



Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής
ΔΠΜΣ Εφαρμογές της Βιοϊατρικής
Τεχνολογίας στην Υπογονιμότητα –
Ανδρικός και Γυναικείος Παράγοντας

Ανοσολογία της Αναπαραγωγής

Σωτήριος Φόρτης

Μεταδιδακτορικός Ερευνητής

Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

Ανοσολογία

- Η ανοσολογία αναφέρεται στη μελέτη των φυσιολογικών αμυντικών μηχανισμών μέσω των οποίων ο οργανισμός («ο ξενιστής») καταστρέφει ή εξουδετερώνει τα ξένα σώματα που εισβάλλουν στο σώμα είτε πρόκειται για ζώσα είτε για μη ζώσα ύλη.
- Ανοσιακή απάντηση / Immune response : είναι η συλλογική και συντονισμένη απάντηση του οργανισμού στην εισαγωγή ξένων ουσιών που επιτυγχάνεται μέσω των κυττάρων και των μορίων του ανοσοποιητικού συστήματος
- Διακρίνοντας το «ίδιον» από το «μη ίδιον», οι αμυντικοί μηχανισμοί:
 1. (προστατεύουν από μικροοργανισμούς, δηλαδή μικρόβια (ιούς, βακτήρια, μύκητες και παράσιτα),
 2. απομονώνουν ή απομακρύνουν μη μικροβιακής Φύσης ξένα σώματα και
 3. καταστρέφουν καρκινικά κύτταρα που γεννώνται στο σώμα, λειτουργία η οποία είναι γνωστή και ως ανο- σολογική επιτήρηση.

Ανοσολογικοί μηχανισμοί

- Οι ανοσολογικοί μηχανισμοί άμυνας ή ανοσία μπορούν να διαιρεθούν σε δύο κατηγορίες:
 - Μη ειδικούς και (φυσική άμυνα)
 - Προστατεύουν απέναντι στις ξένες ουσίες ή κύτταρα που εισβάλουν στον οργανισμό χωρίς να αναγνωρίσουν την ειδική τους ταυτότητα. Μη μοναδικοί μηχανισμοί.
 - Ειδικούς μηχανισμούς άμυνας (επίκτητη ανοσία) Εξαρτώνται από την ειδική αναγνώριση, από τα λεμφοκύτταρα, της ουσίας ή του κυττάρου εναντίον του οποίου θα οργανωθεί η επίθεση του ανοσοποιητικού συστήματος.
 - Η επίθεση είναι μοναδική και απαυθύνεται στη συγκεκριμένη ουσία ή κύτταρο.



Φυσική Vs Επίκτητη ανοσία

ΦΥΣΙΚΗ ΑΝΟΣΙΑ

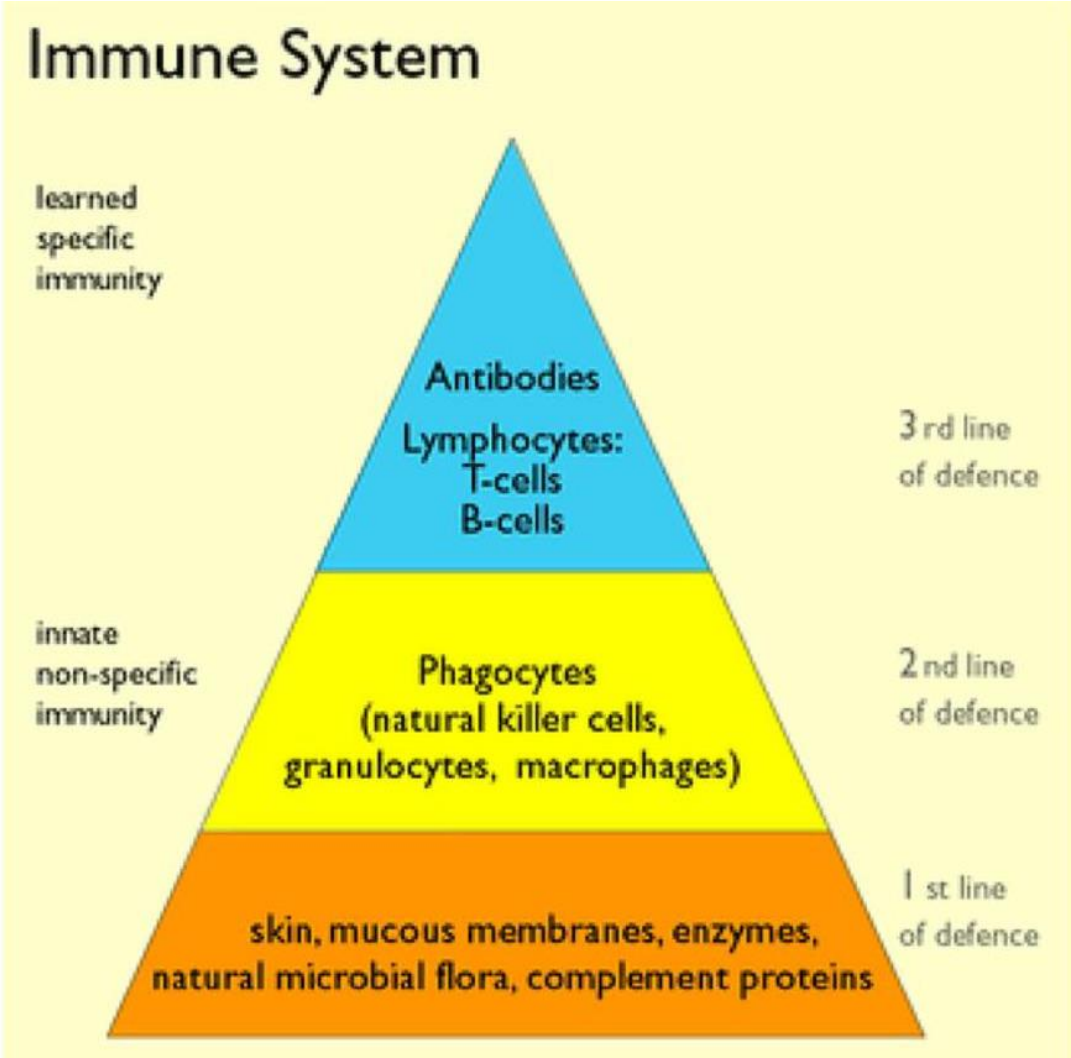
- Σε όλους τους ζωντανούς οργανισμούς
 - Εγγενής (φυσική) ή επαγόμενη
 - Γρήγορη (απάντηση οξείας φάσης)
 - Κυτταρική
 - φαγοκύτταρα, NK κύτταρα, μακροφάγα, πολυμορφοπύρρηνα
 - Χυμική
 - C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, λεκτίνες, σύστημα συμπληρώματος, αντι-μικροβιακά πεπτίδια
- Μη ειδική: αναγνώριση μέσω μοτίβων (pattern recognition) προϋπάρχοντα μοτίβα ή δομές κοινές για πολλά μικροβιακά παθογόνα, που δεν υπάρχουν στο ξενιστή

ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΑΝΟΣΙΑ

- Μόνο στα σπονδυλόζωα
- Επίκτητη ανοσία
- Κυτταρική
 - T λεμφοκύτταρα (κυτταρομεσολαβητική)
- Χυμική
 - B λεμφοκύτταρα και αντισώματα
- Επάγεται μετά από αντιγονικό ερέθισμα
- Ειδική αναγνώριση του παθογόνου
 - (η ειδικότητα βασίζεται σε γενετικούς χαρακτήρες)
- Ανοσολογική μνήμη

ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΑΝΟΣΙΑ
ΕΙΔΙΚΗ

ΦΥΣΙΚΗ ΑΝΟΣΙΑ
ΜΗ ΕΙΔΙΚΗ

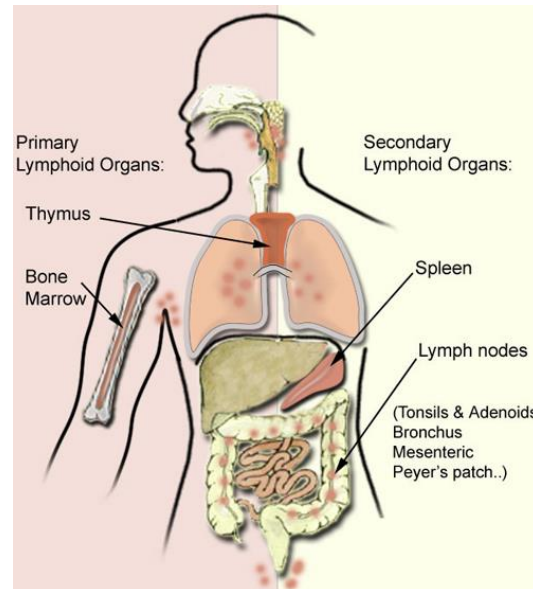


Λεμφικά όργανα

ΠΡΩΤΟΓΕΝΗ ΛΕΜΦΙΚΑ ΟΡΓΑΝΑ

Παράγουν τα κύτταρα του ανοσοποιητικού

- Μυελός των οστών
- Θύμος



ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗ ΛΕΜΦΙΚΑ ΟΡΓΑΝΑ

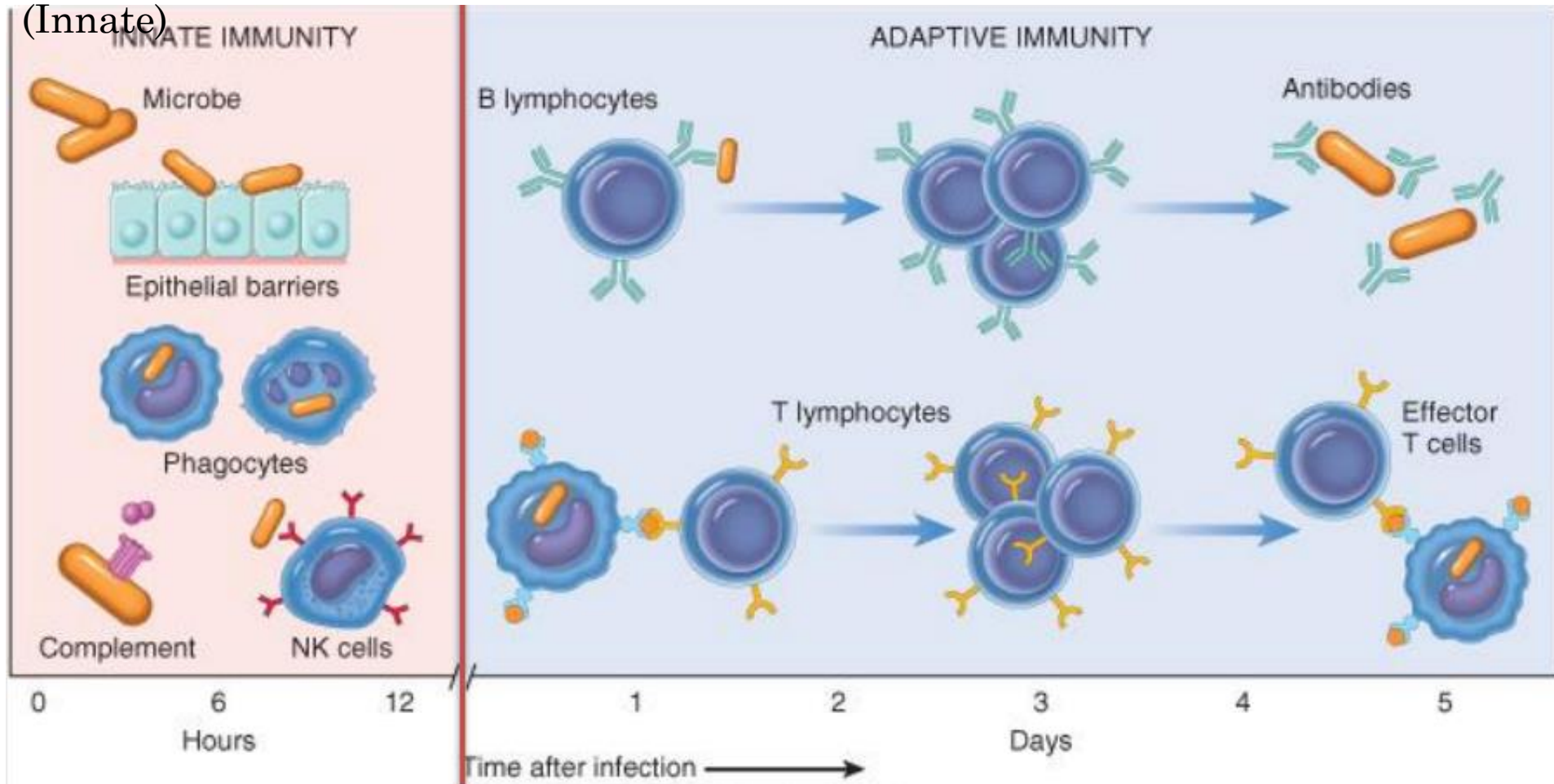
Περιοχές του σώματος όπου λαμβάνει χώρα ανοσολογική απόκριση

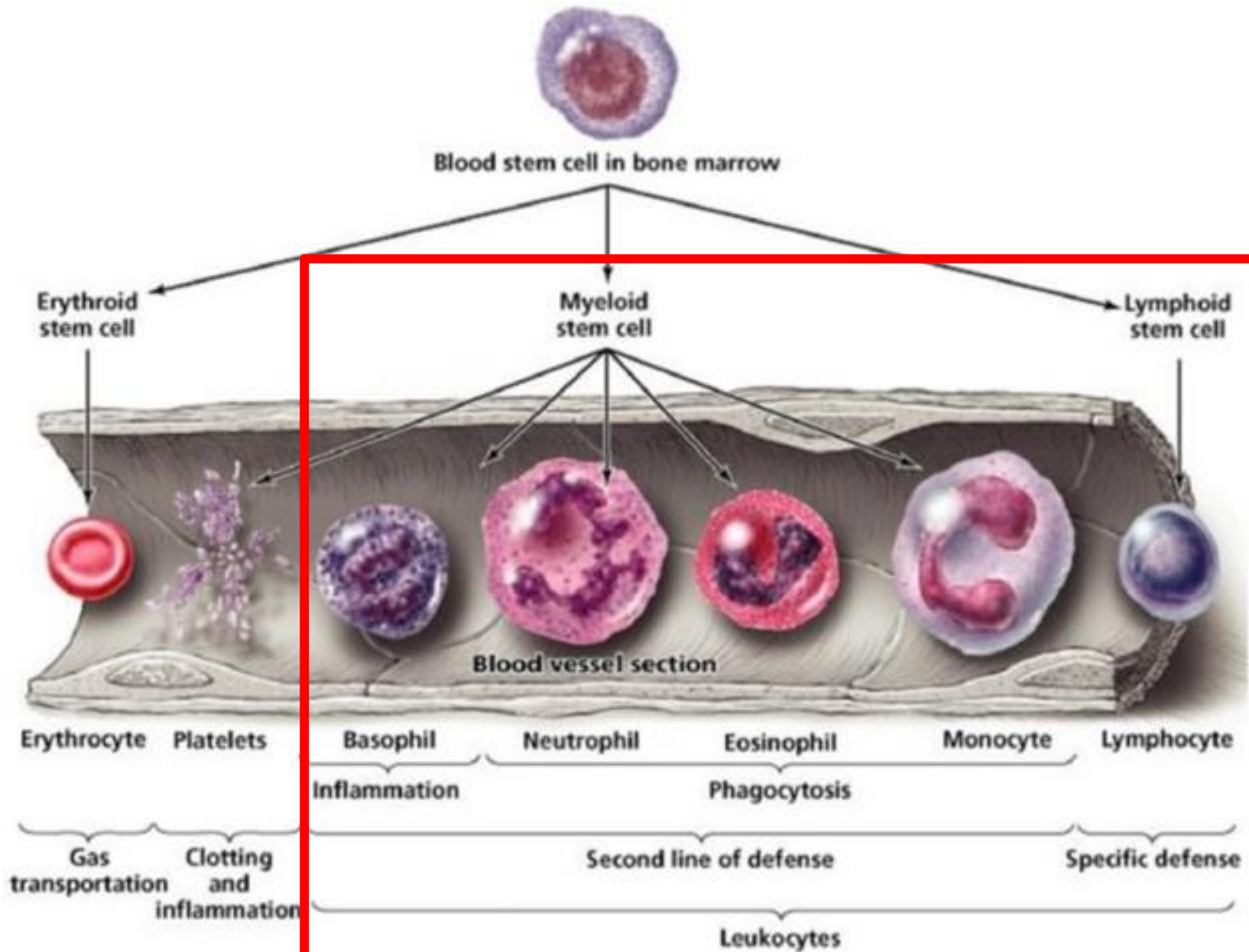
- Λεμφαδένες
- Σπλήνας
- Αμυγδαλές
- Λεμφικός ιστός συνδεδεμένος με βλεννογόνους στο πεπτικό (GALT), στο αναπνευστικό (BALT) και στις πλάκες του Peyer

Έμφυτη και προσαρμοστική

Μη ειδική, έμφυτη
(Innate)

Ειδική, προσαρμοστική (Adaptive)





Κύτταρα που διαμεσολαβούν στους ανοσολογικούς μηχανισμούς #1

Λευκοκύτταρα	Σημείο Παραγωγής	Λειτουργίες
Ουδετερόφιλα	Μυελός των οστών	1. Φαγοκυττάρωση 2. Απελευθερώνουν χημικές ουσίες που εμπλέκονται στη Φλεγμονή (αγγειοδιαστολή, χημειοταξία κλπ.)
Βασεόφιλα	Μυελός των οστών	Έχουν λειτουργίες στο αίμα παρόμοιες μ' αυτές των μαστοκυττάρων στους ιστούς (βλ. παρακάτω)
Ηωσινόφιλα	Μυελός των οστών	1. Καταστρέφουν πολυκυττάρια παράσιτα 2. Συμμετέχουν στις άμεσες αντιδράσεις υπερευαισθησίας
Μονοκύτταρα	Μυελός των οστών	1. Έχουν λειτουργίες στο αίμα παρόμοιες μ' αυτές των ιστικών μακροφάγων (βλ. παρακάτω) 2. Εισέρχονται στους ιστούς και μετατρέπονται σε μακροφάγα

Κύτταρα που διαμεσολαβούν στους ανοσολογικούς μηχανισμούς #2

Λευκοκύτταρα	Σημείο Παραγωγής	Λειτουργίες
Λεμφοκύτταρα	Ώριμα στο μυελό των οστών (B λεμφοκύτταρα και NK κύτταρα) και το θύμο (T λεμφοκύτταρα), ενεργοποιημένα στα περιφερικά λεμφικά όργανα.	Λειτουργούν ως «αναγνωριστικά κύτταρα» σε ειδικές ανοσολογικές αποκρίσεις και έχουν ουσιαστικό ρόλο από όλες τις αποκρίσεις.
B λεμφοκύτταρα		<ol style="list-style-type: none"> Ξεκινούν τις ανοσολογικές αποκρίσεις που διαμεσολοβούνται από αντισώματα συνδέοντας ειδικά αντιγόνο στους υποδοχείς της μεμβράνης των B λεμφοκυττάρων, υποδοχείς που είναι ανοσοσφαιρίνες κατά την ενεργοποίησή τους μετατρέπονται σε πλασματοκύτταρα, τα οποία εκκρίνουν αντισώματα Παρουσιάζουν αντιγόνα στο T βοηθητικά λεμφοκύτταρα
Κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα (CD8 κύτταρα)		Συνδέονται με αντιγόνα στην κυτταροπλασματική μεμβράνη των κυττάρων στόχων (κύτταρα μολυσμένα από ιούς, καρκινικά κύτταρα και κύτταρα μοσχεύματος) και άμεσα καταστρέφουν αυτά τα κύτταρα.
Βοηθητικά T λεμφοκύτταρα (CD4 κύτταρα)		Εκκρίνουν κυτταροκίνες που βοηθούν στην ενεργοποίηση των B λεμφοκυττάρων, των κυτταροτοξικών T λεμφοκυττάρων, των NK κυττάρων & των μακροφάγων.
NK κύτταρα		<ol style="list-style-type: none"> Συνδέονται άμεσα και μη ειδικώς με κύτταρα που έχουν προσβληθεί από ιούς και με καρκινικά κύτταρα και τα εξοντώνουν. Λειτουργούν ως φονικά κύτταρα στην κυτταροτοξικότητα που εξαρτάται από αντίσωμα (ADCC).

Κύτταρα που διαμεσολαβούν στους ανοσολογικούς μηχανισμούς #3

Λευκοκύτταρα	Σημείο Παραγωγής	Λειτουργίες
Πλασματοκύτταρα	Περιφερικά λεμφοειδή όργανα Διαφοροποιούνται από τα Β λεμφοκύτταρα κατά την διάρκεια των ανοσολογικών αποκρίσεων.	Εκκρίνουν αντισώματα
Μακροφάγα	Σχεδόν όλοι οι ιστοί και όργανα, διαφοροποιούνται από τα μονοκύτταρα.	1. Φαγοκυττάρωση 2. Εξωκυττάρια εξολόθρευση μέσω της έκκρισης τοξικών χημικών ουσιών 3. Επεξεργάζονται και παρουσιάζουν αντιγόνα στα Τ βοηθητικά λεμφοκύτταρα.
Μαστοκύτταρα	Σχεδόν σε όλους τους ιστούς και τα όργανα, διαφοροποιούνται από κύτταρα του μυελού των οστών.	Απελευθερώνουν ισταμίνη και άλλες χημικές ουσίες που εμπλέκονται στη φλεγμονή.

Αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα

- Εξειδικευμένα να προσλαμβάνουν τα εξωγενή αντιγόνα των μικροοργανισμών που εισέρχονται στον οργανισμό.
- Ανήκουν σε αρκετές τάξεις κυττάρων (B κύτταρα, μακροφάγα, δενδριτικά).
- Τα APCs έχουν επιφανειακούς υποδοχείς αντιγόνων που συνδέονται και προσλαμβάνουν τα αντιγόνα με φαγοκυττάρωση ή ενδοκυττάρωση.
- Στη συνέχεια επεξεργάζονται τα αντιγόνα και τα συνδέουν με μόρια του MHC II.

ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΑΝΤΙΓΟΝΟΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

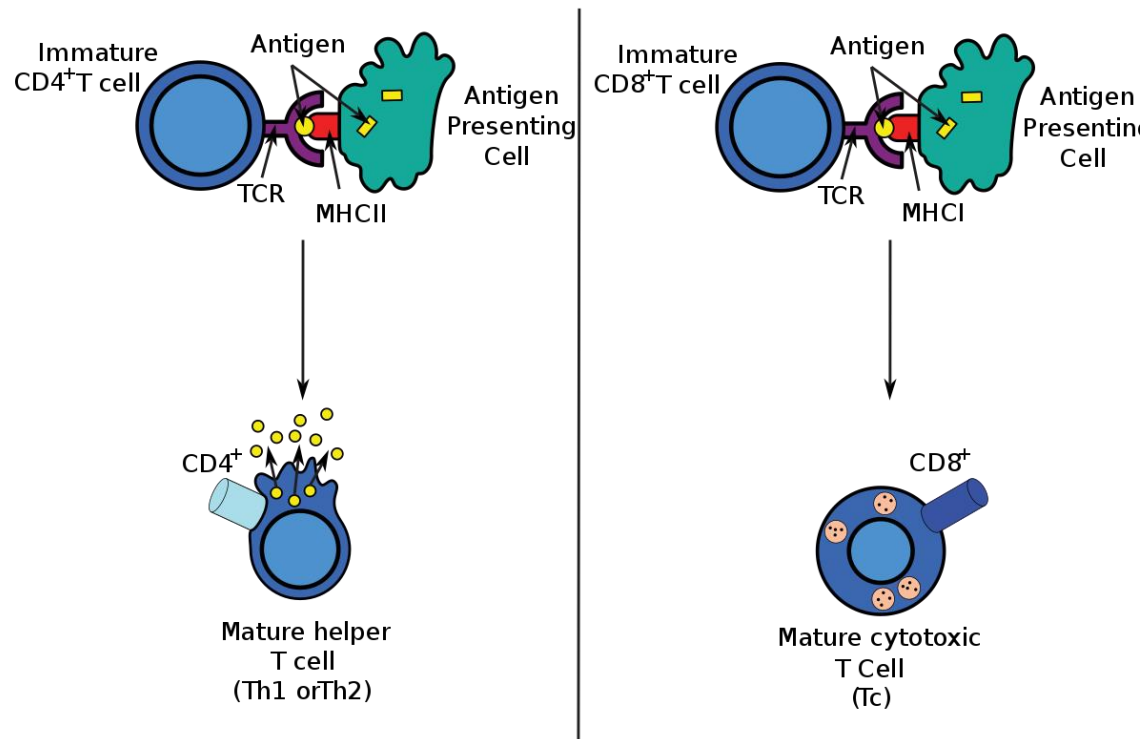
- 1. Έχουν φαγοκυτταρική και ενδοκυτταρική δράση για να προσλαμβάνουν τα αντιγόνα.
- 2. Εκφράζουν στην επιφάνειά τους μόρια MHC II.
- 3. Μπορούν να παράγουν ένα συνδιεγερτικό σήμα που απαιτείται για την ενεργοποίηση των T_H .

Μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας (MHC)

- Τα μόρια του MHC είναι πρωτεΐνες της μεμβράνης των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων (APCs) των οποίων η αποστολή είναι να παρουσιάζουν πεπτιδικά αντιγόνα, ώστε να αναγνωρίζονται από τα T κύτταρα. (Ανθρώπινα Λευκοκυτταρικά Αντιγόνα - HLA).
- Τα μόρια MHC είναι δύο τύπων:
 - MHC τάξης I και
 - MHC τάξης II.
- Κάθε μόριο MHC μπορεί να συνδέεται με ένα φάσμα αντιγονικών πεπτιδίων.

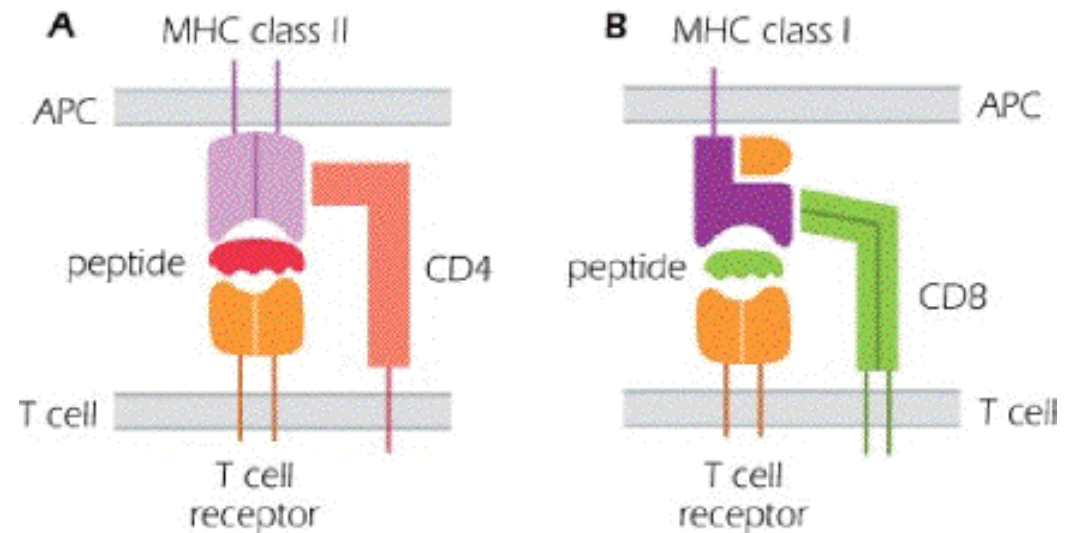
T_H -MHC II T_C - MHC I

- Τα T_H λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν το αντιγόνο όταν είναι συνδεδεμένο με μόρια MHC τάξης II.
- Τα T_C λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν το αντιγόνο όταν είναι συνδεδεμένο με μόρια MHC τάξης I.



CD4 και CD8

- Οι πρωτεΐνες CD8 και CD4 είναι επικουρικά μόρια που συνδέονται στα μόρια MHC τάξης I και II.
- Τα εξωκυττάρια τμήματα των CD4 και CD8 συνδέονται με το σύμπλεγμα πεπτίδιο/MHC-μόριο που εκφράζεται στην επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης και ισχυροποιούν την σύνδεση των T-λεμφοκυττάρων με αυτό.
- Τα CD4 και CD8 συμβάλλουν στην μεταβίβαση του μηνύματος στο T-λεμφοκύτταρο, αφού τα ενδοκυττάρια τμήματα των μορίων αυτών συνδέονται με ειδικές κινάσες.



Επεξεργασία και παρουσίαση αντιγόνου

Προκειμένου ένα ξένο πρωτεϊνικό αντιγόνο να αναγνωρισθεί από ένα T λεμφοκύτταρο, πρέπει να διασπασθεί σε μικρά αντιγονικά πεπτίδια, που να σχηματίσουν συμπλέγματα με μόρια MHC τάξης I ή II.

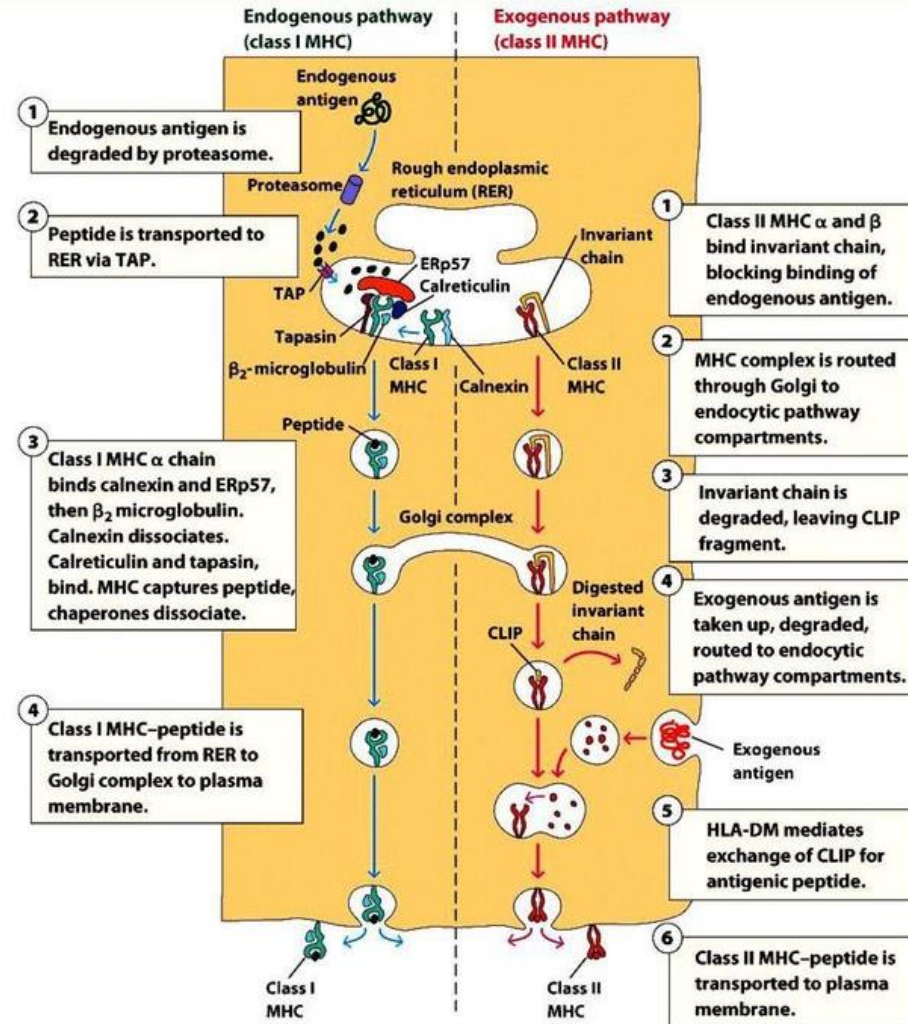
Αν το αντιγόνο είναι εξωγενές, τότε:

- Η επεξεργασία και παρουσίασή του γίνεται από τα ειδικά αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APCs), και
- Η παρουσίαση γίνεται με τη σύνδεσή του με μόρια MHC II.
- Ενεργοποιείται η κυτταρική ανοσία των T_H κυττάρων.

