

Terhesség az immunsejtek szemszögéből

Pállinger Éva dr.¹ ■ Nagy Bence¹ ■ Király Anna dr.² ■ Fülöp Vilmos dr.^{2, 3}

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet, Budapest

²Észak-pesti Centrumkórház – Honvédkórház, Szülészeti-nőgyógyászati Osztály, Budapest

³Miskolci Egyetem, Egészségtudományi Kar, Miskolc

A magzat immunológiai felismerése a sikeres terhesség feltétele. Ennek alapját a decidualizáció teremti meg, melynek révén létrejön az embrió befogadására alkalmas szöveti környezet. A decidualizáció során kialakuló speciális szövet endokrin és immunológiai feladatokat ellátó önálló szerv, amely szigorúan szabályozott kapcsolatot tart fenn az embrióval, vagyis az embrió maga is aktív résztvevője a megtermékenyülésnek. A terhesség immunológiájának megértése szempontjából rendkívül fontos, hogy a magzat és az anya immunrendszere közötti kölcsönhatás dinamikusan változik, vagyis a terhesség immunológiai stádiumokkal jellemezhető. Napjainkban a terhesség kronológiáját az immunológiai órával reprezentálják („immune clock”): e szerint az implantáció feltétele a korábban elképzelhetetlennek tartott gyulladós milió, amelyet a magzati növekedéshez szükséges antiinflammatorikus környezet vált fel, és amelyet a szülés megindulásához nélkülözhetetlen, újfent gyulladós immunválasz kialakulása követ. A terhességhez történő alkalmazkodás nagy rugalmasságot igényel az anyai immunrendszer részéről annak érdekében, hogy egyidejűleg valósuljon meg az apai alloantigénekkal szembeni tolerancia, a placenta és a magzat optimális fejlődése és a fertőzések/xenobiotikumok elleni védelem. Mindez csak speciális és szorosan együttműködő immunmilió kialakításával érhető el az anyai-magzati felszínen, ahol a természetes és az adaptív immunrendszer sejt- és szolúbilis összetevői ráhangolódnak a hormonális milióra, együttműködnek a mikrobiommal, és megfelelő választ adnak a trophoblastok immunmoduláló hatásaira. A természetes és az adaptív folyamatok összehangoltságának megváltozása infertilitáshoz, a beágyazódás zavaraihoz és terhességi szövődményekhez vezethet, ezért megismerésének diagnosztikus és terápiás következményei vannak.

Orv Hetil. 2023; 164(51): 2006–2015.

Kulcsszavak: terhesség, alloantigén, immuntolerancia, trophoblast

Immune cell functionality during pregnancy

Immunological recognition of the fetus is the prerequisite of successful pregnancy. Decidualization enables the formation of embryo-competent tissue environment. The decidua is an independent organ performing endocrine and immunological function. On the other hand, the embryo itself is also an active participant of fertilization through the strictly regulated bidirectional communication between embryonic and maternal tissues. Immunological properties of fetomaternal interface dynamically change and pregnancy can be characterized by immunological stages. Chronology of pregnancy may be represented by the three phases “immune clock”: the implantation period is associated with the previously unimaginable inflammatory milieu, which is replaced by the anti-inflammatory environment essential to fetal growth, and followed by a second inflammatory state, which helps in labor. Adaptation to pregnancy requires great flexibility of the immune system in order to simultaneously achieve tolerance to paternal alloantigens, optimal development of the placenta and fetus, and protection against infections/xenobiotics. All this can only be achieved if a special and closely cooperating immune milieu develops at the fetal-maternal interface, where the cellular and soluble components of natural and adaptive immunity are attuned to the hormonal environment, cooperate with the microbiome and respond appropriately to the immunomodulatory effects of the trophoblasts. Characterization of the maternal immune system during pregnancy is important to understand how we can diagnose or treat immune dysregulation associated pregnancy complications, including infertility, implantation failure or pregnancy complications.

Keywords: pregnancy, alloantigen, immune tolerance, trophoblast

Pállinger É, Nagy B, Király A, Fülöp V. [Immune cell functionality during pregnancy]. Orv Hetil. 2023; 164(51): 2006–2015.

(Beérkezett: 2023. szeptember 26.; elfogadva: 2023. október 12.)

Rövidítések

APC = (antigen-presenting cell) antigénbemutató sejt; ARG1 = argináz; Breg = regulatorikus B-sejt; CCL = CC-típusú kemokinligand; CD = (cluster of differentiation) differenciációs klaszter; COX2 = ciklooxygenáz-2; CTLA = (cytotoxic T-lymphocyte antigen) citotoxikus T-lymphocyt-antigén; CXCL = CXC-típusú kemokinligand; DC-SIGN = (dendritic cell-specific ICAM-3-grabbing non-integrin) dendritikussejt-specifikus ICAM3-kötő nem integrin; FoxP3 = forkhead box P3; GM-CSF = (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) granulocyt-makrofág kolónia stimuláló faktor; hCG = (human chorionic gonadotropin) humán koriongonadotropin; HGF = (hepatocyt growth factor) hepatocytanövekedési faktor; HLA = humán leukocyt-antigén; ICAM1 = (intercellular adhesion molecule 1) intercelluláris sejtadhéziós molekula-1; IDO = indoleamin-2,3-dioxigenáz; IFN γ = interferon-gamma; IL = interleukin; ILC = (innate lymphoid cell) természetes lymphoid sejt; ILT = (immunoglobulin-like transcript) immunoglobulin-szerű transzkript; KIR = (killer-cell immunoglobulin-like receptor) ölü immunoglobulinszerű receptor; LGL = (large granular lymphocyte) nagy szemcsés lymphocyt; LH = luteinizáló hormon; LTi = (lymphoid tissue inducer) lymphoid szöveti induktor; MHC = (major histocompatibility complex) fő hisztokompatibilitási komplex; MMP = mátrixmetalloproteináz; MT1-MMP = 1-es típusú membrán MMP; NF κ B = nukleárisfaktor-kappa-B; nIT = neutrophil indukálta T-sejt; NK = (natural killer) természetes ölsejt; OGN = oszteoglicin; OPN = oszteopontin; PDL1 = (programmed death ligand 1) programozott sejthalál ligand-1; PGE2 = prosztoglandin E2; PTN = pleiotrofin; pTreg = perifériás szövetekben *de novo* differenciálódó regulatorikus T-sejt; ROS = (reactive oxygen species) reaktívoxigén-származék; SASP = (senescence-associated secretory phenotype) sejtöregedéssel összefüggő szekréciós fenotípus; TGF β = (transforming growth factor beta) transzformáló növekedési faktor-béta; Th = (helper T cell) segítő T-sejt; TNF α = tumornekrózisfaktor-alfa; TSLP = thymus stromalis lymphopoetin; tTreg = thymusban differenciálódó regulatorikus T-sejt; uNK-sejt = uterinalis természetes ölsejt; VEGF = (vascular endothelial growth factor) vasculáris endothelialis növekedési faktor

A magzat szemiallograftként történő felismerése és az ennek hatására kialakuló tolerancia teremti meg a sikeres terhesség immunológiai feltételeit. A beágyazódás utáni deciduában mind a veleszületett immunrendszer (NK-sejtek, makrofágok, dendritikus sejtek, neutrophil granulocyták, hízósejtek, természetes lymphoid sejtek), mind az adaptív immunrendszer (T- és B-lymphocyt-alcsoportok, köztük szabályozó sejtek: Treg, Breg) sejtjei jelen vannak. A decidua sejtjes összetétele és a szabályozó mediátorok, citokinek/kemokinek expressziója arra utal, hogy a terhesség immunológiai szempontból dinamikusan változik, és különböző immunológiai stádiumokkal jellemezhető.

