

# A természetes ölüsejtek szerepe az anyai-magzati immunhomeostasis fenntartásában

Lakatos Kornél dr.<sup>1, 2</sup> ■ Elias, Kevin M. dr.<sup>2, 3, 4</sup> ■ Berkowitz, Ross S. dr.<sup>2, 3, 4</sup>  
Hasselblatt, Kathleen dr.<sup>2</sup> ■ Végh György dr.<sup>5</sup> ■ Fülöp Vilmos dr.<sup>6, 7</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Budapest

<sup>2</sup>New England Trophoblastic Disease Center, Division of Gynecologic Oncology, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA

<sup>3</sup>Harvard Medical School, Boston, MA, USA

<sup>4</sup>Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA

<sup>5</sup>Észak-Közép-budai Centrum, Új Szent János Kórház és Szakrendelő, Szülészeti Nőgyógyászati Osztály, Budapest

<sup>6</sup>Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Szülészeti-Nőgyógyászati Osztály, Budapest

<sup>7</sup>Miskolci Egyetem, Egészségügyi Kar, Miskolc

A sikeres fogantatás, beágyazódás és terhesség komplex és szervezett kommunikációt igényel az embrió (allograft) és az anya (gazda) immunrendszere között. A különböző leukocytá-csoportok fontos szerepet játszanak az immunválasz szervezésében a magzati-anyai határfelületen. Vannak bizonyos hasonlóságok a tumorsejteknek az immunrendszer kijátszó kóros és az embrionális eredetű trophoblastsejteknek az anyai decíduába irányuló fiziológiás inváziója között. A decidualis vagy uterinalis természetes ölüsejtek a természetes ölüsejtek speciális részhalmaza, és a macrophagokkal és a dendritikus sejtekkel együtt a veleszületett immunrendszer részét képezik, ezért ők az első immunsejtek, amelyek kapcsolatba lépnek bármely behatolóval, legyen az daganat vagy embrionális szövet. Érdekes módon a decidualis természetes ölüsejtek nemcsak nem támadják meg az invazív trophoblastsejteket, hanem kifejezetten elősegítik azok progresszióját. Angiogenikus aktivitásuk megkönnyíti és koordinálja a kialakuló méhlepény helyi vascularis átalakulását. Dolgozatunkban áttekintjük a trophoblastsejtek és a decidualis természetes ölüsejtek kölcsönhatásait, a decidualis természetes ölüsejtek szerepét a decidia vascularisatiójában és immunháztartásában. *Orv Hetil.* 2022; 163(19): 734–742.

**Kulcsszavak:** uterinalis NK-sejtek, trophoblast, immunhomeostasis, galektin-9

## The role of natural killer cells in the immune homeostasis of the maternal fetal interface

Successful conception, implantation and pregnancy require a complex and organized communication between the embryonal (allograft) and the maternal (host) immune system. Different leukocyte subsets have an important role in orchestrating the immune response at the fetal-maternal interface. There are certain similarities between the immune invasion of tumor cells and the physiological invasion of the trophoblastic cells of embryonic origin into the maternal decidua. The decidual natural killer cells are a special subset of natural killer cells and alongside with macrophages and dendritic cells, they are part of the innate immune system therefore they are the first immune cells contacting any intruder whether it is a tumor or embryonic tissue. Interestingly decidual natural killer cells not only do not eliminate invasive trophoblastic cells, but specifically promote their progression. Their angiogenic activity facilitates and coordinates local vascular remodeling of the forming placenta. In this article we review the different nature of trophoblastic cell and decidual natural killer cell interaction, the role of decidual natural killer cells in the vascularization and immune homeostasis of the decidua.

**Keywords:** uterinal NK-cells, trophoblast, immune homeostasis, galectin-9

Lakatos K, Elias KM, Berkowitz RS, Hasselblatt K, Végh Gy, Fülöp V. [The role of natural killer cells in the immune homeostasis of the maternal fetal interface]. *Orv Hetil.* 2022; 163(19): 734–742.

(Beérkezett: 2021. december 14.; elfogadva: 2022. január 20.)

## Rövidítések

ANGPT1/2 = angiopoetin-1/2; CD = (cluster of differentiation) differenciációs klaszter; Ceacam1 = carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1; CTLA4 = (cytotoxic T-lymphocyte antigen) citotoxikus T-lymphocytá-társult fehérje-4; DLL1 = delta-like protein 1; GCSF = (granulocyte colony-stimulating factor) granulocytakolonía-stimuláló faktor; HGF = (hepatocyte growth factor) hepatocytanövekedési faktor; HLA = humán leukocytantigén; HMGB1 = high mobility group box 1; IFN $\gamma$  = interferon-gamma; IL = interleukin; ILT = (immunoglobulin-like transcript) immunoglobulin-szerű transzkript; KIR = (killer-cell immunoglobulin-like receptor) ölü immunoglobulin-szerű receptor; Ly49 = C-type lectin-like receptor; MHC = (major histocompatibility complex) fő histokompatibilitási komplex; MMP = mátrixmetalloproteáz; NCR = (natural cytotoxicity receptor) természetes ölü citotoxicitási receptor; NK-sejt = (natural killer cell) természetes ölü-sejt; PDI = (programmed cell death protein 1) programozott sejthalál fehérje-1; PDL1 = (programmed death ligand 1) programozott sejthalál ligand-1; PGF = (placental growth factor) placentanövekedési faktor; PLAU = urokináz típusú plazminogénaktivátor; PtdSer = (phosphatidylserine) foszfátidil-szerin; S1PR5 = sphingosine-1-phosphate receptor 5; TGF $\beta$  = (transforming growth factor beta) transzformáló növekedési faktor-béta; Tim3 = T-cell immunoglobulin and mucin-domain containing protein 3; TNF $\alpha$  = tumornekrózisfaktor-alfa; VEGF = (vascular endothelial growth factor) vascularis endothelialis növekedési faktor

Az NK-sejtek a lymphocyták ugyanazon családjába tartoznak, mint a T- és B-sejtek. Az NK-sejtek kulcsszerepet játszanak a vírussfertőzött sejtek vagy a rákos sejtek felismerésében és elpusztításában. A veleszületett immunrendszer részeként a szervezet első védelmi vonalát képezik, így képesek gyorsan reagálni számos különböző kórokozóra [1]. Az NK-sejtek és a lymphocyták ugyanazon közös progenitorsejtből erednek, de az előbbieket sok szempontból egyedülállóknak. Az NK-sejtek a véráramban járőrözve különböző típusú szövetekbe juthatnak el, beleértve a decidua vagy a tumor mikrokörnyezetét. A más típusú „ölő” sejtekkel ellentétben az NK-sejtek előzetes aktiválás nélkül képesek elpusztítani a célsejteket (például vírussal fertőzött, rosszindulatú degeneráció korai jeleit mutató sejtek). Az NK-sejtek citokineket is termelnek, így a interferon-gammát (IFN $\gamma$ ) és a tumornekrózisfaktor-alfát (TNF $\alpha$ ), amelyek elősegítik más immunsejtek aktivációját [2]. Ezek a sejtek a perifériás vér lymphocytáinak 5–15%-át teszik ki, és megtalálhatók a lymphoid és nem lymphoid szövetekben, például a nyirokcsomókban, a csecsemőmirigyben, a mandulákban, a lépben és az endometriumban [3]. Fenotípusuk a szöveti lokalizációjuk függvényében változhat. A perifériás vérben kétféle NK-sejt-alpopuláció is található: a CD16, CD56 bright (élénk festődő) és a CD16+, CD56 dim (diminished, halvány) sejtek. A decidualis NK-sejtek fontos szerepet játszanak a beágyazódási hely fiziológiai gyulladásának kifejlődésében, és megkönnyítik az angiogenezist [4–6]. A beágyazódás és az ezt kísérő érkező-