Αν το αντιγόνο είναι ενδογενές (π.χ. από ενδοκυττάριο ιό), τότε:

- Η επεξεργασία και παρουσίασή του γίνεται στην επιφάνεια του κυττάρου-ξενιστή ή φαγοκυττάρου,
- Η παρουσίαση γίνεται με σύνδεσή του με μόρια MHC I.
- Ενεργοποιείται η κυτταρική ανοσία των T_C κυττάρων

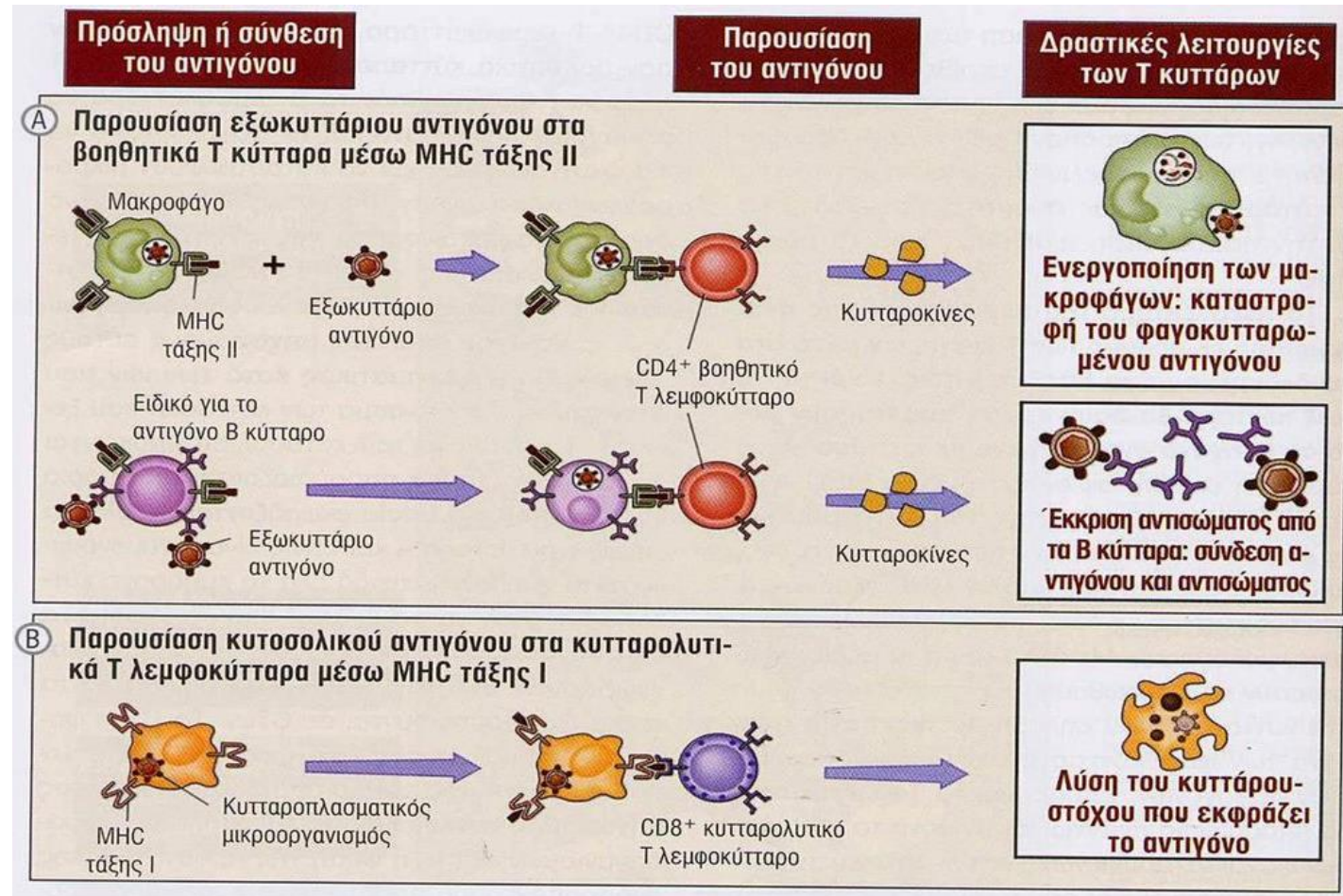
Ενδογενές και εξωγενές μονοπάτι



Παρουσίαση των αντιγόνων στην κυτταρική επιφάνεια

- Τα T_H λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν μόνο πεπτιδικά αντιγόνα που είναι συνδεδεμένα με τα μόρια του MHC II της επιφάνειας των αντιγόνοπαρουσιαστικών κυττάρων (APCs).
- Τα APCs είναι κύτταρα εξειδικευμένα να προσλαμβάνουν τα αντιγόνα των μικροοργανισμών που εισέρχονται στον οργανισμό, με φαγοκυττάρωση ή ενδοκυττάρωση.
- Στη συνέχεια, επεξεργάζονται τα αντιγόνα, τα διασπούν σε πεπτίδια και τα συνδέουν με μόρια MHC II

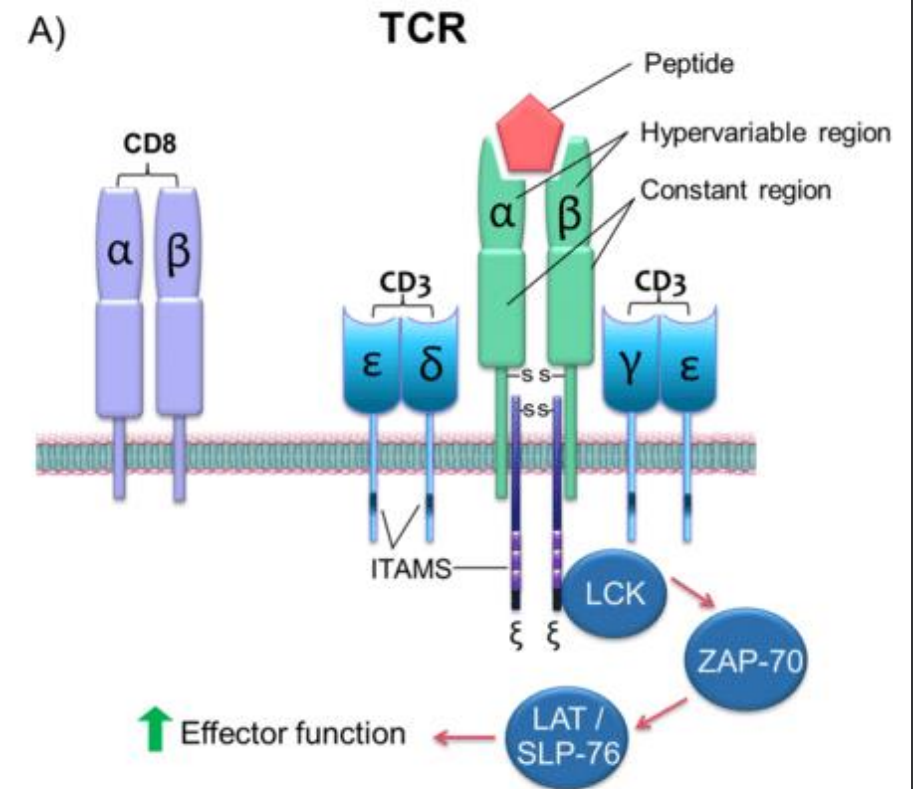
Αποτέλεσμα της επεξεργασίας και παρουσίασης αντιγόνου



Αναγνώριση των αντιγόνων από τα Τ-κύτταρα

Τα Τ-λεμφοκύτταρα φέρουν υποδοχείς (TCR) που μπορούν να αναγνωρίσουν και να συνδεθούν με το σύμπλοκο αντιγόνου-MHC II της κυτταρικής επιφάνειας των APCs ή με το σύμπλοκο αντιγόνου-MHC I των κυττάρων ξενιστών που έχουν ενδοκυττάρια αντιγόνα.

Η σύνδεση των Τ λεμφοκυττάρων στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα ενισχύεται από ειδικά μόρια προσκόλλησης, τις ιντεγρίνες.



Απάντηση των T-κυττάρων

- Σε απάντηση της αναγνώρισης, τα T_H λεμφοκύτταρα εκκρίνουν κυτταροκίνες που επάγουν τον πολλαπλασιασμό των διεγερμένων T κυττάρων.
- Επίσης, οι κυτταροκίνες αυξάνουν τη χημική συγγένεια των ιντεγρινών με τα T_H λεμφοκύτταρα, και διευκολύνουν τη σύνδεση.
- Σε απάντηση της αναγνώρισης, τα T_C κύτταρα ενεργοποιούνται, πολλαπλασιάζονται και αποκτούν κυτταροτοξική δράση

Ενεργοποίηση Τ-κυττάρων

- Τα παρθένα Τ-λεμφοκύτταρα (μη ενεργοποιημένα) συναντώνται στους λεμφαδένες με τα APCs και συνδέονται με ειδικούς υποδοχείς στην επιφάνειά τους.
- Η σύνδεση οδηγεί στην ενεργοποίηση των Τ κυττάρων.
- Τα Τ λεμφοκύτταρα εκκρίνουν κυτταροκίνες που επάγουν τον πολλαπλασιασμό και την ωρίμανση των διεγερμένων Τ κυττάρων.
- Παράγονται έτσι δραστικά Τ-λεμφοκύτταρα, που προέρχονται από τα παρθένα Τ κύτταρα, μετά από ενεργοποίησή τους.
- Οι κυτταροκίνες αυξάνουν τη χημική συγγένεια των ιντεγρινών με τα Τ λεμφοκύτταρα, και διευκολύνουν τη σύνδεση με τα APCs

Η ανοσολογία εμπλέκεται άμεσα ή έμμεσα σε κάθε φάση της ανθρώπινης αναπαραγωγής



Ανοσολογία και αναπαραγωγή

Είσοδος του σπέρματος στο
γυναικείο γεννητικό σωλήνα

Γονιμοποίηση

Εμφύτευση

Είσοδος και παραμονή ιστο-ασύμβατου εμβρύου στη μήτρα

Κυοφορία

Ανταλλαγή ανοσολογικών στοιχείων μεταξύ μητέρας και εμβρύου

Τοκετός

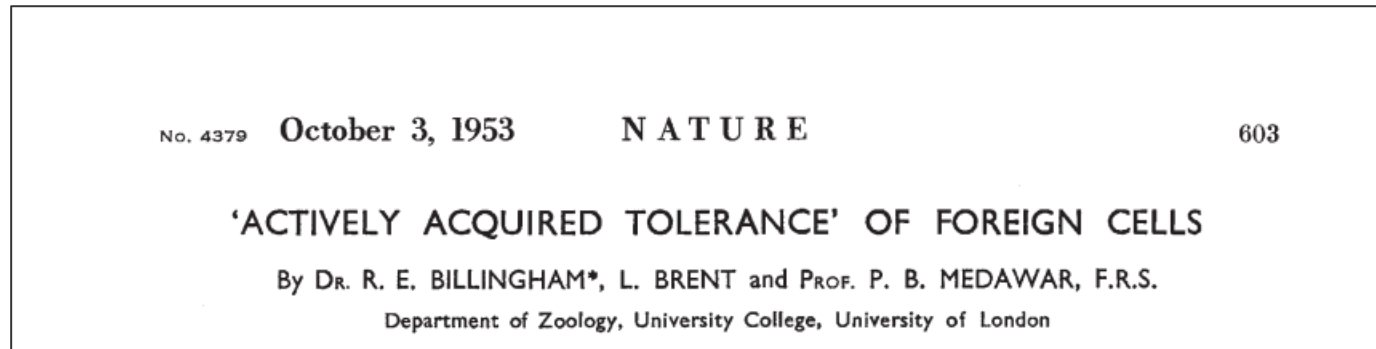
Γαλουχία

Παράδοξο της κύησης #1

- Επιβίωση εμβρύου μέσα στη μήτρα: αίνιγμα,
 - καθώς υπάρχει άμεση επαφή μεταξύ του μητρικού αίματος και των εμβρυικών τροφοβλαστικών κυττάρων
- Το έμβρυο αποτελεί για την μητέρα ένα ημι-αλλογενές μόσχευμα καθώς προέρχεται από άτομο του ίδιου είδους, αλλά κατά το ήμισυ διαφορετικού γενετικού υποβάθρου.
- Το ανοσολογικό σύστημα της μητέρας ενώ απορρίπτει κάθε άλλο πατρικής προέλευσης μόσχευμα, προστατεύει το αλλογενές έμβρυο.
- Κατά τη διάρκεια της κύησης το ανοσολογικό σύστημα της μητέρας είναι πλήρως λειτουργικό ώστε να προστατεύεται από την εμφάνιση παθογόνων ή νεοπλασιών, ενώ παρατηρείται ειδική ανοχή έναντι του ημι-αλλογενούς εμβρύου.

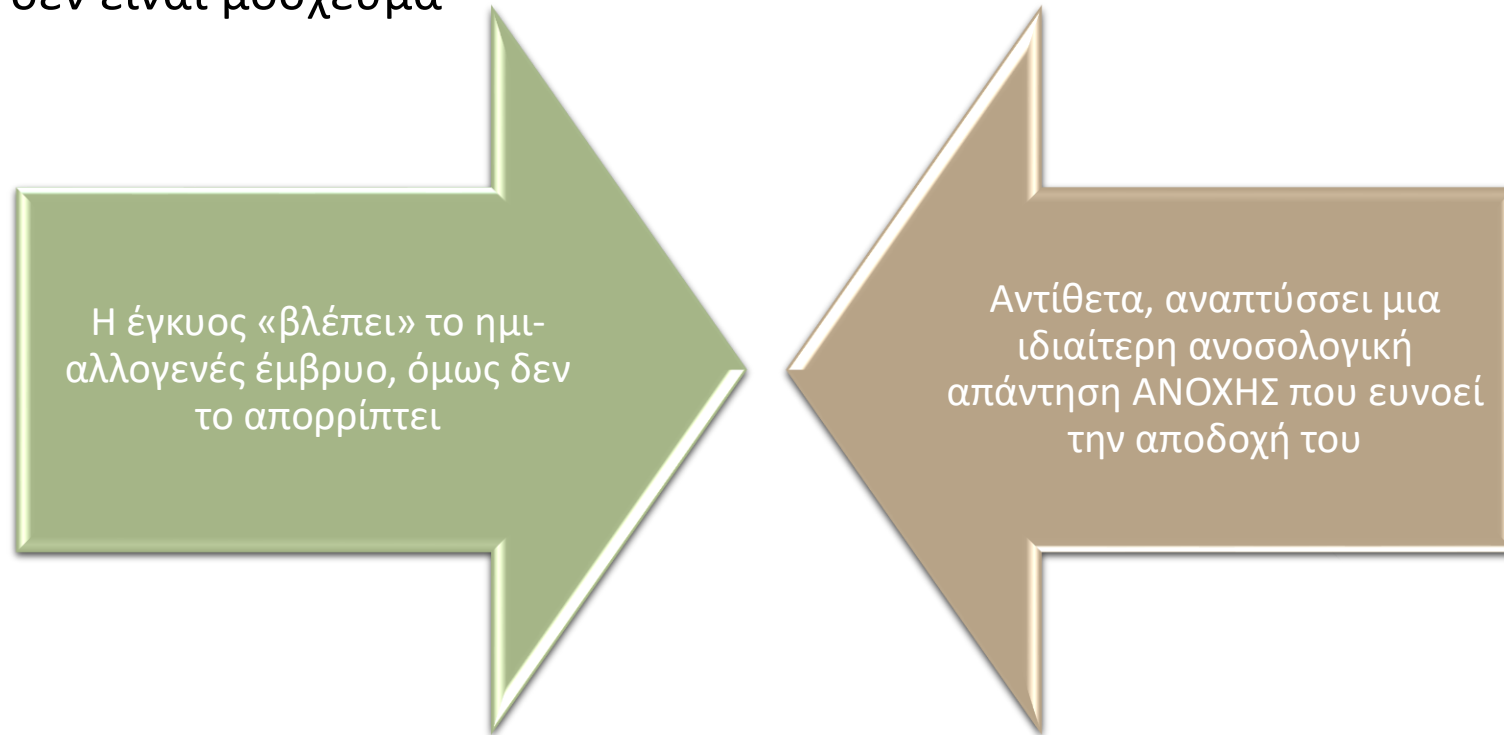
Παράδοξο της κύησης #2

Billingham and Madawar, 1953



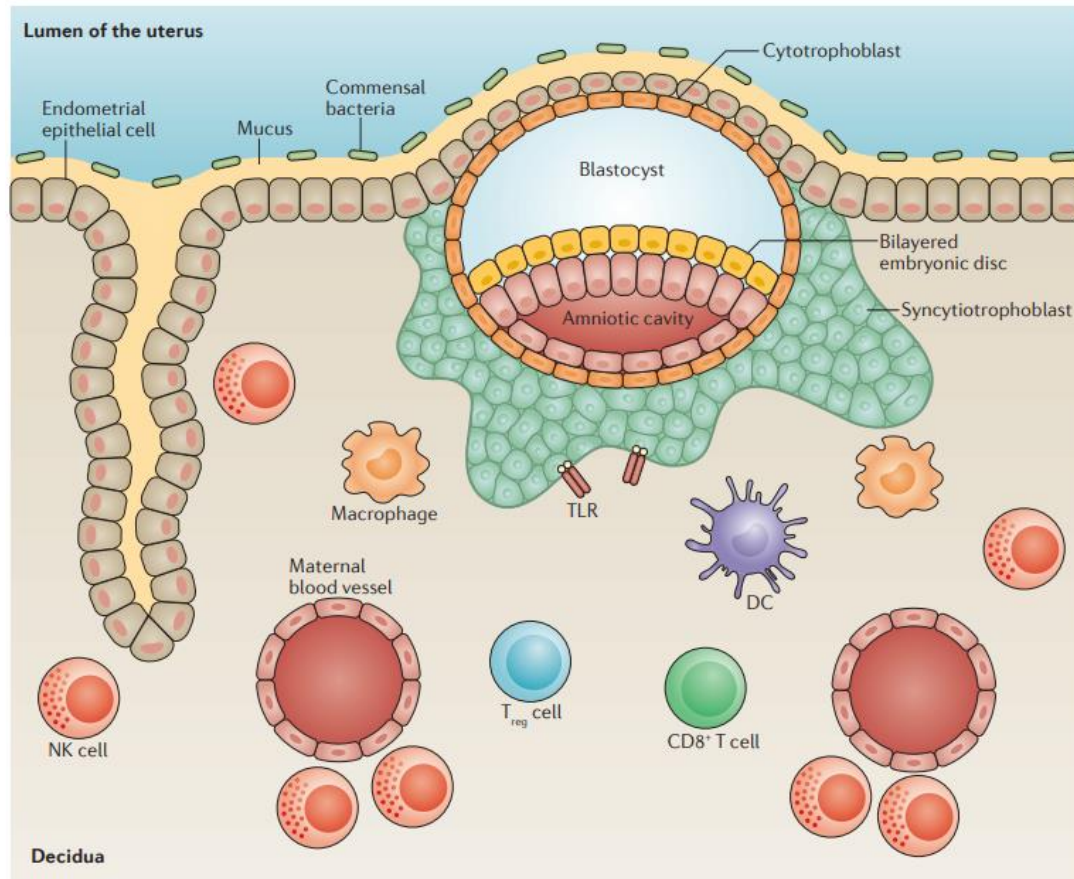
Παράδοξο της κύησης #3

Το έμβρυο δεν είναι μόσχευμα

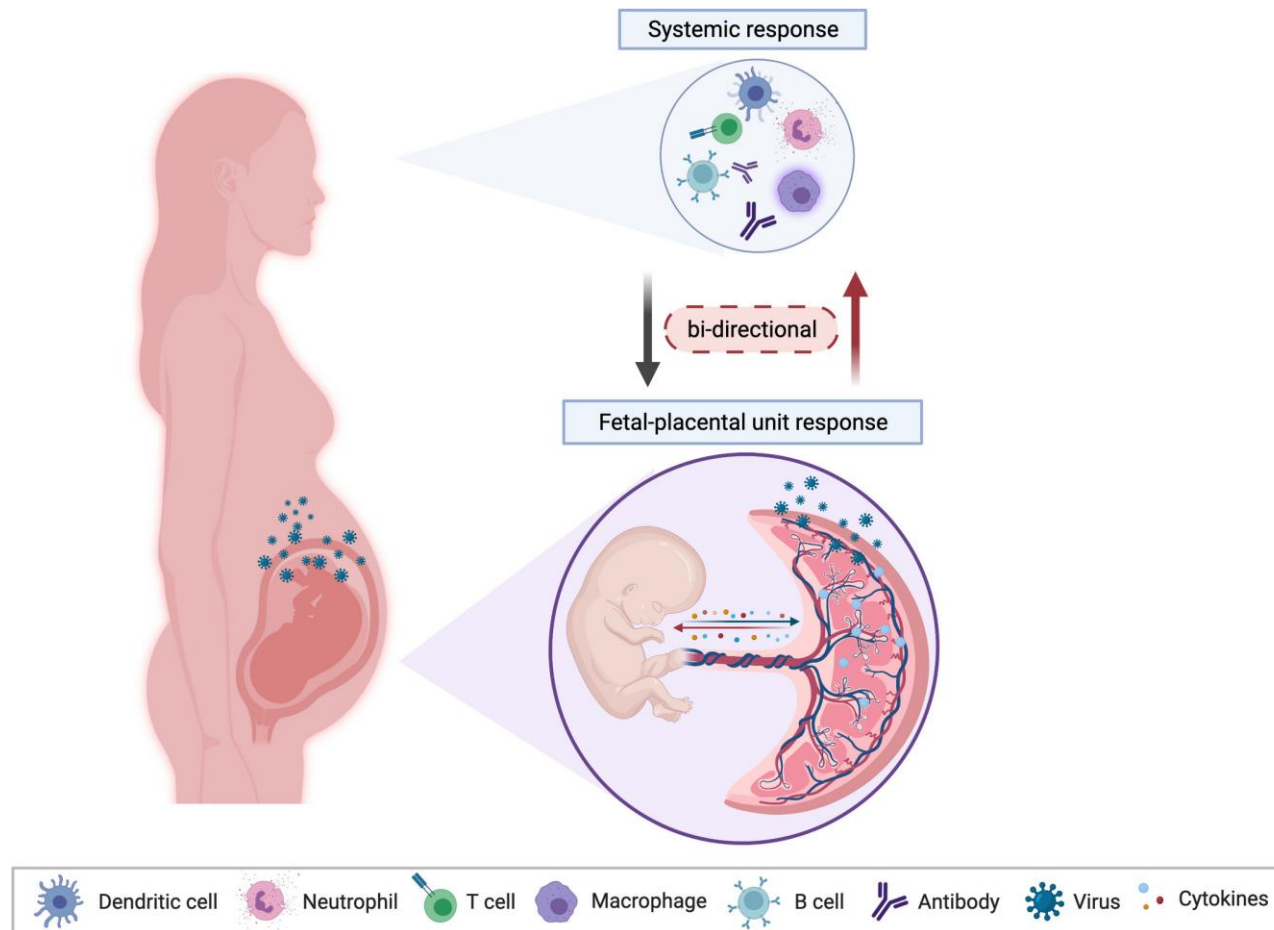


Η έγκυος πρέπει να αναγνωρίσει αντιγόνα του εμβρύου και να μπορέσει να απαντήσει ανοσολογικά σε αυτό με μία απάντηση ευνοϊκή για την κύηση

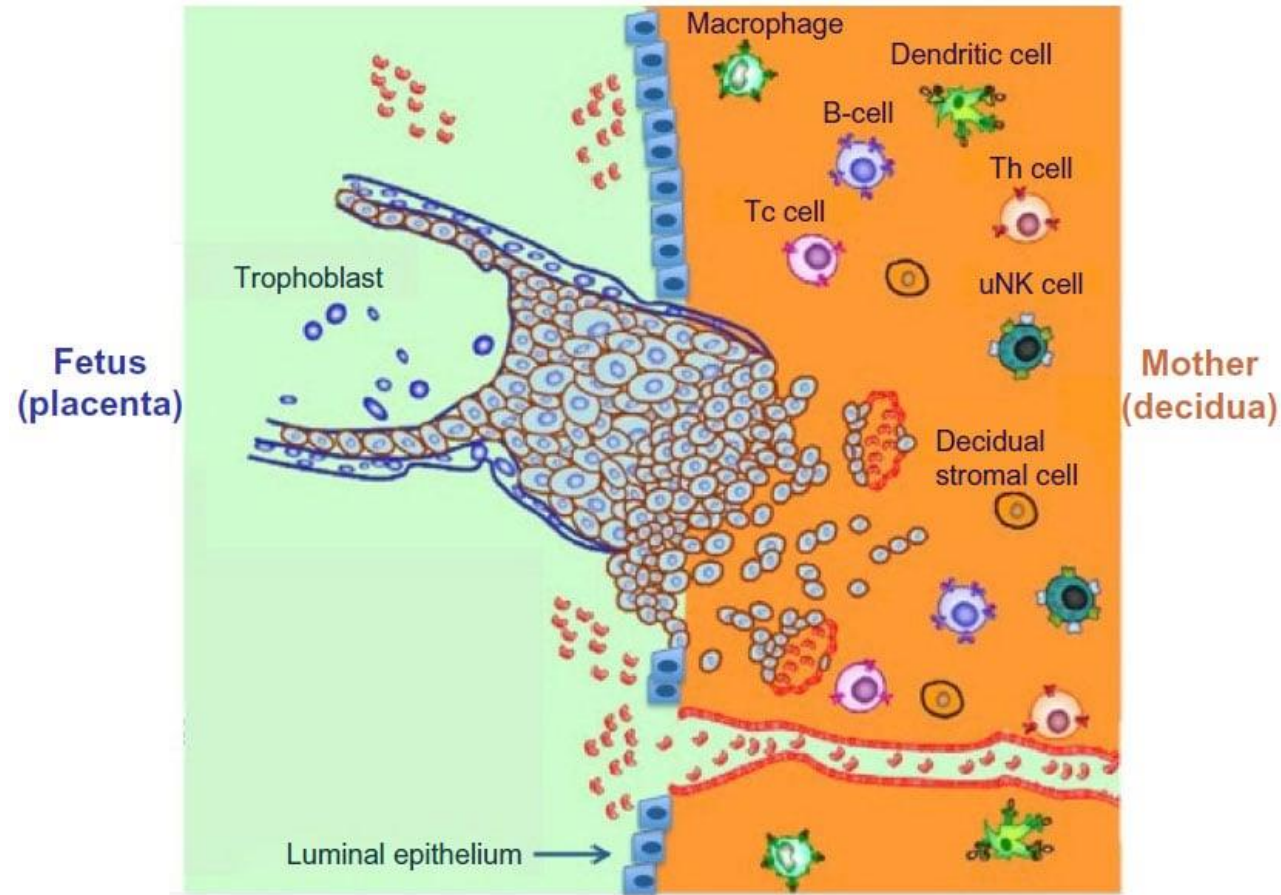
Η εγκυμοσύνη είναι μια μοναδική ανοσολογική κατάσταση



Η ανθρώπινη εγκυμοσύνη θεωρείται ένα μοναδικό ανοσολογικό παράδειγμα που απαιτεί μητρική ανοχή στο αλλογενές έμβryo και προστασία από τις λοιμώξεις.



Διεπαφή μητέρας-εμβρύου: ανοσολογικοί υποπληθυσμοί



Madawar: Θεωρίες μη απόρριψης

Η μήτρα είναι ανοσολογικά προνομιούχος χώρος

- Ιστικά μοσχεύματα που εμφυτεύονται στη μήτρα απορρίπτονται

Το έμβryo είναι «αντιγονικά ανώριμο», υπολείπεται της ικανότητας να διεγείρει το ανοσοποιητικό σύστημα της μητέρας

- Αντ-εμβρυϊκά, αντι-πλακουντικά και αντι-πατρικά αντισώματα ανιχνεύονται στον ορό εγκύων γυναικών

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, μπορεί να προκαλείται μη ειδική συστηματική ανοσοκαταστολή

- Η έγκυος είναι ικανή να απορρίπτει αλλομοσχεύματα και να προστατεύει τον εαυτό της και το έμβryo από λοιμώξεις

Ο πλακούντας αποτελεί έναν ανοσολογικό φραγμό προστατεύοντας έτσι το έμβryo.

