

HLA-C a KIR interakce jako možná příčina reprodukčních neúspěchů

HLA-C and KIR interactions as a possible cause of reproductive failures

E. Šťastná, H. Višňová

IVF CUBE, Praha

Souhrn: Cíl: Navzdory pokrokům v asistované reprodukci zůstává příčina až 50 % případů idiopatických poruch plodnosti neobjasněna. Imunitní systém, zejména interakce mezi HLA-C (human leukocyte antigen-C) molekulami trofoblastu a KIR (killer-cell immunoglobulin-like receptors) receptory na uterinních NK (natural killer) buňkách, hraje zásadní roli v implantaci a vývoji placenty. Cílem analýzy bylo zhodnotit naše zkušenosti s testováním KIR/HLA-C kompatibility a jeho možnou roli v personalizaci léčby neplodnosti. **Metodika:** Jedná se o intervenční studii zkoumající úspěšnost terapie 23 párů, které v období mezi 1/2023 a 12/2024 podstoupili léčbu neplodnosti s darovanými gametami, doplněnou o zohlednění KIR/HLA-C kompatibility mezi příjemkyní a dárkyní/dárce. Pro lepší homogenitu souboru byly pacientky v intervenční skupině rozděleny do dvou podskupin. První tvořilo 14 párů podstupujících první terapii s darovanými gametami. Druhou podskupinu tvořilo 9 párů s historií opakovaných neúspěšných embryotransferů z darovaných gamet. Jako kontrolní skupina bylo použito 320 single embryotransferů s darovanými gametami u párů léčených standardním způsobem v období mezi 1/2023 a 12/2024. **Výsledky:** V obou intervenčních podskupinách byla úspěšnost srovnatelná. Klinické těhotenství bylo dosaženo v 62,5 %, resp. 63,6 % případů, což převyšovalo průměrnou úspěšnost 55,2 % v kontrolním souboru. **Závěr:** Vysoký počet dosažených klinických těhotenství v prognosticky neperspektivní skupině zatížené opakovaně neúspěšnými embryotransfery se zdá být terapeutickým úspěchem. Je třeba vést v patrnosti nízký počet hodnocených transferů, nicméně tento výsledek naznačuje, že testování KIR/HLA-C kompatibility mezi příjemkyní a dárkyní/dárce a její zohlednění při výběru dárkyně/dárce může v indikovaných situacích výrazně zvýšit úspěšnost terapie.

Klíčová slova: killer-cell immunoglobulin-like receptors – human leukocyte antigen-C – uterine natural killer cells – neplodnost – opakované selhání implantace – granulocyte-colony stimulating factor – imunogenetika

Summary: Objective: Despite advancements in assisted reproduction, the cause of up to 50% of cases of idiopathic fertility disorders remains unclear. The immune system, particularly the interaction between human leukocyte antigen-C (HLA-C) molecules on the trophoblast and killer-cell immunoglobulin-like receptors (KIR) on uterine natural killer (NK) cells, plays a crucial role in implantation and placental development. The aim of this analysis was to evaluate our experience with testing KIR/HLA-C compatibility and its potential role in personalizing infertility treatment. **Methods:** This is an interventional study examining the success of therapy in 23 couples who underwent infertility treatment with donated gametes between 1/2023 and 12/2024, with additional consideration of KIR/HLA-C compatibility between the recipient and the donor. For better homogeneity of the sample, patients in the intervention group were divided into two subgroups. The first subgroup consisted of 14 couples undergoing their first therapy with donated gametes. The second subgroup consisted of 9 couples with a history of repeated unsuccessful embryo transfers from donated gametes. A control group of 320 single embryo transfers with donated gametes from couples treated using standard methods between 1/2023 and 12/2024 was used for comparison. **Results:** In both intervention subgroups, success rates were comparable. Clinical pregnancy was achieved in 62.5% and 63.6%, resp., which exceeded the average success rate of 55.2% in the control group. **Conclusion:** The high number of achieved clinical pregnancies in a prognostically unfavorable group, burdened by repeated unsuccessful embryo transfers, appears to be a therapeutic success. It is important to bear in mind the low number of evaluated transfers; however, this result suggests that testing KIR/HLA-C compatibility between the recipient and the donor and taking it into account when selecting a donor may significantly increase the success of therapy in indicated cases.

Key words: killer-cell immunoglobulin-like receptors – human leukocyte antigen-C – uterine natural killer cells – infertility – repeated implantation failure – granulocyte-colony stimulating factor – immunogenetics

Úvod

Implantace embrya a zdárný průběh raného těhotenství jsou výrazně závislé na správné spolupráci mateřského imunitního systému.

Stěžejní roli v interakci mezi deciduou a trofoblastem hrají uterinní NK buňky (uterine natural killer cells), které v děložní sliznici představují dominantní zastupce imunitního systému matky. Koncentrace uterinních NK buněk se odvíjí od fáze cyklu. Jejich množství výrazně stoupá po ovulaci a svého maxima dosahuje během I. trimestru gravidity, kdy představují 80 % všech přítomných leukocytů.

