



# REPRODUKTÍV IMMUNOLÓGIA

DR VÉGH JUDIT

Semmelweis Egyetem

Reumatológiai és Immunológiai Klinika

Klinikai Immunológia és allergológia

szakvizsga előkészítő tanfolyam

Elmélet

2025.03.18.



# AZ IMMUNOLÓGIAI PARADOXON

- magzat – semiallograft
- tolerancia kialakítása

CÉL :

- a magzat tolerálása +
- a fejlődés biztosítása +
- a magzat védelme +
- anyai szervezet védelmének biztosítása

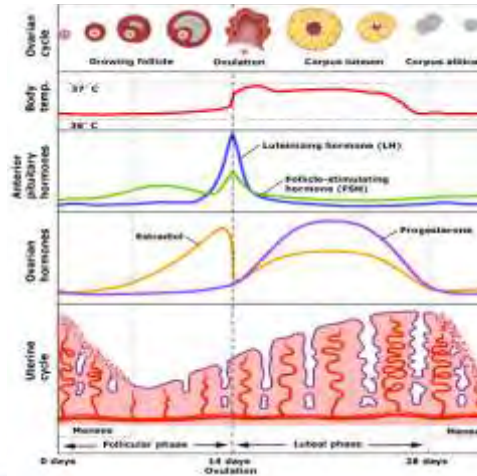


terhesség megmaradása érdekében  
komplex immunológiai változások