- Αντιγόνα και αντισώματα διέρχονται εκλεκτικά τον πλακούντα

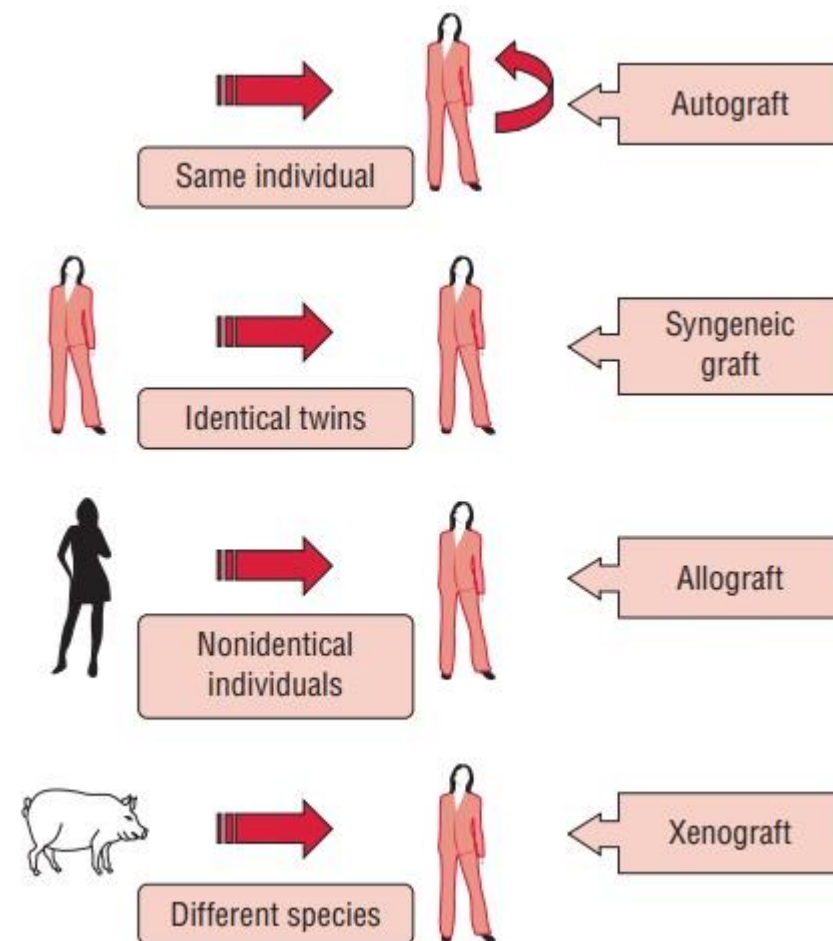
Μεταμόσχευση

- «Μεταφορά κυττάρων, ιστών ή οργάνων» από μία ανατομική θέση σε μία άλλη.
- Πολλές ασθένειες μπορούν να θεραπευθούν με μεταμόσχευση υγιούς οργάνου, ιστού ή κυττάρων (μόσχευμα) από έναν άνθρωπο (δότη) σε έναν άλλο (δέκτη ή ξενιστή).



Μοσχεύματα

- αυτόλογο μόσχευμα (autograft) είναι αυτό που μεταμοσχεύεται από μία περιοχή του σώματος σε μία άλλη, στο ίδιο άτομο.
- Το ισομόσχευμα (isograft) είναι ιστός που μεταμοσχεύεται μεταξύ γενετικά πανομοιότυπων ατόμων του ίδιου είδους.
- Το αλλομόσχευμα (allograft) είναι ιστός που μεταμοσχεύεται μεταξύ γενετικά διαφορετικών ατόμων του ίδιου είδους.
- Το ξενομόσχευμα (xenograft) είναι ιστός που μεταμοσχεύεται μεταξύ ατόμων που ανήκουν σε διαφορετικά είδη.



ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΕΩΝ
Δωρεά οργάνων. Κάποιο ζήτημα!



Οι
ΟΡΓΑΝΟΥΛΗΔΕΣ™

Υπουργείο Υγείας



Ένα πρόγραμμα από τον ΕΟΜ και το Υπουργείο Υγείας με την υποστήριξη του Ιδρύματος Ωνάση

ΣΥΜΒΟΥΛΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Παρακάτω θα βρείτε μερικές ιδέες που μπορεί να σας βοηθήσουν να συζητήσετε με την οικογένειά σας το τι θα θέλατε να συμβεί στα όργανά σας.

- Βάλτε όλη την οικογένειά σας στη συζήτηση.
- Μη βιαστείτε να μπειτε κατευθείαν στο θέμα, με οποιονδήποτε και οποιασδήποτε ηλικίας.
- Μην αναγκάσετε ένα μέλος της οικογένειας να ακούσει ή να πει τη γνώμη του γι' αυτό το θέμα.
- Ανατρέξτε στο διαδίκτυο για να βρείτε απαντήσεις σε ερωτήσεις που μπορεί να έχετε, στη σελίδα του Εθνικού Οργανισμού Μεταμοσχεύσεων eom.gr.
- Όταν ανοίξετε την κουβέντα, να έχετε αυτοπεποίθηση και θετική σκέψη – οι συνομιλητές σας θα αντιδράσουν στα συναισθήματά σας.
- Να θυμάστε πως η δωρεά οργάνων μπορεί να σώσει ή να αλλάξει ζωές.

ΜΕΡΙΚΑ ΑΠΙΣΤΕΥΤΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΠΟΥ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΒΟΗΘΗΣΟΥΝ ΝΑ ΑΝΟΙΞΕΤΕ ΤΗ ΣΥΖΗΤΗΣΗ:

Περίπου 1.400 ασθενείς στην Ελλάδα βρίσκονται σε αναμονή για κάποιο μόσχευμα.

Από έναν δότη οργάνων μπορούν να σωθούν έως και 7 ζωές.

Γνωρίζεις ότι είναι περισσότερες οι πιθανότητες να χρειαστούμε κάποιο όργανο, παρά να δώσουμε;

Αλλά...

Στην Ελλάδα αντιστοιχούν 4,5 δότες για κάθε 1.000.000 κατοίκους.

Είναι πιο πιθανό για μια οικογένεια να συμφωνήσει να προβεί σε δωρεά αν τα μέλη της γνωρίζουν πως το αγαπημένο τους πρόσωπο ήθελε να γίνει δωρητής.

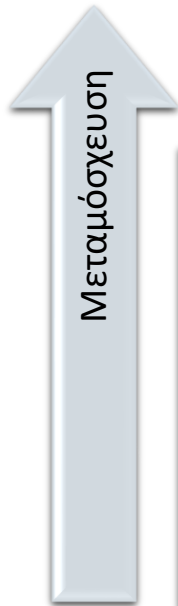


Απόρριψη μοσχεύματος

- Η ανάπτυξη ανοσολογικής απόκρισης εναντίον του μοσχεύματος είναι το μεγαλύτερο εμπόδιο για μια επιτυχημένη μεταμόσχευση.
- Η πιο διαδεδομένη μεταμόσχευση είναι η μετάγγιση αίματος κατά την οποία είναι σχετικά εύκολο να βρεθεί πλήρως συμβατός δότης εφόσον υπάρχουν τέσσερις βασικοί τύποι ομάδων ABO και δύο τύποι Rhesus.
- Όμως, όταν το μόσχευμα περιλαμβάνει εμπύρνηνα κύτταρα, προκαλεί πάντα μια ανοσολογική απόκριση από τον ξενιστή. Η ανοσολογική απόκριση οφείλεται στα πολυμορφικά μόρια MHC. Η τέλεια ταύτιση αυτών των μορίων είναι δυνατή μόνο όταν ο δότης και ο δέκτης είναι συγγενείς (η απόρριψη σε αυτή τη περίπτωση μπορεί να οφείλεται σε διαφορές σε άλλα συστατικά).

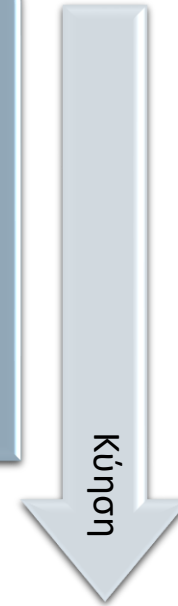


Μεταμόσχευση Vs κύηση



Μη φυσικό φαινόμενο
Χειρουργική αγγείωση
Μη μεταβαλλόμενος ιστός

Φυσικό φαινόμενο
Όχι ανάμειξη κυκλοφοριών
Έμβρυο αυξανόμενο-μεταβαλλόμενο



Μόσχευμα Vs Έμβρυο #1

Στις αλλογενείς αντιδράσεις υπάρχει μια διττή ανοσολογική απάντηση που άλλοτε είναι ευνοϊκή και άλλοτε βλαπτική για το κύτταρο-στόχο που εκφράζει τα άλλο-αντιγόνα

Μόσχευμα

- Κυτταροτοξικά κύτταρα και αντισώματα που ενεργοποιούν το συμπλήρωμα



ΑΠΟΡΡΙΨΗ

ΔΙΕΥΚΟΛΥΝΣΗ

Έμβρυο

- Αντισώματα που δεν ενεργοποιούν το συμπλήρωμα
- Τ κατασταλτικά λεμφοκύτταρα που έχουν ευεργετικές ιδιότητες στον αντιγονικό στόχο



ΔΙΕΥΚΟΛΥΝΣΗ

ΑΠΟΡΡΙΨΗ

Μόσχευμα Vs Έμβρυο #2

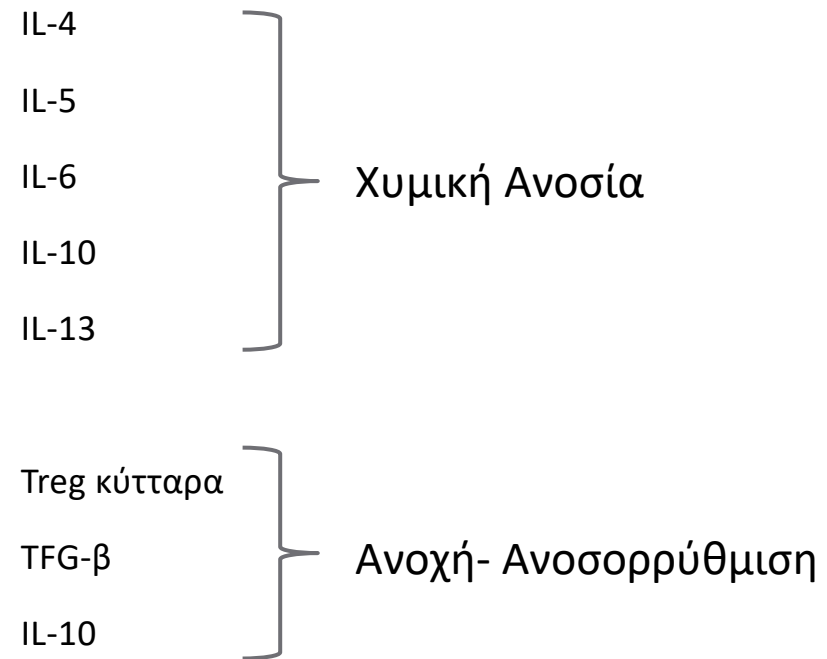
Μόσχευμα

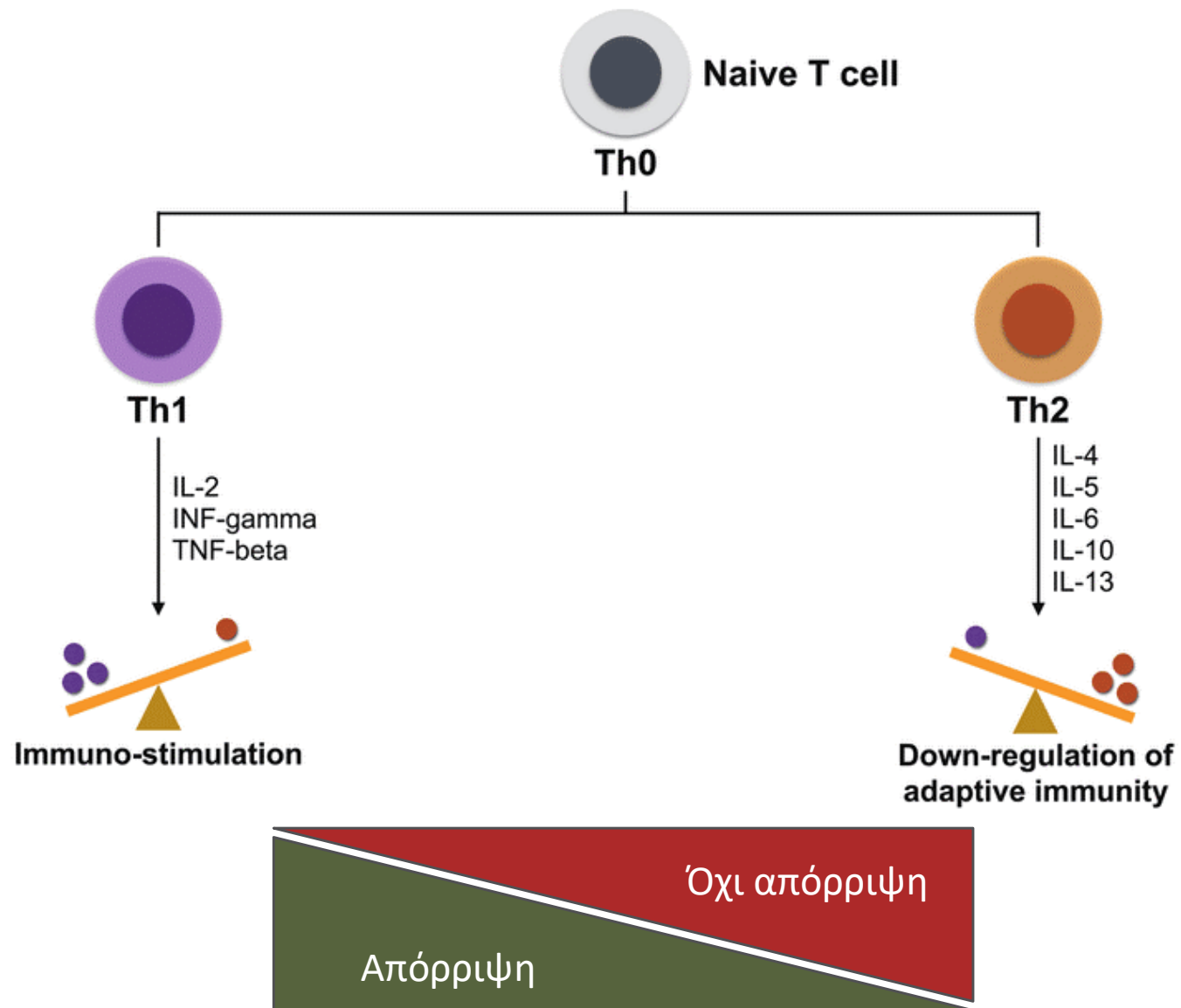
Th1 ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ



Έμβρυο

Th2 ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ





Στην κύηση η απάντηση διαφέρει από την απόρριψη μωσχεύματος και μοιάζει περισσότερο με απάντηση που επιτρέπει την ανάπτυξη των όγκων

Ανοσολογία εγκυμοσύνης

Μηχανισμοί ανοσολογικής διαφυγής

Μηχανικοί φραγμοί

Καταστολή ανοσοποιητικού συστήματος μητέρας

Απώλεια των MHC μορίων τάξης I

Th2 τύπου ανοσολογικές αποκρίσεις

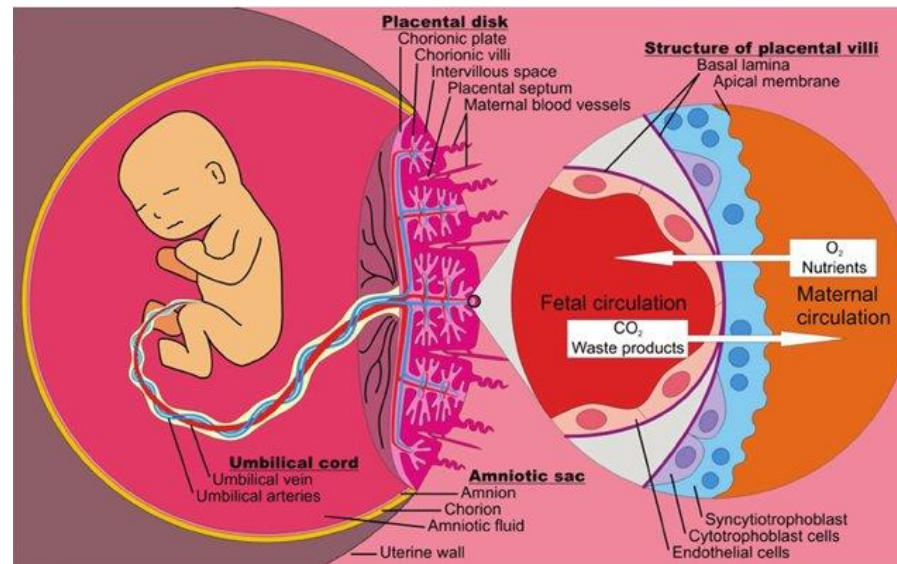
Τοπική ανοσολογική καταστολή

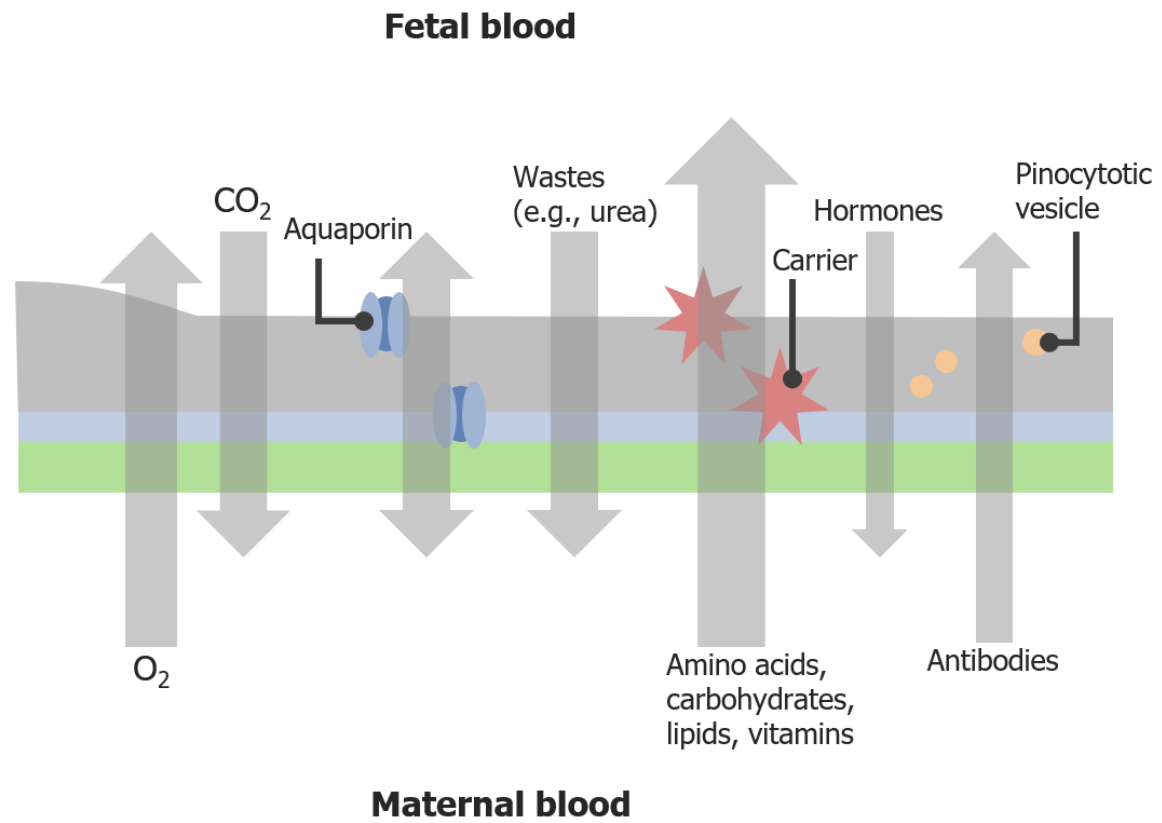
FAS/FASL

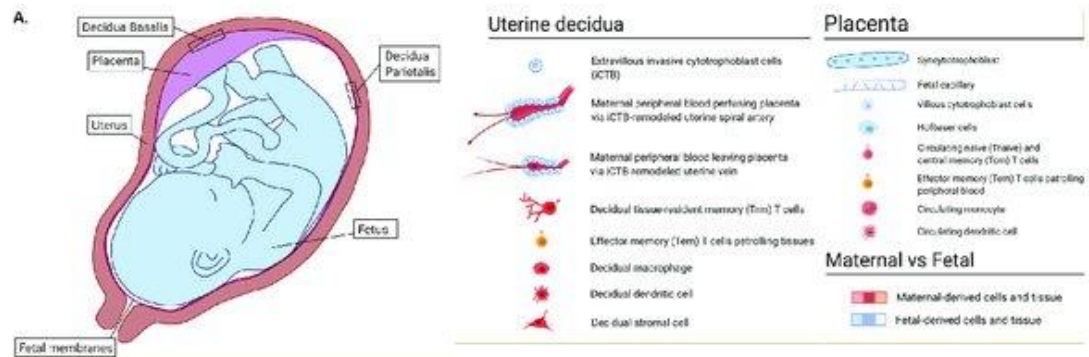
Μακροφάγα και κυτταροκίνες

Μηχανικοί φραγμοί

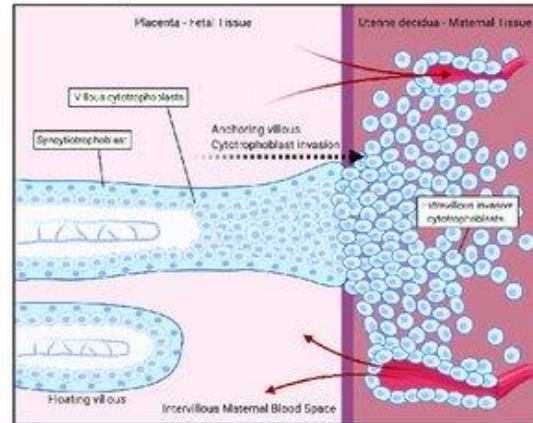
- Ο πλακούντας αποτρέπει την μετακίνηση κυττάρων και αντιγόνων από την μητέρα στο έμβρυο και από το έμβρυο στη μητέρα.
- Στοιχεία για κίνηση και προς τις δύο κατευθύνσεις στη διεπαφή μητέρας-έμβρυου περιλαμβάνουν μελέτες που αναφέρουν τη μετανάστευση κυττάρων της μητέρας στο έμβρυο και την παρουσία εμβρυικών κυττάρων στην κυκλοφορία της μητέρας



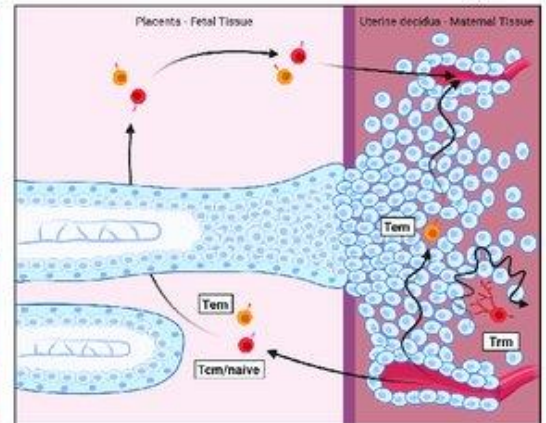




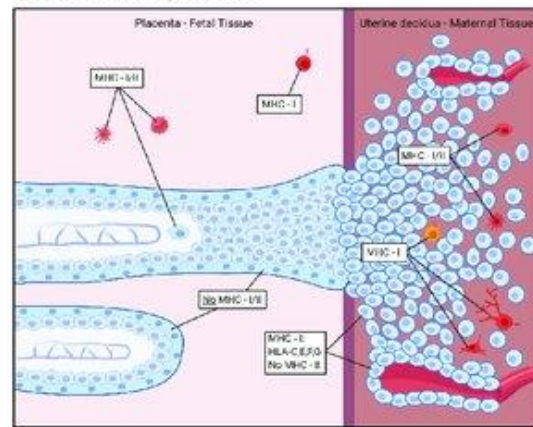
B. Anatomy of the MFI within the decidua basalis



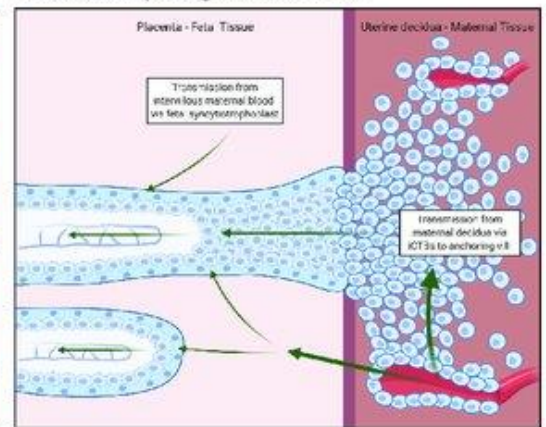
C. Routes of maternal T cell circulation and migration



D. MHC - I/II expression



E. Routes of pathogen transmission

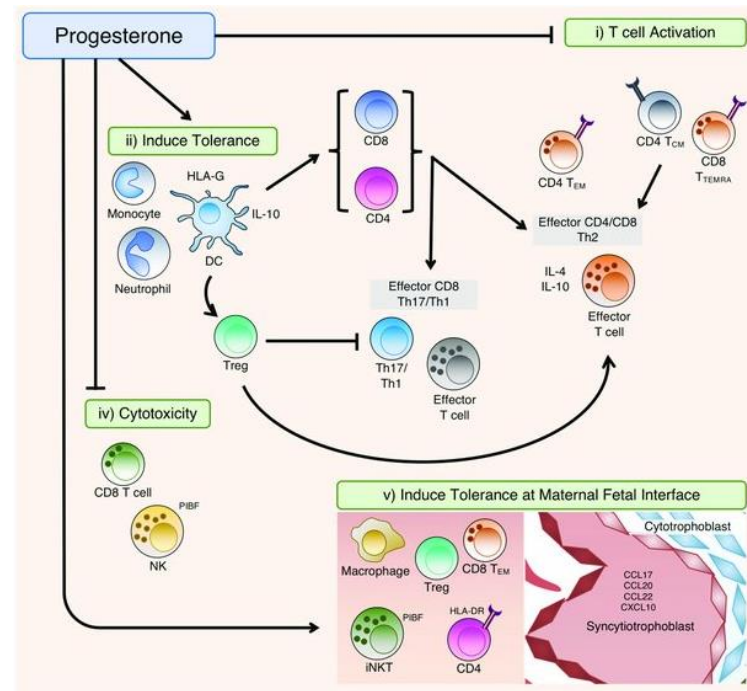


Th2 απάντηση και ανοχή του εμβρύου

- Προεμφυτευτικά
 - Ορμονοεξαρτώμενοι παράγοντες
- Παράγοντες στη μητρικοεμβρυϊκή επιφάνεια επαφής
 - (Φθαρτός με μόρια τροφοβλάστης)

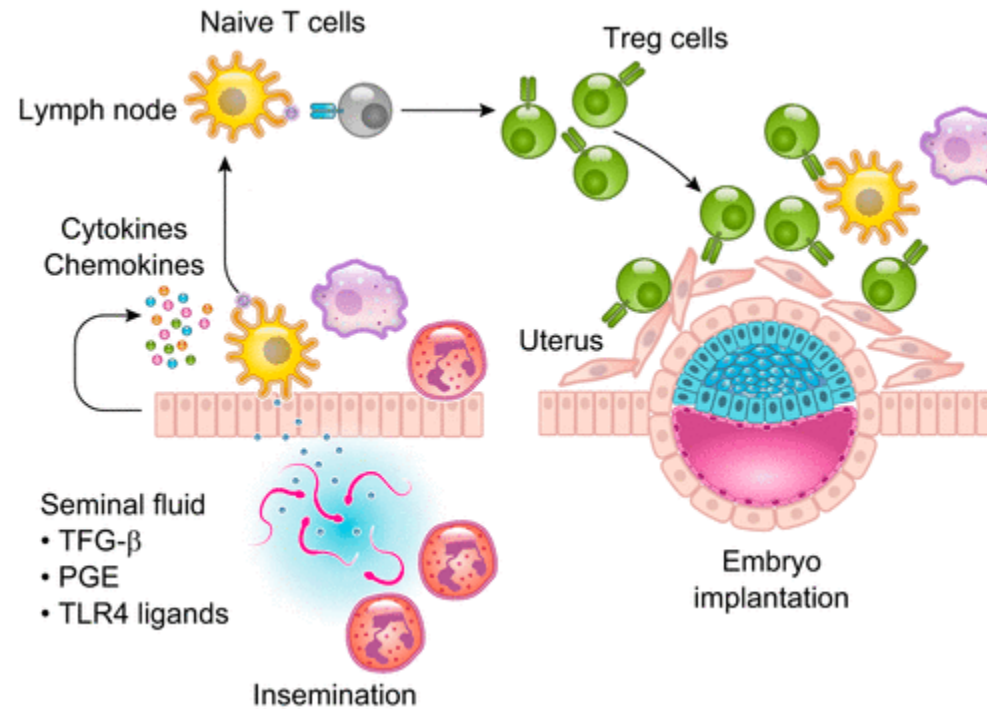
Ωοθηλακιορρηξία

- Ωοθηλακιορρηξία
 - Προγεστερόνη
 - PIBF (progesterone induced blocking factor)
 - Καταστολή δραστικών λειτουργιών T λεμφοκυττάρων και Th2 τύπου απάντησης.