Pohled na roli uterinních NK buněk v poruchách plodnosti prochází v posledních letech výrazným posunem. Původní předpoklad, že tyto leukocyty útočí na buňky trofoblastu a ničí je, byl opuštěn [1]. Je zřejmé, že jejich přítomnost je žádoucí a potřebná pro zdravý vývoj těhotenství.

Uterinní NK buňky se liší od periferních NK buněk jak morfologií, tak funkcí. Jsou méně cytotoxické a produkují angiogenní faktory, které jsou zásadní pro správnou placentaci a remodelaci spirálních arterií [2,3].

Zásadní roli hraje aktivace uterinních NK buněk, která vede k sekreci G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor) a řady dalších signálních molekul, jež přímo ovlivňují invazi trofoblastu. Tento proces je řízen KIR receptory (killer-cell immunoglobulin-like receptors), které interagují s HLA-C (human leukocyte antigen C) molekulami buněk trofoblastu. Míra aktivace uterinních NK buněk je zásadně ovlivněna konkrétními kombinacemi přítomných KIR receptorů a fetálním HLA-C haplotypem [4,5].

Narušení tohoto procesu vede k nedostatku G-CSF a dalších angiogenních faktorů. To následně vede k narušenému rozvoji fetomaternálního oběhu, neplnohodnotné placentaci a vzniku typických těhotenských komplikací, jako jsou růstová restrikce, preeklampsie, předčasný porod atd. [6].

KIR receptory (killer-cell immunoglobulin-like receptor)

Jedná se o receptory na povrchu NK buněk, které interagují s okolím a řídí jejich činnost.

Některé receptory vysílají aktivační signál a činnost NK buněk spouští, jiné receptory vysílají inhibiční signál a jejich aktivitu tlumí.

Chování NK buňky je tak výsledkem souhry aktivačních a inhibičních receptorů. Dohromady existuje patnáct funkčních KIR receptorů, z toho šest aktivačních a devět inhibičních.

Dle délky cytoplazmatické části molekuly se inhibiční receptory označují jako L (long), zatímco aktivační jsou charakterizovány krátkou cytoplazmatickou částí označovanou v názvu písmenem S (short).

KIR exprese se individuálně liší. Navíc se jedná o geny silně polymorfní, což vede k extrémní interindividuální variabilitě ve složení a stavbě receptorů. Vysoká různorodost se dá zjednodušit rozdělením na dva hlavní funkční haplotypy A a B, které se liší přítomností aktivačních KIR genů.

Haplotyp A se skládá z genů kódujících pouze inhibiční receptory a pouze z jednoho genu aktivačního receptoru *KIR2DS4*. Avšak 80 % Evropanů nese v genu *KIR2DS4* nefunkční mutaci [7].

Haplotyp B je mnohem rozmanitější, pokud jde o celkový počet genů a počet aktivačních KIR genů, než haplotyp A. Haplotyp B obsahuje alespoň jeden z následujících genů: *KIR2DS1*, *KIR2DS2*, *KIR2DS3*, *KIR2DS5*, *KIR3DS1*, *KIR2DL2*, *KIR2DL5A*, *KIR2DL5B*.

NK buňky dále exprimují tzv. ohraničující KIR receptory: *KIR3DL3*, *KIR3DP1*, *KIR2DL4* a *KIR3DL2*, které jsou přítomny v obou haplotypech u téměř všech lidí.

Jako u většiny genetického materiálu jsou u každého člověka přítomny dvě sady KIR genů, jedna od matky a jedna od otce. Tím můžeme soubory exprimovaných KIR receptorů rozdělit na tři skupiny AA, AB a BB.

Vzhledem k tomu, že dostatečná aktivace uterinních NK buněk se jeví zásadní

pro úspěšný vývoj gravidity, je přítomnost aktivačních KIR receptorů považována za protektivní. Nejvýznamnější roli hraje receptor *KIR2DS1*, jehož aktivační efekt je nejsilnější.

Genotyp KIR AA postrádá veškeré aktivační receptory, vyjma obvykle nefunkčního *KIR2DS4*, a je z hlediska fertility nejrizikovější.

KIR receptory na uterinních NK buňkách představují mateřskou stranu dialogu. Jejich partnery ve fetomaternální komunikaci představují HLA-C molekuly buněk trofoblastu.

HLA (human leukocyte antigen)

HLA genetický systém je primárně zodpovědný za rozeznávání tělu vlastních buněk od cizorodého materiálu a umožňuje kooperaci buněk imunitního systému.

Existuje řada tříd a podskupin. Buňky trofoblastu exprimují čtyři specifické typy – HLA-E, HLA-F, HLA-G a HLA-C.

