



# A sejtközvetített immunitás változása asthmával szövődött terhességben

TAMÁSI LILLA, BÍRÓ ANDREA, DOMBAI BRIGITTA, OROSZI DÓRA, LOSONCZY GYÖRGY

Semmelweis Egyetem, Pulmonológiai Klinika, Budapest

Az asthma bronchiale a terhességben előforduló egyik leggyakoribb krónikus betegség. A terhesség és az asthma kölcsönhatása kétirányú: a terhesség befolyásolja az asthma klinikai tüneteit, és fordítva, az anyai asthma is hatással van a terhesség kimenetelére. Asthmával szövődött terhességben a betegség lefolyását, tünetességét a betegség és a graviditás kétirányú immunológiai kölcsönhatása befolyásolja. A magzat szemiallograft az anyai immunrendszer számára, ezért a fiziológiás terhesség nélkülözhetetlen eleme az aktív immuntolerancia: az egészséges terhességet a perifériás T-helper-(Th-) 2 lymphocyták túlsúlya, illetve a regulatorikus T-sejtek (Treg-) prevalenciájának emelkedése jellemzi. Az IL-17 termelése alapján Th17-nek elnevezett sejtek proinflammatorikus hatását a Treg-sejtek ellensúlyozzák. Az allergiás asthmára légúti és perifériás Th2-dominancia jellemző, továbbá, a Treg-sejtek perifériás aránya alacsonyabb. Az asthma patogenezisében a kórosan magas arányú légúti és keringő Th17-immunitásnak is igazolt szerepe van. Míg korai asthmában, az atópia kialakulása során döntően a Th1/Th2 egyensúly elvesztése (Th2-dominancia) az alapvető, a már fennálló asthma tüneteinek fokozódása inkább a Th17/Treg egyensúly elvesztésének (Th17-dominancia) következménye. A jelen közlemény részben az egészséges és asthmás terhességben eddig ismert perifériás T-sejt-változásokat összegzi, részben ez irányú saját kutatásainkat ismerteti. Eredményeink alapján megállapítható, hogy az egészséges terhességre jellemző Th1/Th2 és Treg/Th17 lymphocyták arányok érzékeny egyensúlya asthmával szövődött terhességben megváltozik: a legfontosabb változás a Treg/Th17 sejtarány csökkenése, ami együtt jár a sejtimmunológiai jellemzők és magzati növekedés kapcsolatának megszűnésével.

**Kulcsszavak:** asthma, terhesség, sejtközvetített immunitás, Treg-sejt, Th17-sejt

## CELLULAR IMMUNOLOGICAL CHANGES IN ASTHMATIC PREGNANCY

Asthma is a chronic disease frequently complicating pregnancy. Asthma and pregnancy are interrelated in a bidirectional way: pregnancy affects the clinical presentation of asthma, while asthma may influence the outcome of the pregnancy. Immunological interaction between asthma and gestation has an effect on the symptoms and severity of asthma during pregnancy. Immune system of the expectant woman recognises the fetus as a semi-allograft, therefore the active immune-tolerance observed in gestation plays an inevitable role preserving a healthy pregnancy. Physiological gestation is characterized by an increased prevalence of regulatory T (Treg) cells and a peripheral dominance of type 2 helper T lymphocytes (Th2 cells). Treg cells antagonize the proinflammatory effect of the type 17 helper T cells, which produce interleukin-17 (IL-17). Allergic asthma is characterized by the dominance of the Th2 cells and a decreased ratio of the Treg lymphocytes. High prevalence of Th17 cells in the airways and the circulation also contributes in the pathogenesis of asthma. The loss of balance between the presence of Th1 and Th2 cells seems to be the basis of atopy and developing asthma, while the worsening of existing asthma can be traced back to the escalating dominance of the Th17 lymphocytes. Our review summarizes the previously discovered changes in the peripheral T cell subtypes in healthy pregnancy and pregnancy complicated with asthma, and describes our own research in this field. Our results indicate that the delicate balance between Th1/Th2 and Treg/T17 lymphocytes changes in asthmatic pregnancy: the most important phenomenon is the decrease in the ratio of Treg/T17 cells.

**Keywords:** asthma, pregnancy, cellular immune responses, Treg cells, Th17 cells

## Az asthma bronchiale klinikai jellemzői

Az asthma bronchiale a légutak krónikus gyulladásos megbetegedése. A vezető tünetek a nehézlégzés, köhögés, mellkasi

nyomásérzés és a tüdők felett hallható sípolás, bűgás. A betegség lefolyása változó, a tünetek spontán vagy gyógyszer hatására megszűnnek, ugyanakkor váratlanul súlyos, akár életveszélyes állapotromlás alakulhat ki [1, 2].

Magyarországon 300 000 a regisztrált asthmások száma, közülük 180 000 nőbeteg, legnagyobb gyakorisággal a fogamzóképes korosztályban [3], ami miatt az asthma az egyik leggyakoribb terhességet komplikáló krónikus betegség [4]. Becsült adatok alapján Európában a terhes asszonyok legalább 4%-a szenved asthmában [5].

A diagnózis a tünetek mellett a jellemző légzésfunkciós eltérések detektálásán alapszik. A legfontosabb légzésfunkciós paramétereket erőltetett kilégzési manőver során mérjük; ezek az erőltetett kilégzési másodperctérfogat ( $FEV_1$  – forced expiratory volume in 1 second; l), az erőltetett kilégzés során mért vitálkapacitás (FVC – forced vital capacity; l), a  $FEV_1$ /FVC aránya, és a kilégzési csúcsáramlás (PEF – peak expiratory flow; l/sec) [1, 2]. Az asthma osztályzásának alapja a kontroll szintje, a kezelés célja pedig a minél teljesebb tünetmentesség, a betegség ún. kontrollált állapotának elérése és fenntartása, minél kisebb jövőbeli rizikó mellett. Az

1. táblázat az asthma kontrollszint alapján történő osztályozását, illetve az exacerbatio jövőbeli kialakulásának kockázati tényezőit mutatja be. Fontos kiemelni, hogy a terhesség asthma-ban önmagában is exacerbatiós kockázati tényezőnek számít [1, 2].

## Az asthma és a terhesség klinikai kölcsönhatásai

A fejlett országokban a várandósok 8,3–13,9%-a asthmás [6]. A két állapot között kétirányú kölcsönhatás áll fenn: egyrészt az asthma befolyásolhatja a terhesség kimenetelét, másrészt maga a várandósság is hatással van az asthma tünetességére, súlyosságára [7]. Régóta ismert az ún. „egyharmados szabály”: az asthmás terhesek tünetei tekintetében az esetek egyharmadában romlás, egyharmadában javulás figyelhető

1. táblázat. Az asthmakontroll szintjének meghatározása (A) és a betegség exacerbatiójának kockázati tényezői (B) [1, 2]

A) AZ ASTHMA KLINIKAI KONTROLLJÁNAK MEGHATÁROZÁSA (LEHETŐSÉG SZERINT 4 HETES PERIÓDUSRA VONATKOZTATVA)			
JELLEMZŐK	KONTROLLÁLT (mindegyik igaz)	RÉSZLEGESEN KONTROLLÁLT (bármelyik jellemző jelenléte bármely héten)	NEM KONTROLLÁLT
Nappali tünetek	nincs ( $\leq 2$ alkalom/hét)	gyakrabban, mint heti 2×	Bármely héten a részlegesen kontrollált asthma legalább három jellemzője fennáll
Fizikai aktivitás korlátozottsága	nincs	van	
Éjszakai tünetek, ébredések	nincs	van	
Rohamoldó gyógyszer iránti szükséglet	nincs ( $\leq 2$ alkalom/hét)	gyakrabban, mint heti 2×	
Légzésfunkció (PEF vagy $FEV_1$ )*	normális	< a kívánt érték vagy személyes maximum 80%-a	
Az asthma exacerbatiója kimeríti a nem kontrollált asthma fogalmát, és a fenntartó kezelés megfelelő voltának újraértékelését indokolja			
B) AZ ASTHMA EXACERBATIO KOCKÁZATI TÉNYEZŐI	Nem kontrollált, tünetes asthma		
	Nagy mennyiségű SABA használata		
	Elégtelen ICS-kezelés, rossz adherencia/eszközhasználat		
	Alacsony $FEV_1$ -érték (főleg, ha <60%)		
	A PEF-érték nagyfokú változékonysága		
	Jelentősebb pszichológiai vagy szociális-gazdasági problémák		
	Dohányzás		
	Szenitizáltság esetén allergéneknek való kitettség		
	Társbetegségek: obesitas, rhinosinusitis, táplálékallergia		
	Köpet- vagy véreosinophilia		
	<b>Terhesség</b>		
	Asthma miatti intubáció vagy intenzív osztályos kezelés a kórelőzményben $\geq 1$ súlyos exacerbatio az elmúlt 12 hónapban		