Az első stádium az implantáció és placentáció. Sejtbiológiai szempontból megközelítve a beágyazódás a méhnyálkahártya lokális struktúrájának megbomlásával (szöveti sérüléssel), és az azt követő regenerációval jellemezhető. Immunológiai szempontból ez proinflammá-

torikus citokinekkal (IL6, IL8, IL15, GM-CSF, IFN γ , TNF α) és kemokinekkal (CXCL1, CCL4) járó gyulladás, amely elősegíti az immunsejtek deciduába történő vándorlását és a speciális immunmilió kialakulását, másrészt meghatározza az uterus-epithelsejtek adhézíós molekula-expresszióját, ami nélkülözhetetlen a blastocysta megtelepedéséhez.

A második stádium a magzati növekedés fázisa. A beágyazódást követő időszakban a kezdeti proinflammátorikus környezet lecsendesedik, helyét az antiinflammátorikus Th2-túlsúly váltja fel. A gyulladással, főként Th1-típusú immunválasz fennmaradása, illetve mindazon fertőzőes folyamatok és kórállapotok (például endometriosis, mikrobiom-dysbiosis, fogínybetegségek stb.), amelyek az immunválaszt a gyulladás irányába tolják el, a terhesség megszakadásához, vetéléshez vagy koraszüléshez vezethetnek [1].

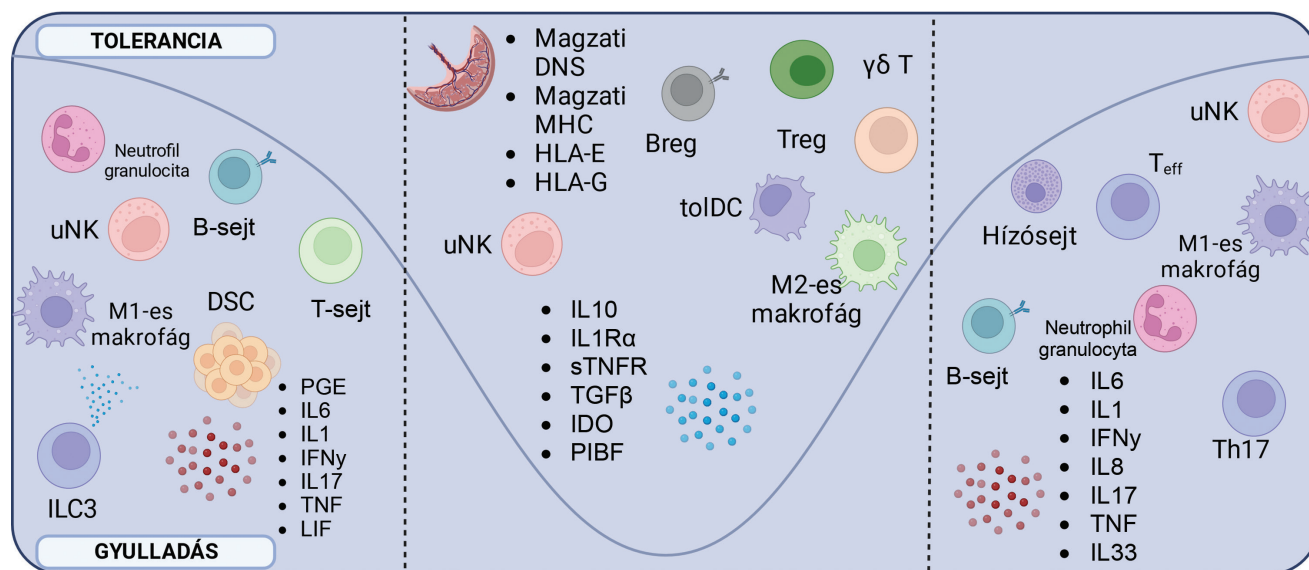
Az utolsó periódusban zajlanak azok az immunológiai folyamatok, amelyek előkészítik a szülést. Ekkor a magzati növekedés befejeződése a Th2-túlsúlyú immunválasz Th1-irányú eltolódásához, újfent gyulladással környezet kialakulásához és a szülés megindulásához vezet. Ennek hátterében a gyulladással citokinek (TNF α , IL1 β , IL8 és IL6) szabályozása alatt álló NF κ B-út vonal aktivációja áll. Az NF κ B a prosztoglandin-szintézis (az indukálható COX2 promóter régiója NF κ B-kötőhellyel rendelkezik) [2] és a mátrixmetalloproteinázok (MMP1, MMP2, MMP3, MMP9) aktivitásának szabályozásán keresztül járul hozzá a szülés szabályozásához. Az extracelluláris mátrix kiterjedt átalakulása, az MMP-enzimek hatására kialakuló programozott collagenolysis szükséges a szülés lezajlásához, beleértve az amnion felszakadását, a méhnyak érését és a méhlepény leválását (1. ábra) [3].

Immunsejtek a fetomaternalis felszínen

Az immunsejtek megoszlása és mennyiségük az endometriumban ciklusfüggő változást mutat. A korai follicularis fázistól a korai szekréciós fázisig az endometrialis fehérvérsejtek aránya alacsony, a szekréciós fázisban azonban megközelítőleg ötszörösére nő [4], és közvetlenül a méhnyálkahártya leválása előtt, a késői szekréciós fázisban kulminál [5]. Hasonlóan, a decidua és a placenta immunsejt-összetétele sem permanens. A magzati faktorok, a hormonális és a kemokin/citokin milió határozza meg az immunsejtek toborzását és lokális proliferációját, valamint funkcionális aktivitását. A jelen közleményben ízelítőt kívánunk adni a placentaris immunsejtek működéséből.

Természetes lymphoid sejtek

A természetes lymphoid sejtek (ILC-k) a veleszületett immunrendszer sejtjes összetevői, melyek a közös lymphoid progenitorokból alakulnak ki. Alapvető szerepet játszanak a szöveti homeosztázis fenntartásában, a fertő-



1. ábra A terhesség immunológiai stádiumai. Az implantáció stádiuma lokális akut gyulladással jellemezhető. A gyulladást szabályozzák az immunsejtek deciduába történő vándorlását és az immunsejtek funkcionális aktivitását (Th1-, M1-, M Φ -túlsúly). A második stádium a magzati növekedés fázisa, amely antiinflammatorikus immunológiai környezetet jelent (Treg- és Breg-sejtek, tolerogen dendritikus sejtek, M2-makrofágok). A szülés megindulását megelőző harmadik szakaszban újra a gyulladást szabályozzák az egyensúly (Th1, Th17, neutrophil infiltráció, hízósejt-akkumuláció)

Breg = regulatorikus B-sejt; DNS = deoxiribonukleinsav; DSC = decidualis stromasejt; HLA = humán leukocitaantigén; IDO = indoleamin-2,3-dioxigenáz; IFN γ = interferon-gamma; IL = interleukin; ILC = természetes lymphoid sejt; LIF = leukaemiagátló faktor; MHC = fő hisztokompatibilitási komplex; PGE = prosztaglandin E; PIBF = progeszteron indukálta blokkolófaktor; TGF β = transzformáló növekedési faktor-béta; Th = segítő T-sejt; TNF = tumornekrózis-faktor; Treg = regulatorikus T-sejt; uNK-sejt = uterinalis természetes ölüsejt

zések elleni védekezésben, a gyulladás fiziológias keretek között tartásában és a szöveti regenerációs folyamatokban [6]. Citokintermelésük és transzkripciósfaktor-expressziójuk alapján citotoxikus és segítő (helper) csoportokba, ezen belül pedig öt alpopulációba sorolhatók: NK-sejtek, ILC1-, ILC2-, ILC3-sejtek és lymphoid szöveti induktorok (LTi) [7]. Valamennyi alcsoport jelenléte kimutatható a deciduában, mennyiségük azonban eltérő, és a gestációs idő függvényében változik. A decidualis ILC-k egyedi fenotípussal és funkcionális aktivitással jellemezhetők, ez megkülönbözteti őket a más szövetekben fellelhető ILC-ktől [8]. Működésüket a lokális szöveti környezettel kialakított kölcsönhatások, a decidualis stromasejtekkel, az anyai immunsejtekkel, illetve a magzati extravillosus trophoblastokkal történő interakciók szabályozzák. A terhesség során a fent leírt funkciókon kívül szerepet játszanak az extravillosus trophoblast invázió szabályozásában, és ennek révén a spirális artériák fejlődésében is [9]. A decidualis lymphoid sejtek mennyisége és funkcionális aktivitása összefüggést mutat egyes terhességi szövődményekkel, például emelkedett ILC2- és ILC3-arány igazolható spontán koraszülésben (1. táblázat) [10].

