



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS
CURSO DE BACHARELADO EM BIOMEDICINA

MARIA BÁRBARA MOREIRA DE SOUZA

**POLIMORFISMOS DO ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO (HLA) E
SUA LIGAÇÃO COM A INFERTILIDADE**

JOÃO PESSOA

2026

MARIA BÁRBARA MOREIRA DE SOUZA

**POLIMORFISMOS DO ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO (HLA) E
SUA LIGAÇÃO COM A INFERTILIDADE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Biomedicina, do Centro de Ciências da
Saúde da Universidade Federal da Paraíba, como
exigência parcial para a obtenção do título de
Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Priscilla Anne Castro de
Assis

JOÃO PESSOA

2026

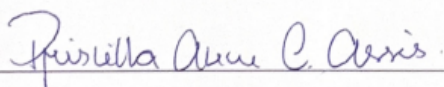
MARIA BÁRBARA MOREIRA DE SOUZA

**POLIMORFISMOS DO ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO (HLA) E
SUA LIGAÇÃO COM A INFERTILIDADE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Biomedicina, do Centro de Ciências da
Saúde da Universidade Federal da Paraíba, como
exigência parcial para a obtenção do título de
Bacharel em Biomedicina.

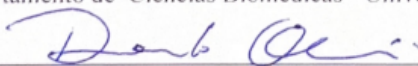
Data de aprovação: 31 /03 / 2026

BANCA EXAMINADORA



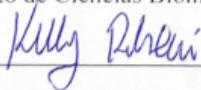
Priscilla Anne Castro de Assis (Orientadora)

Departamento de Ciências Biomédicas - Universidade Federal da Paraíba (UFPB)



Renato Antônio dos Santos Oliveira

Departamento de Ciências Biomédicas - Universidade Federal da Paraíba (UFPB)



Kelly Ribeiro Sá

Departamento de Ciências Biomédicas - Universidade Federal da Paraíba (UFPB)

AGRADECIMENTOS

Diante de tantas incertezas ao longo da minha trajetória acadêmica, e, sobretudo, neste momento de conclusão, as maiores certezas que carrego são aquelas às quais hoje dedico os meus mais sinceros agradecimentos.

Durante toda a minha vida, tive certeza da presença de Deus, Nossa Senhora e de São José. Mesmo nos momentos mais turbulentos, jamais me deixaram desamparada, pois, ainda que, por vezes, eu me sentisse no deserto, o amor incondicional de vocês me sustentou e me salvou. Aos olhos deles, sou vista como ninguém mais é capaz de ver.

Aos meus pais, Valdenia e Cláudio, por serem a minha base, meu porto seguro e minha maior fonte de amor. Sempre tive a certeza de ser amada e cuidada por vocês. Obrigada por todo o suporte, inclusive aquele que eu nem sabia que precisava, e por acreditarem nos meus sonhos de forma incondicional. Vocês me ensinaram a ter asas, mesmo quando as de vocês estavam cansadas, e me deram coragem para alçar voos altos, com a segurança de que sempre poderei pousar no aconchego dos seus braços.

À minha família, minhas tias, avós e meu irmão, que sempre acreditaram em mim, mesmo quando eu mesma duvidei. Ainda que nem sempre compreendessem os meus caminhos, nunca deixaram de torcer por mim. Sou imensamente grata por todo o esforço, dedicação e amor que garantiram que nada me faltasse. E, principalmente, pelos aplausos tão intensos que muitas vezes silenciaram qualquer dúvida ou insegurança.

Aos meus amigos, que foram verdadeiros presentes em minha vida e, sem dúvida, frutos do Espírito Santo. À Anielly Ribeiro, Eduarda Freitas, Isabele Gonçalves e Joyce Marques, que se tornaram minha família durante a graduação. A conexão que construí com cada uma de vocês foi essencial para que essa caminhada fosse mais leve e significativa.

À Anielly, pela imediata identificação cearense e pelo suporte constante, emocional, físico e afetivo. À Eduarda, pelo companheirismo fiel em todos os momentos. À Isabele, por me ensinar, com sua essência, sobre calma, paciência e doçura. E à Joyce, por compartilhar comigo a vivência do estágio, os dias bons e os desafios que pareciam se entrelaçar, e por reafirmar, diariamente, a certeza de que o amor d'Ele vela por mim. Com vocês, vivi intensamente a universidade e, com carinho, parafraseio minha cantora favorita, Taylor Swift: *"I had the time of my life fighting dragons with you."*

Aos meus demais colegas de curso, aos amigos do ensino médio, aos amigos de infância e à minha família do EJC, agradeço pela presença constante, pelo apoio sincero e por caminharem comigo mesmo nos momentos em que a distância se fez presente. Sou

profundamente grata pelo acolhimento nos dias difíceis, pelo abraço quando faltavam palavras, e pelas palavras quando não havia presença. O suporte emocional de vocês, especialmente na fase final desta trajetória, foi essencial.

Aos meus professores, que marcaram a minha caminhada desde os primeiros passos na educação até a conclusão da graduação. Como filha, sobrinha e neta de professores, sempre aprendi a valorizar o conhecimento como um dos pilares mais importantes da vida. Sou grata a todos que contribuíram para a minha formação acadêmica e humana, e que me mostraram a grandeza e os inúmeros caminhos do saber, especialmente no curso de Biomedicina.

À minha orientadora, Priscilla Anne, por toda a dedicação, paciência e compromisso ao longo deste trabalho. Sua postura ética, seu conhecimento e sua paixão pela área são inspirações para mim como futura profissional. Sou profundamente grata por toda a orientação, confiança e pelos ensinamentos que levarei para além da vida acadêmica.

Sou grata ao professor Renato Oliveira, por ter aceitado compor a minha banca e, sobretudo, por todos os ensinamentos que despertaram em mim o interesse e o apreço pela área de Imunologia. À professora Kelly Ribeiro, que é para mim uma grande inspiração como mulher e como biomédica. Agradeço pela confiança no meu potencial, por acreditar no meu trabalho e por todas as oportunidades que me proporcionou ao longo dessa trajetória.

Serei para sempre grata à Grasielly Souza, minha primeira supervisora, que teve um papel fundamental na construção da minha caminhada profissional. Você acreditou em mim desde o início, confiou no meu trabalho e enxergou em mim um potencial que, muitas vezes, eu mesma ainda não conseguia ver com clareza. Sou profundamente grata por cada incentivo, por cada orientação e por me impulsionar, dia após dia, a permanecer e crescer na área de reprodução humana. Ser incentivada por alguém que representa tanto na área é, sem dúvida, um privilégio único, e eu jamais esquecerei o quanto você estava certa ao dizer que aquele lugar também era meu.

Agradeço aos meus supervisores do Estágio I, às equipes da Vigilância Epidemiológica, do Controle de Infecção Hospitalar e da Segurança do Paciente do HULW/UFPB, por todos os ensinamentos, pela disponibilidade e pelo acolhimento. Cada experiência vivida contribuiu significativamente para a minha formação como sanitarista, ampliando o meu olhar sobre a saúde pública e o cuidado coletivo.

Aos meus supervisores do Estágio II, na Secretaria Municipal de Saúde de João Pessoa, agradeço pelo suporte, pela confiança e por todo o aprendizado compartilhado ao longo desse período, que foi essencial para o meu desenvolvimento acadêmico e profissional.

Ao meu avô, Francisco de Assis (*in memoriam*), cuja herança e força me atravessam. O sangue paraibano que carrego do senhor me trouxe até aqui e me ensinou a amar esta terra como um verdadeiro lar. Sua presença permanece viva em mim, guiando meus passos e iluminando as minhas conquistas.

Dizem que somos frutos daqueles que atravessam o nosso caminho. Por isso, sou eternamente grata a todos que passaram pela minha vida, aos que permaneceram e também àqueles que, por algum motivo, seguiram outros caminhos. Carrego um pouco de cada um de vocês em quem me tornei, e este trabalho é, também, reflexo dessa construção coletiva.

*“Nada te perturbe,
nada te assuste,
tudo passa.
Deus não muda.
A paciência tudo alcança.
Quem a Deus tem nada lhe falta.
Só Deus basta!”*

Santa Teresa D’Ávila

RESUMO

A infertilidade afeta aproximadamente uma em cada seis pessoas em idade reprodutiva globalmente, e cerca de 15% dos casos permanecem sem causa identificada após investigação padrão, sendo classificados como infertilidade inexplicada. Evidências emergentes apontam o sistema imunológico como um fator crítico nesses casos, particularmente no que concerne à tolerância materno-fetal mediada pelo sistema Antígeno Leucocitário Humano (HLA). O presente trabalho consiste em uma revisão integrativa da literatura com o objetivo de investigar a associação entre polimorfismos dos genes HLA e desfechos reprodutivos adversos. A busca foi realizada nas bases PubMed e Academic Search Premier, abrangendo publicações entre 2020 e 2025, resultando na seleção de 21 estudos originais e meta-análises. Os resultados foram organizados em quadros síntese e analisados criticamente. Em relação ao HLA-G, evidenciou-se que o polimorfismo 14-bp INS/DEL está associado a Aborto Espontâneo Recorrente (AER), com efeitos dependentes do contexto haplotípico e da etnia. O HLA-F emergiu como novo ator na implantação, com expressão endometrial modulada pelos SNPs rs1362126, rs2523405 e rs2523393, e correlacionada com células T reguladoras. O HLA-E mostrou associação significativa com infertilidade masculina (genótipo HLA-E*01:01), mas não com desfechos femininos. O eixo HLA-C/KIR/ERAP revelou interações complexas: a combinação KIR Tel AA + HLA-C2C2 conferiu risco para FIR, risco modulado por polimorfismos em ERAP1 (rs26653, rs26618, rs27044, rs30187), com níveis séricos de ERAP2 emergindo como potencial biomarcador prognóstico. Os genes HLA de classe II (DRB1, DQB1, DQA1, DPB1) apresentaram associações marcadamente população-específicas, com destaque para o compartilhamento de um alelo HLA-DQB1 entre cônjuges em 46% dos casais com AER na população chinesa. A marcada heterogeneidade populacional observada reforça a necessidade de estudos em grupos étnicos diversos e de cautela na generalização de achados. Conclui-se que os polimorfismos do sistema HLA e de genes correlatos constituem elementos centrais na etiologia da infertilidade de causa imunológica, atuando em complexas redes de interação que envolvem haplótipos, epistasia e combinações genóticas parentais.

Palavras-chave: Antígenos HLA. Polimorfismo Genético. Infertilidade. Imunologia da Reprodução.

ABSTRACT

Infertility affects approximately one in six people of reproductive age globally, and about 15% of cases remain without an identified cause after standard investigation, being classified as unexplained infertility. Emerging evidence points to the immune system as a critical factor in these cases, particularly concerning maternal-fetal tolerance mediated by the Human Leukocyte Antigen (HLA) system. The present study consists of an integrative literature review aimed at investigating the association between HLA gene polymorphisms and adverse reproductive outcomes. The search was conducted in the PubMed and Academic Search Premier databases, covering publications between 2020 and 2025, resulting in the selection of 21 original studies and meta-analyses. The findings were organized into summary tables and critically analyzed. Regarding HLA-G, evidence demonstrated that the 14-bp INS/DEL polymorphism is associated with recurrent pregnancy loss (RPL), with effects dependent on haplotypic context and ethnicity. HLA-F emerged as a novel player in implantation, with endometrial expression modulated by SNPs rs1362126, rs2523405, and rs2523393, and correlated with regulatory T cells. HLA-E showed a significant association with male infertility (HLA-E*01:01 genotype) but not with female outcomes. The HLA-C/KIR/ERAP axis revealed complex interactions: the KIR Tel AA + HLA-C2C2 combination conferred risk for recurrent implantation failure (RIF), a risk modulated by polymorphisms in ERAP1 (rs26653, rs26618, rs27044, rs30187), with serum ERAP2 levels emerging as a potential prognostic biomarker. HLA class II genes (DRB1, DQB1, DQA1, DPB1) showed markedly population-specific associations, notably the sharing of one HLA-DQB1 allele between spouses in 46% of couples with RPL in the Chinese population. The marked population heterogeneity observed reinforces the need for studies in diverse ethnic groups and caution in generalizing findings. It is concluded that polymorphisms of the HLA system and correlated genes constitute central elements in the etiology of immune-mediated infertility, acting in complex interaction networks involving haplotypes, epistasis, and parental genotypic combinations.

Keywords: HLA Antigens. Genetic Polymorphism. Infertility. Reproductive Immunology.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Interação entre receptores KIRs e alelos HLA-C.....	21
Figura 2 - Estrutura de uma molécula de MHC de classe I.....	22
Figura 3 - Estrutura de uma molécula de MHC de classe II.....	23
Figura 4 - Via de Tolerância e Rejeição Materno-Fetal.....	24

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 - Apresentação dos descritores e seu cruzamento nas bases de dados pesquisadas.....	25
Quadro 2 - Caracterização dos estudos selecionados, conforme variáveis de interesse.	27
Quadro 3 - Síntese dos principais polimorfismos em genes HLA.....	34
Quadro 4 - Interações Genéticas Complexas em Desfechos Reprodutivos.....	45

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

14-bp INS/DEL - inserção/deleção de 14 pb

AER - Aborto espontâneo recorrente

CNKI - *China National Knowledge Infrastructure*

ELISA - Ensaio imunoenzimático

EVT - Trofoblasto Extraviloso

FIR - Falha de Implantação Recorrente

FIV - Fertilização in vitro

GDG - Grupo de Diretrizes sobre Infertilidade Inexplicada

GWAS - Estudo de associação genômica ampla

IU - Inseminação Intrauterina

IU - Infertilidade inexplicada

KIRs - *Killer immunoglobulin-like receptors*

MHC/HLA - Complexo Principal de Histocompatibilidade

NK - Natural Killer

OMS - Organização mundial da saúde

TRA - Técnicas de Reprodução Assistida

uNK - Células Natural Killer Uterinas

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	14
2. OBJETIVO.....	17
2.1. Objetivo Geral.....	17
2.2. Objetivos Específicos.....	17
3. REFERENCIAL TEÓRICO.....	18
3.1. Gestação e Sistema Imune.....	18
3.2. Citocinas.....	19
3.3. Células decíduais, IDO e Imunossuppressores.....	19
3.4. Células Natural Killer Uterinas.....	21
3.5. Antígeno Leucocitário Humano.....	22
4. METODOLOGIA.....	25
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	27
5.1. HLA-G.....	36
5.2. HLA-F.....	38
5.3. HLA-E.....	39
5.4. HLA de Classe II (DRB1, DQB1, DQA1, DPB1).....	40
5.5. Outros Genes Moduladores (FCGR3A, CX3CR1).....	41
5.5.1. ERAP1 e ERAP2.....	42
5.5.2. FCGR3A (CD16a).....	42
5.5.3. CX3CR1.....	43
5.6. Síntese de Interações Genéticas Complexas.....	43
5.7. Síntese Populacional e Étnica.....	46
5.8. Tradução Clínica e Perspectivas Futuras.....	48
5.9. Limitações.....	49
6. CONCLUSÃO.....	50
REFERÊNCIAS.....	51

1. INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se que uma em cada seis pessoas em todo o mundo tenha vivenciado algum quadro de infertilidade entre 1990 e 2021. A instituição classifica a infertilidade como uma doença do sistema reprodutivo, definindo-a como a incapacidade de alcançar uma gestação clínica após 12 meses ou mais de relações sexuais regulares e desprotegidas (OMS, 2023).

A condição é então codificada como doença pelo Código Internacional de Doenças (CID-10) sob os códigos N97 (infertilidade feminina) e N46 (infertilidade masculina), o que reforça seu reconhecimento como um significativo problema de saúde pública (PAHO, 2025).

Além desta designação, a investigação da infertilidade é multifatorial. No sexo feminino, a investigação é realizada através de exames de sangue para dosagem hormonal e pesquisa de alterações genéticas, além de exames de imagem dos órgãos reprodutores femininos. Para tanto, as origens da infertilidade feminina podem incluir anormalidades ovarianas, uterinas, tubárias, endócrinas ou outras comorbidades que impedem a concepção ou a implantação embrionária (Puscheck *et al.*, 2022).

No sexo masculino, a avaliação é feita principalmente pela análise do sêmen, através do espermograma, espermocultura e fragmentação do DNA espermático, mas também são necessárias dosagens hormonais e exames de imagens complementares. No homem, a infertilidade está frequentemente associada a alterações seminais, como oligospermia (baixa concentração de espermatozoides), azoospermia (ausência), teratospermia (defeitos de morfologia) ou astenospermia (baixa motilidade) (OMS, 2024).

Estima-se que em aproximadamente 85% dos casais inférteis seja possível identificar uma causa específica. Contudo, para cerca de 15%, o diagnóstico permanece indeterminado mesmo após a realização de uma investigação padrão completa (Carson *et al.*, 2021). Esta condição é clinicamente denominada infertilidade inexplicada ou inexplicável (IU), caracterizada pela ausência de anormalidades detectáveis em ambos os parceiros (Romualdi *et al.*, 2023).