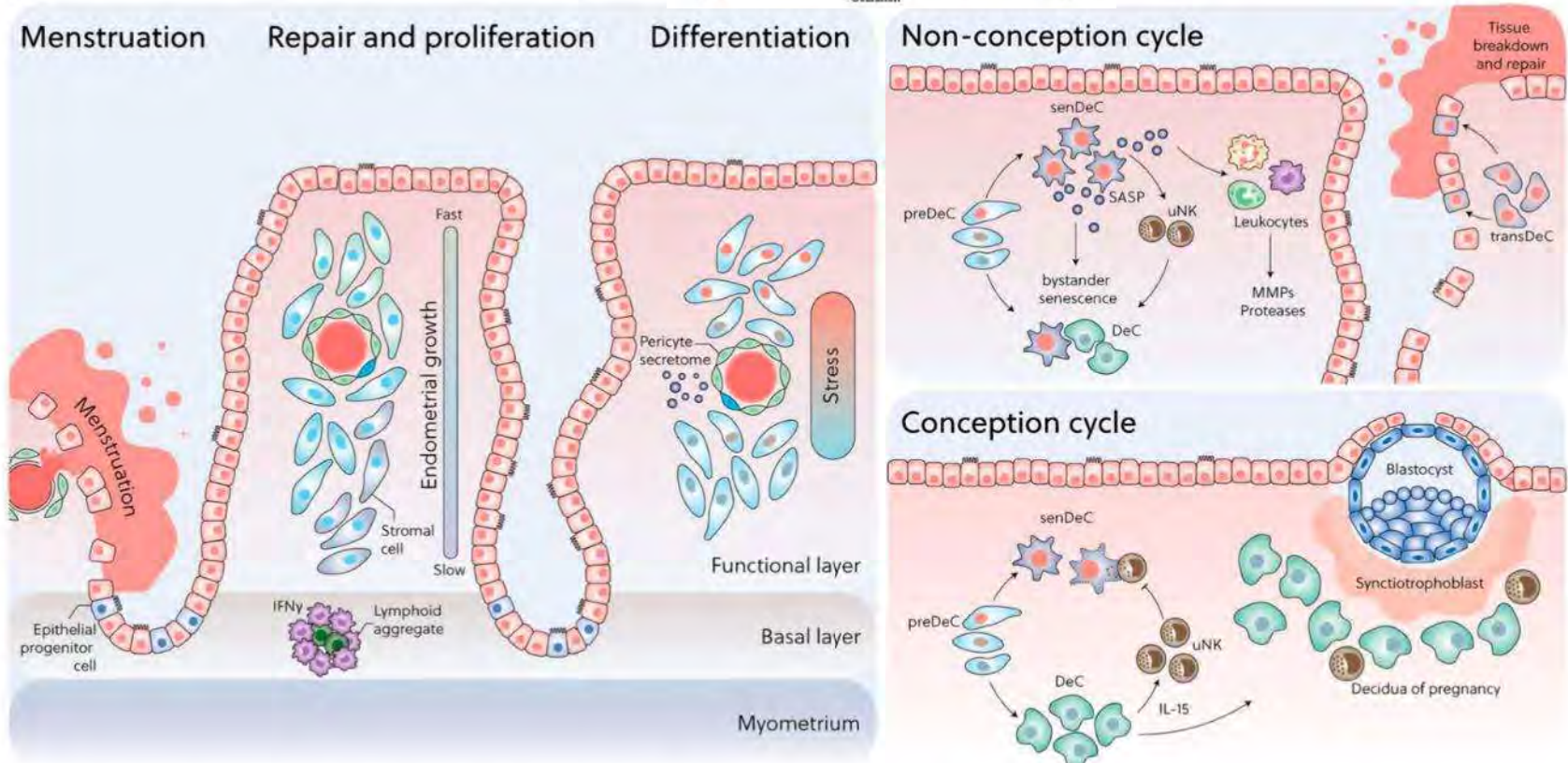


# A HORMONSZINTEK ÉS AZ IMMUNRENDSZER

## CIKLIKUS VÁLTOZÁSA

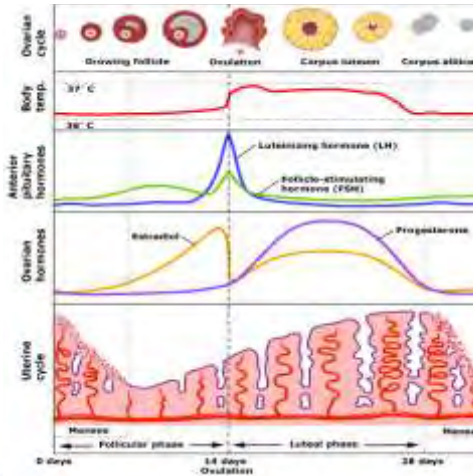


**Az endometrium minden hónapban felkészül az embrió befogadására**

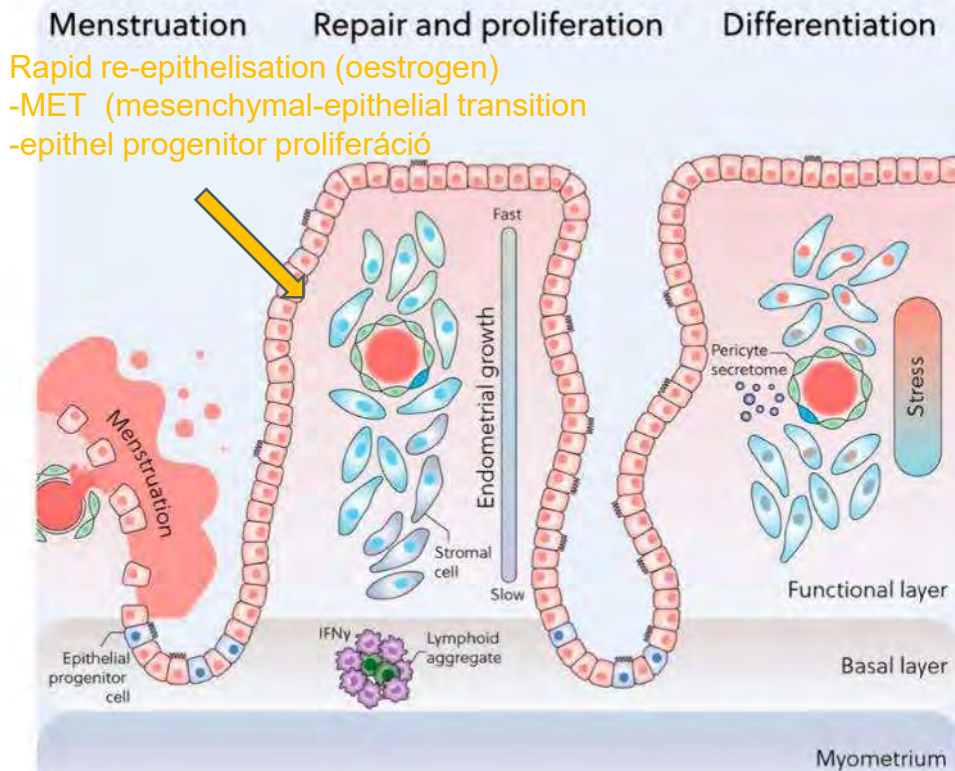


# A HORMONSZINTEK ÉS AZ IMMUNRENDSZER

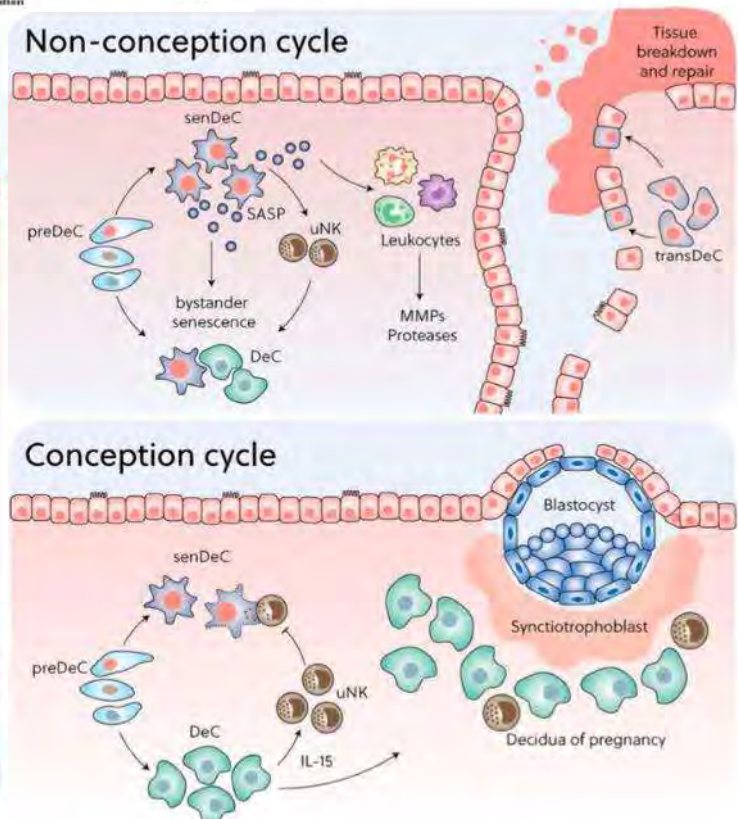
## CIKLIKUS VÁLTOZÁSA



A

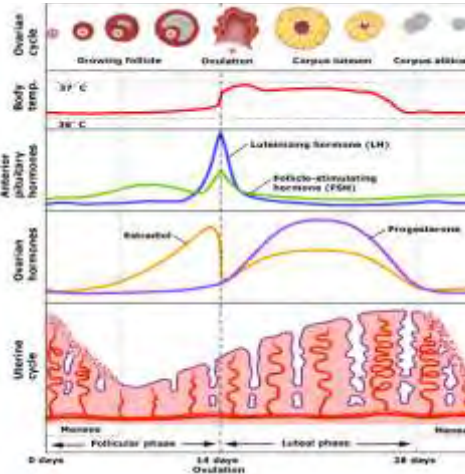


Rapid re-epithelisation (oestrogen)  
-MET (mesenchymal-epithelial transition)  
-epithel progenitor proliferáció



