



Bölüm 9

FETAL-PLASENTAL ÜNİTENİN İMMÜNOLOJİSİ

Ülkü ÖZMEN¹

GİRİŞ

Hamilelik, anne bağışıklık sistemine zorluklara neden olan önemli bir biyolojik olaydır. Embriyonun uterusu apozisyon, adezyon ve implantasyonu gebelikte kritik aşamalarıdır. İmplantasyondan sonra maternal bağışıklık sistemi yarı allojenik fetüsü yaklaşık 9 ay tolere etmektedir. Bu fenomenin olağanüstü doğası 1950’lerde Peter Medawar tarafından tanımlandı(1). Genetik olarak farklı bireylerde deri grefti reddi üzerine çalışmaları, gebeliğin immünolojik paradoksunu anlamasına yardım etmiştir. Bu fenomene üç faktörün katkıda bulunduğunu öne sürdü: (1) anne ile fetüs arasındaki anatomik ayrılma, (2) fetüsün azalmış antijenik özelliği ve (3) maternal bağışıklık sisteminde ki immünolojik sessizlik. Gebelik, en karmaşık bağışıklık olaylarından biridir, en koruyucu çevreyi oluşturmak için bir çok faktör görev alır. Embriyonun ve trophoblastın implantasyonu ve invazyonu için uterusdaki ortam izin vermelidir. Bu amaçla embriyo ile etkileşim içimn aktif ve dinamik enflamatuvar yanıt olmalıdır. Bu arada, paternal(erkekten gelen) antijenler dikkatlice dengelenmiş bir şekilde olmalıdır. Burda hazırlanma tolerojenik bir yanıt ortaya çıkarır: burda onarım ve doku yeniden şekillenmesinde görev alan T hücrelerini gebe-

liğin tamamlanmasında önemli olabilirler. Aynı zamanda fetal ve anne sağlığı üzerinde dramatik bir etkiye sahip olan plasental enfeksiyonu sınırlamak için mikrobiyal antijenlerde koruyucu bağışıklık tepkilerine paralel olarak ortamda tanınmalıdır(2). Çoğu insan, çocuklarının hayata bakışını şekillendirmede annelerin etkili olduğu konusunda hemfikirdir. Maternal etkinin yeni bir yönü açıklanmıştır: maternal immün hücreler, fetüse bir yandan kendini savunma ihtiyacını diğer yandan immünolojik tolerans gerekliliğini nasıl dengeleyeceklerini “öğretir”. Bağışıklığın çok fazla kısıtlanması yenidoğanda ölümcül bir enfeksiyona yol açabilir; çok azı otoimmüniteye yol açabilir (3). Anne babadan türetilen antijenlere karşı immünolojik olarak saf olmasına rağmen, hamilelik sırasında gebe bunlara karşı bir tolerans kazanır. Bu toleransın uzun ömürlü mü yoksa geçici mi olduğu tartışılabilir, ancak çoğu araştırmacı, bağışıklık hücrelerini baskılayan genlerin aktivasyonu ile birlikte maternal bağışıklık hücrelerini aktive edebilen plasental genlerin seçici baskılamasının maternal-fetal toleransın anahtarı olduğu konusunda hemfikirdir. Eski gen grubu yüksek polimorfik MHC antijenlerini, özellikle insanlarda sınıf II HLA genleri ile birlikte sınıf I HLA-A ve HLA-B’yi içerir.(4).

¹ Prof. Dr. Ülkü ÖZMEN, Bülent Ecevit Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve DoğumAD. ulkuozmen1@gmail.com