Conforme definido pelo Grupo de Diretrizes sobre Infertilidade Inexplicada (GDG & Romualdi *et al.*, 2023), o diagnóstico é aplicado a casais nos quais a mulher (≤ 40 anos) apresenta função ovariana, tubária, uterina e pélvica aparentemente normais, com frequência coital adequada, e o homem demonstra função testicular, anatomia geniturinária e ejaculação dentro dos parâmetros de normalidade (Organização Mundial da Saúde, 2025).

A IU representa um dos desafios mais complexos e angustiantes na medicina reprodutiva, afetando significativa parcela dos casais que buscam tratamento. Tradicionalmente, o diagnóstico de IU é um diagnóstico de exclusão, atribuído quando todas as investigações padrão falham em identificar uma causa anatômica, hormonal, seminal ou genética convencional (Rebar, 2024). Esta lacuna diagnóstica não apenas gera frustração e incerteza para os casais, como também limita drasticamente o desenvolvimento de terapias direcionadas e eficazes, frequentemente resultando em ciclos repetidos e onerosos de tratamentos empíricos com baixas taxas de sucesso (Cimadomo *et al.*, 2023). Portanto, a elucidação de novas etiologias para a IU é uma premente necessidade clínica e científica.

Neste contexto, a imunologia reprodutiva emerge como uma das fronteiras mais promissoras para a descoberta de novos mecanismos fisiopatológicos. Evidências robustas demonstram que o sucesso da implantação embrionária depende criticamente de uma fina regulação do sistema imunológico materno, que deve tolerar o embrião sem desencadear uma resposta contrária (Abu-Raya *et al.*, 2020). Estudos recentes, como o de Díaz-Hernández (2021), começam a associar a IU a falhas neste processo de tolerância, como a deficiência de células T reguladoras supressoras, destacando o componente imunológico como peça fundamental neste quebra-cabeça até então incompleto.

Evidências indicam que altos níveis de inflamação sistêmica podem exercer um impacto negativo no desenvolvimento oocitário e embrionário, além de prejudicar a receptividade endometrial, mesmo em ciclos de Fertilização in vitro (FIV) (Sucu *et al.*, 2024).

Para além da inflamação sistêmica, mecanismos imunológicos específicos relacionados à tolerância materno-fetal são centrais para a compreensão da IU. A implantação bem-sucedida do embrião, um enxerto semialoenxerto, requer um delicado equilíbrio imunológico, no qual células reguladoras exercem papel crucial (Than *et al.*, 2019). Estudo recente demonstrou que a frequência de células T reguladoras CD8+HLA-G+ é significativamente menor no sangue periférico de mulheres com IU em comparação com mulheres férteis (Ehsani *et al.*, 2021).

Em um nível ainda mais fundamental, a compatibilidade genética entre os parceiros, mediada pelo Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC/HLA), apresenta-se como um fator etiológico potencial. Evidências sugerem que casais com IU compartilham mais alelos HLA de classe II (especificamente nos loci -DRB1, -DQB1 e -DPB1) do que seria esperado aleatoriamente (Gohring *et al.*, 2025). Essa excessiva similaridade genética pode prejudicar o reconhecimento imunológico adequado dos antígenos fetais pela mãe, resultando em uma falha em estabelecer a tolerância necessária para a manutenção da gestação. Dessa

forma, polimorfismos específicos no sistema HLA, antes ignorados, podem ser a chave para elucidar casos de infertilidade atualmente classificados como inexplicados (HU *et al.*, 2022).

Dessa maneira, intervenções que visam modular a resposta imune têm sido investigadas como coadjuvantes potenciais para melhorar as taxas de sucesso das técnicas de reprodução assistida (TRA) nesta população (Genest *et al.*, 2023). Como tratamento de primeira linha para esses casais, a diretriz mais recente do GDG, publicada por Romualdi *et al.*, (2023) recomenda a Inseminação Intrauterina (IIU) em combinação com a Estimulação Ovariana Controlada (EOC).

2. OBJETIVO

2.1. Objetivo Geral

Investigar a associação entre polimorfismos do sistema Antígeno Leucocitário Humano (HLA) e falhas reprodutivas, com ênfase nos mecanismos imunológicos envolvidos na rejeição embrionária e perdas gestacionais.

2.2. Objetivos Específicos

- Identificar e caracterizar os principais polimorfismos dos genes HLA associados a falhas na tolerância imunológica materno-fetal;
- Correlacionar os padrões de expressão (solução e membranas) das moléculas HLA com desfechos gestacionais adversos em diferentes fases da gestação;
- Avaliar o potencial diagnóstico dos marcadores HLA para predição de risco de abortamento espontâneo e falha de implantação embrionária;
- Analisar criticamente as evidências científicas sobre a participação do sistema HLA nos processos de imunomodulação durante a gestação.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1. Gestação e Sistema Imune

A gravidez é um processo que envolve uma resposta inflamatória controlada e dinâmica, essencial para a implantação embrionária e manutenção fetal. Desde a fixação do embrião até o parto, ocorrem eventos inflamatórios críticos mediados por interações imunológicas complexas entre o endométrio materno e os tecidos fetais (Mor *et al.*, 2011). Assim, a inflamação é causada pela fixação de células trofoblásticas ao epitélio luminal endometrial e serve como sinal ancestral para o reconhecimento uterino da gravidez em mamíferos eutérios e marsupiais (Muter *et al.*, 2023).

O embrião e a placenta expressam uma combinação de antígenos maternos e paternos; essa combinação é chamada em termos imunológicos de aloantígenos fetais. A gravidez representa um desafio imunológico, pois o feto expressa os antígenos paternos que podem ser reconhecidos pelo sistema materno, levando a riscos de rejeição semelhantes aos de um transplante (Muter *et al.*, 2023).

Em TRA, como a FIV, a manipulação embrionária pode alterar os mecanismos de tolerância, especialmente quando há desregulação na expressão de genes críticos como OCT4 e CDX2, associados à formação do trofoblasto e imunomodulação. O sucesso da implantação depende, portanto, da sincronia entre o desenvolvimento embrionário e a adaptação imune materna (Cross, 2000).

O blastocisto humano, formado entre os dias quinto e sexto dia pós-fertilização, diferencia-se em trofoblasto e massa celular interna, sendo o trofoblasto responsável pela invasão do endométrio. Cross (2000) destaca que a implantação do embrião envolve a comunicação entre citocinas maternas e fatores embrionários, como Proteína Morfogenética Óssea 4 (BMP4), que modulam a polaridade celular e a formação do sinciciotrofoblasto. Segundo os autores, em TRA, cultivos prolongados *in vitro* podem afetar a expressão de *GATA Binding Protein 3* (GATA3) e Fosfolipase C (PLC), genes essenciais para a formação do trofoblasto, aumentando o risco de falhas na implantação devido a respostas imunes inadequadas.

Após a implantação, a placenta atua como um órgão imunomodulador, secretando fatores como a proteína Específico da Placenta 1 (PLAC1) e recrutando macrófagos M2, que promovem tolerância e remodelação vascular (Rossant *et al.*, 2021). Em gestações múltiplas (comuns em TRA), a sobrecarga desses mecanismos pode levar a complicações como pré-eclâmpsia, associada à ativação excessiva de neutrófilos e desregulação de citocinas pró-inflamatórias. O artigo de Devor *et al.* (2022) ressalta que mesmo em ciclos naturais de

FIV, a qualidade do embrião e os meios de cultura influenciam diretamente essa dinâmica.

O parto é desencadeado por uma mudança para um perfil pró-inflamatório, com aumento de IL-8 e TNF- α . Gestações concebidas por TRA podem apresentar ativação precoce desses mediadores, elevando o risco de ruptura prematura de membranas (Rossant *et al.*, 2021). Após o parto, persistem células fetais no organismo materno (microquimerismo), que podem modular doenças autoimunes e são influenciadas pelo tipo de parto (vaginal ou cesárea), conforme observado em estudos longitudinais (Devor *et al.*, 2022).

3.2. Citocinas

O sucesso da implantação embrionária depende ainda da modulação precisa do balanço entre citocinas pró-inflamatórias (Th1) e anti-inflamatórias (Th2). Na fase inicial, predomina um perfil Th1, com produção de IL-1, IL-2, TNF- α e IFN- γ , essenciais para a implantação e invasão trofoblástica. Posteriormente, ocorre uma transição para um perfil Th2 dominante, caracterizado pela secreção de IL-4, IL-5 e IL-13, que promovem a manutenção da gravidez através da supressão de respostas imunes potencialmente deletérias (Yang F., *et al.*, 2019). Essa dinâmica é crucial, pois desvios nesse equilíbrio, como a persistência de um ambiente Th1 ou deficiência na resposta Th2, estão associados a complicações como aborto recorrente e pré-eclâmpsia (Harrity C., *et al.*, 2018).

3.3. Células decíduais, IDO e Imunossupressores

Ademais, as células decíduais, diferenciadas a partir do estroma endometrial sob influência da progesterona e de sinais embrionários, também desempenham papel central na manutenção da tolerância imunológica. Elas secretam fatores imunomoduladores como a prolactina decidual e Proteína de Ligação a Fator de Crescimento *Insulin-like* 1 (IGFBP-1), que contribuem para a implantação embrionária, além de regularem a atividade de linfócitos T e uNKs (Munoz-Suano *et al.*, 2011). Adicionalmente, mecanismos como a inativação de linfócitos T através da privação de triptofano mediada pela indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO) e a secreção de mediadores imunossupressores (glicodelina A, PGE2, TGF- β e galectina-1) reforçam a tolerância aos antígenos fetais (Moffett A., *et al.*, 2016).

A prostaglandina E2 (PGE2) desempenha um papel central no início do trabalho de parto atuando no amadurecimento cervical e exibe um efeito bifásico no miométrio (contração inicial seguida de relaxamento). Além disso, a PGE2 participa da ruptura das membranas fetais e modula a inflamação intrauterina, estimulando a migração de neutrófilos, a produção

de citocinas e a expressão de COX-2, amplificando sua própria síntese (LI, W. JIAO *et al.* 2021).

O fator de crescimento transformador beta (TGF- β) é uma citocina multifuncional essencial para diversos processos fisiológicos durante a gravidez, incluindo implantação embrionária, desenvolvimento placentário e modulação da resposta imunológica materno-fetal (Guzeloglu-Kayisli *et al.*, 2007). Estudos demonstram que o TGF- β regula a invasão dos trofoblastos, influenciando diretamente a formação da placenta e a vascularização uterina. Além disso, desempenha um papel crucial na manutenção da tolerância imunológica, promovendo a diferenciação de células T reguladoras (Tregs) e a polarização de macrófagos para o perfil anti-inflamatório M2, o que previne a rejeição fetal (Wen, B. *et al.* 2023). Alterações na sinalização do TGF- β estão associadas a complicações gestacionais, como pré-eclâmpsia (devido ao excesso de TGF- β 1/2/3, que inibe a invasão trofoblástica), diabetes gestacional (relacionado a desregulações imunomediadas) e aborto espontâneo recorrente (AER) (Lekva *et al.*, 2016).

A glicodelina (Gd) é um membro da família de proteínas das lipocalinas e apresenta propriedades imunossupressoras, sendo anteriormente designada como proteína placentária-14 (PP14). Sua isoforma uterina, a glicodelina-A (Gd-A), desempenha um papel crucial na defesa feto-materna através da atividade inibitória na proliferação de linfócitos TCD8⁺ e de células Natural Killer (NK), além de estimular a produção de citocinas do tipo Th-2 em monócitos. Esse mecanismo promove a transição de citocinas Th-1 para Th-2 e induz apoptose em células T, contribuindo para a tolerância imunológica (Frag, A. *et al.*, 2022). Segundo Frag *et al.*, (2022), a expressão Gd-A é elevada durante a fase lútea do ciclo menstrual, especialmente durante a janela de implantação, sugerindo um envolvimento da proteína no desenvolvimento inicial da gravidez.

Um importante modulador e transportador de Gd-A é a Proteína da Zona de Gravidez (PZP) uma molécula imunossupressora sintetizada pela placenta e por células imunológicas. Quando associada à Gd-A, a PZP atua sinergicamente, suprimindo a resposta imune de células Th-1, favorecendo a tolerância imunológica. (Löb, S *et al.*, 2021).

A galactina-1 (GAL-1) desempenha funções que vão além da modulação da tolerância imunológica. Trata-se de uma lectina expressa em diversos tecidos, com elevada expressão de mRNA e proteínas em células estromais decíduais e populações de células trofoblásticas (Roncoletta, M. *et al.* 2023). Sua expressão é observada em embriões humanos entre o 3º e o 5º dia de desenvolvimento, associando-se processos críticos da implantação embrionária, como angiogênese, regulação da resposta imune, adesão celular, invasão trofoblástica e

3.5. Antígeno Leucocitário Humano

O MHC, conhecido em humanos como Antígenos Leucocitários Humanos (HLA), é um conjunto de genes altamente polimórficos localizados no braço curto do cromossomo 6. Esses genes codificam moléculas essenciais para a apresentação de antígenos às células T, sendo fundamentais na resposta imune adaptativa. (Abbas *et al.*, 2018)

O MHC é dividido em classe I, expresso em todas as células nucleadas e reconhecido por linfócitos T CD8+, e em classe II, expresso principalmente em células apresentadoras de antígenos, como macrófagos e células dendríticas, e reconhecido por linfócitos T CD4+. A expressão codominante desses genes maximiza a diversidade de apresentação antigênica, permitindo que cada indivíduo responda a uma ampla gama de patógenos. (Abbas *et al.*, 2018)

As moléculas do MHC I (Figura 2) são compostas por uma cadeia α associada à β 2-microglobulina, formando um complexo trimérico com um peptídeo antigênico. Já as moléculas do MHC II (Figura 3) possuem duas cadeias (α e β), também ligadas a um peptídeo. Ambas apresentam uma fenda de ligação peptídica, mas enquanto o MHC I se liga a peptídeos menores, de 8 a 10 aminoácidos, o MHC II acomoda peptídeos mais longos, entre 13 e 25 aminoácidos. A ligação peptídica ocorre de forma não covalente, com resíduos âncoras específicos que estabilizam a interação. Essa especificidade garante que apenas peptídeos com afinidade adequada sejam apresentados, influenciando a imunogenicidade e a resposta imune subsequente, desempenhando um papel crucial no estabelecimento da tolerância imunológica materno-fetal (Abbas *et al.*, 2018).

Figura 2 - Estrutura de uma molécula de MHC de classe I

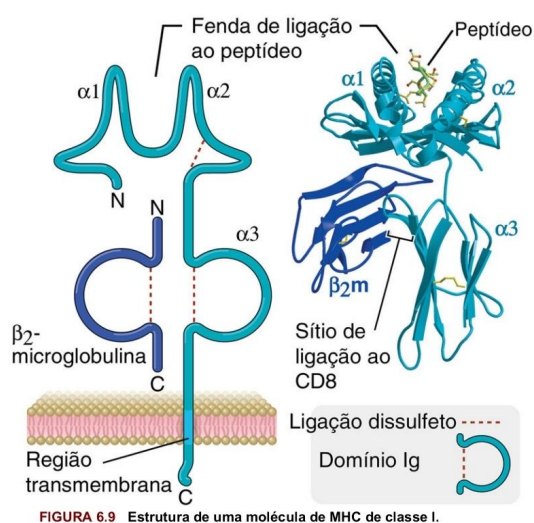
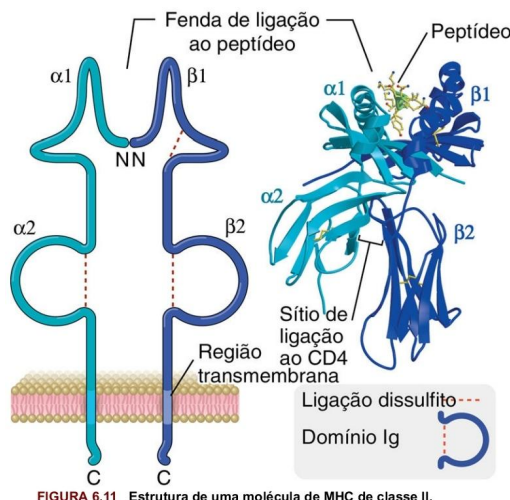


FIGURA 6.9 Estrutura de uma molécula de MHC de classe I.

Fonte: Abbas *et al.*, 2018.