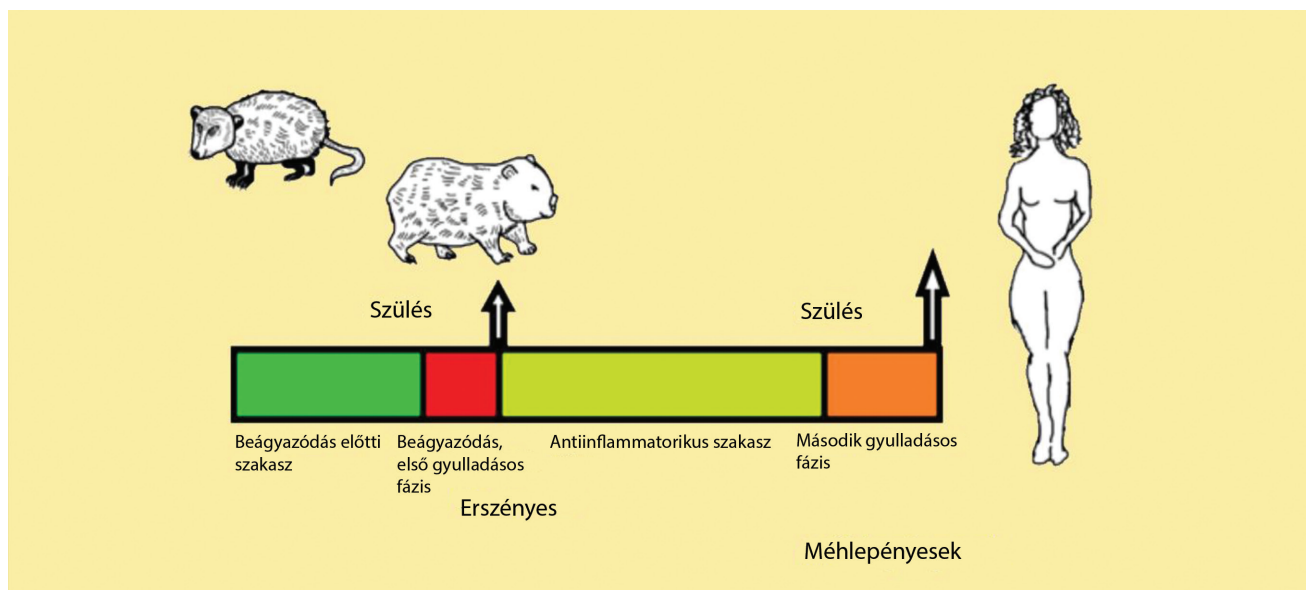
dés elengedhetetlen az embrió későbbi fejlődése szempontjából. Az NK-sejtek citotoxikus hatásukat a következő módokon fejtik ki.

A szervezet legtöbb sejtjének felszínén expresszálódik a major histocompatibility complex I (MHC-I). A vírussfertőzött sejtek, a rosszindulatú sejtek vagy más egyénből származó sejtek (például átültetett szövet) nem fejezik ki a gazdaszervezetével azonos MHC-I-receptorokat, így nem azonosíthatók „sajátként”. Az MHC-I-receptor kötődik az NK-sejtek felületén expresszált CD8-molekulához, és megakadályozza annak ölü funkcióját. Az NK-sejtek felszíni receptoraihoz másfajta, jellemzően tumorsejtek vagy vírussal fertőzött sejtek, felszínén expresszált antigének is kötődhetnek, fokozva az ölü funkciót [1]. Ezeket a receptorokat szerkezetileg a következő családokba sorolják: ölü immunoglobulin-szerű receptorok (KIR), természetes ölü citotoxicitási receptorok (NCR), C-típusú lektin heterodimerek (CD94/NKG) és immunoglobulin-szerű transzkriptek (ILT) [7, 8]. Fiziológián ennek eredményeként a szuppresszálo és aktiváló tényezők között kényes egyensúly jön létre [9]. Ha az aktiváló tényezők túlsúlyba kerülnek a szuppresszálo tényezőkkel szemben, akkor az NK-sejt felszabadítja a granzim- és perforintartalmú vesiculáit. Ezek az immunológiai ellenőrzési pontok nagyon fontosak annak megértéséhez, hogy a veleszületett immunrendszer hogyan tudja megvédeni a szervezetet az invazív ágensektől, és hogyan lehetséges az embrió (semiallograft) megtapadása és beágyazódása az anyai szövetbe.

## Trophoblastsejtek

A trophoblastsejtek a blastocysta differenciálódása során megjelenő első sejtek. Külső réteget képeznek a növekvő ébrény körül, ellátva azt tápanyagokkal. A trophoblastsejtek a megtermékenyített petesejtből származnak, és az embrionális ectodermával együtt alkotják a trophoblastdermát. A terhesség előrehaladtával a trophoblastsejtek osztódnak és differenciálódnak, létrehozva a méhlepényt. Ez a folyamat fontos a blastocysta befogadásához szükséges optimális környezet megteremtéséhez. A beágyazódás végére a semiallograft (embrió) különleges antigénfenotípusainak segítségével behatol a befogadó (anya) szövetébe, amely mintegy kapszulaként veszi körbe az embriót. Az anyai-magzati oldal határán syncytiotrophoblast képződik [10].

Immunológiai szempontból a méhlepényes emlősök, így az ember terhessége is szakaszokra bontható. Az első a gyulladásozás fázis, a megtapadást segíti elő. Ezt követi egy Th2-túlsúllyal jellemezhető szakasz [11]. Ekkor a segítő T-sejtek (T-helper) citokintermelése a Th1/Th17 típusúaktól (IL2, TNF $\alpha$ ) a Th2-típusúak (IL4, IL10) felé tolódik, ami a humorális immunválasz felerősödéséhez vezet [12]. A méhlepényes és az erszényes emlősök terhességének összehasonlítását az *I. ábra* foglalja össze. A sikeres penetráció után a trophoblast és az anyai erek átalakítása egyaránt megkezdődik a deciduában [5].



1. ábra Az erszéyes és a méhlepényes emlősök terhessége alatti gyulladási epizódok

Az erszéyes és a méhlepényes emlősök terhessége esetén a beágyazódáskor a Th1-típusú citokintermelés dominál a Th2/Th17-tel szemben. Az ezt követő szakaszban a sejtmediált immunválasz szuppressziója és a humorális immunválasz erősödése jellemző. Erszéyes emlősöknél az első gyulladási fázis a méhlepényesekkel összehasonlítva jóval korábban bekövetkező szüléshez vezet. Méhlepényes emlősökben a terhesség végén, a Th2/Th17 dominanciájú szakaszt a szülés zárja le, mely ismét Th1 immunológiai túlsúllyal esik egybe.

A humán trophoblastsejt fő típusai a következők: cytotrophoblast-sejtek, syncytiotrophoblast-sejtek, köztes trophoblastsejtek (intermediér trophoblast) vagy extravillosus (bolyhon kívüli) trophoblast. Lokalizációjuk és funkciójuk alapján beszélhetünk invazív extravillosus trophoblastról, amely a myometriumba vándorolhat, és óriássejteket képezhet, valamint az endovascularis trophoblastsejtekről, amelyek behatolhatnak a decidualis anyai erek lumenébe [1].