uNK-sejtek

Az uterinalis NK-sejtek (uNK-sejtek) a legfontosabb immunsejtek a méhnyálkahártyában. Mennyiségük a ciklustól függően változik: az implantációs ablak idején az

endometriumban található fehérvérsejtek megközelítőleg 30%-át, a beágyazódást követően a decida teljes leukocytapopulációjának 70–80%-át teszik ki. Az uNK-sejtek mind fenotípusukban, mind működésükben különböznek a keringésben kimutatható NK-sejtektől: CD56^{bright+}/CD16^{neg} immunfenotípussal és alacsony citotoxikus aktivitással jellemezhetők. Eredetük mind a mai napig nem teljesen tisztázott: 1) kivándorolhatnak a keringésből, 2) differenciálódhatnak a keringésből származó CD56^{dim+}/CD16⁺ sejtekből, 3) létrejöhetnek az endometrium haematopoeticus őssejtjeiből, és 4) kialakulhatnak a méhnyálkahártya éretlen NK-sejt-előalakjaiból is. Mindegyik teória alátámasztható kísérletes bizonyítékokkal, de a legvalószínűbb, hogy valamennyi útvonal szerepet játszik az uNK-populáció kialakításában [11]. Az uNK-sejtek működése nélkül nincs sikeres beágyazódás, mert a trophoblastsejtekkel kialakított kölcsönhatásaik teremtik meg azt a proinflammatorikus/proangiogén környezetet, amely nélkülözhetetlen a blastocysta megtapadásához és az implantációhoz [12]. Ugyanakkor komplex hatással vannak a decidualis vascularisatióra is. Közvetlen kapcsolatban vannak a vascularis simaizomsejtekkel, az endothelsejtekkel és a pericytákkal is. Az uNK-sejtek által termelt mediátorok (MMP-k, angiopoetin-1 és -2), a vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF) és az IFN γ hozzájárulnak a sejt-sejt és a sejt-extracelluláris mátrix interakciók szabályozásához és a spirálisartéria-átrendeződéshez. Hatással vannak az anyai immuntolerancia kialakulására is: részt vesznek a

1. táblázat | A természetes lymphoid sejtek (ILC-k) osztályozása és jellemzői

| | ILC1 | ILC2 | ILC3 | LTi |
|-----------------------------|---|---|---|--|
| Fenotípus | Lin ⁻ /CD56 ⁺ /CD94 ⁻ / CD127 ⁻ /CD117 ⁻ /CD103 ⁺ / Tbet ⁺ /Eomes ⁺ Lin ⁻ /CD56 ⁻ /CD127 ⁻ / CD117 ⁻ /Tbet ⁺ /Eomes ⁻ | Lin ⁻ /CD161 ⁺ /CRTH2 ⁺ | Lin ⁻ /CD56 ⁻ /CD127 ⁺ / RORγt ⁺ | Lin ⁻ /CD56 ⁻ /CD127 ⁺ / CD117 ⁺ /RORγt ⁺ |
| Gyakoriság | A legritkább az ILC-k közül | Mennyisége a gestációs időtől függ: a legmagasabb a koncentrációja a 3. trimeszterben | Az 1. trimesztertől kezdődően detektálható | Az 1. trimesztertől kezdődően detektálható |
| Citokintermelés | IFNγ | IL13, IL22, IL5 | GM-CSF, IL8, IL22, IFNγ, IL13, IL17A, IL22 | IL17A, TNFα |
| Funkció | A kora terhességben a proinflammatorikus környezet kialakítása és fenntartása | Az eosinophil homeosztázis szabályozása és ennek révén az endometrium átalakulásának és regenerációjának szabályozása | Neutrophil toborzás/aktiválás Neoangiogenezis (spirális artériák kialakulása) Szöveti átépülés és placen-táció Kora terhességben a proinflammatorikus környezet kialakítása Tolerogen állapot kiváltása | Implantáció elősegítése a stromasejtek ICAM1- és VCAM1-expressziójának indukciója révén Immunsejtek toborzása, a terhességre specifikus immunmilő kialakítása (lymphoid szövet indukciója) a decíduában |
| Változás kóros állapotokban | Nem ismert | Terminusban és spontán koraszülés esetén megnő a mennyisége | Spontán koraszülés esetén megnő a mennyisége | Nem ismert |

CD = differenciációs klaszter; GM-CSF = granulocytá-makrofág kolónia stimuláló faktor; ICAM1 = intercelluláris sejtadhéziós molekula-1; IF = interferon; IFNγ = interferon-gamma; IL = interleukin; LTi = lymphoid szöveti induktor; TNFα = tumornekrozisfaktor-alfa; VCAM1 = vascularis sejtadhéziós molekula-1

decidualis CD14⁺ myeloid sejtek működésének szabályozásában és a Treg-sejtek lokális indukciójában. Az uNK-sejtek és a lokális mikrokörnyezet között kialakuló kölcsönhatások kétirányúak, amint ezt igen jól példázza a decidualis stromasejt–uNK-sejt interakció. A decidualis stromasejtek a PGE2- és indoleamin-2,3-dioxigenáz (IDO)-szekréciójuk révén gátolni tudják az IL15 indukálta, aktivált NK-sejtek proliferációját és citotoxikus aktivitását, másfelől a decidualis stromasejtek IDO-termeléséhez elengedhetetlen az uNK-sejtek által kibocsátott IFNγ [13].

Az anyai immunrendszer terhességi adaptációja szempontjából kritikus jelentőségű az extravillosus trophoblast–uNK-sejt interakció. Az extravillosus trophoblastok szokatlan, a szervezet más területeire nem jellemző MHC-mintázattal jellemezhetők: a klasszikus MHCIA-molekulák közül csak a HLA-C-t, a nem klasszikus MHCIB-molekulák közül pedig a HLA-E-t és a HLA-G-t jelenítik meg. A klasszikus MHC-molekulák hiánya normálesetben az NK-sejtek aktiválódását okozná, ezt azonban megakadályozza az uNK-sejtek egyedi receptorkészlete. Az uNK-sejtek felszínén jelen lévő 'killer' immunglobulinszerű receptorok (KIR) – a CD94/NKG2A és az ILT2 – ugyanis éppen ezekhez a nem klasszikus MHC-molekulákhoz képesek kapcsolódni.

Az uNK-sejtek nagy mennyiségben expresszálják a HLA-E kötésre alkalmas NKG2A (CD94)-gátló recep-

tort. Habár ugyanezen sejtek felszínén jelen vannak a stimuláló NKG2C-receptorok is, a ligandkötés-vizsgálatok szerint a HLA-E affinitása nagyobb a gátló NKG2A-receptorokhoz, így a HLA-E-bekötődés az uNK-sejtek gátlását okozza. *In vitro* vizsgálatok szerint a HLA-E-receptor-interakció csak akkor vált ki válaszreakciót (az NK-sejtek citotoxikus aktivitásának downregulációját), ha egyidejű HLA-G-expresszió is jelen van, ami további, nagyon érzékeny szabályozási útvonalat jelent.