SABA: rövid hatású  $\beta_2$ -receptor-agonista; ICS: inhalációs kortikoszteroid;  $FEV_1$ : erőltetett kilégzési másodperctérfogat; PEF: kilégzési csúcsáramlás

meg a terhesség alatt, míg az esetek egyharmadában nincs változás az asthma lefolyásában [8, 9]. Az asthma az esetek 60%-ában az első várandósság során megfigyelt irányban változik a későbbi terhességek alatt is, valamint a terhességet megelőzően fennálló súlyos asthma [10], illetve a rossz asthma-specifikus életminőség a korai terhesség idején [11] növelik a várandósság alatt az asthmás tünetek romlásának kockázatát. A tünetek súlyosságát befolyásolhatja a magzat neme: lánymagzatok esetén magasabb a hospitalizációk száma [12], súlyosabbak az asthmás tünetek [13], illetve nagyobb a gyógyszerigény [14]. Ugyanakkor a magzat nemének hatásait vizsgáló legnagyobb esetszámú kanadai vizsgálatban nem találtak a magzat nemétől függő különbséget az akut exacerbatiók gyakoriságában és a gyógyszerhasználatban [15]. A betegség fellángolása, az asthmás exacerbatiók a várandósság alatt bármelyik időpontban kialakulhatnak, ezek gyakorisága a második trimeszter végén, illetve a súlyos asthmások körében magasabb [16, 17]. Az inhalációs kortikoszteroid (ICS) terápia elégtelensége [18], a légúti vírusinfekciók [19], az elhízás [20] mind a terhesség alatti kontrollvesztés és az akut állapotromlás kockázati tényezői közé tartoznak. Az asthma terhesség alatt történő diagnosztikájának és kezelésének ismertetésétől terjedelmi okok miatt eltekintünk.

Másik oldalról, ismert az asthmás várandós nők esetében megmutatkozó magasabb kockázat a kedvezőtlen perinatalis kimenetel tekintetében [21–24]. Asthmával szövődött terhességben magasabb rizikóval fordul elő praeeclampsia, koraszülés, perinatalis mortalitás, alacsony születési súly, a gesztációs időhöz képest kis súly, terhességi hypertonia, császármetszés. Az anyai asthma okozta perinatalis történések rizikója befolyásolható megfelelő ellátással, a tünetmentes állapot és exacerbatiómentesség fenntartásával, az anyai asthmás gyulladás kontrolljával.

## Sejtközvetített immunitás asthmával szövődött terhességben

### A Th1-, Th2-, Th17- és Treg-sejtek aránya és szerepe fiziológiás terhességben

A magzat az apai eredetű antigének hordozása miatt szemiallograft az anyai immunrendszer számára. Egészséges terhességre ezért fiziológiás immunszupprimált állapot, immuntolerancia jellemző, számos olyan mechanizmussal, amelyek kiiktatják az aktív anyai effektor immunválaszt a magzati antigének ellen [25]. Régen ismert tény, hogy az anyai immunrendszer felismeri a magzati antigéneket, amit igazol, hogy az anyai plazma az apai T-sejt receptorra (TCR) specifikus antitesteket tartalmaz. A fiziológiás, aktív maternofetalis immunválasz a sikeres, a magzat szempontjából „immunotrophic” terhesség nélkülözhetetlen folyamata. Ez azonban ak-

tív toleranciát eredményező immunválasz. A magzati antigének prezentációja például tolerogén aktív immunválaszt iniciál, nem klasszikus humán leukocytaantigén (HLA-) E és HLA-G révén történik [26–28]. A tolerancia kialakulásában további fontos lépés a Th2 típusú immunitás felé való eltolódás, amelyet a humorális immunválasz dominanciája jellemz, míg a magzattal jobban veszélyeztetető celluláris válasz gyengébb. Humán kutatások szerint ennek hiányában, a decidualis T-lymphocyták Th1 irányú differenciálódása, illetve az így kialakuló IFN- $\gamma$ - és TNF- $\alpha$ -termelés mellett, spontán abortusz alakul ki [29]. Egészséges terhességben a Th2 irányú eltolódás mind a méhen belüli környezetben, mind a szisztémás anyai keringésben megfigyelhető, és hiányában a fiziológiás gesztáció fenntartása sérül [30]. Ismert azonban az is, hogy Th2-dominancia esetén is kialakulhat visszatérő vetélés, ugyanakkor IL-4-, IL-5- és IL-13-hiányos egérben normálisan zajló vemhességet írtak le. Ez arra utalhat, hogy a Th2-túlsúly talán mégsem az egyetlen és nélkülözhetetlen szabályzó elem a terhesség fenntartásában. Valószínű, hogy inkább a Th1/Th2 egyensúly igen pontos beállítása a döntő, amely Th2-dominanciával jellemezhető, de mind a Th1, mind a Th2 immunitás túlzott aktivitása káros a terhesség szempontjából [25].

A Treg-sejtek a terhesség alatt kulcsfontosságú résztvevők a perifériás tolerancia fenntartásában [31]. A keringő Treg-sejtek aránya a fiziológiás terhesség előrehaladtával folyamatosan emelkedik, a második trimeszterben eléri maximumát, majd a harmadik trimeszter alatt fokozatosan [31], szülés után pedig gyorsan csökken. A perifériás Treg-expanszió a fiziológiás terhesség nélkülözhetetlen eleme [32].

Az anya immunrendszere nem kizárólag a placenta rétegein át találkozik a magzati antigénekkal, hanem az anya perifériás keringésében is található magzati eredetű fragmentumok [33]. A magzati sejtek antigénjeit az éretlen dendritikus sejtek felveszik, és perifériás toleranciát hoznak létre a regulátoros T-sejtek indukcióján, T-sejt-deléción vagy anergia létrehozásán keresztül [34].

A perifériás Th17-sejtek arányáról egészséges terhességben kevés adat áll rendelkezésre. Nakashima és mtsai vizsgálatában mindhárom trimeszterben hasonló volt a Th17-sejtek aránya a nem terhes egészségesekben megfigyelhetőhöz [35]. Ezzel ellentétben Santner-Nanan és mtsai a harmadik trimeszterbeli Th17-arányt alacsonyabbnak mérték, viszont – meglepő módon – a Th17-sejt-gyakoriság a decidualisban magasabb volt, mint a perifériás vérben. Erre az lehet a magyarázat, hogy a méh ürege nem teljesen steril, és így a Th17-sejteknek az extracelluláris mikrobák elleni védekezésben lehet szerepe [36]. További vizsgálatok a perifériás Th17-sejtek arányának fiziológiás terhességre jellemző csökkenésének hiányát igazolták spontán vetélésben és praeeclampsiaiban [37, 38].

## A keringő Th1- és Th2-sejtek aránya és szerepe asthmával szövődött terhességben

Asthmás asszonyok terhessége során bekövetkező immunológiai változások még jórészt ismeretlenek, ezen a területen kevés vizsgálat történt. Munkacsoportunk egy korábbi vizsgálatban, többnyire nem jól kontrollált asthmás várandósok esetében, nagy számban észlelt perifériás Th1- és Th2-sejteket. E két sejtcsoport aránya és a légzésfunkciós értékek között szignifikáns negatív korrelációt igazoltunk. A fentiek alapján arra következtettünk, hogy az asthmás várandós asszonyok légzésfunkciós károsodása összefüggésben áll a perifériás T-sejt-aktivációval. A Th1- vagy Th2-sejtek száma és az újszülöttek születési súlya között szintén negatív korreláció volt kimutatható, ami arra utalt, hogy a gátolt intrauterin növekedés hátterében, asthmával szövődött terhességben az aktív, asthmaasszociált anyai immunreakció állhat [39].

Egy későbbi, döntően kontrollált betegek bevonása mellett történt vizsgálatunkban arra utaló eredmények születtek, hogy az allergiás reakciók a terhességi immuntolerancia hatására gyengülhetnek is. Ebben a munkában nem terhes asthmásokban, valamint egészséges terhesekben is az immunrendszer aktiválódását emelkedett aktivált CD4+ és CD8+ effektor T-sejt arány jelezte. A többnyire jól kontrollált asthmás terhesekben azonban nem volt megfigyelhető további, additív vagy szinergista lymphocytaktiváció, tehát az asthma és terhesség által okozott perifériás sejtimmunológiai változások nem „adódtak össze”. Emellett a betegség hatására bizonyos fiziológias terhességi változások elmaradását észleltük. Egészséges terhesekben, a fokozott T-lymphocytapoptózis jeleként, magasabb számban voltak detektálhatók CD95+ T-sejtek, mint egészséges nem terhesekben (a CD95 a sejtapoptózishoz, programozott sejthalálhoz vezető sejt felszíni antigén), és a CD95+ T-sejt-szám pozitív korrelációt mutat az egészséges terhesek újszülöttjeinek születési súlyával. Asthmával szövődött terhességben ez az immuntolerancia része-

ként kialakuló CD95+ sejtarány-emelkedés, valamint ennek összefüggése a születési súllyal nem volt kimutatható [40].