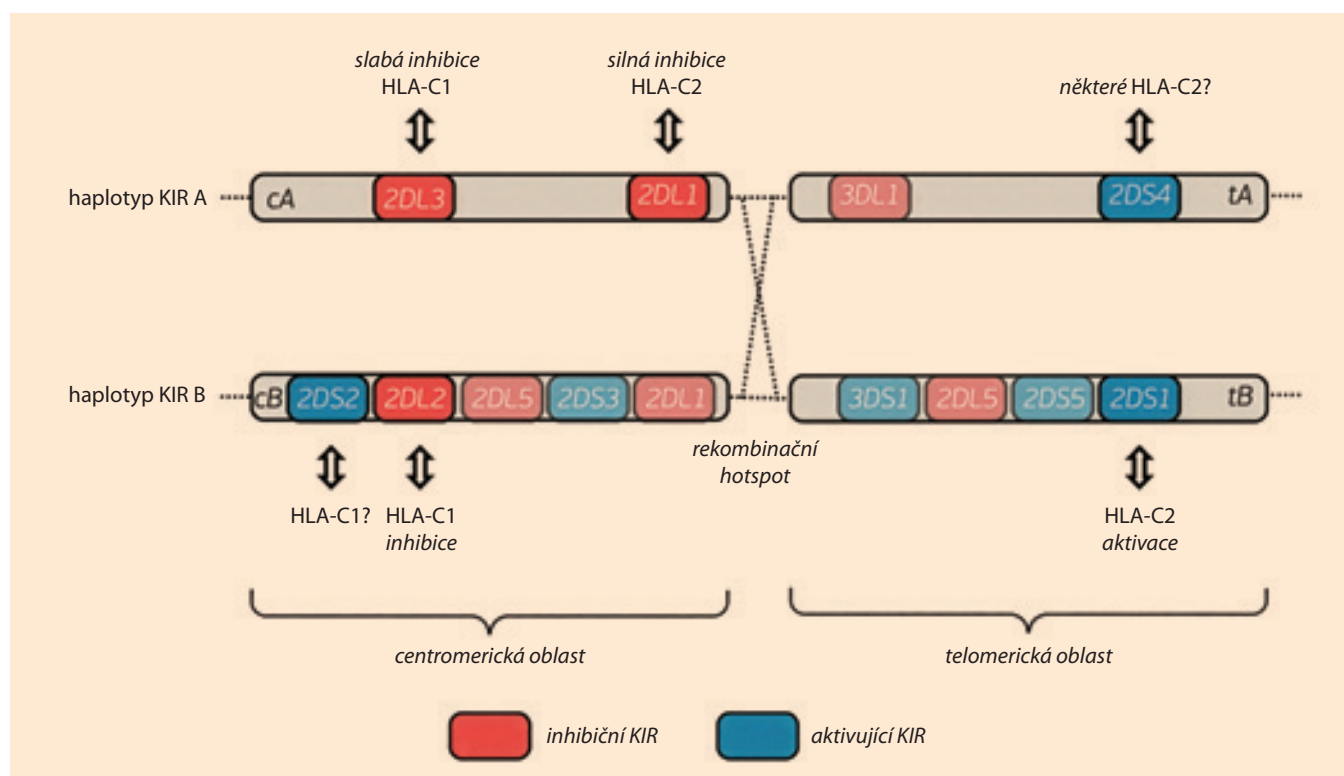
Funkčně monomorfní molekuly HLA-E, HLA-F a HLA-G interagují primárně s jinými ligandy než KIR receptory a mají rovněž svůj, ještě ne zcela prozkoumaný význam v regulaci mateřské imunitní reakce. HLA-C je jedinou polymorfní molekulou exprimovanou trofoblastem, lišící se tedy svou strukturou u každého embrya.

Všechny z mnoha (> 6 000) alel HLA-C přítomných v populaci lze rozdělit do dvou skupin nazývaných C1 a C2 na základě toho, která aminokyselina (asparagin, nebo lyzin) je přítomna na pozici 80 molekuly HLA-C. Tato oblast je místem, kde se KIR receptory vážou na molekuly HLA-C. Existuje tedy KIR-vazebný epitop C1, nebo C2.

Protože genetický kód pro HLA-C molekulu nese každý jedinec ve dvou alelách, je každé embryo nositelem alel C1/C1, C2/C2 či C1/C2 [8].

Dva KIR receptory se vážou na C2 epitop: aktivační *KIR2DS1* a inhibiční *KIR2DL1*.

Na C1 epitop se váže inhibiční *KIR2DL2* a *KIR2DL3*. Preferenci k C1 epitopu také jeví slabě aktivační gen *KIR2DS2* [7,9].



Obr. 1. Haplotypy KIR jsou kombinací centrometrických a telometrických oblastí s rozsáhlou rekombinací mezi nimi. Zobrazeny jsou pouze geny *KIR* kódující potenciální receptory pro molekuly HLA-C. Kombinace dvou haplotypů KIR A tvoří genotyp KIR AA, který bude obsahovat dvě kopie *KIR2DL1*, co je silný inhibiční receptor pro epitopy C2. Gen *KIR2DL1* přítomný na haplotypu KIR B byl hlášen jako méně funkční z hlediska exprese, vazby a signalizace. HLA-C1 nebo HLA-C2 = alely HLA-C nesoucí epitop C1 nebo C2 [7].

Fig. 1. KIR haplotypes are combinations of centrometric and telomeric regions with extensive recombination between them. Only *KIR* genes encoding potential receptors for HLA-C molecules are shown. A combination of two KIR A haplotypes forms the KIR AA genotype, which includes two copies of *KIR2DL1*, a strong inhibitory receptor for C2 epitopes. The *KIR2DL1* gene present on the KIR B haplotype has been reported to be less functional in terms of expression, binding, and signaling. HLA-C1 or HLA-C2 = HLA-C alleles carrying the C1 or C2 epitope [7].