A HLA-G az NK-sejtek több receptorához is képes kötődni, köztük a KIR2DL4-hez és az ILT2-höz. A HLA-G–KIR2DL4-kötődés az NFκB–Akt-útvonalon keresztül a sejtöregedéssel összefüggő (senescence-associated secretory phenotype – SASP) proangiogén és proinflammatorikus citokinek és kemokinek – köztük az IL6, IL1β, IL8, IFNγ, IL23, MIP1α és MIP3α – szekrécióját indukálja [14]. Ez elősegíti a placen-tációhoz szükséges angiogenezist [15] és a beágyazódáshoz elengedhetetlen gyulladáshoz vezető környezet kialakulását. Másrészt a HLA-G–ILT2-kapcsolódás a PI3K–AKT-szignálút-vonal aktivációján keresztül a PBX1 transzkripció faktor expressziójához, illetve a pleiotrofin (PTN), az oszteoglicin (OGN) és az oszteopontin (OPN) növekedési faktorok szekréciójához vezet, ami nélkülözhetetlen a korai magzati növekedésben [16, 17].

Az NK-sejtek a HLA-C nehéz lánc 80-as pozíciójában található aminosavak alapján elkülönülő HLA-C-allo-típusokat (HLA-C1: aszparagin; HLA-C2: lizin) specifi-

kusan ismerik fel. A HLA-C1 a KIR2DL2 és KIR2DL3 receptorokhoz, míg a HLA-C2 a KIR2DL1 és KIR2DS1 receptorokhoz képes kötődni. Mivel a KIR-receptorok és a HLA-C-molekulák is polimorfak, a KIR–HLA-C interakció egyénenként változik. Az anyai uNK-sejtek egyedi KIR-mintázata és a magzati extravillószus trophoblast egyedi HLA-C-expressziója fontos regulátora a terhességnek, sőt előre jelezhet bizonyos terhességi komplikációkat: például az aktiváló KIR-receptorokat kisebb mértékben expresszáló egyéneknél, amennyiben a magzati sejtek HLA-C2-allelotípust hordoznak, fokozott a praeclampsia kockázata (2. ábra) [18].

Monocyták

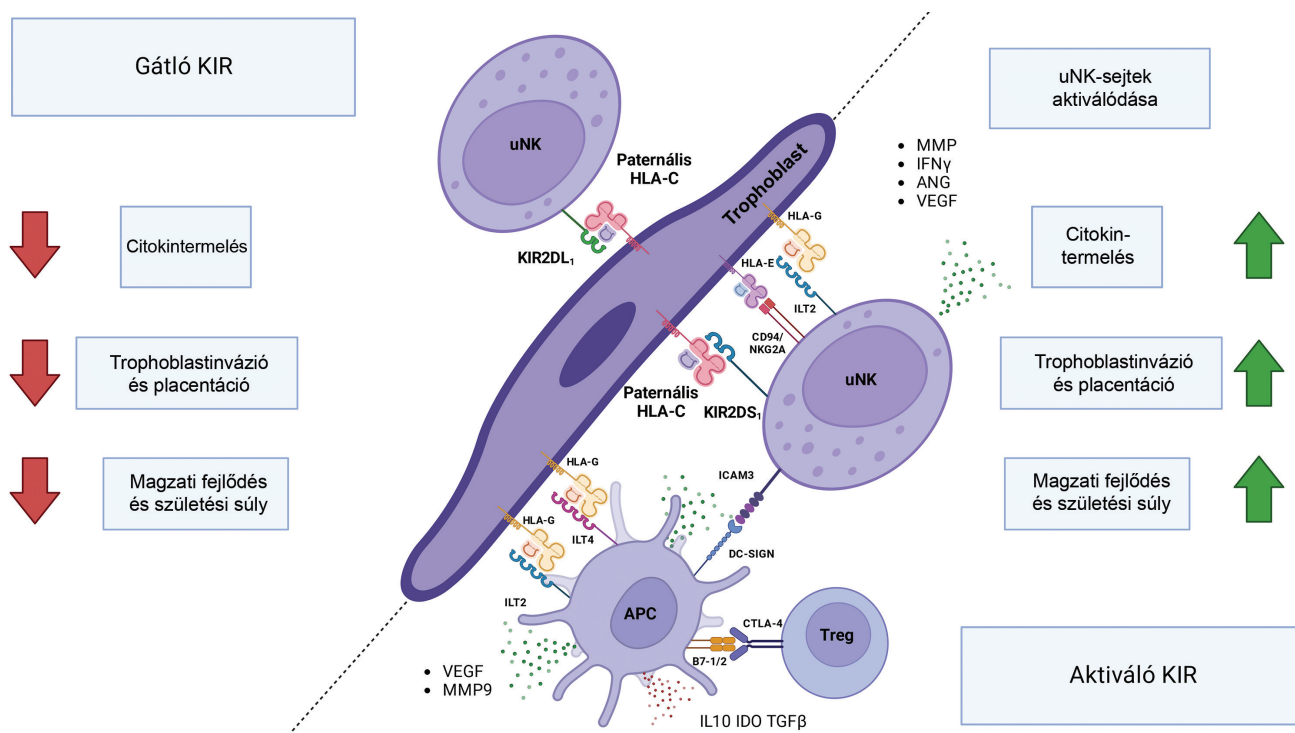
A keringő monocyták immunfenotípusuk és funkcionális aktivitásuk alapján három csoportba sorolhatók: 1) klasszikus monocyták (CD14^{high+}/CD16⁻), 2) nem klasszikus monocyták (CD14^{low+}/CD16^{high+}) és 3) intermedier monocyták (CD14^{high+}/CD16^{+/-}). A klasszikus monocyták kifejezett fagocytafunkcióval rendelkeznek, a nem klasszikus monocyták pedig főként gyulladásos mediátorokat termelnek, míg a köztes monocyták mindkét alcsoportra jellemző tulajdonságokkal bírnak, azaz pro-

inflammatorikus mediátorokat is kibocsátanak, és fagocitálóképességük is van [19]. Tekintettel arra, hogy a monocyták professzionális antigénbemutató sejtek, szerepük van az adaptív immunválasz szabályozásában is.

A keringő monocyta-alcsoportok aránya megváltozik terhességben: a klasszikus fenotípusú sejtek száma csökken, míg a köztes monocyták száma emelkedik. Fontos kiemelni, hogy a „monocytamintázat” és a monocyták funkcionális aktivitása a terhesség fázisától függően változik. Habár az intermedier sejtek arányának emelkedése proinflammatorikus állapot fennállását eredményezi, ez szigorúan szabályozott. Ismert azonban, hogy a szülés megindulása előtt a keringésből monocyták vándorolnak a méhnyakba, a myometriumba és a decíduába, ahol gyulladásos citokinek termelésével részt vesznek a szülés megindításában.