Korábbi eredményeink alapján tehát a szövődménymentes terhesség fiziológias immunosuppresszív hatása csökkentheti az asthmára jellemző lymphocytaktivációt, ami főleg kontrollált, tünetmentes esetekre jellemző. Másrészt, a tünetes, nem megfelelően kontrollált betegség fokozott Th1- és Th2-sejt-aktivációval jár, és a felerősödő celluláris immunfolyamatok nem csupán az asthmás panaszok kiújulását okozhatják, hanem a fiziológias magzati növekedést is gátolhatják.

Az asthma és terhesség közötti kapcsolatot sejtimmunológiai alapjainak pontosabb leírása azonban még várat magára. A Treg- és Th17-sejtek arányával, ezek klinikai jellemzőkkel való összefüggésével kapcsolatosan kutatásaink előtt nem volt adat.

## Célkitűzés

A terhesség és asthma kétirányú kölcsönhatásai hátterében álló T-sejtes immunválaszok még nem kerültek leírásra, így kutatómunkánk legfőbb célja a perifériás T-sejtes immunológiai egyensúly feltérképezése volt asthmával szövődött terhességben. A vizsgált perifériás vérben keringő lymphocytapopulációk legfontosabb ismert jellemzőit a 2. táblázat foglalja össze.

## Módszerek

A keresztmetszeti vizsgálatokba rendre az alábbi csoportok kerültek bevonásra:

- egészséges nem terhes reprodukív korú nők (ENT),
- egészséges terhes asszonyok (ET),
- asthmás nem terhes reprodukív korú nők (ANT),
- asthmás terhes asszonyok (AT).

2. táblázat. A vizsgált sejtpopulációk és keringő potenciális biomarkerek legfontosabb ismert jellemzői

Sejtpopuláció	Legfontosabb fiziológias funkció	Ismert adatok terhességben	Ismert adatok asthmában
Th1	Proinflammatorikus (antimikrobás védelem)	Perifériás prevalencia csökken	Perifériás prevalencia csökken/változatlan
Th2	Proinflammatorikus (eozinofil gyulladás)	Perifériás prevalencia emelkedik	Perifériás prevalencia emelkedik
Treg	Antiinflammatorikus, immunosuppresszív	Perifériás prevalencia emelkedik	Perifériás prevalencia csökken
Th17	Proinflammatorikus (neutrofil gyulladás)	?	Perifériás prevalencia emelkedik

(Th: T-helper lymphocyt; Treg: regulatorikus T-lymphocyt)

Az asthmás betegek minden vizsgálatban enyhe vagy közepes súlyos perzisztáló allergiás asthmások voltak, akik betegségét legalább 6 hónapja diagnosztizáltuk és a hatályos nemzetközi irányelv [2] alapján kezeltük. Az egészséges várandósok bevonása és vizsgálata a Semmelweis Egyetem I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán történt.

Az asthmás betegek esetében részletes anamnéziszfelvétel történt, rögzítésre kerültek a korábbi allergiás bőrpróba eredményei, a társbetegségek és a gyógyszerelés adatai, majd megtörténtek a légzésfunkciós és vérgázvizsgálatok, illetve a tünetek rögzítése. Légzésfunkciós és vérgázvizsgálatra, illetve asthmakontroll-meghatározásra a tanulmányok során rendre a két asthmás csoportban (AT, ANT) került sor. Az asthmakontroll szintjét az Asthmakontroll Teszt (ACT) kitöltésével mértük.

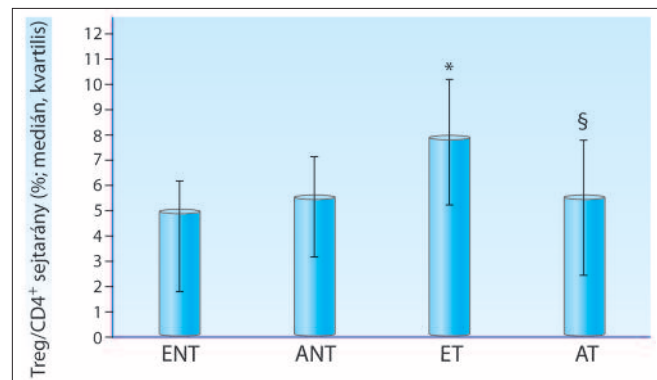
Az egyes sejtpopulációk (Th1/Th2/Treg/Th17) előfordulásának meghatározása áramlási citometriával történt a Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinikájának Molekuláris Biológiai Kutatólaboratóriumában.

## Eredmények

### A keringő Treg-sejt-arány változása és magzati fejlődéssel való összefüggése asthmával szövődött terhességben

A vizsgálatba bevont személyek adatait a 3. táblázat tartalmazza. A négy vizsgálati csoportban hasonló volt az életkor, a terhes csoportokban a vérvételkor és a szüléskor sem különbözött az átlagos terhességi hét, és a trimeszterenkénti megoszlás is hasonló volt a mintavétel idején. A születési súlyban nem találtunk eltérést az egészséges, ill. asthmás várandósok újszülöttjei között, aminek hátterében az asthma kontrolláltsága állhatott.

A keringő Treg-sejt-populációk arányában az ENT és ANT csoport között nem találtunk különbséget (4,88% [1,82, 6,19] vs. 5,51% [3,20, 7,21];  $p > 0,05$ ), ami feltehetően a hatékony antiinflammatorikus kezelésnek és jó asthmakontrollnak volt köszönhető az ANT csoportban. Egészséges terhességben, a vártak megfelelően, az ENT csoporthoz képest emelkedett volt a Treg-prevalencia (7,82% [5,27, 0,24] vs. 4,88% [1,82, 6,19];  $p < 0,05$ ). Az AT csoportban azonban a Treg-sejt-arány terhességre jellemző megemelkedése elmaradt; az AT csoportban az ET-től eltérő, az ANT csoport értékeihez hasonló, alacsonyabb Treg-prevalenciát észleltünk (5,53% [2,45, 7,83];  $p < 0,05$  vs. ET; 1. ábra).



1. ábra.

Treg- (CD4+CD25+Foxp3+/CD4+) sejtarányok a négy csoportban (a prevalencia a CD4+ sejtek %-ában kifejezve; \* $p < 0,05$  ET vs. ENT; § $p < 0,05$  AT vs. ET; ENT – egészséges nem terhes, ANT – asthmás nem terhes, ET – egészséges terhes, AT – asthmás terhes)

Az ICS-t használó és nem használó ANT betegek Treg-prevalenciája nem különbözött szignifikánsan (5,2%  $\pm$  0,5 vs. 5,9%  $\pm$  0,6;  $p = 0,24$ ), és az AT csoportban is csak trend volt megfigyelhető az ICS-t használók javára (6,3%  $\pm$  0,6 vs.

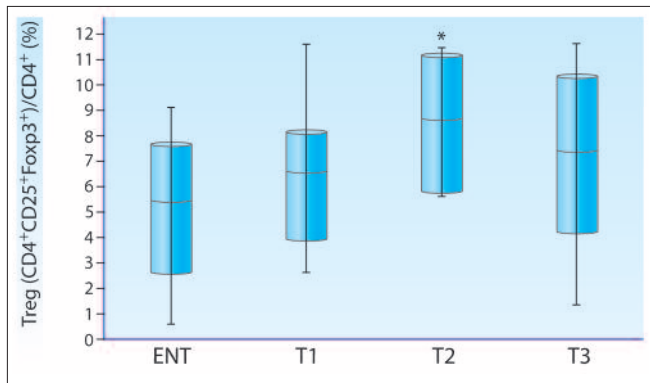
3. táblázat. A vizsgálatba bevont személyek adatai

	Egészséges nem terhes (ENT; n = 15)	Asthmás nem terhes (ANT; n = 62)	Egészséges terhes (ET; n = 33)	Asthmás terhes (AT; n = 61)
Kor (év; átlag $\pm$ SD)	35 $\pm$ 4	32 $\pm$ 5	33 $\pm$ 3	30 $\pm$ 3
Gesztációs kor (hét; átlag $\pm$ SD)	NA	NA	25 $\pm$ 9	24 $\pm$ 9
FEV1 (kívánt érték %; átlag $\pm$ SD)	NM	89 $\pm$ 10	NM	91 $\pm$ 6
ICS napi dózis ( $\mu$ g, BDP-ekvivalens)	NA	400 (320–762)	NA	400 (240–400)
Születési súly (g; medián, kvartilis)	NM	NM	3235 (3053–3473)	3150 (2750–3465)