Figura 3 - Estrutura de uma molécula de MHC de classe II



Fonte: Abbas *et al.*, 2018

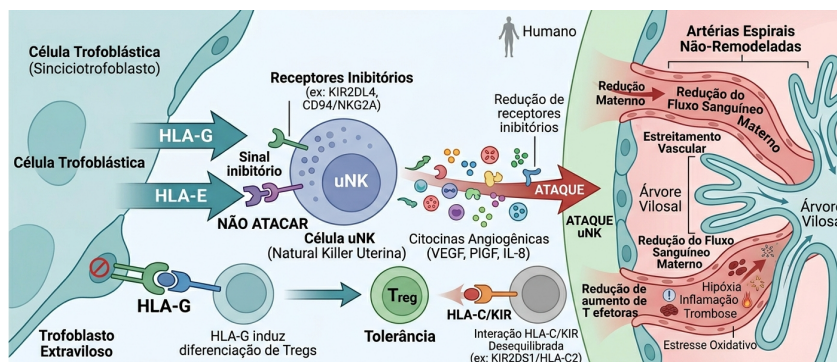
Neste contexto, as moléculas HLA-G são consideradas como marcadores de tolerância imunológica, pois apresentam baixo polimorfismo e atuam como potentes inibidores da resposta imune materna (Vento-Tormo R., *et al.*, 2018). Sua expressão pelas células trofoblásticas permite o reconhecimento pelas uNKs através de receptores inibitórios, como KIR2DL4, criando um microambiente imunossupressor essencial para a manutenção da gravidez. Paralelamente, o HLA-C, único antígeno polimórfico expresso pelo trofoblasto, interage com os receptores KIR presentes nas uNKs, estabelecendo um delicado equilíbrio entre ativação e inibição que regula a invasão trofoblástica e a remodelação vascular (Moffett A., *et al.*, 2016).

Além de seu papel na modulação da resposta imune inata, as moléculas HLA participam ativamente na regulação da resposta imune adaptativa durante a gestação. A expressão de HLA-G pelas células trofoblásticas induz a diferenciação de linfócitos T reguladores (Tregs) e promove a tolerância periférica, enquanto a ausência de moléculas de classe II no trofoblasto impede a ativação de linfócitos T CD4⁺ autorreativos (Moffett A., *et al.*, 2016). Esses mecanismos complementam outras vias de tolerância, como a atividade da indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO) e a produção de citocinas imunossupressoras pelas células decíduais (Munoz-Suano *et al.*, 2011).

Apesar desses mecanismos de tolerância, a gravidez pode ser ameaçada por respostas imunes inadequadas, exemplificadas na Figura 4. A ativação excessiva de uNKs citotóxicas, a produção elevada de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IFN- γ) e a deficiência na expansão de Tregs pode levar à rejeição embrionária, enquanto defeitos na remodelação vascular

mediada por uNKs estão associados a distúrbios placentários como a pré-eclâmpsia. Além disso, polimorfismos nos genes KIR e HLA-C podem comprometer o reconhecimento imunológico adequado do trofoblasto, aumentando o risco de complicações gestacionais (Jena M.K. *et al.*, 2019).

Figura 4 - Via de Tolerância e Rejeição Materno-Fetal



Fonte: GOOGLE, 2026.

A importância clínica desses mecanismos torna-se evidente quando se observa que polimorfismos nos genes HLA-C e KIR estão associados a diversas complicações gestacionais. Estudos demonstram que determinadas combinações entre alelos maternos de KIR e HLA-C fetal podem predispor ao desenvolvimento de pré-eclâmpsia, restrição de crescimento fetal e abortamentos recorrentes (Alecsandru D. *et al.*, 2014). Particularmente, a interação entre o haplótipo AA de KIR materno e HLA-C2 fetal tem sido consistentemente associada a maior risco de pré-eclâmpsia, sugerindo um papel patogênico para a ativação excessiva das uNKs nestas condições (Yang F *et al.*, 2019).

O HLA-G, molécula não clássica do MHC classe Ib, desempenha papel fundamental na modulação da resposta imune materna durante a gestação (Arnaiz-Villena A *et al.*, 2021). Sua expressão restrita ao EVT e às células decíduais permite a criação de um microambiente imunotolerante através de múltiplos mecanismos: inibição da citotoxicidade das uNK, expansão de células T reguladoras (Tregs) e indução de um perfil anti-inflamatório Th2 (Al-Khunaizi NR *et al.*, 2020).

O polimorfismo 14bp ins/del na região 3'UTR, por exemplo, afeta a estabilidade do mRNA e reduz os níveis de HLA-G solúvel (sHLA-G), estando correlacionado com AER e falha de implantação recorrente (FIR) (Ishitani A *et al.*, 2003). Da mesma forma, variações na região promotora (-725C>G, -964G>A) alteram a expressão gênica e estão ligadas a distúrbios da placentação (Costa CH *et al.*, 2012). Essas alterações genéticas comprometem a comunicação imunológica entre embrião e endométrio, essencial para a invasão trofoblástica controlada e a remodelação vascular.

4. METODOLOGIA

Este estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura. A estratégia de busca será executada de forma sistemática em duas bases de dados eletrônicas: PubMed e Academic Search Premier. O recorte temporal abrangeu publicações de 2020 a 2025, a fim de garantir a atualidade das evidências compiladas. O arranjo de busca foi construído para recuperar artigos que associam polimorfismos dos genes do HLA/MHC a desfechos adversos na reprodução humana. A estratégia de busca para a base de dados Academic Search Premier, utilizou operadores booleanos e combinou os seguintes descritores, adaptados para o campo Title-Abstract-Keywords: "HLA" OR "*human leukocyte antigen*" OR "MHC" AND "*polymorphism*" AND "*embryo rejection*" OR "*recurrent implantation failure*" OR "*recurrent pregnancy loss*" OR "*recurrent miscarriage*" OR "*IVF success*" OR "*IVF failure*".

Para a base PubMed, a estratégia foi adaptada para incorporar os Medical Subject Headings (MeSH) relevantes para o tema, combinados com termos de texto livre nos campos Title/Abstract, a fim de maximizar a sensibilidade da busca.

O quadro a seguir (Quadro 1) apresenta um resumo das estratégias de busca empregadas em cada uma das bases de dados, bem como a quantidade de artigos identificados em cada fonte.

Quadro 1 - Apresentação dos descritores e seu cruzamento nas bases de dados pesquisadas

Base de Dados	Estratégias de Busca	Artigos Encontrados
PubMed	((("HLA"[Title/Abstract] OR "human leukocyte antigen"[Title/Abstract] OR "MHC"[Title/Abstract]) AND ("polymorphism"[Title/Abstract] OR "SNP"[Title/Abstract] OR "variant"[Title/Abstract] OR "haplotype"[Title/Abstract]) AND ("embryo rejection"[Title/Abstract] OR "recurrent implantation failure"[Title/Abstract] OR "recurrent pregnancy loss"[Title/Abstract] OR "recurrent miscarriage"[Title/Abstract]))	20

Academic Search Premier	("HLA" OR "human leukocyte antigen" OR "MHC") AND ("polymorphism" OR "SNP" OR "variant" OR "haplotype") AND ("embryo rejection" OR "recurrent implantation failure" OR "recurrent pregnancy loss" OR "recurrent miscarriage")	28
-------------------------	---	----

Fonte: Próprio autor, 2026

Foram incluídos artigos originais e meta-análises, publicados nos idiomas inglês ou português, que avaliem a relação entre polimorfismos HLA/MHC e falhas reprodutivas, como rejeição embrionária, falha recorrente de implantação, perda gestacional recorrente ou abortamento recorrente. Foram excluídos estudos editoriais, relatos de caso, artigos de revisão narrativa sem dados primários, estudos realizados com modelos animais ou in vitro, e publicações duplicadas.

O processo de seleção dos estudos foi conduzido de forma independente entre as duas bases de dados, visando minimizar vieses, e ocorreu em duas fases sequenciais: (1) triagem inicial, mediante análise de títulos e resumos, com base nos critérios de inclusão e exclusão; e (2) triagem secundária, que envolveu a leitura na íntegra dos textos pré-selecionados para uma avaliação definitiva de sua elegibilidade. O software Rayyan foi utilizado como ferramenta auxiliar para o gerenciamento das referências, remoção de duplicatas e condução do processo de triagem.

Posteriormente, os dados dos estudos incluídos foram extraídos para um formulário sistemático no software Excel, contemplando informações como autores, ano de publicação, desenho do estudo, tamanho e perfil da amostra, polimorfismos genéticos investigados, desfechos primários analisados e principais resultados e conclusões.

Por fim, a análise e síntese dos dados foi realizada de forma descritiva. Os achados foram compilados e organizados em tabelas para sumarizar e comparar as evidências. A discussão dos resultados foi pautada numa análise crítica do corpo de literatura atual, permitindo identificar inconsistências, contradições, lacunas de conhecimento e implicações para a prática clínica e pesquisas futuras na área.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A presente revisão da literatura sintetizou os achados de 21 estudos originais e meta-análises publicados entre 2020 e 2025, compreendendo um período de intensa produção científica no campo da imunogenética da reprodução. Este recorte temporal foi deliberadamente escolhido por contemplar as mais recentes evidências sobre polimorfismos HLA e sua relação com desfechos reprodutivos adversos, incluindo avanços metodológicos como a genotipagem de alta resolução, análises haplotípicas estendidas e a integração de dados de expressão proteica. No total, a amostra agregada compreende aproximadamente 5.000 pacientes e controles analisados, provenientes de diferentes centros de pesquisa e grupos étnicos distintos, o que confere robustez às análises comparativas e permite explorar a variabilidade populacional das associações genéticas identificadas.

Os achados extraídos de cada um dos artigos incluídos, selecionados conforme sua relevância para os objetivos desta pesquisa, foram sistematicamente organizados no Quadro 2. Referido quadro foi estruturado de modo a fornecer uma visão panorâmica e comparativa da literatura, contemplando para cada estudo: (i) a identificação completa; (ii) o objetivo central da investigação, com ênfase na hipótese testada e no desfecho clínico avaliado; (iii) a metodologia empregada, incluindo delineamento do estudo, tamanho amostral, técnicas de genotipagem, loci analisados e estratégias de análise estatística; e (iv) uma síntese dos principais resultados, destacando as associações significativas, os alelos de risco e proteção identificados, as interações gene-gene observadas e as especificidades populacionais reportadas.

Quadro 2 - Caracterização dos estudos selecionados, conforme variáveis de interesse

Nº	Estudo	Revista	Objetivos	Metodologia	Resultados
1	Uterine natural killer cells: from foe to friend in reproduction	Human Reproduction Update, 2021.	Revisar a evolução do conhecimento sobre as uNK, e seu papel relevante no sucesso da implantação embrionária e da gestação, contrastando com as células NK do sangue periférico (pbNK).	Revisão narrativa da literatura, com busca no Google Scholar e PubMed até junho de 2020, utilizando termos como "uNK cells", "human pregnancy", "reproductive failure", "maternal KIR and HLA-C", "HLA-E/G/F in EVT cells", entre outros.	A interação mais estudada e estabelecida ocorre entre as moléculas de HLA-C expressas no EVT e os receptores KIR nas uNK. O HLA-E liga-se ao receptor CD94/NKG2A (inibitório) em uNK, interação crucial para inibir a ativação das uNK e proteger o trofoblasto da lise. O HLA-G atua principalmente na indução de tolerância, inibindo a citotoxicidade de células NK e T, promovendo a geração de células T reguladoras (Tregs) e induzindo a troca do perfil de citocinas de Th1 para Th2. Sua forma solúvel (sHLA-G) no fluido folicular e meio de cultura de embriões é um potencial biomarcador de sucesso de implantação.

2	Association of human leukocyte antigen-G and -F with recurrent miscarriage and implantation failure: A systematic review and meta-analysis	American Journal of Reproductive Immunology, 2023.	Avaliar, por meio de revisão sistemática e meta-análise, a correlação entre polimorfismos genéticos e expressão proteica de HLA-G e HLA-F com os desfechos de AER e FIR.	Revisão sistemática com busca nas bases PubMed, EMBASE, Web of Science e Cochrane Central Register of Controlled Trials até dezembro de 2022. Foram incluídos 42 estudos observacionais envolvendo mulheres com AER ou FIR comparadas a controles férteis. A genotipagem foi realizada majoritariamente por PCR, os níveis de HLA-G solúvel (sHLA-G) por ELISA e a expressão tecidual por imuno-histoquímica ou Western blot.	Em relação ao HLA-G, mulheres com AER apresentaram níveis reduzidos de sHLA-G no sangue periférico. A meta-análise revelou associação significativa do polimorfismo 14-bp INS/DEL (3'UTR) com AER nos modelos alélico, recessivo e homozigoto, indicando que o alelo INS e o genótipo INS/INS conferem susceptibilidade, associação não observada para FIR. Na região 3'UTR, os SNPs +3010G/C, +3187A/G e +3142C/G associaram-se ao AER. Na região promotora, os polimorfismos -486A>C e -689A>G também mostraram associação com AER. A expressão tecidual de HLA-G na decidua/placenta mostrou-se reduzida em mulheres com AER, especialmente no primeiro trimestre. Quanto ao HLA-F, sua expressão endometrial ocorre na implantação e é modulada por três SNPs (rs1362126, rs2523405, rs2523393).
3	Common and rare genetic variants predisposing females to unexplained recurrent pregnancy loss.	Nature Communications	Identificar variantes genéticas comuns e raras associadas à susceptibilidade ao AER por meio do estudo de associação genômica ampla (GWAS), com foco na região do MHC.	GWAS do tipo caso-controle incluindo 1.800 pacientes japonesas com diagnóstico de AER e 25.999 controles femininos da população geral japonesa. Do total de casos, 843 pacientes (48,8%) apresentavam histórico de três ou mais perdas gestacionais. Para refinamento da associação na região do MHC, foi realizada análise de imputação de alelos HLA em alta resolução utilizando um painel de referência japonês de 1.118 indivíduos.	A análise de imputação HLA, identificou que o alelo HLA-C*12:02:02 apresentou forte efeito protetor contra AER, representando a primeira evidência de associação entre polimorfismo HLA e perda gestacional recorrente com significância em todo o genoma. À luz da biologia da interface materno-fetal, as EVT expressam seletivamente HLA-C, HLA-E e HLA-G, mas não HLA-A, HLA-B ou moléculas de classe II. O HLA-C emerge então como o principal determinante genético do alorreconhecimento materno, sendo reconhecido pelas células uNK. O alelo protetor HLA-C12:02 possivelmente modula a interação com receptores KIR nas uNK, promovendo um microambiente tolerogênico favorável à implantação e manutenção gestacional. A especificidade populacional e o desequilíbrio de ligação (LD) de longo alcance sugerem que este haplótipo HLA pode ter sido alvo de seleção positiva devido ao aumento do sucesso reprodutivo em populações asiáticas.
4	Meta-Analysis of Human Leukocyte Antigen-G 3'UTR Polymorphisms Confer Susceptibility to Recurrent Miscarriage	Gynecol Obstet Invest, 2022.	Investigar, por meio de revisão sistemática e meta-análise, a associação entre polimorfismos da região 3' não traduzida (3'UTR) do gene HLA-G e o risco de AER, com análises estratificadas por etnia.	Revisão sistemática e meta-análise, com busca nas bases PubMed, Embase, Web of Science, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Cochrane Library e Google Scholar até agosto de 2021. Foram incluídos estudos observacionais que investigassem a associação entre polimorfismos da região 3'UTR do HLA-G e AER em humanos. 44 artigos preencheram os critérios de elegibilidade, totalizando 4.467 casos (mulheres com AER) e 3.955 controles (mulheres férteis). Foram conduzidas análises de subgrupo por etnia (caucasianos, asiáticos, Oriente Médio) e análises de sensibilidade para avaliar a robustez dos achados.	A meta-análise demonstrou associação significativa entre o polimorfismo de inserção/deleção de 14 pb (14-bp INS/DEL) na região 3'UTR do HLA-G e o risco aumentado de AER no modelo alélico, indicando que o alelo de inserção (INS) confere susceptibilidade ao AER. Essas análises revelaram que a associação positiva se manteve nos subgrupos de populações caucasiana e asiática, mas não foi significativa no subgrupo do Oriente Médio, evidenciando a modulação étnica do efeito genético. Para outros polimorfismos da região 3'UTR, os resultados agrupados mostraram: (1) o alelo G do rs1063320 (+3142G/C) conferiu maior susceptibilidade ao AER especificamente no grupo asiático; (2) o alelo G do rs1710 associou-se a um risco reduzido de AER, sugerindo efeito protetor; (3) o alelo A do rs9380142 associou-se a um risco aumentado de AER. As análises estratificadas por raça