Makrofágok

A makrofágok a korai decídua második legelterjedtebb sejtpopulációjaként megközelítőleg az immunsejtek 20%-át teszik ki [20]. Funkcionális és morfológiai szempontból egyaránt heterogének, és nagy plaszticitást mutatnak. A makrofágok két fő alcsoportja a proinflamma-



2. ábra

A trophoblastok szerepe az anyai immunrendszer adaptációjában. Az apai alloantigéneket expresszáló trophoblastsejtek egyedi MHC-mintázatok révén meghatározzák az uNK-sejtek működését, de részt vesznek a vascularis remodellingben (spirális artériák képződése) és a toleráns mikroenvironment kialakulásában (tolerogen dendritikus sejtek, Treg-indukció). Az uNK–trophoblast interakció finom egyensúlya befolyásolja a terhesség kimenetelét és a terhességi szövődmények kialakulását

ANG = angiopoetin; APC = antigénbemutató sejt; CD = differenciációs klaszter; CTLA-4 = citotoxikus T-lymphocyt-antigén; DC-SIGN = dendritikussejt-specifikus ICAM3-kötő nem integrin; HLA = humán leukocyt-antigén; ICAM = intercelluláris sejtadhéziós molekula; IDO = indoleamin-2,3-dioxigenáz; IFN γ = interferon-gamma; IL = interleukin; ILT = immunoglobulinserű transzkript; KIR = élő immunoglobulinserű receptor; MHC = fő hisztokompatibilitási komplex; MMP = mátrixmetalloproteináz; TGF β = transzformáló növekedési faktor-béta; Treg = regulatorikus T-sejt; uNK = uterinalis természetes öljősejt; VEGF = vascularis endothelialis növekedési faktor

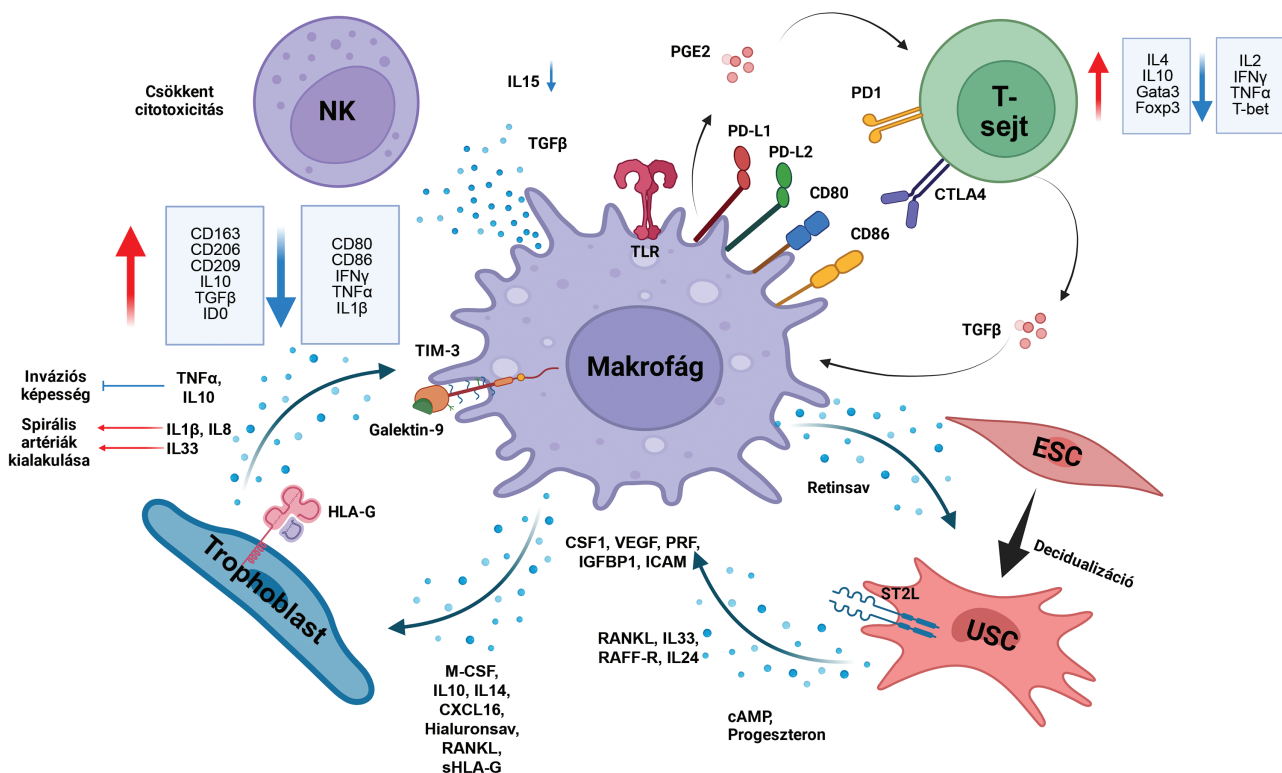
torikus M1- és az antiinflammatorikus M2-populáció. Differenciálódásukat a lokális környezeti tényezők szabályozzák: az IFN γ önmagában vagy GM-CSF és TNF α jelenlétében M1-irányú, míg az IL4 és IL13 M2-irányú polarizációt indukál. A humán deciduában *Houser és mtsai* két egyedi, a klasszikus 'M1 és M2' csoportosításhoz nem illeszkedő makrofágpopulációt is leírtak: a CD14⁺CD11c^{HI+} és a CD14⁺CD11c^{LO+} immunfenotípusú sejteket, amelyek eltérő transzkripció profiljuk ellenére *in vitro* körülmények között konstitutívan szekretálnak proinflammatorikus és antiinflammatorikus citokineket [21]. Ezen deciduaspecifikus makrofágok az intercelluláris adhéziós molekula-3 (ICAM3) expressziója alapján ICAM3- és ICAM3⁺-populációkba sorolhatók. A makrofágok polarizációjában meghatározó a lokális immunmilió, ugyanakkor a makrofágok által termelt citokinek befolyásolják a többi immunsejt működését és az anyai szövetek működését, vagyis meghatározzák a terhesség kimenetelét.

Az egysejt-transzkriptomikai vizsgálatok eredménye szerint az M1- és M2-sejtek jelenléte már az első trimeszter kezdetétől kimutatható a deciduában. A fogantatás után az ondó révén bekerülő apai antigének hatására a decidualis makrofágok aktiválódnak, gyulladásos

választ váltanak ki, ami döntő szerepet játszik a blastocysta megtapadásában és beágyazódásában [22]. A terhesség előrehaladtával e sejtek működése megváltozik, immunsuppresszív és tolerogen lesz, az M1/M2 arány az M2-sejtek felé tolódik el. Habár az IL10-termelést az M2-sejtekre tartják jellemzőnek, az egysejt-transzkriptomikai vizsgálatok szerint a decidualis M1-sejtekben nagyobb az IL10 expressziója, mint a decidualis M2-sejtekben. Mivel maga az IL10 is szerepet játszik az M2-irányú polarizációban, úgy tűnik, hogy a decidualis M1-makrofágok autoreguláció részeként elősegítik saját átalakulásukat a toleráns M2-fenotípussá [23]. Az M2-sejtek PGE₂-, IL10- ésIDO-termelésük révén immunsuppresszív hatásúak, elősegítik a méhészövetek terhességi adaptációját és az anyai immuntolerancia kialakulását és fennmaradását. Kulcsszerepük van a szöveti homeosztázis fenntartásában, a gyulladásos folyamatok szabályozásában és a szöveti regenerációban is (3. ábra).

Dendritikus sejtek

A dendritikus sejtek az immunsejtek heterogén populációját képviselik, amelyek nemcsak összekapcsolják a



3. ábra

A makrofágok szerepe a terhességi immunhomeosztázisban. A decidualis makrofágok és a placentaris immunmilió között szoros párbeszéd van. A lokális környezeti tényezők határozzák meg a nagy plaszticitással rendelkező szöveti makrofágok polarizáltságát, ugyanakkor a makrofágok által termelt mediátorok befolyásolják a többi immunsejt és az anyai szövetek működését, és meghatározzák a terhesség kimenetelét

cAMP = ciklikus adenosin-monofoszfát; CD = differenciációs klaszter; CSF = kolóniasztimuláló faktor; CTLA = citotoxikus T-lymphocita-antigén; CXCL = CXC-típusú kemokinligand; ESC = endometrium stromasejt; HLA = humán leukocyaantigén; ICAM = intercelluláris sejtadhéziós molekula; IDO = indoleamin-2,3-dioxigenáz; IFN γ = interferon-gamma; IGFBP = inzulinszerű növekedési faktort kötő fehérje; IL = interleukin; NK = természetes öljesejt; PD = programozott sejtihal; PDL = programozott sejtihal ligand; PGE = prosztoglandin E; PRL = prolaktin; TGF β = transzformáló növekedési faktor-béta; TIM3 = T-sejt immunoglobulin- és mucindomén-3; TLR = toll-szerű receptor; TNF α = tumornekrózisfaktor-alfa; USC = uterus stromasejt

