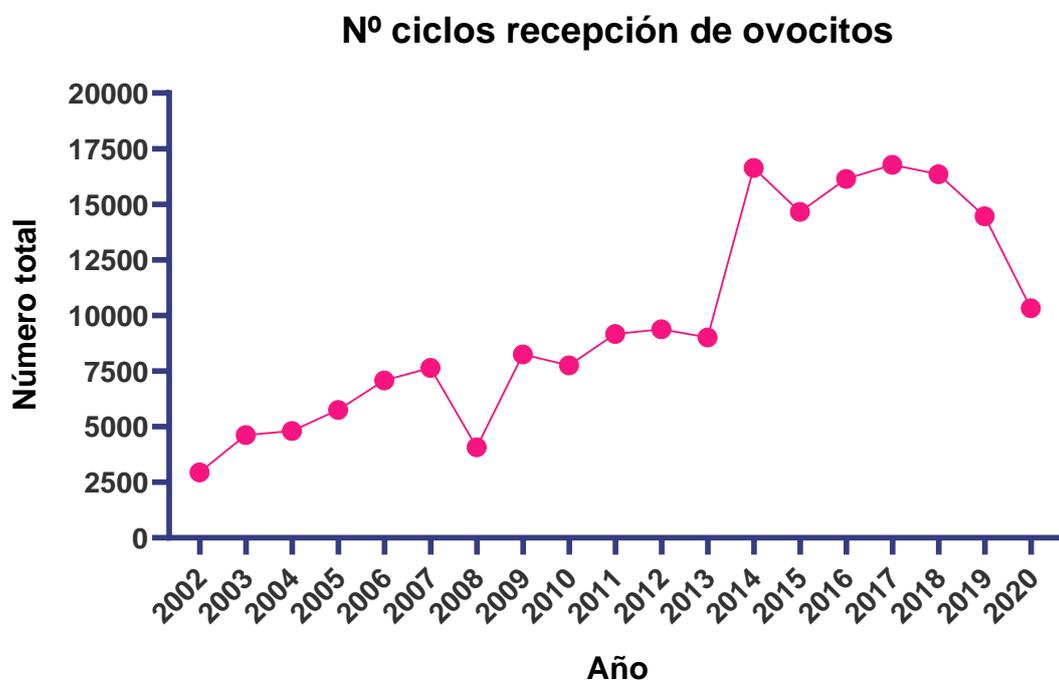
Además, se recomienda realizar un test de compatibilidad genético entre la donante y la pareja masculina con el fin de disminuir el riesgo de la transmisión de enfermedades genéticas a la descendencia (López-Gálvez *et al.*, 2014).

La ovodonación en España ha experimentado un gran aumento en los últimos años (Gráficas 1-4). Actualmente las TRA se han normalizado, son accesibles y la población tiene conocimiento de sus posibilidades. Debido a las limitaciones legales en la mayoría de los países europeos, España se ha convertido en un país de referencia para la donación de gametos.

## Incompatibilidad de HLA como posible causa de fallos en vida de reproducción asistida humana con donación de ovocitos

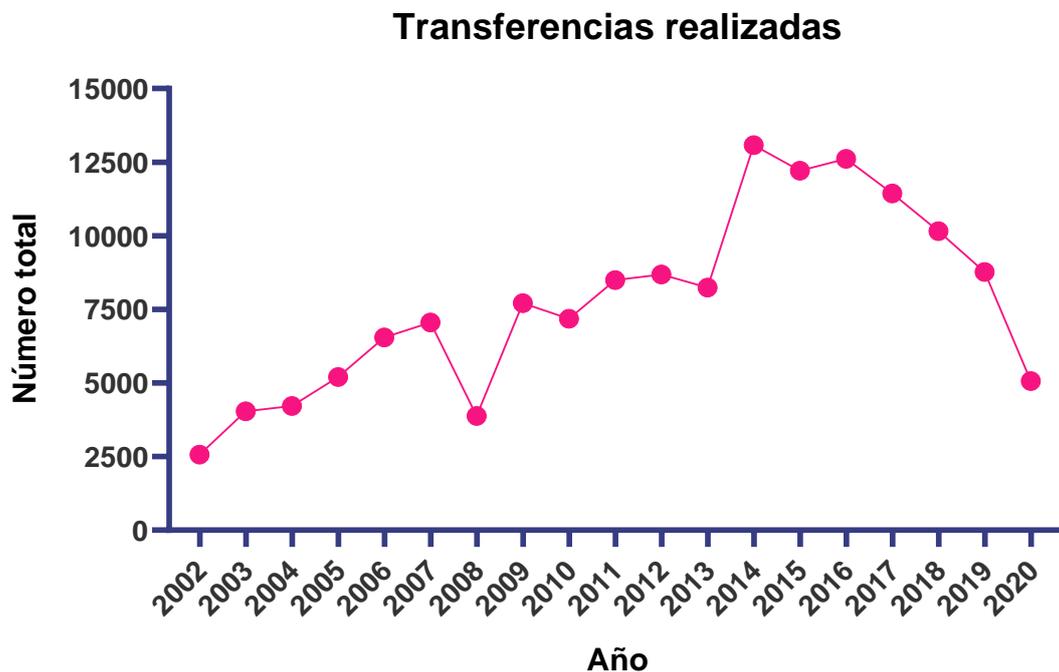


Gráfica 1. Número total de ciclos de donaciones de ovocitos iniciados entre 2002 y 2020 en España (Registro Nacional de Actividad-Registro SEF). Elaboración propia.

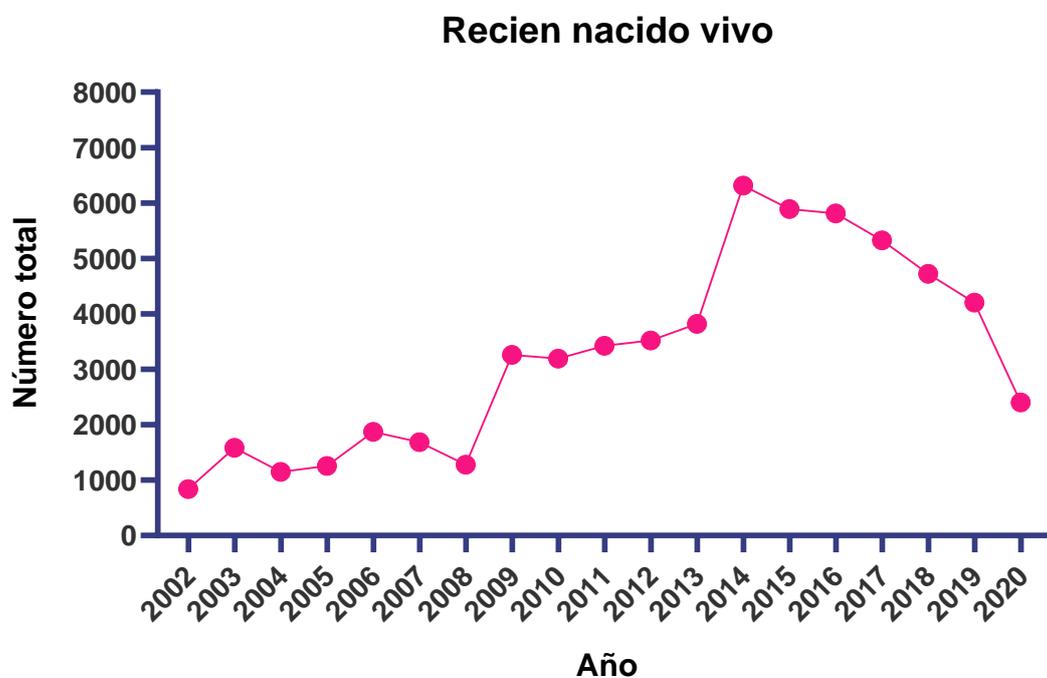


Gráfica 2. Número total de ciclos de recepción de ovocitos entre 2002 y 2020 en España (Registro Nacional de Actividad-Registro SEF). Elaboración propia.

