

Pérdida Gestacional Recurrente: el Papel de los Polimorfismos Genéticos del Receptor de la Vitamina D y las Células NK

*Trabajo de Incorporación como Miembro Correspondiente Nacional N° 13
de la Academia Nacional de Medicina*

*Dr. Alejandro Teppa-Garrán**

INTRODUCCIÓN

La pérdida gestacional recurrente (PGR) es una condición multifactorial en la que intervienen factores genéticos, inmunológicos, endocrinos, ambientales y anatómicos uterinos, así como factores trombofílicos, en particular el síndrome antifosfolípido (SAF) y las trombofilias hereditarias, incluyendo las mutaciones del factor V Leiden, del gen de la protrombina (G20210A) y del MTHFR (metilentetrahidrofolato reductasa) (1, 2). También se han implicado factores infecciosos, enfermedades maternas sistémicas, factores masculinos como la fragmentación del ADN (ácido dexosirribonucleico) espermático, además de los hábitos de vida y la edad materna avanzada, esta última asociada a un mayor riesgo de aneuploidías embrionarias (1, 2). En este contexto, la inmunología reproductiva y la genética han adquirido un papel central en la comprensión de su fisiopatología, especialmente en relación con los mecanismos de la tolerancia materno-fetal que permiten el desarrollo adecuado del embarazo.

Desde el punto de vista inmunogenético, destacan la participación de las células inmunitarias deciduales, en particular las células NK (*natural killer*) uterinas (uNK), así como la interacción entre receptores maternos como los KIR (*killer immunoglobulin-like receptors*) y los ligandos fetales del sistema HLA-C

*Doctor en Ciencias Médicas. Coordinador Nacional Sección Medicina Reproductiva de la SOGVzla. Policlínica Metropolitana, Caurimare. Centro Reproducción Asistida Fertigenetics, Santa Paula. Caracas, Venezuela. E-mail: ateppa@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3047-5370>

(*human leukocyte antigen C*) (3). Paralelamente, los estudios de los polimorfismos genéticos, interpretados bajo los principios de la genética poblacional, tales como las frecuencias alélicas, genotípicas, el equilibrio de Hardy-Weinberg y el desequilibrio de ligamiento (DL), han permitido explorar la base biológica de la susceptibilidad a la PGR, aunque con resultados frecuentemente heterogéneos entre las poblaciones (4).

Dentro de este grupo de variantes, los polimorfismos del receptor de vitamina D (VDR), incluyendo principalmente los *rs2228570*, *rs1544410*, *rs7975232* y *rs731236*, han sido ampliamente evaluados por su potencial impacto en la regulación inmune y la función de las células NK (5). Sin embargo, la evidencia disponible no ha demostrado asociaciones consistentes ni utilidad clínica rutinaria, lo que refuerza la naturaleza multifactorial y poblacionalmente dependiente de la PGR (1, 5).

A lo largo de esta revisión se desarrollarán, de forma secuencial, los principales aspectos que sustentan la base inmunogenética de la PGR, con énfasis en la interacción entre los mecanismos inmunológicos, la variabilidad genética y su posible relevancia clínica.

Pérdida gestacional recurrente

La PGR constituye una de las complicaciones más complejas de la medicina reproductiva debido a su etiología multifactorial y al importante impacto físico y psicológico que genera en las parejas afectadas. Además de comprometer el pronóstico obstétrico, tiene un importante impacto psicológico y emocional sobre las parejas afectadas (2).

En su actualización de 2026, la ASRM (*American Society for Reproductive Medicine*) (1), define la PGR como la pérdida espontánea de dos o más embarazos antes de las 22 semanas de gestación, incluyendo las pérdidas bioquímicas confirmadas por gonadotropina coriónica humana (hCG) y excluyendo los embarazos ectópicos y la enfermedad trofoblástica gestacional. A diferencia de definiciones previas, la nueva guía incluye tanto las pérdidas clínicas como las pérdidas bioquímicas, siempre que el embarazo haya sido confirmado mediante determinación de la gonadotropina coriónica humana (hCG) en sangre u orina, sin requerir confirmación ecográfica o histopatológica. Esta modificación reconoce que las pérdidas bioquímicas confieren un riesgo de recurrencia similar al observado tras las pérdidas clínicas y favorece una evaluación más temprana de las pacientes con riesgo reproductivo. Por su parte, la ESHRE (*European Society of Human Reproduction and Embryology*) (2), también adopta el criterio de dos o más