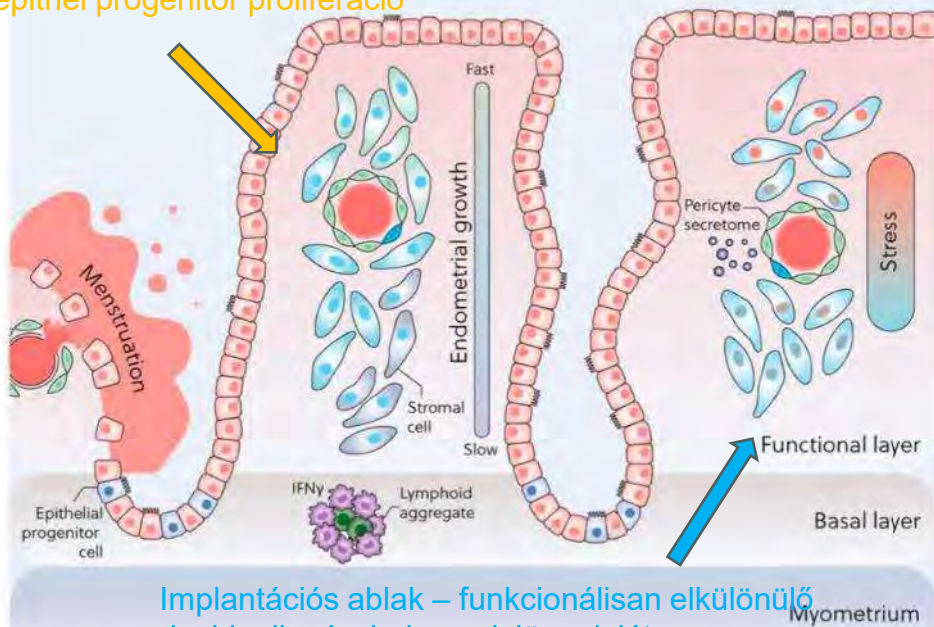
# A HORMONSZINTEK ÉS AZ IMMUNRENDSZER

## CIKLIKUS VÁLTOZÁSA

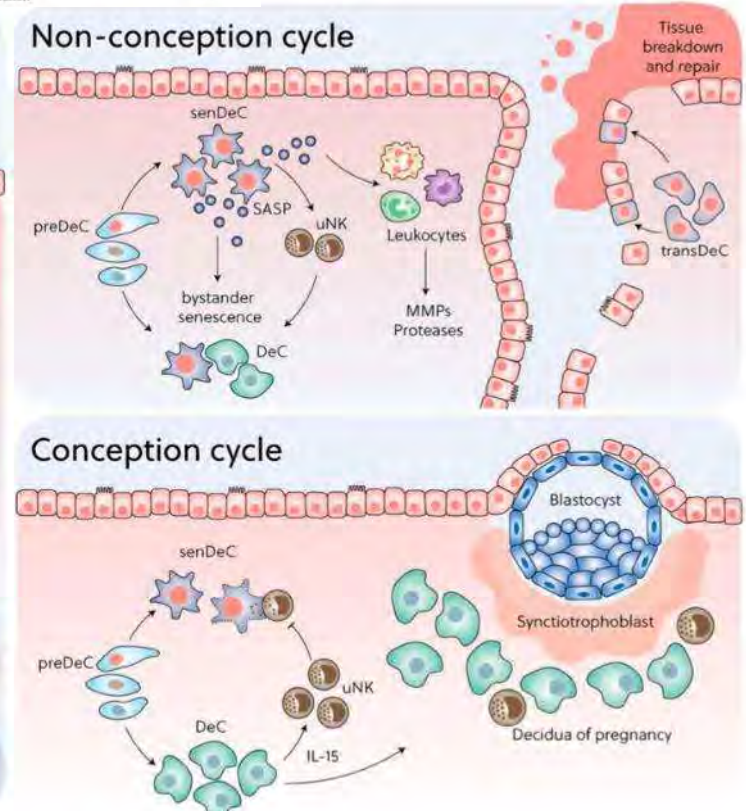


A

Menstruation Repair and proliferation Differentiation  
 Rapid re-epithelisation (oestrogen)  
 -MET (mesenchymal-epithelial transition)  
 -epithel progenitor proliferáció



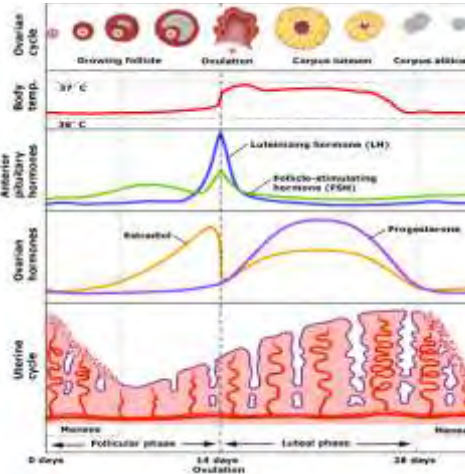
Implantációs ablak – funkcionálisan elkülönülő decidualis részhalmozatok jönnek létre



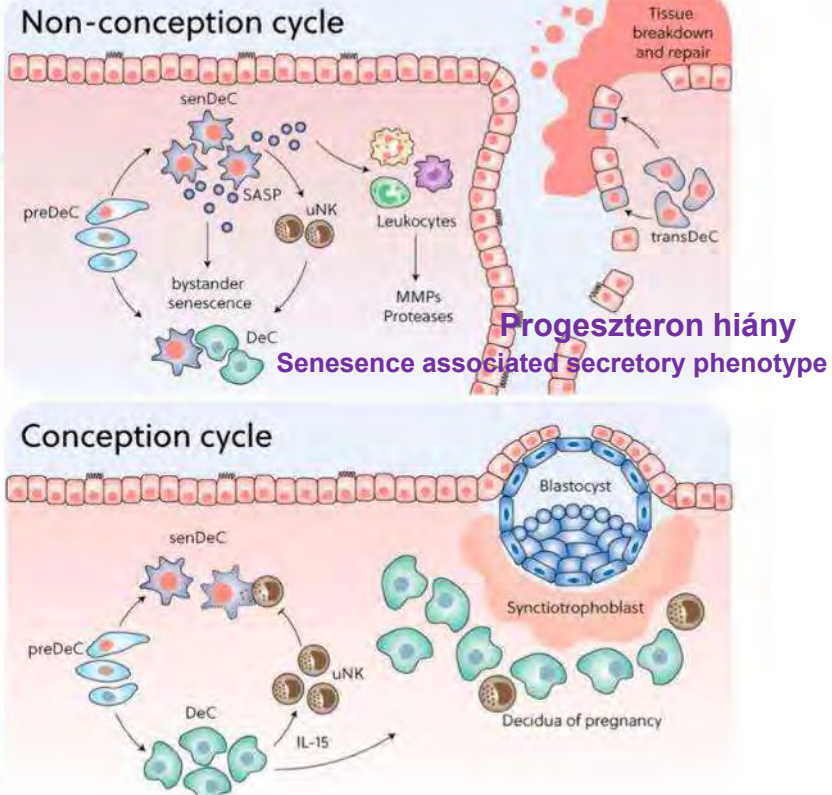
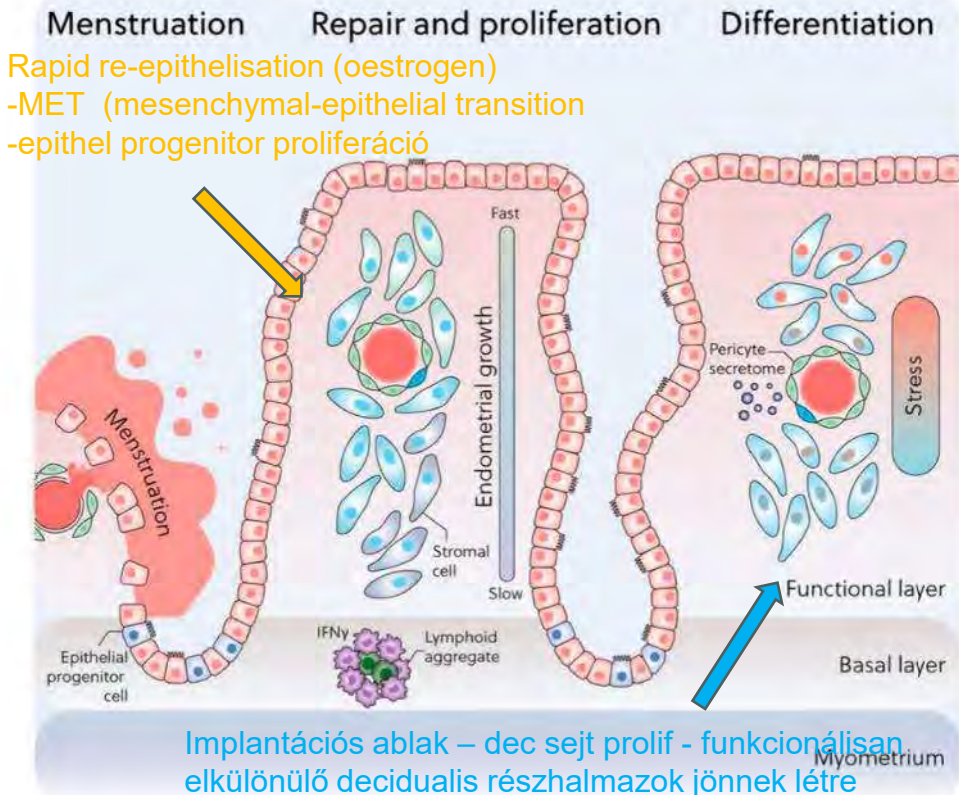
# A HORMONSZINTEK ÉS AZ IMMUNRENDSZER

