

- z punktu widzenia immunologii, płód jest semialloprzeszczepem (posiada antygeny zgodności tkankowej HLA pochodzące od matki i ojca)
- antygeny płodu są rozpoznawane przez limfocyty T i B, jednak w większości przypadków nie jest on niszczone przez układ immunologiczny
- warunkiem prawidłowego przebiegu ciąży jest rozwój tolerancji immunologicznej w stosunku do antygenów płodu pochodzenia ojcowskiego, zwłaszcza antygenów HLA
- tolerancja immunologiczna = brak swoistej reaktywności na określony antygen; jest indukowana uprzednią ekspozycją na ten antygen
- tolerancja taka jest możliwa dzięki apoptozie komórek układu odpornościowego

## Immunologiczne mechanizmy utrzymania ciąży

- słaba antygenowość trofoblastu
- cytokiny Th2 > Th1
- immunoregulacyjne działanie progesteronu
- immunoregulacyjna rola przeciwciał blokujących
- immunoregulacja na poziomie doczesnej

## KLASY ANTYGENOWOSC TROFOBLASTU

brak klasycznych antygenów głównego układu zgodności tkankowej (MHC) klasy I – HLA-A, B, oraz klasy II – HLA-DR, DP, DQ

ekspresja nieklasycznych antygenów HLA klasy I – głównie HLA-G

- ↓ aktywacji komórek NK i limfocytów T<sub>c</sub>
- blokowanie limfocytów T<sub>c</sub> CD8
- indukcja wytwarzania przeciwciał blokujących
- produkcja cytokin o profilu Th2
- (?) indukcja komórek supresorowych
- prezentacja białek wirusowych

alternatywnymi mechanizmami ochronnymi dla komórek trofoblastu jest ekspresja:

- klasycznej cząsteczki MHC klasy I – HLA-C (o roli zbliżonej do HLA-G)
- FasL
- CD 46, 55 i 59, które hamują aktywację dopełniacza

zaburzenia prawidłowej ekspresji antygenów HLA na komórkach trofoblastu

→ patologiczny przebieg ciąży:

- poronienie nawykowe – w tkankach łożyska są obecne HLA-DR
- preeklampsja – zaburzenia ekspresji HLA-G

## CYTOKINY

- warunek prawidłowego przebiegu ciąży - Th2 > Th1
- cytokiny „rodziny” Th2:
  - IL-4, 5, 6, 9, 10, 13
  - indukcja ich syntezy – pod wpływem alloantygenów trofoblastu i progesteronu
- rola cytokin Th2- stymulacja odporności humoralnej i zahamowanie **komórkowej**

## PROGESTERON

progesteron jest najważniejszym ze związków produkowanych w łożysku zapewniających miejscową immunosupresję (pozostałe to m.in. TGF- $\beta$ 2, IL-10)

działa immunosupresyjnie bezpośrednio oraz pośrednio – poprzez PIBF (czynnik blokujący indukowany przez progesteron – powstaje w niektórych limfocytach CD8)

→  $\uparrow$  cytokin Th2, GM-CSF, TGF- $\beta$ ,  $\downarrow$ cytokin Th1

## PIBF – czynnik blokujący indukowany przez progesteron

- jeden z najważniejszych czynników odpowiedzialnych za immunologiczne mechanizmy utrzymania ciąży
- produkowany w części limfocytów CD8 pod wpływem progesteronu
  - ↑ cytokin Th2, ↓ cytokin Th1
  - indukcja Ts CD8
- ↓ PIBF lub progesteronu – rola w patogenezie poronień sporadycznych, nawykowych oraz porodu przedwczesnego
- u ciężarnych z objawami zagrażającego poronienia i porodu przedwczesnego
  - ↓ limf. T CD8 z receptorem dla progesteronu → ↓ PIBF

## PRZECIWCIAŁA BLOKUJĄCE

- produkowane w odpowiedzi na niektóre antygeny trofoblastu (najprawdopodobniej – TLX – układ alloantygenów krzyżowo-reaktywnych limfocyt-trofoblast)
- postulowane mechanizmy działania ochronnego na tkanki jaja płodowego:
  - wiązanie limfocytów i hamowanie ich aktywności
  - wiązanie antygenów trofoblastu bez możliwości aktywacji dopełniacza
  - rola przeciwciał antyidiotypowych
- pojawiają się między 4-12 tyg. ciąży
- max. poziom – pod koniec II trymestru, potem stopniowo zanikają
- ↓ proliferacji limfocytów T w teście MLR
- niezbędne dla prawidłowego przebiegu ciąży:
  - nie występują w przypadkach poronień nawykowych o niewyjaśnionej etiologii
  - niedobór - w gestozie EPH i w przypadkach zahamowania wewnątrzmacicznego wzrostu płodu (IUGR)

## IMMUNOREGULACJA NA POZIOMIE DOCZESNEJ

produkcja związków o działaniu immunosupresyjnym

- PGE2, TGF- $\beta$ 2, 1- $\alpha$ -hydroksylaza i GM-CSF

- duże ziarniste limfocyty – LGL  $\rightarrow$   $\downarrow$ aktywności komórek NK



... z poniższych zdań jest falszywe:

- a) płód stanowi rodzaj semialloprzeszczepu
- b) antygeny płodowe nigdy nie są rozpoznawane przez limfocyty ciężarnej, gdyż w przeciwnym razie mogłoby dojść do uszkodzenia płodu
- c) warunkiem zaistnienia tolerancji ciąży jest prawidłowe zachodzenie procesu apoptozy
- d) do uszkodzenia płodu szczególnie mogą przyczynić się mechanizmy odpowiedzi komórkowej

2. Przeciwciała blokujące (wybierz prawidłową kombinację):

- 1) są jednym z kluczowych elementów odpowiadających za prawidłowy przebieg ciąży
- 2) prawdopodobnie mogą wiązać zarówno komórki trofoblastu, jak i limfocyty
- 3) stymulują proliferację limfocytów w teście MLR
- 4) w wielu przypadkach poronień nawykowych występują w surowicy ciężarnej w zwiększonym stężeniu

a) wszystkie prawidłowe

c) 1, 2, 3

b) 1 i 2

d) 1 i 3

3. Jednym z mechanizmów zapewniających prawidłowy przebieg ciąży NIE jest:

- a) zmniejszenie ekspresji HLA-G na komórkach trofoblastu
- b) produkcja związków o działaniu immunosupresyjnym przez nabłonek doczesnej
- c) produkcja cytokin grupy Th2
- d) produkcja białka PIBF

4. Progesteron (wybierz prawidłową kombinację):

- 1) zapewnia w ciąży immunosupresję systemową
- 2) działa immunosupresyjnie jedynie bezpośrednio
- 3) stymuluje produkcję cytokin grupy Th2
- 4) stymuluje produkcję białka PIBF

a) 2, 4

c) 3, 4

b) 1, 3, 4

d) 2, 3, 4

5. Wybierz zdanie prawidłowe:

- a) Płód dziedziczy antygeny HLA wyłącznie od matki
- b) Płód dziedziczy antygeny HLA wyłącznie od ojca
- c) Warunkiem prawidłowego przebiegu ciąży jest wysoka ekspresja klasycznych antygenów HLA na komórkach trofoblastu
- d) Wszystkie fałszywe

6. PIBF (czynnik blokujący indukowany przez progesteron) – wybierz prawidłowe:

- 1) Jego znaczenie dla rozwoju tolerancji ciąży jest drugorzędne
- 2) Jest produkowany przez komórki trofoblastu
- 3) Zmniejsza produkcję cytokin grupy Th2
- 4) Jego zwiększone stężenie obserwuje się w wielu przypadkach poronień

a) 1

c) 3, 4

b) 1, 2

d) wszystkie fałszywe

7. Które ze zdań na temat HLA-G jest prawdziwe:

- a) Jego zwiększoną ekspresję często obserwuje się w powikłaniach ciąży
- b) Najistotniejsze jest jego występowanie na komórkach NK doczesnej
- c) Podobną do HLA-G funkcję spełnia HLA-C
- d) Jego główna rola w ciąży jest zbliżona do klasycznych cząsteczek HLA

8. (A) Zwiększona produkcja cytokin grupy Th2 jest jednym z niezbędnych warunków prawidłowego przebiegu ciąży, ponieważ (B) cytokiny tej grupy aktywują różne mechanizmy odpowiedzi komórkowej, które są niezbędne dla powstania tolerancji ciążyowej.

- a) A i B prawdziwe, pozostają w związku przyczynowym
- b) A i B prawdziwe, brak związku przyczynowego
- c) A prawdziwe, B fałszywe
- d) A fałszywe, B prawdziwe

9. Test MLR:

- a) Służy do oceny proliferacji komórek LGL
- b) Ocenia aktywność komórek NK
- c) Na intensywność proliferacji ocenianej tym testem nie mają żadnego wpływu przeciwciała blokujące
- d) Wszystkie fałszywe

10. Wybierz zdanie prawidłowe:

- a) Konsekwencje rozpoznania antygenów płodowych przez limfocyty ciężarnej są zawsze niekorzystne dla płodu
- b) Jednym z niezbędnych warunków rozwoju tolerancji ciąży jest okresowe zahamowanie apoptozy limfocytów
- c) Do uszkodzenia płodu szczególnie mogą przyczynić się mechanizmy odpowiedzi komórkowej, dlatego muszą one być hamowane przez cytokiny grupy Th1
- d) Zmniejszone stężenie PIBF może prowadzić do poronień nawykowych

11. Poziom klasycznych antygenów HLA na komórkach trofoblastu jest:

- a) obniżony
- b) zwiększony
- c) początkowo zwiększony, następnie ulega obniżeniu
- d) początkowo obniżony, następnie ulega zwiększeniu

12. Klasyczne komórki NK występujące w doczesnej (wybierz prawidłowe)

- a) Ich aktywność jest stymulowana m.in. przez TGF- $\beta$
- b) Utrzymanie ich wysokiej aktywności jest niezbędnym warunkiem prawidłowego przebiegu ciąży
- c) Produkowane przez nie cytokiny mają za zadanie obniżenie ekspresji HLA-G na komórkach trofoblastu
- d) Ich aktywność jest hamowana przez komórki LGL