## Incompatibilidad de HLA como posible causa de fallos en vida de reproducción asistida humana con donación de ovocitos



Gráfica 3. Número total de transferencias realizadas mediante ovodonación entre 2002 y 2020 en España (Registro Nacional de Actividad-Registro SEF). Elaboración propia.



Gráfica 4. Número total de recién nacidos vivos a partir de ovocitos donados entre 2002 y 2020 en España (Registro Nacional de Actividad-Registro SEF). Elaboración propia.

## Incompatibilidad de HLA como posible causa de fallos en vida de reproducción asistida humana con donación de ovocitos

### 4. HLA

El complejo principal de histocompatibilidad “major histocompatibility complex” o sistema HLA “human leukocyte antigen” forma parte del sistema inmunitario, siendo capaz de diferenciar entre lo propio y lo ajeno, y se encarga de regular la inmunidad adaptativa defendiendo así al organismo de agentes externos que podrían perjudicarlo mediante la interacción de células T (Díaz-Hernández I. *et al.*, 2021). Es altamente polimórfico. Las moléculas HLA tienen una función de presentación antigénica, diferenciándose entre HLA de clase I (destacan HLA-A, -B y -C) y HLA de clase II (que incluye entre otros a HLA-DR, -DQ y -DP).

Las moléculas HLA de clase I se expresan en todas las células nucleadas del organismo y presentan péptidos de origen intracelular, mientras que las moléculas HLA de clase II presentan péptidos de origen extracelular y se expresan solamente en células especializadas en la presentación antigénica (macrófagos, monocitos, células dendríticas, linfocitos B y enterocitos), en linfocitos T activados y en endotelios bajo condiciones de inflamación. Los linfocitos T CD8 son los que reconocen y responden ante la presentación mediada por HLA de clase I, mientras que los linfocitos T CD4 son los implicados en el reconocimiento de HLA de clase II (Abbas *et al.*, 2022) (Imagen 1).

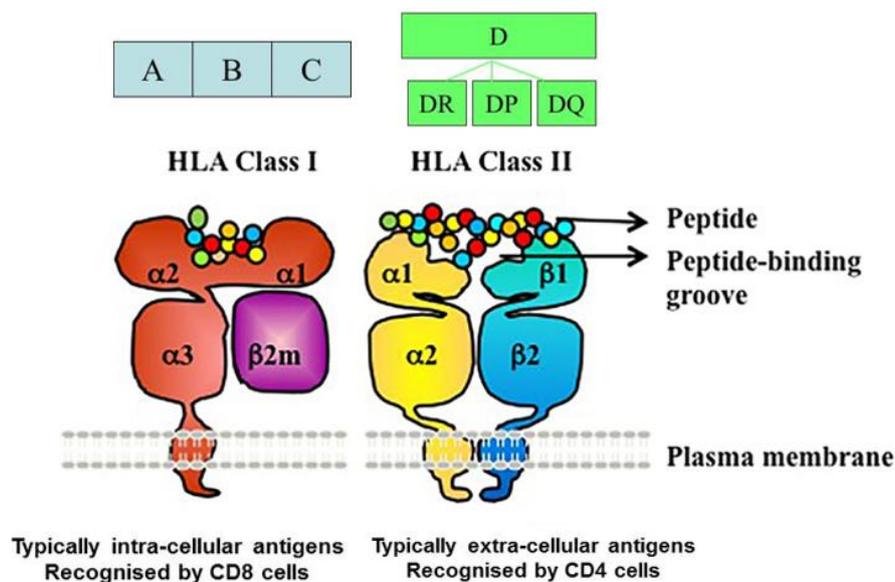


Imagen 1. Moléculas HLA de clase I y II. Elaboración propia mediante imagen de Hickey, M. 146 J. 2016.

## **Incompatibilidad de HLA como posible causa de fallos en vida de reproducción asistida humana con donación de ovocitos**

---

Durante años se ha observado una incompatibilidad de HLA entre donante y receptor en los trasplantes, la cual favorecía la aparición de rechazos del aloinjerto en los pacientes. Por ello, cobra mayor importancia el determinar si algunos de los fallos de implantación que se observan en ovodonación pueden deberse a esta incompatibilidad donante-receptora, con el fin de encontrar una solución factible a la hora de llevar a cabo un tratamiento mediante ovocitos donados (van Bentem K *et al.*, 2019).

### **4.1. HLA EN OVODONACIÓN**

En la actualidad, no se puede asegurar un embarazo a término mediante tratamientos de reproducción asistida. Se observa que más o menos un 30% de embriones sanos dan fallos de implantación, lo cual podría ser consecuencia de diversos factores inmunológicos (Alecsandru, D. *et al.*, 2020), aparte de otros.

A pesar de los pocos estudios realizados hasta la fecha, se cree que las complicaciones en los embarazos de ovodonación se deben a la interacción entre los miembros de la familia de receptores asesinos similares a inmunoglobulinas (KIR) expresados por células asesinas naturales uterinas (uNK) maternas y los ligandos de clase I de HLA, siendo lo más analizado las moléculas de antígeno-C leucocitario humano (HLA-C) del trofoblasto del feto. Ambos cuentan con gran polimorfismo, por lo que hay una gran cantidad de combinaciones genéticas posibles en el embarazo (Alecsandru, D. *et al.*, 2020).

Por un lado, las células NK forman parte de la respuesta inmune innata, cuya actividad citotóxica está regulada por los KIR. Estas células se encargan de diferenciar entre lo propio y lo extraño, por lo que pueden reaccionar frente a organismos alogénicos. Además, ganan gran importancia en el momento del embarazo, ya que las células uNK comprenden entorno al 70% de todos los linfocitos que se encuentran en el endometrio (Díaz-Hernández I. *et al.*, 2021).

Por otro lado, las células del feto están rodeadas por el trofoblasto, cuyas células estarán en contacto con las de la madre, a la vez que se llevan a cabo una serie de procesos para preparar al útero para la correcta implantación del embrión. En este punto, se encuentran gran cantidad de células inmunes en la sangre materna, que entrarán en contacto con las células del trofoblasto (Alecsandru, D. *et al.*, 2020).