## CIKLIKUS VÁLTOZÁSA

**Dec** – proinflam.,  
 progeszteronfüggő,  
 terhesség  
**SenDec** – öregedő,  
 progeszteron rezisztens,  
 szövetek lebomlása



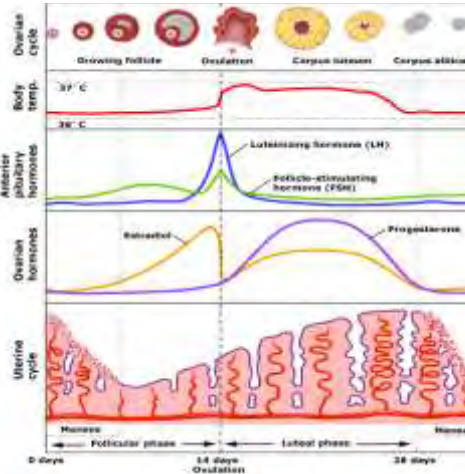
A



**Progeszteron hiány**  
 Senescence associated secretory phenotype

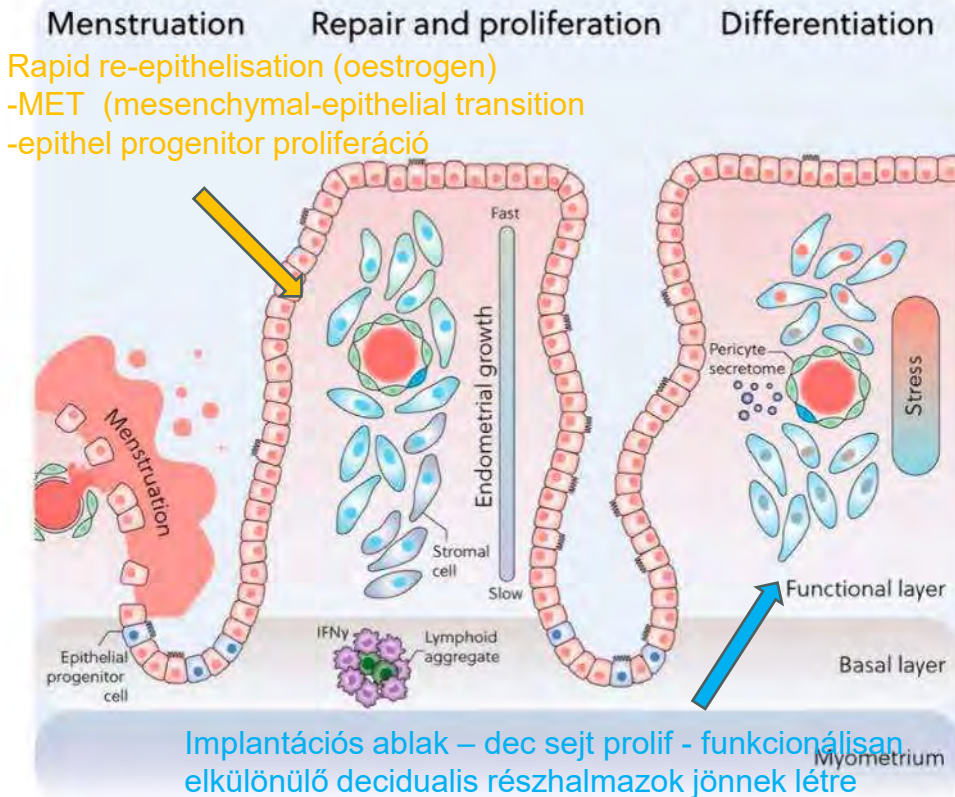
# A HORMONSZINTEK ÉS AZ IMMUNRENDSZER

## CIKLIKUS VÁLTOZÁSA



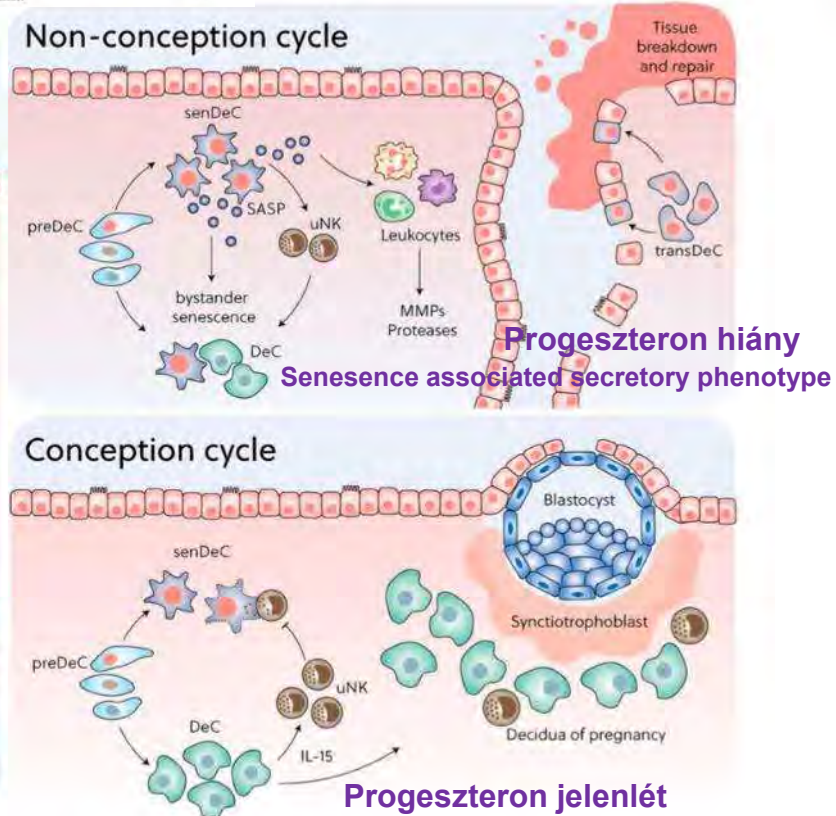
**Dec** – proinflam.,  
 progeszteronfüggő,  
 terhesség  
**SenDec** – öregedő,  
 progeszteron rezisztens,  
 szövetek lebomlása

A



Rapid re-epithelisation (oestrogen)  
 -MET (mesenchymal-epithelial transition)  
 -epithel progenitor proliferáció

Implantációs ablak – dec sejt prolif - funkcionálisan  
 elkülönülő decidualis részhalmozok jönnek létre



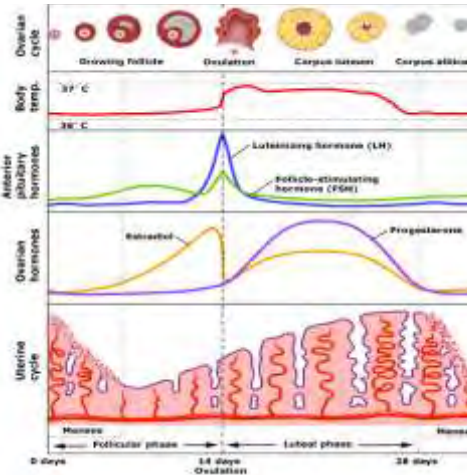
Progeszteron hiány  
 Senescence associated secretory phenotype