átlag  $\pm$  SD; minden  $p > 0,05$ ; BDP: beclomethason dipropionat

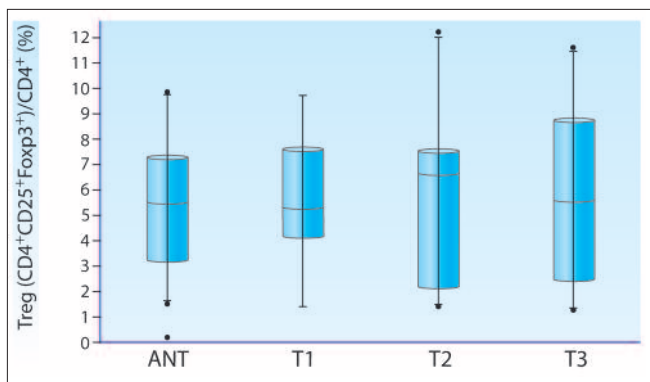
4,6%  $\pm$  0,5;  $p = 0,06$ ). Az ACT teljes pontszám nem korrelált a Treg-gyakorisággal egyik asthmás csoportban sem.

Trimeszterenként elemezve a Treg-sejtek előfordulását, az ET asszonyokban a második trimeszterben (T2) szignifikáns Treg-prevalancia-emelkedés volt észlelhető az első (T1) trimeszterhez, illetve az ENT értékhez képest (2. ábra) – az AT csoportban ez az emelkedés elmaradt (3. ábra).



**2. ábra.**

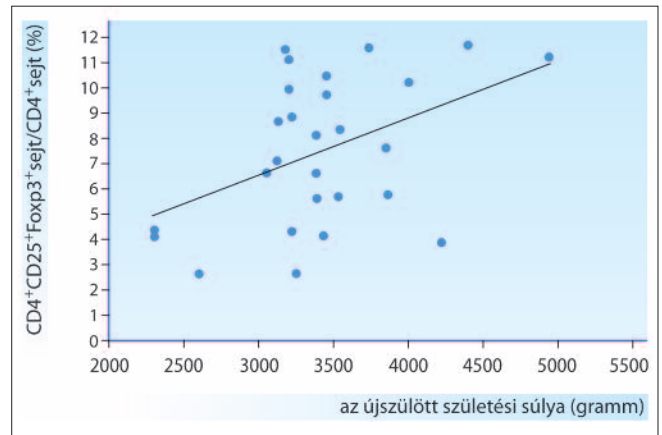
A Treg- (CD4+CD25+Foxp3+/CD4+) sejt-arány az egészséges terhesség trimeszterei (T) során ( $p = 0,47$  T1 vs. ENT;  $p = 0,025$  T2 vs. ENT;  $p = 0,14$  T3 vs. ENT)



**3. ábra.**

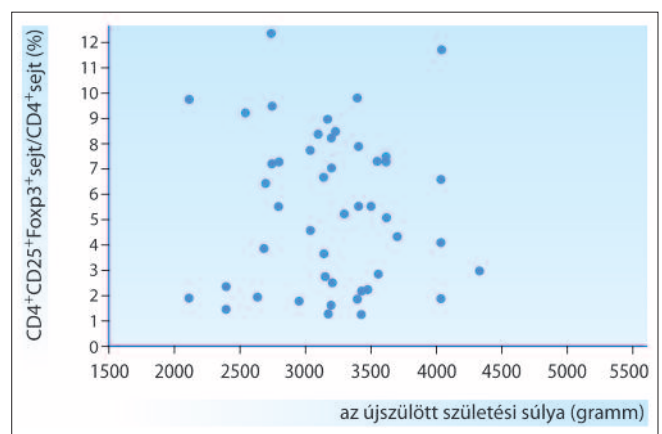
A Treg- (CD4+CD25+Foxp3+/CD4+) sejt-arány az asthmával szövődött terhesség trimeszterei (T) során ( $p$  minden esetben  $>0,05$ )

Az perifériásan is megnyilvánuló anyai T-sejtes immuntolerancia és a magzat egészséges fejlődése között feltételezett összefüggést megerősítette a Treg-arány és az újszülöttkori születési súly pozitív korrelációja egészséges terhes asszonyokban ( $n = 27$ ,  $r = 0,44$ ,  $p = 0,02$ ; 4. ábra). Ezt az összefüggést azonban a konkomittáló asthma megszüntette: az AT csoportban a Treg-sejtek születési súllyal való összefüggése elmaradt, akár az összes újszülöttet elemeztük ( $n = 47$ ,  $r = 0,04$ ,  $p = 0,76$ ; 5. ábra), akár fiúk és lányok csoportja szerinti bontásban (fiúk:  $n = 21$ ,  $r = 0,12$ ,  $p = 0,6$ ; lányok:  $n = 6$ ,  $r = 0,07$ ,  $p = 0,73$ ). Mindez arra utalt, hogy asthmával szövődött terhességben az immuntolerancia működése sérül, ami gátolhatja a magzati fejlődést.



**4. ábra.**

A Treg (CD4+CD25+Foxp3+/CD4+) prevalencia és a születési súly korrelációja egészséges terhességben ( $n = 27$ ,  $r = 0,44$ ,  $p = 0,02$ )



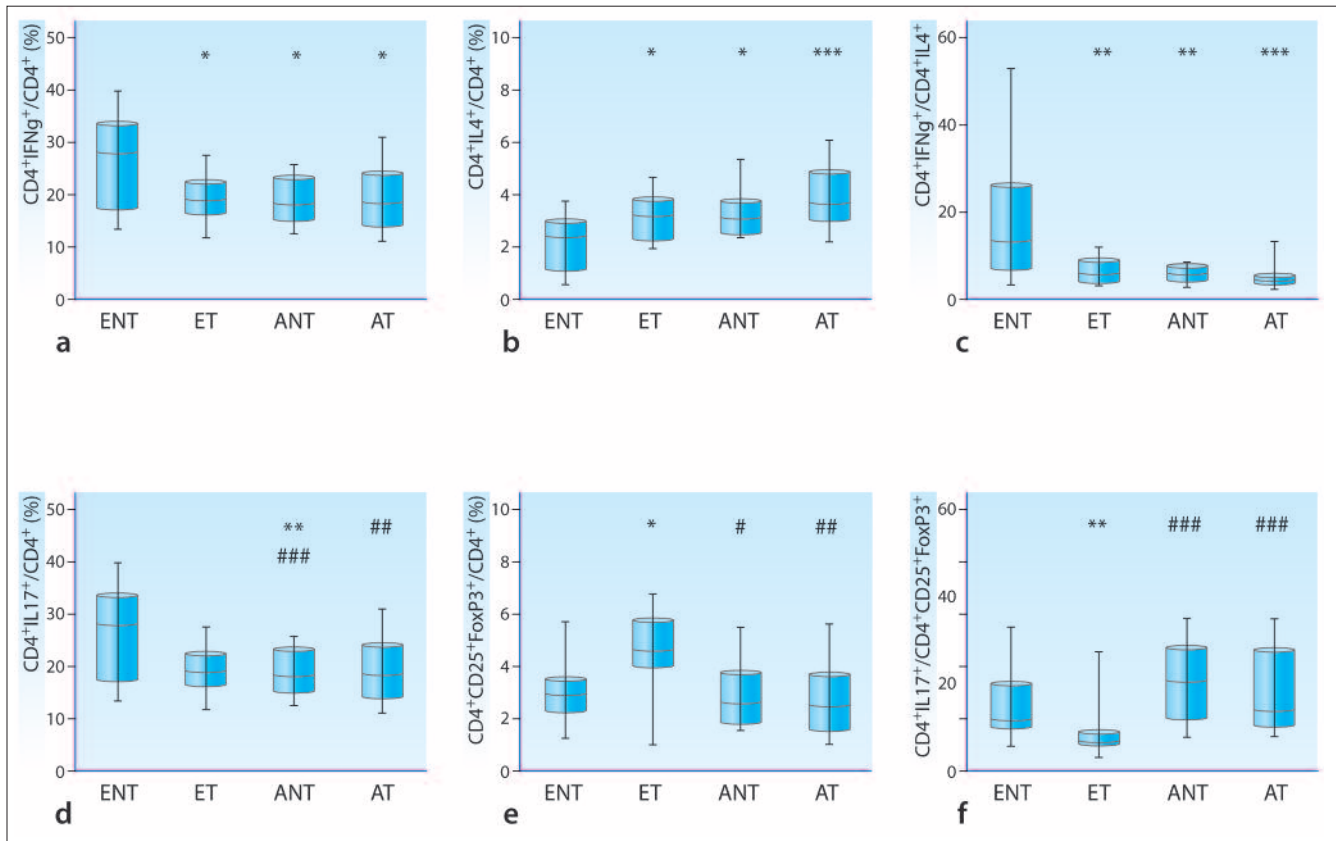
**5. ábra.**

A Treg- (CD4+CD25+Foxp3+/CD4+) prevalencia és a születési súly korrelációjának hiánya asthmával szövődött terhességben ( $n = 47$ ,  $r = 0,04$ ,  $p = 0,76$ )