## Incompatibilidad de HLA como posible causa de fallos en vida de reproducción asistida humana con donación de ovocitos

A pesar de que las moléculas HLA de tipo C son las más estudiadas en cuanto a los posibles fallos de implantación durante los procesos de ovodonación, diversos trabajos estudian la influencia de otros tipos de HLA como son el E, F y G.

La placenta es capaz de expresar a la vez los tres antígenos de clase I no clásicos, que son HLA-E, HLA-F y HLA-G. En cuanto al HLA-G, se ha observado que tienen la capacidad de inhibir la citólisis realizada por las células NK, al igual que la mediada por las células T CD8 específicas de antígeno; por lo que son capaces de suprimir los procesos de rechazo del aloinjerto fetal (Steinborn, A. *et al.*, 2004). Por otro lado, entre los antígenos clásicos de clase I la placenta solo es capaz de expresar el HLA-C en el trofoblasto extravascular invasivo (Hackmon, R. *et al.*, 2017). Es decir, a pesar de que el feto expresa todos los genes del MHC, el trofoblasto extravascular invasivo no es capaz de expresar las moléculas de HLA de clase II ni los antígenos de clase I HLA-A ni HLA-B (Díaz-Hernández I. *et al.*, 2021).

Como ya se ha comentado, por parte materna destaca la gran cantidad de células uNK que se encuentran en el endometrio; cuyos KIR pueden unirse a los ligandos de las células del trofoblasto; en concreto las moléculas HLA, de las cuales tienen especial interés las de tipo C (Alecsandru, D. *et al.*, 2020). Estos ligandos HLA-C para KIR se dividen en C<sub>1</sub> y C<sub>2</sub> (Imagen 2), de los cuales el C<sub>2</sub> se une más fuertemente con su receptor KIR (Díaz-Hernández I. *et al.*, 2021).

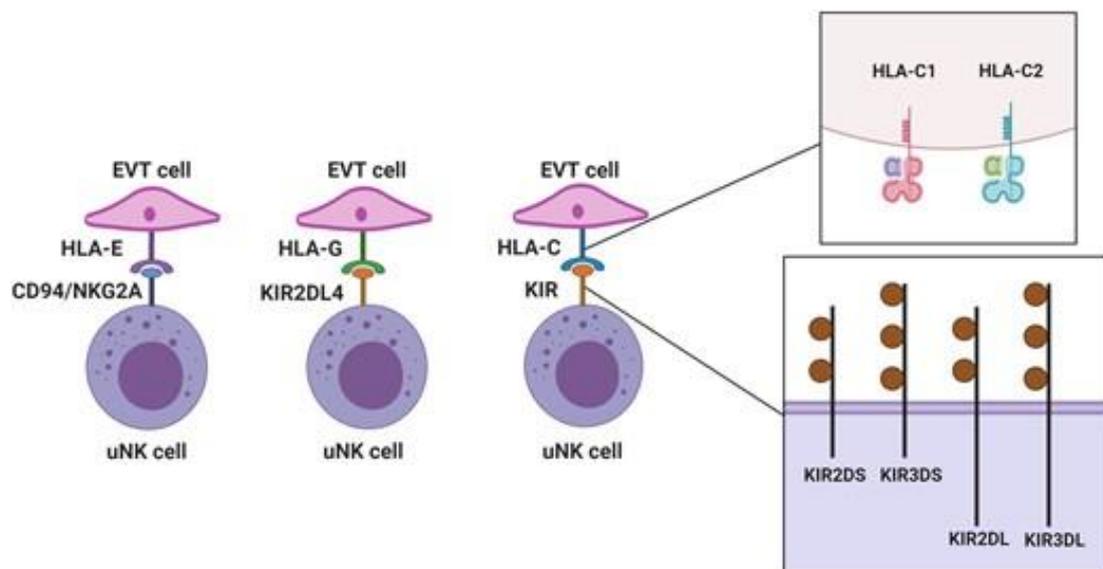


Imagen 2. Receptores presentes en las células uNK que se unen a moléculas HLA de clase I (Díaz-Hernández I. *et al.*, 2021).

## Incompatibilidad de HLA como posible causa de fallos en vida de reproducción asistida humana con donación de ovocitos

Las mujeres son capaces de portar alelos para gran diversidad de genotipos KIR, dichos genes pueden actuar como activadores o inhibidores de señales que envían a las células NK. Es decir, cuando las células uNK reciben una señal inhibitoria dan lugar a una invasión del trofoblasto pobre en el revestimiento uterino y una deficiente transformación de las arterias que se encuentran en el útero durante el momento de implantación; lo que resulta en diversos problemas a la hora de llevar a término un embarazo (Imagen 3) (Alecsandru, D. *et al.*, 2017).

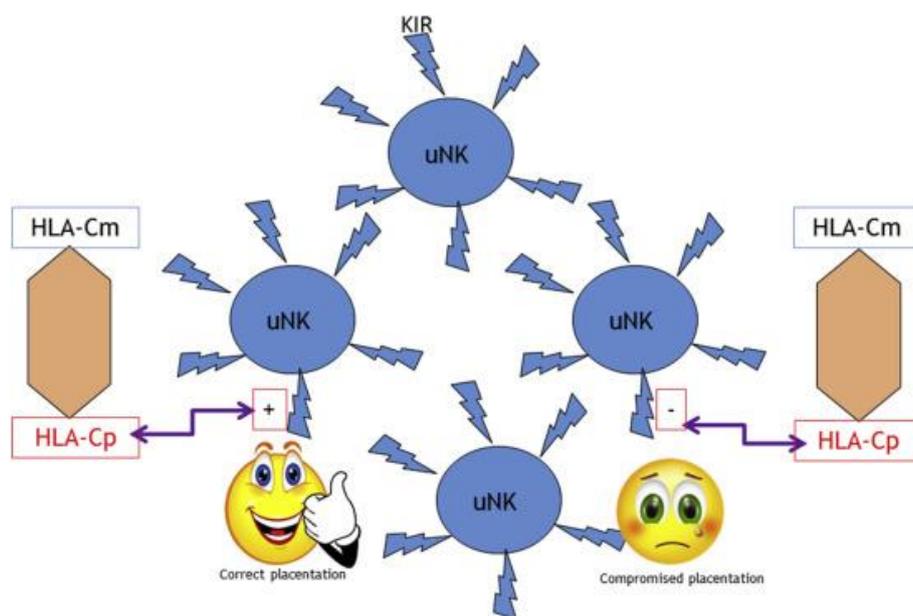


Imagen 3. Tipo de placentación según la interacción de HLA Y KIR materno. HLA-Cm= materno. HLA-Cp= paterno. (Alecsandru, D. *et al.*, 2017).

Por otro lado, a la hora de la segregación del KIR se da un desequilibrio de ligamiento lo que provoca que los alelos de algunos genes se hereden juntos, por lo que, el genotipo KIR se clasifica en dos haplotipos. Por un lado, están los KIR A con función inhibitoria (KIR AA) y, por otro los B que son activadores (KIR AB o KIR BB (Díaz-Hernández I. *et al.*, 2021). Diversos estudios relacionan la asociación entre los KIR B maternos y HLA-C fetal como positiva y de protección para evitar posibles complicaciones durante el embarazo. Mientras que si KIR A se une al HLA-C fetal (sobre todo el C<sub>2</sub> no propio) se observan diversas complicaciones como puede ser la preeclampsia, entre otros. Se cree que esto se debe a que al ser el HLA-C fetal no propio, las células uNK maternas lo reconocen como un cuerpo extraño extra al que deben hacer frente; por lo que, la tolerancia del sistema inmune de la madre se podría ver afectada.

