

Microchimaerismus mint terhességi örökség

Nagy Gyula Richárd dr. ■ Neducsin Bence Péter oh. ■ Rigó János Jr. dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

Terhesség során, a méhlepényen keresztüli kétirányú sejtforgalom következtében idegen sejtek vagy DNS kerülnek mind az anya, mind a magzat szervezetébe. Ez a jelenség a magzati, illetve anyai microchimaerismus. Ezen sejtek akár évtizedekkel a szülés után is kimutathatók a gazdaszervezetből. Annak ellenére, hogy számos kutatás foglalkozik e jelenséggel, a microchimaerismus egészségben és betegségekben betöltött jelentősége továbbra is csak kevésé ismert. Cikkünkben áttekintést szeretnénk nyújtani a tudomány jelenlegi állásáról. A microchimaerismus lehetséges szerepét leginkább autoimmun folyamatok patogenezisében, nem autoimmun betegségek és tumorok kialakulásának vagy éppen regressziójának magyarázatában, továbbá a transzplantációs immunológia lehetséges komponenseként vizsgálták. A microchimaerismus jelensége fontos praenatalis noninvaszív diagnosztikai lehetőségeket rejthet magában, megszüntetve a jelenleg alkalmazott vizsgálóeljárásokkal együtt járó vetéléskockázatot. A folyamatosan fejlődő sejtidentifikációs és -dúsító eljárásoknak köszönhetően várhatóan egyre több, a szervezetben lezajló folyamatról derül majd ki, hogy a terhességi örökségként az anyai és magzati szervezetbe került microchimaeresejtek és DNS szerepet játszanak bennük. *Orv. Hetil., 2010, 49, 2019–2024.*

Kulcsszavak: fetalis microchimaerismus, maternalis microchimaerismus, terhesség, fetomaternalis sejtforgalom, autoimmun betegségek

Microchimerism, as an inheritance from pregnancy

During pregnancy, due to the bidirectional traffic through the placenta, chimera cells or DNA gets into the mother's and her fetus' body. This is the phenomenon of fetal and maternal microchimerism. These cells, even decades after the birth, can be detected in the host. Despite the fact that a lot of research-team deals with this phenomenon, the importance of microchimerism in health and diseases remains little known. In this article, we aimed to give an overview of the current state of science about this topic. The possible role of microchimerism studied mostly in the pathogenesis of autoimmune processes, non-autoimmune diseases and tumors, or even in the regression of them; it can be as well as a possible component of transplant immunology. The phenomenon of microchimerism could mean important opportunity in the non-invasive prenatal diagnosis, cutting off the currently associated risk of abortion. Due to the constantly developing cell identification- and enrichment procedures, it is expected to be revealed in more and more processes of the human body, that microchimera cells and DNA, as an inheritance of pregnancy, play a role in them. *Orv. Hetil., 2010, 49, 2019–2024.*

Keywords: fetal microchimerism, maternal microchimerism, pregnancy, fetomaternal cell trafficking, autoimmune disorders

(Beérkezett: 2010. szeptember 22.; elfogadva: 2010. október12.)

Rövidítések

DNS = dezoxiribonukleinsav; HLA = humán leukocyt-
antigén; PCR = (polimerase chain reaction) polimeráz láncre-
akció; RA = rheumatoid arthritis; Th2 = T helper 2; SLE =

szisztémás lupus erythematosus; PEP = (polymorphic eruptions
of pregnancy) terhesség alatti polimorf bőrkiütések; PAPC =
(pregnancy associated progenitor cells) = terhességhez társuló
progenitor sejtek; NLS = neonatalis lupus szindróma

Történeti áttekintés

Microchimaerismusról beszélünk akkor, ha az egyén szöveteiben vagy keringésében kis számban idegen sejtek vagy DNS fedezhető fel. A microchimaerissal élettanilag a terhesség kapcsán találkozhatunk, a fetomaternalis kommunikáció és sejtforgalom kapcsán. A szülések korábban még azt feltételezték, hogy a lepény tökéletesen elválasztja a félig allogén magzatot az anyától. Annak ellenére, hogy a XX. század elején a szülészeti tankönyvek jó részében olvasható ez az állítás, 1893-ban *Georg Schmorr* [1] német patológus mégis említést tett terhesség alatt az anyai keringésbe kerülő magzati sejtekről, amikor eclampsia miatt meghalt terhes nők tüdejében trophoblastok jelenlétét fedezte fel. 1969-ben *Walknowska és mtsai* [2] beszámoltak arról, hogy magzati eredetű lymphocyták is megjelennek terhesség alatt az anyai keringésben: perifériás anyai vér lymphocytatenyésztéseinek vizsgálata során „XY” metafázisokat találtak fiúmagzatot hordozó anya vérében. *De Grouchy és Trubchet* [3] szintén hasonló megfigyeléseket tettek. Később *Herzenberg és mtsai* [4] HLA-A2 lymphocytáknak tartott sejteket próbáltak dúsítani, amelyeket azért tartottak magzati eredetűnek, mert ez az antigén jelen volt az apa családjában, az anyáéban viszont nem. Későbbi tanulmányok leírták a magzati lymphocyták perzisztálását az anyai keringésben több évvel (akár 27 évvel) a terhesség után is [5]. A vércsoport-inkompatibilitás vizsgálatát célzó tanulmányok során az is világossá vált, hogy magzati vörösvérsejtek és vérlemezkék is bejutnak az anya keringésébe terhesség alatt.