veleszületett és az adaptív immunitást, de részt vesznek az immuntolerancia kialakításában és fenntartásában is. Fenotípusuk, morfológiájuk és funkciójuk függ a szöveti lokalizációtól, az érési állapottól és az ontogenitástól is. Nagy plaszticitással rendelkeznek, a lokális mikrokozonyzetüknek megfelelően képesek polarizálódni és modulálni az adaptív immunválaszt. A nyirokerek közelében elhelyezkedő érett dendritikus sejtek hatékony antigénbemutató sejtek, amelyek fertőzések során elengedhetetlenek az adaptív immunválasz kifejlődéséhez, a T-lymphocytákat Th1-iránybapolarizálják, és proinflammatorikus mikrokozonyzetet teremtenek. Ezzel szemben az éretlen dendritikus sejtek, habár igen hatékonyak az antigénfelvételben és -prezentációban, alacsony MHC-molekula- és kostimulációs molekula-expressziójuk miatt a perifériás tolerancia kialakulását segítik elő [24]. A deciduában a nyirokerek közelében érett (CD83⁺), míg a spirális artériák közelében éretlen (CD83⁻) dendritikus sejtek mutathatók ki [25]. Az éretlen dendritikus sejtek köré gyakran uNK-sejtek csoportosulnak, mivel magas szinten expresszálják a DC-SIGN C-típusú ICAM3-kötő lektint. Az uNK-sejtek kapcsolódása a dendritikus sejtekhez megakadályozza a DC-T-lymphocytá interakciót, és ezáltal gátolja az effektor T-sejtek aktiválódását. Ráadásul az LGL (NK)-sejtek által termelt citokinek (GM-CSF, IL10) gátolják a dendritikus sejtek érését, és segítik a Treg-irányú polarizációt, vagyis az immuntolerancia kialakulását [26].

Neutrophil granulocyták

A neutrophilek a veleszületett immunsejtek heterogén, nagy plaszticitással rendelkező csoportját alkotják, amelyek fagocytaképességük, antimikrobiális molekula-termelésük és extracelluláris csapda-képzésük révén az immunrendszer elsődleges védelmi vonalához tartoznak. Ugyanakkor számos citokint és kemokint termelnek, amivel a lokális immunsejtek szabályozásában is részt vesznek [27].

A neutrophilek jelenléte a méhnyálkahártyában a menstruációs ciklus függvényében változik, a legnagyobb koncentrációt a menstruáció előtt és a regenerációs fázisban érik el. Heterogén populációt alkotnak: az elasztázpozitivitást mutató csoportok mellett jelen vannak MMP9-et, aktivin- β A-t és MT1-MMP-t (1-es típusú membrán MMP) expresszáló sejtek, sőt intraepithelialisan IFN γ -t termelő neutrophilek is. Ennek megfelelően antimikrobiális feladatuk mellett szerepet játszanak az extracelluláris mátrix lebontásában és a lokális immunsejtek (például makrofágok) differenciálódásának és aktivációjának szabályozásában.

A neutrophilek változó mennyiségben és változó funkcionális aktivitással, de jelen vannak a deciduában a terhesség teljes időtartamában. A méhnyálkahártyába történő vándorlásukat az endometrium hámsejtjei és a lokális myeloid sejtek által termelt GM-CSF és IL8 szabályozza. A decidualis neutrophilek MMP9-, ROS- és HGF-ter-

melésük révén kulcsszerepet játszanak a szöveti átépülésben, a sikeres placentációban és az implantációban [28]. Az átalakuló spirális artériák közelében speciális, VEGF-A-t, ARG1-et (argináz) és CCL2-t (monocytá kemoattraktáns fehérje-1) termelő proangiogén fenotípusú neutrophilek jelenléte detektálható, amelyek részt vesznek a spirális artériák képződésének szabályozásában [29]. A terhességre jellemző hormonális milió lokálisan tolerogen, FOXO1- és annexin-A1-expressziót mutató neutrophil polarizációt okoz, amely meghatározza a T-sejtek differenciálódását, és elősegíti a neutrophil indukálta T-sejtek (niT = fetalis antigénspecifikus regulatorikus T-sejtek) kialakulását [30]. A niT-sejtek IL10-et, IL17-et, IL2-t, IL15-öt és VEGF-et termelnek, így szintén részt vesznek a terhességi immuntolerancia kialakulásában és az angiogenezisben is [31]. Habár a veleszületett myeloid sejtek aránya megnő a myometriumban és a deciduában a szülés előtt, a neutrophilek szerepe a fiziológias szülés megindulásában még nem bizonyított. Az a tény azonban, hogy a neutrophilek aránya megnő a méhnyak szöveteiben spontán hüvelyi szülés után, a szöveti regenerációban játszott szerepüket támasztja alá [32].

Eosinophil granulocyták

Az eosinophil granulocyták ciklusfüggő jelenléte kimutatható az endometriumban, szerepük a reprodukcióban azonban még kevésbé ismert. Állatkísérletes adatok szerint a menstruáció, illetve a szülés időszakában felszaporodnak, ezért feltehetően a szöveti lebomlással és regenerációval járó folyamatokban játszanak szerepet, de a kísérleti adatok szerint az eosinophilhiányos egerek vemhessége és születe fiziológias [33, 34].

Hízósejtek

Hízósejtek az endometrium basalis rétegében és a myometriumban is jelen vannak. Mediátoraik révén szabályozzák a simaizomsejtek működését, de szerepet játszanak a gyulladáshoz vezető környezet megteremtésében, ezáltal a szülés beindításában is. Az endometrium más immunsejtjeihez hasonlóan a hízósejtek is érzékenyek a lokális hormonmilióra. A progeszteron gátló hatású a hízósejtekre nézve: a felszíni kemokinreceptor-expresszió regulálása révén gátolja a kemokin indukálta migrációjukat [35] és a hisztaminszekréciót is [36]. Ezzel szemben az ösztrogén fokozza a hízósejtek degranulációját, így a myometrium kontraktilitásának növelésével előkészíti a terhes méhet a szülésre [37].

T-lymphocyták

A decidualis T-sejtek megközelítőleg 30–45%-a CD4⁺ és 45–75%-a CD8⁺ T-lymphocytá, arányuk azonban változik a terhességi időben [38]. Többségük (~60%) CD45RO⁺ effektor T-sejt, melyek több mint fele

CD27⁻/CD28⁻ immunfenotípusú, fokozott IFN γ - és IL4-termelést mutató, végdifferenciálódott effektor memóriasejt [39]. A CD4⁺ T-sejtek között Th1-, Th2-, Th17- és szabályozó T (Treg)-sejtek egyaránt jelen vannak. Évtizedek óta ismert, hogy a terhesség sikere összefügg a T-lymphocyták Th2-irányú polarizációjával. Ezt a paradigmát váltotta fel a Th1/Th2/Th17/Treg elmélet, amely szerint nemcsak a Th1/Th2 arány, hanem a Th17/Treg közti egyensúly is elengedhetetlen az anyai immuntolerancia kialakulásához [40]. A T-sejtek működésének szabályozásában elsődleges szerepe van a trophoblastoknak, amelyek: 1)IDO-termelésük révén az aktivált effektor T-sejtek apoptózisát indukálják, 2) HLA-C- és PDL1-expressziójuk révén gátolják a CD8⁺ T-sejtek citotoxicitását, 3) TSLP- (thymus stromalis lymphopoetin) termelésükkel Th2-irányú polarizáltságot okoznak, 4) TGF β -, IL10- és IL35-termelésükkel pedig elősegítik a Treg-differenciálódást [23].