## Perifériás Th1-, Th2-, Th17- és Treg-sejt-arányok asthmával szövődött terhességben

Ebben a vizsgálatban részben a korábbi adatainkat validáltunk, részben új megfigyelések születtek ENT ( $n = 24$ ), ET ( $n = 23$ ), ANT ( $n = 15$ ) és AT ( $n = 15$ ) csoportok bevonása mellett. A T-sejtes immunválasz elemei közül a Th1-lymphocyták prevalenciája alacsonyabb (6. ábra, a), míg a Th2-lymphocyták prevalenciája magasabb (6. ábra, b) volt az ET, ANT és AT csoportokban, mint az ENT kontrollcsoportban. A Th1/Th2 sejtarányt ily módon az egészséges terhesség és az asthma is csökkentette, de asthmás terhességben további csökkenés nem volt megfigyelhető (6. ábra, c).

A Th17-sejtek arányát maga az asthma növelte (6. ábra, d) mind nem terhes, mind terhes betegek esetében, ami azt eredményezte, hogy asthmás várandósságban a Th17-sejtek aránya magasabb volt, mint egészséges terhességben (ANT



6. ábra.

A T-sejtes immunválasz egyes összetevőinek perifériás aránya az ENT, ANT, ET és AT csoportokban: a Th1- (a), Th2- (b), Th17- (d) és Treg- (e) prevalencia a CD4<sup>+</sup> sejtek arányában, illetve a Th1/Th1 (c) és Th17/Treg (f) arányok. A box plot ábrákon a vízszintes vonal a mediánt, a doboz az interkvartilis tartományt, a szegély a mintaterjedelmet jelenti. \*p < 0,05, \*\*p < 0,01, \*\*\*p < 0,001 vs. ENT; #p < 0,05, ##p < 0,01, ###p < 0,001 vs. ET (ENT – egészséges nem terhes, ET – egészséges terhes, ANT – asthmás nem terhes, AT – asthmás terhes)

vs. ENT és AT vs. ET p < 0,05). Továbbá – előző vizsgálatunk eredményeinek megfelelően – az egészséges terhességet Treg-prevalencia-emelkedés kísérte (az ENT alanyokhoz képest), és ez a fiziológiás terhesség indukálta Treg-arány-emelkedés asthmás terhességben elmaradt (6. ábra, e).

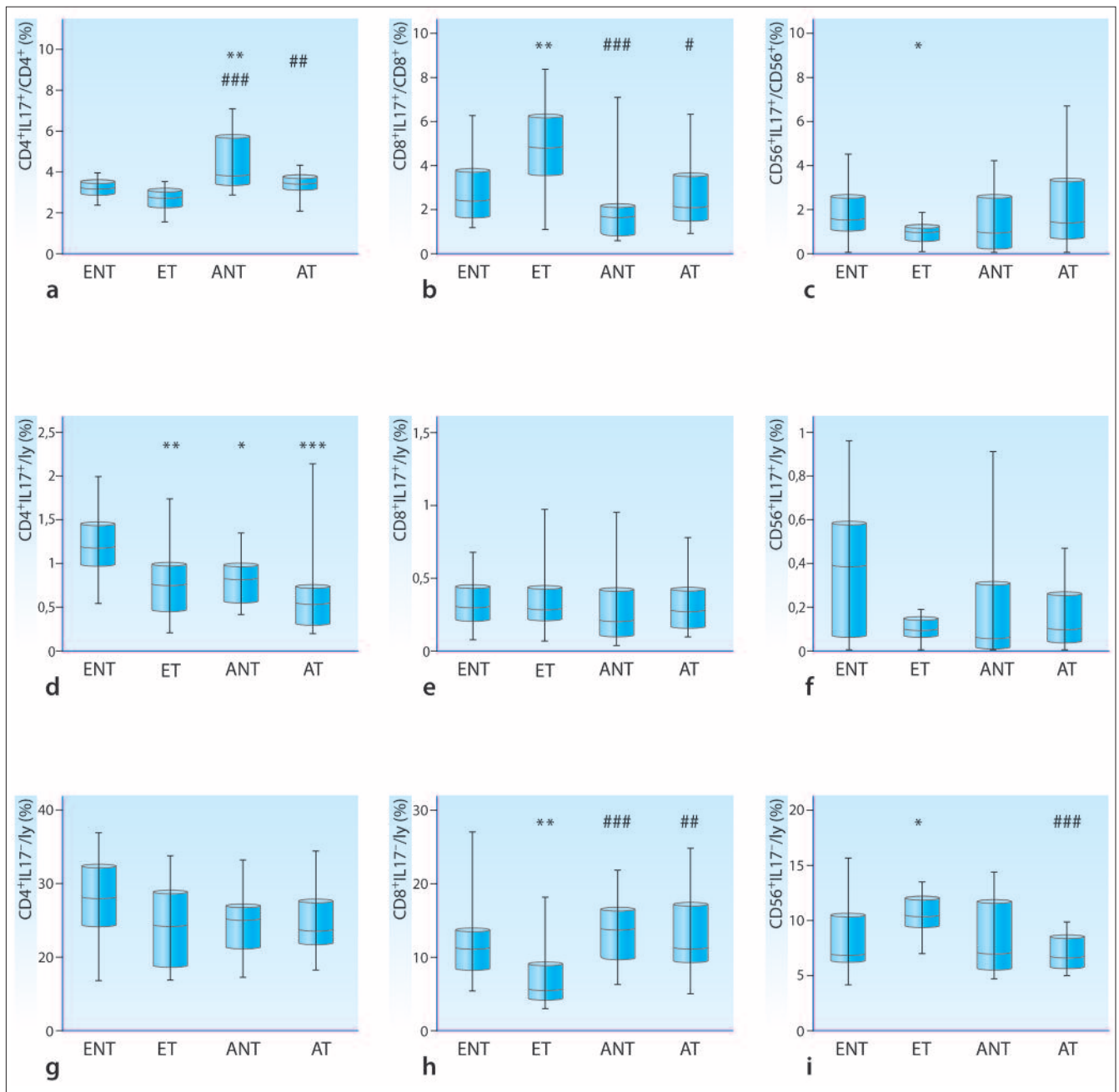
A fenti változások eredményeként a Th17/Treg arány ET-ben az ENT kontrollcsoporthoz képest csökkent. AT-ben ez a változás is elmaradt, és a Th17/Treg arány jelentősen magasabb volt, mint az ET csoportban (6. ábra, f).

Az asthmás terhességet jellemző T-lymphocytaprofil pontosabb megítélése céljából a CD8<sup>+</sup> (T-citotoxikus; Tc-) és CD56<sup>+</sup> (NK-) sejteken belül is vizsgáltuk az IFN-γ-, IL-4-, valamint IL-17-termelő sejtek arányát. A CD8<sup>+</sup> sejtek közül a Tc1- (IFN-γ<sup>+</sup>) és a Tc2- (IL-4<sup>+</sup>) sejtek arányában nem találtunk eltérést az összehasonlított csoportok adatai között (nem ábrázolt eredmény). A Tc17- (CD8<sup>+</sup> IL-17<sup>+</sup>) sejtek prevalenciája viszont a CD8<sup>+</sup> sejteken belül az ET csoportban magasabb volt, mint ENT alanyokban, és ez az emelkedés az AT csoportban nem volt jelen: itt az ET csoportban képest alacsonyabb Tc17-prevalencia volt detektálható (7. ábra, b). Tehát a Tc17-sejtek aránya egészséges várandósságban emel-

kedett, asthmás terhességben pedig ehhez képest csökkent értéket mutatott.

Eredményeink alapján tehát mind a perifériás Th17-, mind pedig a Tc17-sejtek aránya ellentétes irányba változik egészséges és asthmás terhességben. Asthmával szövődött terhesség esetén a proinflammatorikus hatású Th17-sejtek aránya magasabb, az inkább reguláló szerepű Tc17-sejtek aránya pedig alacsonyabb, mint egészséges várandósságban.