Míg az anya magzati sejtekhez jut a terhesség alatt, addig a magzatba is átkerülnek anyai eredetű sejtek. Ennek egy korai bizonyítéka 1955-ből anyai melanoma transplacentaris metasztázisának esete [6].

Jelen cikkünkben a terhesség kapcsán jelentkező microchimaerismusról és annak következményeiről készítünk egy átfogó olvasmányt, amelynek célja, hogy megmutassa a jelenség lényegét és lehetséges szerepét akár a betegségek kóreltánában, akár a gyógyítás szolgáltatásában.

A magzati sejtek által okozott microchimaerismus

Kapcsolat a nem invazív prae-natalis diagnosztikával

A fetomaternalis sejtforgalom tanulmányozása elsőként abból a célból történt, hogy az anya keringésében megjelenő magzati sejtek genetikai elemzése lehetőséget biztosítson számunkra az aneuploidiak vagy más genetikai betegségek noninvazív (tehát a genetikai amniocentesissel, a chorionboholy-mintavétellel és a chordocentesissel szemben vetélszövő kockázatot nem hordozó) vizsgálatára.

Annak ellenére, hogy terhesség alatt az anya keringésébe kerülő magzati sejtekről már a XIX. század elején

említést tettek, a kutatómunka döntő hányada mégis a XX. század második felére és a XXI. századra tehető. A molekuláris biológiai módszerek, a kifinomult sejtz izolációs technikák elengedhetetlenek a kutatásokhoz.

Hány magzati sejt jut át az anyai vérbe terhesség alatt?

A magzati microchimaerismus már a terhesség 4–5. hetétől kimutatható az anyai keringésben [7]. A mértéke egyenletesen emelkedik a 24. héttől kezdve, a szüléskor éri el a csúcspontját, majd lecsökken a gyermekágyban [8].

Krabchi és mtsai [9] 12 fiúmagzattal várandós nő második trimeszterben levett 3-3 ml perifériás vérmintáját vizsgálták. Dúsítási eljárást nem alkalmaztak, minden esetben a teljes vérmintát feldolgozták. Az anyai teljes vérben milliliterenként 2–6 magzati sejtet találtak.

Flow-citometriás vizsgálatok szerint körülbelül 10⁷ anyai sejtre jut 1 magzati sejt [10]. *Bianchi és mtsai* [11] által végzett PCR-vizsgálatok szerint átlagosan 1 magzati sejt van az anyai vér 1 ml-ében.

Ugyanezen kutatócsoport azt is leírta, hogy emelkedett értéket figyeltek meg aneuploid magzatok esetén. Ez utóbbi megfigyelés éppen azért értékes, mert így pontosan egy patológiás körképben van nagyobb esély a sejtek kimutatására és a diagnózis felállítására. Praeclampsia, az arteria uterina Dopplerrel megfigyelhető keringésromlása praecclampsia tüneteinek megjelenése előtt, magzati növekedésbeli visszamaradás, polyhydramnion, spontán vetélés, koraszülés, terhességmegszakítás vagy az invazív genetikai diagnosztika módszerei is kapcsolatba hozhatóak az emelkedett sejtszámmal. *Falcidia és mtsai* [12] hatszoros emelkedést tapasztaltak az anyai keringésben megjelenő magzati erythroblastszámban 2–3 héttel az amniocentesis után, ha a magzat Down-szindrómás volt.