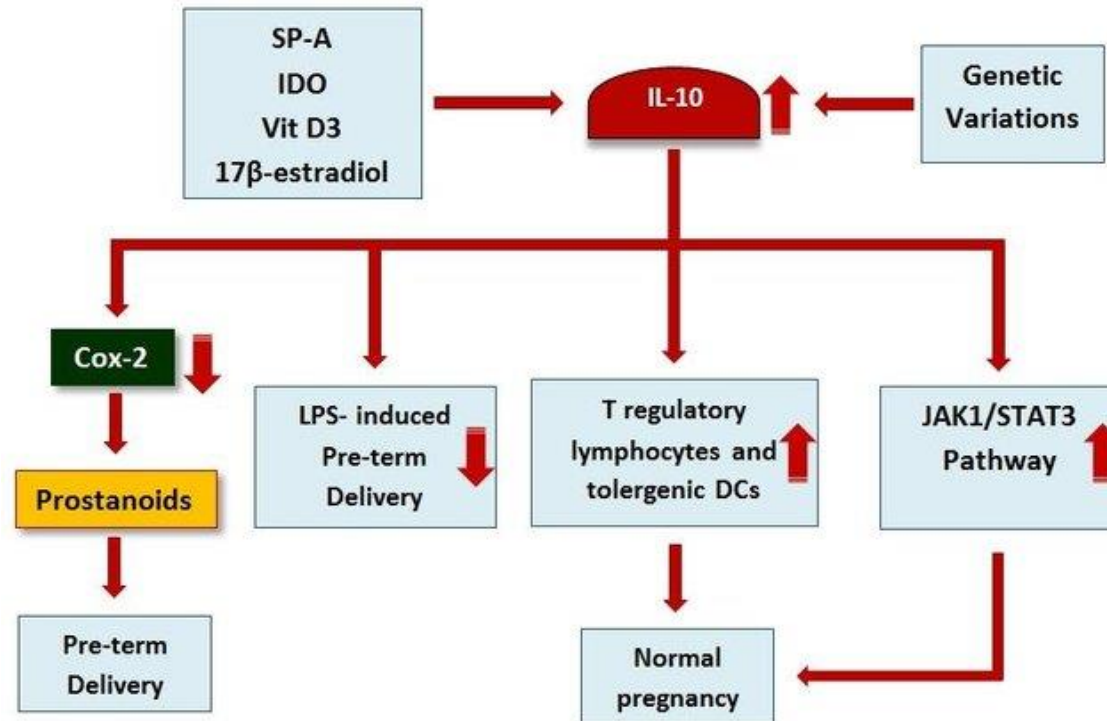
Συνουσία

- Συνουσία
 - Σπέρμα
 - Προσταγλανδίνες & TGF-β
 - Ανοσοκαταστολή

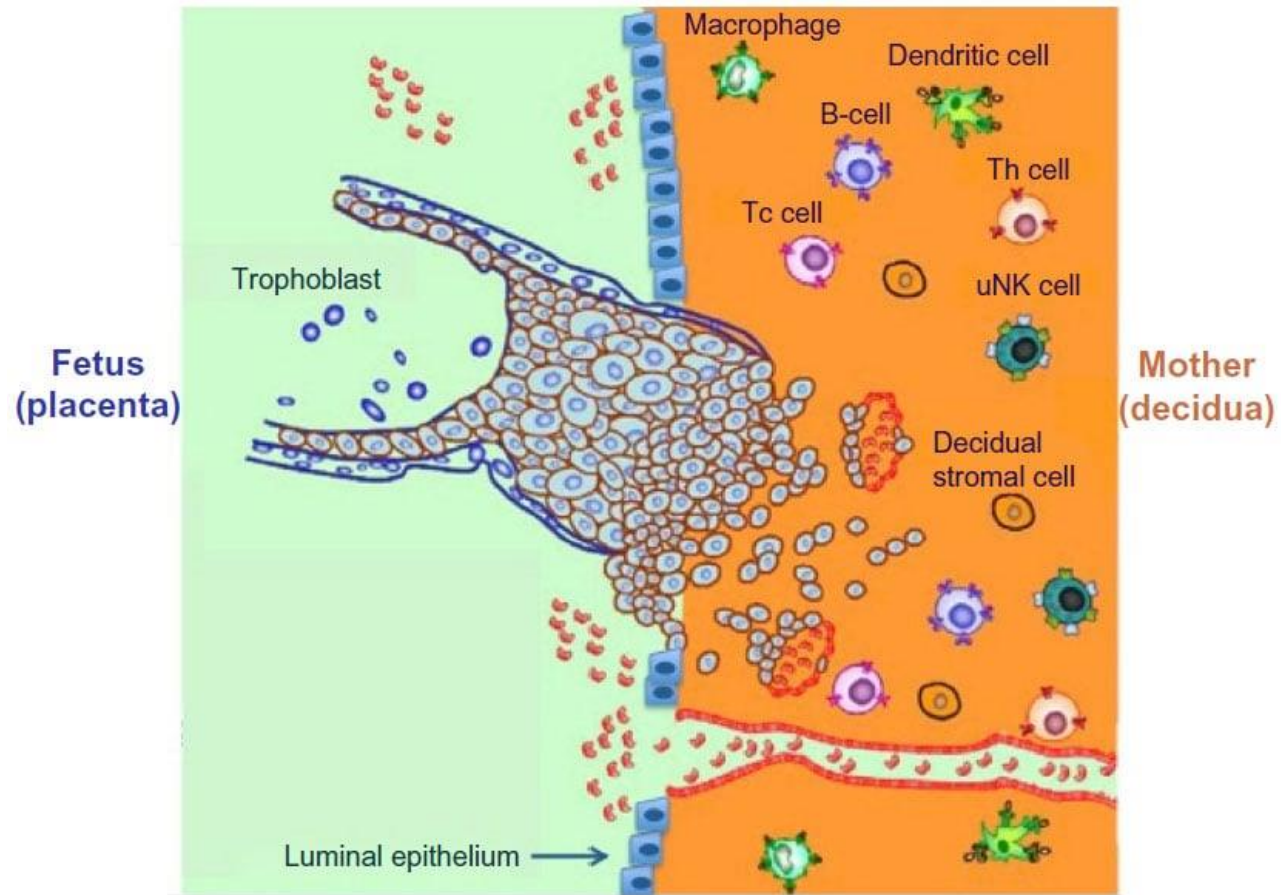


Γονιμοποίηση

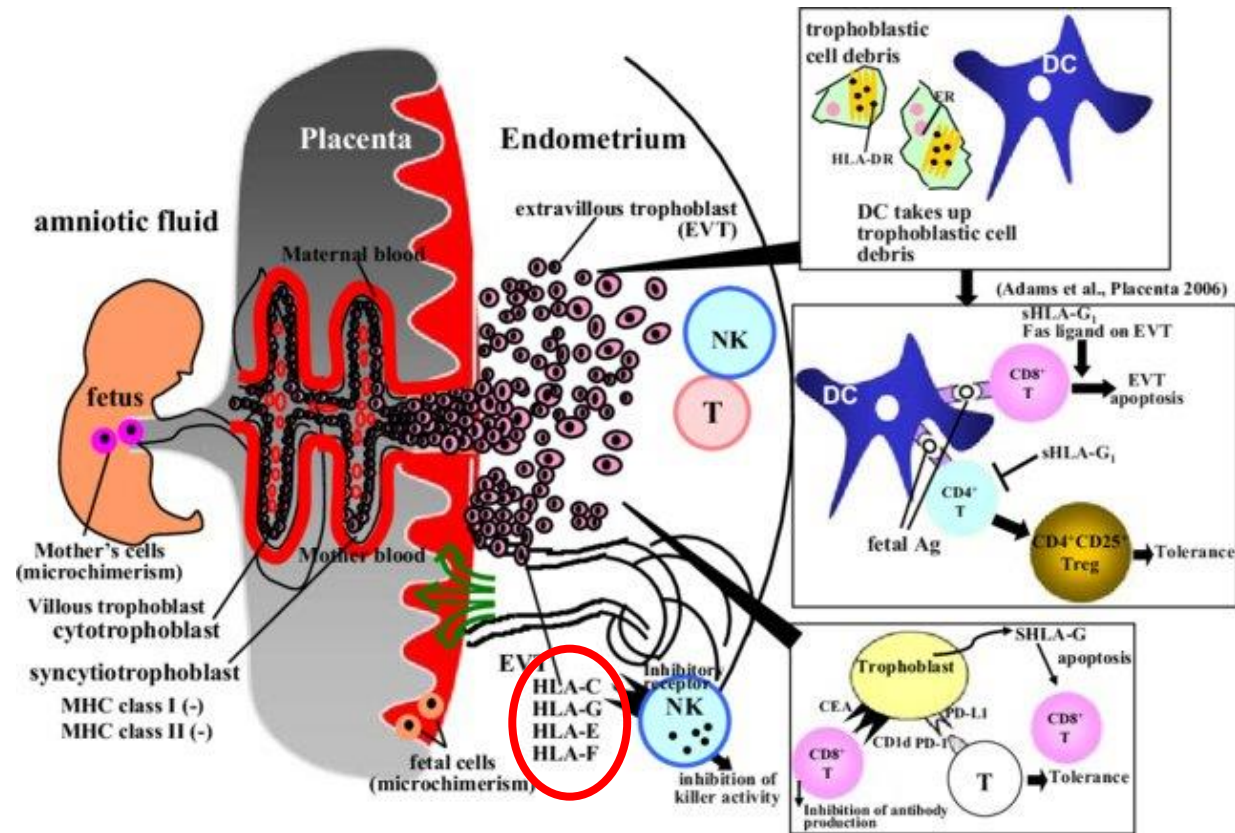
- Γονιμοποιημένο ωάριο
 - Έκκριση IL-10 από T λεμφοκύτταρα



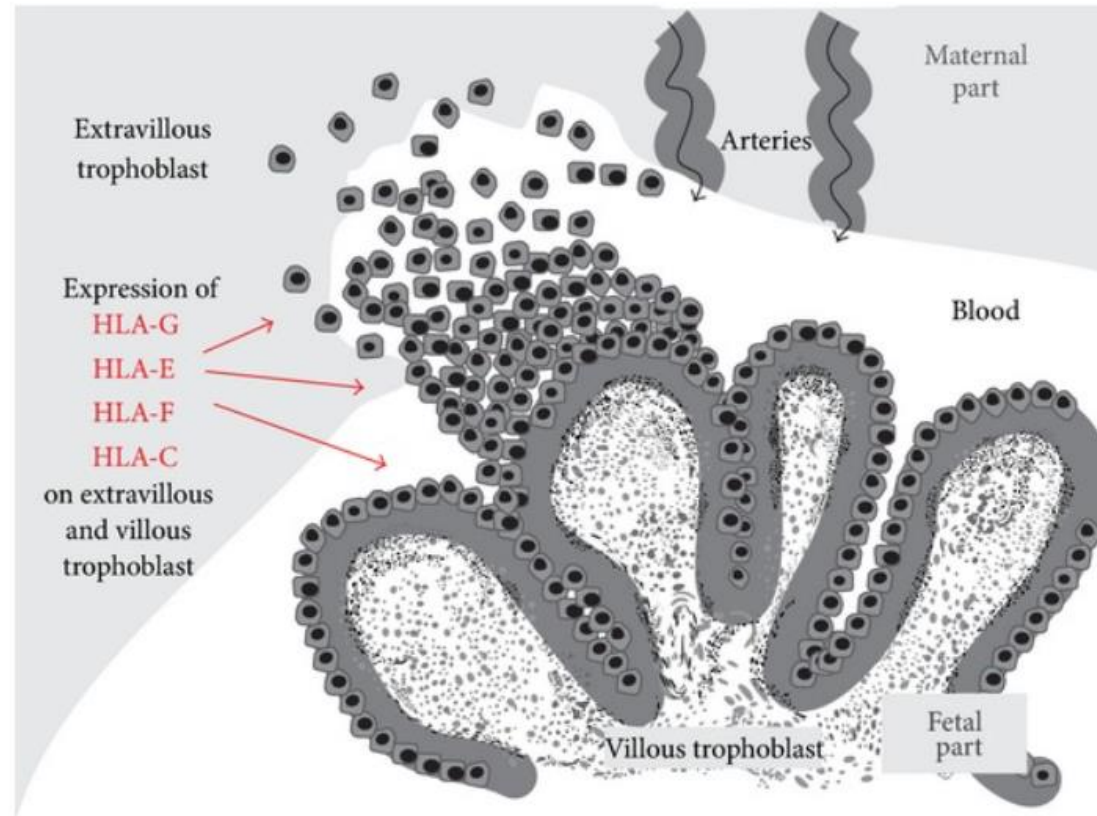
Μητρικοεμβρυϊκή επιφάνεια επαφής



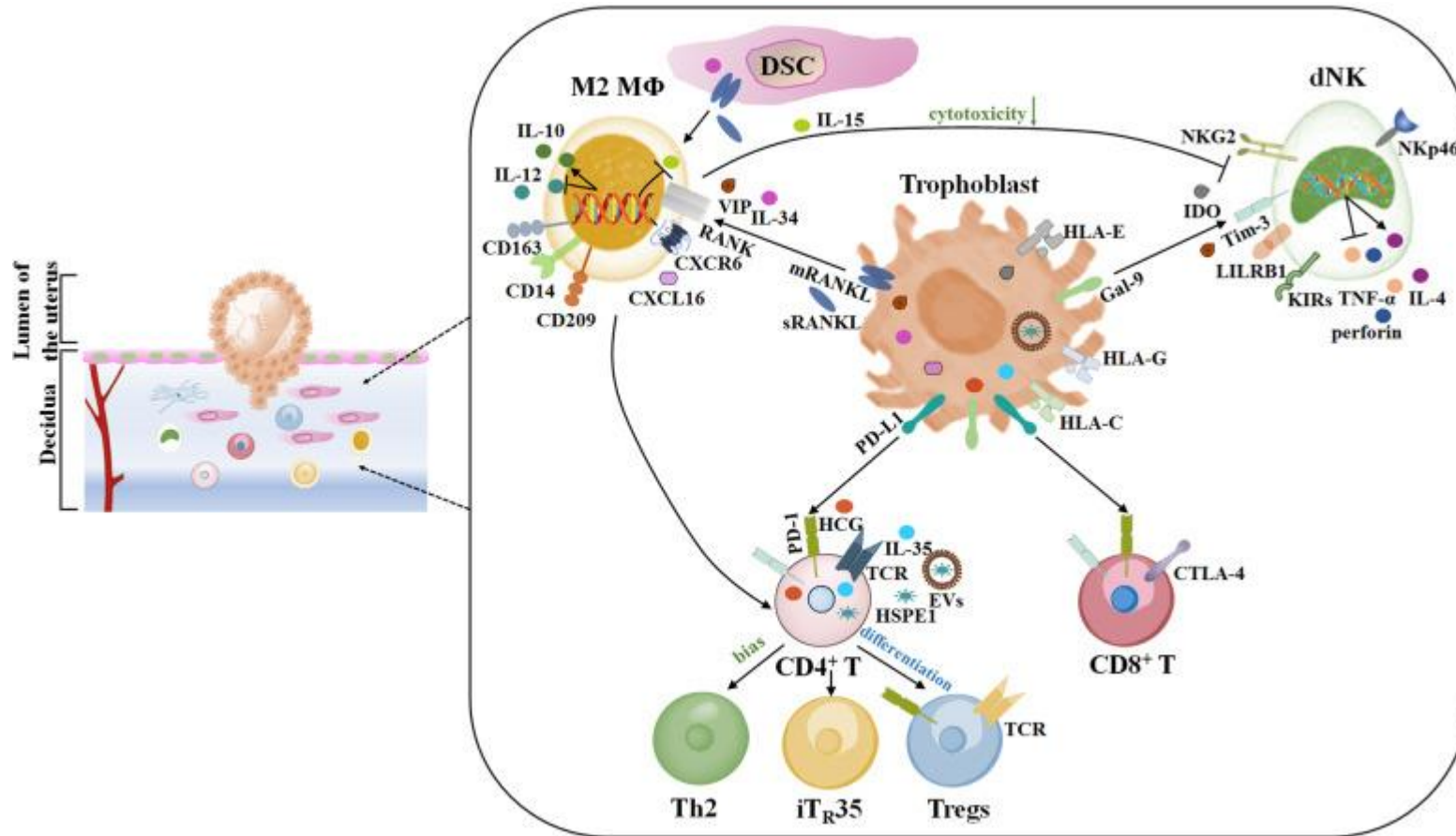
Απουσία ΜHC I & II



Εκφράζονται μόνο HLA μόρια που επάγουν ανοχή



Έκφραση μορίων και παραγόντων στην τροφοβλάστη

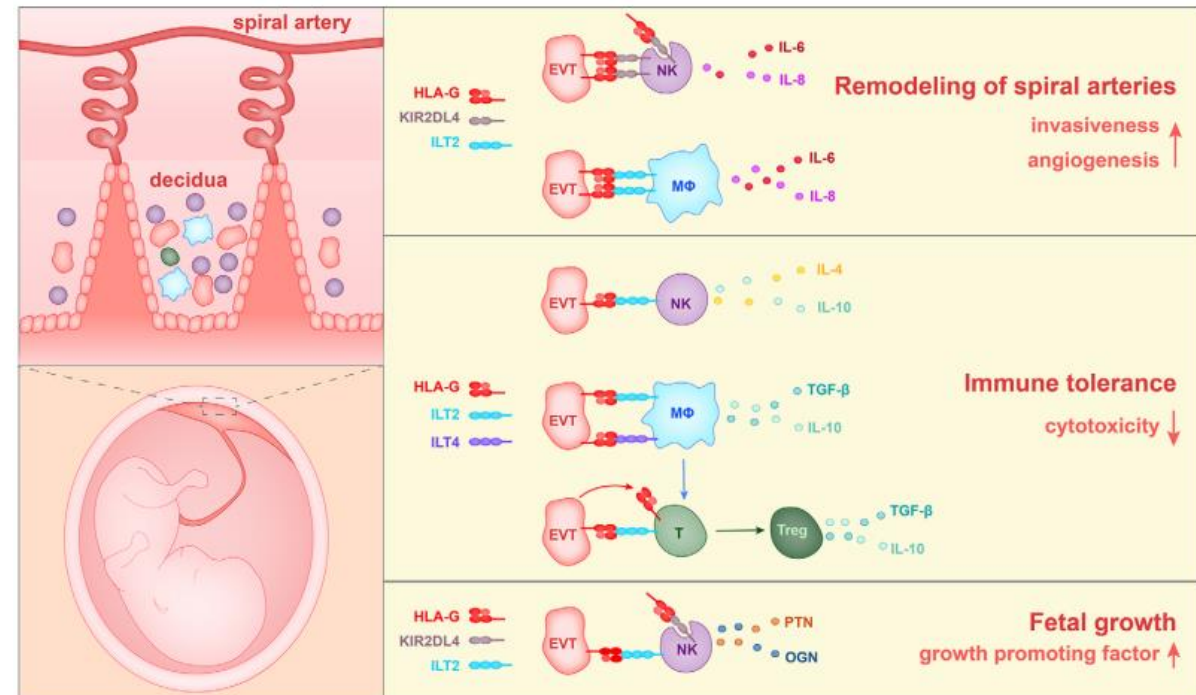


HLA-G

1) HLA-G on extravillous trophoblasts (EVTs) binds to KIR2DL4 on NK cells or ILT2 on macrophages, and in this way stimulates the production of IL-6, IL-8, and VEGFa. Soluble HLA-G binds to KIR2DL4 on NK cells and induces the production of IL-6 and IL-8. Thus HLA-G promotes vascular permeability, angiogenesis and EVT invasiveness, and thereby participates in the remodeling of σπειροειδών αρτηριών.

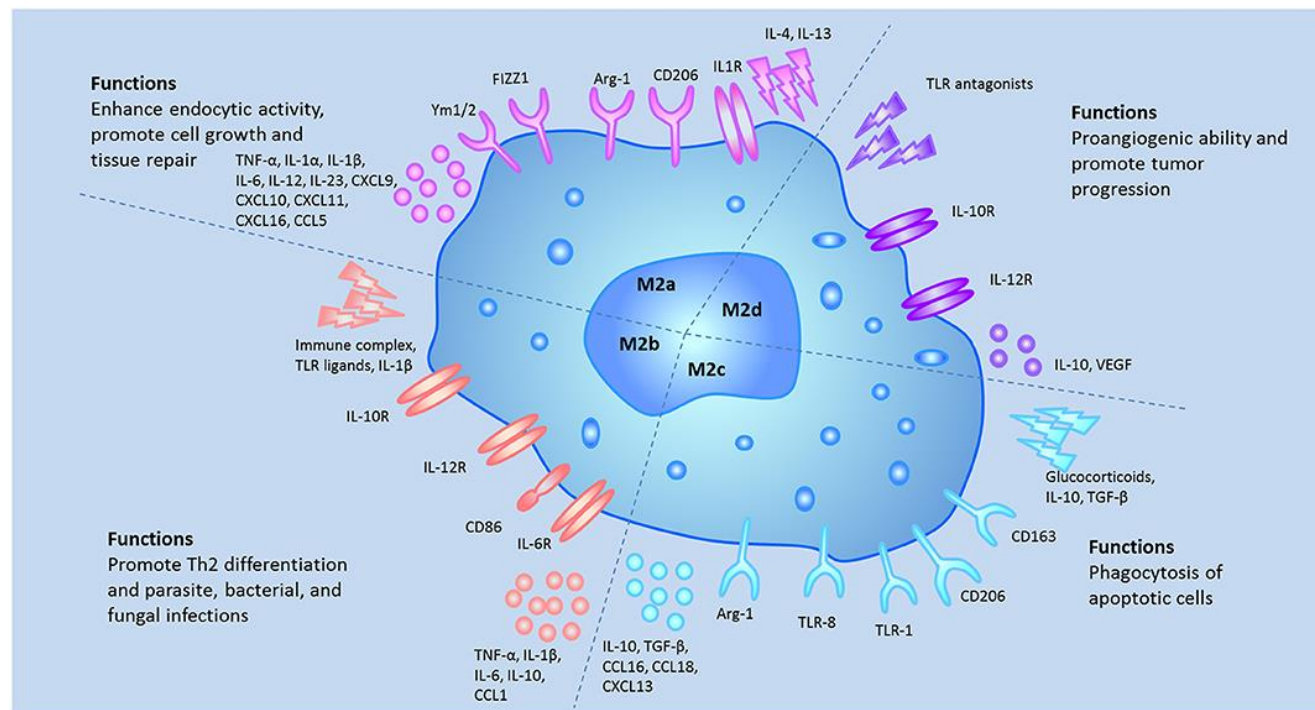
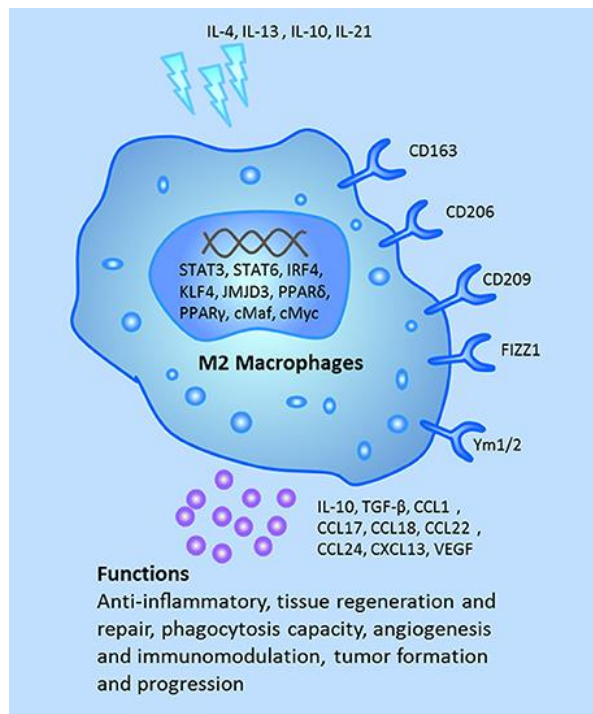
2) HLA-G on EVT binds to ILT2 on NK cells, ILT2 and ILT4 on macrophages, and ILT2 on Treg cells, and reduces levels of cytotoxicity towards fetal tissues.

3) HLA-G on EVT binds to ILT2 and KIR2DL4 on NK cells and promotes the secretion of growth-promoting factors PTN and OGN, thereby facilitating fetal growth



M2 μακροφάγα

Περίπου 20% κυττάρων φθαρτού
Λειτουργίες M2 μακροφάγων

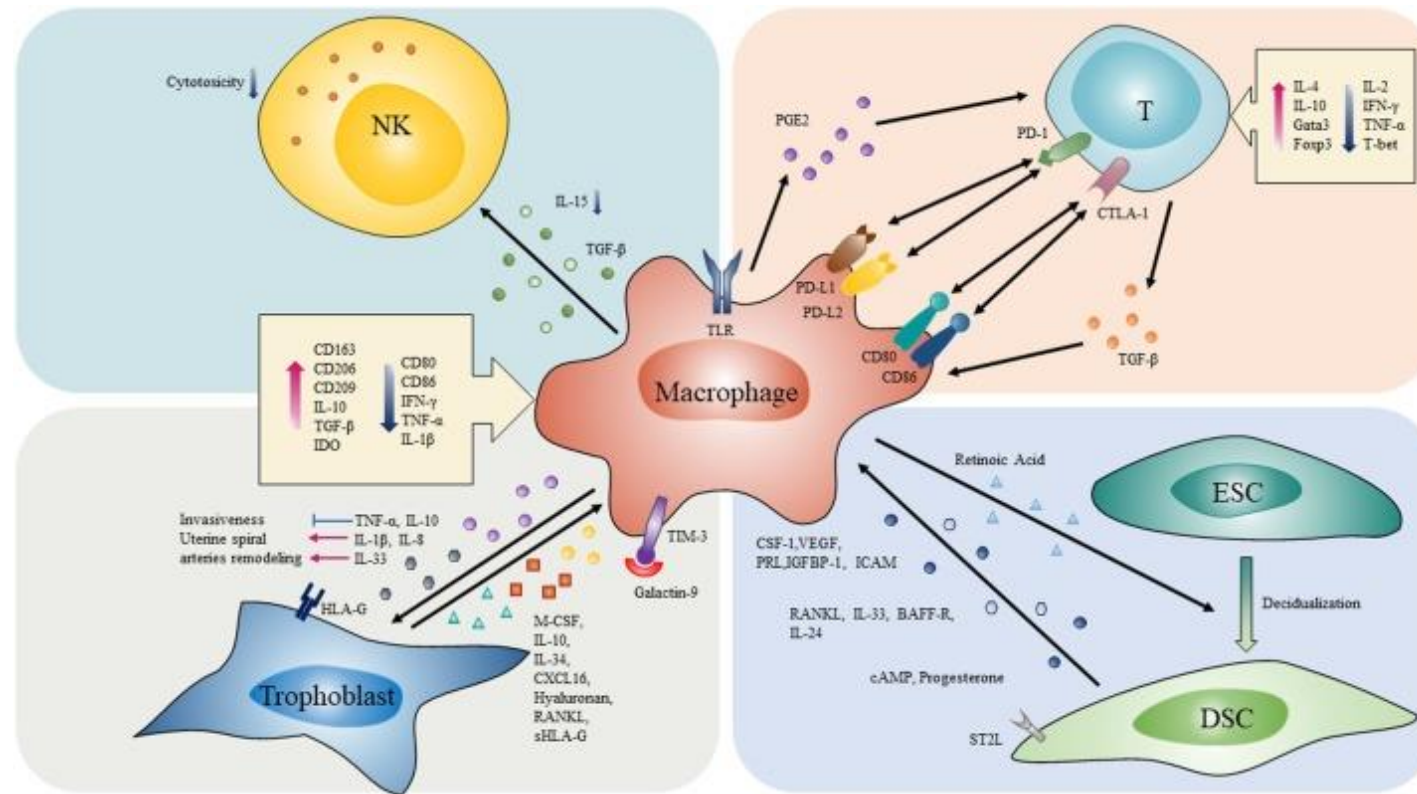


Μειωμένη αντιγονοπαραστατική ικανότητα
Ανοσοκατασταλτική δράση

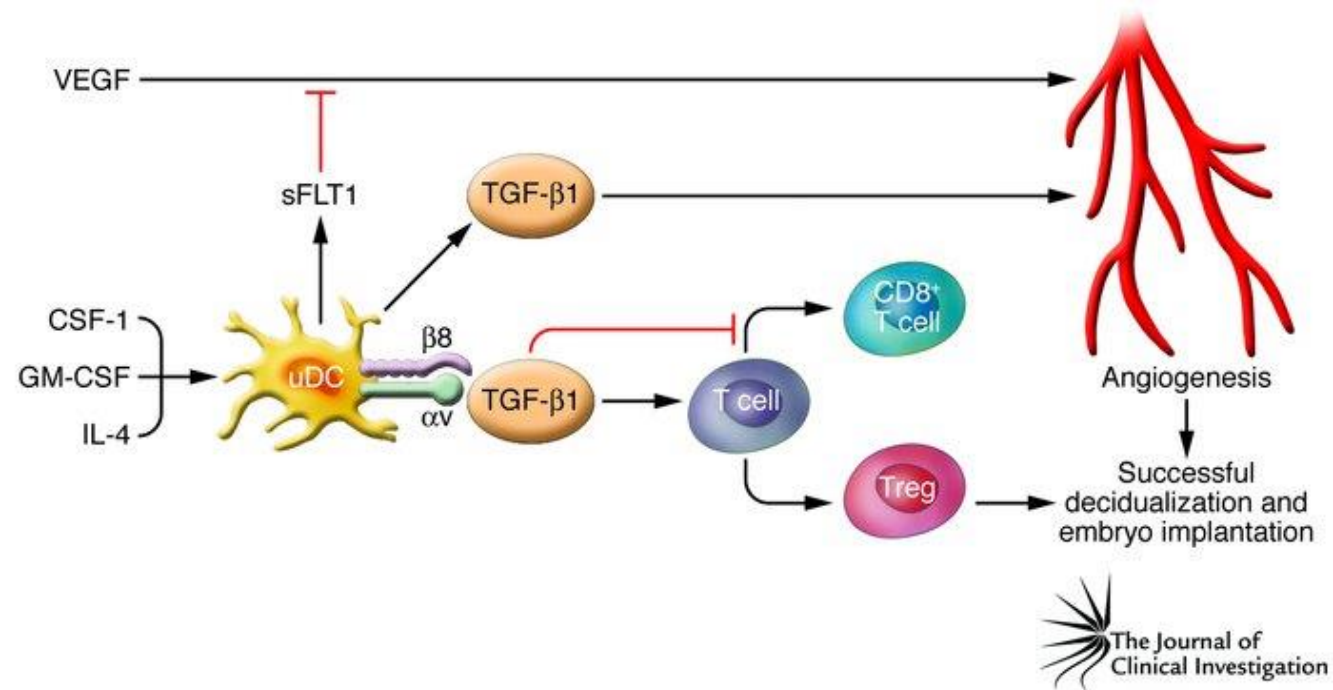
Μηχανισμοί δράσης M2 μακροφάγων στην κύηση

	Samples	Mechanisms	References
Trophoblast invasion	Human	Decidual macrophages can inhibit NK cell-mediated lysis of CTB via TGF- β 1 secretion;	(51)
	Human	IL-1 β facilitates trophoblast invasion by degrading the extracellular matrix, the enzymatic activity of MMP-2, 9 is positively correlated with the level of IL-1 β ;	(54, 55)
	Human	sHLA5-polarized macrophages promote the secretion of IL-6 and C-X-C motif ligand 1 to induce trophoblast invasion;	(56)
Angiogenesis and spiral artery remodeling	Human	Decidual macrophages regulate vascular remodeling by secreting VEGF, PlGF, Flt-1;	(57, 58)
	Mice	The expression of iNOS and VEGF is higher;	(59)
	Human	The sFlt-1 inhibits angiogenesis;	(60)
	THP1 cell line	VEGF promotes macrophages polarization into the M2 phenotype;	(61)
	RAW264.7 cell line	PKC inhibitor enhances the VEGF secretion and decreases the sFlt-1 secretion;	(62)
	RAW264.7 cell line and human	PSG1 upregulates the VEGFA secretion;	(63)
	Mice	PSG22 upregulates the VEGFA secretion;	(64)
Phagocytose apoptotic cells	Human	IL-12, p70, IL-1 β , IL-8 are decreased, whereas IL-10, IL6, IL1Ra, IDO are upregulated;	(65, 66)
	Human	Fractalkine and calreticulin are increased in VSMCs;	(67, 68)
	Human	TGF β induces monocyte differentiation into M2-like macrophages and enhances the capacity of phagocytosis;	(69)
	Human	sHLA5-induced macrophages polarize into an M2 phenotype with enhanced phagocytic activity;	(56)
	Mice and RAW264.7 cell line	Tim-3 blocking antibodies cause macrophages failed to phagocytose apoptotic and dying cells;	(70)
	Human	Decidual macrophages secrete IL-1 β and TNF- α to induce M-CSF expression, which initiates caspase-dependent EVT apoptosis.	(71)