Progeszteron jelenlét

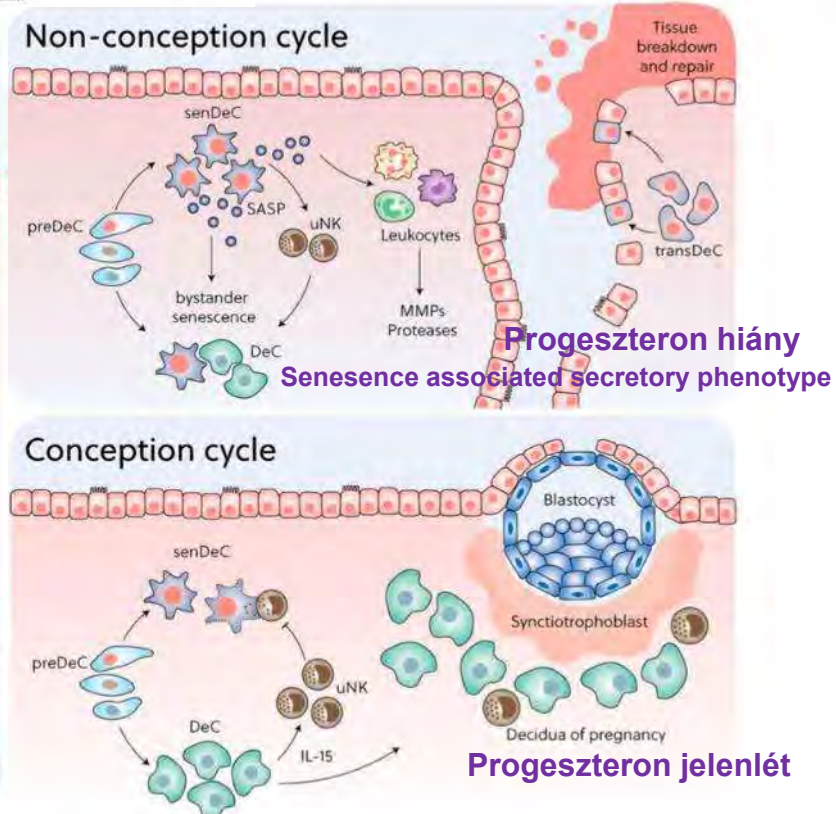
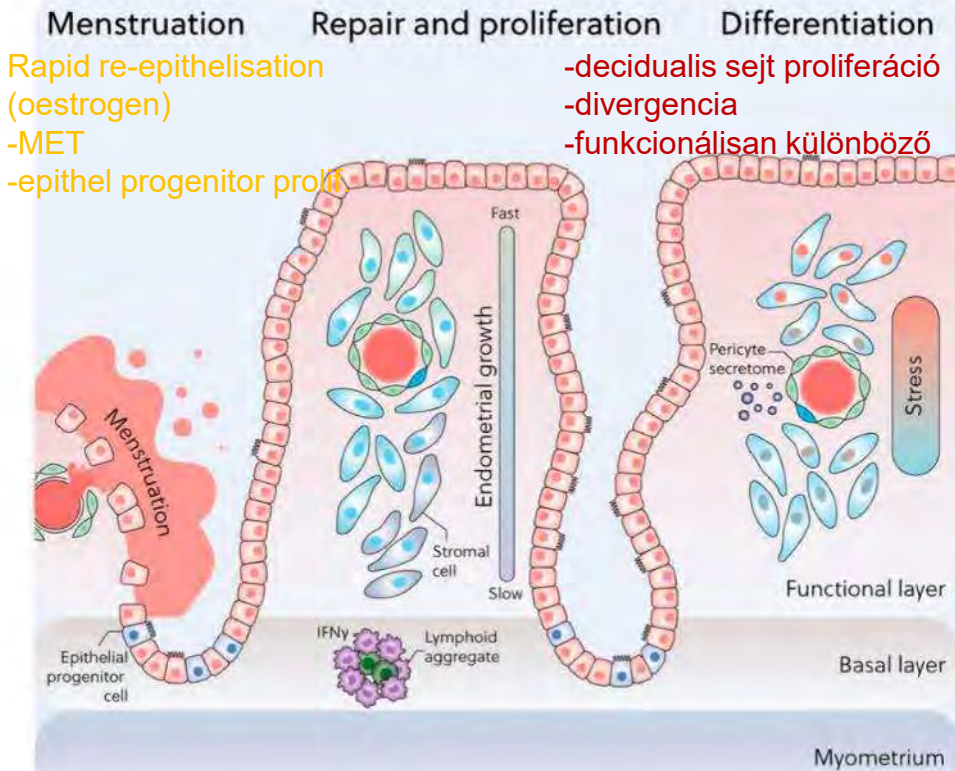
# A HORMONSZINTEK ÉS AZ IMMUNRENDSZER

## CIKLIKUS VÁLTOZÁSA

**Dec** – proinflam.,  
 progeszteronfüggő,  
 terhesség  
**SenDec** – öregedő,  
 progeszteron rezisztens,  
 szövetek lebomlása



A





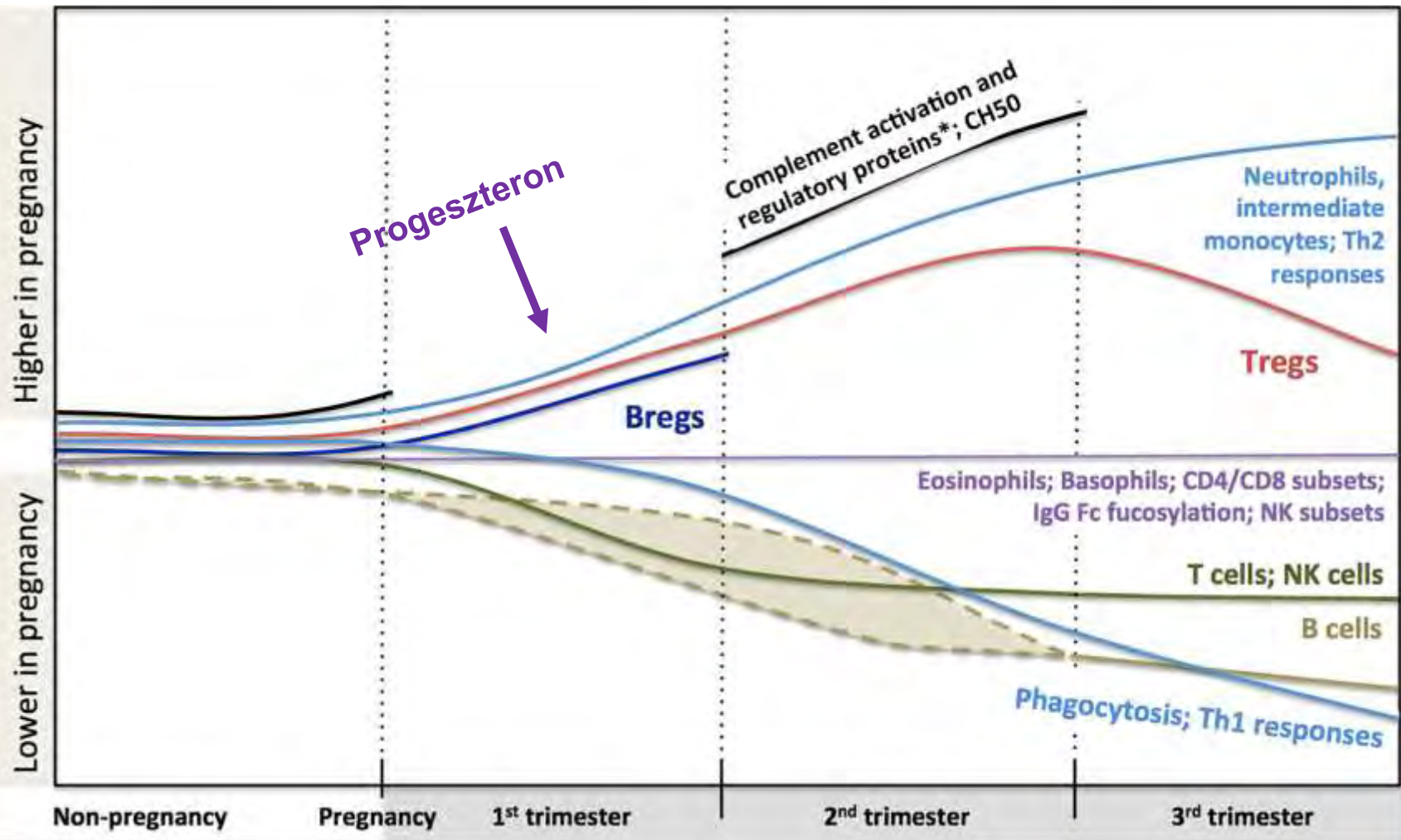
# Maternal Immunological Adaptation During Normal Pregnancy