A diagnosztika nehézségét a kis sejtszám adja, ezért különböző dúsítási módszerekre van szükség. (Erre a célra sűrűséggradiens-szeparálás, mágneses sejtszortírozás alkalmazható.) A magzati eredet bizonyításának alapjául kezdetben az Y-kromoszóma kimutatását használták. Napjainkban a magzati eredet igazolására specifikus markerként (a vizsgált sejttípusok célcsoportját jelentő magzati magvas vörösvérsejtekben) az embrionális hemoglobin epsilon- vagy zéta-lánca ellenes antitestje szolgál. A jelölt magzati erythroblastok mikromanipulációja [13] mellett új, az egy-egy sejt kigyűjtésében egyszerűbb, gyorsabb, s a kontaminációt jobban kivédő technikák (például LCM – laser capture microdissection) irányába is folynak kutatások [14]. A kinyert magzati sejtek fluoreszcens in situ hibridizációval vagy polimeráz láncreakció segítségével vizsgálhatók.

A noninvazív prae-natalis diagnosztikában a magzati sejtek mellett egyre több hangsúlyt kap a magzati szabados DNS vizsgálata: jelenleg elsősorban nemmeghatározás (Y-kromoszóma kimutatása), valamint Rh-izomuni-

záció [Rh(D)-negatív anya esetében, ha Rh(D)-pozitív a magzat, magzati eredetű RhD gén kimutatása] kérdésében.

Szerep az autoimmun betegségekben

Számos tanulmány igazolta, hogy a nők fogékonyabban az autoimmun betegségekre, illetve, hogy bizonyos autoimmun betegségek előfordulási gyakorisága terhességet követően ugrásszerűen megemelkedik. Ennek a hátterében a magzati microchimaerismus is állhat.

A magzati immunrendszer progenitor sejtjei (például éretlen T-sejtek, T- és B-lymphocyták, monocyták, macrophagok, természetes ölüsejtek) is átkerülhetnek az anyai keringésbe terhesség alatt. Elképzelések szerint a chimaerasejtek graft versus host reakciót eredményezve szerepet játszhatnak az autoimmun betegségek kialakulásában [15]. Egy másik elképzelés szerint éppen maguk az anyai szervezetbe bekerült, majd ott az egyes szervekben tartósan jelen lévő magzati chimaerasejtek lehetnek a célpontjai egy host versus graft reakciónak. Ekkor a chimaerasejtek antigénjei által kiváltott immunválasz lehet a trigger egy autoimmun betegséghez, ahol a reakció következtében nemcsak az adott szervben lévő magzati eredetű sejtek, hanem az anyai saját sejtek is károsodhatnak [16].

Scleroderma esetében (ami szinte kizárólag csak nőkben fordul elő) szignifikánsan több Y-kromozómát tartalmazó (magzati eredetűnek vélt) sejt mutatható ki nem terhes, korábban fiút szült beteg nők vérében, valamint a bőrelváltozásban és a megtámadott szervekben (máj, lép vagy akár vékonybél) [17].

További példaként említhető, hogy magzati sejteket találtak follicularis pajzsmirigy-adenómában, továbbá gyakran benépesítik a pajzsmirigy szövetét autoimmun Graves-kórban és Hashimoto-thyreoiditisben [18, 19].

A microchimaerismus viszont nemcsak hátrányos, hanem előnyös is lehet egy-egy autoimmun betegség esetén. Rheumatoid arthritises (RA) terheseknél figyelték meg, hogy minél inkább különbözött a magzat az anyától HLA II. osztályú antigénjeiben, annál inkább javult az alapbetegség. (Tehát kihasználva a terhesség alatti, magzattal szembeni immuntoleranciát, ha a nagyobb különbség miatt ez intenzívebb, annál inkább az anyai, RA-hez kötött HLA-molekulák is tolerálva voltak.) Viszont minél inkább az anyaihoz hasonlatos volt, annál inkább romlott [20]. Később azt is leírták, hogy magasabb szinten volt detektálható a microchimaerismus, ha az arthritis nyugalmi állapotban volt, s alacsonyabb szintje volt megfigyelhető, amikor aktív fázisban volt a terhésnél az alapbetegség [21]. Az RA javulása terhesség alatt tehát elképzelhető, hogy a magzattal szemben kialakuló immuntoleranciából fakadó másodlagos előny [22].

A microchimaerismus tehát egyaránt lehet kedvező vagy éppen kedvezőtlen az autoimmun betegségek szempontjából. Úgy tűnik, hogy a microchimaerisejtek típusa, száma, aktivitási állapota vagy differenciáltsága és a

1. táblázat | A nemek megoszlása egyes autoimmun betegségeknél

Autoimmun betegség	Nő/férfi arány
Hashimoto-thyreoiditis/hypothyreosis	50:1
Primer biliaris cirrhosis	14:1
Antifoszfolipid-antitestek	9:1
Sjögren-szindróma	9:1
Szisztémás sclerosis	8:1
Kevert kötőszöveti betegség	8:1
Krónikus aktív hepatitis	8:1
Graves-kór	8:1
SLE	5:1
Rheumatoid arthritis	3:1–4:1
Scleroderma	3:1–4:1
Juvenilis idiopathicus inflammatorikus myopathia	3:1
Myasthenia gravis	2:1–3:1
Sclerosis multiplex	2:1
Lichen planus	2:1
Autoimmun thrombocytopeniás purpura	2:1
1-es típusú cukorbetegség	1:1–2:1
Ulceratív colitis	1:1
Autoimmun myocarditis	1:1,2

gazdaszervezet egyedi immunológiai válaszképessége mind meghatározza, hogy a microchimaerismus jó vagy rossz az adott gazdaszervezet számára.