Μακροφάγα

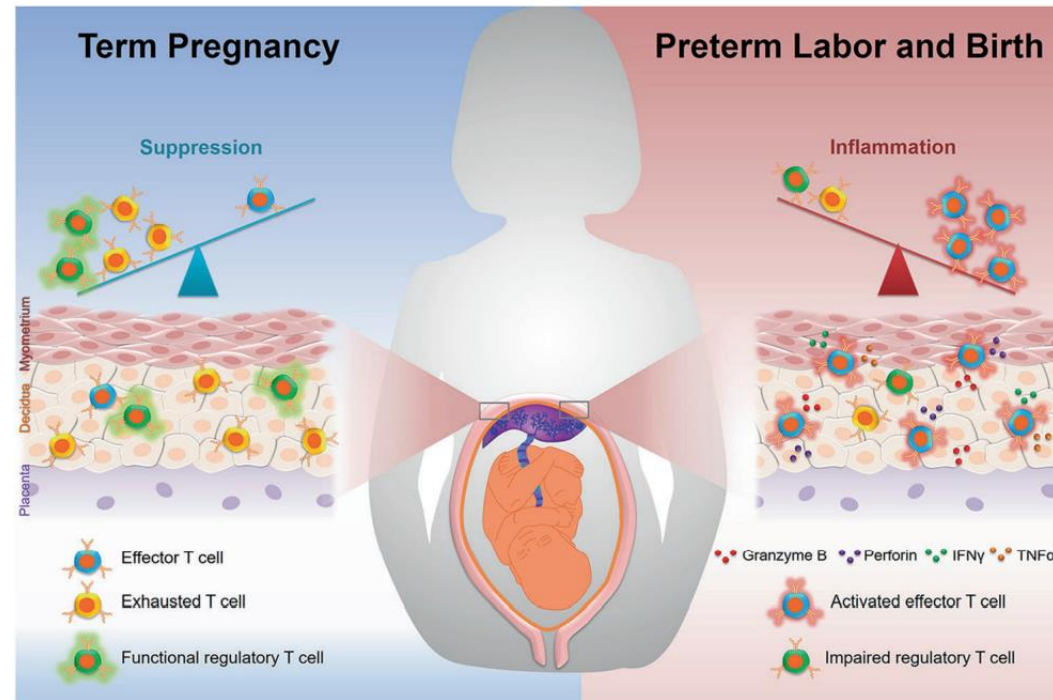


Δενδριτικά κύτταρα μήτρας



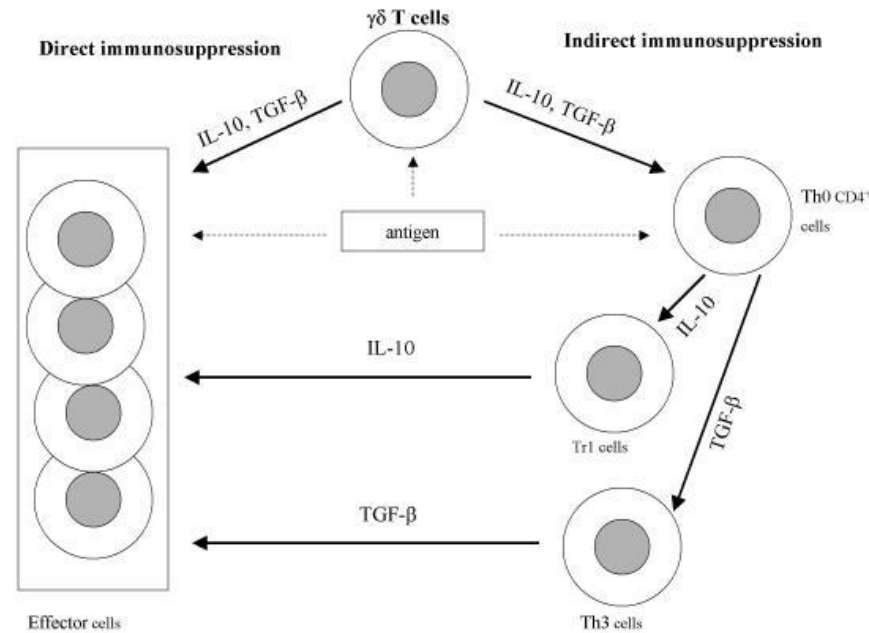
Τ λεμφοκύτταρα

- αβ
 - Ανιχνεύονται αλλά είναι περιορισμένα σε αριθμό.
 - Όταν αναγνωρίσουν αντιγόνα του εμβρύου, ελαττώνονται (ανοχή).
 - Όταν ενεργοποιηθούν, αποπίπτουν .

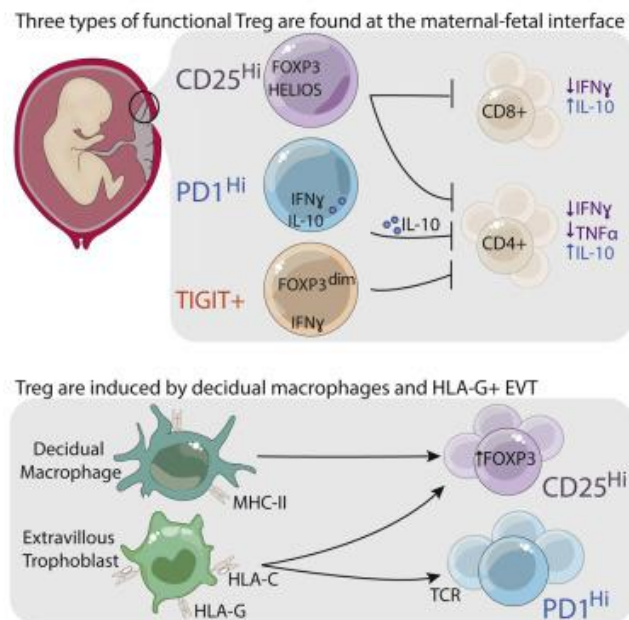


T λεμφοκύτταρα

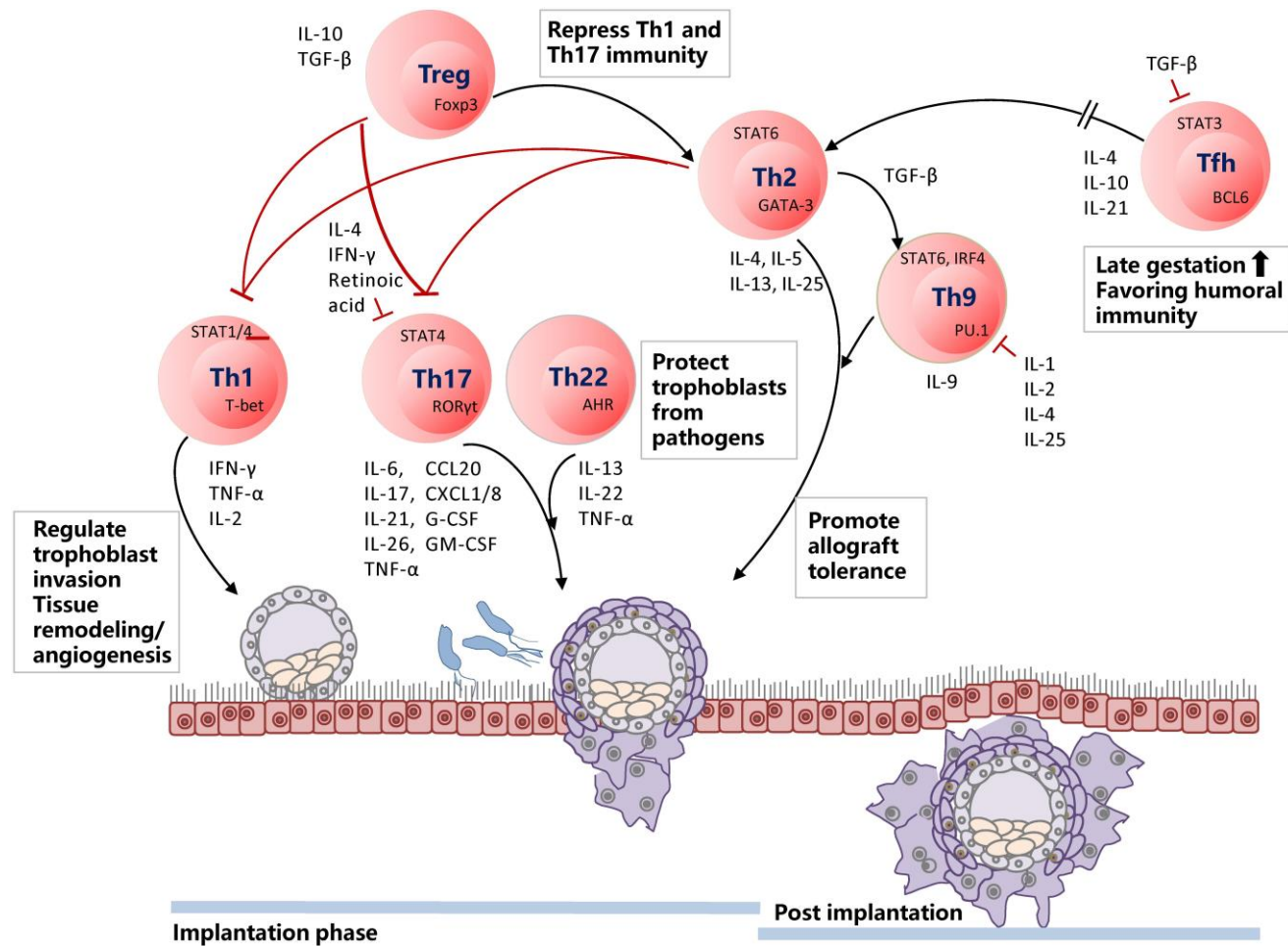
- γδ
 - Μεγαλύτερο ποσοστό T κυττάρων φθαρτού
 - Όχι MHC περιορισμός
 - Th2 στροφή



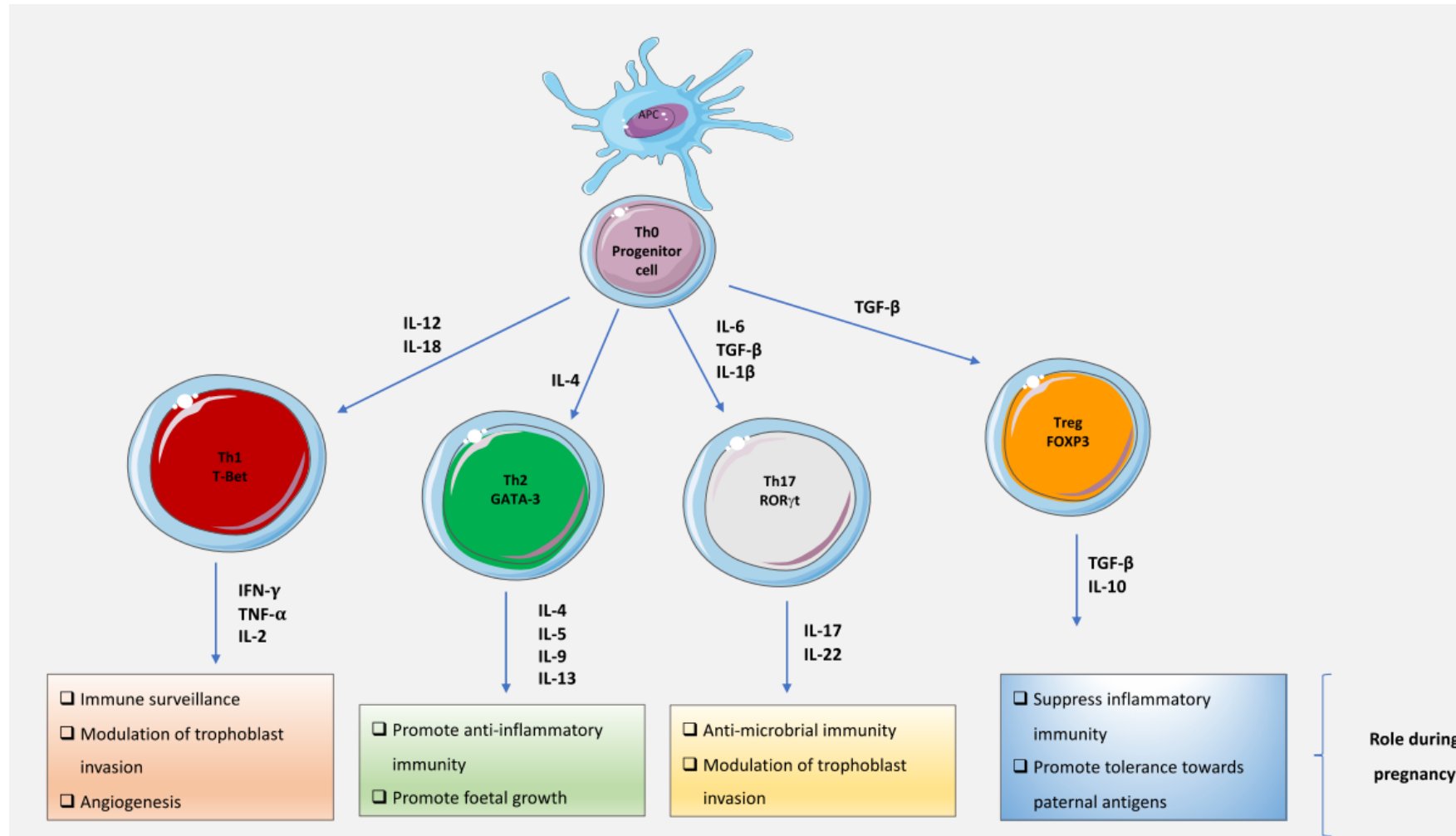
Τ ρυθμιστικά κύτταρα-Tregs



- Μεταναστεύουν από την περιφέρεια ή παράγονται de novo.
- Η παραγωγή κυτταροκινών (IL-10 & TGF- β) δρα προστατευτικά για το έμβρυο, μειώνοντας τον πολλαπλασιασμό των T κυττάρων και την δραστικότητα των T κυτταροτοξικών κυττάρων και NK κυττάρων.



Διαφοροποίηση Τ βοηθητικών κυττάρων και ο ρόλος τους στην εγκυμοσύνη



Ισορροπία των βοηθητικών T κυττάρων κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης

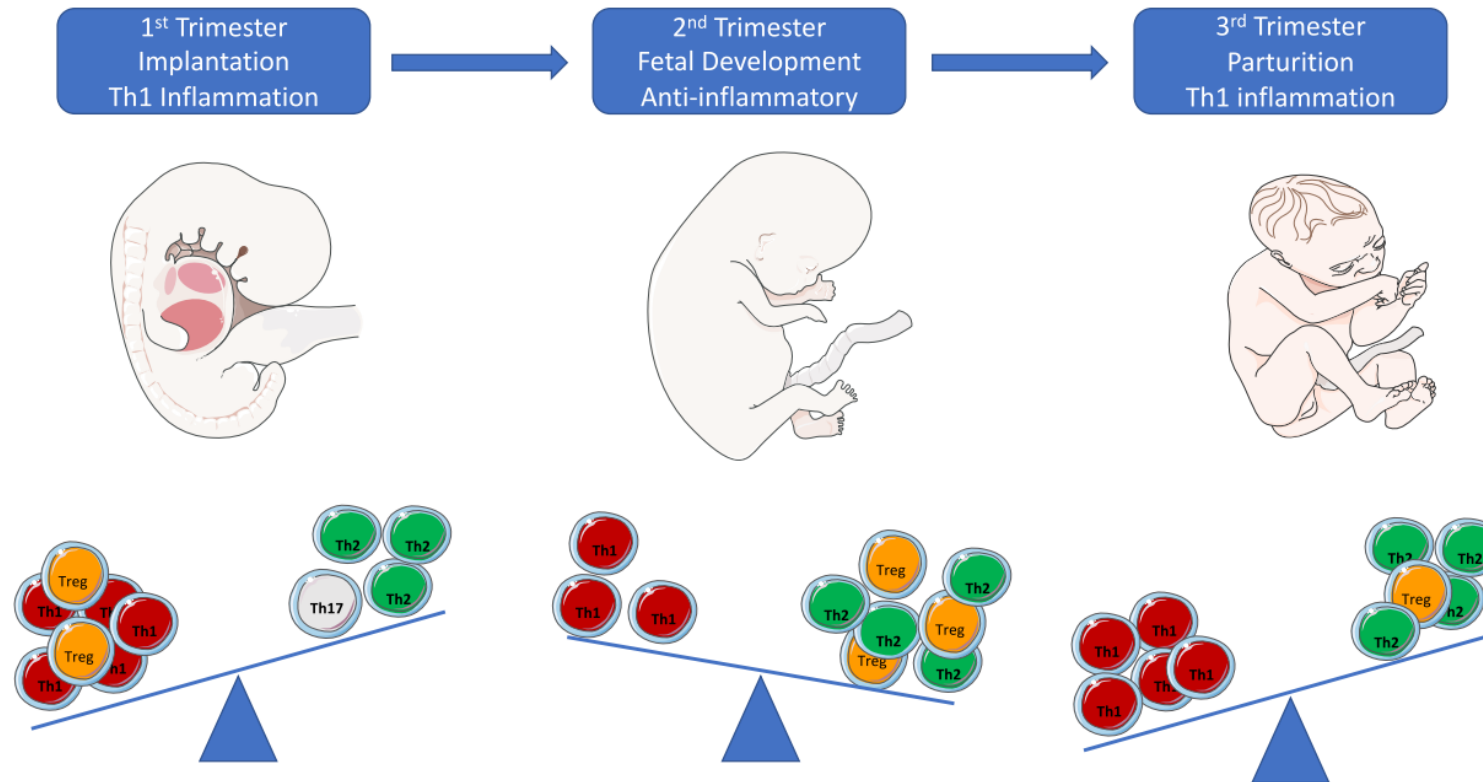
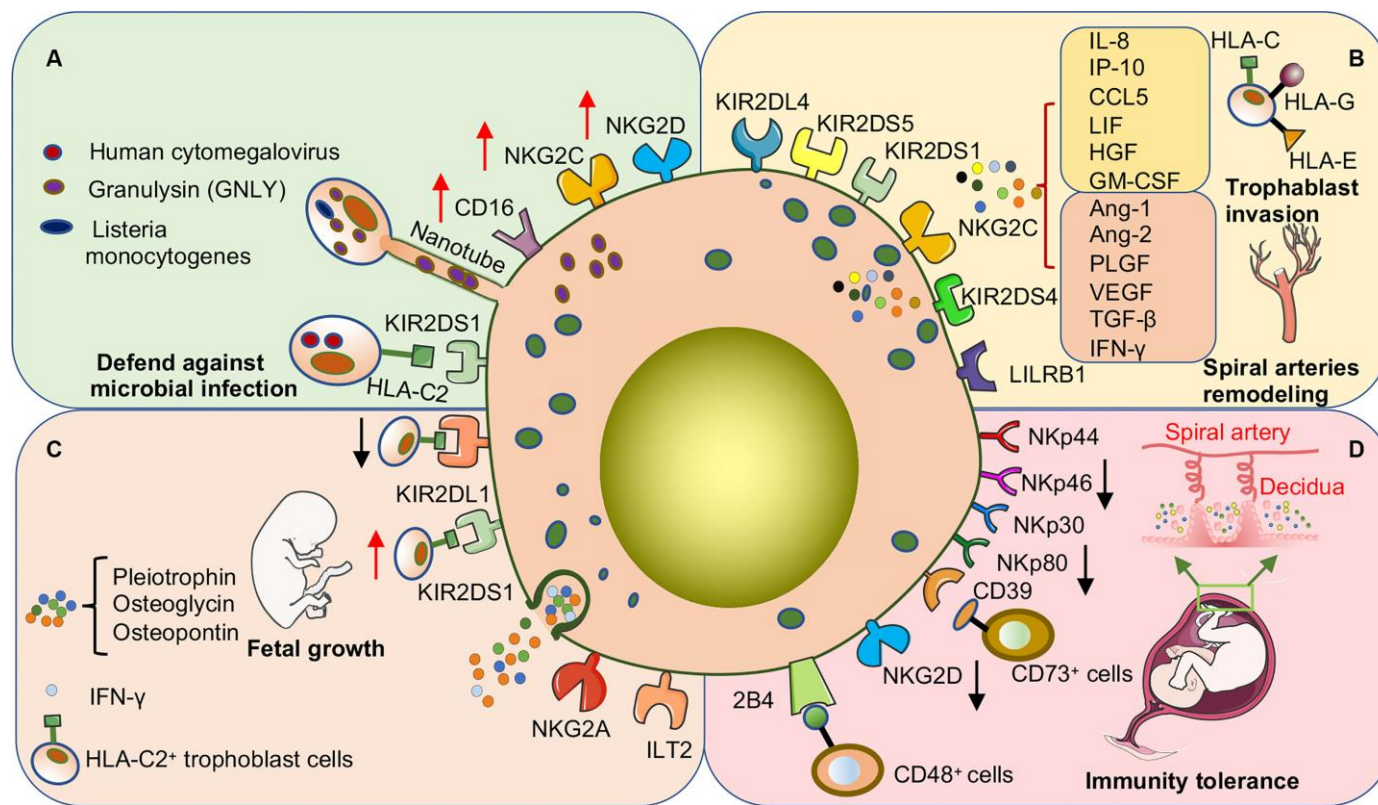


Fig. 2. Balance of T helper cells subsets during each pregnancy trimester. The first trimester of pregnancy is associated with a predominant Th1 cell environment which is necessary for blastocyst implantation. Following implantation The second trimester, the major phase of fetal development is characterized by an anti-inflammatory and Th2 type immune microenvironment that is necessary for fetal growth. Finally, in the third trimester, there is a switch to an inflammatory and Th1 cell associated immune state, which is required for parturition.

NK κύτταρα #1

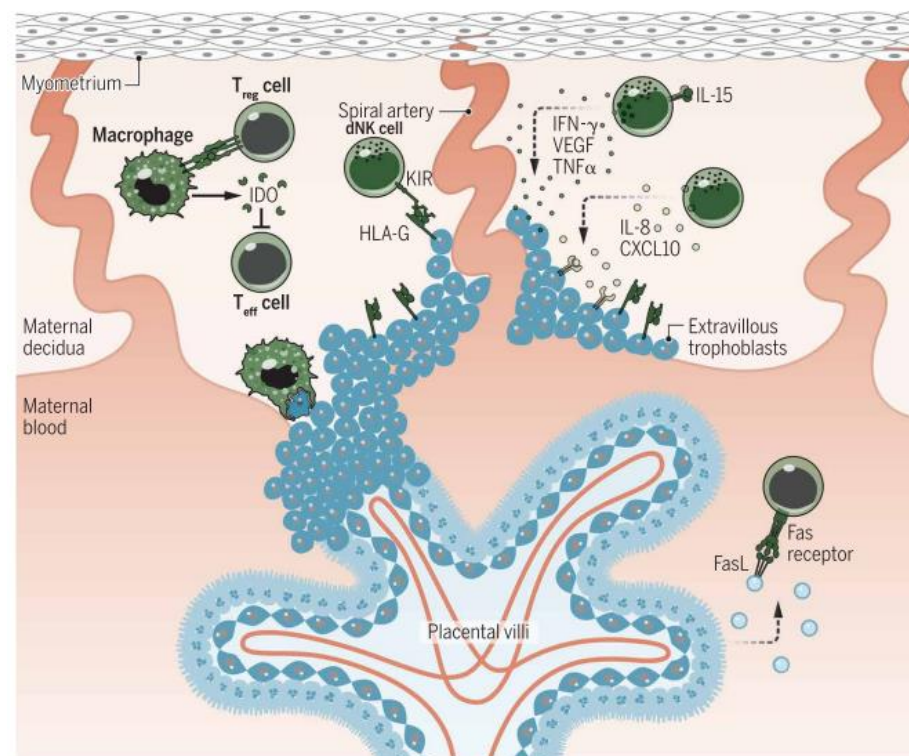
- 70% κυττάρων φθαρτού
 - Ελαττωμένη κυτταροτοξικότητα
 - Ανοσορρυθμιστική δράση



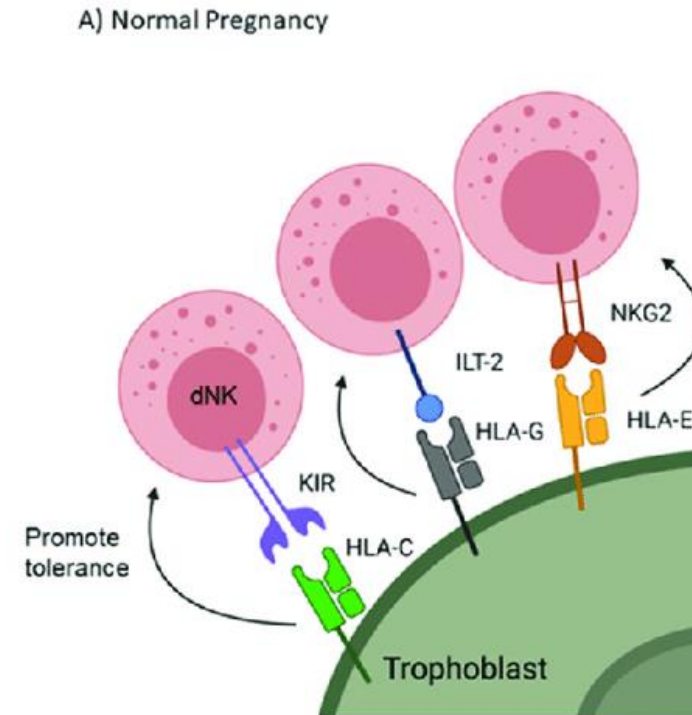
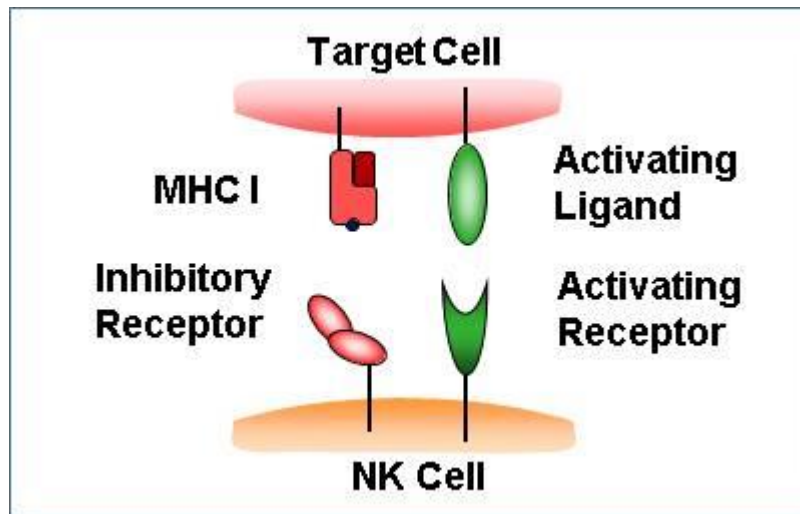
Έλεγχος διείσδυσης τροφοβλάστης
Διαμόρφωση σπειροειδών αρτηριών

NK κύτταρα #2

- Τα πιο άφθονα από τα μητρικά ανοσοκύτταρα που υπάρχουν στον φθαρτό είναι τα κύτταρα dNK, τα οποία στρατολογούνται από διάφορους παράγοντες που απελευθερώνονται από τα στρωματικά κύτταρα την τροφοβλάστη του πλακούντα.
- Η απελευθέρωση της IL-15 της μήτρας προάγει την ωρίμανση της dNK. Το ώριμο κύτταρο dNK προάγει την αναδιαμόρφωση του δελτίου και την εμφύτευση βλαστοκύστης μέσω της έκκρισης κυτταροκινών [IFN- γ , VEGF και TNF α]. Η απελευθέρωση της IL-8 και του CXCL10 από το dNK προάγει επίσης την εισβολή EVT. Η κυτταροτοξικότητα των κυττάρων dNK ελέγχεται από τη δέσμευση του HLA-G (που εκφράζεται στα EVT) στον ανασταλτικό υποδοχέα KIR2DL4. Τα μακροφάγα παράγοντας IDO, εμποδίζουν την ενεργοποίηση των T κυττάρων. Τα κύτταρα Treg ρυθμίζουν τις δραστηριότητες τόσο των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων APC όσο και των τελεστών T (Teff). Το SYN προάγει επίσης τη μητρική ανοχή εκκρίνοντας εξωσώματα που εκφράζουν TRAIL και FasL και λόγω της έλλειψης έκφρασης MHC.