pérdidas gestacionales, pero incorpora un enfoque más flexible, considerando que la evaluación debe individualizarse según la edad materna, la historia clínica y el contexto reproductivo. La ESHRE igualmente reconoce la importancia de incluir las pérdidas tempranas confirmadas y no exige que sean consecutivas. En conjunto, ambas guías reflejan un cambio desde definiciones clásicas (tres o más pérdidas consecutivas) hacia criterios más sensibles y clínicamente aplicables, con el objetivo de permitir una evaluación más temprana y potencialmente la intervención en etapas previas de mayor impacto reproductivo.

La prevalencia de la PGR varía según la definición utilizada y las características de la población estudiada. Se estima que aproximadamente entre el 1 % y el 3 % de las mujeres en edad reproductiva experimentarán dos o más pérdidas gestacionales, mientras que la pérdida de tres o más embarazos afecta a menos del 1 % de las parejas (1, 2). A pesar de los avances en genética reproductiva, inmunología y medicina materno-fetal, entre el 30 % y el 50 % de los casos continúan clasificándose como de etiología inexplicada, lo que pone de manifiesto la necesidad de identificar nuevos mecanismos fisiopatológicos y biomarcadores que permitan mejorar la estratificación del riesgo y desarrollar estrategias terapéuticas más personalizadas.

Actualmente, la PGR se considera un trastorno de origen multifactorial en el que pueden coexistir alteraciones cromosómicas embrionarias, anomalías anatómicas uterinas, SAF, trastornos endocrino-metabólicos, factores masculinos y mecanismos inmunológicos, entre otros (6). La PGR debe entenderse como un síndrome heterogéneo, en el que el SAF es la única entidad inmunotrombótica con implicación clínica bien establecida, mientras que el resto de las alteraciones inmunológicas y trombofílicas requieren mayor validación antes de su aplicación rutinaria en la práctica clínica (6). Por consiguiente, las guías actuales desaconsejan el uso rutinario de pruebas inmunológicas y de tratamientos inmunomoduladores en pacientes con PGR, debido a la insuficiente evidencia clínica que demuestre un beneficio consistente en la tasa de recién nacido vivo (1, 2, 7). No obstante, se reconoce que la inmunología reproductiva continúa siendo un área prioritaria de investigación, especialmente en mujeres con pérdidas recurrentes de embriones euploides, en las que las alteraciones de la respuesta inmunitaria materna podrían desempeñar un papel relevante.

Importante resaltar que además de comprometer el pronóstico obstétrico, la PGR también tiene un importante impacto psicológico y emocional en las parejas afectadas, con repercusiones que incluyen ansiedad, síntomas depresivos, duelo perinatal y alteraciones en la calidad de vida y en la dinámica de la relación de pareja (1). Este impacto suele intensificarse con la repetición de las pérdidas y la incertidumbre diagnóstica, lo que subraya la necesidad de un abordaje integral que

incluya no solo la evaluación médica, sino también el acompañamiento psicológico y el apoyo emocional continuo.

Inmunología materno-fetal en la PGR

La gestación normal requiere el establecimiento de una tolerancia inmunológica dinámica entre la madre y el feto, considerado un semi-aloinjerto debido a que expresa antígenos de origen paterno que son reconocidos por el sistema inmunitario materno (8). Este equilibrio permite la implantación y el desarrollo embrionario sin comprometer la capacidad de la madre para mantener una respuesta eficaz frente a agentes infecciosos en general, incluyendo virus, bacterias, parásitos y otros patógenos potenciales que podrían afectar tanto la salud materna como el desarrollo fetal (8). Este equilibrio depende de una compleja interacción entre el trofoblasto, las células inmunitarias deciduales y diversos mediadores solubles. Durante el primer trimestre predominan mecanismos inmunorreguladores mediados por las células T reguladoras (Treg), uNK, macrófagos deciduales y células dendríticas tolerogénicas, que favorecen la remodelación vascular, la invasión trofoblástica y el mantenimiento de la tolerancia materno-fetal (9). Indudablemente, la alteración de estos procesos puede desencadenar una respuesta inflamatoria excesiva y contribuir a la PGR (9).