A legtöbb autoimmun betegség szignifikánsan gyakrabban fordul elő nőkben, mint férfiakban. A női szervezet ezen „fogékonyasága” többnyire tisztázatlan, és intenzív kutatások tárgyát képezi [23]. A kutatások különböző álláspontokat fogalmaznak meg: a vizsgálatok többsége a férfi és a női szexuálhormonok immunfunkciókra gyakorolt hatásával foglalkozik. Azt sugallják, hogy az ösztrogén támogatja az antitestképzést, fokozza a Th2-választ, és feltételezhetően növeli az esélyét az abnormális autoimmun funkcióknak.

Mások azt feltételezik, hogy a nők genetikailag fogékonyabbak az abnormális autoimmun funkciókra. A lehetséges kapcsolat a perzisztáló magzati sejtek és az autoimmun betegségek kialakulása között különös érdeklődést vált ki sok kutatónál. A férfiakhoz képest a női túlsúly az autoimmun betegségekben talán a női szervezetben terhesség kapcsán növekvő magzati sejtbeáramlás következménye lehet. Evolúciós szempontból az autoimmun betegségek előfordulása jelentheti azt az árat, amit a nőknek a sikeres reprodukcióért kell fizetniük.

Paradox módon, habár a férfiak, akik viszonylag ritkábban szenvednek autoimmun betegségekben, sokkal súlyosabb betegséget élnek át, ha mégis érintettek benne.

Ez a megfigyelés közvetetten támogatja azt az állítást, hogy a nők evolúciósan felkészültek, hogy „immunológiai árat” fizessenek a sikeres terhességért. Feltételezve, hogy szükséges egy ilyen rutin immunológiai beállító-

dás, valójában kevésbé súlyos betegséget eredményezhet a microchimaerismus a „felkészült” egyedekben (nők) és súlyosabbat azokban, akik „nem felkészültek” (férfiak) (1. táblázat).

A szülés módja is befolyásolhatja a fetomaternalis sejtforgalmat. A császármetszés útján történő szülés jelentősen fokozza a magzati (tehát fetomaternalis) microchimaerismust, amely így nagyobb dózisu anti-D-immunglobulin adását teszi/teheti szükségessé, mint amennyire hüvelyi szülésnél szükség lenne [23].

Ez arra enged következtetni, hogy az autoimmun betegségben szenvedő vagy az annak kifejlődésére nézve nagy kockázatú anyák császármetszései – a megnövekedett fetomaternalis sejtforgalom következtében – növelik az autoimmun betegségek esélyét a kialakulásra/fellángolásra. Azok a nők, akik magzatukat császármetszéssel hozták világra, gyakrabban szenvedhetnek autoimmun betegségekben, mint azok, akik hüvelyi úton szültek [23].

Végezetül fontos megjegyezni azt is, hogy a microchimaerismus indukálta autoimmunitás elképzelés nemcsak a terhesség és az autoimmun betegségek kapcsolataira világít rá, hanem egységesen alkalmazható férfiakra, nőkre (olyanokra is, akik nem voltak még terhesek) és gyerekekre, mivel a microchimaerismusnak több forrása is lehet (korábbi vetélések, vérátömlesztés, szervtranszplantáció stb.).

A fentiek mellett azonban figyelembe kell vennünk azt is, hogy bizonyos autoimmun betegségek és a microchimaerismus kapcsolata nem egyértelmű; ilyen például a szisztémás lupus erythematosus (SLE) [24]. Megjegyzendő azonban, hogy az SLE elég heterogén, a diagnózishoz szükséges a lehetséges 11-ből legalább 4 kritériumnak megfelelni, így az SLE-ben szenvedők klinikai képe sokszor egymástól akár teljesen eltérő is lehet. Néhány terhességi szövődmény viszont gyakrabban figyelhető meg SLE-ben, ilyen lehet a spontán vetélés, méhen belüli elhalás, méhen belüli sorvadtság, koraszülés, praeclampsia.