					indicaram que as associações positivas para rs1710 e rs9380142 eram devidas principalmente às contribuições das populações asiáticas. Os autores destacam que a região 3'UTR do HLA-G regula a estabilidade do mRNA, os sítios de ligação de microRNAs e, consequentemente, os níveis de expressão da proteína HLA-G solúvel (sHLA-G) e membranar, fornecendo plausibilidade biológica para as associações observadas.
5	Role of Polymorphisms on the Recurrent Pregnancy Loss: A Systematic Review, Meta-analysis and Bioinformatic Analysis.	Gene, 2022.	Avaliar, por meio de revisão sistemática, meta-análise e análises bioinformáticas, a associação de todos os polimorfismos genéticos já estudados em relação ao AER que não haviam sido incluídos em meta-análises prévias, abrangendo genes de diversas vias biológicas, com ênfase especial em genes do sistema HLA e outros candidatos.	Revisão sistemática com meta-análise e análises bioinformáticas funcionais. As bases PubMed, Scopus e Web of Science foram consultadas para identificar estudos elegíveis. A revisão sistemática identificou 143 estudos em todo o mundo, dos quais 92 foram incluídos. Treze genes foram avaliados em estudos de caso-controle, com 64 SNPs selecionados para análise de associação com AER.	A meta-análise revelou associação significativa com risco de AER para o polimorfismo inserção/deleção de 14 bp. As análises bioinformáticas forneceram insights funcionais relevantes: o rs12722482 (gene IL2RA) apresentou status "Prejudicial" nos servidores de predição de impacto funcional.
6	Association of parental HLA-G polymorphisms with soluble HLA-G expressions and their roles on recurrent implantation failure: A systematic review and meta-analysis	Frontiers in Immunology, 2022.	Revisar sistematicamente e agrupar por meta-análise as evidências sobre: a associação de polimorfismos do gene HLA-G com a FIR; a associação dos níveis de HLA-G solúvel (sHLA-G) com a FIR; e a associação entre os polimorfismos do HLA-G e os níveis de expressão de sHLA-G em casais submetidos a tratamentos de FIV.	Revisão sistemática com meta-análise realizada nas bases PubMed, EMBASE e CNKI até setembro de 2022. Foram incluídos estudos do tipo caso-controle que avaliassem as associações de interesse em pacientes com FIR comparadas a controles férteis ou com sucesso na FIV. A meta-análise utilizou modelos de efeitos aleatórios, com análises de sensibilidade e de subgrupo por etnia.	O polimorfismo de 14bp ins/del no gene HLA-G, quando analisado isoladamente em mulheres, não mostrou associação significativa com o risco de FIR na população geral. Na população caucasiana, o genótipo homozigoto para a inserção (ins/ins) e a própria variante ins (alelo de inserção) foram significativamente associados a um maior risco de FIR. O alelo materno HLA-G*010101 e o alelo paterno HLA-G*010102 foram identificados como fatores de risco para FIR, em comparação com outros alelos.
7	HLA allele frequency of HLA-A, -B, -C, -DRB1 and -DQB1 in Indian recurrent implantation failure and recurrent pregnancy loss couples - A retrospective study	Journal of Reproductive Immunology, 2024.	Investigar as frequências alélicas de HLA de classe I (A, B, C) e classe II (DRB1, DQB1) em casais indianos com diagnóstico de FIR e AER, testando a hipótese do compartilhamento excessivo de antígenos HLA entre os cônjuges como mecanismo de falha reprodutiva.	Estudo retrospectivo incluindo 40 casais com FIR e 195 casais com AER atendidos em um hospital na Índia entre novembro de 2019 e setembro de 2022. A genotipagem HLA foi realizada para os loci -A, -B, -C, -DRB1 e -DQB1. As frequências alélicas foram comparadas entre os grupos e com dados populacionais.	O alelo DQB1*02:01:01 foi associado a um aumento de risco tanto para FIR quanto para AER. O alelo C*12:02:01 (HLA-C) aumentou o risco especificamente para AER. Enquanto foram identificados alelos Protetores, sendo eles DQB1*02:02:01 e DQB1*06:03 como fatores de proteção contra ambos os desfechos (FIR e AER); e o alelo C*07:02:01 mostrou-se protetor especificamente contra AER.
8	ERAP/HLA-C and KIR Genetic Profile in Couples with Recurrent Implantation Failure	International Journal of Molecular Sciences, 2022.	Avaliar a associação de perfis genéticos combinados com a susceptibilidade à FIR em casais submetidos a FIV.	Estudo do tipo caso-controle incluindo 491 casais com histórico de FIR e 322 casais férteis (controles). Foram genotipados: nas mulheres os Genes KIR e polimorfismos de ERAP1; os homens, como também em mulheres os grupos alélicos de HLA-C (C1 e C2).	A presença do genótipo CC no SNP rs27044 do gene ERAP1 na mulher, combinado com o genótipo C1C1 ou C1C2 do HLA-C paterno, foi significativamente mais frequente no grupo controle fértil do que no grupo com FIR. O genótipo TT no SNP rs30187 do ERAP1 materno, quando combinado com o genótipo paterno HLA-C1C2, foi associado a um risco aumentado de FIR, embora a significância tenha sido limítrofe após correção para a comparação IVF vs. controle. A combinação protetora mais complexa envolveu a mulher com genótipo CC (rs27044 ERAP1) e KIR Bx (portadora de genes KIR ativadores), juntamente

					com o homem HLA-C1C2. Esta configuração foi significativamente mais comum em casais férteis do que em casais com FIR. Em contraste, a combinação do genótipo materno CG (rs27044 ERAP1) com KIR Bx e parceiro HLA-C1C2 foi associada a um risco aumentado de FIR.
9	ERAP, KIR, and HLA-C Profile in Recurrent Implantation Failure	Frontiers in Immunology, 2021.	Investigar o papel de polimorfismos dos genes ERAP1 e ERAP2 no contexto dos genes KIR e HLA-C na susceptibilidade à FIR em mulheres submetidas a FIV. Ineditamente, o estudo também quantificou os níveis de secreção das proteínas ERAP1 e ERAP2 no sangue periférico, correlacionando-os com os desfechos reprodutivos.	Estudo caso-controle incluindo 881 mulheres: 496 pacientes submetidas a FIV (das quais 283 com diagnóstico de FIR) e 385 mulheres férteis (controles). Foram realizadas: genotipagem das mulheres para genes KIR, grupos alélicos de HLA-C (C1/C2) e polimorfismos de ERAP1 e ERAP2; quantificação dos níveis séricos de ERAP1 e ERAP2 por ELISA em subgrupos de pacientes e controles.	Mulheres com o perfil KIR Tel AA combinado com o genótipo HLA-C2C2 apresentaram risco significativamente aumentado para FIR. Esta combinação foi mais frequente no grupo com FIR do que no grupo fértil. Em mulheres portadoras do grupo HLA-C2 (C2C2 ou C1C2), dois polimorfismos de ERAP1 mostraram associação com FIR: e rs26653 genótipo GG e rs26618 genótipo TT. Quanto aos biomarcadores, mulheres férteis que já haviam dado à luz apresentaram níveis séricos de ERAP1 significativamente mais elevados do que pacientes de FIV. De maneira oposta, mulheres férteis secretam menos ERAP2 do que pacientes de FIV.
10	Endometrial HLA-F expression is influenced by genotypes and correlates differently with immune cell infiltration in IVF and recurrent implantation failure patients.	Human Reproduction, 2022.	Caracterizar a expressão da proteína HLA-F no endométrio e testar múltiplas hipóteses sobre sua relação com: a infiltração de células imunes; o diagnóstico de FIR em comparação com mulheres em primeira FIV (controle); polimorfismos e haplótipos dos genes HLA-F e HLA-G; e a fase de receptividade endometrial (pré-receptiva vs. receptiva).	Estudo de coorte prospectivo realizado entre novembro de 2017 e setembro de 2019, incluindo 121 mulheres (85 com FIR e 36 em primeira FIV, como controle) recrutadas na em um hospital da Dinamarca. A maioria era caucasiana (n=112). Biópsias endometriais foram coletadas e submetidas a: (i) imuno-histoquímica digital para quantificação da expressão de HLA-F e sHLA-G, bem como para contagem de células uNK CD56+, macrófagos M2 CD163+, Tregs FOXP3+ e plasmócitos CD138+; (ii) genotipagem de SNPs do HLA-F (rs2523393, rs2523405, rs1362126) e do HLA-G (região 5'UTR, 3'UTR e polimorfismo 14-bp INS/DEL - rs66554220) por PCR e sequenciamento de Sanger ou TaqMan; (iii) análise da fase de receptividade endometrial por teste de transcriptoma (ERA™).	A expressão de HLA-F no endométrio e de sHLA-G nas glândulas foi significativamente maior no grupo com FIR em comparação ao grupo controle de primeira FIV. Quando analisadas apenas amostras na fase receptiva, a diferença para sHLA-G glandular manteve-se significativa, enquanto para HLA-F as diferenças atenuaram-se, sugerindo que parte da elevação no grupo FIR pode estar associada a um deslocamento da janela de implantação. No grupo controle, a expressão de HLA-F no estroma aumentou significativamente da fase pré-receptiva para a fase receptiva, tendência não observada no grupo FIR, indicando possível desregulação do padrão fisiológico de expressão. A regressão linear múltipla demonstrou que o SNP rs1362126 do HLA-F foi preditor significativo dos níveis de expressão de HLA-F no endométrio, com o genótipo GG associado a maior expressão. Os SNPs rs2523405 (genótipo TT vs. TG) e rs2523393 (genótipo AA vs. AG) também foram associados a diferenças na expressão de HLA-F no estroma e glândulas, respectivamente.
11	Opposing impacts of HLA-G haplotypes PROMO-G010104-UTR-3 and PROMO-G010101 b/c-UTR-4 on risk of recurrent implantation failure	Reproductive BioMedicine Online, 2023.	Investigar como polimorfismos genéticos do HLA-G (combinam regiões promotora e 3'UTR) e do HLA-F (SNPs) impactam o risco de FIR em mulheres submetidas a tratamento de FIV.	Estudo de coorte prospectivo incluindo 84 mulheres com diagnóstico de FIR e 35 mulheres em primeira FIV (grupo controle). Foram analisados haplótipos do gene HLA-G (combinando a região promotora - PROMO - e a região 3' não traduzida - UTR) e SNPs do gene HLA-F (rs1362126, rs2523405, rs2523393).	O haplótipo PROMO-G010101b/c-UTR-4 foi significativamente menos frequente no grupo com FIR associado a uma redução no risco. O haplótipo PROMO-G010104-UTR-3 foi associado a um aumento significativo no risco de FIR. Os genótipos dos SNPs rs1362126, rs2523405 e rs2523393 do gene HLA-F, previamente ligados a um menor tempo para concepção, mostraram uma tendência de sobre-representação no grupo controle em comparação com as pacientes com FIR sem patologia identificada.

12	HLA-DRB1 polymorphism in recurrent pregnancy loss: New evidence for an association to HLA-DRB1*07.	Journal of Reproductive Immunology, 2021.	Esclarecer, em uma amostra de grande porte, se alelos HLA-DRB1 estão associados à AER inexplicada em mulheres de ascendência caucasiana, testando especificamente associações previamente relatadas (como com DRB1*03) e explorando novas associações.	Estudo do tipo caso-controle com um dos maiores tamanhos amostrais para essa questão: 1078 mulheres com AER inexplicada e 2066 doadoras de medula óssea (controles). A tipagem HLA-DRB1 foi realizada por técnicas baseadas em DNA. Análises incluíram comparação de frequências alélicas e genotípicas com correção para múltiplas comparações.	O alelo HLA-DRB1*07 apresentou frequência significativamente aumentada nas pacientes com AER em comparação aos controles. O genótipo homozigoto DRB1*07/*07 mostrou uma associação ainda mais forte com o risco de AER, sugerindo um efeito de dose alélica. O estudo não confirmou a associação previamente relatada entre HLA-DRB1*03 e AER. A frequência do fenótipo DRB1*07 mostrou-se consistentemente aumentada em pacientes com AER ao longo de três estudos do mesmo grupo publicados entre 1994 e 2021.
13	Analysis of FCGR3A-p.176Val variants in women with recurrent pregnancy loss and the association with CD16a expression and anti-HLA antibody status.	Scientific Reports, 2023.	Investigar se o polimorfismo funcional p.Val176Phe (rs396991) no gene FCGR3A (que codifica o receptor CD16a, envolvido em citotoxicidade celular dependente de anticorpos - ADCC) está associado à AER. A hipótese central era que a presença do alelo de alta afinidade (p.176Val) aumentaria o risco de AER, possivelmente por potencializar a resposta imune contra antígenos fetais, como os HLA paternos.	Estudo caso-controle incluindo 50 mulheres com AER. O polimorfismo FCGR3A-p.Val176Phe foi genotipado por sequenciamento. A expressão do receptor CD16a em células uNK foi quantificada por citometria de fluxo. A presença de anticorpos anti-HLA (classes I e II) foi detectada por ensaio Luminex Single Antigen. As frequências genotípicas foram comparadas com bancos de dados populacionais europeus e uma coorte holandesa de mulheres saudáveis (n=164).	As frequências genotípicas em mulheres com AER foram estatisticamente semelhantes às observadas na população europeia de referência e na coorte de mulheres saudáveis. Apesar da falta de associação com a doença, o polimorfismo mostrou impacto funcional claro. Não houve diferença na distribuição dos genótipos do FCGR3A ao se comparar mulheres com AER que possuíam ou não anticorpos anti-HLA (classes I e II). A presença do alelo de alta afinidade (Val) não se correlacionou com a presença desses anticorpos.
14	Possible effect of the HLA-DQ2/DQ8 polymorphism on autoimmune parameters and lymphocyte subpopulation in recurrent pregnancy losses	Journal of Reproductive Immunology, 2022.	Investigar se a presença dos polimorfismos HLA-DQ2 e/ou DQ8 em mulheres com AER está relacionada a alterações em parâmetros autoimunes (anticorpos) e subpopulações linfocitárias.	Estudo com 95 mulheres com AER, divididas em: grupo de estudo (n=49) com o polimorfismo HLA-DQ2/DQ8 e grupo controle (n=46) sem o polimorfismo. Foram analisados marcadores de autoimunidade (anticorpos anticardiolipina - aCL, e antiperoxidase tireoidiana - aTPO), subpopulações de linfócitos no sangue periférico e parâmetros obstétricos/neonatais (translucência núclica fetal, peso ao nascer).	As mulheres com o polimorfismo HLA-DQ2/DQ8 apresentaram níveis significativamente mais elevados de anticorpos aCL IgG e anticorpos aTPO em comparação ao grupo controle. O grupo com o polimorfismo apresentou fetos com medidas de translucência núclica significativamente maiores (1,85 mm vs. 1,50 mm). O subtipo HLA-DQ2.2 foi especificamente associado a essa alteração e a maiores níveis de aTPO.
15	Immunogenetic aspects of idiopathic recurrent miscarriage in the Kazakh population	Journal of Medicine and Life, 2021.	Investigar a associação de polimorfismos em genes de resposta imune, especificamente CX3CR1, CTLA4 e HLA de classe II, com o desenvolvimento da forma idiopática do AER em mulheres da população cazaque.	Estudo do tipo caso-controle incluindo 302 pacientes com diagnóstico de AER e 300 mulheres com histórico reprodutivo normal (controles), todas de etnia cazaque. A genotipagem foi realizada por técnica de PCR em tempo real com sondas TaqMan para os polimorfismos dos genes CX3CR1 e CTLA4. Para a genotipagem dos loci HLA de classe II (DQA1, DQB1, DRB1), foi utilizada metodologia de PCR-SSP.	Para o gene CX3CR1, o polimorfismo Val249Ile (rs3732379) mostrou associação significativa com AER: a presença dos genótipos desfavoráveis (Val/Ile heterozigoto e Val/Val homozigoto) aumentou o risco de desenvolvimento de AER, sugerindo que variantes deste gene, envolvido na quimiotaxia de células imunes, podem contribuir para falhas na vascularização e implantação embrionária. Quanto aos genes HLA de classe II, foram identificados alelos de susceptibilidade ao AER em todos os três loci analisados: no locus DQA1, o alelo *05:01* e no locus DQB1, o alelo *03:01* (DQB1*0301) mostrou associação positiva com AER; e no locus DRB1, múltiplos alelos foram identificados como fatores de risco, incluindo DRB1*10, DRB1*12, DRB1*15 e DRB1*16.