A fenti különbség okát keresve a teljes lymphocytapopuláción belül is megvizsgáltuk az IL-17<sup>+</sup> sejtek arányát (7. ábra, d és e), a CD4<sup>+</sup>IL-17<sup>-</sup>, ill. a CD8<sup>+</sup>IL-17<sup>-</sup> sejtek arányának meghatározásával együtt (7. ábra, g és h). Az eredmények a Th17- és Tc17-lymphocyták esetében eltértek egymástól. A Th17-sejtek aránya ugyanis nem csupán a CD4<sup>+</sup> sejteken belül mutatott különbséget a vizsgált csoportok között, hanem a teljes lymphocytapopuláción belül vizsgálva is azonos irányú eltérések voltak igazolhatók (7. ábra, a és d). A CD4<sup>+</sup>IL-17<sup>-</sup> sejtek aránya továbbá azonos volt a 4 csoportban (7. ábra, g). Ezek alapján a Th17-sejtek számában észlelt különbség abszolút különbségnek felel meg, amit ténylegesen és teljes mértékben a Th17-sejtek arányának eltérései okoznak.



7. ábra.

Az IL-17<sup>+</sup> sejtek prevalenciája a CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> és CD56<sup>+</sup> lymphocyták között (a-c) és a teljes lymphocytapopulációban (d-f), valamint az IL-17-sejtek prevalenciája a teljes lymphocytapopulációban (g-i) az ENT, ET, ANT és AT csoportokban. A box plot ábrákon a vízszintes vonal a mediánt, a doboz az interkvartilis tartományt, a szegély a mintaterjedelmet jelenti. \*p < 0,05 \*\*p < 0,01 \*\*\*p < 0,001 versus ENT; #p < 0,05, ##p < 0,01, ###p < 0,001 versus ET (ENT – egészséges nem terhes, ET – egészséges terhes, ANT – asthmás nem terhes, AT – asthmás terhes)

Ezzel ellentétben a teljes lymphocytapopuláción belül vizsgálva a Tc17-sejtek gyakorisága nem különbözött a négy csoport között (7. ábra, e), hanem a CD8+IL-17<sup>-</sup> sejtek prevalenciájában volt észlelhető ellentétes irányú különbség (7. ábra, h). A Tc1-sejtekhez képest inkább proinflammatorikusnak tartott CD8+IL17<sup>-</sup> sejtek aránya egészséges terhességben csökkent az egészséges nem terhes csoporthoz képest, asthmával szövődött terhességben pedig ez a sejtcsoport magasabb

arányban volt jelen, mint egészséges várnadósság esetén. A Tc17-sejtek prevalenciájának egészséges és asthmával szövődött terhességben detektált különbségének hátterében tehát részben a CD8+IL-17<sup>-</sup> sejtek arányának eltérése állt.

Végül, a CD56+(NK)IL-4<sup>+</sup> sejtek száma hasonló volt a négy csoportban, míg a CD56+IFN-γ<sup>+</sup> sejtek prevalenciája AT betegekben alacsonyabb volt, mint ET alanyokban (nem ábrázolt eredmények). A proinflammatorikus hatású CD56+IL-



17+ (IL-17-termelő NK-) sejtek prevalenciája alacsonyabb volt az ET csoportban, mint az ENT-ben, és ez a csökkenés asthmával szövődött terhességben hiányzott (7. ábra, c). A teljes lymphocytapopulációban vizsgálva hasonló trend látszott ( $p = 0,09$ ; 7. ábra, f). Mivel azonban a CD56+IL-17- sejtek prevalenciája ET-ben magasabb volt, mint az ENT kontrollokban (7. ábra, i), a CD56+IL-17+ arányban megfigyelt eltérés részben a megváltozott CD56+IL-17- sejtek gyakoriságának következménye lehetett (hasonlóan a Tc17-arány különbségéhez). Röviden, az immuntolerancia sérülését asthmával szövődött terhességben a Tc17-sejtek alacsonyabb aránya, az IL-17- Tc-lymphocyták magasabb aránya, illetve az IL-17+ NK-sejtek prevalenciája is jelzi.

## Megbeszélés

Első vizsgálatunk célja a fiziológiás terhességre jellemző Treg-sejt-arány-emelkedés jelenlétének igazolása vagy elvetése volt asthmával szövődött terhességben, valamint a Treg-sejt-arány trimeszterenkénti meghatározása asthmás és egészséges terhességben. Elemeztük továbbá a Treg-sejt-arány és a magzati fejlődés közötti összefüggést egészséges és asthmával szövődött terhességben. Eredményeink alapján a perifériás Treg-sejt-prevalencia egészséges terhességre jellemző, trimeszterfüggő emelkedése asthmával szövődött terhességben nem alakul ki. Míg egészséges terhességben a Treg-arány pozitív korrelációt mutat az újszülöttek születési súlyával, asthmával szövődött terhességben a Treg-prevalencia és újszülöttkori születési súly közötti, egészséges terhességre jellemző összefüggés nem mutatható ki.

Mind az allergiás asthmát, mind az egészséges terhességet hagyományosan Th2-polarizációjú állapotnak tartják, így teoretikusan a Th2-immunválaszok felerősödése az asthmás tünetek terhesség alatti rosszabbodását okozhatná minden betegnél. A klinikai megfigyelések szerint azonban az asthma a terhességek csupán egyharmadában súlyosbodik [10]. Jelen vizsgálatunkban (amelyben a betegek között nagyrészt jól kontrollált asthmások szerepeltek) nem találtunk eltérést a Th1- vagy Th2-sejtek prevalenciájában a négy vizsgált csoport között. Ez összhangban áll korábbi kutatásunkkal, amelyben szintén nem találtunk additív Th2-arány-emelkedést asthmával szövődött terhességben az asthmás nem terhes, valamint egészséges terhes asszonyokra jellemző, a kontrollnál eleve magasabb Th2-arányon túl [39]. Tehát az asthmára és terhességre jellemző Th2-polarizáció nem „adódik össze” asthmával szövődött terhességben, nincs kumulatív Th2-polarizáció a két effektus, az asthma és a terhesség hatásának összeadódása nyomán.

A jelen vizsgálatban a perifériás Treg-arány szignifikáns, döntően a második trimeszterben kialakuló növekedését mutattuk ki egészséges terhességben. Ez összhangban áll a korábbi adatokkal, melyek szerint a Treg-sejteknek szerepük van az egészséges humán terhességi immuntoleranciában [31].

A terhességi Treg-prevalencia-növekedés egyik lehetséges magyarázata, hogy a hormonális hatások miatt több CD4+ T-sejt expresszál Foxp3-at. Fertilis korú nem terhes nőkben ugyanis a perifériás CD4+CD25+Foxp3+ Treg-szám növekedését írták le a menstruációs ciklus késői follicularis fázisában, ami szoros összefüggést mutatott a szérum ösztadiolszintjével [41]. Ezzel ellentétben vetélésen átesett asszonyok placenta-szövetmintáiban az egészséges terhesekhez képest alacsonyabb Foxp3 mRNS-szintet mértek [42]. A Treg-sejtek arányának emelkedése nemcsak a magzat kilökődésének elkerüléséhez szükséges, hanem feltehetően a megfelelő növekedéséhez is, hiszen egészséges terhességben pozitív korreláció mutatható ki a Treg-prevalencia és az újszülöttek születési súlya között. Ez a megfigyelés az anyai immuntolerancia felerősödése és a magzat fiziológiás növekedése közti szoros kapcsolatra utal. Az alacsony Treg-arány viszont akadályozhatja az anyai tolerancia kialakulását a magzattal szemben, és a fiziológiás magzati növekedés sérüléséhez vezethet. Jelen vizsgálatunkban alacsonyabb Treg-prevalenciát találtunk AT nőkben, aminek szerepe lehet a korábban asthmás terhességekben megfigyelt megzavart magzati növekedés kialakulásában [10, 39]. Az asthmás terhes csoportban megszünt továbbá az egészséges terhességre jellemző összefüggés a magzati fejlődés és a Treg-arány között.

A második vizsgálatban a Th1-, Th2-, Th17- és Treg-sejtek prevalenciáját vizsgáltuk asthmás és egészséges terhes nőkben. A perifériás celluláris kép részletesebb és tágabb feltérképezése céljából az IL-17-termelő CD8+ és NK-sejtek arányait is megmértük. Legfontosabb eredményeink alapján az egészséges terhességre jellemző, keringő Th1-, Th2-, Th17- és Treg-sejtek egyensúlyát a konkomittáló, jól vagy részlegesen kontrollált asthma megváltoztatja. A Th1/Th2 sejtek előfordulásának egymáshoz viszonyított aránya egészséges terhességben és kontrollált asthmában is csökken (az egészséges nem terhes állapothoz képest), aminek oka részben a Th1-prevalencia csökkenése, részben pedig a Th2-prevalencia emelkedése mind asthmában, mind pedig terhességben. Asthmával szövődött terhességben a Th1/Th2 arány további, kumulálódó hatást sejtető csökkenése nem figyelhető meg; tehát a terhesség és asthma okozta Th2 irányú „polarizáció” nem adódik össze. Nem kontrollált asthmával szövődött terhességben azonban korábbi adataink szerint [39] más a helyzet: itt mind a Th1-, mind pedig a Th2-sejtek aránya emelkedik oly módon, hogy a Th1/Th2 hányados is emelkedik. Ez az emelkedés nem kontrollált asthmás terhességben is megvan, ami azt eredményezi, hogy tünetes asthmával szövődött terhességben magasabb a Th1/Th2 hányados, mint egészséges terhesség esetén.