## Immuntolerancia a magzati–anyai határfelületen

A szabályozó T-sejtek az érési folyamat után intracellulárisan termelik a CTLA4- (citotoxikus T-lymphocytá-társult fehérje-4) molekulát. A molekulát először a szabályozó T-sejtekhez kapcsolódóan írták le, de megtalálható a CD4+ és CD8+ T-sejtek felszínén is [13]. Hatásmechanizmusának alapja a CD28-molekulával való kompetíció a B7-receptorokért (B7/1 vagy CD80 és B7/2 vagy CD86). A CD28- és B7-kötődés fontos lépés a T-sejt aktiválásában. A szabad B7-receptorok elfoglalásával az antigénprezentáló sejtek felületén a CTLA4 versenyezhet a CD28 aktiváló hatásával [14]. A szabályozó T-sejtek száma, illetve a CTLA4 termelése is fokozódik a deciduában. A megnövekedett decidualis CTLA4-termelés eltolja a Th1/Th2 citokinek expressziójának egyensúlyát a Th1-dominancia felé, ami lokális immun-suppressziót idéz elő. A T-sejtek, a B-sejtek és az NK-sejtek PDI-nek nevezett transzmembránreceptorral rendelkeznek. A PDL1 és PDL2 ligandumaikhoz kötődve lefelé irányuló szabályozó jelet generálnak a gyulladá-

sos T-sejtek aktivitásának fokozására. A PDL2 specifikus a macrophagokra és a dendritikus sejtekre, de a PDL1 megtalálható számos szövetspecifikus immunsejten is, valamint különböző típusú szövetek nem immunsejtjein, beleértve a syncytiotrophoblastot. A PDL1 expresszióját gyulladásgátló tényezők és a leukocyták, köztük az NK-sejtek által expresszált citokinek (IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ ) szabályozhatják. Végül meg kell említenünk a Tim3-receptorokat, amelyek megtalálhatók a Th1-, Th17-, NK- és NK-T-szerű sejtek, a szabályozó T-sejtek felszínén, valamint az antigént bemutató immunsejteken is. A Tim3 számos ligandumot tartalmaz (PtdSer, HGMB1, Ceacam1), de az intenzív kutatások középpontjába a galektin-9 került, mivel a többi ligandumhoz képest viszonylag specifikus kötődést mutat. A Tim3–galektin-9 kötődés a Th1- és Th17-sejtek apoptózisához vezethet, amelyek modulálják a Th1, Th17/Th2 egyensúlyt és immuntoleranciát okoznak [15]. Fontos továbbá, hogy serkenti az NK-sejtek IFN $\gamma$ - és TNF $\alpha$ -termelését [16].

## Humán uterinalis NK-sejtek

A humán uterus NK-sejtjeinek (uterinalis vagy decidualis NK-sejtek) és a perifériás vérben található NK-sejteknek a fenotípusa különböző. Az uterinalis NK-sejtek, valamint a perifériás NK-sejtek CD3- és CD15-, CD14 – fenotípusa közös. A legtöbb uterinalis NK-sejt CD16 és CD56 bright, amely fenotípus a csökkent citotoxicitással függ össze. Ezzel szemben a perifériás NK-sejtek többsége CD16+ és CD56 dim. Egy másik különbség az, hogy a méh NK-sejtjei a perifériás fenotípushoz képest kifejezettebben expresszálják a KIR-eket, és emellett érendo-

thel-növekedési faktort (VEGF), placentanövekedési faktort (PGF), angiopoetin-2-t (ANGPT2) és transforming growth factor beta 1-et (TGF $\beta$ 1) is expresszálnak [5]. A terhesség korai szakaszában az uterinalis NK-sejtek aránya a helyi leukocyták között rendkívül magas, az összes fehérvérsejt 70%-át teszik ki [3, 7]. Ez a nagy százalék a terhesség 20. hetéig fennáll, majd csökkenni kezd, míg a terhesség vége felé eléri a 10–35%-ot [17]. (Ezt a nem publikált áramlási citometriás méréseink is alátámasztják.) Az implantációra és a terhesség korai szakaszára vonatkozó fenti adatok, valamint az uterinalis NK-sejtek angiogenikus citokinexpressziója az utóbbiak fontosságát sugallja a decidualis angiogenezisben. Fontos megjegyezni azt is, hogy a decidualis NK-sejtek a származásuk szerint két fő csoportra oszthatók. Néhányuk a fogamzás és a beültetés előtt már az endometriumban van, mintegy a terhességre „várva” (endometrium-NK-sejtek). Az endometrium NK-sejtjeit a következő fenotípus jellemzi: CD56+, CD3–, CD16–, CD94+, CD9+, CD57, HLA-DR+, CD69+, CD158b+, NK1+ és L-szelektin+. Legfőképpen az IL15 és más citokinek hatására aktiválódnak, és érett uterinalis NK-sejteké válnak [3]. Az uterinalis NK-sejtek másik alcsoportja a perifériás vérből vándorol a placentába, annak kialakulása során [5].

### Interakció a syncytiotrophoblast és az NK-sejtek között

A humán terhesség 20. hetében a méhlepény 15 m<sup>2</sup> felületet biztosít az embrió és az anya közötti közvetlen érintkezéshez. Annak ellenére, hogy nincs keveredés az anyai és a magzati vér között, a syncytiummal borított chorion az anyai vérbe merül. Az anyai NK-sejtek, más típusú keringő és méhben lévő leukocyták mellett, közvetlen kapcsolatban állnak az embrionális syncytiummal. A trophoblastsejtek nem expresszálnak sejtfelszínükön hagyományos MHC-I-antigéneket, csak mérsékelt variabilitású HLA-C és monomorph HLA-G és HLA-E molekulákat fejeznek ki a sejtfelszínükön. A trophoblastszövet egyedülálló, mivel IL10-expozíció után csökkenti a sejtfelszíni HLA-A és -B expresszióját. E két felszíni antigén csökkent kifejeződése miatt a trophoblastsejtek a citotoxikus sejtekkel szemben – beleértve az NK-sejteket is – kevésbé sebezhetőek [1]. Más típusú trophoblastsejtekkel (például cytotrophoblast-sejtek, extravillosus trophoblastsejtek) ellentétben a syncytiotrophoblast nem expresszál jelentős mennyiségben HLA-G-t, de PDL1-expressziója fokozott. A PDL1 az egyik jól ismert immuncheckpointgátló molekula. Specifikusan kötődik a PD1-receptorhoz, amelyet először a T-sejtek felszínén mutattak ki. Az NK-sejtek különböző alcsoportjai PD1-receptorokat is expresszálhatnak, és a citotoxikus T-sejtekkel együtt az első vonalbeli tumorellenes immunitás fő elemei [18].