Vhodné kombinace

Z reprodukčního hlediska je zásadní interakce hlavního aktivačního receptoru KIR2DS1 s jeho ligandem HLA-C2. Tato konstelace je považována za hlavní protektivní faktor [5]. Její ochranný efekt navíc může být dále podpořen přítomností ostatních aktivačních receptorů. Silná aktivace může vést až ke vzniku makrosomie plodu a s tím spojených porodnických komplikací. Nejvýznamnější roli zde hraje receptor KIR2DS1 v kombinaci s HLA-C2 paternálního původu [10].

Naopak pokud u pacientky čelíme imunogeneticky nepříznivé výbavě KIR AA, která je sama o sobě riziková, je prognosticky výrazně lepší, pokud

je embryo vybaveno HLA haplotypem C1/C1.

Kombinace KIR AA na straně matky s HLA-C2/C2 embryo je nejproblematictější variantou, silně zatíženou rizikem nedostatečné aktivace NK buněk se všemi z toho plynoucími negativními konsekvencemi. I zde je významnější efekt HLA-C2 alely pocházející z otcovské strany. Mateřský epitop HLA-C2 představuje pravděpodobně naopak mírně protektivní faktor vedoucí k určité edukaci uterinních NK buněk (uNK buněk) [11]. Maximálně riziková konstelace nálezů je tedy KIR AA matky v kombinaci s více HLA-C2 epitopy embrya, než matka sama nese [12]. Počet HLA-C2 epitopů narůstá i s počtem transferovaných

embryí tak, že tento negativní vliv vede k vyššímu riziku potratu u KIR AA žen po dET (double embryo transfer) [13].

Podobně riziková je kombinace HLA-C2/C2 s genotypem KIR AB, kdy je kromě obvykle nefunkčního KIR2DS4 přítomen pouze slabě aktivační KIR2DS2, který je ligandem primárně epitopu C1. Zároveň v důsledku interakce s HLA-C2, při chybění silně aktivačního genu *KIR2DS1*, převládne inhibiční efekt jeho druhého ligandu, receptoru KIR2DL1 [7].

Aktivace tohoto inhibičního receptoru nevyvážená efektem nejsilnějšího aktivačního receptoru KIR2DS1 je pravděpodobně jednou z hlavních příčin utlumené funkce uNK buněk s následným negativním vlivem na graviditu.

Tab. 1. Zastoupení HLA-C genotypu v testovaném souboru. Pro srovnání uvádíme výsledky publikované ve studii Y. Pavlové et al. [17].

Tab. 1. Representation of HLA-C genotype in the tested sample. For comparison, we provide the results published in the study by Y. Pavlova et al. [17].

HLA-C genotyp	Počet vyšetřených osob (149)	Zastoupení (%)	Zastoupení dle Pavlové (%)
C1/C1	55	36,90 %	41 %
C1/C2	74	49,70 %	43 %
C2/C2	20	13,40 %	16 %

HLA-C – human leukocyte antigen-C

Je tedy zřejmé, že genotyp KIR AB je heterogenní skupinou, kterou je třeba hodnotit diferencovaně na základě přítomnosti konkrétních aktivačních receptorů (obr. 1).

Možný terapeutický význam testování KIR a HLA kompatibility

Výběr dárců gamet

Ideální možnost kauzální intervence se nabízí v terapiích s darovanými gametami, kde lze ve výběru dárců imunogenetické nálezy zohlednit a nevhodným kombinacím předejít.

Preventivní opatření

U žen s genotypem KIR AA má smysl předcházet vyššímu riziku preeklampsie včasným preventivním nasazením kyseliny acetylsalicylové.

Aplikace G-CSF

Pokud vycházíme z předpokladu, že součástí patofyziologického řetězce je nedostatečná sekrece G-CSF a jiných chemokinů vyplývající z chabé aktivace uNK buněk, nabízí se terapeutický pokus podáním této účinné látky subkutánně nebo intrauterinně.

Předpoklad možného terapeutického efektu vychází z jeho zásadní role při implantaci embrya a udržení těhotenství [14]. Tato signální molekula podporuje mobilizaci, migraci a diferenciaci kmenových buněk, umožňuje regeneraci endometria podporou angiogeneze a snižuje apoptotickou aktivitu. Hraje roli v receptivitě endometria a zvyšuje přilnavost a invazivnost embryonálních

buněk, čímž napomáhá optimálnímu vývoji placenty [15]. Jeho aplikace v situaci imunogenetické inkompatibility může zvýšit úspěšnost terapie, snížit riziko potratu a zlepšit počet živě narozených dětí [16].

Materiál a metodika

Testování imunogenetické kompatibility provádíme na naší klinice od ledna roku 2023. Vyšetření je indikováno u párů s komplikovanou anamnézou, u nichž se navzdory rozsáhlé diagnostice nepodařilo určit jasnou příčinu reprodukčních neúspěchů. Velká část těchto pacientů splňuje kritéria idiopatického RIF (recurrent implantation failure) či RPL (recurrent pregnancy loss). Za validní považujeme definici RIF a RPL dle ESHRE, tedy selhání implantace po třech transferech euploidních blastocyst či ztráta dvou a více gravidit do 24. týdne těhotenství.

