

Graviditet – en immunologisk udfordring

Ole Bjarne Christiansen

I første halvdel af forrige århundrede erkendte man, at de højere dyrearter besad et immunsystem, der var af betydning for organismens reaktion over for fremmede proteiner. Immunsystemet vil normalt reagere mod væv, som bærer antigener, der er fremmede for individet, og der fremkom derfor teorier om, hvordan et foster hos levendefødende arter kunne overleve i månedsvis i livmoderen, selv om det bar antigener nedarvet fra faderen. *Medawar* [1] fremførte tre mulige årsager til, at fosteret normalt ikke afstødes af moderens immunsystem: a) fosteret mentes at være anatomisk separeret fra moderen, b) fosteret mentes kun at udtrykke umodne antigener, der ikke kunne fremprovokere et immunologisk respons og c) den gravide kvinde var delvist immunsupprimeret. Disse teorier har vist sig ikke at være korrekte, idet den gravide kvindes accept af fosteret ser ud til at være resultatet af en aktiv immunologisk proces og ikke immunologisk neglekt. *Medawars* opdeling af mulige årsager til tolerance over for graviditeten kan dog stadig tjene som en udmærket disposition til en gennemgang af vores nuværende viden om emnet.

Anatomisk separation

Syncytiotrofoblast, som danner hovedparten af den foto-maternelle barriere i placenta, udgør i princippet en anatomisk barriere for transport af immunkompetente celler og højmolekylære stoffer såsom immunglobulin mellem moder og foster. Der foregår dog en aktiv transport af IgG-antistoffer fra moderen ind i fosteret; men denne transport er ikke særlig selektiv, idet adskillige skadelige allo- og autoantistoffer kan passere, f.eks. rhesus- og trombocytantistoffer, antistoffer mod antigener i hjertets ledningssystem og thyroideantistoffer. Celler fra moderens immunsystem kan ligeledes passere den foto-maternelle kontaktzone ind i fosteret, hvor de i tredje trimester kan påvises hos 42-100% af de gravide [2].

Der er også trafik af celler den anden vej, idet føtale kerne-bærende celler kan isoleres fra blodet hos næsten alle gravide kvinder, og hos flertallet af kvinder, der tidligere har født, kan man påvise celler af føtal oprindelse – i visse tilfælde måske helt op til 27 år efter fødslen [3]. Det er således klart, at en manglende immunologisk afstødning af graviditeten ikke kan forklares ved en separation af moderens immunkompetente celler og humorale faktorer på den ene side og fosterets antigener på den anden.

Fosteret udtrykker umodne antigener

De væsentligste antigener, som har betydning for immunologisk betinget afstødning, er major histokompatibilitetskom-

pleks (MHC)-antigener, hos mennesket kaldet humane leukocytantigener (HLA-vævstyper). Hos både mus og mennesker ser MHC-generne ud til at være fuldt udviklede i det embryonale væv allerede i den tidlige fostertilværelse. Gravide kvinders hyppige dannelse af HLA-antistoffer og ændringer i kvindens cellulære immunologiske reaktioner over for fosterets antigener [4] tyder på, at fosterets HLA-antigener er modne nok til at inducere immunologiske reaktioner.

I modsætning til vævet i selve fosteret, er det trofoblastvævet, der danner afgrænsningen mellem moderens og fosterets væv i placenta hos både mus og mennesker, immunologisk set et relativt inert væv. På det humane trofoblastvæv skyldes dette primært en unik HLA-ekspression. På de dele af trofoblastvævet, som er i umiddelbar kontakt med moderens immunkompetente celler i decidual-slimhinden, er der kun udtrykt HLA-G- samt formentlig også HLA-C- og HLA-E-antigener. De HLA-antigener, der normalt findes på kerne-bærende celler HLA-A, HLA-B og, på bestemte celletyper, HLA-DR og -DQ, findes ikke på trofoblastvæv. HLA-G er specielt ved, at genet kun har få og ikke særlig forskellige alleler – det udviser begrænset polymorfi. HLA-G-antigener menes således ikke at kunne inducere en maternel T-celle-medieret transplantationsreaktion, men de kan blokere cytotoxiske reaktioner fra *natural killer* (NK)-celler over for trofoblastvæv; idet NK-celler har hæmmende receptorer, der aktiveres ved binding til HLA-molekyler. Ligeledes er det muligt, at binding til HLA-G kan modificere deciduale lymfocytters cytokinproduktion i retning af en T-hjælper type 2 (Th2) cytokinprofil [5], som synes at karakterisere en ukompliceret graviditet (se senere). Forskellige isoformer af HLA-G-molekylet, hvoraf nogle secernerer til blodplasma, fremkommer efter alternativ splejsning af mRNA. Der ser ud til at være et sammenfald mellem visse HLA-G-polymorfier/varianter og bestemte HLA-G-isoformprofiler og HLA-G-ekspressionsniveauer [6].