16	The role of HLA-E polymorphism and soluble HLA-E isoform in recurrent reproductive failures and male infertility.	Immunobiology, 2025.	Investigar a associação do polimorfismo rs1264457 (A/G) do gene HLA-E, que corresponde ao dimorfismo HLA-E*01:01/HLA-E*01:03, com desfechos reprodutivos adversos, incluindo FIR, AER em mulheres, bem como com parâmetros de infertilidade masculina. Adicionalmente, avaliar os níveis da isoforma solúvel do HLA-E (sHLA-E) no plasma de mulheres e no plasma seminal de homens submetidos a procedimentos de FIV.	Estudo envolvendo casais com histórico de falhas reprodutivas, subdivididos em grupos conforme o desfecho: FIR, AER, além de controles férteis. A genotipagem do polimorfismo HLA-E*01:01/*01:03. Os níveis da isoforma solúvel sHLA-E foram quantificados em amostras de plasma de mulheres e plasma seminal de homens.	Na população masculina, os homens homozigotos para o alelo correspondente a HLA-E*01:01 apresentaram maior susceptibilidade a alterações seminais graves, incluindo oligozoospermia grave, oligozoospermia muito grave e azoospermia, sugerindo que este genótipo pode ser um fator de risco para infertilidade masculina por comprometimento da espermatogênese. Quanto aos níveis da isoforma solúvel sHLA-E, observou-se que mulheres submetidas a procedimentos de FIV apresentaram concentrações plasmáticas significativamente mais elevadas de sHLA-E em comparação com mulheres do grupo controle. Adicionalmente, os níveis da isoforma solúvel sHLA-E mostraram-se diferencialmente expressos em contextos de reprodução assistida: elevados no plasma de mulheres submetidas a FIV e reduzidos no plasma seminal de homens com baixa contagem espermática.
17	Maternal HLA class II alleles and haplotypes associated with altered risk of recurrent pregnancy loss: A case-control study.	American Journal of Reproductive Immunology, 2024.	Investigar a associação de alelos e haplótipos HLA de classe II (DRB1, DQB1 e DPB1) com a susceptibilidade ou proteção ao AER em mulheres tunisianas autodeclaradas árabes, população norte-africana ainda não explorada para essa finalidade.	Estudo retrospectivo do tipo caso-controle realizado entre fevereiro de 2018 e outubro de 2019. Foram incluídas 188 participantes tunisianas, divididas em: 84 casos (mulheres com histórico de três ou mais perdas gestacionais consecutivas ou não, de causa conhecida, antes da 20ª semana) e 104 controles (mulheres multiparas com duas ou mais gestações e partos fisiológicos bem-sucedidos, pareadas por idade). A genotipagem HLA foi realizada por PCR com primers específicos de sequência (PCR-SSP).	As frequências alélicas dos loci DRB1, DQB1 e DPB1 foram comparadas entre os grupos. Para o DRB1, observou-se maior frequência dos alelos DRB104:01:01* e DRB108:01:01* nas mulheres com AER em relação aos controles, sugerindo possível associação de risco. Para o DPB1, o alelo DPB101:01:01* foi significativamente mais frequente nos casos de AER, indicando potencial fator de risco. Inversamente, os alelos DPB104:01:01* e DPB1*14:01:01* foram significativamente menos frequentes nas mulheres com AER, sugerindo um efeito protetor. A análise de haplótipos de três loci (DRB1-DQB1-DPB1) revelou associações mais robustas. O haplótipo DRB1*13:01:01 foi significativamente mais frequente nos casos de AER, sendo classificado como haplótipo de risco. Por outro lado, o haplótipo DRB1*07:01:01 foi significativamente menos frequente nos casos, configurando-se como um haplótipo protetor contra o AER. Essas associações haplotípicas, no entanto, também perderam significância após a aplicação da correção de Bonferroni. Os autores destacam a divergência com estudos prévios, como os realizados em populações japonesa e libanesa, evidenciando que a associação do DPB1*04:01:01, por exemplo, pode variar de risco (em japonesas) a protetor (em libanesas e tunisianas), reforçando o papel da ancestralidade genética na modulação do risco de doenças.
18	Role of the HLA-G regulatory region polymorphisms in idiopathic recurrent spontaneous abortions (RSA)	American Journal of Reproductive Immunology, 2023.	Investigar a associação de polimorfismos na região regulatória (5'URR) e na região 3' não traduzida (3'UTR) do gene HLA-G com a susceptibilidade ao AER em casais.	Estudo do tipo caso-controle incluindo 75 casais com histórico de ≥ 2 abortos espontâneos idiopáticos e 75 casais saudáveis com gestações normais (controles). Foram realizadas: análise da região promotora (5'URR) para identificação de SNPs; e análise da região 3'UTR, com genotipagem do polimorfismo	O sequenciamento 5'URR revelou a presença de seis SNPs na região regulatória: -762C/T, -725C/G, -716T/G, -689A/G, -486C/A e -477C/G. Para os SNPs nas posições -762 e -477, a frequência do genótipo homozigoto CC foi significativamente maior no grupo controle (mulheres férteis) em comparação ao grupo com AER, o que sugere um efeito protetor contra o aborto recorrente.

				de inserção/deleção de 14 pb (14bp ins/del) por PCR do éxon 8 em todos os 75 casais de cada grupo.	O polimorfismo de 14bp ins/del foi significativamente mais frequente nas mulheres com AER do que nos controles, indicando que este genótipo confere um maior risco para o desenvolvimento de aborto recorrente.
19	Study on the Relationship between Unexplained Recurrent Abortion and HLA-DQ Gene Polymorphism.	Computational Intelligence and Neuroscience, 2022	Investigar a relação entre polimorfismos do gene HLA-DQB1 e a susceptibilidade ao AER em casais da população chinesa (Zhejiang), analisando tanto as frequências alélicas individuais quanto o grau de compartilhamento alélico entre os cônjuges.	Estudo do tipo caso-controle incluindo 50 casais com histórico de AER (grupo URSA) e 30 casais com partos normais (grupo controle). A genotipagem dos alelos HLA-DQB1 foi realizada pela técnica de PCR com primers sequência-específicos (PCR-SSP).	A frequência do alelo DQB1*03:03 foi significativamente maior no grupo URSA (21,50%) em comparação ao grupo controle (11,67%). Este alelo foi identificado como um potencial gene de susceptibilidade para AER na população estudada. A frequência do alelo DQB1*03:02 foi significativamente menor no grupo URSA (4,00%) em comparação ao grupo controle (10,00%), sugerindo um efeito protetor contra o AER. A frequência de casais que compartilhavam um ou dois alelos HLA-DQB1 foi de 46,00% (23/50) no grupo URSA, contrastando fortemente com 0,00% (0/30) no grupo controle. Esta diferença drástica sugere que o compartilhamento de um alelo DQB1 entre os parceiros pode ser um fator de risco significativo.
20	11:50-12:00 A firstborn boy and maternal HLA class II polymorphism negatively affect pregnancy prognosis in recurrent pregnancy loss.	Journal of Reproductive Immunology, 2023	Investigar se o nascimento de um primogênito do sexo masculino é mais frequente em mulheres com AER inexplicado em comparação com a população geral, e avaliar se a combinação entre um primogênito homem e a presença de alelos HLA de classe II restritos a antígenos HY (HY-r) confere pior prognóstico reprodutivo em gestações subsequentes.	Estudo de coorte retrospectiva incluindo pacientes dinamarquesas com diagnóstico de AERS inexplicado. A tipagem HLA-DRB1 foi realizada por técnicas baseadas em DNA em todas as participantes. Os alelos HLA de classe II classificados como restritos a antígenos HY (HY-r) foram definidos com base na literatura como: HLA-DRB1*07, DRB1*15 e DRB1*01/10. A frequência esperada de primogênitos do sexo masculino na população dinamarquesa (51%) foi utilizada como referência para comparação.	A análise incluiu 173 pacientes com AER inexplicado. Observou-se que a frequência de primogênitos do sexo masculino foi significativamente maior entre as pacientes com AER (60%) em comparação com o esperado para a população geral (51%), sugerindo que o nascimento de um menino como primeiro filho pode estar associado à patogênese do AERS. Em mulheres portadoras de pelo menos um alelo HLA de classe II HY-r (≥ 1 alelo HY-r), o nascimento de um primogênito homem foi associado a um risco significativamente aumentado de nova perda gestacional (72,4%) em comparação com aquelas que tiveram uma primogênita mulher (27,6%). Os autores interpretam esses achados à luz da hipótese de que, em gestações anteriores com fetos do sexo masculino, antígenos HY presentes em células fetais/trofoblásticas ganham acesso à circulação materna. Em mulheres geneticamente predispostas (portadoras de alelos HLA de classe II HY-r), esses antígenos são apresentados ao sistema imune, gerando células T de memória específicas contra o HY. Em gestações subsequentes com fetos do sexo masculino, essa memória imunológica desencadearia uma resposta efetora exagerada, levando à rejeição do conceito e à perda gestacional recorrente.
21	11:30- 11:50 HLA-F and HLA-G in reproduction with a focus on fertility.	Journal of Reproductive Immunology, 2023.	Revisar o conhecimento atual sobre o papel das moléculas HLA de classe Ib e HLA-C na interface materno-fetal, com foco especial em achados recentes do próprio grupo sobre a função do HLA-F e HLA-G no endométrio em relação à implantação	Revisão narrativa da literatura, sintetizando dados de expressão proteica, genotipagem e correlações funcionais, com ênfase nos estudos de coorte prospectivos conduzidos pelos autores em uma clínica de fertilidade na Dinamarca.	A revisão reitera que as células do EVT expressam um perfil único de HLAs: os de classe Ib de baixa polimorfismo (HLA-E, -F, -G) e o de classe Ia HLA-C (polimórfico). Estes interagem com receptores específicos em células imunes uterinas, como ILT2, ILT4 e KIRs. A expressão da proteína HLA-F no endométrio flutua durante o ciclo

			embrionária e sucesso gestacional, particularmente no contexto de FIR e tratamentos de FIV.		menstrual, com níveis mais elevados na fase secretória média (janela de implantação). A expressão endometrial de HLA-F e sHLA-G se correlaciona com a abundância de células uNK e macrófagos, e esses padrões de correlação diferem entre mulheres com FIR e controles de primeira FIV, sugerindo um papel na modulação do microambiente imunológico local. Genótipos específicos de HLA-F e HLA-G foram associados ao tempo para gestação em casais submetidos a TRA.
--	--	--	---	--	--

Fonte: Próprio autor, 2026.

Com o objetivo de sistematizar os achados da literatura e facilitar a visualização comparativa das associações entre variantes genéticas e desfechos reprodutivos, elaborou-se o Quadro 3. Nele, os polimorfismos estão organizados por gene/locus de origem, com indicação do alelo ou variante específica, da condição clínica associada, da direção da associação (risco ou proteção) e da população ou etnia na qual a associação foi identificada.

Quadro 3 - Síntese dos principais polimorfismos em genes HLA

GENE/LOCUS	POLIMORFISMO/ALELO	CONDIÇÃO ASSOCIADA	DIREÇÃO DA ASSOCIAÇÃO	POPULAÇÃO/ETNIA
HLA-G	14-bp INS (rs371194629)	AER	Risco	Múltiplas (Meta-análise). Não significativa no subgrupo Oriente Médio.
HLA-G	sHLA-G	AER	Risco	Múltiplas (Revisão)
HLA-G	3'UTR +3010G/C, +3187A/G e +3142C/G	AER	Risco	Múltiplas (Revisão)
HLA-C	HLA-C*12:02:02	AER	Protetor	Japonesa
HLA-G (3'UTR)	Alelo G do rs1063320 (+3142G/C)	AER	Risco	Asiático
HLA-G (3'UTR)	Alelo G do rs1710	AER	Protetor	Asiático
HLA-G	Alelo A do	AER	Risco	Asiático

(3'UTR)	rs9380142			
Gene IL2RA	rs12722482	AER	Risco	Meta-análise
HLA-G	HLA-G*010101	FIR	Risco	Meta-análise
HLA-C	DQB1*02:01:01	FIR e AER	Risco	Indiana
HLA-C	C*12:02:01	AER	Risco	Indiana
HLA-C	DQB1*02:02:01	FIR e AER	Protetor	Indiana
HLA-C	DQB1*06:03	FIR e AER	Protetor	Indiana
HLA-C	C*07:02:01	AER	Protetor	Indiana
HLA-C2	rs26653 genótipo GG	FIR	Risco	Não especificado
HLA-C2	rs26618 genótipo TT	FIR	Risco	Não especificado
HLA-F	rs1362126	FIR	Aumento da expressão	Caucasiana
HLA-G	Haplótipo PROMO-G010104 -UTR-3	FIR	Risco	Caucasiana
HLA-DRB1	DRB1*07	AER	Risco	Caucasiana
HLA-DRB1	DRB1*07/*07 (homozigoto)	AER	Risco	Caucasiana
CX3CR1	rs3732379 (Val249Ile) - genótipos Val/Ile + Val/Val	AER	Risco	Cazaque
HLA-DQA1	DQA1*05:01	AER	Risco	Cazaque
HLA-DQB1	DQB1*03:01	AER	Risco	Cazaque
HLA-DRB1	DRB1*10	AER	Risco	Cazaque
HLA-DRB1	DRB1*12	AER	Risco	Cazaque
HLA-DRB1	DRB1*15	AER	Risco	Cazaque
HLA-DRB1	DRB1*16	AER	Risco	Cazaque

HLA-DRB1	DRB104:01:01* e DRB108:01:01*	AER	Risco	Tunisiana
HLA-DPB1	DQB101:01:01*	AER	Risco	Tunisiana
HLA-DPB1	DPB104:01:01* e DPB114:01:01*	AER	Proteção	Tunisiana
HLA-G	-486C/A (promotor)	AER	Risco	Múltiplas (meta-análise)
HLA-G	-689A/G (promotor)	AER	Risco	Múltiplas (meta-análise)
HLA-G	-762C/G (promotor)	AER	Proteção	Não especificada
HLA-G	-477C/G (promotor)	AER	Proteção	Não especificada
HLA-DQB1	DQB1*03:03	AER	Risco (RR=1,75)	Chinesa (Zhejiang)

Fonte: Próprio autor, 2026.

5.1. HLA-G

A análise da literatura revelou consistentemente que mulheres com diagnóstico de AER apresentam níveis significativamente reduzidos da isoforma solúvel do HLA-G (sHLA-G) no sangue periférico, em comparação com mulheres férteis (Han *et al.*, 2023). A meta-análise conduzida por Han e colaboradores, que agregou dados de 42 estudos caso-controle, demonstrou diferença média nos níveis de sHLA-G entre os grupos. Este achado foi corroborado por análises de subgrupo que consideraram o momento da coleta da amostra: tanto as amostras obtidas durante a gestação quanto aquelas coletadas fora do período gestacional apresentaram níveis reduzidos de sHLA-G em mulheres com AER. Ainda correlacionando este estudo, é possível sugerir que a menor concentração da proteína não é meramente um acaso da gestação em curso, mas sim uma característica intrínseca da mulher, potencialmente determinada por sua constituição genética e associada à susceptibilidade aumentada para perdas gestacionais recorrentes.

Paralelamente aos achados de expressão proteica, o polimorfismo de inserção de 14 pares de bases (14-bp INS/DEL) localizado na região 3' não traduzida (3'UTR) do gene HLA-G emergiu como o marcador genético mais extensamente investigado e replicado em associação com AER. A meta-análise supracitada (Han *et al.*, 2023) demonstrou associação significativa entre este polimorfismo e o risco aumentado para AER em diferentes modelos genéticos: no modelo alélico, no modelo recessivo e no modelo homozigoto. Estes dados indicam que a presença do alelo INS confere maior susceptibilidade ao AER. Este efeito é biologicamente plausível, uma vez que estudos funcionais demonstraram que a inserção de 14-bp está associada a menor estabilidade do transcrito e, consequentemente, a níveis reduzidos da proteína HLA-G, alinhando-se aos achados de expressão proteica descritos anteriormente.

A associação significativa do polimorfismo 14-bp INS/DEL com AER encontra plausibilidade biológica na capacidade da inserção de 14-bp em desestabilizar o transcrito, reduzindo os níveis da proteína HLA-G solúvel (sHLA-G). A depleção de sHLA-G na interface materno-fetal comprometeria mecanismos tolerogênicos fundamentais, como a inibição da citotoxicidade de células NK, a expansão de células T reguladoras (Tregs) e a polarização do perfil de citocinas para o padrão Th2, criando um microambiente favorável à rejeição embrionária.

Embora a associação do polimorfismo 14-bp com AER seja robusta e replicada em múltiplas populações, o mesmo não foi observado para a FIR. Ainda sobre a meta-análise do artigo 2 (Han *et al.*, 2023), especificamente desenhada para investigar FIR, não foi observada uma associação significativa entre o polimorfismo 14-bp INS/DEL materno e o risco de FIR quando analisada a população geral. No entanto, a análise estratificada por etnia revelou heterogeneidade nos achados: na subpopulação caucasiana, o genótipo homozigoto INS/INS e o alelo INS foram significativamente associados a um maior risco de FIR. Este achado sugere que o efeito do polimorfismo 14-bp sobre a FIR pode ser dependente do contexto genético populacional, possivelmente refletindo diferenças nas frequências de outros polimorfismos em desequilíbrio de ligação ou em interações com outros genes modificadores, o que reflete a complexidade das relações genótipo-fenótipo.

Além do polimorfismo 14-bp, outros SNPs localizados na região 3'UTR e na região promotora (5'URR) do gene HLA-G mostraram associações significativas com desfechos reprodutivos. Na região 3'UTR, os polimorfismos +3010G/C, +3187A/G e +3142C/G apresentaram frequências significativamente diferentes entre mulheres com AER e controles

férteis em meta-análise, assim como os polimorfismos -486A>C e -689A>G que também estiveram significativamente associados ao AER (Han *et al.*, 2023).