Druhou velkou skupinu testovaných klientů tvoří zájemci o terapii s darovanými gametami. Z tohoto důvodu také disponujeme rozrůstající se databází HLA-C vyšetřených dárců a dárců gamet.

Vzhledem k zatím ještě experimentální povaze vyšetření či případným konsekvencím nejsou tyto testy součástí standardizovaných postupů a jsou indikovány přísně individuálně po dohodě s pacienty.

V období od ledna 2023 do prosince 2024 jsme provedli určení KIR haplotypu u 63 pacientek. Samotnou HLA-C typizaci jsme provedli u 149 pacientů, dárců a dárců.

Tab. 2. Rozdělení imunogenetických konstelací do tří kategorií dle rizika.

Tab. 2. Distribution of immunogenetic constellations into three risk-based categories.

Kategorie rizika	63 párů (%)
vysoké riziko (KIR AA + HLA-C2/C2)	11 (18 %)
střední riziko	26 (41 %)
nízké riziko	26 (41 %)

HLA-C – human leukocyte antigen-C, KIR – killer-cell immunoglobulin-like receptors

Výsledky

Rozložení haplotypů HLA C1 a C2 zobrazuje tab. 1.

Rizikový KIR AA genotyp byl zastoupen v 27 případech, což činí cca 42,8 % vyšetřených osob. Vzhledem k tomu, že literatura udává zastoupení 27 % v kavkazské populaci [17], mohla by být zvýšená frekvence odrazem koncentrované imunogenetické indispozice v populaci neplodných pacientek.

Nejzávažnější typ imunogenetické inkompatibility, tedy kombinaci KIR AA s HLA-C2/C2 na straně muže, jsme identifikovali u 18 % párů.

Žádnou imunogenetickou zátěž nevykazovalo 41 % pacientů.

Ve stejné velké skupině, tedy v 41 % případů, byla KIR/HLA-C konstelace hodnocena jako středně riziková. Do této skupiny byl řazen obecně rizikový KIR AA genotyp v kombinaci s HLA C1/C2 či HLA-C1/C1 muže.

Za obdobně rizikovou konstelaci jsme považovali genotyp KIR AB při přítomnosti pouze *KIR2DS2* a *KIR2DS4* aktivačních genů, kombinovaný s HLA C1/C2 či HLA-C2/C2 partnera.

Jako suboptimální z hlediska nevyužitého protektivního potenciálu *KIR2DS1* považujeme také kombinaci HLA-C1/C1 haplotypu obou partnerů při přítomnosti *KIR2DS1* a libovolného počtu dalších aktivačních genů (tab. 2).

Darované gamety

Z 27 KIR/HLA-C kompatibilních embryo-transferů u 23 párů bylo dosaženo klinické gravidity (PR) v 17 případech, tedy v 62,9 %. Kumulativní PR byla 73,9 %.

Pro srovnání uvádíme PR 55,2 % a kumulativní PR 83,3 % ve skupině 320 imunogeneticky netestovaných dárcovských cyklů.

Pacientky, které podstoupily terapii s darovanými KIR/HLA-C kompatibilními gametami, lze z hlediska charakteristiky rozdělit do dvou skupin.

Skupina 1A – pacientky podstupující první terapii s darovanými gametami

Počet pacientek a transferů: 14 žen absolvovalo celkem 16 embryo-transferů.

Věk a parita: Průměrný věk byl 40,5 roku, přičemž většina (11 žen) byly nullipary. Do skupiny patřila také jedna náhradní matka ve věku 29 let s anamnézou II para.

Výsledky: Z 16 transferů vedlo 10 transferů ke klinickému těhotenství (62,5% úspěšnost a 71,4% kumulativní úspěšnost). Z těchto deseti gravidit jedna skončila samovolným potratem během prvního trimestru (10 %) a devět úspěšně pokračovalo po 12. týdnu těhotenství.

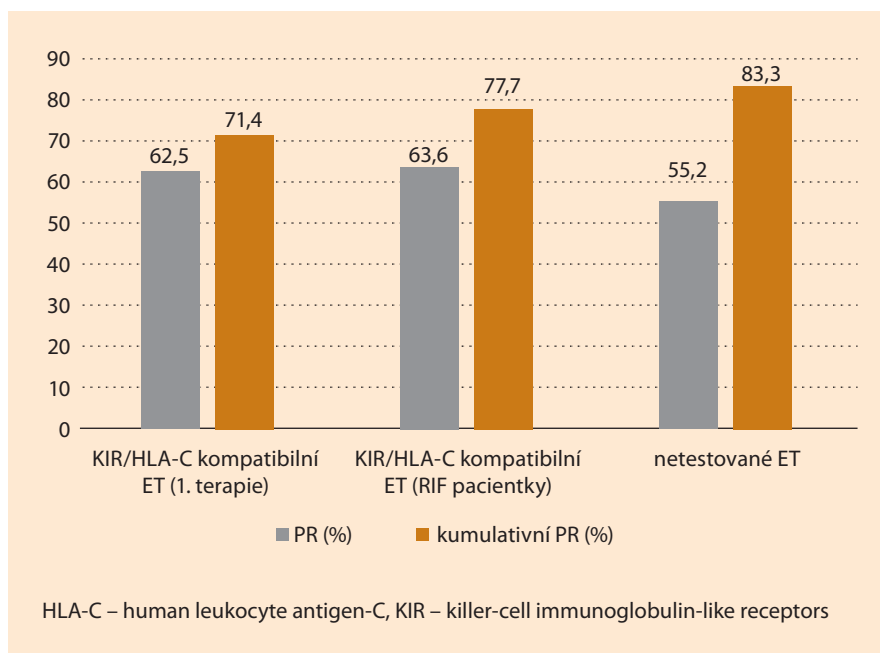
Skupina 1B – pacientky s anamnézou opakovaně neúspěšných transferů s darovanými gametami