### Az NK-sejtek és a cytotrophoblast-sejtek

A cytotrophoblast-sejtek alkotják a trophoblastsejtek azon populációját, amely az összefolyó syncytium alatt található. Nagyobb mitotikus aktivitásuknak köszönhetően folyamatosan pótolhatják a syncytiumot. A cytotrophoblast-sejtek felszíni antigénjeikben és citokinexpressziójukban különböznek a syncytiotrophoblast-sejtektől. PDL1-expressziójuk jelentősen csökkent a syncytiumhoz képest, de felszínükön kifejezik a HLA-G-t. Korábban felmerült a kérdés, hogy a HLA-G evolúciós maradvány-e, vagy fontos szerepet játszik az immunválasz kikerülésében. Úgy tűnik, hogy a sejteken a monomorph MHC-I-receptor (HLA-G) expressziója az uterinalis NK-sejtek számára gyengébb aktiváló jel, mint az egyértelműen nem saját mintájú MHC-I-receptor kifejeződése vagy az MH-receptor hiánya [1]. Azt is fontos megjegyezni, hogy a HLA-G a cytotrophoblaston és az extravillosus trophoblaston kívül nem minden trophoblastsejt-alcsoport felszínén fejeződik ki.

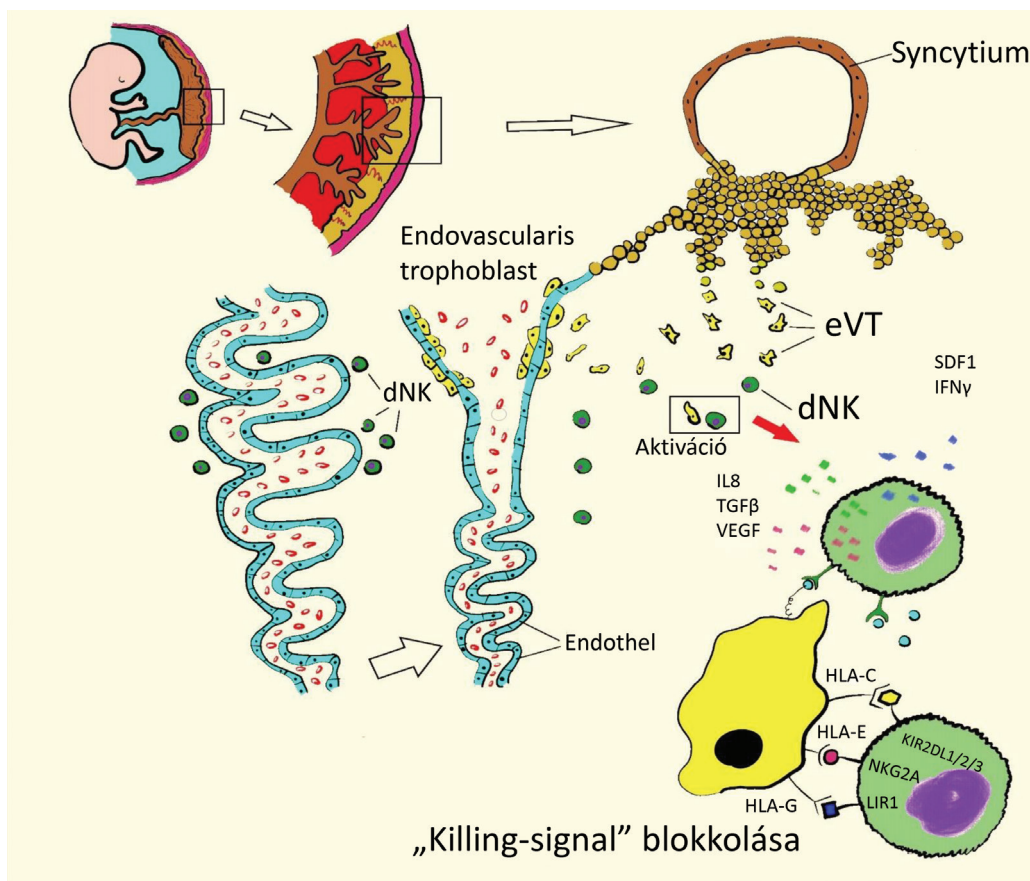
Fontos megemlíteni a galektin-9- és a Tim3-expressziót is. A humán trophoblastérésben, -differenciálódásban és a méhlepényképződésben többféle galektin vesz részt [19]. A galektin-1 fontos szerepet játszik a cytotrophoblast fúziójával létrejött syncytium kialakulásában. A galektin-9 szolúbilis formában, valamint a sejtmembrán külső felszínén is megtalálható [20]. Ez egy viszonylag specifikus Tim3-receptor-ligandum, a Ceacam1, a HMGB1 és a PtdSer mellett. A Tim3-gátló receptor, amelyet a szabályozó T-sejtek, citotoxikus T-sejtek, NK-sejtek és a veleszületett immunrendszer egyéb antigénbemutató sejtjei (macrophagok, dendritikus sejtek) expresszálnak [21], továbbá a Tim3 befolyásolja az uterinalis NK-sejtek IFN $\gamma$ -termelését (lásd később). A humán perifériás vérben a Tim3-expresszió legfőképpen az NK-sejteken fejeződik ki. A Tim3 az összes CD56 dim, CD16+ NK-sejten expresszálódik, és expressziója indukálható a CD56 bright, CD16– NK-sejteken is IL12-, IL15- és IL18-stimuláció után. Az *in vitro* megfigyelések azt jelzik, hogy a Tim3 koreceptorként működik az NK-sejteken, elősegítve az IFN $\gamma$ -termelést. A Tim3-expresszáló Th1-sejtek apoptózisának kiváltásában betöltött szerepével ellentétben a galektin-9 szükséges a Tim3-közvetített IFN $\gamma$ -termeléshez az NK-sejtekben. Az anti-Tim3-antitest-blokád vagy a csökkent Tim3-expresszió korrelál a csökkent IFN $\gamma$ -termeléssel [21].

### Az NK-sejtek és az invazív extravillosus trophoblast

A cytotrophoblast-sejtek és a syncytiotrophoblast mellett az extravillosus trophoblastsejtek alkotják a harmadik trophoblastpopulációt a humán méhlepényben. Még mindig nem tisztázott, hogy az invazív extravillosus trophoblastsejtek a cytotrophoblast „pool”-ból származnak-e, vagy saját progenitorsejttel rendelkeznek [22]. Szerepük elengedhetetlen a méhlepény szerkezetének

kialakulásában és annak vascularisatiójában [9]. Egyik szerepük, hogy az invázió során mintegy horgonyt képezve, a chorionbolyhokat az anyai deciduába rögzítik. Ez az invázió számos immunológiai vizsgálat közepontjában állt, mint a fiziológiásan szabályozott semiallograft és a gazdaszervezet interakciójának egyedülálló példája [1]. Az extravillosus trophoblast részt vesz a neovascularisatióban is. Fő típusai az interstitialis és az intravascularis forma. Az interstitialis extravillosus trophoblast áthatol az anyai deciduaoszlopokon, amelyek összekötik a méhlepény magzati oldalát az anyai oldallal. Az invázió alatt az extracelluláris fehérjemátrix átalakítását okozzák, és kölcsönhatásba lépnek az anyai decidua spirális arterioláival is, ami egyes erek apoptózisát idézi elő, mások tágulását, ami végeredményben megnövekedett anyai véráramláshoz vezet [9]. Az interstitialis extravillosus trophoblastsejtek a myometriumba vándorolnak, és később „óriássejteké” válnak, míg az endovascularis extravillosus trophoblastsejtek az anyai erekben helyezkednek el. Az interstitialis trophoblastinvázió mechaniz-