A perifériás Treg-sejt-arány egészséges terhességben emelkedik, asthmával szövődött várandósságban nem. A Th17-sejtek aránya viszont adataink alapján ezzel ellentétesen viselkedik: asthmával szövődött graviditásban emelkedik, míg az egészséges terhesség nem befolyásolja a Th17-

sejtek számát. A fentiek eredményeképpen asthmás terhesekben a keringő Th17-sejtek prevalenciája magasabb, a Treg-sejteké alacsonyabb, mint egészséges várandósokban. A Th17/Treg arány tehát egészséges terhességben csökken (az egészséges nem terhes állapothoz képest), asthmával szövődött terhességben ez a csökkenés elmarad. Adataink alapján a keringő Th17-sejtek prevalenciáját az asthma emelte mind nem terhes, mind pedig terhes állapotban. Asthmával szövődött terhességben tehát az egészséges terhességhez képest emelkedett arányú Th17-sejttel kell számolni, ami még kontrollált asthma esetén is kimutatható a periférián. Elképzelhető, hogy az asthmadependens Th17-emelkedés szerepet játszhat az asthmával szövődött terhesség során gyengülő immuntoleranciában, negatívan befolyásolva az intrauterin magzati növekedést. Az immuntolerancia asthma okozta gyengüléséért a terhesség során azonban a Th17-arányának emelkedése mellett a Treg-prevalencia egészséges vá-

randósoknál tapasztalt növekedésének elmaradása is felelős. A Th17- és Treg-sejtek arányának asthma okozta változása miatt tehát a fiziológiás gesztációra jellemző Th17/Treg arány csökkenése asthmával szövődött terhességben nem alakul ki, illetve a Th17/Treg arány inkább az asthmás nem terhes csoportéhoz hasonló. Ez meggyengült immuntoleranciát jelent, hiszen a megfelelő perifériás Th17/Treg sejtarány fontosságát a fiziológiás terhességi tolerancia fenntartásában számos kutatás igazolta, illetve, a Th17/Treg arány növekedését patológiás terhességekben is (koraszülés, praeeclampsia) leírták [36–38].

A Th1/Th2/Treg/Th17 sejtprofil mellett CD8+ Tc-lymphocyták és az NK-sejtek is befolyásolhatják az immunválaszokat asthmával szövődött terhességben, és ezeknek a sejteknek is van olyan populációja, amely képes az IL-17 termelésére. Kis számú adat utal arra, hogy terhességgel egy időben fennálló rendellenességekben az IL-17-termelő Tc- és NK-sejtek hoz-

4. táblázat. A sejt immunválaszra vonatkozó kutatás során leírt legfontosabb perifériás lymphocytá prevalencia változások összefoglalása (az egészséges nem terhes kontrolladatainkhoz képest; az asthmás terhességben az egészséges várandóssághoz képest észlelt különbségek dőlt betűvel szerepelnek)

Sejtpopuláció	Legfontosabb fiziológiás funkció	Változás asthmában	Változás egészséges terhességben	Változás asthmás terhességben
Th1	Proinflammatorikus	↓	↓	Azonos mértékben ↓, mint egészséges terhességben
Th2	Proinflammatorikus	↑	↑	Azonos mértékben ↑, mint egészséges terhességben
Treg	Antiinflammatorikus, immunszuppresszív	↓	↑	→ <i>alacsonyabb, mint egészséges terhességben</i>
Th17	Proinflammatorikus	↑	→	↑ <i>magasabb, mint egészséges terhességben</i>
Tc17	Kevésbé proinflammatorikus, inkább immunszuppresszív	↓	↑	↓ <i>alacsonyabb, mint egészséges terhességben</i>
CD8+IL17- (IL17-Tc)	Proinflammatorikus	↑	↓	↑ <i>magasabb, mint egészséges terhességben</i>
NK17	Proinflammatorikus	→	↓	→ <i>magasabb, mint egészséges terhességben</i>

Th: T-helper lymphocytá; Treg: regulatorikus T-lymphocytá; Tc: T-citotoxikus lymphocytá; CD8+IL17-(IL17-Tc): interleukin-17-expressziót nem mutató Tc-lymphocytá; NK17: IL-17-expresszázó természetes ölüsejt

záródnak a gyulladásos immunstátusz kialakításához [43]. A fentiek miatt, illetve az asthmával szövődött terhességre jellemző adaptív immunválasz celluláris folyamatainak jobb megismerése és megértése érdekében, e sejtpopulációk perifériás arányát is megmértük kutatásunkban, a szakirodalomban elsőként. Eredményeink alapján egészséges terhességben a Tc17-sejtek prevalenciája emelkedést, míg az IL-17-termelő NK-sejtek prevalenciája csökkenést mutatott az egészséges nem terhes kontrollokra jellemző arányhoz képest. Ezek a fiziológiás terhességre jellemző változások asthmával szövődött terhességben nem voltak detektálhatók. Közelebről megvizsgálva az eredményeket azonban a Tc17-sejtek száma nem abszolút értékben nőtt, csak a CD8+ sejtek közötti részarányuk emelkedett, mivel a CD8+IL-17- sejtek aránya ugyanebben a sejtpopulációban csökkent. E megfigyelés magyarázataként az szolgálhat, hogy a Tc17-sejtek citotoxikus aktivitása kisebb, mint a CD8+IL-17- sejteké [44], tehát az egészséges terhességben tapasztalt alacsonyabb CD8+IL-17- sejtarány a terhességi tolerancia mechanizmusok részfolyamata lehet. Eredményeink alapján asthmával szövődött terhességben ez a tolerancia irányába ható mechanizmus is elmarad.

A perifériás IL-17-termelő NK-sejtek esetében egészséges terhességben az egészséges nem terhes arányhoz képest alacsonyabb prevalenciát figyeltünk meg mind a CD56+ sejtek között, mind pedig a teljes lymphocytapopuláción belül vizsgálva. Ugyanakkor az AT csoportban ezek a változások is hiányoztak, ami szintén az egészséges terhességben létrejövő immuntoleranciára, illetve asthmával szövődött terhességben annak gyengülésére utalhat. Egy nemrégiben publikált kutatás kimutatta továbbá, hogy az IFN- $\gamma$ + NK-sejtek szerepe van a fiziológiás terhességre jellemző érfejlődésben [45]. Ezen sejtek általunk megfigyelt alacsonyabb prevalenciája asthmás terhességben az egészséges graviditáshoz képest szintén része lehet az immunológiai egyensúly megbillenésének, ami hozzájárulhat az asthmával szövődött terhesség kedvezőtlen kimeneteléhez. Meg kell azonban jegyezni, hogy a fent leírt sejteknek az asthma patogenezisében vagy a terhesség fenntartásában betöltött pontos szerepéről még nagyon hiányosak az ismereteink.

Összefoglalva, a keringő lymphocytapopulációk arányainak kutatása során asthmával szövődött terhességben a 4. táblázatban összefoglalt változásokat írtuk le [46, 47]. A Th1-, Th2-, Treg-, illetve Th17-lymphocyták prevalenciájának egészséges terhességre jellemző egyensúlyát a konkomittáló asthma megváltoztatja: a legfontosabb változás a Treg/Th17 sejtarány csökkenése. A lymphocyta-egyensúlyban észlelhető változás asthmával szövődött terhességben együtt jár a sejtimmunitás jellemzőinek és a magzati növekedés fiziológiás kapcsolatának megszűnésével.