Hangsúlyozandó azonban, hogy a microchimaerismus csak egyike a szóba jövő elméleteknek, amikor az autoimmun betegségek kórereditét kutatjuk. Jelen ismereteink szerint tehát nem állíthatjuk, hogy minden autoimmun betegség hátterében a microchimaerismus áll, bár sok helyen sejthető kórélettani szerepe.

Kapcsolat egyéb betegségekkel

A microchimaerisejteknek számos, nem autoimmun betegségekkel való kapcsolata is ismert. Ilyen lehet a „polymorphic eruptions of pregnancy” (PEP) elnevezésű bőrbetegség. A terhesség utolsó trimeszterében fordul elő, és eltűnik a terhességet követően. Egy tanulmányban Y-kromoszóma jelenlétét igazolták PEP-es nők bőrelváltozásaiban, akik fiúmagzattal voltak várandósok. A felfedezés azt sugallja, hogy a magzati sejtek terhesség

alatt a bőrbe vándoroltak, és szerepük lehetett a terhességi bőrelváltozások kialakulásában [25].

A praeclampsia egy másik terhességfüggő, ismeretlen etiológiájú betegség, és egyike a fejlett világban az anyai és magzati mortalitás és morbiditás vezető okainak. Számos korábbi tanulmányban leírták a magzati sejtek és a magzati szabad DNS szerepét praeclampsias terhesekben. Rámutattak arra, hogy az erythroblastsejtek jelentős része a praeclampsias nő vérében magzati eredetű volt, és ezek számának szignifikáns növekedése fordult elő praeclampsias nőknél a kontrollcsoportéhoz képest, valamint a magzati szabad DNS szintjének növekedése volt tapasztalható praeclampsiasával szövődött terheségekben [25].

Jótékony hatások: szöveti regeneráció, daganatellenes hatás

A korábban említett, sokszor kedvezőtlen hatások mellett ugyanakkor számos kutatás leírja, hogy a microchimaerismust okozó sejtek részt vehetnek a sérült szövetek helyreállításában is.

Egy vizsgálatban teljesen differenciált, feltehetőleg magzati eredetű (Y-kromoszómát tartalmazó) pajzsmirigysejteket találtak egy nőből eltávolított multinodularis strumában.

Egy másik tanulmányban leírják, hogy morfológiailag májsejtekkel identikus magzati eredetű (Y-kromoszómát tartalmazó) sejteket találtak egy hepatitis C-vírussal fertőzött nő májbiopsziájában [26]. A beteg nem kooperált, gyógyszereit nem szedte. Nem volt ikertestvére, soha nem kapott transzfúziót. Állapota egy idő után látványosan javult, s az elvégzett májbiopsziában több száz Y-kromoszómát tartalmazó sejtet mutattak ki. A sejtek forrása egy 17–19 évvel korábban történt fiúmagzattal való terhesség lehetett. (Ez a terhesség egyébként terhességmegszakítással végződött.)

Sok tanulmány rámutatott arra, hogy magzati őssejtek vándorolhatnak különféle szövetekbe, és szövetspecifikus sejtekké differenciálódhatnak. Lehet, hogy nem a magzati sejtek okozzák a betegséget, hanem azért mutathatók ki az érintett szövetekben, mert helyreállítani próbálják a szöveteket. Ezek a sejtek jelenthetik az alapját egy olyan új őssejt-populációnak, amelynek szerepe lehet betegségek esetén vagy sérülésekkor az anyai szövetek regenerálásában (pregnancy associated progenitor cells – PAPC).

Egyre több adat látszik alátámasztani, hogy összefüggés áll fenn a terhesség alatti microchimaerismus és a rák között. Olyan nőkben, akikben jelen vannak magzati chimaerisejtek, csökkent a mellrák kialakulásának esélye, amely azt jelenti, hogy a magzati microchimaerismus jelentős immunsurveillance és/vagy tumorszuppresszor funkciókkal bírhat (graft versus tumor hatás). Az agresszívabb típusú mellrák esélye, beleértve a terhességasszociált mellrákot, szintén ritkábban fordult elő magzati microchimaerismus-pozitív nőkben [19].

A microchimaerismus és a rák közötti kapcsolat elképzelhető, hogy nemcsak a mellrákra korlátozódik, hanem terhesség, szülés, szoptatás és ezek kombinációja bizonyítottan szerepet kap a daganatok (hólyag-, petefészek-, agy-, hasnyálmirigy-daganat, vastag- és végbélrák, lymphoma és leukaemia) kialakulásának megelőzésében [19].

A jövő kutatásainak meg kell határozniuk a (magzati) chimaeresejtek specifikus tumorelősegítő és/vagy -szuppresszálo aktivitásának létezését, és hogy a tumor mikrokönyezete milyen hatással lehet a chimaera ős/progenitor sejtek fejlődésére.