Historie transferů: Všechny pacientky měly za sebou minimálně dva neúspěšné transfery s darovanými gametami, v průměru 4,9 transferů.

Počet pacientek a transferů: Tato skupina zahrnuje devět pacientek, u nichž bylo celkem provedeno jedenáct embryo-transferů.

Věk a parita: Průměrný věk byl 44,6 roku a většina (osm z devíti) byly nullipary.

Výsledky: Z jedenácti transferů bylo dosaženo sedmi klinických gravidit (63,6% úspěšnost a 77,7% kumulativní úspěšnost). Z těchto sedmi těhotenství dvě skončila samovolným potratem během prvního trimestru (28,5%) a pět jich



Graf 1. Srovnání míry otěhotnění (PR%) po embryo-transferech s KIR/HLA-C kompatibilitou ve dvou testovaných skupinách a kontrolní netestované skupině.

Graph 1. Comparison of pregnancy rates (PR%) following KIR/HLA-C compatible embryo transfers between two tested cohorts and a control untested group.

zdárně pokračovalo po 12. týdnu gravidity (graf 1).

Embryotransfery v komedikaci s G-CSF

V případech imunogenetické inkompability při terapii s vlastními zárodečnými buňkami u párů s komplikovanou reprodukční anamnézou bylo po podpisu negativního reverzu u devíti párů provedeno čtrnáct embryo-transferů v komedikaci s G-CSF. Ze čtrnácti embryo-transferů bylo dosaženo klinického těhotenství v sedmi případech u dohromady pěti pacientek. cPR tak odpovídala 50 %, kumulativní cPR byla 77,8 %.

Bohužel se jedná o anamnesticky výrazně heterogenní skupinu, což v kombinaci s nízkým počtem provedených transferů znemožňuje statisticky validní zhodnocení výsledků.

Diskuze

Tento článek představuje naše zkušenosti z implementace testování KIR/HLA C kompatibility.

Ve zkoumaném vzorku pacientek byla v obou podskupinách srovnatelná úspěšnost. Její míra lehce překračovala průměrnou úspěšnost běžného transferu s darovanými gametami. Parametr kumulativní úspěšnost nelze vzhledem k malému množství následných transferů ve zkoumaných skupinách validně porovnat.

V našich menších souborech představoval počet samovolných potratů ve věkové skupině s průměrným věkem 40,5 roku 10 % případů, což odpovídá očekávanému počtu těhotenských ztrát.

Ve skupině žen se zatíženou reprodukční anamnézou a průměrným věkem 44,6 roku pak potratem skončilo 28,5 % klinických gravidit, což odráží celkově nepříznivější výchozí situaci.

Ve skupině podstupující první terapii s darovanými gametami můžeme mírné navýšení úspěšnosti vnímat jako pozitivní trend, který je ale třeba dále potvrdit na větších souborech.

Prekvapivý je vysoký počet klinických gravidit u pacientek se zatíženou

reprodukční anamnézou, který u této prognosticky neperspektivní klientely představuje významný terapeutický úspěch.

Zdá se, že testování imunogenetické kompatibility by se, především u komplikované neplodnosti, mohlo v budoucnosti stát cenným přínosem v individualizaci terapie s darovanými gametami.

Vysoká prevalence rizikového haplotypu KIR AA v naší populaci neplodných pacientek, která významně překračuje incidenci uváděnou pro kavkazskou populaci, by mohla být ukazatelem klinické relevance diskutované problematiky.

Vzhledem k tomu, že bylo opakovaně prokázáno, že imunogeneticky nevhodné konstelace významně negativně ovlivňují výsledky reprodukční terapie [7,13,18], lze předpokládat, že omezení prevalence rizikových konstelací u dárcovských cyklů bude terapeuticky výhodné.

Nicméně předpokládaný benefit je třeba potvrdit na statisticky validních souborech dříve, než bude intervence integrována do obvyklých terapeutických postupů. Pro lepší validitu výsledků pokračujeme ve sběru dat k opětovnému vyhodnocení.

V současnosti probíhá hodnocení potenciálního přínosu KIR/HLA testování v dárcovských cyklech na španělské klinice IVI Madrid s předpokládanou publikací výsledků retrospektivní observační studie [19] koncem roku 2025.