Bahaa Abu-Raya<sup>1,2,3,4†</sup>, Christina Michalski<sup>2,3,4†</sup>, Manish Sadarangani<sup>1,2,3,4</sup> and Pascal M. Lavoie<sup>2,3,4</sup>

frontiers  
in Immunology

REVIEW  
published: 07 October 2020  
doi: 10.3389/fimm.2020.075107

# AZ ANYAI IMMUNRENDSZER VÁLTOZÁSA



# MAGZATI ANTIGÉNEK BEMUTATÁSA

**MAGZATI ANTIGEN**



**BEMUTATÁS (TROPHOBLAST)**

Magzati oldal

Anyai oldal

HLA-G

NK

HLA-E

T

$\gamma/\delta$  T

B

Antigén bemutatás

Felismerés  
Effector mech.

# EFFEKTOR MECHANIZMUSOK

**MAGZATI ANTIGEN**

**BEMUTATÁS (TROPHOBLAST)**

**B**

**Th**

**BLOKKOLÓ  
ANTITEST**

**TH1/TH2 EGYENSÚLY**

**PROGESTERONE RECEPTOR  
 $\gamma/\delta$  VAGY CD8+ SEJTEKBEN**

**PROGESTERONE**

**PIBF**

**ALACSONY NK AKTIVITÁS**

Magzati oldal

Anyai oldal

HLA-G  
HLA-E

NK  
T  
 $\gamma/\delta$  T  
B

Antigén bemutatás

Felismerés  
Effector mech.

# EFFEKTOR MECHANIZMUSOK

**MAGZATI ANTIGEN**



**BEMUTATÁS (TROPHOBLAST)**

Magzati oldal

Anyai oldal

HLA-G  
HLA-E

NK  
T  
 $\gamma/\delta$  T  
B

Antigén bemutatás

Felismerés  
Effector mech.

**B**



**Th**



**BLOKKOLÓ  
ANTITEST**

**TH1/TH2 EGYENSÚLY**

**PROGESTERONE RECEPTOR  
 $\gamma/\delta$  VAGY CD8+ SEJTEKBEN**



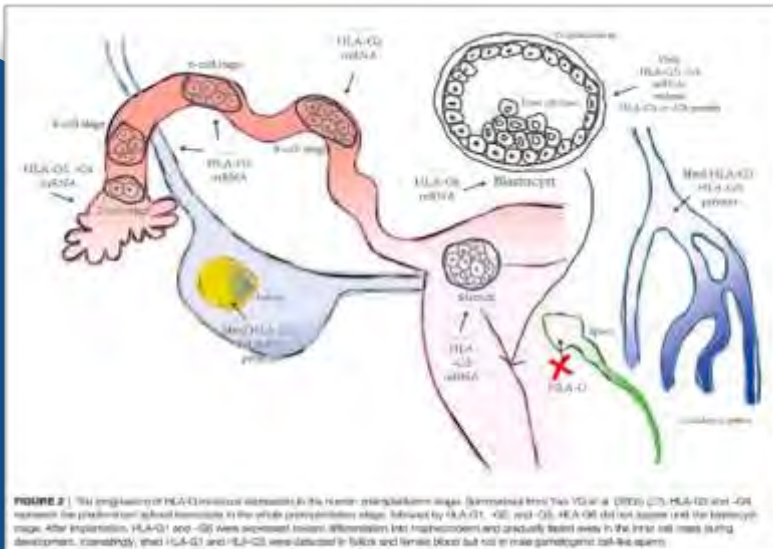
**PROGESTERONE**

**PIBF**



**ALACSONY NK AKTIVITÁS**

# MAGZATI ANTIGÉNEK BEMUTATÁSA



**FIGURE 2 |** The expression of HLA-G is localized exclusively to the human syncytiotrophoblast layer. (Reprinted from Yao YG et al. (2005) HLA-G: HLA class II-like receptor for paternal/ maternal tolerance in the viable primate/placental edge. Induced by HLA-DP, -DQ, and -G5. HLA-G is not found in the chorionic edge. After implantation, HLA-G1 and -G5 are expressed in the differentiating trophoblasts and gradually shed away in the fetal cell mass during development. Interestingly, HLA-G1 and -G5 were detected in fetal and female blood but not in male placental cell-free serum.)

-a magzat a trophoblast sejtek által védve indul fejlődésnek

-a trophoblast sejtek MHC I, II-t nem expr.

felszínükön: HLA - C, E, F, G expresszálódik

**-HLA-G : kulcsszerep a tolerancia kialakításában**

**TABLE 2 |** Overview of receptors for HLA-G and their interactional role.

Receptors	Immune cell type	Interactional role
IL2	T cell	Inhibition of proliferation, cytotoxicity, chemotaxis and cytotoxicity; Inhibition of IFN- $\gamma$ secretion of $\gamma$ T cells; Induction of Trags and Th2-type cytokine;
	B cell	Induction of IL-10, IL-4 and TGF- $\beta$ secretion
	NK cell	Inhibition of proliferation, chemotaxis and Ig secretion; Inhibition of cytotoxicity and chemotaxis; Inhibition of MICA/ NK2D2 activation; Inhibition of IFN- $\gamma$ secretion
	dendritic cell	Inhibition of maturation; Induction of tolerogenic DC and energy and suppressor T cell;
	IL-10-differentiated DC	Induction of IL-10 and TGF- $\beta$ secretion
	myeloid-derived suppressor cell	Induction of Trags
IL4	macrophage	M2 bias;
	dendritic cell	Induction of IL-10, IL-4 and TGF- $\beta$ secretion; Inhibition of maturation;
	IL-10-differentiated DC	Induction of tolerogenic DC and energy and suppressor T cell
	myeloid-derived suppressor cell	Induction of Trags
KIR2DL4	macrophage	M2 bias;
	Neutrophils	Deviation of APC to tolerogenic phenotype
CD8	NK cell	Inhibition of reactive oxygen species production and phagocytosis; Induction of transcytosis, apoptosis and active Akt pathway; Induction of protective factors secretion; Induction of TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , IL-10 and IL-1 $\beta$ secretion;
	CD8+T cell	Inhibition of killing targeted cell
CD180	Endothelial cell	Inhibition of proliferation, chemotaxis and cytotoxicity; Inhibition of IFN- $\gamma$ secretion
		Angiogenesis