En la PGR se han descrito múltiples alteraciones inmunológicas, entre ellas un desequilibrio entre las respuestas proinflamatorias y reguladoras, disminución de la función de las células Treg, incremento de la actividad citotóxica de las células NK y alteraciones en la interacción entre los receptores KIR maternos y las moléculas HLA-C del trofoblasto (10). Aunque estas asociaciones cuentan con creciente respaldo experimental, la evidencia clínica continúa siendo heterogénea y, hasta la fecha, las principales guías internacionales no recomiendan la evaluación inmunológica de rutina fuera de protocolos de investigación o situaciones clínicas específicas, debido a la falta de biomarcadores validados y de intervenciones con eficacia demostrada (1, 2, 7).

Células NK en la PGR

Las células NK constituyen la principal población leucocitaria de la decidua durante el primer trimestre del embarazo, representando aproximadamente el 70 % de las células inmunitarias locales (11). A diferencia de las NK periféricas (pNK), las uNK presentan un fenotipo predominantemente CD56+brightCD16-, con baja actividad citotóxica y una elevada capacidad secretora regulatoria (11). Estas células desempeñan un papel esencial en la implantación, la remodelación

de las arterias espirales, la angiogénesis y la regulación de la invasión trofoblástica mediante la producción de citocinas, quimiocinas y factores angiogénicos (12). Su función está regulada, en gran medida, por la interacción entre los receptores KIR expresados en su superficie y las moléculas HLA-C del trofoblasto extraveloso (11, 12).

En mujeres con PGR, diversos estudios han descrito un incremento en el número o en la actividad citotóxica de las células pNK (CD56+dimCD16+) y alteraciones funcionales de las uNK, así como asociaciones entre determinados genotipos KIR y alelos HLA-C fetales (13). El reciente metaanálisis de Woon et al. (14), revisa la evidencia disponible sobre el número y la función de las uNK en mujeres con PGR y fallo de implantación recurrente (FIR), comparadas con controles. Incluye 60 estudios y muestra que las mujeres con PGR y FIR presentan niveles significativamente más altos de uNK CD56+ en el endometrio, aunque con una gran heterogeneidad entre los estudios. Sin embargo, no encontraron asociación consistente entre los niveles de uNK y los resultados del embarazo, ni correlación entre las NK periféricas y uterinas. En cuanto a la función, los estudios analizados son variables, pero sugieren alteraciones en la expresión de receptores inhibitorios y cambios en factores angiogénicos, mientras que los datos sobre citotoxicidad y secreción de citocinas son inconsistentes. En conjunto, los autores concluyen que las uNK podrían reflejar un desequilibrio del microambiente inmunológico endometrial en PGR y FIR, pero su utilidad clínica como marcador diagnóstico aún no está establecida y requiere estandarización.

En resumen, los resultados siguen siendo inconsistentes debido a la heterogeneidad metodológica, la ausencia de valores de referencia estandarizados y las diferencias entre las poblaciones estudiadas. En consecuencia, tanto la ASRM como la ESHRE consideran que la determinación rutinaria de células NK periféricas o uterinas carece de suficiente evidencia para su uso diagnóstico o para guiar tratamientos inmunológicos en pacientes con PGR, recomendando su utilización principalmente en el contexto de investigación clínica (1, 2).

Polimorfismos genéticos y genética poblacional

Los polimorfismos genéticos son variaciones heredables en la secuencia del ADN presentes en al menos el 1 % de la población. La forma más frecuente corresponde a los polimorfismos de un solo nucleótido (*SNP*, single nucleotide polymorphisms), aunque también existen inserciones, deleciones, variaciones en el número de copias y repeticiones en tándem (15). La mayoría de estos polimorfismos son neutros; sin embargo, algunos pueden modificar la expresión o la función de proteínas involucradas en procesos biológicos, influyendo en la

susceptibilidad a enfermedades, la respuesta inmunológica y la variabilidad en la respuesta a tratamientos (15).