musa a következő. Az extravillosus trophoblastok migrációját elősegítő proteázok egyike az urokináz típusú plazminogénaktivátor (PLAU); a másik ismert proteáz a mátrixmetalloproteáz-2 (MMP2), amely a p38/MAPK útvonalon aktiválódik. Miután a galektin-9 Tim3-receptorhoz kötődik, ez a reakció-útvonal aktiválható. Ez lehetővé teszi a proteázfunkció autokrin „önaktiválását”, mivel az extravillosus trophoblast galektin-9-et termelhet [23]. Amint az extravillosus trophoblast a deciduába vándorol, a gazdaszervezet különböző immunsejtjeinek és citokinjeinek hatása alá kerül. Egyes tényezők, például a HGF és az EGF, stimulálják ezt a folyamatot, míg az IFN $\gamma$  és a TGF $\beta$  korlátozhatja az inváziót [24]. Az IFN $\gamma$ -t az uterinalis NK-sejtek is termelik, aminek immunsuppresszív hatása is van, amint azt később tárgyaljuk. Az is ismert, hogy a terhesség korai szakaszában a fiziológiás hypoxiás mikrokörnyezet a sejtdifferenciálódást gátolva elősegítheti az extravillosus trophoblastinváziót [9, 25]. Ezek a trophoblastsejtek speciális MHC-I-molekulák (HLA-G, HLA-E és HLA-C) széles



2. ábra

A trophoblastsejtek különböző típusai és fiziológiás inváziójuk. Vascularis remodelling  
A cytotrophoblast-sejtek egy része egyesül, és létrehozza a syncytiomot. A myometriumba lehorgonyzott bolyhokból extravillosus trophoblastsejtek lépnek ki, melyek speciális sejtfelszíni molekulái segítik az idegen (anyai) szövetben történő inváziót. Egyrészt infiltrálják az anyai spirális arteriolák érfalát, másrészt elősegítik az ér szerkezetének átrendeződését (vascularis remodelling). A deciduában kontaktusba kerülnek az anyai eredetű uterinalis NK-sejtekkel, és hatással vannak azok funkciójára. A felszínükön expresszált molekulák egy része NK-sejt-aktiváló hatású, más részük az ölő funkciót gátolja.

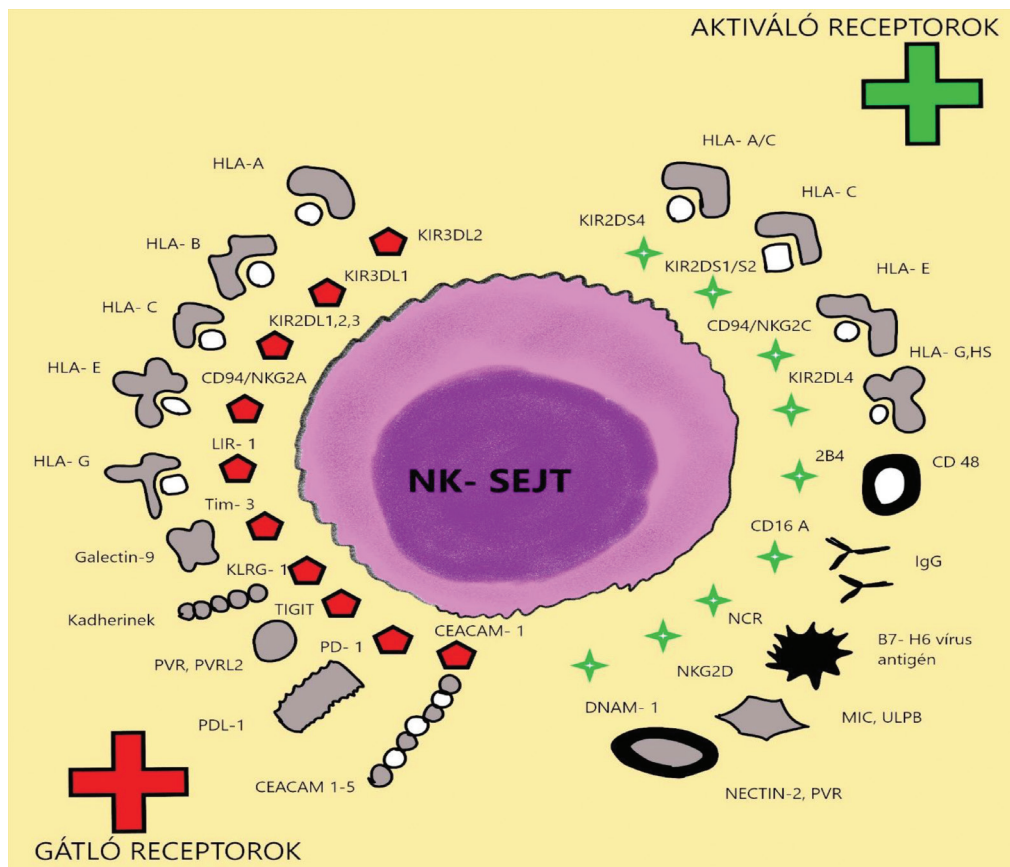
CD94/NKG2A = a C-típusú lektin receptora; dNK = ; eVT = ; HLA = humán leukocyaantigén; IL = interleukin; KIR2DL = ölü immunoglobulin-szerű receptor; LIR = leukocya immunoglobulin-szerű receptor; NK = természetes ölüsejt; SDF = stromal cell-derived factor; TGF $\beta$  = transzformáló növekedési faktor-béta; VEGF = vascularis endothelialis növekedési faktor

spektrumát fejezik ki. Más sejtekkel ellentétben nem expresszálják a klasszikus HLA-A és HLA-B antigéneket. A legtöbb uterinalis NK-sejt-receptor ligandumaként felismeri a HLA-G antigént, amely gátolja annak ölü funkcióját. Az uterinalis NK-sejtek által termelt citokinek, mint például az  $IFN\gamma$  és a  $TNF\alpha$ , a granulocytakolónia-stimuláló faktor (GCSF), valamint az IL10, az IL8 szabályozhatják a trophoblastsejtek invázióját [26].

### Az NK-sejtek és a vascularis remodelling

Az uterinalis NK-sejtek nemcsak vazoaktív faktorokat és angiokineket termelnek, hanem enzimeket és apoptotikus ágenseket is, amelyek fontos szerepet játszanak az érhalózat struktúrájának kialakításában és átalakításában (2. és 3. ábra). Az MMP-k részt vesznek az extracelluláris mátrix degradációjában, ami megkönnyíti az endothelsejtek növekedését és migrációját. Az ANGPT1/2 fontos szerepet játszik az érfalet alkotó sejtek apoptózisának koordinálásában. A jól ismert angiogenikus faktor, a

VEGF kulcsfontosságú az érzékelés és az átalakítás számos szakaszában [27]. Részt vesz az apicalis sejtek képződésében és az endothelsejtek proliferációjában. Az apicalis sejtek speciális endothelsejtek. A vascularisatio során a lándzsafejszerű, alacsony proliferációs profilú apicalis sejt utat mutat az extracelluláris mátrixban az újonnan kialakult erek számára. Őket követik a „stalk” (követő) sejtek, amelyek a kialakuló érpálya meghosszabbításáért felelősek. Az NK-sejtek által termelt PGF és DLL1 is hozzájárul az érnövekedéshez. Az angiogenikus uterinalis NK-sejtek lokalizációja, aktiválása és érése olyan aktivációs receptoroktól függ, mint például a Ly49 és NCR1 egerekben és az S1PR5 humán vonatkozásban [5]. A PGF az endothelsejtek angiogenikus, kemotaktikus és túlélési tényezője. Először humán méhlepényben izolálták (innen a placentanövekedési faktor elnevezése), azonban normális embrionális vagy felnőtt szövetekben általában nem fejeződik ki. Fontos szerepe van a deciduális vascularisatióban, és főként deciduális NK-sejtek termelik [28].