## Incompatibilidad de HLA como posible causa de fallos en vida de reproducción asistida humana con donación de ovocitos

En un embarazo espontáneo, el 50% de la información genética es idéntica a la madre. Sin embargo, en el caso de la ovodonación, la probabilidad de que reaccione el KIR materno con el HLA no propio es del doble, ya que toda la información genética puede ser diferente al de la madre (Imagen 4). Es decir, el HLA es diferente genéticamente al de la paciente, con lo que aumentarían los cuerpos extraños a los que deben hacer frente las células uNK maternas, resultando en una respuesta negativa para la implantación (Alecsandru, D. *et al.*, 2020).

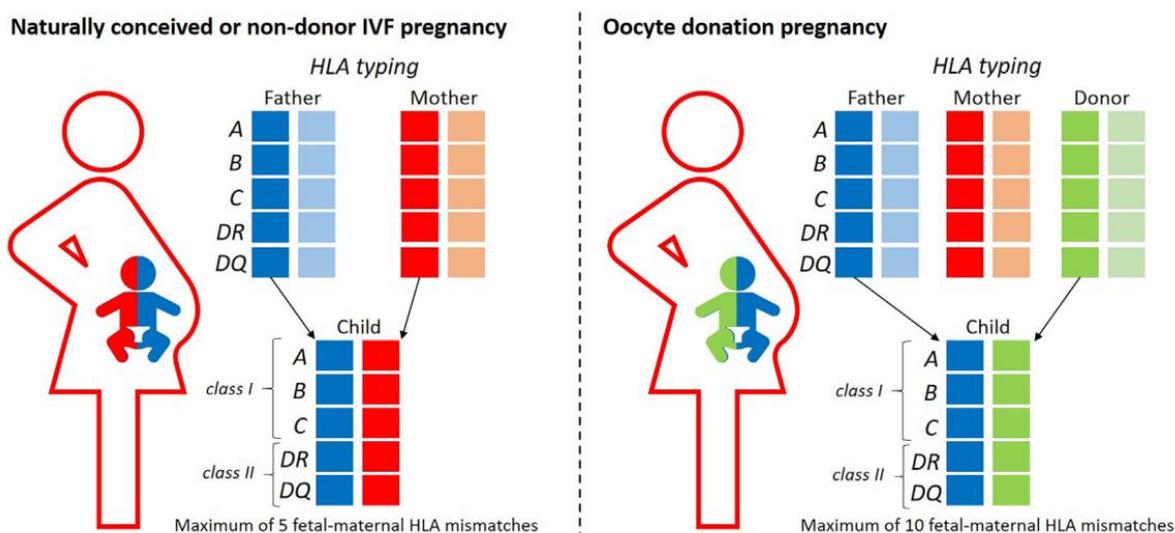


Imagen 4. Tipificación de HLA en ciclo propio frente a ciclo de donación de ovocitos (van Bentem, K. *et al.*, 2022).

## **Incompatibilidad de HLA como posible causa de fallos en vida de reproducción asistida humana con donación de ovocitos**

---

### **5. OBJETIVOS**

El objetivo principal fue abordar la relación existente entre la incompatibilidad de HLA donante-receptora y las complicaciones en ovodonación mediante la realización de una revisión sistemática de los artículos que han sido publicados por el momento; para valorar la relevancia del factor inmunológico a la hora de asignar a una donante con su receptora.

### **6. MATERIAL Y METODOS**

El presente trabajo trata de una revisión bibliografía por el cual se ha llevado a cabo una búsqueda sistemática en la literatura mediante diversos buscadores bibliográficos como son Pubmed, SciELO, World Wide Science, etc; utilizando términos MeSH en relación con la reproducción asistida, ovodonación y HLA. Además, se ha recogido información del registro del SEF y la legislación española sobre la ovodonación.

Por otro lado, los artículos seleccionados constan de información relevante en relación a la ovodonación, así como a los posibles efectos que puede tener la incompatibilidad del HLA entre la donante y receptora; además de otras posibles causas inmunológicas que imposibiliten el llevar a término un embarazo.

## Incompatibilidad de HLA como posible causa de fallos en vida de reproducción asistida humana con donación de ovocitos

### 7. RESULTADOS

Hasta la fecha se han llevado a cabo una serie de estudios con el fin de esclarecer cual es el efecto real que ocurre una vez que el KIR materno se pone en contacto con el HLA fetal. En diversos artículos se tratan las asociaciones que tienen lugar entre los diferentes tipos de KIR y las moléculas de HLA, observando la asociación que hay con el HLA-C.

En el artículo van 't Hof, L. *et al.* (2021), en donde los ciclos eran propios, es decir, no contaban con ovocitos donados, se puede apreciar un aumento de desparejamientos o “mismatches” entre la compatibilidad materno-fetal de HLA-C en los embarazos que tuvieron alguna complicación en comparación con lo que cabría esperar.

Además, se aprecia que, al comparar los embarazos sin complicaciones frente a los que sufrieron preeclampsia, solo se encuentran diferencias significativas para el HLA-C (p-valor = 0,03). La cantidad de desajustes de HLA de clase I, donde se encuentra el haplotipo C, va a determinar el tipo de embarazo (p-valor = 0,04); concluyendo que al observar el conjunto de haplotipos de HLA materno-fetal, el número total de coincidencias o “matches” que tengan entre ellos va a propiciar un embarazo sin complicaciones o, en su lugar, sufrirán preeclampsia (p-valor = 0,02) (Tabla 2).

	Uncomplicated (n=451)						Preeclampsia (n=77)						P-value* Uncomplicated vs Preeclampsia (observed only)
	Observed (number of matches)		Expected (number of matches)		P-value*	Observed (number of matches)		Expected (number of matches)		P-value*			
	1	2	1	2		1	2	1	2				
<b>HLA-A</b>	86.0%	14.0%	88.2%	11.8%	0.244	85.7%	14.3%	88.3%	11.7%	1.000	1.000		
<b>HLA-B</b>	91.6%	8.4%	92.9%	7.1%	0.271	87.0%	13.0%	93.5%	6.5%	0.098	0.097		
<b>HLA-C</b>	85.8%	14.2%	86.9%	13.1%	0.485	77.9%	22.1%	89.6%	10.4%	0.007	0.025		
<b>HLA-DRB1</b>	88.2%	11.8%	90.7%	9.3%	0.075	87.0%	13.0%	93.5%	6.5%	0.326	0.710		
<b>HLA-DQB1</b>	81.4%	18.6%	83.1%	16.9%	0.314	77.9%	22.1%	84.4%	15.6%	1.000	0.382		
<b>Class I</b>	<b>3</b>	<b>&gt;3</b>	<b>3</b>	<b>&gt;3</b>	0.915	<b>3</b>	<b>&gt;3</b>	<b>3</b>	<b>&gt;3</b>	0.240	0.038		
	74%	25.9%	73.9%	26.1%		64.9%	35.1%	75.3%	24.7%				
<b>Class II</b>	<b>2</b>	<b>&gt;2</b>	<b>2</b>	<b>&gt;2</b>	0.727	<b>2</b>	<b>&gt;2</b>	<b>2</b>	<b>&gt;2</b>	1.000	0.366		
	78.7%	21.3%	79.4%	20.6%		75.3%	24.7%	81.8%	18.2%				
<b>Total</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	0.166	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	0.012	0.021		
	59.2%	25.1%	59.2%	27.7%		48.0%	27.3%	63.6%	24.7%				

\*P-values calculated by Chi-square analysis. P-values are corrected for multiple comparisons with the Bonferroni method.  $p < 0.05$  is considered significant.