KAYNAKLAR

1. Medawar PB. Some immunological and endocrinological problems raised by evolution of viviparity in vertebrates. *Symp Soc Exp Biol* (1953) 7: 320–8.
2. R. De Lorenzo, V. Cinti, A. A. Manfredi and P. Rovere-Querini. The immunology of the fetal-placental unit comes of age. *British Society for Immunology, Clinical and Experimental Immunology*, 2019; 198: 11–14.
3. William J. Burlingham. A Lesson in Tolerance — Maternal Instruction to Fetal Cells. *N Engl J Med*. 2009 26; 360(13): 1355–1357.
4. Margaret G. Petroff. Fetal antigens – identity, origins, and influences on the maternal immune system. *Placenta*. 2011 Mar;32 Suppl 2(Suppl 2):S176–81.
5. Apps R, Murphy SP, Fernando R, Gardner L, Ahad T, Moffett A. Human leucocyte antigen (HLA) expression of primary trophoblast cells and placental cell lines, determined using single antigen beads to characterize allotype specificities of anti-HLA antibodies. *Immunology*. 2009 May;127(1):26–39.
6. Liua S, Diaoa L, Huang C, Lia Y, Zenga Y, Joanne Y.H. Kwak-Kim D. The role of decidual immune cells on human pregnancy. *Journal of Reproductive Immunology* 124 (2017) 44–53
7. Lee J, Romero R, Xu Y, Miranda J, Yoo W, Chaemsathong P, Kusanovic JP, Chaiworapongsa T, Tarca AL, Korzeniewski SJ, Hassan SS, Than NG, Yoon BH, Kim CJ. Detection of anti-hla antibodies in maternal blood in the second trimester to identify patients at risk of antibody-mediated maternal anti-fetal rejection and spontaneous preterm delivery. *Am. J. Reprod. Immunol.* 70, 162–175.
8. Wiklander OPB, Brennan MA, Lotvall J, Breakefield XO, El Andaloussi S. Advances in therapeutic applications of extracellular vesicles. *Sci Transl Med* 2019; 11:eaav8521.
9. Hahn S, Hasler P, Vokalova L, van Breda SV, Lapaire O, Than NG, Hoesli I, Rossi SW. The role of neutrophil activation in determining the outcome of pregnancy and modulation by hormones and/or cytokines. *Clin Exp Immunol* 2019; 198:24–36.
10. Hong S, Banchereau R, Maslow BL et al. Longitudinal profiling of human blood transcriptome in healthy and lupus pregnancy. *J Exp Med* 2019; 216:1154–69.
11. Manfredi AA, Ramirez GA, Rovere-Querini P, Mauteri N. The neutrophil's choice: phagocytosis vs. make neutrophil extracellular traps. *Front Immunol* 2018; 9:288.
12. Fukui A, Funamizu A, Yokota M, Yamada K, Nakamura R, Fukuhara R, Kimura H, Mizunuma H. Uterine and circulating natural killer cells and their roles in women with recurrent pregnancy loss, implantation failure and preeclampsia. *J. Reprod. Immunol.* 2011, 90, 105–110.
13. Lampé R, Kövér Á, Szűcs S, Pál L, Árnyas E, Ádány R, Póka R. Phagocytic index of neutrophil granulocytes and monocytes in healthy and preeclamptic pregnancy. *J. Reprod. Immunol.* 2015;107, 26–30.
14. Gautier E.L., Yvan-Charvet, L. Understanding macrophage diversity at the ontogenic and transcriptomic levels. *Immunol. Rev.* 2014, 262, 85–95.
15. Chinetti-Gbaguidi G, Colin S, Staels B. Macrophage phenotypes in atherosclerosis. *Immunol. Rev.* 2014; 262, 153–166.
16. Jaiswal MK, Mallers TM, Larsen B, Kwak-Kim J, Chaouat G, Gilman-Sachs A, Beaman KD. V-ATPase up-regulation during early pregnancy: a possible link to establishment of an inflammatory response during preimplantation period of pregnancy. *Reproduction* 143, 713–725.
17. Satpathy AT, Wu X, Albring JC, Murphy KM. Refining the dendritic cell lineage. *Nat. Immunol.* 2012 13, 1145–1154.
18. Tilburgs T, Claas FH, Scherjon SA. Elsevier trophoblast research award lecture: unique properties of decidual T cells and their role in immune regulation during human pregnancy. *Placenta* 2010, 31 (Suppl), S82–S86.
19. Wang, W.J, Liu FJ, Zhang X, Liu XM, Qing-Lan Qu, Feng-Hua Li, Li-Li Zhuang, Xiao-Xiao Li, Cui-Fang Hao. Periodic elevation of regulatory T cells on the day of embryo transfer is associated with better in vitro fertilization outcome. *J. Reprod. Immunol.* 2017;119, 49–53.
20. Rovere-Querini P, Cinti V, Erra R, Bianchi E, Slaviero G, D'Angelo A⁴, Susanna Rosa, Candiani M, Castiglioni MT. Eculizumab in a pregnant patient with laboratory onset of catastrophic antiphospholipid syndrome: a case report. *Medicine (Balt)* 2018;97:e12584.
21. Zhou JZ, Way SS, Chen K. Immunology of Uterine and Vaginal Mucosae: (Trends in Immunology 39, 302–314, 2018). *Trends Immunol.* 2018 Apr;39(4):355.
22. Zimmer JP, Garza C, Butte NF, Goldman AS. Maternal blood B-cell (CD19+) percentages and serum immunoglobulin concentrations correlate with breast-feeding behavior and serum prolactin concentration. *Am J Reprod Immunol.* 1998; 40(1):57–62.
23. Jensen F, Wallukat G, Herse F, Budner O, El-Mousleh T, Costa SD, Dechend R, Zencius AC. CD19+CD5+ cells as indicators of preeclampsia. *Hypertension*. 2012; 59(4):861–8.
24. Matthiesen L, Berg G, Ernerudh J, Ekerfelt C, Jonsson Y, Sharma S. Immunology of Preeclampsia. In: Markert, UR., editor. *Immunology of Pregnancy*. Karger; 2005. p. 49–61.
25. Huang B, et al. Interleukin-33-induced expression of PIBF1 by decidual B cells protects against preterm labor. *Nat Med.* 2017; 23(1):128–135.
26. Belkaid Y, Harrison OJ. Homeostatic immunity and the microbiota. *Immunity* 2017; 46:562–76.
27. van Halteren AG, Jankowska-Gan E, Joosten A, Blokland E, Pool J, Brand A, et al. Naturally acquired tolerance and sensitization to minor histocompatibility antigens in healthy family members. *Blood*. 2009; 114:2263–72.
28. Dutta P, Molitor-Dart M, Bobadilla JL, Roenneburg DA, Yan Z, Torrealba JR, et al. Microchimerism is strongly correlated with tolerance to noninherited maternal antigens in mice. *Blood*. 2009; 114:3578–87.