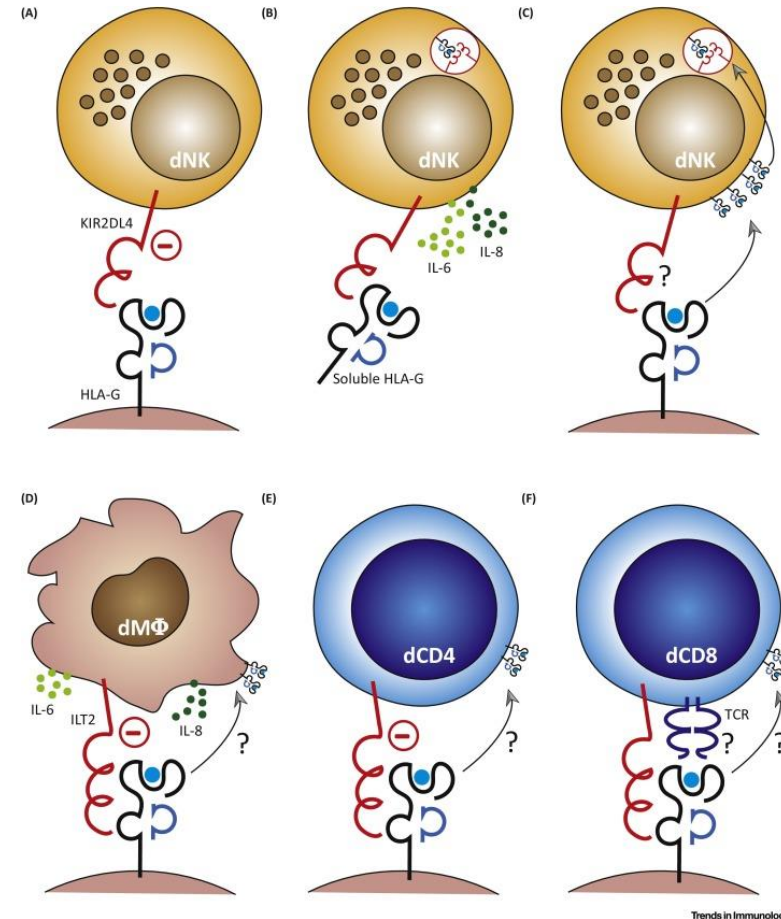


Αναστολή δράσης των NK κυττάρων

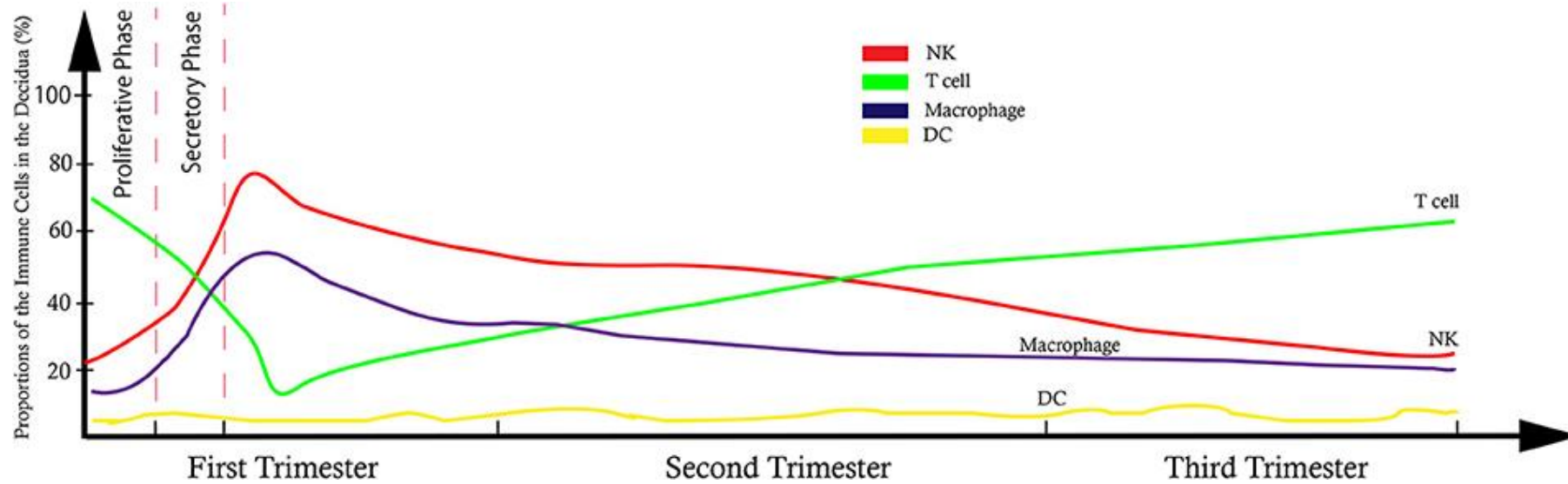


HLA-G and NK κύτταρα

- Έκφραση HLA-G αντιγόνων στους τροφοβλάστες
 - Προσδένονται στους υποδοχείς KIR των NK κυττάρων
 - Η σύνδεση αυτή εμποδίζει την κυτταροτοξικότητα των NK κυττάρων
 - Ανάπτυξη ανοχής της μητέρας έναντι του εμβρύου



Ποσοστά κυττάρων του ανοσοποιητικού κατά την εγκυμοσύνη #1

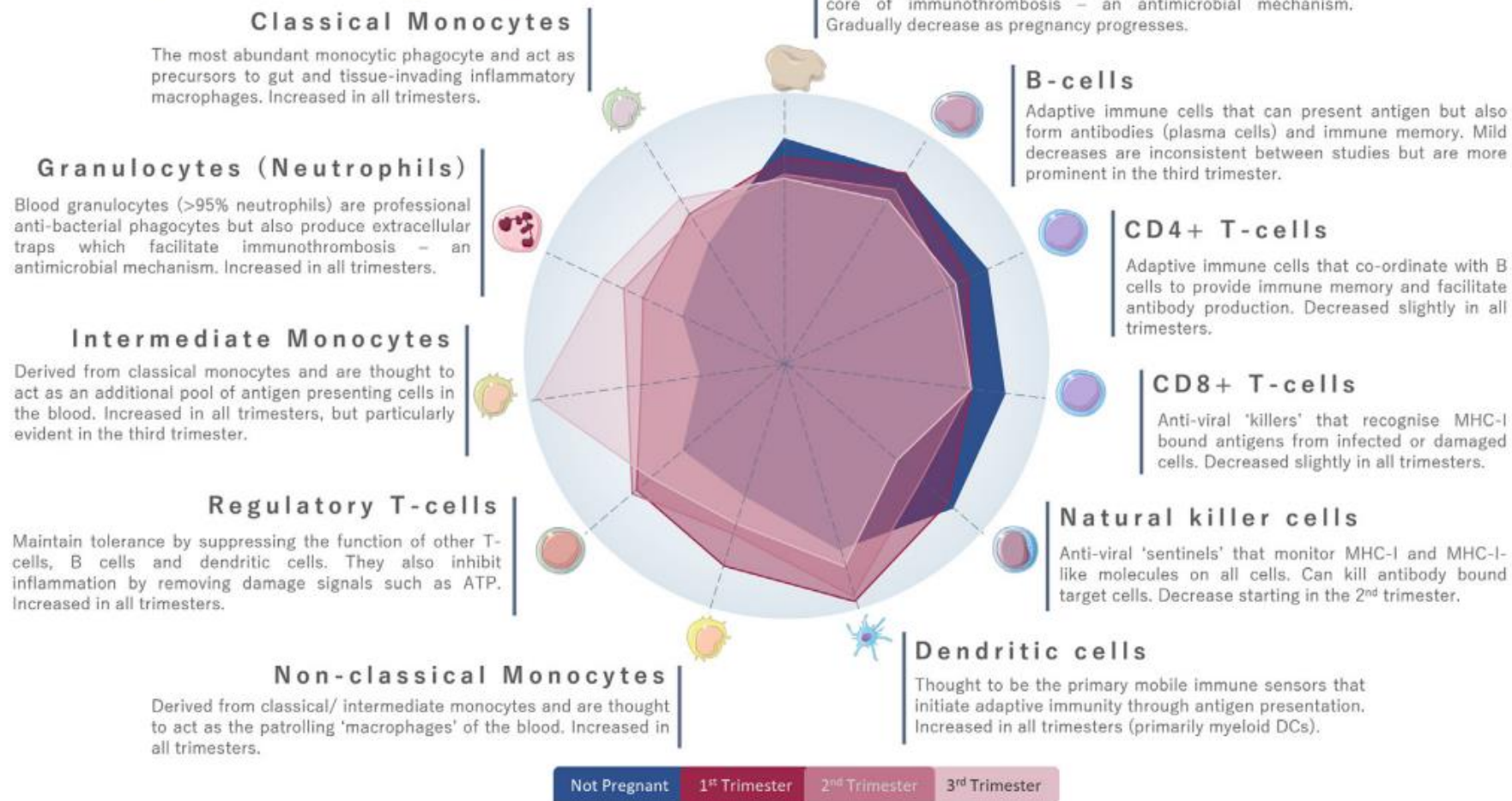


Ποσοστά κυττάρων του ανοσοποιητικού κατά την εγκυμοσύνη #2

Cell type	Marker	Stage of pregnancy			Biopsy	Method	References
		First trimester (%)	Second trimester (%)	Third trimester (%)			
NK	CD56	84.5 (77.8–88.5)	50.4 (37.9–58.1)	Remain stable	Decidua	FACS	Bartmann et al. (53)
	CD56	45.2 ± 2.8	48.7 ± 4.0	29.0 ± 3.3	Decidua basalis	Immunohistochemical	Williams et al. (120)
Macrophage	CD14s	34.4 ± 2.8	33.3 ± 1.9	17.3 ± 1.2	Decidua Basalis	Immunohistochemical	Williams et al. (120)
	CD14	9.1 (5.0–14.0)	18.2 (12.9–24.2)	Remain stable	Decidua	FACS	Bartmann et al. (53)
Th17 CD4 ⁺ T cell	IL-17			0.31 ± 0.06	Periphery Blood	Flow cytometry	Santner-Nanan et al. (151)
Treg	CD4 ⁺ CD25 ^{high}			3.12 ± 0.26	Peripheral blood	Flow cytometry	Santner-Nanan et al. (151)
	CD4 ⁺ CD127 ^{low} CD25 ⁺			6.98 ± 0.42	Peripheral blood	Flow cytometry	Santner-Nanan et al. (151)
	CD4 ⁺ Foxp3 ⁺			6.26 ± 0.32	Peripheral blood	Flow cytometry	Santner-Nanan et al. (151)
αβ T cells		8.2 (5.4–11.0)	/	26.7 (20.7–39.7)	Decidua	FACS	Bartmann et al. (53)
CD8 ⁺ T cells		17.3 (12.4–23.9)	17.3 (12.4–23.9)	24.6 (20.5–32.6)	Decidua	FACS	Bartmann et al. (53)
CD8 ⁺ T cells		31.7 ± 3.1	27.0 ± 4.6	34.8 ± 5.5	Decidua basalis	Immunohistochemical	Williams et al. (120)
CD3 ⁺ T cells		34.9 ± 3.7	34.6 ± 4.9	40.3 ± 6.8	Decidua basalis	Immunohistochemical	Williams et al. (120)

This table describes the proportions of major leukocytes in the decidua during different stages of pregnancy. NK cells are the most abundant in the first and second trimester, where they participate in trophoblast invasion and spiral arterial remodeling, and they decrease as pregnancy progresses. Macrophages are the second major cells in the maternal-fetus interface in the first trimester, and they are stable throughout gestation. T cells have different subtypes that can play totally different functions in a successful pregnancy. The table describes the subsets of T cells and the dynamic changes in their proportions during pregnancy. Studies on the dynamic changes of DC are rare, and we do not provide information on the dynamic changes of DC.

Set-points in pregnancy



Cell Type	1	2	3	NP	1st	2nd	3rd	Likely drivers of cell number alterations
WBC				6,487	7,960	8,710	9,937	Primarily neutrophils and monocytes
Neutrophils				3,710	5,340	6,160	7,080	Estrogen & Progesterone- G-CSF, GM-CSF, ACP5, reduced apoptosis
C. Monocytes				239	286	280	338	
Int. Monocytes				6.9	14.7	15.4	28	Estrogen & Progesterone- GM-CSF, ACP5, reduced monocyte and monoblast apoptosis
NC Monocytes				13.5	15.2	14.2	13.1	
mDCs				23.9	28.3	29.3	23.6	Estrogen & Progesterone- GM-CSF, ACP5
pDCs				8.2	11.7	11.1	10	Estrogen-GM-CSF
T-Regs				66.9	133	120	100	Progesterone-Vitamin D
B-cells				189	178	161	159	
CD4+ T-cells				1014	858	850	860	Lymphocyte decrease is likely a consequence of precursor
CD8+ T-cells				525	455	455	447	commitment to the granulocyte/ macrophage lineage
NK-cells				170	175	147	116	
Platelet				273,000	251,000	230,000	225,000	Hemodilution, aggregation, peripheral consumption
Eosinophils				140	135	150	115	No significant alterations, any drop may be linked to increased precursor
Basophils				25	20	25	20	commitment to the granulocyte/ macrophage lineage

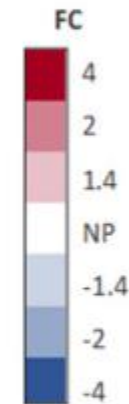
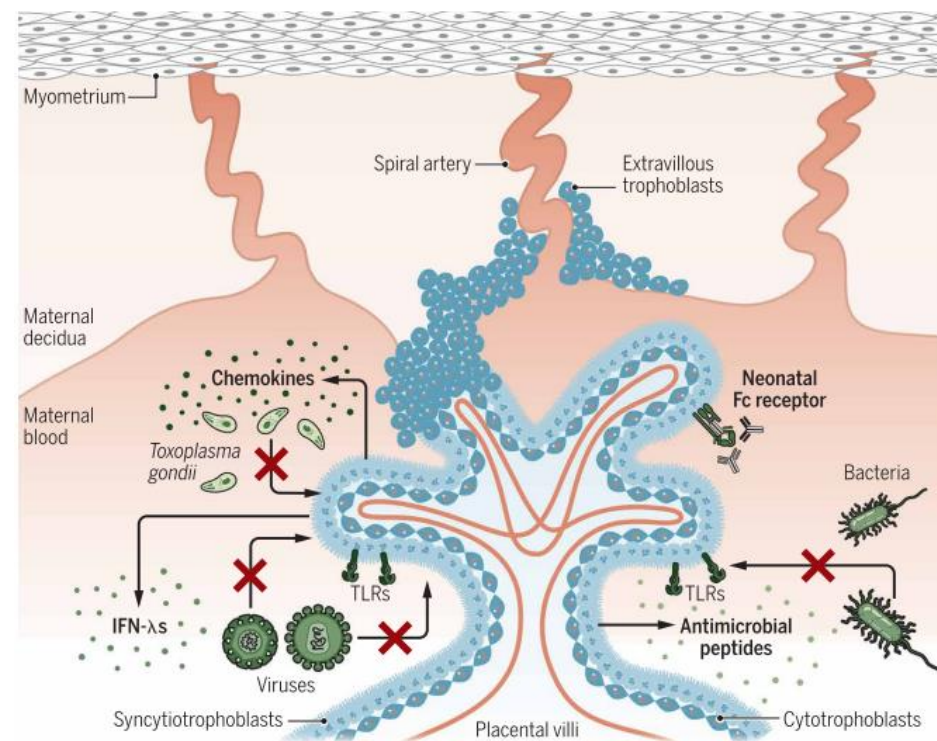


Table showing the mean number of cells per microliter of blood during pregnancy taken from several studies (supplemental references^{S1-11}). This table and associated figures are to be considered descriptive and only to be used as an estimate of immune cells alterations, however we are confident this broadly reflects the literature. Mean numbers, rather than ranges, may be more informative for visualizing set-point alterations. The embedded heatmap depicts the fold change (FC) from non-pregnancy levels. NP = non-pregnant, 1st, 2nd, and 3rd = trimesters.

Table 1: Immune setpoints in pregnancy.

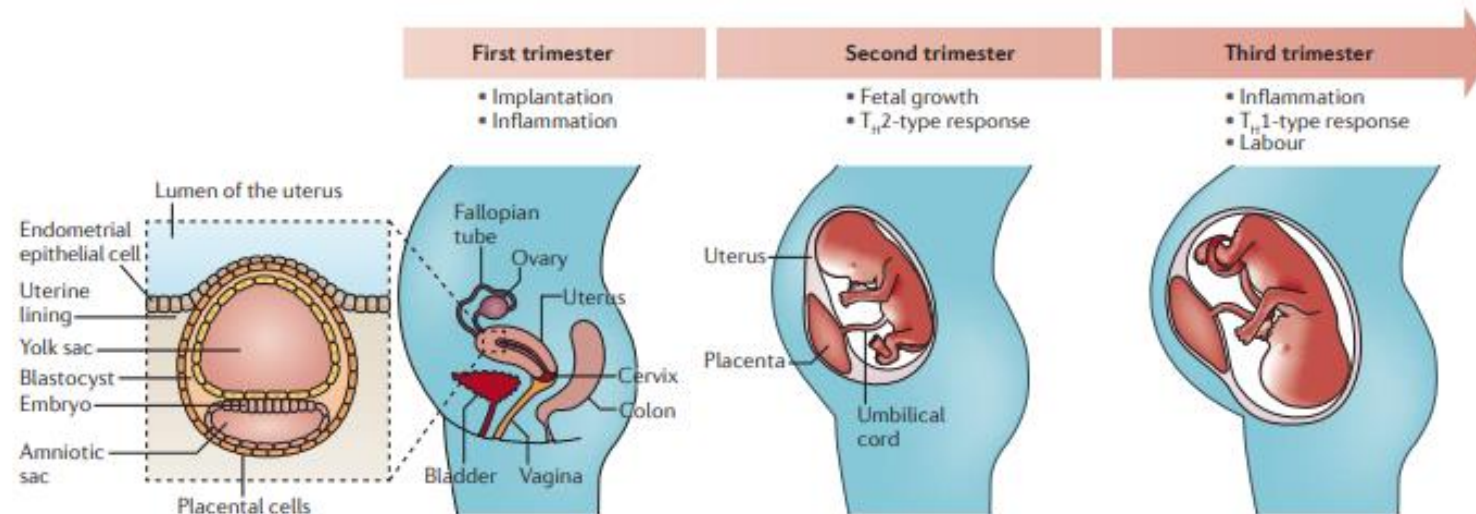
Μηχανισμοί ανοσοποιητικής άμυνας του πλακούντα

Ο πλακούντας έχει έναν αριθμό εγγενών ανοσολογικών μηχανισμών για την προστασία του εμβρύου από συγγενείς λοιμώξεις όλων των τύπων, συμπεριλαμβανομένης της έκφρασης υποδοχέων αναγνώρισης προτύπων όπως οι υποδοχείς τύπου Toll (TLRs), η συστατική έκφραση των IFN τύπου III (IFN-λ). και την απελευθέρωση αντιμικροβιακών πεπτιδίων. Η παρουσία μικροοργανισμών επάγει την έκκριση χημειοκινών, υποδηλώνοντας ότι η μόλυνση αλλάζει ή δίνει σήματα σε κύτταρα του ανοσοποιητικού που προέρχονται από τη μητέρα.

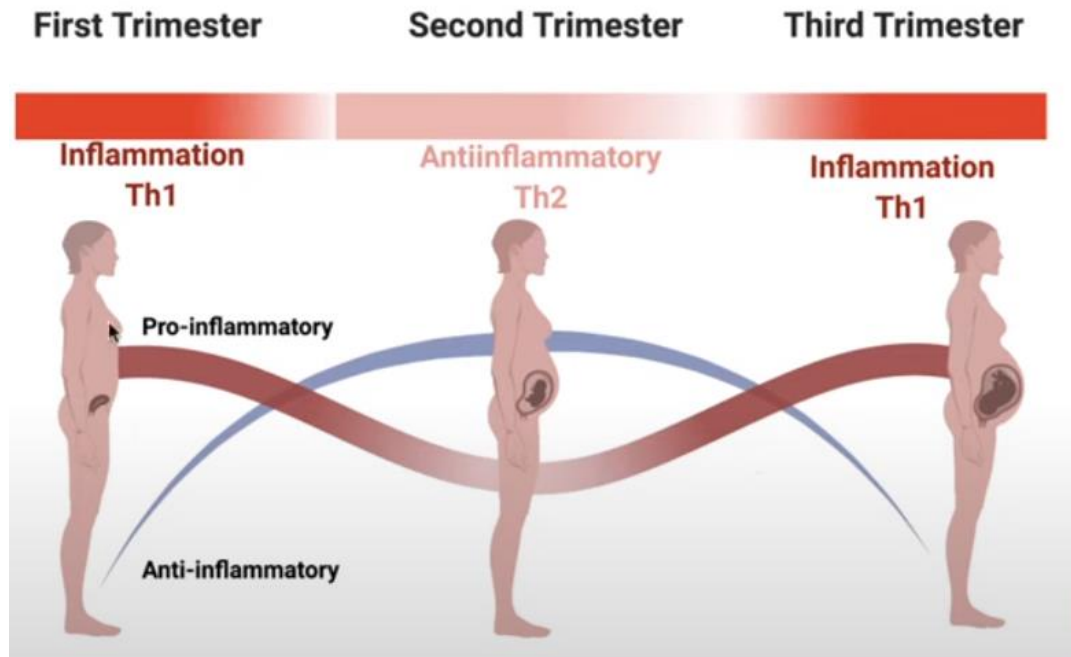


Διαφορετικό προφίλ κυτταροκινών ανάλογα με το στάδιο της εγκυμοσύνης

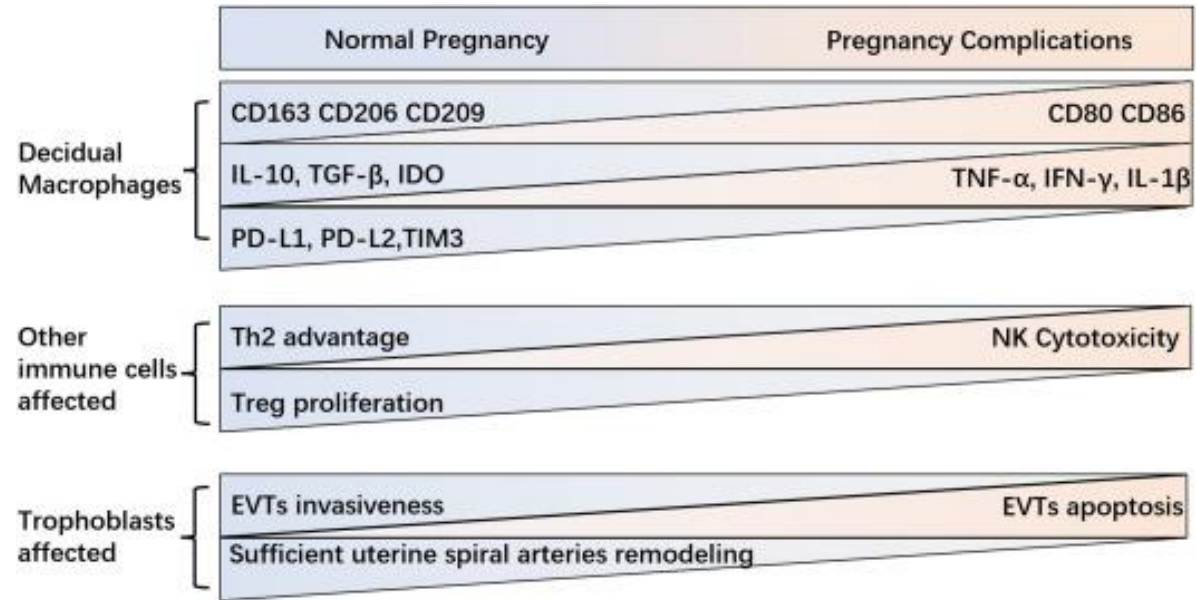
- Τρία ανοσολογικά στάδια κατά την εγκυμοσύνη
 1. Το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης σχετίζεται με φλεγμονή, η οποία απαιτείται για την εμφύτευση της βλαστοκύστης.
 2. Το δεύτερο τρίμηνο χαρακτηρίζεται από ένα αντιφλεγμονώδες και ανοσοποιητικό μικροπεριβάλλον τύπου T helper 2 (Th2) που είναι απαραίτητο για την ανάπτυξη του εμβρύου.
 3. Στο τρίτο τρίμηνο, υπάρχει μία μετάβαση σε μια φλεγμονώδη και ανοσοποιητική κατάσταση τύπου Th1, η οποία είναι απαραίτητη για τον τοκετό.



Εγκυμοσύνη και ανοσοποιητικό σύστημα



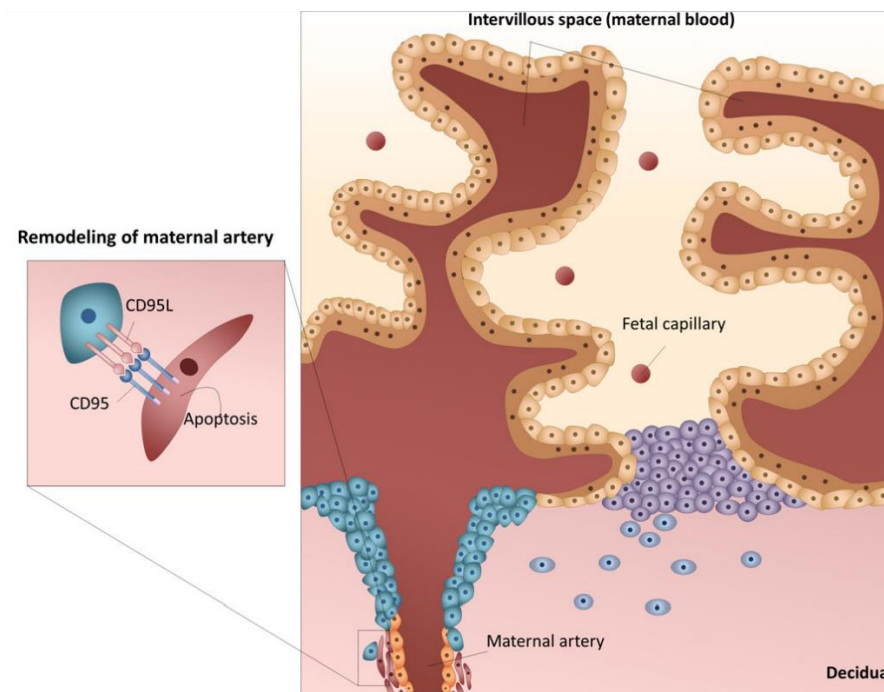
Το ανοσολογικό περιβάλλον αλλάζει συνεχώς και προσαρμόζει στα διάφορα στάδια ανάπτυξης του εμβρύου



FAS/FASL στην εγκυμοσύνη

Ο ρόλος του FAS/FASL άξονα

- Τα κύτταρα της τροφοβλάστης στην πρώιμη υγιή εγκυμοσύνη εκφράζουν τόσο FAS όσο και FASL, δυνητικά καθιστώντας τα επιρρεπή στην απόπτωση που προκαλείται από το FAS. Η παρουσία του FASL (CD95L) στην τροφοβλάστη παίζει ενεργό ρόλο στη διαγραφή των ενεργοποιημένων T-κυττάρων που φέρουν FAS (CD95). Αξίζει να σημειωθεί ότι το διαλυτό HLA-G επάγει την έκφραση του CD95L σε ενεργοποιημένα κύτταρα CD8+T, προκαλώντας απόπτωση *in vitro*. Η έκφραση του FASL στην τροφοβλάστη διευκολύνει επίσης την απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων, επιτρέποντας ίσως την διείσδυση και την αναδιαμόρφωση των σπειροειδών αρτηριών.



CD95/CD95L στην εγκυμοσύνη

TABLE 2 The presence and actions of the CD95-system in cells involved in the pregnancy

Cell type	Genotype	CD95	CD95L	Cell actions during the pregnancy	CD95-system involvement	Reference
T-lymphocytes	Maternal	+	+	Rise of the immune response to fetal antigens	Induction of cell death of cells bearing alloantigens	Stenqvist et al., 2013
Uterine endothelial cells	Maternal	+	-	Materno-placental blood exchange	CD95-mediated apoptosis. Replaced by invasive evTB	Ashton et al., 2005
Smooth muscle cell	Maternal	+	-	Materno-placental blood exchange	CD95-mediated apoptosis. Replaced by invasive evTB	Harris et al., 2006
Hofbauer cells	Fetal	+	+	Involved in the success of the placental vasculogenesis	Control the uterine invasion	Zorzi et al., 1998
Proliferative evTB	Fetal	+	+	Proliferative cells which differentiate into invasive evTB	Avoids the cell death mediated by maternal T-lymphocytes	Murakoshi et al., 2003
Invasive evTB	Fetal	+	+	Placental invasion and replacement of uterine endothelial cells	Avoids the cell death mediated by maternal T-lymphocytes	Murakoshi et al., 2003
vCTB	Fetal	+	+	Differentiation and renewal of the syncytiotrophoblast	Avoids the cell death mediated by maternal T-lymphocytes	Zorzi et al., 1998
Syncytiotrophoblast	Fetal	+	+	Outer layer of the placental barrier; direct contact with the maternal serum	Avoids the cell death mediated by maternal T-lymphocytes	Zorzi et al., 1998

Note. +: structure present in the cell. -: structure absent in the cell. evTB = extravillous trophoblasts; vCTB = villous cytotrophoblast.

Επιδράσεις CD95/CD95L στην εγκυμοσύνη

TABLE 3 Modulation and effects of the CD95 on pregnancy-related abnormalities

Pregnancy-related abnormality	CD95	CD95L	Effects and outcomes			Reference
			Maternal	Fetal	Placental	
Infertility	↑T cells	↑Serum	↑Cell free DNA	Poor implantation	N.A	Guan et al. 2015
Recurrent pregnancy loss	↓Uterus	↑T cells and macrophages	Shift for Th-1 cytokine profile	1st trimester miscarriage	↑CD95-mediated apoptosis	Brown et al., 2014
Preeclampsia	↔T cells	↑Serum ↓Placenta	Inflammatory overreaction	Poor pregnancy outcomes	↑CD95-mediated apoptosis	Resic Karara et al., 2016
HELLP	↔ T cells	↑Serum ↑Placenta	Hepatic failure caused by CD95L	High mortality	↑CD95-mediated apoptosis	Prusac et al., 2011
IUGR	↔Amniotic fluid	↑Amniotic fluid	Inflammatory overreaction	Severely small fetus	↑CD95-mediated apoptosis	Vrachnis et al., 2013
Gestational diabetes	↓Placenta	↓Placenta	↑Body weight	Macrosomia	↓CD95-mediated apoptosis	Magee et al., 2014

Note. ↑ = increase in the cell or tissue; ↓ = decrease in the cell or tissue.