Regulatorikus T (Treg)-sejtek

A Treg-sejtek FoxP3 (forkhead box P3) transzkripciósfaktort expresszáló CD4⁺ T-sejtek, amelyek kulcsfontosságúak az immuntolerancia fenntartásában. Eredetük szerint származhatnak a thymusból (tTreg), de differenciálódhatnak a perifériás szövetekben is. A CD45RA- és a FoxP3-expresszió alapján két funkcionális csoportjuk különíthető el: a CD45RA⁻/Foxp3^{high+} sejtek az effektor Treg-ek, amelyek nagyobb szuppresszori aktivitással rendelkeznek, mint a CD45RA⁺/Foxp3^{low+} naiv Treg-ek. A decidualis pTreg-ek többsége effektor fenotípusú [41]. A Treg-sejt-arány a gestációs idő függvényében változik, és a terhesség antiinflammatorikus szakaszában tetőzik. A Treg-sejtek az anyai immuntolerancia fenntartásában erős immunuszuppresszív hatásuk révén vesznek részt, amely direkt sejt-sejt interakciókon és szolúbilis mediátorokon keresztül valósul meg: 1) nagy affinitású IL2-receptor (CD25)-expressziójuk révén megkötik a lokálisan felszabaduló IL2-t, így annak relatív hiánya gátolja a T_{eff} működését. 2) CTLA4-receptorokkal kötődnek az aktiválódott APC-k CD80/CD86 molekuláihoz, így azok nem képesek aktiválni a T_{eff}-sejteket a CD28-receptoron keresztül. 3) TGF β -termelésükkel elősegítik a lokális Treg-expanziót. 4) IL10-kibocsátásuk révén gátolják a proinflammatorikus Th17-sejtek differenciálódását és aktivitását [42].

A Treg-aktivációt elsősorban az antigénexpozíció és a szteroidhormonok terhesség alatt bekövetkező dinamikus változásai befolyásolják. Az apai alloantigénnel szembeni specifikus tolerancia kialakulása már a terhesség előtt megkezdődik az ondófoládék sejtes (apai major és minor hisztokompatibilitási antigéneket expresszáló sejtek) és acelluláris (TGF β , proszttaglandinok) összetétele révén [43]. Másrészt a Treg-sejtek mennyisége, funkcionális aktivitása és lokalizációja hormonális szabályozás alatt is áll: mind az ösztrogén, mind a pro-

geszteron és a hCG elősegíti a Treg-ek expanzióját és lokális differenciálódását, de emellett a hCG még a Treg-sejtek deciduába történő migrációját is facilitálja [44–46]. A Treg-ek mennyiségi vagy funkcionális eltérései terhességi szövödményekhez, például spontán vetéléshez vezetnek.

B-lymphocyták

A B-lymphocyták a terhes és a nem terhes méhben egyaránt előfordulnak, de %-os arányuk alacsony (az összes decidualis lymphocytá kb. 1–2%-a). Ennek ellenére hiányuk vagy funkcionális zavaruk terhességi komplikációkhoz vezethet. Mivel a B-sejtek expresszálják a terhességgel összefüggő hormonok receptorait (progeszteronreceptort, ösztrogénreceptort és LH/hCG receptort), működésük hormonális szabályozás alatt áll. A terhesség fennmaradása szempontjából feladatuk kettős: 1) protektív aszimmetrikus antitesteket termelnek; és 2) citokinszekréciójuk révén hozzájárulnak a toleráns mikro-környezet fenntartásához.

A B-lymphocyták speciális alcsoportjuk képezik a deciduában is kimutatható regulatorikus B-sejteket (Breg). A Breg-sejtek LH/hCG receptort hordoznak, ezért hormonhatásra IL10-et termelnek, ami elősegíti a lokális Treg-sejtek aktiválódását és differenciálódását, hozzájárulva ezzel a toleráns mikro-környezet kialakulásához és fenntartásához [47].