Tabla 2. Comparación entre embarazos sin complicaciones frente a aquellos que desarrollaron preeclampsia según el tipo de HLA (van 't Hof, L. *et al.* 2021).

## Incompatibilidad de HLA como posible causa de fallos en vida de reproducción asistida humana con donación de ovocitos

Una vez incluidas todas las variables a tener en cuenta, se observa una significación entre ambos tipos de embarazos solo en aquellos casos en que los alelos HLA-C<sub>1</sub> y HLA-C<sub>2</sub> fueron heredados de manera paterna. Es decir, se dieron más casos de preeclampsia cuando se trataban de alelos externos. (Tabla 3).

	Uncomplicated (n=309)		P-value* Observed vs Expected	Preeclampsia (n=49)		P-value* Observed vs Expected	P-value* Uncomplicated vs Preeclampsia (observed only)
	Observed (%)	Expected (%)		Observed (%)	Expected (%)		
<b>Genotype</b>							0.292
KIR AA/HLA C1	20.1	21.7	0.465	20.4	17.7	0.956	
KIR AA/HLA C2	15.9	14.2		22.4	21.1		
KIR Bx/HLA C1	65.4	65.4		59.2	61.9		
KIR Bx/HLA C2	45.3	45.0		53.1	54.4		
<b>Paternally inherited C1/C2 only</b>							0.045
KIR AA/HLA C1	14.6	14.5	1.000	10.2	8.8	0.977	
KIR AA/HLA C2	9.7	9.8		16.3	17.7		
KIR Bx/HLA C1	46.6	46.7		38.8	40.1		
KIR Bx/HLA C2	29.1	29.0		34.7	33.3		

\*P-values calculated by Chi-square analysis. P-values are corrected for multiple comparisons with the Bonferroni method.  $p < 0.05$  is considered significant.

Tabla 3. Comparación de embarazos sin complicaciones frente a aquellos que desarrollaron preeclampsia según el tipo de interacción KIR AA/HLA-C<sub>1</sub>/C<sub>2</sub> (van 't Hof, L. et al. 2021).

Por otro lado, aunque la comparación entre los embarazos sin complicaciones y en aquellos donde se desarrolla preeclampsia no tienen ninguna significación en cuanto a la genotificación de HLA materno-fetal, se aprecia una tendencia al aumento de HLA-C<sub>2</sub> en aquellos embarazos que desarrollaron preeclampsia, según la interpretación de los autores, aunque los resultados no sean significativos (Tabla 4).

	Uncomplicated (n=451)	Preeclampsia (n=77)	p-value* Uncomplicated vs Preeclampsia
<b>Allele (%)</b>			
<b>Maternal</b>			0.390
C1	62.1	58.4	
C2	37.9	41.6	
<b>Fetal</b>			0.121
C1	64.4	57.8	
C2	35.6	42.2	
<b>Genotype (%)</b>			
<b>Maternal</b>			0.608
C1/C1	38.4	33.8	
C1/C2	48.2	49.4	
C2/C2	13.3	16.9	
<b>Fetal</b>			0.241
C1/C1	41.2	31.2	
C1/C2	44.2	53.2	
C2/C2	14.2	15.6	

\* P-values calculated by Chi-square analysis.  $p < 0.05$  is considered significant.

Tabla 4. Tipos de embarazos según el alelo y genotipo de HLA (van 't Hof, L. et al. 2021).

## Incompatibilidad de HLA como posible causa de fallos en vida de reproducción asistida humana con donación de ovocitos

En ciclos con ovocitos donados la probabilidad de que haya un “mismatch” es mayor por lo que hay un aumento en el número de abortos en la población, según Alecsandru, D. *et al.*, (2020). Cabe destacar que, tanto en el caso de ciclo propios como ovodonación, el número de abortos es aún mayor para el genotipo de KIR AA; seguido de KIR AB y; el en menor medida KIR BB. Es decir, el genotipo KIR AA cuenta con mal pronóstico independientemente de la procedencia de los ovocitos, aunque en la población con ovocitos propios la tendencia no se mostró significativa (Imagen 5).

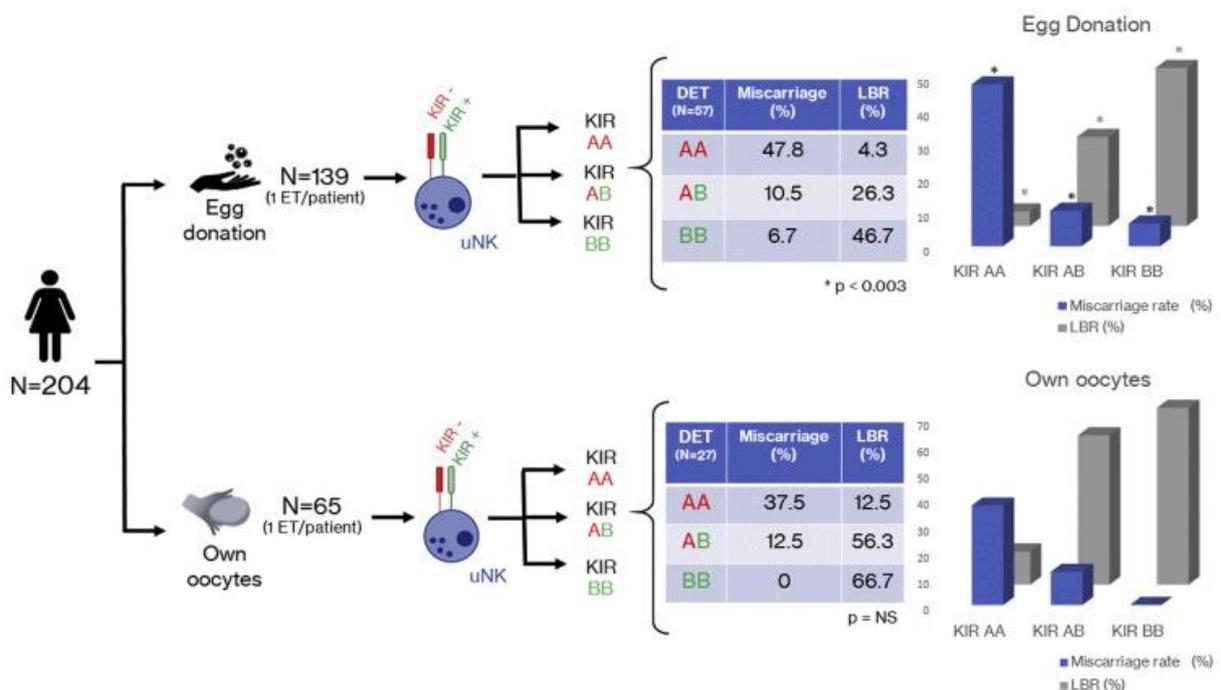


Imagen 5. Resultado de estudio entre ciclo propio y ovodonación. Porcentajes de abortos y nacimientos según tipo de ciclo y KIR materno (Alecsandru, D. *et al.*, 2020).