**Köszönetnyilvánítás:** A munka a MTA Bolyai János Kutatói Ösztöndíj (Tamási Lilla) támogatásával készült.

## IRODALOM

- [1] Tamási L, Balikó Z, Bálint B, et al: Az asztma diagnosztikájának, kezelésének és gondozásának alapelvei felnőttkorban. *Medicina Thoracalis* 2012; 5: 307-328.
- [2] Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. Elérhető: <http://gin-asthma.org/2016-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention> [megtekintés dátuma 2016. 04. 04.].
- [3] Korányi Bulletin 2015. Elérhető: <http://www.koranyi.hu/index.php/koranyi-bulletin-9936> [megtekintés dátuma 2016. 04. 04.].
- [4] Kwon HL, Belanger K, Bracken MB: Asthma prevalence among pregnant and childbearing-aged women in the United States: estimates from national health surveys. *Ann Epidemiol* 2003; 13 (5): 317-324.
- [5] Kukla L, Bouchalova M, Shkiriak-Nyzhnyk Z, et al: Chronic morbidity in women, namely in pregnancy (comparative study between West, Central and East European countries) *Lik Sprava* 2008; 1-2: 43-60.
- [6] Charlton RA, Hutchison A, Davis KJ, de Vries CS: Asthma management in pregnancy. *PLoS One* 2013; 8(4): e60247.
- [7] Murphy VE, Clifton VL, Gibson PG: Asthma exacerbations during pregnancy: incidence and association with adverse pregnancy outcomes. *Thorax* 2006; 61(2):169-176.
- [8] Schatz M: Asthma and pregnancy. *Lancet* 1999; 353(9160): 1202-1204.
- [9] Murphy VE, Gibson P, Talbot PI, Clifton VL: Severe asthma exacerbations during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005, 106:1046-1054.
- [10] Schatz M: Interrelationships between asthma and pregnancy: a literature review. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103(2 Pt 2): S330-S336.
- [11] Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute Of Child Health And Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network And The National Heart Lung And Blood Institute: The relationship of asthma-specific quality of life during pregnancy to subsequent asthma and perinatal morbidity. *J Asthma* 2010; 47(1):46-50.
- [12] Bakhireva LN, Schatz M, Jones KL, et al; OTIS Collaborative Research Group: Fetal Sex and Maternal asthma Control in pregnancy. *J Asthma* 2008; 45(5): 403-407.
- [13] Beecroft N, Cochrane GM, Milburn HJ: Effect of sex of fetus on asthma during pregnancy: blind prospective study. *Br Med J* 1998; 317(7162): 856-857.
- [14] Dodds L, Armson BA, Alexander S: Use of asthma drugs is less among pregnant with boys rather than girls. *BMJ* 1999; 318(7189): 1011.
- [15] Firooz F, Ducharme FM, Lemièrre C, et al: Effect of fetal gender on maternal asthma exacerbations in pregnant asthmatic women. *Respir Med* 2009; 103(1):144-1451.
- [16] Tamási L, Horváth I, Bohács A, et al: Asthma in pregnancy – Immunological changes and clinical management. *Respir Med* 2011; 105(2): 159-164.
- [17] Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, et al: Asthma morbidity during pregnancy can be predicted by severity classification. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112(2): 283-288.

- [18] Schatz M, Leibman C: Inhaled corticosteroid use and outcomes in pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95(3): 234-238.
- [19] Murphy VE, Powell H, Wark PA, Gibson PG: A prospective study of respiratory viral infection in pregnant women with and without asthma. *Chest* 2013; 144(2):420-427.
- [20] Hendler I, Schatz M, Momirova V, et al: Association of obesity with pulmonary and nonpulmonary complications of pregnancy in asthmatic women. *Obstet Gynecol* 2006; 108(1):77-82.
- [21] Murphy VE, Namazy JA, Powell H: A meta-analysis of adverse perinatal outcomes in women with asthma. *BJOG* 2011; 118(11): 1314-1323.
- [22] Murphy VE, Wang G, Namazy JA, et al: The risk of congenital malformations, perinatal mortality and neonatal hospitalisation among pregnant women with asthma: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2013; 120: 812-822.
- [23] Namazy JA, Murphy VE, Powell H, et al: Effects of asthma severity, exacerbations and oral corticosteroids on perinatal outcomes. *Eur Respir J* 2013; 41: 1082-1090.
- [24] Wang G, Murphy VE, Namazy J, et al: The risk of maternal and placental complications in pregnant women with asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014; 27(9): 934-42.
- [25] 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.
- [26] Suci-Foca N, Reed E, Rohowsky C, et al: Anti-idiotypic antibodies to anti-HLA receptors induced by pregnancy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80(3): 830-4.
- [27] Loke Y, King A: Immunology of human placental implantation: clinical implications of our current understanding. *Molecular Medicine Today* 1997; 3(4): 153-159.
- [28] Raghupathy R, Makhseed M, Azizieh F, et al: Cytokine production by maternal lymphocytes during normal human pregnancy and in unexplained recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod* 2000; 15(3): 713-718.
- [29] Piccinni MP, Beloni L, Livi C, et al: Defective production of both leukaemia inhibitory factor and type 2 T-helper cytokines by decidual T cells in unexplained recurrent abortion. *Nature Med* 1998; 4(9): 1020-1024.
- [30] Saito S, Sakai M, Sasaki Y, et al: Quantitative analysis of peripheral blood Th0, Th1, Th2 and the Th1:Th2 cell ratio during normal human pregnancy and preeclampsia. *Clin Exp Immunol* 1999; 117(3): 550.
- [31] Somerset DA, Zheng Y, Kilby MD, et al: Normal human pregnancy is associated with an elevation in the immune suppressive CD25+CD4+ regulatory T-cell subset. *Immunology* 2004; 112(1): 38-43.
- [32] Saito S, Sakai M, Sasaki Y, et al: Inadequate tolerance induction may induce pre-eclampsia. *J Reprod Immunol* 2007; 76(1-2): 30-39.
- [33] Ranella A, Vassiliadis S, Mastora C, et al: Constitutive intracellular expression of human leukocyte antigen (HLA)-DO and HLA-DR but not HLA-DM in trophoblast cells. *Hum Immunol* 2005; 66(1): 43-55.
- [34] Steinman RM, Hawiger D, Nussenzweig MC: Tolerogenic dendritic cells. *Annu Rev Immunol* 2003; 21:685-711.
- [35] Nakashima A, Ito M, Yoneda S, et al: Circulating and decidual Th17 cell levels in healthy pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2010; 63(2): 104-109.
- [36] Santner-Nanan B, Peek MJ, Khanam R, et al: Systemic increase in the ratio between Foxp3+ and IL-17-producing CD4+ T cells in healthy pregnancy but not in preeclampsia. *J Immunol* 2009; 183(11): 7023-7030.
- [37] Wang WJ, Hao CF, Lin Y, et al: Increased prevalence of T helper 17 (Th17) cells in peripheral blood and decidua in unexplained recurrent spontaneous abortion patients. *J Reprod Immunol* 2010; 84(2): 164-170.
- [38] Toldi G, Rigo J, Stenczer B, et al: Increased prevalence of IL-17-producing peripheral blood lymphocytes in pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol* 2011; 66(3): 223-229.
- [39] Tamási L, Bohács A, Pállinger É, et al: Increased interferon-gamma- and interleukin-4-synthesizing subsets of circulating T lymphocytes in pregnant asthmatics. *Clin Exp Allergy* 2005; 35(9): 1197.
- [40] Bohács A, Pállinger É, Tamási L, et al: Surface markers of lymphocyte activation in pregnant asthmatics. *Inflamm Res* 2010; 59(1): 63-70.
- [41] Arruvito L, Sanz M, Banham AH, Fainboim L: Expansion of CD4+CD25+ and FOXP3+ regulatory T cells during the follicular phase of the menstrual cycle: implications for human reproduction. *J Immunol* 2007; 178(4): 2572-2578.
- [42] Schumacher A, Brachwitz N, Sohr S, et al: Human chorionic gonadotropin attracts regulatory T cells into the fetal-maternal interface during early human pregnancy. *J Immunol* 2009; 182(9): 5488-5497.
- [43] Sargent IL, Borzychowski AM, Redman CW: NK cells and preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2007; 76(1-2): 40.
- [44] Huber M, Heink S, Grothe H, et al: A Th17-like developmental process leads to CD8(+) Tc17 cells with reduced cytotoxic activity. *Eur J Immunol* 2009; 39(7): 1716-1725.
- [45] Zhang J, Chen Z, Smith GN, Croy BA: Natural killer cell-triggered vascular transformation: maternal care before birth? *Cell Mol Immunol* 2011; 8(1): 1-11.
- [46] Bohács A, Cseh Á, Stenczer B, et al: Effector and Regulatory Lymphocytes in Asthmatic Pregnant Women. *Am J Reprod Immunol* 2010; 64(6): 393-401.
- [47] Toldi G, Molvarec A, Stenczer B, et al: Peripheral Th1/Th2/-Th17/regulatory T-cell balance in asthmatic pregnancy. *Int Immunol* 2011; 23(11): 669-677.

(Dr. Tamási Lilla, Semmelweis Egyetem, Pulmonológiai Klinika, 1125 Budapest, Diós árok 1/c, tel: +36 1 3559 733, e-mail: tamasi.lilla@med.semmelweis-univ.hu)