A análise haplotípica estendida, que integra variantes da região promotora e da 3'UTR, revelou associações mais robustas e biologicamente informativas do que a análise de SNPs isolados. Em coorte prospectiva, o artigo 11 (Papúchová *et al.*, 2023) demonstrou que o haplótipo PROMO-G010101b/c-UTR-4, previamente associado a desfechos positivos em ciclos de FIV, foi significativamente menos frequente em mulheres com FIR, conferindo efeito protetor. Em contraste, o haplótipo PROMO-G010104-UTR-3 foi associado a um aumento de risco para FIR. Estes achados indicam que o efeito funcional final depende do contexto haplotípico completo, que integra variantes que controlam a taxa de transcrição (promotor) e a estabilidade do mRNA (3'UTR) (Chen *et al.*, 2022). Esta observação está alinhada com evidências funcionais de que diferentes haplótipos promotores modulam a afinidade por fatores de transcrição, atuando de forma sinérgica na determinação dos níveis de expressão do HLA-G.

Adicionalmente, a análise dos genótipos parentais revelou que o alelo materno HLA-G*010101 e o alelo paterno HLA-G*010102 estão associados a risco aumentado para FIR em meta-análise, sugerindo que tanto o genótipo materno quanto o fetal (herdado do pai) contribuem para o estabelecimento da tolerância imunológica na interface materno-fetal (Hu *et al.*, 2022). Esta perspectiva, que considera o casal como unidade genética, abre caminho para abordagens integradas na avaliação de risco reprodutivo.

Ademais, a expressão tecidual de HLA-G na decídua e placenta mostrou-se predominantemente reduzida em mulheres com AER, especialmente no primeiro trimestre gestacional, corroborando a relevância clínica destas associações genéticas (Han *et al.*, 2023).

Em síntese, os achados relativos ao gene HLA-G demonstram papel consistente como um marcador imunogenético central na etiologia do AER e, em contextos específicos, do FIR, corroborando seu papel na indução da tolerância materno-fetal. Tanto a expressão reduzida da proteína quanto polimorfismos específicos em regiões regulatórias estão associados a desfechos reprodutivos adversos, corroborando seu papel central na indução e manutenção da tolerância materno-fetal.

5.2. HLA-F

O gene HLA-F, membro da família dos HLAs não clássicos de classe Ib, tem emergido como um ator relevante na fisiologia da implantação embrionária. Estudos conduzidos por Hviid (2023), demonstraram, por meio de imuno-histoquímica quantitativa em biópsias

endometriais, que a proteína HLA-F é expressa predominantemente em células estromais do endométrio, com padrão de expressão distinto ao longo do ciclo menstrual, com concentrações mais elevadas na fase secretória média, período que coincide com a janela de implantação. Esta regulação temporal sugere que o HLA-F pode desempenhar papel na preparação do endométrio para receber o embrião, possivelmente atuando na modulação da resposta imune local e na remodelação tecidual necessária para a implantação bem-sucedida. Adicionalmente, a expressão de HLA-F foi detectada em células estromais, enquanto o HLA-G solúvel (sHLA-G) localizou-se predominantemente em glândulas endometriais, indicando uma compartimentalização funcional destas moléculas no microambiente endometrial (Papúchová *et al.*, 2022).

A expressão endometrial da proteína HLA-F mostrou-se significativamente influenciada por variantes genéticas no próprio gene HLA-F. Em coorte prospectiva incluindo 119 mulheres (84 com FIR e 35 controles em primeira FIV), o estudo de Papúchová *et al.* (2023), investigaram três SNPs específicos previamente associados a parâmetros reprodutivos: rs1362126, rs2523405 e rs2523393, que se mostraram previamente ligados a um menor tempo para concepção. Análises de regressão linear múltipla demonstraram que o SNP rs1362126 foi preditor significativo dos níveis de HLA-F no endométrio, com o genótipo GG associado a maior expressão da proteína no estroma. De modo semelhante, o polimorfismo rs2523405 apresentou associação com a expressão de HLA-F no estroma, com o genótipo TT relacionado a níveis mais elevados que o genótipo. Por fim, o SNP rs2523393 mostrou associação com a expressão de HLA-F em glândulas endometriais, com o genótipo AA conferindo maior expressão (Papúchová *et al.*, 2022).

Tais achados, indicam que variantes genéticas no HLA-F podem influenciar a receptividade endometrial.

5.3. HLA-E

O gene HLA-E, localizado no cromossomo 6p21.3, codifica uma molécula de HLA classe Ib com baixo polimorfismo em comparação aos HLAs clássicos. Sua principal função biológica é apresentar peptídeos derivados das sequências líder de outras moléculas HLA (incluindo HLA-G) para o receptor CD94/NKG2A expresso em células NK e em subpopulações de células T (Díaz-Hernández *et al.*, 2021). Esta interação resulta predominantemente em sinais inibitórios, protegendo as células-alvo da lise mediada por NK e contribuindo para a manutenção da tolerância imunológica. O polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) rs1264457, localizado no éxon 3 do gene HLA-E, resulta em uma substituição

não sinônima que define os dois alelos principais do gene: HLA-E*01:01 e HLA-E*01:03 (Tarnowska *et al.*, 2025).

O estudo de Tarnowska demonstram que estas variantes alélicas diferem em seus níveis de expressão na superfície celular e na afinidade de ligação ao receptor CD94/NKG2A, com o alelo HLA-E*01:03 associado a níveis mais elevados de expressão e maior capacidade inibitória, advindos de uma herança genética paterna. Esta base funcional torna o polimorfismo rs1264457 um candidato biologicamente plausível para investigação em desfechos reprodutivos que envolvem a regulação da resposta imune na interface materno-fetal.

Em contraste com os achados negativos para desfechos femininos, o polimorfismo rs1264457 do HLA-E mostrou associação significativa com parâmetros de infertilidade masculina no estudo de Tarnowska *et al.*, (2025). A análise estatística revelou para a associação entre o genótipo HLA-E*01:01 homozigoto e a presença de alterações seminais severas. Este achado sugere um papel para o HLA-E na fisiologia testicular e na regulação da espermatogênese, possivelmente por meio de sua interação com células NK presentes no trato reprodutor masculino. A expressão de HLA-E em células germinativas e somáticas do testículo pode estar envolvida na manutenção de um ambiente imunologicamente privilegiado, essencial para a proteção das células em desenvolvimento contra agressões autoimunes. Disfunções neste mecanismo, determinadas pela variante genética de menor expressão (HLA-E*01:01), poderiam predispor à quebra da tolerância imunológica local e ao dano celular, resultando nos quadros graves de infertilidade masculina observados.

Estes achados sugerem que, embora o HLA-E desempenhe papel relevante na interface materno-fetal, os polimorfismos neste gene, isoladamente, não constituem fatores de risco independentes para AER ou FIR em mulheres.

5.4. HLA de Classe II (DRB1, DQB1, DQA1, DPB1)

Em relação ao locus HLA-DRB1, o alelo DRB1*07 emergiu como fator de risco para AER em população caucasiana de grande tamanho amostral, com efeito de dose evidenciado pelo genótipo homozigoto DRB1*07/*07 (Thomsen *et al.*, 2021). Em população cazaque, múltiplos alelos DRB1 foram associados a risco aumentado para AER, incluindo DRB1*10, *12, *15 e *16 (Tarnowska *et al.*, 2025). Em tunisianos, o haplótipo **DRB1*13:01:01 conferiu risco para AER, enquanto o haplótipo DRB1*07:01:01 exerceu efeito protetor (Aimagambetova *et al.*, 2024).

No locus HLA-DQB1, as associações foram igualmente diversas. Em população indiana, o alelo DQB1*02:01:01 foi associado a risco tanto para FIR quanto para AER, enquanto DQB1*02:02:01 e DQB1*06:03 conferiram proteção para ambos os desfechos (Aimagambetova *et al.*, 2024). Em população chinesa (Zhejiang), o alelo DQB1*03:03 foi identificado como fator de risco para AER, e o alelo DQB1*03:02 como fator protetor. Adicionalmente, o compartilhamento de um alelo HLA-DQB1 entre os cônjuges foi observado em 46% dos casais com AER, contra 0% nos controles férteis, resgatando a hipótese clássica de que a similaridade imunogenética excessiva pode levar à hiporresponsividade materna e falha na geração de mecanismos de tolerância (Nørgaard-Pedersen *et al.*, 2023).

A marcada heterogeneidade populacional observada nas associações com alelos de classe II é uma das mensagens centrais desta revisão. Alelos que conferem risco em uma população podem ser neutros ou mesmo protetores em outra, como exemplificado pelo DPB1*04:01:01, que é de risco em japonesas, mas protetor em libanesas e tunisianas. Esta variabilidade reflete diferenças nas frequências alélicas de fundo, na estrutura de desequilíbrio de ligação e, possivelmente, em interações com outros genes e fatores ambientais específicos de cada população.

No locus HLA-DQA1, o alelo DQA1*05:01 foi associado a risco aumentado para AER em população cazaque (Svyatova *et al.*, 2021). Em conjunto, estes achados demonstram que os genes HLA de classe II são candidatos robustos na etiologia do AER, mas que as associações são altamente dependentes do contexto populacional, possivelmente refletindo diferenças nas frequências alélicas de fundo, na estrutura de desequilíbrio de ligação e em interações com outros genes e fatores ambientais.

O achado de forte associação entre o compartilhamento de um alelo HLA-DQB1 entre cônjuges e AER em população chinesa resgata a hipótese clássica da hiporresponsividade materna. A similaridade imunogenética excessiva, mas não completa (já que o compartilhamento de dois alelos não diferiu entre os grupos), pode levar a falha na geração de uma resposta imune materna adequada contra os antígenos paternos, comprometendo a produção de anticorpos bloqueadores e a indução de mecanismos de tolerância.

5.5. Outros Genes Moduladores (FCGR3A, CX3CR1)

Além dos genes HLA propriamente ditos, a literatura revisada identificou associações significativas entre desfechos reprodutivos adversos e polimorfismos em genes que atuam

como modificadores da resposta imune, seja no processamento antigênico, na sinalização por receptores de Fc ou na quimiotaxia celular.

5.5.1. ERAP1 e ERAP2

As aminopeptidases do retículo endoplasmático ERAP1 e ERAP2 são enzimas responsáveis pela clivagem de peptídeos precursores no interior do retículo endoplasmático, gerando fragmentos de comprimento ideal (8-10 aminoácidos) para ligação às moléculas de HLA classe I. Polimorfismos funcionais nestes genes podem alterar o repertório de peptídeos apresentados, influenciando a qualidade do sinal percebido por receptores como KIR. Em coorte polonesa, demonstraram que, em mulheres portadoras do grupo HLA-C2 (C2C2 ou C1C2), os genótipos de risco GG (rs26653) e TT (rs26618) no gene ERAP1 foram significativamente mais frequentes no grupo com FIR em comparação aos controles férteis. Adicionalmente, análises integrando genótipos maternos e paternos revelaram que o genótipo CC (rs27044) no ERAP1 materno, quando combinado com HLA-C paterno C1C1 ou C1C2, conferiu proteção contra FIR. Inversamente, o genótipo TT (rs30187) materno associado a parceiro HLA-C1C2 aumentou significativamente o risco de FIR. Além das associações genéticas, a dosagem sérica das proteínas revelou achados promissores como potenciais biomarcadores. Mulheres férteis que já haviam dado à luz secretaram significativamente mais ERAP1 do que pacientes de FIV e do que controles grávidas. Para ERAP2, observou-se padrão oposto: mulheres férteis secretam menos ERAP2 do que pacientes de FIV. Entre as pacientes de FIV, aquelas que engravidaram apresentaram níveis de ERAP2 significativamente mais baixos do que aquelas que sofreram aborto.

Adicionalmente, observou-se que mulheres férteis apresentaram níveis séricos mais elevados de ERAP1 e mais baixos de ERAP2 em comparação a pacientes de FIV. Entre as pacientes de FIV, níveis mais baixos de ERAP2 associaram-se ao sucesso gestacional, enquanto níveis mais elevados correlacionaram-se com aborto (Piekarska *et al.*, 2021).

5.5.2. FCGR3A (CD16a)

O gene FCGR3A codifica o receptor CD16a (FcγRIIIA), expresso em células NK e responsável pela citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC). O polimorfismo funcional p.Val176Phe (rs396991) influencia a afinidade do receptor por IgG, com o alelo Val conferindo maior afinidade. Estudo em coorte holandesa (Sonehara *et al.*, 2024) não encontrou associação direta entre as frequências genotípicas do FCGR3A e a ocorrência de AER, com distribuição dos genótipos semelhante entre pacientes e controles e em conformidade com as frequências populacionais esperadas. No entanto, o estudo confirmou o

impacto funcional do polimorfismo: mulheres com os genótipos contendo valina (VV e VF) apresentaram maior expressão da proteína CD16a na superfície de células NK em comparação àquelas com genótipo FF. A ausência de associação com a doença, mesmo na presença de efeito funcional, sugere que o aumento da capacidade de ADCC, isoladamente, pode não ser suficiente para desencadear perdas gestacionais, talvez exigindo a presença concomitante de aloanticorpos anti-HLA ou outros cofatores.

5.5.3. CX3CR1

O gene CX3CR1 codifica o receptor da quimiocina fractalquina (CX3CL1), envolvido na adesão e migração de leucócitos, incluindo células NK e macrófagos. O polimorfismo Val249Ile (rs3732379) resulta em substituição de aminoácido que afeta a afinidade do receptor e a capacidade de migração celular. Em população cazaque, Svyatova (2021) demonstrou que os genótipos de risco Val/Ile e Val/Val no SNP rs3732379 foram significativamente mais frequentes em mulheres com AER em comparação aos controles férteis. Este achado sugere que a desregulação do eixo CX3CR1/CX3CL1 pode comprometer o adequado recrutamento e a retenção de células imunes na interface materno-fetal, afetando processos críticos como a remodelação vascular e a indução de tolerância.

A ausência de associação direta do polimorfismo no FCGR3A com AER, mesmo na presença de efeito funcional confirmado (maior expressão de CD16a em genótipos VV/VF), sugere que o aumento da capacidade de ADCC, isoladamente, pode não ser suficiente para desencadear perdas gestacionais, talvez exigindo a presença concomitante de aloanticorpos anti-HLA ou outros cofatores. Este "achado negativo" é importante, pois delimita o papel deste gene e evita superinterpretações.

Por outro lado, a associação do polimorfismo no CX3CR1 com AER aponta para a relevância de mecanismos de quimiotaxia e tráfego celular na interface materno-fetal. O eixo CX3CR1/CX3CL1 (fractalkina) está envolvido na adesão de leucócitos ao endotélio e na migração celular, podendo regular o recrutamento e a retenção de células uNK e macrófagos no local da implantação. Sua desregulação genética poderia comprometer a adequada população de células imunes no endométrio, afetando o sucesso gestacional.

5.6. Síntese de Interações Genéticas Complexas

A análise integrada da literatura revela que o risco genético para AER e FIR não é determinado por polimorfismos isolados, mas emerge de uma rede de interações que opera em múltiplos níveis. Em primeiro lugar, observam-se interações alélicas intra-locus, exemplificadas pelos haplótipos estendidos do HLA-G que combinam variantes da região

promotora e da 3'UTR. O haplótipo PROMO-G010101b/c-UTR-4, associado a proteção contra FIR, e o haplótipo PROMO-G010104-UTR-3, associado a risco (Papúchová *et al.*, 2023), demonstram que o efeito funcional final depende do contexto haplotípico completo, que integra variantes que controlam a taxa de transcrição (promotor) e a estabilidade do mRNA (3'UTR).

Em segundo lugar, identificam-se interações gene-gene em um mesmo indivíduo. O exemplo mais notável é a modulação do risco associado ao eixo KIR/HLA-C por polimorfismos nos genes ERAP. O efeito de risco dos genótipos GG (rs26653) e TT (rs26618) no ERAP1 só se manifesta em mulheres portadoras do ligante HLA-C2 (Piekarska *et al.*, 2021), caracterizando uma interação epistática onde o efeito de um polimorfismo depende do contexto genético em outro locus.

Em terceiro lugar, e talvez mais importante do ponto de vista da reprodução, estão as interações materno-fetais, que envolvem os genótipos de ambos os indivíduos. A combinação de KIRs inibitórios maternos (especialmente KIR AA) com ligantes HLA-C2 fetais confere risco aumentado para diversas complicações gestacionais, incluindo AER e pré-eclâmpsia (Piekarska *et al.*, 2022). Estendendo este conceito, análises que consideram o genótipo do casal completo revelaram combinações específicas de risco e proteção para FIR, como a associação do genótipo ERAP1 rs27044 CC materno com HLA-C paterno C1C1/C1C2 (proteção) e do genótipo ERAP1 rs30187 TT materno com HLA-C paterno C1C2 (risco) (Piekarska *et al.*, 2022). Estes achados demonstram que o sucesso da implantação é uma propriedade emergente da interação entre os genomas dos dois indivíduos, e não uma característica isolada de cada um.