**Table 1.** Expression of HLA class I and II molecules at feto-maternal interface.

	HLA-A, -B	HLA-C	HLA-G	HLA-E	HLA-DP	HLA-DQ	HLA-DR
Fetal tissues <sup>1</sup>	+	+	-	+	+	+	+
ST <sup>2</sup>	-	-	-	-	-	-	-
VT	-	-	-	-	-	-	-
EVT	-	+	+	+	-	-	-

<sup>1</sup> no direct contact with maternal blood and tissues. <sup>2</sup> direct contact with maternal blood and tissues. ST: syncytiotrophoblast; VT: villous trophoblast; EVT: extravillous trophoblast.



# MAGZATI ANTIGÉNEK BEMUTATÁSA

•Review Article Published: 03 October 2022

[Ashley Moffett](#) & [Norman Shreeve](#) : Local immune recognition of trophoblast in early human pregnancy: controversies and questions. *Nature Reviews Immunology* volume 23, pages 222–235 (2023)

Trophoblaston Magzati HLA-C, -E, -F, -G  
 HLA-C – legkevesebb szerep a rejectioban  
 nem polimorf fehérjék – uNK sejtek ismerik fel KIR révén  
 (killer immunglobulin like receptor)

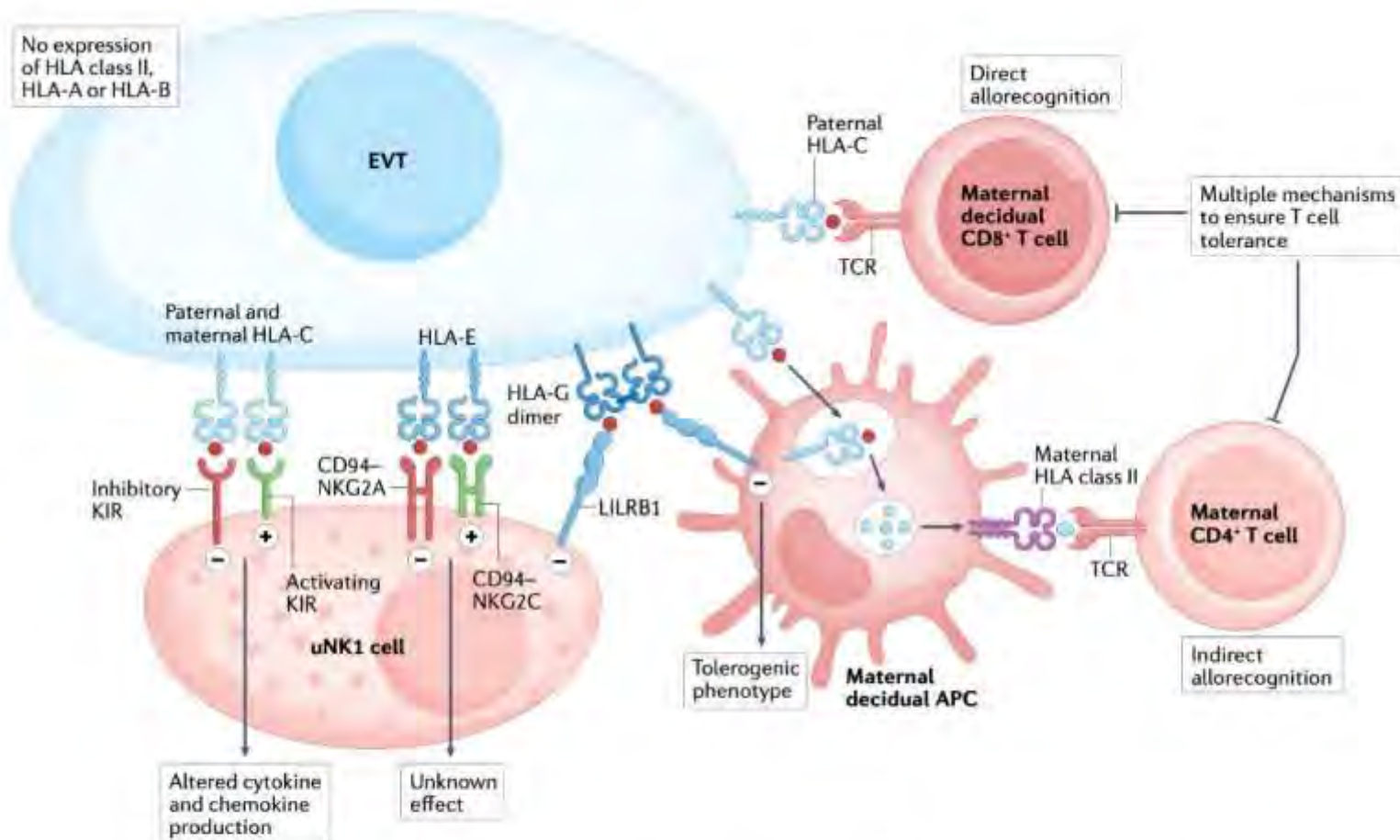


Fig. 3 | Interactions of HLA class I molecules expressed by extravillous trophoblasts with maternal immune cells. Inhibitory CD94-NKG2A or activating CD94-NKG2C receptors on uNK