Indoleamine-2,3-dioxygenase #1

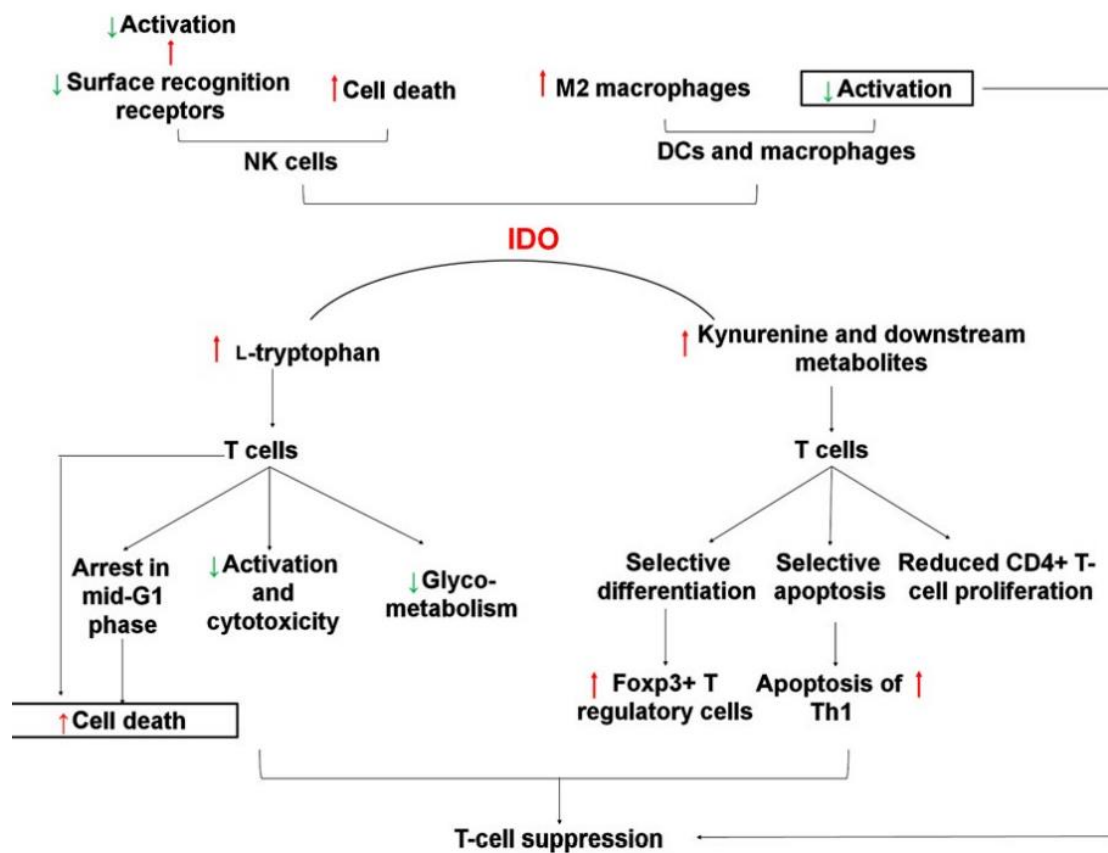


FIGURE 1 Indoleamine-2,3-dioxygenase (IDO) contributes to maternal tolerance to semiallogeneic fetal tissues in normal pregnancy. This immunosuppressive role is mainly played through the suppression of T cells, natural killer (NK) cells, dendritic cells (DCs), and macrophages

Indoleamine-2,3-dioxygenase #2

TABLE 1 The expression of indoleamine-2,3-dioxygenase at maternal-fetal interface and endometrium

	Non-pregnant			Pregnant		
	Follicular phase	Luteal phase	Menstrual phase	First trimester	Second trimester	Term
Trophoblast	NA	NA	NA	Questionable ⁹⁻¹²	+ ^{9,10}	+ ^{9,10}
Stroma cells	+ ^{11,16}	+ ^{11,16}	+ ^{11,16}	+ ^{9,11,13,14}	+ ¹⁵	Questionable ^{9,15}
Macrophage	- ²²	- ²²	- ²²	+ ^{9,15,17}	+ ^{9,15}	+ ^{9,15,18}
Neutrophils	Not mentioned			Induced by IL-1 beta ²³		
Chorionic vascular endothelial cells	NA	NA	NA	- ^{9,15,24}	+/- ²⁴	+ ^{9,15,24}
Maternal vascular endothelial cells	+/- restricted to spiral arteries and capillaries ²⁵			+ mainly restricted to arteries ²⁴		
Epithelial cells	+ ²⁵	+ ²⁵	+ ²⁵	+ ^{25,26}	Not mentioned	Not mentioned

Anti-inflammatory VIP

Vasoactive intestinal peptide (VIP) is a neuropeptide expressed in trophoblast ([Marzioni *et al.* 2005](#)), and contributes to smooth muscle relaxation and vasodilation in the uterus. VIP also has anti-inflammatory effects and, like progesterone, promotes a Th2 shift through the stimulation of IL10. DCs differentiated in the presence of VIP induce T_{regs}, inhibiting allogeneic CD4 responses and increasing TGFB, suggesting a dual responsibility at the maternal-fetal interface ([Fraccaroli *et al.* 2009](#)).

Thus, maternal recognition of the fetal allograft seems to be necessary for the development and maintenance of a healthy pregnancy, with activation at least within maternal innate cells at the maternal-fetal interface facilitating vascular remodeling.

Leukemia Inhibitory Factor (LIF)

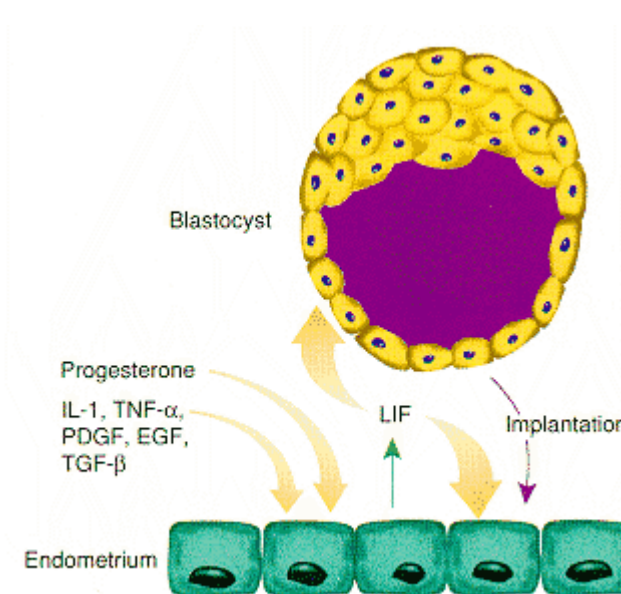
LIF is a pleiotropic cytokine of the IL-6 family.

Three lines of evidence are consistent with such a role

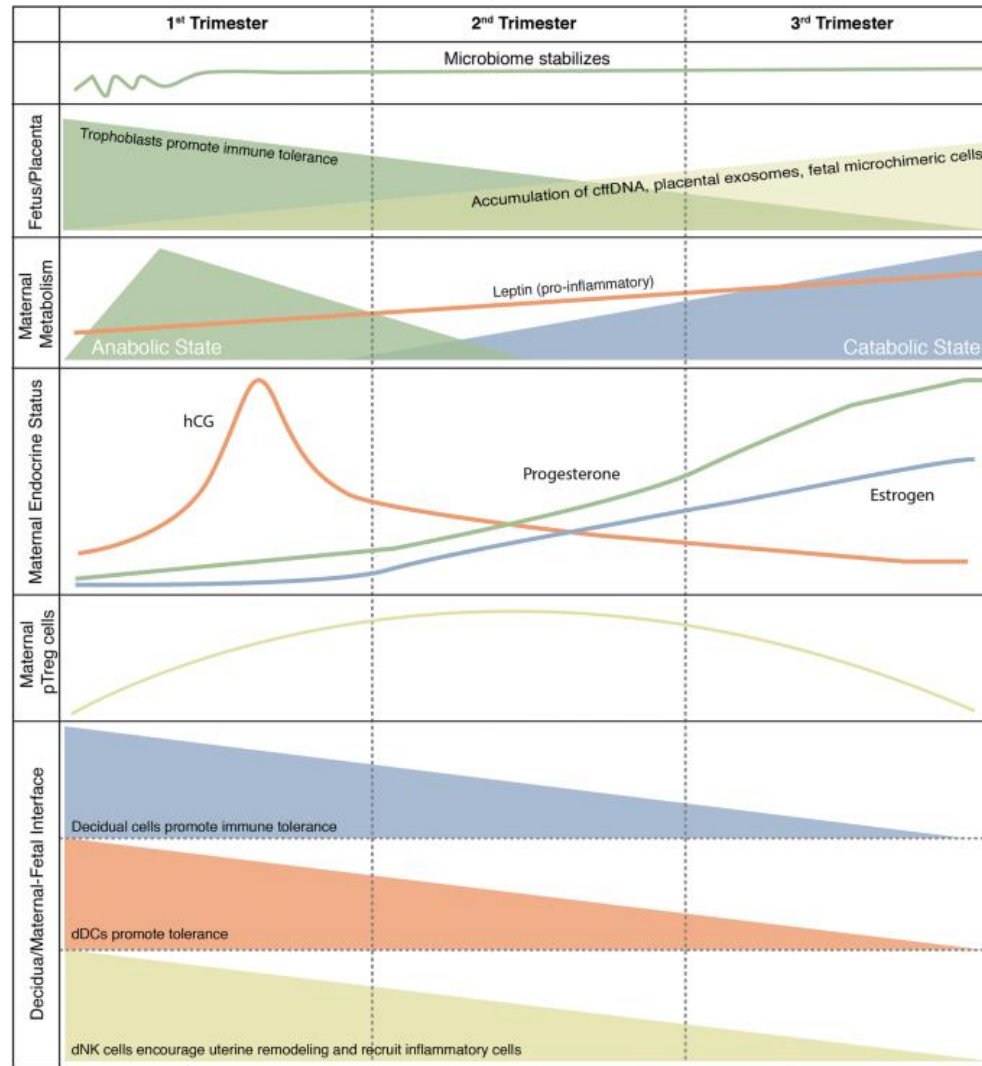
i) LIF mRNA and LIF protein levels in the endometrium peak at the time of implantation.

ii) LIF receptor beta (LIF R) is expressed in endometrial tissue in both the proliferative and secretory phases of the menstrual cycle.

iii) Secretion of LIF was lower in cultures of human endometrial explants from women with repeated failure to implant and from women with unexplained infertility.

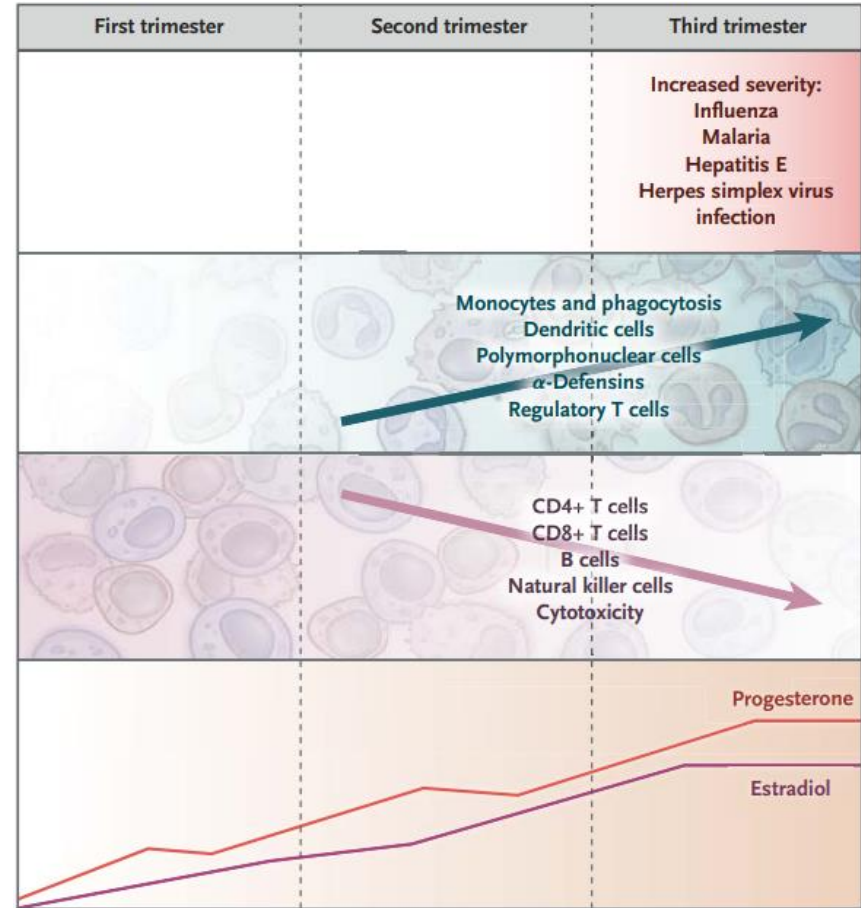


Timeline during pregnancy



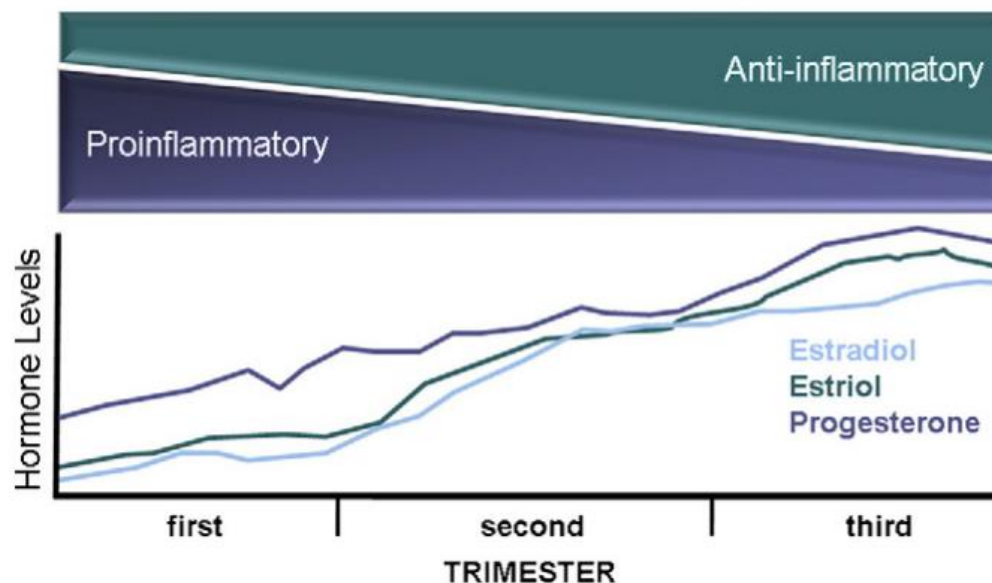
Ορμόνες και κύτταρα ανοσοποιητικού κατά την εγκυμοσύνη

Αλλαγές στα επίπεδα ορμονών και στα χαρακτηριστικά του ανοσοποιητικού συστήματος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Καθώς προχωρά η εγκυμοσύνη, η δραστηριότητα των Τ-κυττάρων, η δραστηριότητα των φυσικών κυττάρων φονέων και πιθανώς η δραστηριότητα των Β-κυττάρων μειώνονται, ενώ τα επίπεδα α-αμυνσίνης και η δραστηριότητα των μονοκυττάρων, των δενδριτικών κυττάρων και των πολυμορφοπύρηνων κυττάρων αυξάνονται. Η ελονοσία, η ηπατίτιδα Ε και η ηπατίτιδα και η διάδοση του ιού του απλού έρπητα) αυξάνεται με την πρόοδο της εγκυμοσύνης

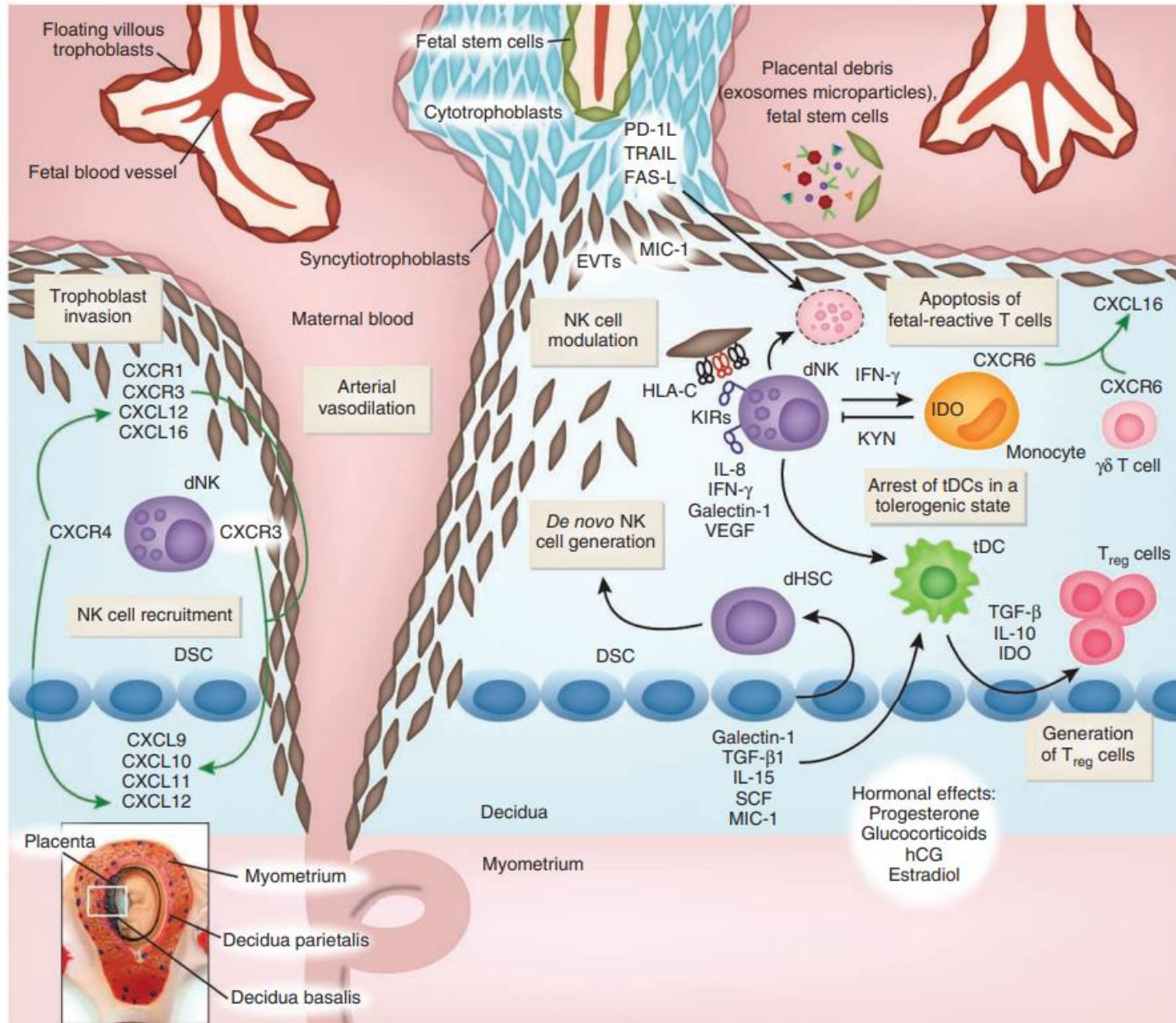


Επίπεδα ορμονών κατά την εγκυμοσύνη

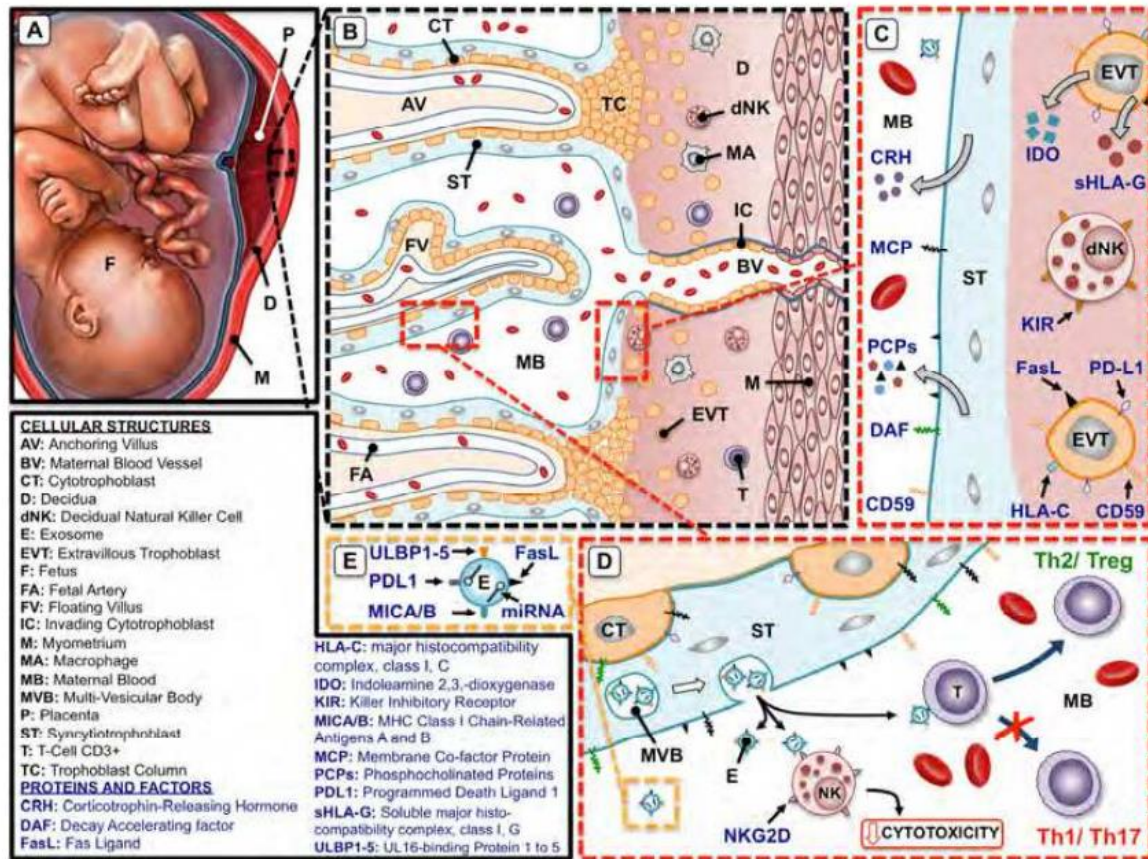
Κατά τη διάρκεια των τριών τριμήνων της εγκυμοσύνης, υπάρχει μια αλλαγή στην ισορροπία των προφλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών αποκρίσεων. Μέχρι το τρίτο τρίμηνο, οι αντιφλεγμονώδεις αποκρίσεις, συμπεριλαμβανομένης της δραστηριότητας των μακροφάγων M2, των κυττάρων Th2 και των ρυθμιστικών T κυττάρων, είναι αυξημένες και οι φλεγμονώδεις αποκρίσεις, συμπεριλαμβανομένης της δραστηριότητας των κυττάρων NK, των μακροφάγων M1 και των κυττάρων Th1, μειώνονται. Οι αλλαγές στις συγκεντρώσεις των στεροειδών του φύλου, συμπεριλαμβανομένης της οιστραδιόλης, της οιστριόλης και της προγεστερόνης, οδηγούν σε ανοσολογικές αλλαγές κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.



Συνοπτικά οι μηχανισμοί

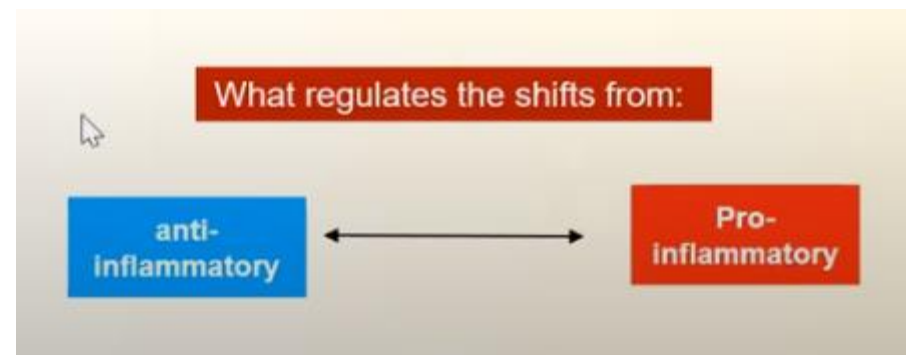


Key pathways involved in immune tolerance toward the fetus during the first trimester of human pregnancy. Anchoring villous trophoblasts attach to the decidua and further differentiate into syncytiotrophoblasts, cytotrophoblasts and EVT. Floating villous trophoblasts carrying fetal blood vessels are bathed in maternal blood and can shed placental exosomes, microparticles and fetal stem cells. Expression of chemokine receptors and their cognate ligands orchestrate the invasion of EVT and migration of maternal leukocytes into the decidua. EVT establish direct contact with DSCs and maternal leukocyte populations. Via IL-15 and stem cell factor (SCF) production by DSCs, de novo generation of dNK cells occurs locally upon differentiation of tissue resident lin^{neg}CD45⁺CD34⁺ decidual hematopoietic stem cells (dHSCs). Macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC-1), TGF-β1 and galectin-1 production by DSCs and/or NK cells promotes the arrest of decidual DCs in a tolerogenic state (tDCs), and NK cell-derived galectin-1 induces apoptosis of activated T cells in vitro¹²¹. Upon dNK cell-derived IFN-γ secretion, the enzymatic expression of IDO in human decidual CD14⁺ monocytes, another predominant decidual cell subset of the innate immune system, is upregulated in vitro. Monocyte-derived IDO may enhance fetal tolerance via the generation of CD4⁺ Treg cells or selective apoptosis of effector T cells. Synergistically with tDCs and monocytes, dNK cells promote the generation of Treg cells and apoptosis of effector T cells. Decidualization is modulated by pregnancy hormones such as progesterone. The anatomical position where these maternal adaptations occur is indicated by the white square in the insert of a pregnant uterus. hCG, human chorionic gonadotropin; KYN, kynurenine; VEGF, vascular endothelial growth factor.

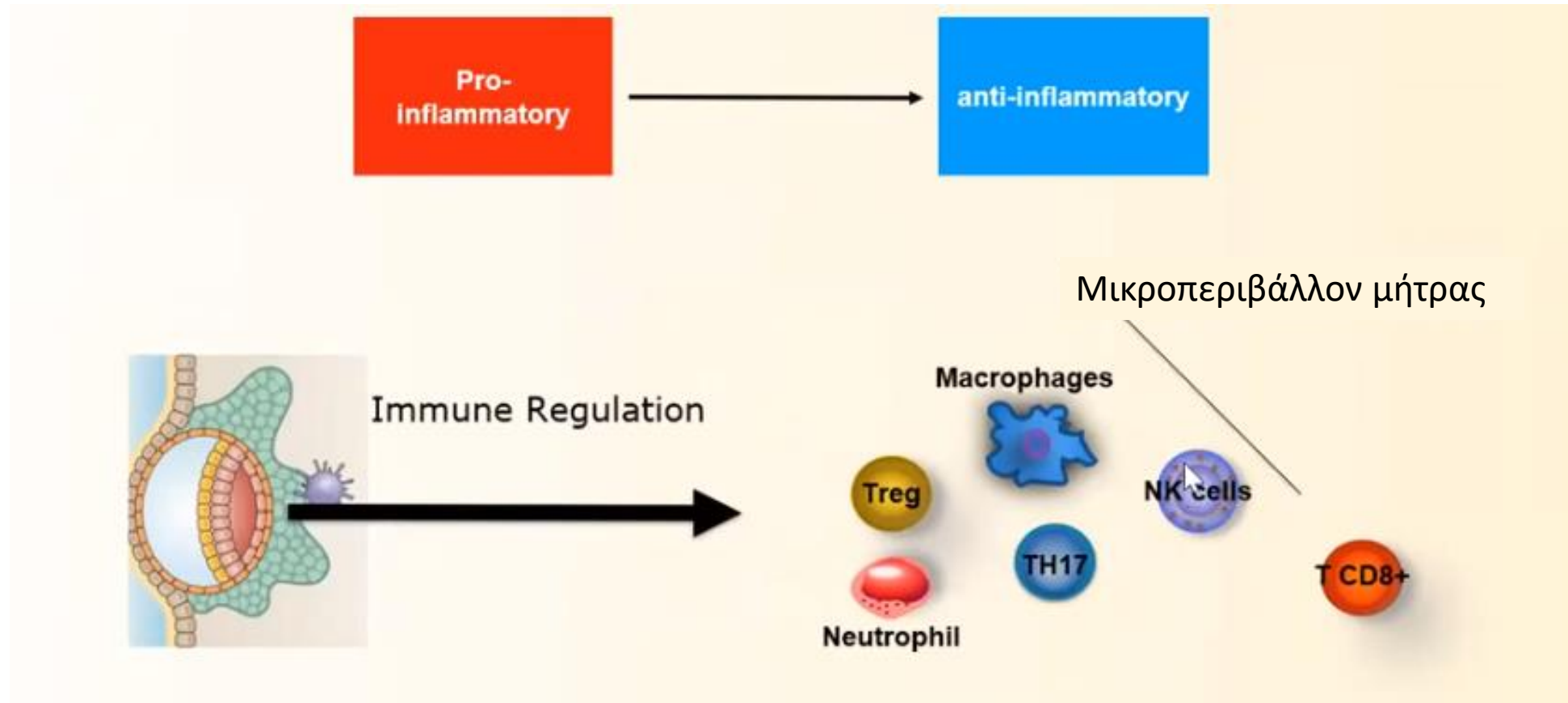


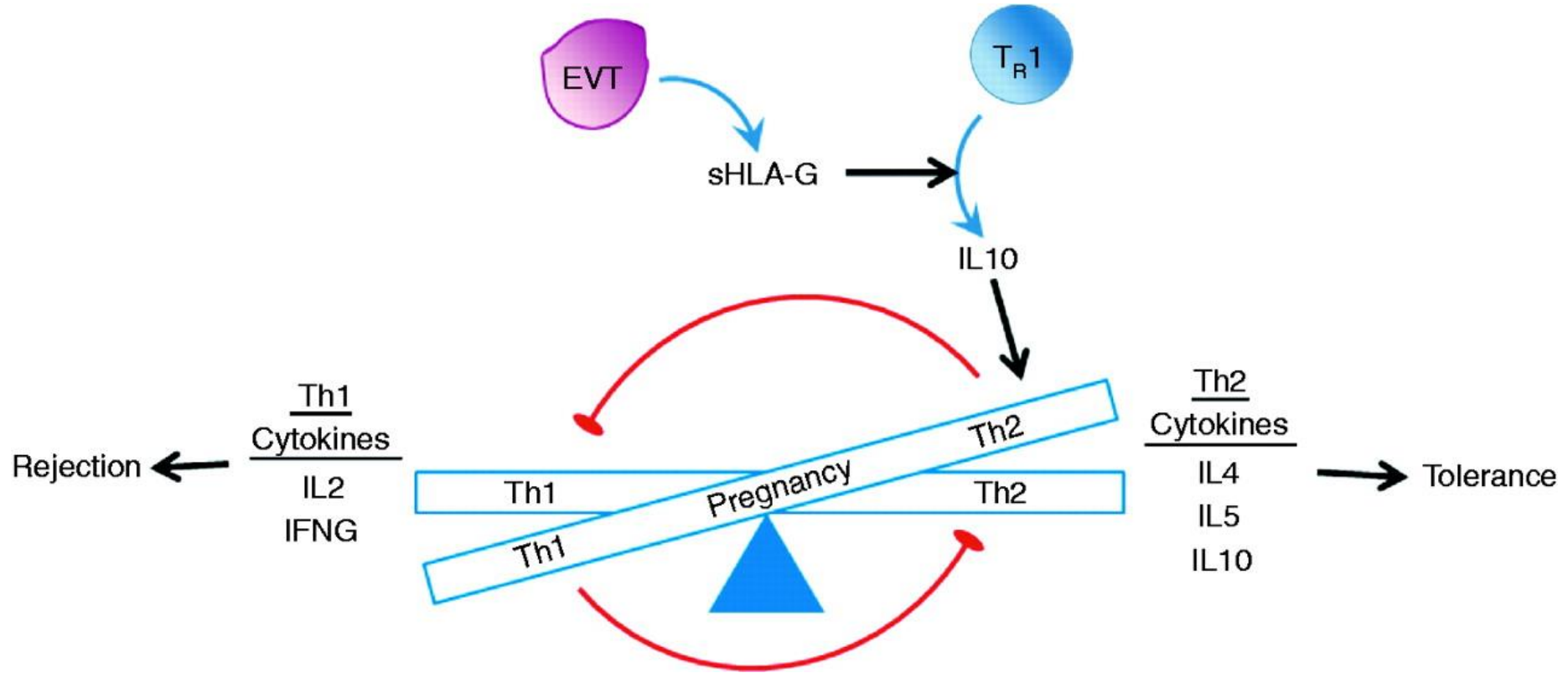
Some of the mechanisms operating at the fetal-maternal interface that contribute to the immune tolerance towards fetal antigens. The immune regulatory processes operating at the level of the maternal-fetal interface are highly dynamic and invoke multiple and sometimes redundant mechanisms and/or factors to reduce the likelihood of maternal immune rejection. Together with this redundancy, it is widely accepted that fetal factors drive changes in maternal immune responses and that both the fetus and the mother actively contribute to the successful pregnancy. A) General overview of the anatomical relationship between the fetal-placental unit within the uterus. B) Humans have a haemochorial placenta characterized by a high level of infiltration of maternal tissues by extravillous trophoblast cells and the release of maternal blood into the intervillous space. In this form of placentation the mother and the fetus are separated by a villous trophoblast layer which consists of an outer syncytiotrophoblast layer and an inner cytotrophoblast layer. The syncytiotrophoblast is formed by the fusion of the underlying mononuclear cytotrophoblast layer to form a multinucleated syncytium. C) Numerous factors are expressed at the maternal-fetal interface which can regulate the maternal immune system to tolerate the presence of fetal antigens. These factors can be carried by either syncytiotrophoblast or extravillous trophoblast or may even be produced by maternal immune cell subtypes present in the decidua. Multiple strategies are used by trophoblast cells to avoid maternal immune cells and antibody-mediated cell destruction, including altered HLA expression (HLA-G, HLA-C), synthesis of immunosuppressive molecules such as FasL, PDL1, IDO, and expression of high levels of complement regulatory proteins (DAF, MCP, CD59) that protect the extraembryonic tissues from maternal anti-paternal cytotoxic antibodies. Uterine changes during pregnancy also help contribute to maternal immune adaptation, including alterations in the relative proportions, phenotype, and functions of leukocyte subpopulations, induction of immunosuppressive molecules (progesterone, prostaglandins), and changes in cytokine profiles across gestation. D) More recently, studies detailing the secretion of immunosuppressive exosomes by trophoblast cells have led to the hypothesis that placental-derived exosomes may play an important role in the shift from a Th1/Th17 immune response, which promotes rejection, toward a Th2/Treg cell response that promotes tolerance as it inhibits Natural Cell Killer cytotoxicity against trophoblast cells. E) A number of immunosuppressive molecules have been documented as being carried by placental exosomes, including FasL, PDL1, MHC molecules, NKG2D ligands as well as miRNAs that may modulate the immune response.