Ekspression af en række andre proteiner menes også at kunne yde trofoblasten beskyttelse mod potentielt skadelige faktorer i moderens immunsystem. Hos mus er det påvist, at ekspresion af det komplementinaktiverende protein Crry på trofoblastvæv har afgørende betydning for fostrenes overlevelse [7] og *decay accelerating factor* (DAF), som er udtrykt på human trofoblast [8] spiller formentlig en lignende rolle. Enzymet *indoleamine 2,3 dioxygenase* (IDO) kataboliserer tryptofan, der er nødvendigt for lymfocytaktivering og produceres af murint og humant trofoblastvæv. IDO beskytter musefostre, som er MHC-forskellige fra hunmusene, mod resorption

Mulige mekanismer af betydning for udvikling af maternel immunologisk tolerance over for graviditeten:

- Ekspresion af HLA-antigener med specialiseret funktion (HLA-G) på trofoblastvæv.
- Ekspresion af andre proteiner med immunmodulerende funktion ved den føto-maternelle overgangszone.
- Skift fra et cellulært medieret Th1-immunrespons til et antistofmedieret Th2-immunrespons i graviditeten.
- Immunmodulerende effekt af CD56 positive *natural killer* (NK)-celler ved den føto-maternelle overgangszone.
- Udvikling af gensidig føto-maternel mikrokimærisme.

[9]. Hos mus har man ligeledes fundet, at *corticotropin-releasing hormone* (CRH) produceret i uterus medierer øget apoptose (programmeret celledød) af aktiverede T-lymfocytter [10].

Immunsuppression (eller modulation) af den gravide kvinde

Det er en klinisk erfaring, at modtageligheden over for visse intracellulære infektioner (cytomegalovirus, herpes genitalis, malaria) er øget under graviditeten. Intracellulære mikroorganismer bekæmpes primært af den cellulære del af immunforsvaret, hvilket tyder på, at dette i en vis grad er nedreguleret i graviditeten. I et miljø domineret af såkaldte Th1-cytokiner interleukin 2 (IL-2), tumornekrotiserende faktor (TNF)- α og interferon (INF)- γ vil cellulære immunologiske reaktioner dominere, og i et miljø domineret af Th2 cytokinerne IL-4 og IL-10 vil humorale reaktioner dominere, idet B-lymfocytterne stimuleres til antistofproduktion. Man har påvist *in vitro*, at perifere lymfocytter fra gravide ser ud til at producere mindre INF- γ og TNF- α end lymfocytter fra ikkegravide [11]. Det er muligt, at placentavæv på grund af et stort antal receptorer for immunglobulinmolekylernes Fc-dele er mere resistent over