En medicina reproductiva, los estudios de asociación genética buscan identificar variantes de los polimorfismos relacionadas con la PGR. En este sentido, el metaanálisis de Su et al. (16), evaluó la asociación entre polimorfismos en genes relacionados con angiogénesis y vasoconstricción y la PGR, incluyendo 18 estudios caso-control con 2397 pacientes y 1760 controles. Los resultados mostraron asociaciones significativas entre PGR y los polimorfismos VEGF (-1154G>A), p53 (codón 72) y eNOS (Glu298Asp), mientras que la variante eNOS (B/A) no mostró significación estadística. En conjunto, los hallazgos sugieren que variantes genéticas implicadas en la regulación vascular pueden contribuir a la susceptibilidad a la PGR idiopática (16).

Por su parte, la genética de poblaciones proporciona el marco teórico esencial para interpretar la distribución de los polimorfismos dentro y entre poblaciones humanas. Conceptos como las frecuencias alélicas y genotípicas, el equilibrio de Hardy-Weinberg, el desequilibrio de ligamiento (DL), la estructura poblacional y los haplotipos son fundamentales para garantizar la validez de los estudios de asociación genética y minimizar resultados espurios derivados de la estratificación poblacional o del tamaño muestral insuficiente (17). En este contexto, los estudios de asociación permiten establecer si determinadas variantes genéticas se relacionan con un mayor riesgo de enfermedad o, por el contrario, actúan como factores protectores. En conjunto, estas herramientas facilitan la comprensión de los mecanismos de transmisión y evolución de las variantes genéticas en las poblaciones humanas, contribuyendo a la identificación de marcadores de susceptibilidad y al desarrollo de estrategias de medicina de precisión en reproducción humana (17).

Polimorfismos genéticos asociados a las células NK

La actividad de las células NK está influenciada por variaciones genéticas que modulan la expresión y función de sus receptores activadores e inhibidores, así como de las moléculas de reconocimiento presentes en el trofoblasto (18). Entre los sistemas más estudiados se encuentra la familia de los receptores KIR y sus ligandos HLA-C, cuya interacción regula el equilibrio entre la tolerancia inmunológica y la citotoxicidad durante la implantación (18).

Diversos estudios han demostrado que determinadas combinaciones de genotipos KIR maternos y alelos HLA-C fetales pueden asociarse con un mayor riesgo de PGR, aunque los resultados varían entre poblaciones y grupos étnicos. El trabajo de Saito et al. (19), describe la evolución del modelo inmunológico de

embarazo desde el paradigma clásico Th1/Th2 hacia un modelo más complejo Th1/Th2/Th17 regulado por células Treg. En este contexto, el equilibrio inmunológico materno-fetal depende de una predominancia relativa de respuestas Th2/Treg, que favorecen un ambiente antiinflamatorio y tolerogénico necesario para la implantación y el mantenimiento del embarazo. En contraste, una activación excesiva de respuestas Th1 (proinflamatorias) se asocia con disfunción de la implantación y complicaciones gestacionales como aborto espontáneo, fallo de implantación, parto pretérmino y preeclampsia. La incorporación del eje Th17 y de las Treg amplía este modelo, subrayando que el éxito del embarazo depende de un delicado balance entre inflamación controlada y tolerancia inmunológica.

Además del sistema KIR/HLA-C, se han investigado otros polimorfismos en genes relacionados con la regulación inmunitaria y la función de las células NK, entre ellos el gen del VDR, debido a su papel en la modulación de la respuesta inmunitaria y la actividad citotóxica de estas células. Aunque la evidencia genética aún es limitada, Ota et al. (20), demostraron que las mujeres con PGR y deficiencia de la vitamina D presentaban una mayor prevalencia de autoanticuerpos, un aumento en el número y la citotoxicidad de las células NK y un perfil inmunitario más proinflamatorio. Además, observaron que la vitamina D₃ disminuía *in vitro* la actividad de las células NK y la producción de citocinas proinflamatorias, lo que respalda un posible papel de la vía de señalización del VDR en la inmunotolerancia materno-fetal y sugiere que las alteraciones de esta vía podrían contribuir a la fisiopatología. En conjunto, los estudios actuales sugieren que la susceptibilidad genética a la PGR es probablemente el resultado de la interacción de múltiples variantes genéticas con factores inmunológicos y ambientales, más que del efecto aislado de un único polimorfismo (18-20). Por ello, ningún polimorfismo o perfil genético relacionado con las células NK se recomienda actualmente para la evaluación clínica rutinaria de pacientes con PGR.