Slibnou léčebnou intervencí se zdá být v indikovaných případech nasazení G-CSF, které se v léčbě neplodnosti zkouší a diskutuje již od začátku tisíciletí. Od té doby byla provedena řada výzkumů se smíšenými výsledky. Vzhledem ke kvalitě studií nelze na základě současných dat efektivitu podání G-CSF v léčbě neplodnosti jednoznačně hodnotit a ESHRE [20] z tohoto důvodu jeho podávání nedoporučuje. Přesto stojí za zmínku, že několik recentních metaanalýz [21–24] došlo k závěru, že podání G-CSF pozitivně ovlivňuje výsledky reprodukční terapie u žen s anamnézou selhání implantace.

Cozzolino et al. ve své nedávné studii [16] zkoumali efekt G-CSF u pacientek s opakovaným selháním implantace a KIR/HLA-C inkompatibilitou. I zde bylo závěrem konstatováno, že G-CSF u těchto žen zlepšuje výsledky reprodukční terapie.

Při zohlednění specifických kontraindikací se jedná o obvykle dobře tolerovanou medikaci. Potenciálním negativním účinkům na plod se věnovala např. retrospektivní studie z roku 2019 [12], která neprokázala zvýšené riziko perinatálních komplikací ani teratogenní efekt [12,25].

G-CSF dostupný v Čechách například jako **Filgrastim** není pro použití v rámci léčby neplodnosti registrován. Jedná se o off-label použití, o čemž by pacientky, stejně jako o experimentální povaze intervence, měly být důkladně poučeny.

V našem souboru pacientek s komplikovanou reprodukční anamnézou dosahovala PR 50 %, což se jeví být velmi slibné. Nicméně nízký počet transferů provedených v komedikaci s G-CSF a heterogenní skupina pacientek neumožňují na základě aktuálních výsledků vyvodit statisticky validní závěr. Vzhledem k malému počtu adeptů vhodných k této experimentální intervenci probíhá sběr dat pomalu a k získání robustní evidence by bylo potřeba multicentrického přístupu.

Závěr

Úroveň poznání KIR/HLA-C kompatibility a v současnosti dostupná data vykazují řadu bílých míst, a tím nedovolují zařazení výše popsanych vyšetření do standardizovaného klinického postupu. Jejich výsledky musí být hodnoceny opatrně a především v kontextu klinické situace. Nadějně terapeutické postupy jako aplikace G-CSF zůstávají hluboko v oblasti experimentální medicíny.

Přesto je zjevné, že tyto nové poznatky o fungování imunitního systému a jeho roli v poruchách plodnosti otevírají další ze dveří do oblasti predikce a prevence těhotenských komplikací.

Výpovědní hodnota analýzy je limitována nízkým počtem zkoumaných pacientek. Je potřeba dalších statisticky robustnějších studií k potvrzení přínosu imunogenetického testování v léčbě neplodnosti před tím, než by mohla být metoda zavedena do běžné praxe.

Literatura

1. Moffett A, Colucci F. Uterine NK cells: active regulators at the maternal-fetal interface. *J Clin Invest* 2014; 124(5): 1872–1879. doi: 10.1172/JCI68107.
2. Koopman LA, Kopcow HD, Rybalov B et al. Human decidual natural killer cells are a unique NK cell subset with immunomodulatory potential. *J Exp Med* 2003; 198(8): 1201–1212. doi: 10.1084/jem.20030305.
3. Hanna J, Goldman-Wohl D, Hamani Y et al. Decidual NK cells regulate key developmental processes at the human fetal-maternal interface. *Nat Med* 2006; 12(10): 1065–1074. doi: 10.1038/nm1452.
4. Hiby SE, Walker JJ, O'Shaughnessy KM et al. Combinations of maternal KIR and fetal HLA-C genes influence the risk of preeclampsia and reproductive success. *J Exp Med* 2004; 200(8): 957–965. doi: 10.1084/jem.20041214.
5. Hiby SE, Apps R, Sharkey AM et al. Maternal activating KIRs protect against human reproductive failure mediated by fetal HLA-C2. *J Clin Invest* 2010; 120(11): 4102–4110. doi: 10.1172/JCI43998.
6. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruysse L et al. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204(3): 193–201. doi: 10.1016/j.ajog.2010.08.009.
7. Moffett A, Chazara O, Colucci F et al. Variation of maternal KIR and fetal HLA-C genes in reproductive failure: too early for clinical intervention. *Hum Reprod Update* 2022; 28(4): 548–582. doi: 10.1093/humupd/dmac006.
8. Colucci F. The role of KIR and HLA interactions in pregnancy complications. *Immunogenetics* 2017; 69(8–9): 557–565. doi: 10.1007/s00251-017-1003-9.
9. Grimstad F, Krieg S. Immunogenetic contributions to recurrent pregnancy loss. *J Assist Reprod Genet* 2016; 33(7): 833–847. doi: 10.1007/s10815-016-0720-6.
10. Hiby SE, Apps R, Chazara O et al. Maternal KIR in combination with paternal HLA-C2 regulate human birth weight. *J Immunol* 2014; 192(11): 5069–5073. doi: 10.4049/jimmunol.1400577.
11. Bos M, Colucci F. A new look at immunogenetics of pregnancy: maternal major histocompatibility complex class I educates uterine natural killer cells. *Int J Mol Sci* 2024; 25(16): 8869. doi: 10.3390/ijms25168869.
12. Cruz M, Alecsandru D, García-Velasco JA et al. Use of granulocyte colony-stimulating

factor in ART treatment does not increase the risk of adverse perinatal outcomes. *Reprod Biol Online* 2019; 39(6): 97–980. doi: 10.1016/j.rbmo.2019.09.008.