Tras realizar una búsqueda exhaustiva entre diversos artículos, en la tabla 5 se muestran un resumen sobre los resultados obtenidos entre los que tienen mayor importancia para la realización de esta revisión sistemática. En dicha tabla se observa como todos los artículos seleccionados concluyen que la incompatibilidad de HLA-C entre la donante y receptora resulta en mayores problemas para conseguir llevar a término una gestación, especialmente cuando es KIR AA materno y HLA-C<sub>2</sub> fetal (no propio).

## Incompatibilidad de HLA como posible causa de fallos en vida de reproducción asistida humana con donación de ovocitos

Tabla 5. Resumen y resultados de artículos seleccionados tras búsqueda de información. Elaboración propia.

ESTUDIO	RESULTADO	AFECTAN LOS MISMATCHES
Lashley, L. E. <i>et al.</i> , 2015	En los embarazos de ciclos de ovodonación se observa una mayor coincidencia de HLA entre receptora y recién nacido vivo.	Sí
Alecsandru, D <i>et al.</i> , 2017	Mayores tasas de aborto en ovodonación para HLA C <sub>2</sub> . Para mayor seguridad en ovodonación, KIR AA materno -> HLA-C <sub>1</sub> fetal; y HLA-C <sub>2</sub> -> KIR BB	Sí
Alecsandru, D <i>et al.</i> , 2020	Pacientes con KIR AA muestran mayores complicaciones en el embarazo cuanto mayor es la carga de HLA-C <sub>2</sub> fetal.	Sí
Larsen <i>et al.</i> , 2021	Los desajustes de HLA predisponen para desarrollar preeclampsia. Con un cribado donante-receptora disminuirían los desajustes.	Sí
van Bentem, K <i>et al.</i> , 2022	Los ciclos de ovodonación cuentan con un mayor número de desajusten en cuanto al HLA materno-fetal. Los embarazos por ovodonación cuentan con mayor número de complicaciones.	Sí

En conclusión, según una serie de artículos seleccionados tras la realización de una búsqueda minuciosa de información relevante en cuanto al tema a tratar, el HLA-C<sub>2</sub> predispone a cursar un embarazo con complicaciones, que aumentarán si se asocia con un KIR AA materno. En los ciclos de ovodonación se observan mayores tasas de abortos cuantos más “mitmaches” de HLA hay entre donante y receptora.

## **Incompatibilidad de HLA como posible causa de fallos en vida de reproducción asistida humana con donación de ovocitos**

---

Para saber el interés de la incompatibilidad de HLA y las TRA en la actualidad, hemos revisado los estudios registrados en Clinical Trials, dónde solo se recogen 3 estudios sobre el efecto de la inmunología en la ovodonación hasta 2022, de los que solo uno ha finalizado (Tabla 6). Este número es relativamente bajo y puede representar que sea un campo de investigación que esta todavía en su fase muy inicial.

*Tabla 6. Estudios recogidos en Clinical Trials sobre factores inmunológicos que afectan a la hora de realizar una ovodonación.*

<b>ESTUDIO</b>	<b>FECHA DE INICIO</b>	<b>CENTRO</b>	<b>ESTADO</b>
Predictive immunological study of recurrent abortions and implantation failure	01/2015	IVI MADRID	Finalizado
Immunological and Cardiovascular Phenotyping of Oocyte-donation Pregnancies	01/01/2020	Charite University, Berlin	En curso
Maternal KIR and Fetal HLA Influence Reproductive Success in ART-oocyte Donor	01/11/2022	IVI MADRID	En curso

## **Incompatibilidad de HLA como posible causa de fallos en vida de reproducción asistida humana con donación de ovocitos**

---

### 8. ARGUMENTACIÓN CRÍTICA

La diferente tipificación de HLA entre donante y receptora ha sido descrito por algunos grupos como factor de peor pronóstico a la hora de cursar un embarazo sin complicaciones (Larsen *et al.*, 2021; Alecsandru, D *et al.*, 2020). Sin embargo, a pesar de las evidencias, en los ciclos de ovodonación no se tiene en cuenta este factor a la hora de asignar la donante a la receptora. En esta asignación simplemente se tienen en cuenta las características físicas de la donante y receptora, para que el hijo sea lo más similar posible; así como el grupo sanguíneo, tanto de la receptora como del futuro padre, con el fin de que no se genere un rechazo frente a un cuerpo extraño (López-Gálvez *et al.*, 2014).

Por ello, el presente trabajo pretende revisar si el tipo de HLA entre donante y receptora puede ocasionar una serie de problemas, que podrían desencadenar en abortos, mediante una gran búsqueda de información entre los diferentes estudios que se han llevado a cabo hasta la fecha.

No obstante, en la realización de esta revisión bibliográfica no se han encontrado muchos artículos que hablen de este tema (Lashley, L. E. *et al.*, 2015; van Bentem, K *et al.*, 2022) siendo esto una limitación con la que cuenta este área. A pesar de ello, se podría llegar a un consenso de que cuanto mayor sea la incompatibilidad entre donante y receptora más probabilidad habrá de que se desarrolle preeclampsia durante el embarazo e incluso se puedan dar abortos. Si bien en numerosas ocasiones estas conclusiones se basan en tendencias no significativas.

Ante la introducción de una novedosa intervención médica se debe realizar un análisis de coste (seguridad de la paciente, el futuro hijo aparte del financiero) y beneficios (resolver la infertilidad de la pareja). Cabe destacar que aquellas parejas que cuentan con diversas complicaciones a la hora de tener un hijo son una minoría en comparación con la población mundial. A esto se le suma que los pacientes que requieren de TRA lo hacen por distintos inconvenientes, y no por ello se ven obligados a requerir la ovodonación. Según Cisneros, E. *et al.*, 2020, las mujeres con genotipo KIR AA materno rondan el 24% de los individuos estudiados; y, a pesar de contar con este genotipo pueden llevar a término una correcta gestación. Por lo que, habría que definir aquellos casos en los que se obtendría algún beneficio al realizar el test inmunológico correspondiente para determinar el KIR AA materno y el HLA-C de la donante. Actualmente, la guía de recomendaciones de buenas prácticas para

## **Incompatibilidad de HLA como posible causa de fallos en vida de reproducción asistida humana con donación de ovocitos**

---

complementos en medicina reproductiva de la ESHRE no recomienda ningún estudio para la tipificación de KIR y HLA en el contexto de fertilidad o fallo recurrente de implantación.