Jelentőség a transzplantáció során

A magzati sejtek által okozott microchimaerismus jelentőséggel bírhat transzplantáció során is. A „graft versus host” jelenség kockázata haematopoieticus őssejt-transzplantáció esetén fokozott, ha a donor vagy a recipiens többször szült, ellentétben azzal, ha férfiról vagy nem szült nőről van szó [27]. Transzplantációk előtt tehát fontos lehet a korábbi terhességekre vonatkozó anamnesztikus adatok mérlegelése.

Ugyanakkor azt is feltételezik, hogy ha a magzati microchimaerismus hosszú ideig fennáll, az egyben a magzati antigénnel szembeni hosszú távú anyai tolerancia jelzője, így tehát ilyen esetekben kedvező lehet, ha az anya a gyermekétől kap például vesét transzplantációs célból.

Az anyai sejtek által okozott microchimaerismus

Ahogy magzati sejtek kerülhetnek az anyai keringésbe terhesség alatt, ugyanúgy lehetséges az is, hogy anyai sejtek jussanak a magzatba. Immunológiai szempontból valószínű, hogy különböző jelentőséggel bír a magzattól az anyába irányuló sejtforgalom és az anyából magzatba irányuló, hisz az utóbbi esetben az anyai sejtek még fejlődésben lévő magzati immunrendszerbe kerülnek be. 1988-ban *Claas és mtsai* olyan vesetranszplantált egyének csoportját vizsgálták, akik már erősen szenzitizálódtak. A megfelelő graft keresése közben megfigyelték, hogy a nem öröklött anyai antigénnel (non-inherited maternal antigen – NIMA) szemben jobb a tolerancia, mint a nem öröklött apai antigénnel (non-inherited paternal antigen – NIPA) szemben [28]. Feltételezték, hogy ez a magzati élet során kapott anyai eredetű sejtek következménye, tehát egy igazi tolerancia, amit még a magzati életben létrejött microchimaerismus tart fenn. Ezek a felfedezések rávilágítanak a microchimaerismus általi tolerancia fontosságára a modern transzplantációs medicinában. Mivel az anyai sejtek által okozott microchimaerismus magzati korban mintegy természetes úton létrejön, a későbbiekben (a méhen kívüli élet során a gyermek vagy később felnőtt számára) a transzplantáció sikeresebb lehet, ha az anya a donor.

Az 1-es típusú cukorbetegség egy olyan autoimmun betegség, amely elsősorban gyermekeket és fiatal felnőtteket érint. Az anyai sejtek által az utódban létrehozott microchimaerismus jelenségét szignifikánsan magasabbnak találták betegek esetén, mint egészséges testvéreikben és kontrollokban. Az anyai microchimaeresejtek megtalálhatóak voltak a betegek hasnyálmirigyének béta-sejt-szigeteiben is. Feltételezhető, hogy az anyai eredetű sejtek részt vesznek a béta-sejt-szigetek fejlődésében, differenciálódásában, regenerációjában, ami adott esetben hasznos is lehet, ugyanakkor az autoimmun betegség hátterében is állhat [29].

Az anyai sejtek okozta microchimaerismust a neonatalis lupus szindrómával (NLS) is összekapcsolják. A betegségben szerepet tulajdonítanak a lepényen átjutó anyai autoantitesteknek, amelyek a magzat megbetegedését okozzák. Az egyik legsúlyosabb következmény a magzati szívben észlelt III. fokú AV-blokk lehet. NLS következtében meghalt magzatok szívéből kutatók anyai eredetű sejteket tudtak kimutatni, amelyek szív-izomsejtté differenciálódtak [30], amelyek így célsejtjei lehetnek az antitesteknek, bár az is lehet, hogy a szöveti regenerációt segítik. Az, hogy betegséget okozó vagy éppen gyógyító szerepük van, még nem tisztázott.

A gyermekkori májátültetések gyakori okául szolgáló biliaris atresia és a „graft versus host” jelenség között számos hasonlóság van. Ilyen betegek májában *Suskind és mtsai* a vizsgált 8 esetből 7-ben találták meg az anyai microchimaerismus jeleit [31]. Ha anyai immunsejtek kerülnek be a magzati májba, ez a gazdaszervezet epeúti sejtjei ellenes immunreakcióba torkollhat. Ugyanakkor az is elképzelhető, hogy beépülő, epeúti sejtje alakuló anyai sejtek a későbbiekben az utód immunrendszerének válaszreakcióját kiváltva eredményezhetik az epeutak károsodását.

Előny vagy hátrány?