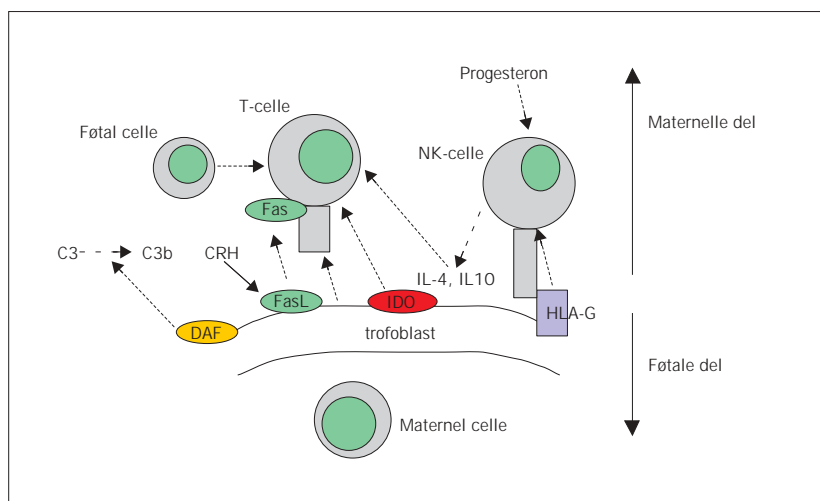
for antistofmedieret end cellulært medieret immunologisk angreb, hvilket teoretisk set kan forklare fordelene ved et skift fra Th1- til Th2-cytokindomineret immunitet hos normale gravide. Den høje progesteronkoncentration [12] samt HLA-G-ekspressionen på ved den føto-maternelle overgangszone [5] menes at medvirke til, at cytokinmønstret i placenta bliver Th2-domineret.

NK-celler i decidua menes også at spille en væsentlig rolle for udvikling af tolerance over for graviditeten blandt andet gennem sekretion af Th2-cytokiner. Den dominerende lymfocyttype i deciduavæv er i overensstemmelse hermed fænotypisk og funktionelt NK-celler positive for markøren CD56. Hos mus er det veldokumenteret, at disse celler spiller en afgørende rolle for placentas udvikling og graviditetens succes [13].

Som tidligere nævnt persisterer føtale celler hyppigt i moderens organisme efter en fødsel, og graviditeten har etableret en varig, såkaldt mikrokimærisk tilstand [3]. Om denne tilstand har betydning for induktion af tolerance over for graviditeten er usikkert; men det vides, at recipienter af transplanterede organer sjældnere afstøder organerne, hvis de udvikler mikrokimærisme med donorens celler. Hvis føtal mikrokimærisme hos moderen har betydning for toleranceudvikling over for fosteret, spiller denne formentlig ikke nogen rolle i begyndelsen af første graviditet, da den skal have tid til at udvikles; men den kan tænkes at spille en rolle for den faldende hyppighed af præeklampsi i konsekutive graviditeter og for den generelt gode spontanprognose efter abortus habitualis.

Transplacentær transport af maternelle immunkompetente celler sker også ofte i løbet af graviditeten, og en effekt af dette er induktion livslang tolerance hos barnet over for ikkenedarvede maternelle HLA-antigener [14]. Denne tolerance kan formentlig forklares ved, at maternelle celler er blevet præsenteret i den føtale thymus eller har etableret livslang mikrokimærisme [15]. Det er uafklaret, om føtal tolerance over for moderen har betydning for fosterets overlevelse; men den

Fig. 1. Scenarier ved den føto-maternelle overgangszone, som viser mulige mekanismer, som beskytter foster og trofoblastvæv mod immunologisk angreb. Solide pile: fremmende påvirkning, punkterede pile: hæmmende påvirkning, stiplede pile: produktion. Fas: apoptose-inducerende receptor; FasL: Fas-ligand; C3b: aktiverede komplementfaktorer, NK: *natural killer*, DAF: *decay accelerating factor*, IDO: *indoleamine 2,3 dioxygenase*, IL: *interleukin*, CRH: *corticotropin-releasing hormone*.



VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

kan, ganske hypotetisk, tænkes at spille en rolle for pigefostrenes egen reproduktive formåen senere.

Konklusion

Vi ved således i dag, at placenta ikke er en anatomisk barriere, som separerer moderens og fosterets immunsystem og antigener. På trofoblastvæv findes proteiner, hvis funktion ser ud til at være at hæmme en skadelig maternel immunologisk reaktion over for placenta. Der indtræder primært i uterus en række modifikationer af immunreaktionen under graviditet i retning af humoralt frem for cellulært immunrespons. I løbet af første graviditet udvikles hos både mor og foster, formentligt som følge af mikrokimærisme, hyppigt en gensidig immunologisk tolerance. De vigtigste af de nævnte potentielle mekanismer til etablering af tolerance over for graviditeten er vist i **Fig. 1**. Det må understreges, at for de fleste af mekanismernes vedkommende er deres betydning for fosterets overlevelse primært vist i museforsøg. At der tilsyneladende ligger multiple mekanismer til baggrund for udvikling af graviditetstolerance er ikke overraskende, da afkommets overlevelse er af essentiel betydning for artens overlevelse.