Φλεγμονή και εγκυμοσύνη

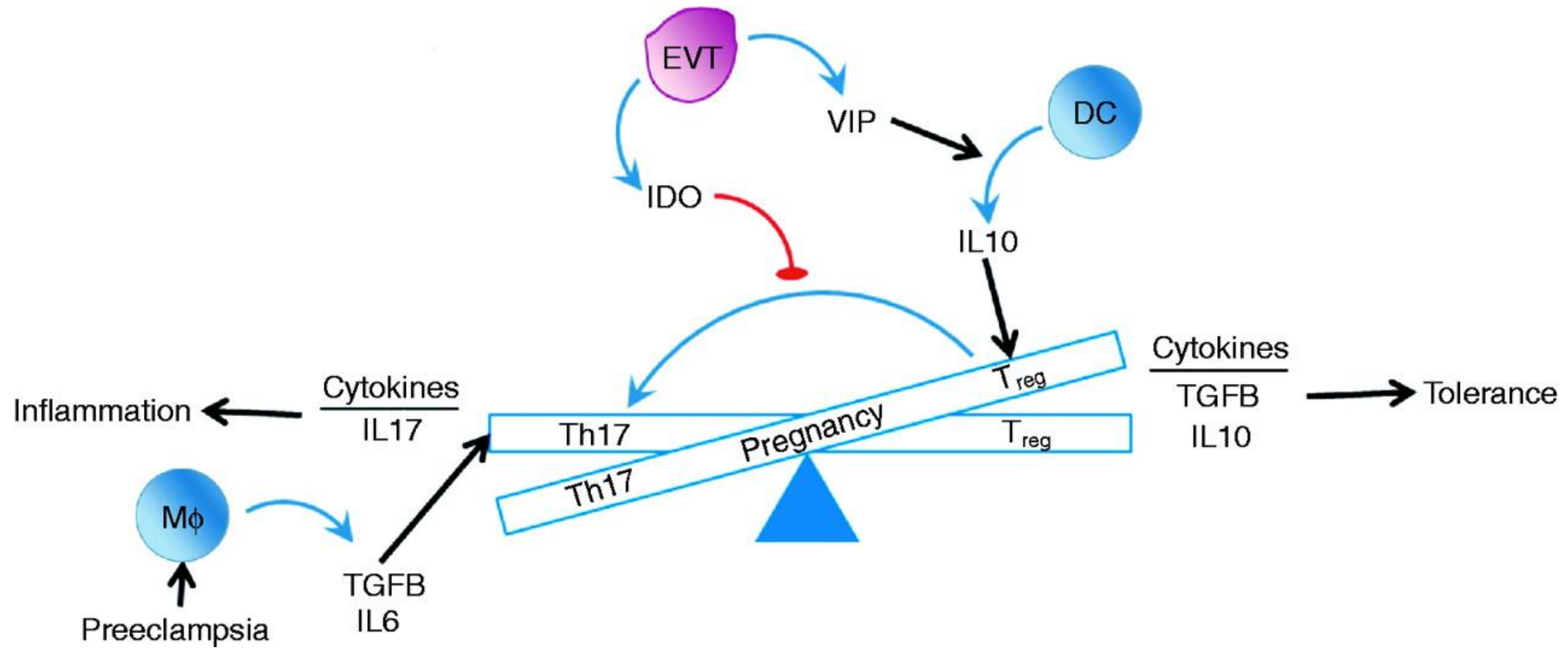


Τι ρυθμίζει αυτή τη μετάβαση;

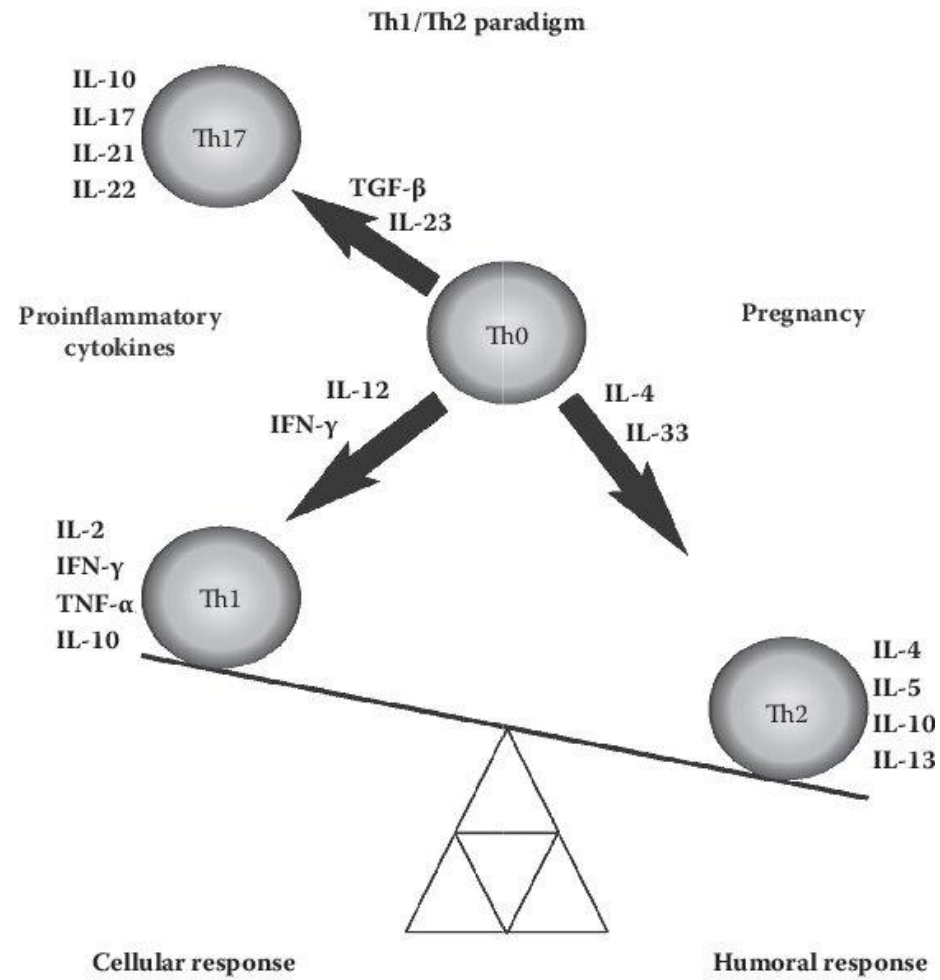


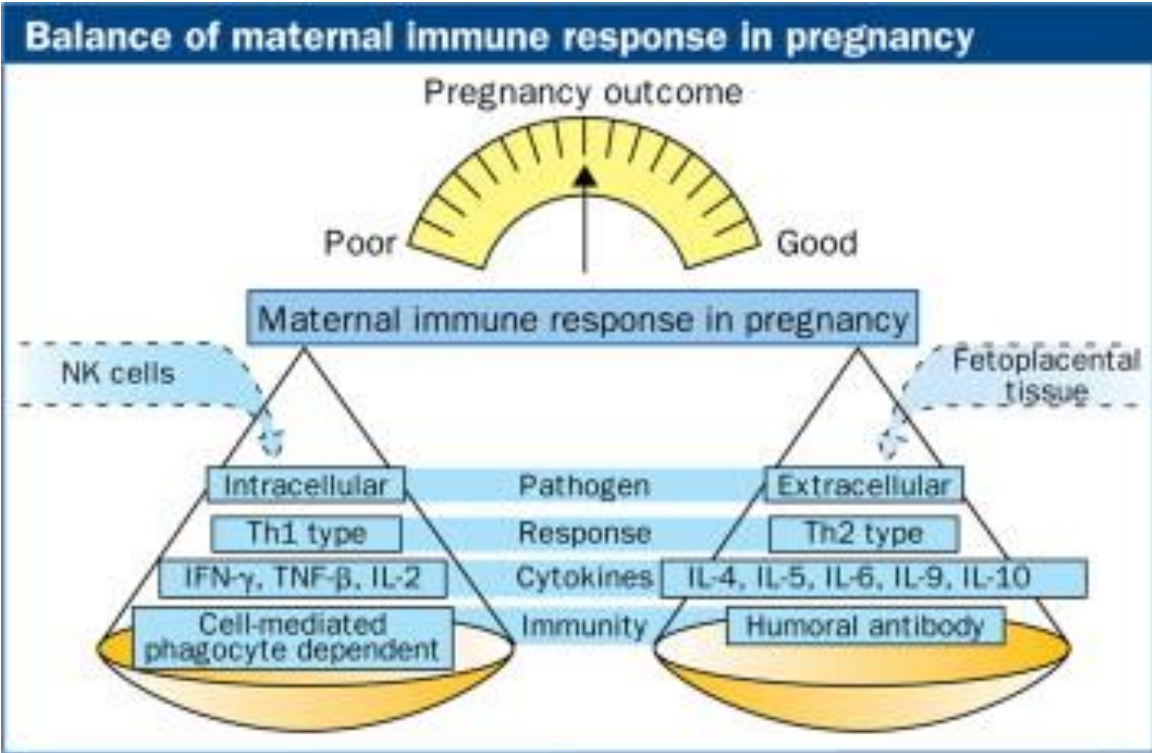


CD4+T cells can differentiate into type 1 (Th1) or type 2 (Th2) helper cells. In the presence of proinflammatory cytokine IL12 and increased quantity of antigen, CD4+T cells differentiate into Th1 cells, important in cell-mediated immunity and protecting against viral infection. Th1 cells mediate allograft rejection. In the presence of IL4 and IL10, and low level of antigen, CD4+T cells differentiate into Th2 cells, important in cell activation and mediate allergic responses. Th1 and Th2 cells mutually inhibit each other. Extravillous trophoblast secretes soluble HLA-G (HLA-G), inducing regulatory type 1 T cells (TR1) to produce IL10, promoting maternal tolerance.



The plasticity of Tregs and Th17 cells. TGFB drives the differentiation of Tregs in the absence of IL6 in clinically normal pregnancies. In pregnancies affected by preeclampsia, maternal monocytes produce both IL1B and IL6, driving the differentiation of Th17 cells and subsequent production of IL17. These cells are implicated in transplant rejection and autoimmune disease. Tregs are able to switch to a Th17 phenotype; however, this is inhibited by the presence of indoleamine-2,3-dioxygenase (IDO), a molecule expressed by extravillous trophoblast (EVT). EVT also expresses vasoactive intestinal peptide (VIP), stimulating the production of maternal dendritic cells (DC) to produce IL10, promoting Treg differentiation.

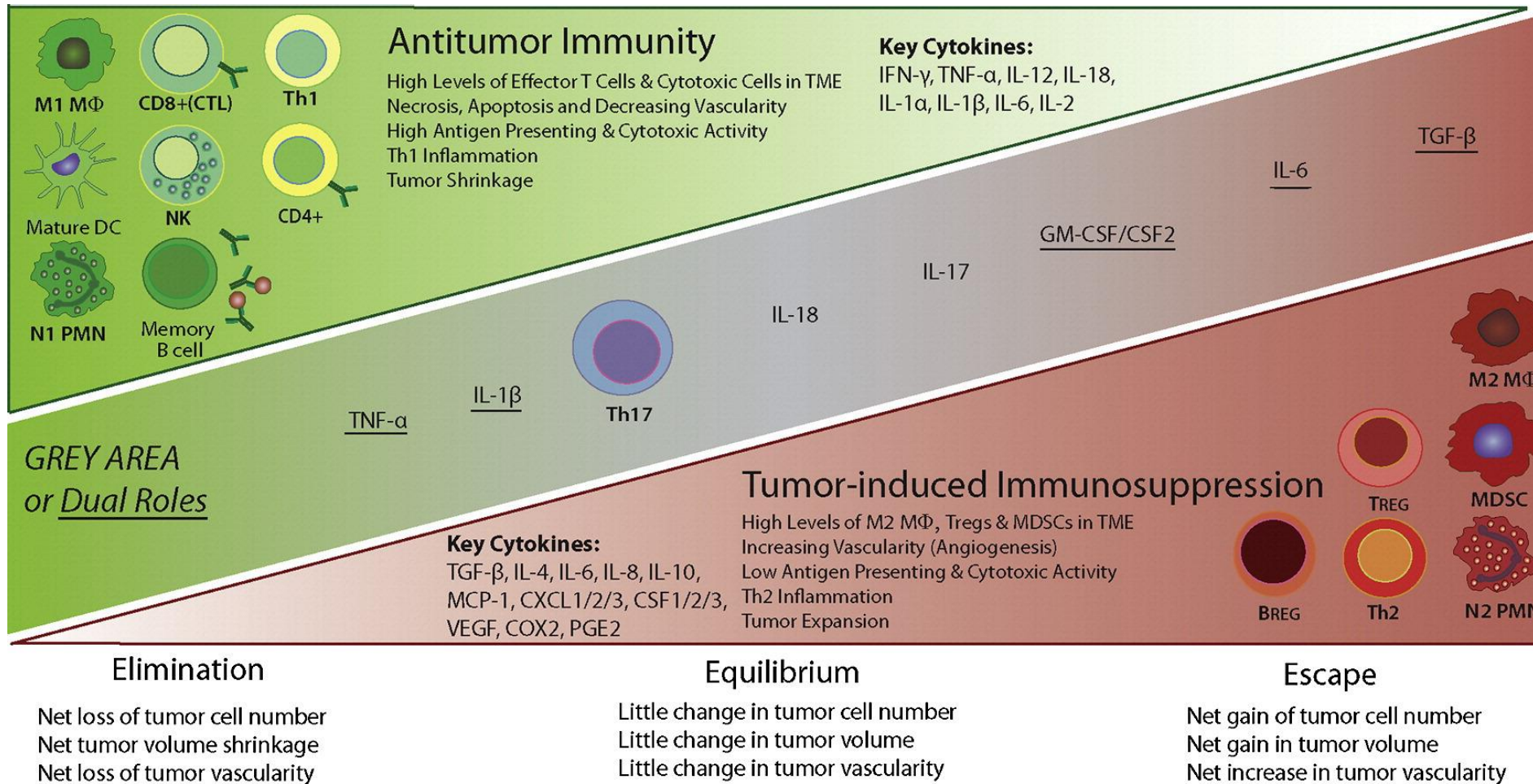




Καρκίνος Vs Εγκυμοσύνη

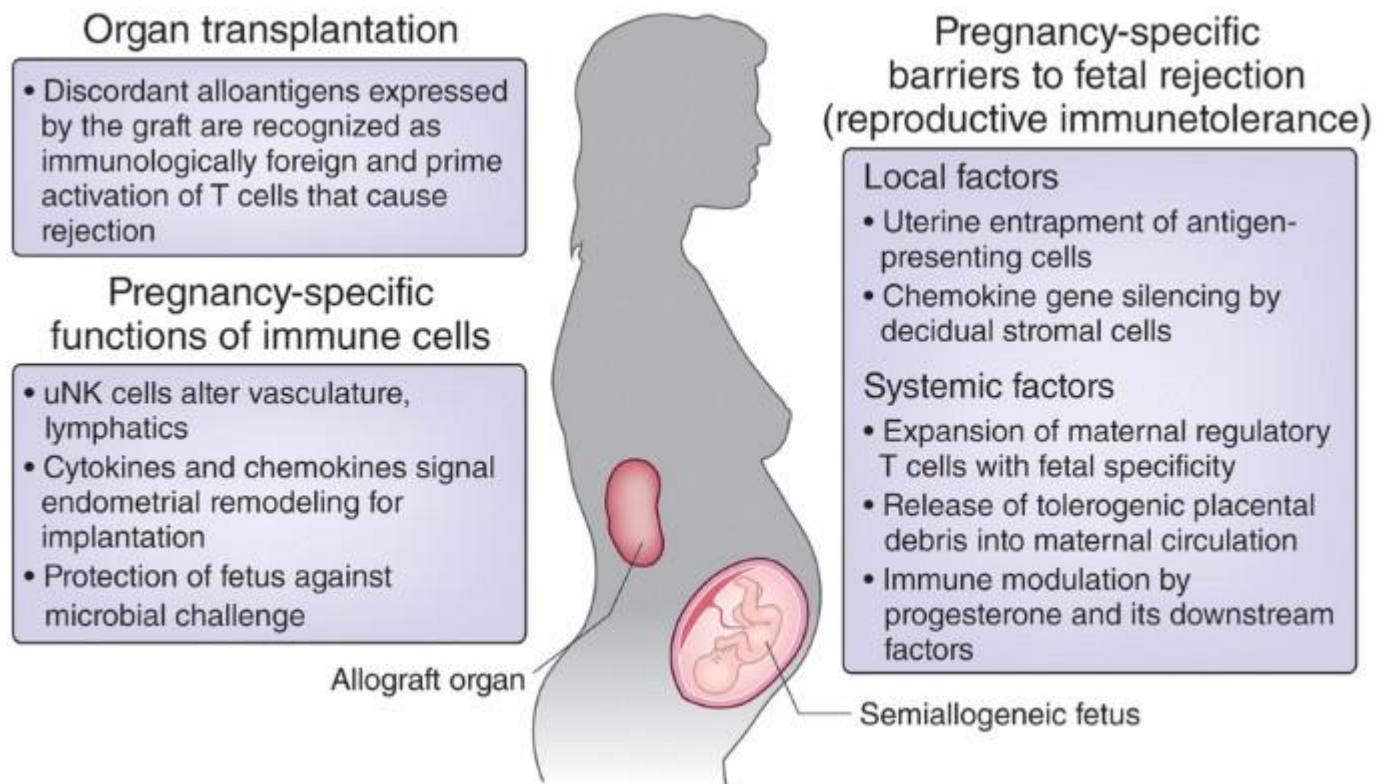
Ομοιότητες και διαφορές?

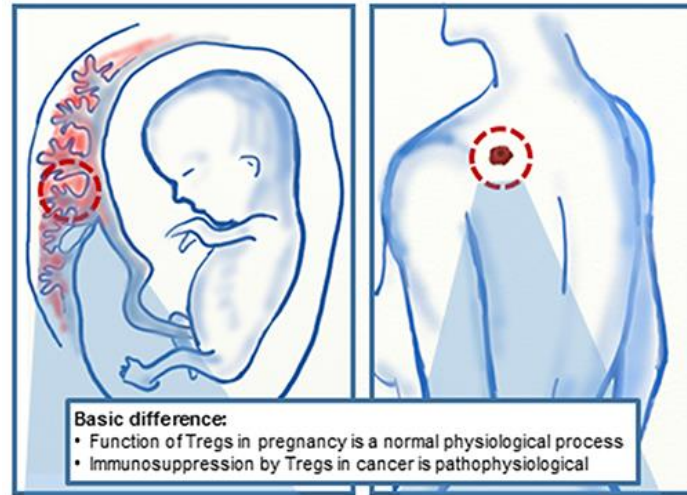
Διπτός ρόλος κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος



Burkholder B, Huang RY, Burgess R, Luo S, Jones VS, Zhang W, Lv ZQ, Gao CY, Wang BL, Zhang YM, Huang RP. Tumor-induced perturbations of cytokines and immune cell networks. *Biochim Biophys Acta*. 2014

Graft vs Pregnancy

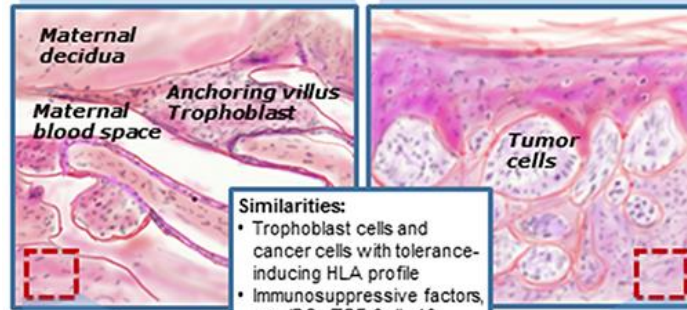




Basic difference:

- Function of Tregs in pregnancy is a normal physiological process
- Immunosuppression by Tregs in cancer is pathophysiological

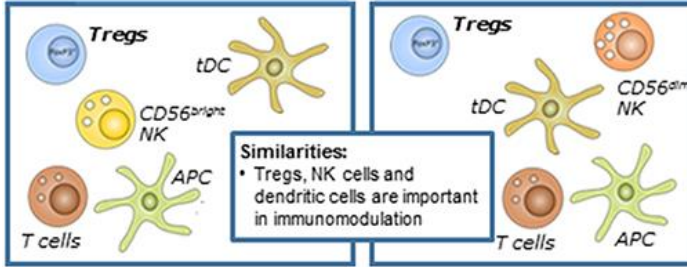
Placenta/decidua Cancer



Similarities:

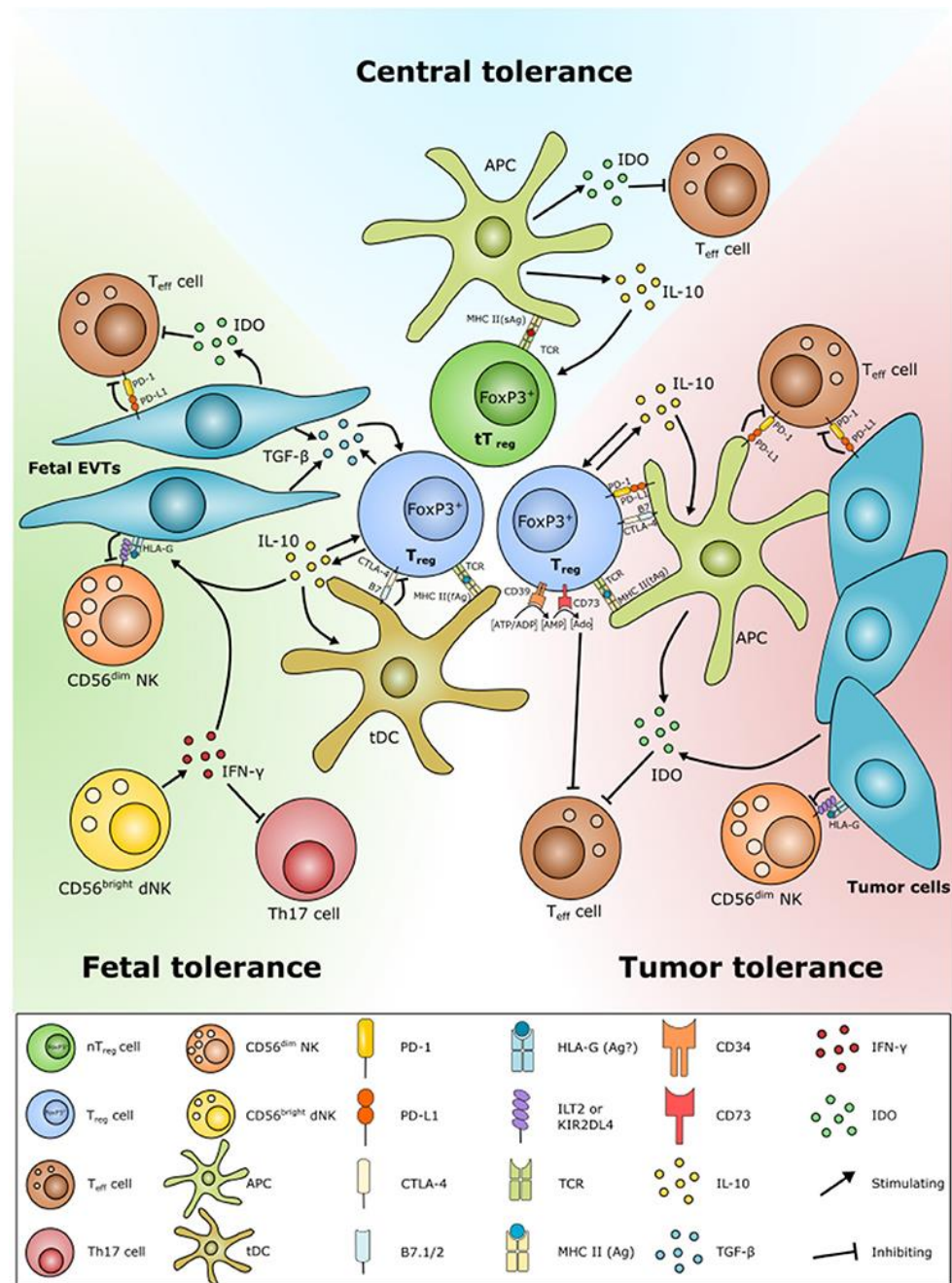
- Trophoblast cells and cancer cells with tolerance-inducing HLA profile
- Immunosuppressive factors, e.g. IDO, TGF- β , IL-10, sHLA-G

Maternal immune cells in contact with trophoblast Immune cells in the tumor microenvironment

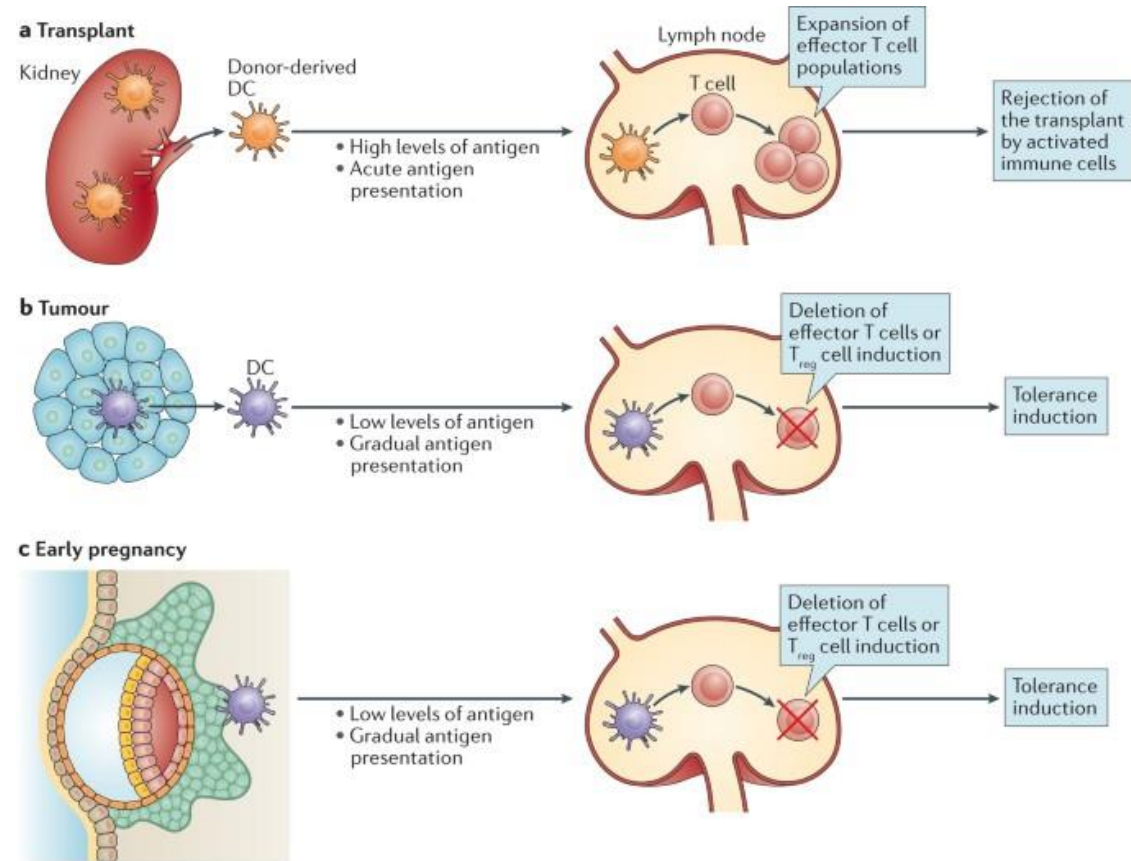


Similarities:

- Tregs, NK cells and dendritic cells are important in immunomodulation



Μεταμόσχευση vs Καρκίνος vs Εγκυμοσύνη



Nature Reviews | Immunology

Μικροπεριβάλλον