Az anyai sejtek a magzati „gazdaszervezetben” számos, immunológiai okokra visszavezethető betegség kialakulásában kaphatnak szerepet. Az anyai eredetű sejtek hátrányosak lehetnek, ha megtámadják a magzati szöveteiket, vagy éppen ők maguk – miután egy-egy szervbe beépültek – válnak a magzat/utód immunrendszerének célsejtjévé. Ugyanakkor előnyös tulajdonsággal is bírhatnak azáltal, hogy a magzat/utód szöveteibe beépülve a károsodás utáni regenerálódást segíthetik. 1-es típusú cukorbetegségeknél a már említett tanulmányban azt is megfigyelték, hogy az utódban az anyai sejtek, amelyek hasnyálmirigysejttekké alakultak, inzulint termeltek, ezzel próbálván gyógyítani a károsodást [29].

Következtetések

Annak ellenére, hogy számos kutatás folyik a témában, a microchimaerismus funkcionális jelentősége az egészségben és betegségekben továbbra is csak kevésbé is-

mert. Valószínű, hogy genetikai, környezeti és egyéb, jelenleg még nem ismert faktorok együttesen határozzák meg a microchimaerajetek perzisztálását, differenciációját és végleges sorsát. Ezen sejtek, amelyek többféle eredetűek és eltérő genetikai hátterűek, együttesen eredményezhetnek működőképes szervrendszereket az anyákban és újszülöttjeikben egyaránt, s szükségessé tesz számos eddigi paradigma újraértékelését.

A microchimaerismus fontos lehet az autoimmun megbetegedésekben, de nem korlátozódik kizárólag ezekre. Mint ahogy az anyából a magzatba kerülő chimaerajeteknek lehet kedvező hatása is, ugyanez fordítva is igaz. A terhesség alapját képezheti egy új, magzati eredetű őssejt-populáció („pregnancy associated progenitor cells” – PAPC) megjelenésének az anyában. A terhesség alatt az anya keringésébe bekerülő magzati sejtek a nő későbbi élete folyamán fontos gyógyító szereppel bírhatnak. Ezen új őssejt-populációnak szerepe lehet betegségek esetén, vagy sérülésekkor az anyai szövetek regenerálódásában, s nem utolsósorban a hosszú élet titkát is rejthetik.