Por fim, as interações envolvendo o compartilhamento de alelos entre os cônjuges foram evidenciadas no estudo em população chinesa, onde o compartilhamento de um alelo HLA-DQB1 ocorreu em 46% dos casais com AER, contra 0% nos controles férteis (Tang *et al.*, 2022). Esta observação resgata a hipótese clássica de que a similaridade imunogenética excessiva entre os parceiros pode levar à hiporresponsividade materna e falha na geração dos mecanismos de tolerância necessários para a manutenção da gestação.

Piekarska (2021) demonstraram que mulheres com o perfil KIR Tel AA combinado ao genótipo HLA-C2C2 apresentaram risco aumentado para FIR. No mesmo estudo, em mulheres portadoras de HLA-C2, os polimorfismos rs26653 (GG) e rs26618 (TT) no gene ERAP1 foram associados à condição.

Os achados consolidam o eixo HLA-C/KIR/ERAP como um paradigma de interação genética complexa na implantação. A combinação KIR Tel AA + HLA-C2C2 confere risco

por inibição excessiva das uNK, comprometendo a remodelação vascular e a secreção de fatores angiogênicos, conforme previamente descrito na literatura para outras complicações gestacionais (Moffett A., *et al.*, 2016). A modulação deste risco por polimorfismos em ERAP1, exemplifica interação epistática: o efeito de variantes em ERAP1 só se manifesta em portadoras de HLA-C2, indicando que o repertório peptídico influencia a qualidade do sinal percebido pelos KIRs.

Piekarska *et al.*, (2022) ampliaram a análise ao incluir o genótipo do casal. A combinação ERAP1 rs27044 CC materno + HLA-C paterno C1C1/C1C2 foi mais frequente em casais férteis (proteção), enquanto ERAP1 rs30187 TT materno + HLA-C paterno C1C2 associou-se a risco aumentado de FIR. A interação tripla envolvendo KIR Bx materno revelou que, quando combinada ao genótipo protetor ERAP1 rs27044 CC e ao parceiro HLA-C1C2, observou-se proteção; quando combinada ao genótipo de risco ERAP1 rs27044 CG, observou-se risco.

A inclusão do genótipo paterno revela que o sucesso da implantação é uma propriedade emergente da interação entre os genomas do casal. As combinações protetoras (ex: ERAP1 rs27044 CC materno + HLA-C C1C1/C1C2 paterno) e de risco (ex: ERAP1 rs30187 TT materno + HLA-C C1C2 paterno) demonstram que a avaliação de risco para FIR deve ser feita de forma integrada, não isolada por genitor. A dosagem sérica de ERAP2, com níveis mais baixos associados a sucesso gestacional, aponta para um potencial biomarcador prognóstico não invasivo, refletindo um perfil de processamento antigênico favorável à tolerância. Estudos futuros que integrem genotipagem de ERAP, tipagem de HLA-C e dosagem protéica serão fundamentais para validação clínica destes achados.

Quadro 4 - Interações Genéticas Complexas em Desfechos Reprodutivos

Gene	Combinação	Condição associada	Direção da associação	População/ etnia
HLA-C	Grupo C2 (especialmente C2C2) + KIR Tel AA	FIR	Risco	Polonesa

HLA-DQ B1	Compartilhamento de 1 alelo DQB1 entre cônjuges	AER	Risco	Chinesa (Zhejiang)
ERAP1	rs27044 (genótipo CC) (materno) + HLA-C paterno (C1C1 ou C1C2)	FIR	Proteção	Polonesa
ERAP1	rs30187 (genótipo TT) (materno) + HLA-C paterno C1C2	FIR	Risco	Polonesa
ERAP1	rs26653 (genótipo GG) (em mulheres HLA-C2+)	FIR	Risco	Polonesa
ERAP1	rs26618 (genótipo TT) (em mulheres HLA-C2+)	FIR	Risco	Polonesa
KIR	KIR Tel AA + HLA-C2C2	FIR	Risco	Polonesa
KIR	KIR AA (inibitório) + HLA-C2 fetal	AER/Pré-eclâmpsia	Risco	Múltiplas (revisão)

Fonte: Próprio autor, 2026.

5.7. Síntese Populacional e Étnica

Uma das mensagens centrais que emerge da literatura revisada é a marcada especificidade populacional das associações entre polimorfismos HLA e desfechos reprodutivos. Alelos que conferem risco em uma população podem ser neutros ou mesmo protetores em outra, refletindo diferenças nas frequências alélicas de fundo, na estrutura de desequilíbrio de ligação e, possivelmente, em interações com outros genes e fatores ambientais específicos de cada grupo étnico.

Esta diversidade é particularmente evidente nos genes HLA de classe II. Enquanto o alelo DRB1*07 emerge como fator de risco para AER em população caucasiana (Nørgaard-Pedersen *et al.*, 2023), em população cazaque os alelos de risco são DRB1*10,

*12, *15 e *16** (Svyatova *et al.*, 2021) e em tunisianos o risco está associado a haplótipos específicos como DRB1*13:01:01. No locus DQB1, o alelo **DQB1*02:01:01 é de risco em indianos, enquanto em chineses o risco está associado a DQB1*03:03 e a proteção a DQB1*03:02.

O polimorfismo 14-bp INS/DEL do HLA-G também ilustra esta variabilidade. Embora associado a AER em múltiplas populações na meta-análise, seu efeito sobre a FIR só foi detectado em subpopulação caucasiana, não na população geral (Chen *et al.*, 2022).

Adicionalmente, o genótipo heterozigoto 14-bp INS/DEL, e não o homozigoto, foi associado a risco aumentado para AER em população indiana (Han *et al.*, 2023), sugerindo que o modelo genético mais adequado pode variar entre populações.

Mesmo para genes com menor polimorfismo, como o HLA-F, observam-se diferenças. Os SNPs rs1362126, rs2523405 e rs2523393 foram inicialmente descritos em população dinamarquesa (Hviid, 2023) e posteriormente investigados em outras coortes, com evidências de que suas frequências e efeitos podem variar. O alelo HLA-E*01:01, associado a infertilidade masculina em uma população, pode ter frequências e efeitos distintos em outros grupos étnicos.

Esta heterogeneidade populacional tem implicações profundas para a pesquisa e para a prática clínica. Modelos preditivos e estratégias de intervenção baseadas em genética precisam ser desenvolvidos e validados em populações específicas, não podendo ser simplesmente transpostos entre diferentes grupos étnicos. A inclusão de populações diversas nos estudos é fundamental para que se possa compreender a real contribuição de cada variante para o fenótipo de interesse e para que os achados tenham validade externa e aplicabilidade clínica ampla.

Em síntese, a presente revisão da literatura consolida um conjunto robusto de evidências que posicionam os polimorfismos em genes do sistema HLA e em genes correlatos como elementos centrais na etiologia da infertilidade de causa imunológica, manifestada clinicamente como AER, falha de implantação recorrente (FIR) e, em menor escala, infertilidade masculina.

Os achados relativos ao HLA-G demonstram consistentemente que níveis reduzidos da proteína solúvel e polimorfismos em regiões regulatórias, particularmente o 14-bp INS/DEL, estão associados a AER, com a análise haplotípica estendida revelando efeitos opostos de diferentes combinações promotor-3'UTR sobre o risco de FIR. O HLA-F emerge como um novo ator relevante na implantação, com expressão endometrial regulada ao longo do ciclo menstrual, modulada por SNPs específicos e correlacionada com a densidade de

células T reguladoras, sugerindo papel na construção do microambiente imunológico local. O HLA-E, embora não associado a desfechos femininos, mostrou associação significativa com formas graves de infertilidade masculina, indicando um interessante dimorfismo sexual em seu papel reprodutivo.

O eixo formado por HLA-C, seus receptores KIR e as aminopeptidases ERAP constitui o exemplo mais complexo e biologicamente detalhado de interação genética na interface materno-fetal. Combinações específicas de KIRs inibitórios maternos com ligantes HLA-C2 fetais conferem risco aumentado para AER e FIR, risco este modulado por polimorfismos nos genes ERAP que alteram o repertório de peptídeos apresentados. Análises que consideram o genótipo do casal completo revelaram combinações de risco e proteção, demonstrando que o sucesso gestacional é uma propriedade emergente da interação entre os genomas dos dois indivíduos.

Os genes HLA de classe II (DR, DQ, DP) apresentaram associações numerosas e marcadamente população-específicas, com diferentes alelos de risco atuando em caucasianos, cazaques, tunisianos, indianos e chineses. O compartilhamento de alelos DQB1 entre cônjuges emergiu como forte fator de risco em uma população, resgatando hipóteses clássicas da imunologia da reprodução. Por fim, genes modificadores como ERAP, FCGR3A e CX3CR1 contribuem para a complexidade do sistema, seja modulando o processamento antigênico, a citotoxicidade dependente de anticorpo ou a quimiotaxia celular.

A marcada especificidade populacional observada em praticamente todas as associações revisadas é uma mensagem central deste trabalho, reforçando a necessidade de estudos em populações diversas e de cautela na generalização de achados genéticos. Adicionalmente, a identificação de biomarcadores proteicos como sHLA-G e, especialmente, ERAP2 sérico abre perspectivas promissoras para a estratificação prognóstica não invasiva em casais submetidos a TRA.

Estes resultados, em sua complexidade e riqueza de detalhes, fornecem a base para a discussão aprofundada que se segue, onde os achados serão interpretados à luz dos mecanismos biológicos subjacentes, das controvérsias existentes na literatura e de suas potenciais implicações para a prática clínica e para pesquisas futuras.

5.8. Tradução Clínica e Perspectivas Futuras

A identificação destes perfis de risco genético abre perspectivas para a estratificação de prognóstico e o aconselhamento reprodutivo personalizado. Casais com combinações genotípicas de alto risco poderiam ser aconselhados sobre suas chances reduzidas de sucesso

com tratamentos convencionais e sobre a possível necessidade de abordagens mais intensivas. Por outro lado, combinações protetoras poderiam ser um fator de reassuramento.

Além da genética, a dosagem de biomarcadores proteicos como sHLA-G e, especialmente, ERAP2 emerge como ferramenta complementar de grande potencial. Se validados em estudos prospectivos multicêntricos, estes biomarcadores poderiam ser incorporados à rotina de avaliação pré-FIV, auxiliando na decisão de prosseguir com a transferência embrionária ou investigar outras causas.

No entanto, é imperativo um alerta contra a adoção prematura de intervenções imunomoduladoras baseadas apenas em perfis genéticos. O histórico de tentativas frustradas de terapias imunológicas na reprodução, frequentemente baseadas em extrapolações de estudos de sangue periférico, deve servir como cautelar lembrete. A validação rigorosa em estudos prospectivos, de preferência randomizados e controlados, é essencial antes que qualquer marcador genético ou proteico possa ser incorporado à prática clínica de rotina.

5.9. Limitações

A interpretação dos achados desta revisão deve considerar suas limitações. Primeiramente, a heterogeneidade metodológica entre os estudos é significativa, com diferentes definições de AER e FIR, critérios de inclusão e exclusão variados, e técnicas de genotipagem diversas. Em segundo lugar, muitos estudos, especialmente os mais antigos, apresentaram tamanho amostral reduzido, limitando o poder estatístico para detectar associações de efeito modesto. A falta de correção para múltiplas comparações em alguns estudos é uma limitação adicional.

Em terceiro lugar, a maioria dos estudos não avaliou o genótipo do casal completo, focando apenas na mulher. Considerando a importância das interações materno-fetais, esta é uma lacuna significativa. Os poucos estudos que incluíram ambos os parceiros demonstram o valor desta abordagem e devem servir de modelo para investigações futuras.

Por fim, a falta de estudos funcionais que comprovem o mecanismo biológico pelo qual cada polimorfismo identificado exerce seu efeito é uma limitação importante. Muitas associações, embora estatisticamente significativas, carecem de validação experimental que demonstre, por exemplo, como um dado SNP altera a afinidade de um fator de transcrição ou a estabilidade de uma proteína.

6. CONCLUSÃO

A presente revisão consolidou o conhecimento sobre o papel dos polimorfismos do sistema HLA e genes correlatos na etiologia da infertilidade de causa imunológica, particularmente no aborto espontâneo recorrente (AER) e na falha de implantação recorrente (FIR).

Em relação ao HLA-G, níveis reduzidos da proteína solúvel e polimorfismos em regiões regulatórias, especialmente o 14-bp INS/DEL, estão associados ao AER. O HLA-F emerge como novo ator na implantação, com expressão endometrial regulada pelo ciclo menstrual, modulada pelos SNPs rs1362126, rs2523405 e rs2523393, e correlacionada com células T reguladoras. O HLA-E apresentou dimorfismo sexual: associado à infertilidade masculina (genótipo HLA-E*01:01), mas não a desfechos femininos.

O eixo HLA-C/KIR/ERAP constitui o exemplo mais sofisticado de interação genética complexa. A análise integrada dos genótipos do casal revelou combinações de risco e proteção, demonstrando que o sucesso da implantação é uma propriedade emergente da interação entre os genomas dos dois indivíduos. Ademais, a dosagem sérica de ERAP2 emergiu como promissor biomarcador prognóstico não invasivo.

Os genes HLA de classe II apresentaram associações com AER caracterizadas por marcada especificidade populacional: DRB1*07 em caucasianos; DRB1*10, *12, *15, *16 em cazaques; DQB1*02:01:01 em indianos; DQB1*03:03 em chineses. O compartilhamento de um alelo HLA-DQB1 entre cônjuges emergiu como forte fator de risco na população chinesa, resgatando a hipótese da hiporresponsividade materna por similaridade imunogenética excessiva.

A marcada especificidade populacional observada reforça a necessidade de estudos em grupos étnicos diversos e cautela na generalização de achados genéticos. Em síntese, o sistema HLA, em sua diversidade, constitui um pilar fundamental da reprodução humana, e seus polimorfismos atuam como moduladores críticos do destino gestacional por meio de complexas redes de interação.

O desafio futuro reside em traduzir esta complexidade em modelos preditivos clinicamente úteis. Estudos prospectivos de larga escala, que genotipem ambos os parceiros para múltiplos loci, integrem dados de expressão proteica e considerem o contexto étnico, são necessários para oferecer avaliação de risco personalizada e intervenções racionais em reprodução assistida.

REFERÊNCIAS

- ABBAS, Abul K, et al. **Cellular and Molecular Immunology**. 9th ed., Philadelphia, Penns., Elsevier, 2018.
- ABU-RAYA, Bahaa *et al.* Maternal Immunological Adaptation During Normal Pregnancy. **Frontiers in Immunology**, 2020. Disponível em: 10.3389/fimmu.2020.575197. Acesso em: 06 nov.2025.
- AIMAGAMBETOVA, Gulzhanat *et al.* Maternal HLA class II alleles and haplotypes associated with altered risk of recurrent pregnancy loss: A case-control study. **American Journal of Reproductive Immunology**, v. 91, n. 2, 2024. Disponível em: 10.1016/j.imbio.2025.153130. Acesso em: 12 fev.2026.
- AL-KHUNAIZI, N. R. et al. Is there a role for HLA-G in the induction of regulatory T cells during the maintenance of a healthy pregnancy? **American Journal of Reproductive Immunology**, v. 84, n. 2, 2020. Disponível em: 10.1111/aji.13259. Acesso em: 12 jul.2025.
- ALECSANDRU, D. et al. Maternal KIR haplotype influences live birth rate after double embryo transfer in IVF cycles in patients with recurrent miscarriages and implantation failure. **Human Reproduction**, v. 29, n. 12, 2014. Disponível em: 10.1093/humrep/deu251. Acesso em: 10 jul.2025.
- ARNAIZ-VILLENA, A. et al. HLA-G: Function, polymorphisms and pathology. **International Journal of Immunogenetics**, 2021. Disponível em: 10.1111/iji.12513. Acesso em: 30 jun.2025.
- ASHARY, N.; TIWARI, A.; MODI, D. Embryo Implantation: War in times of love. **Endocrinology**, 2018. Disponível: 10.1210/en.2017-03082. Acesso em: 29 jun.2025.
- BARRIENTOS, G. et al. Involvement of galectin-1 in reproduction: Past, present and future. **Human Reproduction Update**, v. 20, n. 2, 2014. Disponível em: 10.1093/humupd/dmt040. Acesso em: 22 jul.2025.
- BUSCA GRATUITA E ONLINE CID10. CID10 Codigo Internacional de Doencas. Cid10.com.br.** Disponível em: <<https://cid10.com.br/%5Ebuscadescri?query=infertilidade>>. Acesso em: 14 set. 2025.
- BLOIS, S. M. et al. Pregnancy galectinology: Insights into a complex network of glycan binding proteins. **Frontiers in Immunology**, 2019. Disponível em: 10.3389/fimmu.2019.01166. Acesso em: 22 jul.2025.
- CARSON, S. A.; KALLEN, A. N. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v.326, 2021. Disponível em: 10.1001/jama.2021.4788. Acesso em: 14 set. 2025.
- CHEN, Xiaoyan *et al.* Meta-Analysis of Human Leukocyte Antigen-G 3'UTR Polymorphisms Confer Susceptibility to Recurrent Miscarriage. **Gynecologic and Obstetric Investigation**, v. 87, n. 5, 2022. Disponível em: 10.1159/000527467. Acesso em: 12 fev.2026.