13. Alecsandru D, Barrio A, Garrido N et al. Parental human leukocyte antigen-C allotypes are predictive of live birth rate and risk of poor placentation in assisted reproductive treatment. *Fertil Steril* 2020; 114(4): 809–817. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.05.008.

14. Würfel W. Treatment with granulocyte colony-stimulating factor in patients with repetitive implantation failures and/or recurrent spontaneous abortions. *J Reprod Immunol* 2015; 108: 123–135. doi: 10.1016/j.jri.2015.01.010.

15. Rahmati M, Petitbarat M, Dubanchet S et al. Granulocyte-colony stimulating factor related pathways tested on an endometrial ex-vivo model. *PLoS One* 2014; 9(10): e102286. doi: 10.1371/journal.pone.0102286.

16. Cozzolino M, Pellegrini L, Tartaglia S et al. Subcutaneous G-CSF administration improves IVF outcomes in patients with recurrent implantation failure presenting a KIR/HLA-C mismatch. *J Reprod Immunol* 2024; 165: 104310. doi: 10.1016/j.jri.2024.104310.

17. Pavlova Y, Kolesar L, Striz I et al. Distribution of KIR genes in the Czech population.

Int J Immunogenet 2008; 35(1): 57–61. doi: 10.1111/j.1744-313X.2007.00737.x.

18. Díaz-Hernández I, Alecsandru D, García-Velasco JA et al. Uterine natural killer cells: from foe to friend in reproduction. *Hum Reprod Update* 2021; 27(4): 720–746. doi: 10.1093/humupd/dmaa062.

19. Maternal KIR and Fetal HLA Influence Reproductive Success in ART-oocyte Donor. NCT05606679. Observational study, IVI Madrid. 2024 [online]. Available from: <https://trial.medpath.com/clinical-trial/3f0f4d02cf03a7d8/nct05606679-maternal-kir-fetal-hla-influence-reproductive-success>.

20. Lundin K, Bentzen JG, Bozdog G et al. Good practice recommendations on add-ons in reproductive medicine. *Hum Reprod* 2023; 38(11): 12062–2104. doi: 10.1093/humrep/dead184.

21. Fu LL, Xu Y, Yan J et al. Efficacy of granulocyte colony-stimulating factor for infertility undergoing IVF: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol* 2023; 21(1): 34. doi: 10.1186/s12958-023-01063-z.

22. Hou Z, Jiang F, Yang J et al. What is the impact of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in subcutaneous injection or intrauterine infusion and during both the fresh and frozen embryo transfer cycles on recurrent implantation failure: a systematic review and

meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol* 2021; 19(1): 125. doi: 10.1186/s12958-021-00810-4.

23. Jiang Y, Zhao Q, Zhang Y et al. Treatment of G-CSF in unexplained, repeated implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2020; 101866. doi: 10.1016/j.jogoh.2020.101866.

24. Su Q, Pan Z, Yin R et al. The value of G-CSF in women experienced at least one implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2024; 15: 1370114. doi: 10.3389/fendo.2024.1370114.

25. Santjohanser C, Knieper C, Franz C et al. Granulocyte-colony stimulating factor as treatment option in patients with recurrent miscarriage. *Arch Immunol Ther Exp* 2013; 61(2): 159–164. doi: 10.1007/s00005-012-0212-z.

Doručeno/Submitted: 15. 6. 2025

Přijato/Accepted: 16. 9. 2025

MUDr. Eva Štátná

IVF CUBE

Evropská 423/178

160 00 Praha 6

e.statna@ivf-cube.eu

Publikační etika: Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

Publication ethics: The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE uniform requirements for biomedical papers.

Konflikt zájmů: Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie/práce nemají žádný konflikt zájmů.

Conflict of interests: The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning the drugs, products or services used in the study.

Erratum

V čísle 3/2025 časopisu *Česká gynekologie* byl uveden článek „Raritní děložní malignita dětského věku kombinovaná s kompletní inverzí dělohy“ autorů Klenovská, Meixnerová, Minář, Ježová. Jeho součástí byla fotografie (obr. 2. Tumor prolabující zevně před pochvu).

Jejím autorem je MUDr. Lukáš Pasnišin z Bohumínské městské nemocnice, ne v článku uvedená MUDr. Tureková. K chybě došlo mým nesprávným ověřením původu fotografie. Panu doktorovi Pasnišinovi děkuji za upozornění a za vzniklou chybu se upřímně omlouvám.

MUDr. Lucie Klenovská, Gynekologicko-porodnická klinika LF MU a FN Brno