Irodalom

- [1] *Schmorl, G.*: Pathologisch-anatomische untersuchungen über puerperal eklampsie. Leipzig. Vogel, Leipzig, 1893, 1–104.
- [2] *Walknowska, J., Conte, F. A., Grumbach, M. M.*: Practical and theoretical implications of fetal/maternal lymphocyte transfer. *Lancet*, 1969, *1*, 1119–1122.
- [3] *De Grouchy, J., Trubuchet, C.*: Transfusion foeto-maternelle de lymphocytes sanguins et detection du sexe du foetus. *Ann. Genet.*, 1971, *14*, 133–137.
- [4] *Herzenberg, L. A., Bianchi, D. W., Schroder, J. és mtsai*: Fetal cells in the blood of pregnant women: detection and enrichment by fluorescence-activated cell sorting. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1979, *76*, 1453–1455.
- [5] *Bianchi, D. W., Zickwolf, G. K., Weil, G. J. és mtsai*: Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996, *93*, 705.
- [6] *Reynolds, A. G.*: Placental metastasis from malignant melanoma; report of a case. *Obstet. Gynecol.*, 1955, *6*, 205–209.
- [7] *Thomas, M. R., Williamson, R., Craft, I. és mtsai*: The time of appearance, and quantitation, of fetal DNA in the maternal circulation. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1994, *731*, 217–225.
- [8] *Ariga, H., Obto, H., Busch, M. P. és mtsai*: Kinetics of fetal cellular and cell-free DNA in the maternal circulation during and after pregnancy: implications for noninvasive prenatal diagnosis. *Transfusion*, 2001, *12*, 1524–1530.
- [9] *Krabchi, K., Gros-Louis, F., Yan, J. és mtsai*: Quantification of all fetal nucleated cells in maternal blood between the 18th and 22nd week of pregnancy using molecular cytogenetic techniques. *Clin. Genet.*, 2001, *60*, 145.
- [10] *Prince, J., Elias, S., Wachtel, S. S. és mtsai*: Prenatal diagnosis using fetal cells isolated from maternal blood by multiparameter flow cytometry. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1991, *165*, 1731–1737.
- [11] *Bianchi, D. W., Williams, J. W., Sullivan, L. M. és mtsai*: PCR quantitation of fetal cells in maternal blood in normal and aneuploid pregnancies. *Am. J. Hum. Genet.*, 1997, *61*, 822.
- [12] *Falcidia, E., Parano, E., Grillo, A. és mtsai*: Fetal cells in maternal blood: a six-fold increase in women who have undergone amniocentesis and carry a fetus with Down syndrome: a multicenter study. *Neuropediatrics*, 2004, *6*, 321–324.
- [13] *Nagy, G. R., Bán, Z., Sipos, F. és mtsai*: Isolation of epsilon-haemoglobin-chain positive fetal cells with micromanipulation for prenatal diagnosis. *Prenat. Diagn.*, 2005, *25*, 398–402.
- [14] *Zhong, X. Y., Holzgreve, W., Hahn, S.*: Laser-mediated micromanipulation systems: an important tool for the analysis of single cells. In: Hahn, S., Holzgreve, W. (eds): *Fetal cells and fetal DNA in maternal blood. New developments for a new millennium*. 11th Fetal Cell Workshop, Basel, 2000. Basel, Karger, 2001, 16–20.
- [15] *Miech, R. P.*: The role of fetal microchimerism in autoimmune disease. *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 2010, *3*, 164–168.
- [16] *Leduc, M., Aractingi, S., Khosrotehrani K.*: Fetal-cell microchimerism, lymphopoiesis, and autoimmunity. *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 2009, *57*, 325–329.
- [17] *Nelson, J. L.*: Microchimerism and the pathogenesis of systemic sclerosis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 1998, *10*, 564–571.
- [18] *Klitsch, M., Schwaiger, P., Mannweiler, S. és mtsai*: Evidence of fetal microchimerism in Hashimoto’s thyroiditis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001, *86*, 2494.
- [19] *Klonisch, T., Drouin, R.*: Fetal-maternal exchange of multipotent stem/progenitor cells: microchimerism in diagnosis and disease. *Trends. Mol. Med.*, 2009, *15*, 510–518.
- [20] *Nelson, L. J., Hughes, K. A., Smith, A. G. és mtsai*: Maternal-fetal disparity in HLA class II. alloantigens and the pregnancy-induced amelioration of rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.*, 1993, *329*, 466–471.
- [21] *Yan, Z., Lambert, N. C., Ostensen, M. és mtsai*: Prospective study of fetal DNA in serum and disease activity during pregnancy in women with inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2006, *54*, 2069–2073.
- [22] *Waldorf, K. M. A., Nelson, J. L.*: Autoimmune disease during pregnancy and the microchimerism legacy of pregnancy. *Immunol. Invest.*, 2008, *37*, 631–644.
- [23] *Gleicher, N., Barad, D. H.*: Gender as risk factor for autoimmune diseases. *J. Autoimmun.*, 2007, *28*, 1–6.
- [24] *Khosrotehrani, K., Mery, L., Aractingi, S. és mtsai*: Absence of fetal cell microchimerism in cutaneous lesions of lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005, *64*, 159–160.
- [25] *Sarkar, K., Müller, F. W.*: Possible roles and determinants of microchimerism in autoimmune and other disorders. *Autoimmun Rev.*, 2004, *6*, 454–463.
- [26] *Johnson, K. L., Samura, O., Nelson, J. L. és mtsai*: Significant fetal cell microchimerism in a nontransfused woman with hepatitis C: Evidence of long-term survival and expansion. *Hepatology*, 2002, *36*, 1295–1297.
- [27] *Adams, K. M., Holmberg, L. A., Leisenring, W. és mtsai*: Risk factors for syngeneic graft-versus-host disease after adult hematopoietic cell transplantation. *Blood*, 2004, *104*, 1894–1897.
- [28] *Claas, F. H., Gijbels, Y., van der Velden-de Munck, J. J. és mtsai*: A special strategy to increase the chance of finding cross-match negative kidneys for highly sensitized patients. *Transplant. Proc.*, 1988, *20*, 947–948.
- [29] *Nelson, J. L., Gillespie, K. M., Lambert, N. C. és mtsai*: Maternal microchimerism in peripheral blood in type 1 diabetes and pancreatic islet beta cell microchimerism. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007, *104*, 1637–1642.
- [30] *Stevens, A. M., Hermes, H., Rutledge, R. és mtsai*: Maternal microchimerism has myocardial tissue-specific phenotype in neonatal lupus congenital heart block. *Lancet*, 2003, *362*, 1596–1597.
- [31] *Suskind, D. L., Rosenthal, P., Heyman, M. B. és mtsai*: Maternal microchimerism in the livers of patients with Biliary atresia. *BMC Gastroenterology*, 2004, *4*, 14.

(Nagy Gyula Richárd dr.,
Budapest, Baross u. 27., 1088
e-mail: nagy.gyula@noi1.sote.hu)