Polimorfismos del RVD y PGR

Priehl et al. (21), revisaron la evidencia sobre el papel de la vitamina D (VD) en la regulación del sistema inmune, destacando que las enzimas de metabolismo de la vitamina D y el VDR se expresan en múltiples células inmunitarias, incluyendo células presentadoras de antígeno, linfocitos T y B y monocitos. La VD actúa como un modulador inmunológico que influye tanto en la inmunidad innata como adaptativa, promoviendo un estado más tolerogénico y antiinflamatorio. Estudios *in vitro*, en modelos animales y en humanos sugieren efectos beneficiosos en la modulación de respuestas inmunes, especialmente en el contexto de enfermedades autoinmunes, aunque aún no existe consenso sobre niveles séricos óptimos ni esquemas de suplementación (21). En conjunto, la evidencia actual apoya a la VD

como un regulador clave de la homeostasis inmune y un potencial coadyuvante en patologías relacionadas con disfunción inmunitaria.

Por su parte, Uitterlinden et al. (22), revisaron el sistema endocrino de la VD y destacaron su implicación en múltiples procesos biológicos, incluyendo el metabolismo óseo, la regulación de la proliferación celular y la modulación de la respuesta inmune. En este contexto, el gen del VDR presenta múltiples polimorfismos frecuentes en la población, los cuales se han asociado con diversas enfermedades comunes, como diabetes, cáncer, enfermedades cardiovasculares y trastornos autoinmunes, aunque su impacto funcional directo sobre la proteína VDR no está completamente esclarecido. Los polimorfismos más estudiados (BsmI, ApaI y TaqI), probablemente no son funcionales por sí mismos, sino que actúan en DL con variantes causales aún no identificadas. En conjunto, estos hallazgos sustentan el interés de la genética del VDR para comprender la variabilidad interindividual en la respuesta biológica a la VD y su potencial relevancia en la susceptibilidad a enfermedades complejas.

El VDR participa en la regulación de la inmunidad innata y adaptativa, con un papel relevante en la modulación de la tolerancia materno-fetal. A nivel decidual, la señalización mediada por la VD influye sobre la diferenciación de células Treg, la función de los macrófagos y la actividad de las uNK, contribuyendo a un microambiente inmunológico adecuado para la implantación (22). En este contexto, diversos polimorfismos del VDR, han sido estudiados como posibles factores asociados a PGR, especialmente *rs2228570* (FokI), *rs1544410* (BsmI), *rs7975232* (ApaI) y *rs731236* (TaqI). Moradkhani et al. (23), realizaron un metaanálisis que evaluó la asociación entre polimorfismos del gen del VDR y el riesgo de infertilidad. Los resultados mostraron que el polimorfismo TaqI se asocia con un aumento significativo del riesgo de infertilidad en mujeres, mientras que ApaI y FokI podrían ejercer efectos protectores en determinados modelos genéticos. En conjunto, el estudio sugiere que las variantes del VDR pueden influir en la susceptibilidad a infertilidad, con efectos dependientes del polimorfismo y del contexto poblacional.

Los estudios de asociación caso-controles han explorado la relación entre estas variantes y la PGR, con resultados heterogéneos según la población, el diseño del estudio y los criterios clínicos de inclusión (24, 25). Algunas investigaciones sugieren asociaciones modestas entre determinados alelos o haplotipos del bloque BsmI–ApaI–TaqI y el riesgo de PGR, mientras que otros análisis no encuentran diferencias significativas frente a los controles fértiles (24, 25). Estas discrepancias pueden explicarse por la estratificación poblacional, el tamaño muestral limitado, la interacción con el estado sérico de la VD y la naturaleza multifactorial del trastorno. En conjunto, la evidencia actual indica que los polimorfismos del