Következtetés

A sikeres terhesség feltétele a finoman szabályozott együttműködés a magzati szövetek és az anya immunrendszere között. Ennek hiányában infertilitással, vetéléssel, a magzati fejlődés elmaradásával vagy éppen terhességi szövödmények kialakulásával lehet számolni. A placenta immunológiája egyedülálló, amely egyidejűleg biztosítja az apai alloantigének iránti toleráns mikro-környezetet, és nyújt védelmet a fertőzésekkel szemben. A fetoplacentaris egység immunológiai megismerése ezért számos diagnosztikus és terápiás lehetőséget rejt, amely hozzásegíthet a sikeres, szövödménymentes terhességek számának növekedéséhez.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: Az összefoglaló kézirat megírásában P. É., F. V. és K. A. vett részt. N. B. az ábrák és a táblázat elkészítésével és a referenciák összerendezésével járult hozzá a kézirat elkészítéséhez. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Fülöp V, Lakatos K, Demeter J, et al. Effect of maternal microbiom on the fetus and newborn infant. [Az anyai mikrobiom hatása a magzatra és újszülöttre.] *Orvostovábbk Szle.* 2022; 29: 55–63. [Hungarian]
- [2] Soloff MS, Cook DL Jr, Jeng YJ, et al. In situ analysis of interleukin-1-induced transcription of COX-2 and IL-8 in cultured human myometrial cells. *Endocrinology* 2004; 145: 1248–1254.
- [3] Lappas M, Permezel M, Rice GE. N-Acetyl-cysteine inhibits phospholipid metabolism, proinflammatory cytokine release, protease activity, and nuclear factor-kappaB deoxyribonucleic acid-binding activity in human fetal membranes in vitro. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 1723–1729.
- [4] Flynn L, Byrne B, Carton J, et al. Menstrual cycle dependent fluctuations in NK and T-lymphocyte subsets from non-pregnant human endometrium. *Am J Reprod Immunol.* 2000; 43: 209–217.
- [5] Fülöp V, Lakatos K, Demeter J, et al. Clinical aspects of decidualization. [A decidualizáció klinikai vonatkozásai.] *Orv Hetil.* 2022; 163: 1823–1833. [Hungarian]
- [6] Klose CS, Artis D. Innate lymphoid cells as regulators of immunity, inflammation and tissue homeostasis. *Nat Immunol.* 2016; 17: 765–774.
- [7] Zhong C, Zheng M, Zhu J. Lymphoid tissue inducer. A divergent member of the ILC family. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2018; 42: 5–12.
- [8] Vacca P, Montaldo E, Croxatto D, et al. Identification of diverse innate lymphoid cells in human decidua. *Mucosal Immunol.* 2015; 8: 254–264.
- [9] Boulouvar S, Doisne JM, Sferruzzi-Perri A, et al. The residual innate lymphoid cells in NFIL3-deficient mice support suboptimal maternal adaptations to pregnancy. *Front Immunol.* 2016; 7: 43.
- [10] Vacca P, Vitale C, Munari E, et al. Human innate lymphoid cells: their functional and cellular interactions in decidua. *Front Immunol.* 2018; 9: 1897.
- [11] Vacca P, Moretta L, Moretta A, et al. Origin, phenotype and function of human natural killer cells in pregnancy. *Trends Immunol.* 2011; 32: 517–523.
- [12] Lakatos K, Elias KM, Berkovitz Ross S, et al. The role of natural killer cells in the immune homeostasis of the maternal fetal interface. [A természetes ölüscjtek szerepe az anyai-magzati immunhomeostasis fenntartásában.] *Orv. Hetil.* 2022; 163: 734–742. [Hungarian]
- [13] Croxatto D, Vacca P, Canegallo F, et al. Stromal cells from human decidua exert a strong inhibitory effect on NK cell function and dendritic cell differentiation. *PLoS ONE* 2014; 9: e89006.
- [14] Rajagopalan S, Moyle MW, Joosten I, et al. DNA-PKcs controls an endosomal signaling pathway for a proinflammatory response by natural killer cells. *Sci Signal.* 2010; 3(110): ra14.
- [15] Rajagopalan S. HLA-G-mediated NK cell senescence promotes vascular remodeling: implications for reproduction. *Cell Mol Immunol.* 2014; 11: 460–466.
- [16] Fu B, Zhou Y, Ni X, et al. Natural killer cells promote fetal development through the secretion of growth-promoting factors. *Immunity* 2017; 47: 1100–1113.e6.
- [17] Xu X, Zhou Y, Wei H. Roles of HLA-G in the maternal-fetal immune microenvironment. *Front Immunol.* 2020; 11: 592010.
- [18] Hiby SE, Walker JJ, O’Shaughnessy KM, et al. Combinations of maternal KIR and fetal HLA-C genes influence the risk of preeclampsia and reproductive success. *J Exp Med.* 2004; 200: 957–965.
- [19] Merah-Mourah F, Cohen SO, Charron D, et al. Identification of novel human monocyte subsets and evidence for phenotypic groups defined by interindividual variations of expression of adhesion molecules. *Sci Rep.* 2020; 10: 4397.
- [20] Vento-Tormo R, Efremova M, Botting RA, et al. Single-cell reconstruction of the early maternal–fetal interface in humans. *Nature* 2018; 563: 347–353.
- [21] Houser BL, Tilburgs T, Hill J, et al. Two unique human decidua macrophage populations. *J Immunol.* 2011; 186: 2633–2642.
- [22] Ning F, Liu H, Lash GE. The role of decidual macrophages during normal and pathological pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2016; 75: 298–309.
- [23] Xu L, Li Y, Sang Y, et al. Crosstalk between trophoblasts and decidual immune cells: the cornerstone of maternal-fetal immunotolerance. *Front Immunol.* 2021; 12: 642392.
- [24] Cabeza-Cabrero M, Cardoso A, Minutti CM, et al. Dendritic cells revisited. *Annu Rev Immunol.* 2021; 39: 131–166.
- [25] Gardner L, Moffett A. Dendritic cells in the human decidua. *Biol Reprod.* 2003; 69: 1438–1446.
- [26] Ristich V, Liang S, Zhang W, et al. Tolerization of dendritic cells by HLA-G. *Eur J Immunol.* 2005; 35: 1133–1142.
- [27] Bongers SH, Chen N, van Grinsven E, et al. Kinetics of neutrophil subsets in acute, subacute, and chronic inflammation. *Front Immunol.* 2021; 12: 674079.
- [28] Bert S, Ward EJ, Nadkarni S. Neutrophils in pregnancy. New insights into innate and adaptive immune regulation. *Immunology* 2021; 164: 665–676.
- [29] Vokalova L, Balogh A, Tóth E, et al. Placental protein 13 (galectin-13) polarizes neutrophils toward an immune regulatory phenotype. *Front Immunol.* 2020; 11: 145.
- [30] Nadkarni S, Smith J, Sferruzzi-Perri AN, et al. Neutrophils induce proangiogenic T cells with a regulatory phenotype in pregnancy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; 113: E8415–E8424.
- [31] Minns D, Smith KJ, Findlay EG. Orchestration of adaptive T cell responses by neutrophil granule contents. *Mediators Inflamm.* 2019; 2019: 8968943.
- [32] Bollapragada S, Youssef R, Jordan F, et al. Term labor is associated with a core inflammatory response in human fetal membranes, myometrium, and cervix. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 200: 104.e1–e11. Erratum: *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 201: 214.
- [33] Gouon-Evans V, Pollard JW. Eotaxin is required for eosinophil homing into the stroma of the pubertal and cycling uterus. *Endocrinology* 2001; 142: 4515–4521.
- [34] Shah K, Ignacio A, McCoy KD, et al. The emerging roles of eosinophils in mucosal homeostasis. *Mucosal Immunol.* 2020; 13: 574–583.
- [35] Belot MP, Abdennebi-Najar L, Gaudin F, et al. Progesterone reduces the migration of mast cells toward the chemokine stromal cell-derived factor-1/CXCL12 with an accompanying decrease in CXCR4 receptors. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007; 292: E1410–E1417.
- [36] Vasiadi M, Kempuraj D, Boucher W, et al. Progesterone inhibits mast cell secretion. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2006; 19: 787–794.
- [37] Sciarra F, Campolo F, Franceschini E, et al. Gender-specific impact of sex hormones on the immune system. *Int J Mol Sci.* 2023; 24: 6302.
- [38] Yang F, Zheng Q, Jin L. Dynamic function and composition changes of immune cells during normal and pathological pregnancy at the maternal-fetal interface. *Front Immunol.* 2019; 10: 2317.
- [39] Powell RM, Lissauer D, Tamblyn J, et al. Decidual T cells exhibit a highly differentiated phenotype and demonstrate potential fetal specificity and a strong transcriptional response to IFN. *J Immunol.* 2017; 199: 3406–3417.
- [40] Saito S, Nakashima A, Shima T, et al. Th1/Th2/Th17 and regulatory T-cell paradigm in pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2010; 63: 601–610.
- [41] Miyara M, Yoshioka Y, Kitoh A, et al. Functional delineation and differentiation dynamics of human CD4⁺ T cells expressing the FoxP3 transcription factor. *Immunity* 2009; 30: 899–911.

- [42] Huber S, Gagliani N, Esplugues E, et al. Th17 cells express interleukin-10 receptor and are controlled by Foxp3⁺ and Foxp3⁻ regulatory CD4⁺ T cells in an interleukin-10-dependent manner. *Immunity* 2011; 34: 554–565.
- [43] Robertson SA, Guerin LR, Bromfield JJ, et al. Seminal fluid drives expansion of the CD4⁺CD25⁺ T regulatory cell pool and induces tolerance to paternal alloantigen in mice. *Biol Reprod.* 2009; 80: 1036–1045.
- [44] Prieto GA, Rosenstein Y. Oestradiol potentiates the suppressive function of human CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells by promoting their proliferation. *Immunology* 2006; 118: 58–65.
- [45] Mao G, Wang J, Kang Y, et al. Progesterone increases systemic and local uterine proportions of CD4⁺CD25⁺ Treg cells during mid-term pregnancy in mice. *Endocrinology* 2010; 151: 5477–5488.
- [46] 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: 5488–5497.
- [47] Esteve-Solé A, Luo Y, Vlaga A, et al. B regulatory cells: players in pregnancy and early life. *Int J Mol Sci.* 2018; 19: 2099.

(Pállinger Éva dr.,
Budapest, Nagyvárad tér 4., 1089
e-mail: pallinger.eva@med.semmelweis-univ.hu)

ÁLLÁSÁJÁNLAT

Vértessacska Község Önkormányzata **házi orvost keres egyes házi orvosi praxisban** (lehet pályakezdő is). Vértessacska Fejér Vármegyében található, Budapesttől 50, Székesfehérvártól 28 km-re. Ellátandó lakosság szám 1870 fő, a praxis (3 éve betöltetlen) vállalkozási vagy egészségügyi szolgálati jogviszony keretében is betölthető. Letelepedési támogatás igénybe vehető. Professzionális asszisztencia biztosított. Igényesen, frissen felújított szolgálati lakás (közös épületben a rendelővel) beköltözhető állapotban rendelkezésre áll. Három szoba, összkomfort, napelem, hőszivattyú, kondenzációs gázkazán. A rendelőt és a lakást ingyenesen adjuk használatba, a rezsiköltségeket az önkormányzat fizeti (teljes költségmentesség). A községben óvoda és általános iskola üzemel, bölcsődei ellátás 10 km távolságban elérhető.

Elérhetőségeink:

E-mail: hivatal@vertesacska.hu

Telefon: +36 22 594 040

További tájékoztatást Kovács Zoltán polgármester nyújt a +36 70 450 8779-es telefonszámon.

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)