3. ábra

Uterinalis NK-sejt-felszíni receptorok

Receptorok:

CD94/NKG2A, NKG2C = a C-típusú lektin receptora; Ceacam = carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule; KIR3DL1/2/3, KIR2DS1/DS2 = ölü immunglobulin-szerű receptor; KLRG1 = killer cell lectin-like receptor subfamily G member 1; LIR1 = leukocyt immunoglobulin-szerű receptor-1; NK = természetes ölüsejt; PD1 = programozott sejthalál fehérje-1; TIGIT = T-cell immunoreceptor with Ig and ITIM domain; Tim3 = T-cell immunoglobulin and mucin-domain containing protein 3

Ligandumaik:

2B4 (CD244) = természetes ölüsejt receptor-2B4; DNAM1 = DNAX accessory molecule-1; HLA = humán leukocytantigén; NCR = természetes ölü citotoxicitási receptor; PDL1 = programozott sejthalál ligand-1; PVR/PVRL2 = poliovírus receptor-related 2

## Az NK-sejtek és az endovascularis extravillosus trophoblast

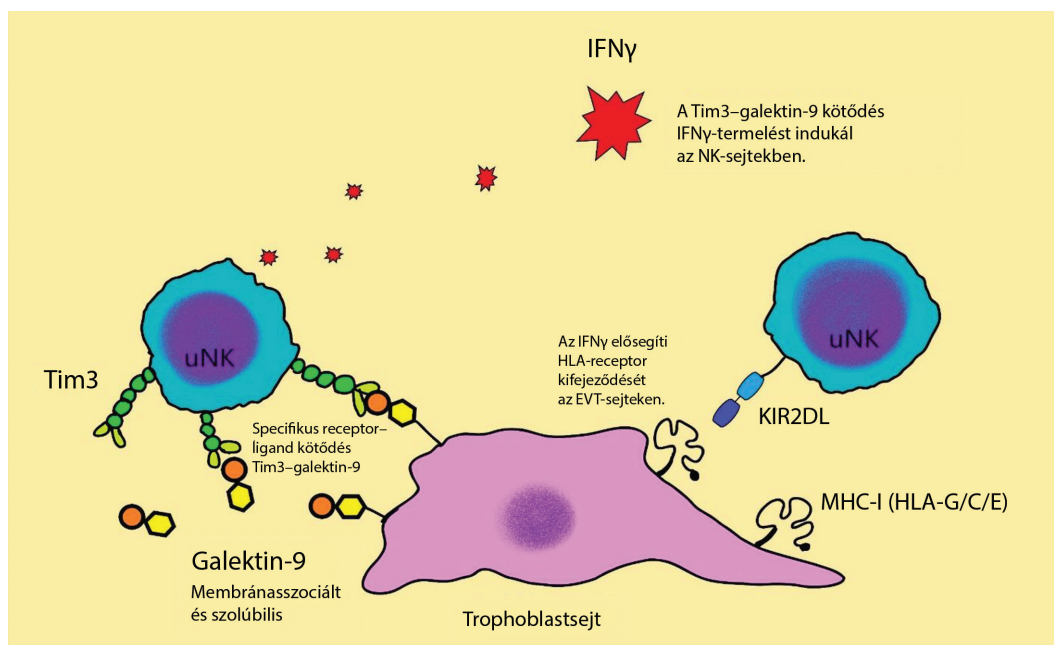
Humán terhességben az anyai decidua spirális arteriolái strukturális átalakuláson mennek keresztül a beágyazódás után. Ennek eredményeként a nagyobb rezisztenciájú és alacsonyabb véráramlást biztosító arteriolák érellenállása csökken, lumenük megnövekszik, ezáltal több anyai vért engednek át [29]. Ez fontos az embrió megfelelő oxigén- és tápanyagellátása szempontjából. Az extravillosus trophoblastsejtek fontos szerepet játszanak a vascularis simaizomsejtek és az endothelsejtek apoptózisának kiváltásában és az extracelluláris mátrix átalakításában. Az endovascularis extravillosus trophoblastok az arteriolák lumenébe vándorolnak, és trophoblast-„dugókat” (bung) képeznek. Az ebből eredő hypoxia gátolja a trophoblastsejtek differenciálódását, ezáltal elősegíti a hatékonyabb invazív funkciót. A normális lokális oxigéntenzio elősegíti a differenciálódást, ami viszont az invázió ellen hat, így e két hatás egyensúlyának fontos szerepe van. Az endothelsejtekkel való kölcsönhatás alapvető a remodelling folyamatában, ugyanakkor az interstitialis extravillosus trophoblastok elhelyezkedésük folytán először lépnek kölcsönhatásba a vascularis simaizomsejtekkel. Nem eldöntött, hogy az endovascularis extravillosus trophoblastsejtek a spirális artérián lefelé vándorló trophoblastsejtekből vagy a decidualis interstitialis trophoblastsejtek inváziójából származnak-e. A válasz

valószínűleg e két mechanizmus kombinációja [30, 31]. Az uterinalis NK-sejtek és macrophagok nagy számban találhatóak a spirális arteriolák decidualis része körül a terhesség elején. Nagyon valószínű, hogy ezek az immunsejtek szabályozzák az olyan szerkezeti és morfológiai változásokat, mint például a vakuolizáció, a fibrinoid degeneráció vagy az extravillosus trophoblastsejtek érkezése előtti izomhypertrophia és -dilatáció [32].

## A galektin-9–HLA-G ciklus

A galektin-9 egy 36 kilodalton molekulatömegű  $\beta$ -galaktozid-kötő lektinfehérje. Először 1997-ben izolálták embrionális egérveséből. A galektinek különböző típusai fontos szerepet játszanak az emberi méhlepény fejlődésében [33]. Néhány galektin immunmoduláló és tumorellenes hatással rendelkezik. A galektin-1 az aktivált T-sejtek apoptózisát, valamint a szabályozó T- és a dendritikus sejtek aktiválódását okozza [34]. A galektin-3 az apoptotikus hatások ellen hat (4. ábra). A galektin-7 képes modulálni a lymphocyták és a monocyták apoptózisát. A galektin-9 pozitívan stimulálja a szabályozó T-sejtek differenciálódását és a Th1- és Tc-sejtek apoptózisát, valamint a Th17-differenciálódás szuppresszióját [33, 35, 36].

Emberben a galektin-9 a terhesség korai szakaszában expresszálódik, és egyes mérések szerint szintje magas is marad a szülésig [20]. Más eredmények arra utalnak,



4. ábra

Galectin-9–HLA-G ciklus

A feltételezett ciklus lépései a következők. A deciduában megjelenő, magzati eredetű trophoblastsejt galektin-9-et fejez ki a sejt felszínén, illetve választ ki az extracelluláris térbe. Az uterinalis NK-sejtek felszíni Tim3-receptoraihoz specifikusan kötődik a galektin-9. Ez IFN $\gamma$ -termelést vált ki az uterinalis NK-sejtekben. Az uterinalis NK-sejtek és a trophoblastsejtek hatására emelkedő IFN $\gamma$ -koncentráció eredményeként a trophoblastsejtek felszíni HLA-G/C/E-expressziója fokozódik. A HLA-G/C/E KIR2DL receptor mediáltan csökkenti az uterinalis NK-sejt ölő funkcióját.