### 9. CONCLUSION

La infertilidad es una enfermedad que imposibilita el deseo de ser padres a muchas parejas. Con la aparición de las TRA se puede hacer frente a algunos de esos problemas. No obstante, hay ocasiones en que la calidad o reserva ovocitaria es peor de lo esperado, por lo que es necesario llevar a cabo ciclos de donación de ovocitos.

Hace 50 años ésto era prácticamente imposible, ya que la tecnología con la que se contaba no permitía la realización de técnicas tan avanzadas. Poco a poco con la investigación se ha obtenido un amplio abanico de posibilidades, con las cuales realizar diferentes tipos de ciclos in vitro según las necesidades de los pacientes. Éstos pueden ir desde preservar la fertilidad hasta la transferencia de embriones desarrollados in vitro, e incluso de procedencia ajena a la receptora.

En este trabajo se hace hincapié en la donación de ovocitos y el efecto que podría tener los diferentes genotipos de HLA entre donante y receptora. A pesar de que es un tema que está adquiriendo mayor interés en la actualidad, todavía se sabe muy poco; aunque se podría decir que los estudios realizados llegan a un consenso bastante similar del cuál sacar algunas conclusiones.

Como ya se ha comentado a lo largo de la realización del presente trabajo, los autores concluyen que el tipo de HLA materno-fetal afecta a las complicaciones que pueden surgir a lo largo del embarazo. Es decir, los embarazos con peor pronóstico serían aquellos que cuentan con HLA-C, sobre todo si es de tipo 2. A ésto se le une el efecto que el KIR AA materno con el HLA-C fetal, ya que su función inhibitoria de las señales de las células uNK imposibilitaría la correcta invasión del trofoblasto, necesaria para una buena implantación del embrión.

Todo ello puede ocurrir en un ciclo propio; por lo que, en el caso de la ovodonación todas estas complicaciones se ven agravadas ya que cuanto mayor las incompatibilidades ajenas a las que debe hacer frente el sistema inmune de la madre, más se ve afectada su tolerancia inmunitaria.

## **Incompatibilidad de HLA como posible causa de fallos en vida de reproducción asistida humana con donación de ovocitos**

---

Para concluir, es necesario que se siga investigando acerca de este tema, así como las posibles soluciones que se puedan encontrar para aumentar la tasa de recién nacidos vivos en los ciclos de ovodonación.

### 10. NUEVOS ENFOQUES

A futuro se tienen diversos planteamientos para evitar los problemas que la ovodonación conlleva.

En primer lugar, se empieza a considerar la posibilidad de realizar un matching inmunológico, con el fin de que el KIR AA materno y el HLA-C<sub>1</sub> o HLA-C<sub>2</sub> del feto interaccionen de manera negativa lo menos posible. Esto se llevaría a cabo mediante el estudio del KIR materno y el HLA-C que tendría el feto, escogiendo los menos reactivos entre sí. Es decir, en el caso de KIR AA materno seleccionar donantes con HLA-C<sub>1</sub>; mientras que si el KIR materno es AB o BB se podrían escoger los alelos C<sub>2</sub> de HLA (sobre todo con el KIR BB materno) (Alecsandru, D *et al.*, 2017).

A pesar de que esta podría ser una buena solución para los pacientes afectados, la mayoría de estudios apuntan a reparar los daños sufridos en los ovocitos debido a la edad materna u obtener estos de células sanas, con el fin de que la paciente no necesiten ovocitos donados y con ello, se suprimiría esta incompatibilidad.

Entre los estudios destacan los siguientes:

- Rejuvenecimiento ovárico.
- Gametos artificiales.

En relación al rejuvenecimiento ovárico, a medida que aumenta la edad materna se da una disminución de la reserva ovárica y la calidad de los ovocitos disminuye, aumentando considerablemente el número de aneuploidías a partir de los 38 años. Por ello, se estudian diversas vías para reactivar la función ovárica como son OFFA (Ovarian Reactivation), PRP (Platelet-Rich Plasma) y ASCOT (Injection of Stem Cells).

En primer lugar, la técnica OFFA consiste en reactivar aquellos folículos “silentes” para que crezcan y se desarrollen. En cuanto a la técnica PRP, consiste en una fracción plasmática

## Incompatibilidad de HLA como posible causa de fallos en vida de reproducción asistida humana con donación de ovocitos

enriquecido en plaquetas y factores de crecimiento con el fin de restaurar el ambiente biológico y acelerar los procesos de regeneración del organismo. Por último, mediante la técnica ASCOT se pretende inyectar plasma enriquecido en células madre capaces de restaurar los procesos fisiológicos implicados en el reclutamiento folicular, recuperando así la función ovárica (Pellicer, N *et al.*, 2022).

Además, se empiezan a administrar suplementos mitocondriales, ya que a mayor edad la dotación mitocondrial de las células de la granulosa se ve reducida, así como se observan mayores deleciones de ADN mitocondrial ovárico. También, se estudia la posibilidad de mantener y alargar los telómeros, ya que cuando se acortan se asocian con una fragmentación temprana del embrión y procesos de apoptosis (Imagen 6).

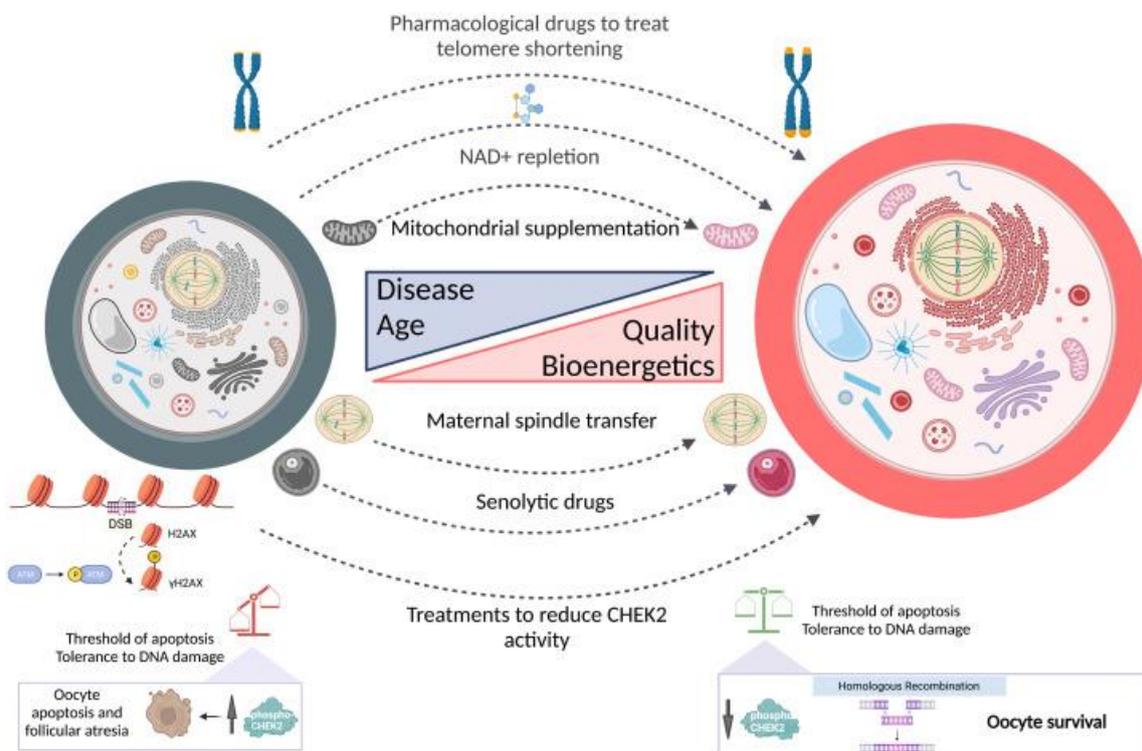


Imagen 6. Diferentes vías de mejora de calidad de ovocitos para prologar la vida ovárica (Pellicer, N *et al.*, 2022).