VDR son relevantes para estudios de inmunogenética reproductiva y medicina personalizada. Por ejemplo, Wolski et al. (24), evaluaron la asociación entre polimorfismos del gen del VDR y la PGR en 110 mujeres afectadas y 120 controles fértiles en población polaca. Se analizaron las variantes FokI, BsmI, ApaI y TaqI, así como sus haplotipos. Los autores encontraron diferencias significativas en el polimorfismo BsmI y observaron que varios haplotipos del bloque de DL, particularmente TTGT, fueron más frecuentes en el grupo control, sugiriendo un posible efecto protector frente a la PGR. En conjunto, el estudio apoya una posible implicación de la variabilidad genética del VDR en la etiología de la PGR. A su vez, Barisić et al. (25), evaluaron la asociación entre polimorfismos del gen del VDR y la PGR en un estudio caso-control que incluyó 320 mujeres de Eslovenia y Croacia. Se analizaron las variantes FokI (*rs2228570*), Cdx2 y TaqI mediante PCR-RFLP (*Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism*). Los resultados mostraron una mayor frecuencia del genotipo CC y del alelo C del polimorfismo FokI en el grupo con PGR, asociándose este genotipo con un incremento del riesgo en distintos modelos genéticos. No se observaron asociaciones significativas para los otros polimorfismos estudiados. En conjunto, los hallazgos sugieren que variantes del FokI del VDR podrían estar implicadas en la susceptibilidad a PGR en esta población.

Implicaciones clínicas y perspectivas futuras

Actualmente, la evidencia disponible sobre inmunología reproductiva y los polimorfismos genéticos en la PGR (incluyendo KIR/HLA-C, células NK y variantes del VDR), no ha demostrado utilidad clínica suficiente para su incorporación en la evaluación rutinaria. Las principales guías internacionales coinciden en que estos marcadores carecen de validación diagnóstica y de intervenciones terapéuticas con eficacia comprobada, por lo que su uso debe limitarse a investigación clínica y medicina personalizada (1, 2, 7).

En el futuro, la PGR probablemente será abordada desde un enfoque de medicina de precisión, mediante la integración de datos genómicos, inmunológicos y epigenéticos que permitan la identificación de subfenotipos biológicos más homogéneos. El desarrollo y la aplicación de tecnologías como la secuenciación de nueva generación y el análisis de grandes volúmenes de datos mediante inteligencia artificial podrían mejorar la estratificación de las pacientes y facilitar la selección de estrategias terapéuticas dirigidas. No obstante, estos enfoques requieren validación prospectiva rigurosa antes de su implementación en la práctica clínica.

REFERENCIAS

1. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2026;125(6):1023-1041. doi:10.1016/j.fertnstert.2026.03.001.
2. ESHRE Guideline Group on RPL; Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, Middeldorp S, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022. *Hum Reprod Open*. 2023;2023(1):hoad002. doi:10.1093/hropen/hoad002.
3. Alexandrova M, Manchorova D, Dimova T. Immunity at maternal-fetal interface: KIR/HLA (Allo) recognition. *Immunol Rev*. 2022;308(1):55-76. doi:10.1111/imr.13087.
4. Tam V, Patel N, Turcotte M, Bossé Y, Paré G, Meyre D. Benefits and limitations of genome-wide association studies. *Nat Rev Genet*. 2019;20(8):467-484. doi:10.1038/s41576-019-0127-1.
5. Lerchbaum E, Obermayer-Pietsch B. Vitamin D and fertility: a systematic review. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(5):765-778. doi:10.1530/EJE-11-0984.
6. Alecsandru D, Klimczak AM, García Velasco JA, Pirtea P, Franasiak JM. Immunologic causes and thrombophilia in recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2021;115(3):561-566. doi:10.1016/j.fertnstert.2021.01.017.
7. Cavalcante MB, Harrity C, Luu T, Fatunbi J, Nakagawa K, Zhang Y, Zhang T, Alanazi H, Wu L, Lee S, Barini R, Kwak-Kim J. American Society for Reproductive Immunology Guidelines for the Treatment of Recurrent Pregnancy Losses: Practice Recommendations From the ASRI Clinical Reproductive Immunology Fellowship. *Am J Reprod Immunol*. 2025;93(6):e70099. doi:10.1111/aji.70099.
8. Yang F, Zheng Q, Jin L. Dynamic function and composition changes of immune cells during normal and pathological pregnancy at the maternal-fetal interface. *Front Immunol*. 2019;10:2317. doi:10.3389/fimmu.2019.02317.
9. Moffett A, Colucci F. Uterine NK cells: active regulators at the maternal-fetal interface. *J Clin Invest*. 2014;124(5):1872-9. doi:10.1172/JCI68107.
10. Ali S, Majid S, Ali MN, Taing S. Evaluation of T cell cytokines and their role in recurrent miscarriage. *Int Immunopharmacol*. 2020;82:106347. doi:10.1016/j.intimp.2020.106347.
11. Male V, Moffett A. Natural killer cells in the human uterine mucosa. *Ann Rev Immunol*. 2023;41:127-151. doi:10.1146/annurev-immunol-102119-075119.