EVT = ; HLA = humán leukocyaantigén; IFN $\gamma$  = interferon-gamma; KIR2DL = ölő immunglobulin-szerű receptor; MHC = fő hisztokompatibilitási komplex; NK = természetes ölősejt

hogy a galektin-9 szérumszintje a terhesség alatt fokozatosan növekszik, és a második és harmadik trimeszterben egyre magasabb [37]. Kimutatható a cytotrophoblastban, extravillosus trophoblastsejtekben és felszíneiken, valamint a syncytium felszínén és intracellulárisan [20]. A Tim3-receptor expressziója fokozott a decidua uterinalis NK-sejtjein. A specifikus galektin-9–Tim3-receptor kapcsolat részt vesz a trophoblastsejtek irányában kialakuló immun-suppresszió kiváltásában [38]. A Tim3–galektin-9 kötődés fokozza a citokintermelést a leukocytákban [21]. A közölt adatok szerint a Tim3–galektin-9 kötődés fokozza az IFN $\gamma$ -termelést uterinalis NK-sejtekben [16].

Az IFN $\gamma$  immunsejtekre gyakorolt hatásai közé tartozik az antigén feldolgozásának és bemutatásának elősegítése, a kórokozó felismerésének elősegítése, a vírusellenes válasz aktiválása, a sejtproliferáció gátlása, a mikrobicid effektor funkciók aktiválása, az immunmoduláció és a leukocytamigráció támogatása [39]. A leukocytafunkció modulálása mellett az IFN $\gamma$  szabályozza a HLA-G expresszióját a trophoblastsejteken. *In vitro* kimutatták, hogy a leukocyták által termelt IFN $\gamma$  fokozza a HLA-G termelést a JEG3-trophoblastsejt-tenyésztési vonalon [40]. A trophoblastsejtek rendelkeznek saját IFN $\gamma$ -termeléssel is [41]. A HLA-G az ILT2-höz, ILT4-hez, KIR2DL4-hez kötődve apoptózist indukáló hatású a különböző immunsejtekre, beleértve az uterinalis NK-sejteket, a citotoxikus T-sejteket és a dendritikus sejteket [42]. Könnyen belátható az összefüggés a trophoblastsejt-populációk galektin-9-termelése és immunmoduláló hatásai között, de több bizonyítékra van szükség a ciklus élettani fontosságának értékeléséhez a trophoblastsejtek inváziója során. Az egyes lépések létezését és fontosságát jól alátámasztják a kísérleti adatok, de az *in vitro* és különösen az *in vivo* funkcionális vizsgálatok még váratnak magukra.

## Következtetés

A beágyazódás és a placenta kialakulása a terhesség korai szakaszában kétségtelenül a méhlepényes emlősök szaporodásának egyik lenyűgöző aspektusa. Az egyik oldalon szerepel az anyai szervezet, amely érett és működőképes immunrendszerrel van felvértezve, a másik oldalon pedig az utódok betolakodó, invazív szövete [43]. A trophoblastinváziót elősegítő és korlátozó tényezők élettani egyensúlya a sikeres placentaformáció és az egészséges terhesség kulcsa [44, 45]. Az elmúlt két évtized kutatásai rámutattak, hogy a különböző típusú trophoblastsejtek által termelt specifikus antigének és citokinek játsszák a legfontosabb szerepet a folyamatban. A trophoblastsejteknek megvan az a képességük, hogy elhagyják a magzati szöveteket, belépjenek és túléljenek egy idegen, eltérő antigenitású közegben. Nemcsak a veszületett, hanem az adaptív immunrendszert képviselő anyai immunsejtek speciális alcsoportjai is képesek felismerni és lokálisan tolerálni ezt az inváziót. Áttekintésünkben a méhszövetre jellemző fenotípusú uterinalis

NK-sejtekre és a különböző típusú trophoblastsejtekre összpontosítottunk. A trophoblastantigének és az NK-sejt-receptorok közötti számos és jól ismert receptor–ligand kapcsolat közül kiemeltük a HLA-G–CD8 kapcsolatot, a galektin-9–Tim3 kapcsolatot és a PDI–PDL1 összefüggéseket. Bár a HLA-G–galektin-9 kör minden lépése régóta ismert, és különböző szerzők által jól dokumentált, további funkcionális és dinamikus vizsgálatok szükségesek a ciklus *in vivo* létének és fontosságának bizonyításához [23, 38, 40].

A gazda (anya) magzattal szembeni lokális immuntoleranciája kétélű kard [33]. Egyrészt lehetővé teszi az egészséges beágyazódást és a méhlepény kialakulását, másrészt azonban az érintett immuntolerancia mechanizmusait bizonyos tumorsejtek is lemásolhatják vagy kihasználhatják. A veszületett immunrendszer leukocytái (NK-sejtek, macrophagok stb.) által a malignus sejtekkel szembeni helyi immuntolerancia hasonló mechanizmusokat alkalmazhat, mint a magzati–anyai határfelületen megfigyelt lokális immuntolerancia [21, 46, 47]. Ezeknek az utaknak a jobb megértése segíthet új módszerek feltárásában a rák elleni küzdelemben vagy az immunológiai eredetű vetélés megelőzésében [48–50].

*Anyagi támogatás:* A szerzők anyagi támogatásban nem részesültek.

*Szerzői munkamegosztás:* A szöveget L. K. írta L. K., K. M. E., K. H. és V. Gy. ötletei alapján. A kéziratot senior autorként véleményezte és javításokat javasolt R. S. B. és F. V. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekltségek:* A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

## Irodalom

- [1] Fülöp V. (ed.) New horizons of immunology in human reproduction. [Az immunológia időszerű kérdései a humánreprodukción.] Semmelweis Kiadó, Budapest, 2008. [Hungarian]
- [2] Meza Guzman LG, Keating N, Nicholson SE. Natural killer cells: tumor surveillance and signaling. *Cancers (Basel)* 2020; 12: 952.
- [3] Manaster I, Mizrahi S, Goldman-Wohl D, et al. Endometrial NK cells are special immature cells that await pregnancy. *J Immunol.* 2008; 181: 1869–1876.
- [4] Vivier E, Raulet DH, Moretta A, et al. Innate or adaptive immunity? The example of natural killer cells. *Science* 2011; 331: 44–49.
- [5] Lima PD, Zhang J, Dunk C, et al. Leukocyte driven-decidual angiogenesis in early pregnancy. *Cell Mol Immunol.* 2014; 11: 522–537.
- [6] 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: 1201–1212.
- [7] Moffett-King A. Natural killer cells and pregnancy. *Nat Rev Immunol.* 2002; 2: 656–663.
- [8] Tabiasco J, Rabot M, Aguerre-Girr M. et al. Human decidual NK cells: unique phenotype and functional properties – a review. *Placenta* 2006; 27 (Suppl A): S34–S39.