## **Incompatibilidad de HLA como posible causa de fallos en vida de reproducción asistida humana con donación de ovocitos**

---

Por otro lado, se estudia la posibilidad de generar gametos artificiales a partir de células madre. Estos gametos son células germinales maduras que han sido generadas en un laboratorio de manera in vitro mediante la especificación y maduración de células germinales primordiales o a través de la diferenciación de las células pluripotentes de células germinales capaces de crecer y convertirse en células similares a los ovocitos in vivo e in vitro debido a su capacidad de autorrenovación y especificación.

Actualmente se están realizando experimentos con otras especies como por ejemplo el modelo murino; pero debido a que la gametogénesis es específica para cada especie, queda un largo camino hasta poder realizarlo de manera correcta en humanos. Esta nueva técnica sería de gran ayuda, ya que podría ser utilizada tanto para pacientes infértiles como fértiles (parejas del mismo sexo, pacientes sin pareja e incluso parejas con ciertas enfermedades) (Moreno, I *et al.*, 2015).

## Incompatibilidad de HLA como posible causa de fallos en vida de reproducción asistida humana con donación de ovocitos

---

### 11. BIBLIOGRAFIA

1. Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. H. I. V. 2022. *Inmunología celular y molecular*. 571 págs. Elsevier Health Sciences. Barcelona.
2. Alecsandru, D., & García-Velasco, J. A. (2017). Why natural killer cells are not enough: a further understanding of killer immunoglobulin-like receptor and human leukocyte antigen. *Fertility and sterility*, 107(6), 1273–1278. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.04.018>
3. Alecsandru, D., Barrio, A., Garrido, N., Aparicio, P., Pellicer, A., Moffett, A., & García-Velasco, J. A. (2020). Parental human leukocyte antigen-C allotypes are predictive of live birth rate and risk of poor placentation in assisted reproductive treatment. *Fertility and sterility*, 114(4), 809–817. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.05.008>
4. Cisneros, E., Moraru, M., Gómez-Lozano, N., Muntasell, A., López-Botet, M., & Vilches, C. (2020, 17 marzo). Haplotype-Based Analysis of KIR-Gene Profiles in a South European Population—Distribution of Standard and Variant Haplotypes, and Identification of Novel Recombinant Structures. *Frontiers in Immunology*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00440>
5. Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida (2021). Estudio básico de donantes de gametos (femeninos y masculinos).
6. Díaz-Hernández, I., Alecsandru, D., García-Velasco, J. A., & Domínguez, F. (2021). Uterine natural killer cells: from foe to friend in reproduction. *Human reproduction update*, 27(4), 720–746. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa062>
7. ESHRE Add-ons working group. Good practice recommendations for add-ons in reproductive medicine. Draft for review.
8. Hackmon, R., Pinnaduwege, L., Zhang, J., Lye, S. J., Geraghty, D. E., & Dunk, C. E. (2017). 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. *American journal of reproductive immunology (New York, N.Y. : 1989)*, 77(6), 10.1111/aji.12643. <https://doi.org/10.1111/aji.12643>
9. Hickey, M. J., Valenzuela, N. M., & Reed, E. F. (2016). Alloantibody Generation and Effector Function Following Sensitization to Human Leukocyte Antigen. *Frontiers in immunology*, 7, 30. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00030>

## Incompatibilidad de HLA como posible causa de fallos en vida de reproducción asistida humana con donación de ovocitos

---

10. Larsen, E. C., Bentin-Ley, U., & Knudsen, U. B. (2021). Oocyt donation. *Ugeskrift for laeger*, 183(48), V04210368.
11. Lashley, L. E., Haasnoot, G. W., Spruyt-Gerritse, M., & Claas, F. H. (2015). Selective advantage of HLA matching in successful uncomplicated oocyte donation pregnancies. *Journal of reproductive immunology*, 112, 29–33. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2015.05.006>
12. Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida. Jefatura del Estado «BOE» núm. 126, de 27 de mayo de 2006 Referencia: BOE-A-2006-9292.
13. López-Gálvez JJ, Moreno-García JM, Vital- Reyes VS. (2014). Oocyte donation. *Rev Mex Med Repro*.
14. Moreno, I., Míguez-Forjan, J. M. y Simón, C. (2015). Gametos artificiales a partir de células madre. *Medicina reproductiva clínica y experimental*, 42(2), 33–44. <https://doi.org/10.5653/cerm.2015.42.2.33>
15. Pellicer, N., Cozzolino, M., Díaz-García, C., Galliano, D., Cobo, A., Pellicer, A. y Herraiz, S. (2022). Ovarian rescue in women with premature ovarian insufficiency: facts and fiction. *Reproductive BioMedicine Online*, Volume 46, Issue 3, 543 – 565. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2022.12.011>
16. Registro Nacional de Actividad-SEF. <https://www.registrosef.com/index.aspx?ReturnUrl=%2f#Anteriores>
17. Steinborn, A., Seidl, C., Sayehli, C., Sohn, C., Seifried, E., Kaufmann, M., & Schmitt, E. (2004). Anti-fetal immune response mechanisms may be involved in the pathogenesis of placental abruption. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*, 110(1), 45–54. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2003.09.004>
18. van Bentem K, Lashley E, Bos M, et al. Relating the number of human leucocytes antigen mismatches to pregnancy complications in oocyte donation pregnancies: study protocol for a prospective multicentre cohort study (DONOR study). *BMJ Open* 2019;9:e027469. doi:10.1136/bmjopen-2018-027469
19. van Bentem, K., Bos, M., van der Keur, C., Kapsenberg, H., Lashley, E., Eikmans, M., & van der Hoorn, M. L. (2022). Different immunoregulatory components at the decidua basalis of oocyte donation pregnancies. *Human immunology*, 83(4), 319–327. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2021.10.008>

## **Incompatibilidad de HLA como posible causa de fallos en vida de reproducción asistida humana con donación de ovocitos**

---

20. van 't Hof, L. J., Schotvanger, N., Haasnoot, G. W., van der Keur, C., Roelen, D. L., Lashley, L. E. E. L. O., Claas, F. H. J., Eikmans, M., & van der Hoorn, M. P. (2021). Maternal-Fetal HLA Compatibility in Uncomplicated and Preeclamptic Naturally Conceived Pregnancies. *Frontiers in immunology*, 12, 673131. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.673131>