29. Deshmukh H, Way SS. Immunological Basis for Recurrent Fetal Loss and Pregnancy Complications. *Annu Rev Pathol.* 2019 Jan 24;14:185-210.
30. Getahun D, Strickland D, Zeiger RS, Fassett MJ, Chen W, Rhoads GG, Jacobsen SJ. Effect of chorioamnionitis on early childhood asthma. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2010;164:187-92.
31. Anne Marie Singh, Michael G. Sherenian, Kwang-Youn Kim Kristin A. Erickson, Amy Yang, Karen Mestan, Linda M. Ernst and Rajesh Kumar Singh et al. Fetal cord blood and tissue immuneresponses to chronic placental inflammation and chorioamnionitis *Allergy Asthma Clin Immunol* (2018) 14:66.
32. Ren J, Li B. The functional stability of FOXP3 and RORgammat in Treg and Th17 and their therapeutic applications. *Adv Protein Chem Struct Biol.* 2017;107:155-89.
33. Redman CW, Sargent IL. Immunology of pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol* 2010 63(6):534-43.
34. Wilczynski JR. Immunological analogy between allograft rejection, recurrent abortion and pre-eclampsia—the same basic mechanism? *Hum Immunol* (2006) 67(7):492-511.
35. Hsu P, Heinrich Nanan RK. Innate and adaptive immune interactions at the fetal-maternal interface in healthy human pregnancy and pre-eclampsia. *Front Immunol*, 2014 Mar 28;5:125.
36. Shinohara M, Matsumoto K. Fetal Tobacco Smoke Exposure in the Third Trimester of Pregnancy Is Associated with Atopic Eczema/Dermatitis Syndrome in Infancy. *Pediatric allergy, immunology, and pulmonology.* Volume 30, Number 3, 2017.
37. Prescott SL, Macaubas C, Smallacombe T, Holt BJ, Sly PD, Holt PG. Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children. *Lancet* 1999;353: 196-200.
38. Fujimura T, Lum SZC, Nagata Y, Kawamoto S, Oyoshi MK. Influences of Maternal Factors Over Offspring Allergies and the Application for Food Allergy. *Front Immunol.* 2019 Aug 23;10:1933.
39. Miles EA, Calder PC. Can early omega-3 fatty acid exposure reduce risk of childhood allergic disease? *Nutrients.* (2017) 9:784.
40. Bisgaard H, Stokholm J, Chawes BL, Vissing NH, Bjarvadottir E, Schoos AM, et al. Fish oil-derived fatty acids in pregnancy and wheeze and asthma in offspring. *N Engl J Med.* (2016) 375:2530-9.