12. Kwak-Kim J, Park JC, Ahn HK, Kim JW, Gilman-Sachs A. Immunological modes of pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol.*2010;63(6):611-623. doi:10.1111/j.1600-0897.2010.00847.x.
13. Cavalcante MB, da Silva PHA, Carvalho TR, Sampaio OGM, Câmara FEA, Cavalcante CTMB, Barini R, Kwak-Kim J. Peripheral blood natural killer cell cytotoxicity in recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *J Reprod Immunol.*2023;158:103956. doi:10.1016/j.jri.2023.103956.
14. Woon EV, Greer O, Shah N, Nikolaou D, Johnson M, Male V. Number and function of uterine natural killer cells in recurrent miscarriage and implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.*2022;28(4):548-582. doi:10.1093/humupd/dmac006.
15. Vignal A, Milan D, SanCristobal M, Eggen A. A review on SNP and other types of molecular markers and their use in animal genetics. *Genet Sel Evol.*2002;34(3):275-305. doi:10.1186/1297-9686-34-3-275.
16. Su MT, Lin SH, Chen YC. Genetic association studies of angiogenesis- and vasoconstriction-related genes in women with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2011;17(6):803-812. doi:10.1093/humupd/dmr027.
17. Balding DJ. A tutorial on statistical methods for population association studies. *Nat Rev Genet.*2006;7(10):781-791. doi:10.1038/nrg1916.
18. Parham P, Moffett A. Variable NK cell receptors and their MHC class I ligands in immunity, reproduction and human evolution. *Nat Rev Immunol.*2013;13(2):133-144. doi:10.1038/nri3370.
19. Saito S, Nakashima A, Shima T, Ito M. Th1/Th2/Th17 and regulatory T-cell paradigm in pregnancy. *Am J Reprod Immunol.*2010;63(6):601-610. doi:10.1111/j.1600-0897.2010.00852.x.
20. Ota K, Dambaeva S, Han AR, Beaman K, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. Vitamin D deficiency may be a risk factor for recurrent pregnancy losses by increasing cellular immunity and autoimmunity. *Hum Reprod.*2014;29(2):208-219. doi:10.1093/humrep/det424.
21. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. **Nutrients.** 2013;5(7):2502-2521. doi:10.3390/nu5072502.
22. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JBJ, Pols HAP, Van Leeuwen JPTM. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. **Gene.**2004;338(2):143-156. doi:10.1016/j.gene.2004.05.014.

23. Moradkhani A, Azami M, Assadi S, Ghaderi M, Azarnezhad A, Moradi Y. Association of vitamin D receptor genetic polymorphisms with the risk of infertility: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*.2024;24:398. doi:10.1186/s12884-024-06590-0.
24. Wolski H, Kurzawińska G, Ożarowski M, Mrozikiewicz AE, Drews K, Karpiński TM, Bogacz A, Seremak-Mrozikiewicz A. Vitamin D receptor gene polymorphisms and haplotypes in the etiology of recurrent miscarriages. *Sci Rep*.2021;11:4646. doi:10.1038/s41598-021-84317-3
25. Barišić A, Pereza N, Hodžić A, Gašparović Krpina M, Ostojić S, Peterlin B. Genetic variation in the maternal vitamin D receptor FokI gene as a risk factor for recurrent pregnancy loss. *J Matern Fetal Neonatal Med*.2021;34(14):2221-2226. doi:10.1080/14767058.2019.1660768.