Forståelse for de mekanismer, der er nødvendige for udvikling af graviditetstolerance er af betydning for mulighederne for, i terapeutisk øjemed, at forsøge at modulere immunsystemet hos kvinder med graviditetskomplikationer så som idiopatisk abortus habitualis [16] og præeklampsi, som i mange tilfælde formentligt kan henføres til defekt toleranceudvikling.

Korrespondance: Ole B. Christiansen, Fertilitetsklinikken 4071, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: obc@pregnancyloss.dk

Antaget den 11. september 2003.
H:S Rigshospitalet, Fertilitetsklinikken.

Litteratur

1. Medawar PB. Some immunological and endocrinological problems raised by evolution of viviparity in vertebrates. *Symp Soc Exp Biol* 1953;7:320-8.
2. Petit T, Dommergues M, Socie G et al. Detection of maternal cells in human fetal blood during the third trimester of pregnancy using allele-specific PCR amplification. *Br J Haematol* 1997;98:767-71.
3. Bianchi DW, Zickwolf GK, Weil GJ et al. Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:705-8.
4. Birkeland SA, Kristoffersen K. The fetus as an allograft: a longitudinal study of normal human pregnancies studied with mixed lymphocyte cultures between mother-father and mother-child. *Scand J Immunol* 1980;11:311-9.
5. Kapasi K, Albert SE, Yie S-M et al. HLA-G has a concentration-dependent effect on the generation of an allo-CTL response. *Immunology* 2000;101:191-200.
6. Hviid TVF, Hylenius S, Rørbye C et al. HLA-G allelic variants are associated with differences in the HLA-G mRNA isoform profile and HLA-G mRNA levels. *Immunogenetics* 2003;55:63-79.
7. Xu C, Mao D, Holers VM et al. A critical role for murine complement regulator Crry in fetomaternal tolerance. *Science* 2000;287:498-501.
8. Holmes CH, Simpson KL, Wainwright SD et al. Preferential expression of the complement regulatory protein decay accelerating factor at fetomaternal interface during human pregnancy. *J Immunol* 1990;144:3099-105.
9. Mellor AL, Sivakumar J, Chandler P et al. Prevention of T cell-driven complement activation and inflammation by tryptophan catabolism during pregnancy. *Nature Immunol* 2001;2:64-8.
10. Makrigiannakis A, Zoumakis E, Kalantaridou S et al. Corticotropin-releasing hormone promotes blastocyst implantation and early maternal tolerance. *Nature Immunol* 2001;2:1018-24.

11. Bates MD, Quenby S, Johnson PM et al. Aberrant cytokine production by peripheral blood mononuclear cells in recurrent pregnancy loss? *Hum Reprod* 2002;17:2439-44.
12. Piccinni M-P, Giudizi MG, Biagiotti R et al. Progesterone favours the development of human T helper cells producing Th2-type cytokines and promotes both IL-4 production and membrane CD30 expression in established Th1 cell clones. *J Immunol* 1995;155:129-33.
13. Guimond MJ, Wang B, Croy BA. Engraftment of bone marrow from severe combined immunodeficient (SCID) mice reverses the reproductive deficits in natural killer-deficient Tg epsilon 26 mice. *J Exp Med* 1998;187:217-23.
14. Van Rood JJ, Claas F. Both self and non-inherited maternal HLA antigens influence the immune response. *Immunology Today* 2000;21:269-73.
15. Maloney S, Smith A, Furst DE et al. Microchimerism of maternal origin persists into adult life. *J Clin Invest* 1999;104:41-7.
16. Christiansen OB, Pedersen B, Rosgaard A et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous immunoglobulin in the prevention of recurrent miscarriage: evidence for a therapeutic effect in women with secondary recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2002;17:809-16.