CIMADOMO, D. et al. ESHRE good practice recommendations on recurrent implantation failure. **Human Reproduction Open**, v. 2023, n. 3, 2023. Disponível em: 10.1093/hropen/hoad023. Acesso em: 12 out.2025.

COSTA, C. H. et al. HLA-G regulatory haplotypes and implantation outcome in couples who underwent assisted reproduction treatment. **Human Immunology**, v. 73, n. 9, 2012. Disponível em: 10.1016/j.humimm.2012.06.002. Acesso em: 05 jul.2025.

CROSS, James C. Genetic insights into trophoblast differentiation and placental morphogenesis. **Seminars in Cell and Developmental Biology**, v. 11, n. 2, 2000. Disponível em: 10.1006/scdb.2000.0156. Acesso em: 10 set.2025.

DEVOR, Eric J. *et al.* Placenta-specific protein 1 (PLAC1) expression is significantly down-regulated in preeclampsia via a hypoxia-mediated mechanism. **Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine**, v. 35, n. 25, 2022. Disponível em: 10.1080/14767058.2021.1977792. Acesso em: 22 set.2025.

DÍAZ-HERNÁNDEZ, Indra et al. Uterine natural killer cells: from foe to friend in reproduction. **Human Reproduction Update**, 2021. Disponível em: 10.1093/humupd/dmaa062. Acesso em: 2 jul. 2025.

Diretrizes para a prevenção, diagnóstico e tratamento da infertilidade: resumo das recomendações [*Guideline for the prevention, diagnosis and treatment of infertility: summary of recommendations*]. **Genebra: Organização Mundial da Saúde**; 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.2471/B09634>. Acesso em: 20 fev. 2026.

EHSANI, M. et al. Decreased Frequency of CD8+HLA-G+ T Cell in the Peripheral Blood of Primary Unexplained Infertile Females. **Reproductive Sciences**, v. 28, n. 7, 2021. Disponível em: 10.1007/s43032-020-00431-z. Acesso em: 14 set. 2025.

FAAS, M. M.; DE VOS, P. Uterine NK cells and macrophages in pregnancy. **Placenta**, v. 56, 2017. Disponível em: 10.1016/j.placenta.2017.03.001. Acesso em: 11 jul.2025.

FARAG, A. H. et al. Serum and cervico-vaginal glyodelin concentrations as predictors of successful implantation after embryo transfer. **Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 61, n. 3, 2022. Disponível em: 10.1016/j.tjog.2022.03.012. Acesso em: 21 jul.2025

GENEST, Geneviève *et al.* Immunomodulation for unexplained recurrent implantation failure: where are we now? **Reproduction**, 2023. Disponível em: 10.1111/aji.13792. Acesso em: 14 out. 2025.

GÖHRING, D. et al. Primary infertile couples share more HLA alleles than expected by chance. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 308, p. 47–53, 24 fev. 2025. Disponível em: 10.1016/j.ejogrb.2025.02.053. Acesso em: 14 set. 2025.

GUZELOGLU-KAYISLI, Ozlem; BASAR, Murat; ARICI, Aydin. Basic aspects of implantation. **Reproductive BioMedicine Online**, 2007. Disponível em: 10.1016/S1472-6483(10)60541-X. Acesso em: 15 out.2025.

HABETS, Denise H. J. *et al.* Analysis of FCGR3A-p.176Val variants in women with recurrent pregnancy loss and the association with CD16a expression and anti-HLA antibody status. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, 2023. Disponível em: 10.1038/s41598-023-32156-9. Acesso em: 14 fev. 2026.

HAN, Nana *et al.* Association of human leukocyte antigen-G and -F with recurrent miscarriage and implantation failure: A systematic review and meta-analysis. **American Journal of Reproductive Immunology**, 2023. Disponível em: 10.1111/aji.13792. Acesso em: 15 fev. 2026.

HARRITY, C. *et al.* ART implantation failure and miscarriage in patients with elevated intracellular cytokine ratios: response to immune support therapy. **Fertility Research and Practice**, v. 4, n. 1, 2018. Disponível em: 10.1186/s40738-018-0052-6. Acesso em: 12 jul.2025.

HU, L.; HE, D.; ZENG, H. Association of parental HLA-G polymorphisms with soluble HLA-G expressions and their roles on recurrent implantation failure: A systematic review and meta-analysis. **Frontiers in Immunology**, 2022. Disponível em: 10.3389/fimmu.2022.988370. Acesso em: 09 jul.2025.

HVIID, Thomas Vauvert F. 11:30- 11:50 HLA-F and HLA-G in reproduction with a focus on fertility. **Journal of Reproductive Immunology**, v. 158, 2023. Disponível em: 10.1016/j.jri.2022.103526. Acesso em: 10 fev. 2026.

JALILVAND, Amin; YARI, Kheirollah; HEYDARPOUR, Fatemeh. Role of Polymorphisms on the Recurrent Pregnancy Loss: A Systematic Review, Meta-analysis and Bioinformatic Analysis. **Gene**, v. 844, 2022. Disponível em: 10.1016/j.gene.2022.146804. Acesso em: 16 fev. 2026.

JENA, M. K. *et al.* Role of Macrophages in Pregnancy and Related Complications. **Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis**, 2019. Disponível em: doi: 10.1007/s00005-019-00552-7. Acesso em: 13 jul.2025.

KLIMAN, H. J.; FRANKFURTER, D. Clinical approach to recurrent implantation failure: evidence-based evaluation of the endometrium. **Fertility and Sterility**, 2019. Disponível em: 10.1016/j.fertnstert.2019.02.011. Acesso em: 15 jul.2025.

KRÓLIK, Małgorzata; WRZEŚNIAK, Marta; JEZELA-STANEK, Aleksandra. Possible effect of the HLA-DQ2/DQ8 polymorphism on autoimmune parameters and lymphocyte subpopulation in recurrent pregnancy losses. **Journal of Reproductive Immunology**, v. 149, 2022. Disponível em: 10.1016/j.jri.2021.103467. Acesso em: 16 fev. 2026.

LEKVA, Tove *et al.* Impact of Systemic Inflammation on the Progression of Gestational Diabetes Mellitus. **Current Diabetes Reports**, 2016. Disponível em: 10.1007/s11892-016-0715-9. Acesso em: 15 out.2025.

LI, W. JIAO *et al.* PGE2 vs PGF2 α in human parturition. **Placenta**, v. 104, 2021. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2020.12.012>. Acesso em: 18 jul.2025.

LÖB, S. et al. Pregnancy Zone Protein (PZP) is significantly upregulated in the decidua of recurrent and spontaneous miscarriage and negatively correlated to Glycodelin A (GdA). **Journal of Reproductive Immunology**, v. 143, 2021. Disponível em: 10.1016/j.jri.2020.103267. Acesso em: 16 jul.2025.

MARIK, Binata *et al.* Role of the HLA-G regulatory region polymorphisms in idiopathic recurrent spontaneous abortions (RSA). **American Journal of Reproductive Immunology**, v. 90, n. 2, 2023. Disponível em: 10.1111/aji.13740. Acesso em: 12 jan.2026

MOFFETT, A. et al. Variation of maternal KIR and fetal HLA-C genes in reproductive failure: too early for clinical intervention. **Reproductive biomedicine online**, v. 33, n. 6, p. 763–769, 2016. Disponível em: 10.1016/j.rbmo.2016.08.019. Acesso em: 15 jul.2025.

MOR, G. et al. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1221, n. 1, p. 80–87, 2011. Disponível em: 10.1111/j.1749-6632.2010.05938.x. Acesso em: 12 jul.2025.

MORETTA, L. et al. Human NK cells: from surface receptors to the therapy of leukemias and solid tumors. **Frontiers in immunology**, v. 5, p. 87, 2014. Disponível em: 10.3389/fimmu.2014.00087. Acesso em: 19 jul.2025.

MUNOZ-SUANO A., Hamilton A.B., Betz A.G. Gimme shelter: The immune system during pregnancy. **Immunol. Rev.** 2011;241:20–38. Disponível em: 10.1111/j.1600-065X.2011.01002.x. Acesso em: 15 jul.2025.

MUTER, J. et al. Human embryo implantation. **Development (Cambridge, England)**, v. 150, n. 10, 2023. Disponível em: 10.1242/dev.201507. Acesso em: 19 jun.2025.

NØRGAARD-PEDERSEN, Caroline; KESMODEL, Ulrik Schiøler; CHRISTIANSEN, Ole Bjarne. 11:50-12:00 A firstborn boy and maternal HLA class II polymorphism negatively affect pregnancy prognosis in recurrent pregnancy loss. **Journal of Reproductive Immunology**, v. 158, 2023. Disponível em: 10.1016/j.jri.2022.103527. Acesso em: 02 fev.2026.

OMS publica sua primeira diretriz mundial sobre infertilidade. Paho.org. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/noticias/28-11-2025-oms-publica-sua-primeira-diretriz-mundial-sobre-infertilidade>>. Acesso em: 17 mar. 2026.

PAPÚCHOVÁ, Henrieta *et al.* Endometrial HLA-F expression is influenced by genotypes and correlates differently with immune cell infiltration in IVF and recurrent implantation failure patients. **Human Reproduction**, v. 37, n. 8, 2022. Disponível em: 10.1093/humrep/deac118. Acesso em: 02 fev. 2026.

PAPÚCHOVÁ, Henrieta *et al.* Opposing impacts of HLA-G haplotypes PROMO-G010104-UTR-3 and PROMO-G010101b/c-UTR-4 on risk of recurrent implantation failure. **Reproductive BioMedicine Online**, v. 47, n. 3, 2023. Disponível em: 10.1016/j.rbmo.2023.04.016. Acesso em: 02 fev. 2026.

PIEKARSKA, Karolina *et al.* ERAP, KIR, and HLA-C Profile in Recurrent Implantation Failure. **Frontiers in Immunology**, v. 12, 2021. Disponível em: 10.1016/j.rbmo.2023.04.016. Acesso em: 14 fev. 2026.

PIEKARSKA, Karolina *et al.* ERAP/HLA-C and KIR Genetic Profile in Couples with Recurrent Implantation Failure. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 20, 2022. Disponível em: 10.3390/ijms232012518. Acesso em: 12 fev. 2026.

PUSCHECK, Elizabeth E. Infertility: Practice Essentials, Overview, Etiology of Infertility. **Medscape.com**. Disponível em: <<https://emedicine.medscape.com/article/274143-overview>>. Acesso em: 19 mar. 2026.

REBAR, Robert W. **Infertilidade inexplicada. Manuais MSD edição para profissionais**. Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt/profissional/ginecologia-e-obstetr%C3%ADcia/infertilidade-e-perda-recorrente-de-gesta%C3%A7%C3%A3o/infertilidade-inexplicada>>. Acesso em: 19 mar. 2026.

RIZZO, R. *et al.* Soluble HLA-G molecules in follicular fluid: a tool for oocyte selection in IVF? **Journal of reproductive immunology**, v. 74, n. 1–2, p. 133–142, 2007. Disponível em: 10.1016/j.jri.2007.02.005. Acesso em: 03 jul.2025.

ROMUALDI, D. *et al.* Evidence-based guideline: unexplained infertility. **Human Reproduction**, v. 38, n. 10, 2023. Disponível em: 10.1093/humrep/dead150. Acesso em: 14 set. 2025.

RONCOLETTA, M. *et al.* Galectin-1 Used in Assisted Reproduction—Embryo Safety and Toxicology Studies. **Molecules**, v. 28, n. 2, 2023. Disponível em: 10.3390/molecules28020859. Acesso em: 21 jul.2025.

ROSSANT, Janet; TAM, Patrick P. L. Opportunities and challenges with stem cell-based embryo models. **Stem Cell Reports**, 2021. Disponível em: 10.1016/j.stemcr.2021.02.002. Acesso em: 20 jan. 2026.

SERAP TOPKARA SUCU *et al.* New Immunological Indexes for the Effect of Systemic Inflammation on Oocyte and Embryo Development in Women With Unexplained Infertility: Systemic Immune Response Index and Pan-Immune-Inflammation Value. **American Journal of Reproductive Immunology**, v. 92, n. 3, 1 set. 2024. Disponível em: 10.1111/aji.13923. Acesso em: 14 set. 2025.

SHETTY, Sachin *et al.* HLA allele frequency of HLA-A, -B, -C, -DRB1 and -DQB1 in Indian recurrent implantation failure and recurrent pregnancy loss couples – A retrospective study. **Journal of Reproductive Immunology**, v. 163, 2024. Disponível em: 10.1016/j.jri.2024.104225. Acesso em: 13 fev. 2026.

SIRISTATIDIS, C.; POULIAKIS, A.; SERGENTANIS, T. N. Special characteristics, reproductive, and clinical profile of women with unexplained infertility versus other causes of infertility: a comparative study. **Journal of Assisted Reproduction and Genetics**, v. 37, n. 8, 2020. Disponível em: 10.1007/s10815-020-01845-z. Acesso em: 14 set. 2025.

SONEHARA, Kyuto *et al.* Common and rare genetic variants predisposing females to unexplained recurrent pregnancy loss. **Nature Communications**, v. 15, n. 1, 2024. Disponível em: 10.1038/s41467-024-49993-5. Acesso em: 05 fev. 2026.

SVYATOVA, Gulnara *et al.* Immunogenetic aspects of idiopathic recurrent miscarriage in the Kazakh population. **Journal of Medicine and Life**, v. 14, n. 5, 2021. Disponível em: 10.25122/jml-2021-0063. Acesso em: 11 fev. 2026.

TANG, Jie *et al.* Retraction: Study on the Relationship between Unexplained Recurrent Abortion and HLA-DQ Gene Polymorphism. **Computational Intelligence and Neuroscience**, 2022. Disponível em: 10.1155/2022/8005538. Acesso em: 06 fev. 2026.

TARNOWSKA, Agnieszka *et al.* The role of HLA-E polymorphism and soluble HLA-E isoform in recurrent reproductive failures and male infertility. **Immunobiology**, v. 230, n. 6, 2025. Disponível em: 10.1016/j.imbio.2025.153130. Acesso em: 20 fev. 2026.

TASSOT, Johanna *et al.* ESHRE's key research priorities in infertility: maximizing impact on science, people and society. **Human Reproduction**, v. 40, n. 10, 2025. Disponível em: 10.1093/humrep/deaf150. Acesso em: 18 fev. 2026.

THAN, Nandor Gabor *et al.* **Editorial: Fetal-Maternal Immune Interactions in Pregnancy.** **Frontiers in Immunology**, 2019. Disponível: 10.3389/fimmu.2019.02729. Acesso: 10 jan.2026.

THOMSEN, C. K. *et al.* HLA-DRB1 polymorphism in recurrent pregnancy loss: New evidence for an association to HLA-DRB1*07. **Journal of Reproductive Immunology**, v. 145, 2021. Disponível em: 10.1016/j.jri.2021.103308. Acesso em: 16 fev. 2026.

VENTO-TORMO, R. *et al.* Single-cell reconstruction of the early maternal-fetal interface in humans. **Nature**, v. 563, n. 7731, p. 347–353, 2018. Disponível em: 10.1038/s41586-018-0698-6. Acesso em: 02 jul.2025.

WEN, B. *et al.* The Role of TGF- β during Pregnancy and Pregnancy Complications. **International Journal of Molecular Sciences**, 2023. Disponível em: 10.3390/ijms242316882. Acesso em: 13 jul.2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Who Int. **Infertility**. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>>. Acesso em: 14 set. 2025.

WU, H.-M. *et al.* Immune tolerance of embryo implantation and pregnancy: The role of human decidual stromal cell- and embryonic-derived extracellular vesicles. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 21, p. 13382, 2022. Disponível em: 10.3390/ijms232113382. Acesso em: 11 jul.2025.

YANG, F.; ZHENG, Q.; JIN, L. Dynamic function and composition changes of immune cells during normal and pathological pregnancy at the maternal-fetal interface. **Frontiers in immunology**, v. 10, p. 2317, 2019. Disponível em: 10.3389/fimmu.2019.02317. Acesso em: 02 jul.2025.

YOU, J. L. et al. A potential role of galectin-1 in promoting mouse trophoblast stem cell differentiation. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 470, 2018. Disponível em: 10.1016/j.mce.2017.11.003. Acesso em: 19 jul.2025.

ISHITANI, A. et al. Protein Expression and Peptide Binding Suggest Unique and Interacting Functional Roles for HLA-E, F, and G in Maternal-Placental Immune Recognition. **The Journal of Immunology**, v. 171, n. 3, 2003. Disponível em: 10.4049/jimmunol.171.3.1376. Acesso em: 11 jul.2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Infertility prevalence estimates**. Disponível em: <<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/366700/9789240068315-eng.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 14 set. 2025.