- [9] Cartwright JE, Fraser R, Leslie K. Remodelling at the maternal-fetal interface: relevance to human pregnancy disorders. *Reproduction* 2010; 140: 803–813.
- [10] Lunghi L, Ferretti ME, Medici S, et al. Control of human trophoblast function. *Reprod Biol Endocrinol.* 2007; 5: 6.
- [11] Mor G, Cardenas I, Abrahams V, et al. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site. *Ann N Y Acad Sci.* 2011; 1221: 80–87.
- [12] Mor G, Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. *Am J Reprod Immunol.* 2010; 63: 425–433.
- [13] Walker LS. EFIS Lecture: Understanding the CTLA-4 checkpoint in the maintenance of immune homeostasis. *Immunol Lett.* 2017; 184: 43–50.
- [14] Miko E, Meggyes M, Doba K, et al. Immune checkpoint molecules in reproductive immunology. *Front Immunol.* 2019; 10: 846.
- [15] Ndhlovu LC, Lopez-Vergès S, Barbour JD, et al. Tim-3 marks human natural killer cell maturation and suppresses cell-mediated cytotoxicity. *Blood* 2012; 119: 3734–3743.
- [16] Gleason MK, Lenvik TR, McCullar V, et al. Tim-3 is an inducible human natural killer cell receptor that enhances interferon gamma production in response to galectin-9. *Blood* 2012; 119: 3064–3072.
- [17] Bartmann C, Segerer SE, Rieger L, et al. Quantification of the predominant immune cell populations in decidua throughout human pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2014; 71: 109–119.
- [18] Pesce S, Greppi M, Grossi F, et al. PD/1-PD-Ls checkpoint: insight on the potential role of NK cells. *Front Immunol.* 2019; 10: 1242.
- [19] Balogh A, Tóth E, Romero R, et al. Placental galectins are key players in regulating the maternal adaptive immune response. *Front Immunol.* 2019; 10: 1240.
- [20] Enninga EA, Harrington SM, Creedon DJ, et al. Immune checkpoint molecules soluble program death ligand 1 and galectin-9 are increased in pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2018; 79: e12795.
- [21] Das M, Zhu C, Kuchroo VK. Tim-3 and its role in regulating anti-tumor immunity. *Immunol Rev.* 2017; 276: 97–111.
- [22] James JL, Stone PR, Chamley LW. The isolation and characterization of a population of extravillous trophoblast progenitors from first trimester human placenta. *Hum Reprod.* 2007; 22: 2111–2119.
- [23] Wang M, Xu Y, Wang P, et al. Galectin-14 promotes trophoblast migration and invasion by upregulating the expression of MMP-9 and N-cadherin. *Front Cell Dev Biol.* 2021; 9: 645658.
- [24] Knöfler M. Critical growth factors and signalling pathways controlling human trophoblast invasion. *Int J Dev Biol.* 2010; 54: 269–280.
- [25] Wahl SM. Transforming growth factor beta: the good, the bad, and the ugly. *J Exp Med.* 1994; 180: 1587–1590.
- [26] James JL, Stone PR, Chamley LW. The regulation of trophoblast differentiation by oxygen in the first trimester of pregnancy. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 137–144.
- [27] 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: 1065–1074.
- [28] Li XF, Charnock-Jones DS, Zhang E, et al. Angiogenic growth factor messenger ribonucleic acids in uterine natural killer cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 1823–1834.
- [29] Brosens I, Robertson WB, Dixon HG. The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy. *J Pathol Bacteriol.* 1967; 93: 569–579.
- [30] Pijnenborg R, Vercruysse L, Hanssens M. The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies. *Placenta* 2006; 27: 939–958.
- [31] Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod.* 2003; 69: 1–7.
- [32] Smith SD, Dunk CE, Aplin JD, et al. Evidence for immune cell involvement in decidual spiral arteriole remodeling in early human pregnancy. *Am J Pathol.* 2009; 174: 1959–1971.
- [33] Than NG, Romero R, Balogh A, et al. Galectins: double-edged swords in the cross-roads of pregnancy complications and female reproductive tract inflammation and neoplasia. *J Pathol Transl Med.* 2015; 49: 181–208.
- [34] Kolundžić N, Čujić D, Abu Rabi T, et al. Galectin signature of the choriocarcinoma JAr cells: galectin-1 as a modulator of invasiveness *in vitro*. *Mol Reprod Dev.* 2015; 82: 765–773.
- [35] Jeschke U, Hutter S, Heublein S, et al. Expression and function of galectins in the endometrium and at the human fetomaternal interface. *Placenta* 2013; 34: 863–872.
- [36] Blidner AG, Rabinovich GA. ‘Sweetening’ pregnancy: galectins at the fetomaternal interface. *Am J Reprod Immunol.* 2013; 69: 369–382.
- [37] Meggyes M, Miko E, Polgar B, et al. Peripheral blood TIM-3 positive NK and CD8+ T cells throughout pregnancy: TIM-3/galectin-9 interaction and its possible role during pregnancy. *PLoS ONE* 2014; 9: e92371.
- [38] Sun J, Yang M, Ban Y, et al. Tim-3 is upregulated in NK cells during early pregnancy and inhibits NK cytotoxicity toward trophoblast in galectin-9 dependent pathway. *PLoS ONE* 2016; 11: e0147186.
- [39] Schroder K, Hertzog PJ, Ravasi T, et al. Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions. *J Leukoc Biol.* 2004; 75: 163–189.
- [40] Melsted WN, Matzen SH, Andersen MH, et al. The choriocarcinoma cell line JEG-3 upregulates regulatory T cell phenotypes and modulates pro-inflammatory cytokines through HLA-G. *Cell Immunol.* 2018; 324: 14–23.
- [41] Fülöp V, Szigetvári I, Szepesi J, et al. Detection of gamma-interferon mRNA in JEG-3 choriocarcinoma cell line by means of polymerase chain reaction. [A gamma-interferon mRNAs kimutása JEG-3 choriocarcinoma sejtvonalban polimeráz láncreakcióval.] *Orv Hetil.* 1994; 135: 1027–1030. [Hungarian]
- [42] Carosella ED, HoWangYin KY, Favier B, et al. HLA-G-dependent suppressor cells: diverse by nature, function, and significance. *Hum Immunol.* 2008; 69: 700–707.
- [43] Aghaepour N, Ganio EA, Mcilwain D, et al. An immune clock of human pregnancy. *Sci Immunol.* 2017; 2: eaan2946.
- [44] Small HY, Cornelius DC, Guzik TJ, et al. Natural killer cells in placentation and cancer: Implications for hypertension during pregnancy. *Placenta* 2017; 56: 59–64.
- [45] von Rango U. Fetal tolerance in human pregnancy – a crucial balance between acceptance and limitation of trophoblast invasion. *Immunol Lett.* 2008; 115: 21–32.
- [46] Mariotti FR, Quatrini L, Munari E, et al. Inhibitory checkpoints in human natural killer cells: IUPHAR Review 28. *Br J Pharmacol.* 2020; 177: 2889–2903.
- [47] Chetry M, Thapa S, Hu X, et al. The role of galectins in tumor progression, treatment and prognosis of gynecological cancers. *J Cancer* 2018; 9: 4742–4755.
- [48] Mittica G, Genta S, Aglietta M, et al. Immune checkpoint inhibitors: a new opportunity in the treatment of ovarian cancer? *Int J Mol Sci.* 2016; 17: e1169.
- [49] Klymenko Y, Nephew KP. Epigenetic crosstalk between the tumor microenvironment and ovarian cancer cells: a therapeutic road less traveled. *Cancers (Basel)* 2018; 10: 295.
- [50] Du W, Yang M, Turner A, et al. TIM-3 as a target for cancer immunotherapy and mechanisms of action. *Int J Mol Sci.* 2017; 18: 645.

(Lakatos Kornél dr.,  
Budapest, Diós árok 1–3., 1125  
e-mail: kornel.lakatos88@gmail.com)