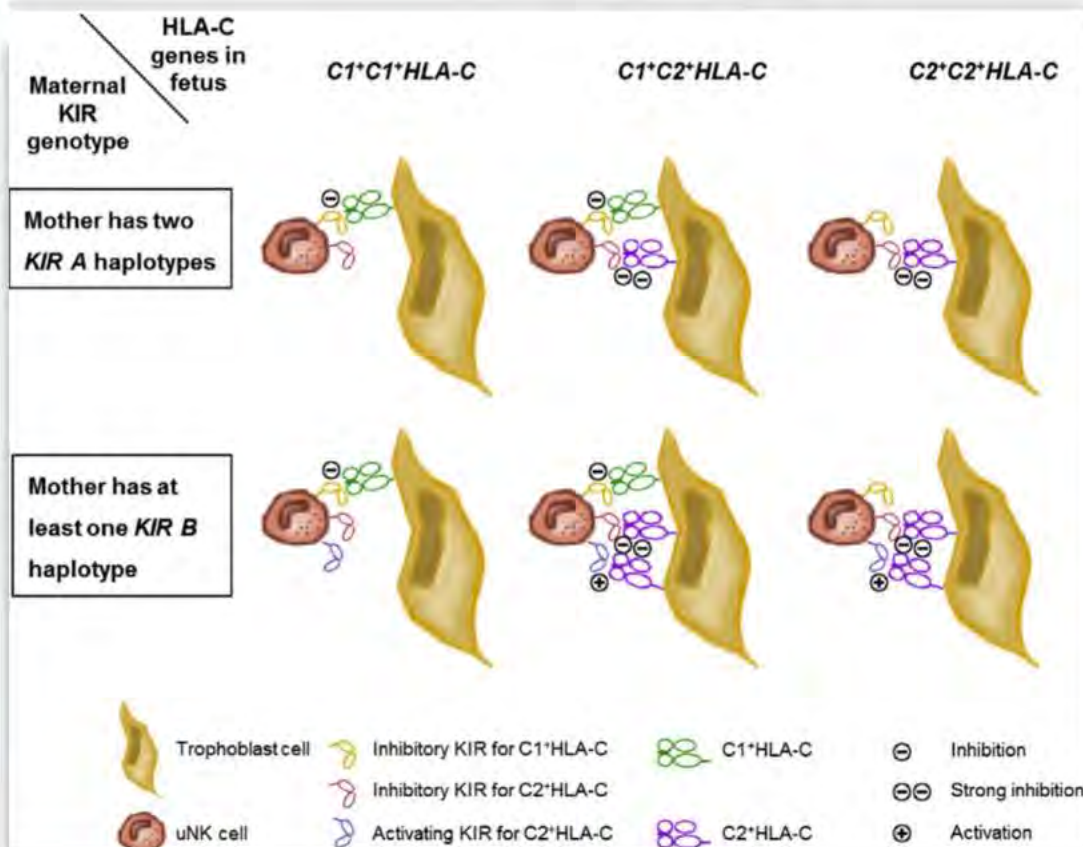
# Maternal allo-recognition of the fetus

Ashley Moffett, M.D.,<sup>a,b</sup> Olympe Chazara, Ph.D.,<sup>a,b</sup> and Francesco Colucci, Ph.D.<sup>b,c</sup>

<sup>a</sup>Department of Pathology, <sup>b</sup>Centre for Trophoblast Research, and <sup>c</sup>Department of Obstetrics & Gynaecology, University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom

# HLA-C

anyai - KIR : A/A  
 apai - HLA-C : C2/C2



vetélés  
 preeclampsia  
 fokozott kockázat

KIR(killer immunglobulin like R)  
 - uNK expresszálja

# uNK

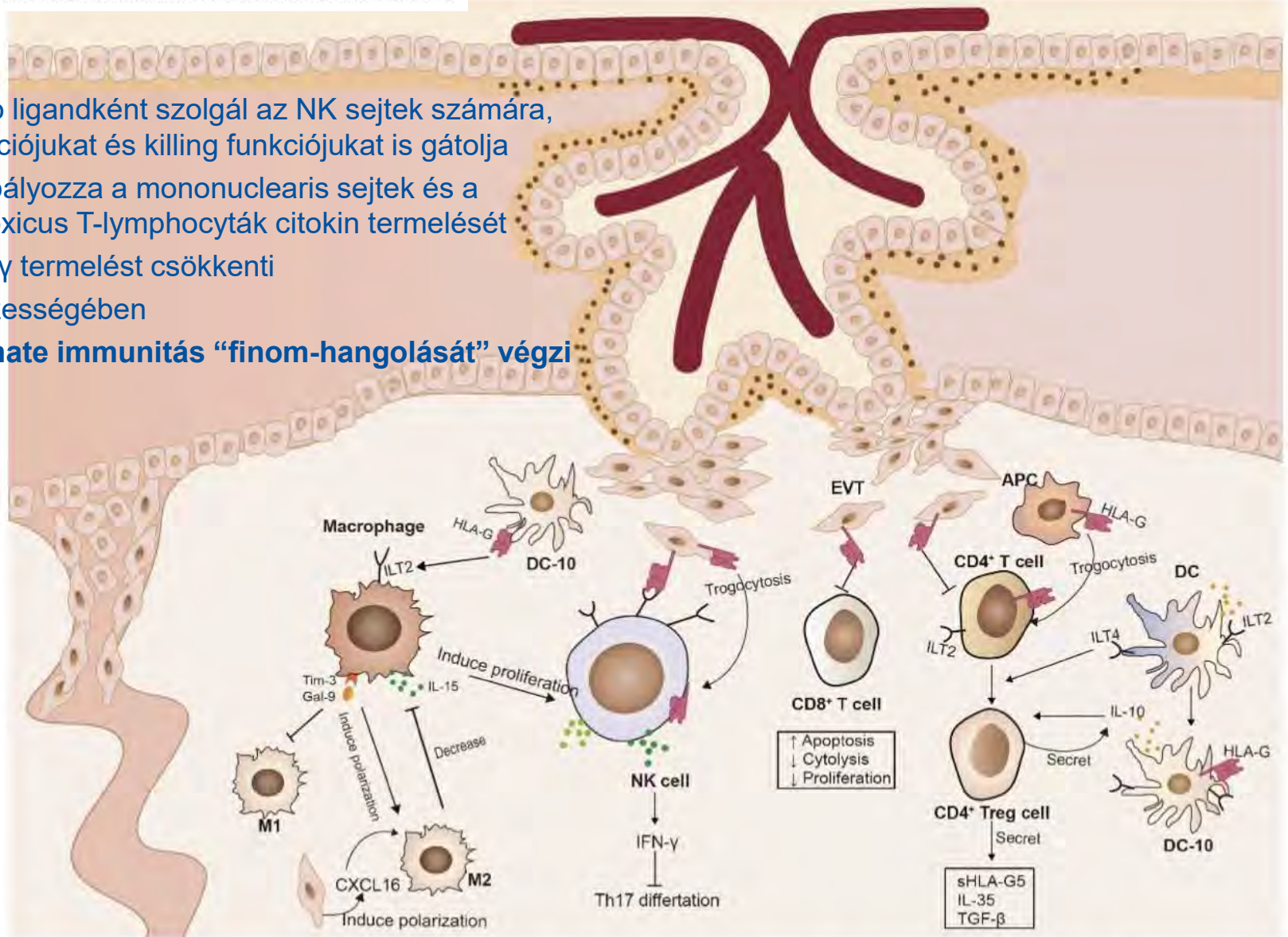
# HLA-G szerepe TOLERANCIA INDUKCIÓ

Review  
The Molecular Mechanisms of HLA-G Regulatory Function on Immune Cells during Early Pregnancy

Jia Mao<sup>1,2,3</sup>, Ying Feng<sup>2,3\*</sup>, Xiaofeng Zhu<sup>2,3\*</sup> and Fang Ma<sup>1,4\*</sup>

Biomolecules 2023, 13, 1213. <https://doi.org/10.3390/biom13081213>

- gátló ligandként szolgál az NK sejtek számára, migrációjukat és killing funkciójukat is gátolja
- szabályozza a mononuclearis sejtek és a cytotoxicus T-lymphocyták citokin termelését
- IFN- $\gamma$  termelést csökkenti
- összességében az innate immunitás “finom-hangolását” végzi





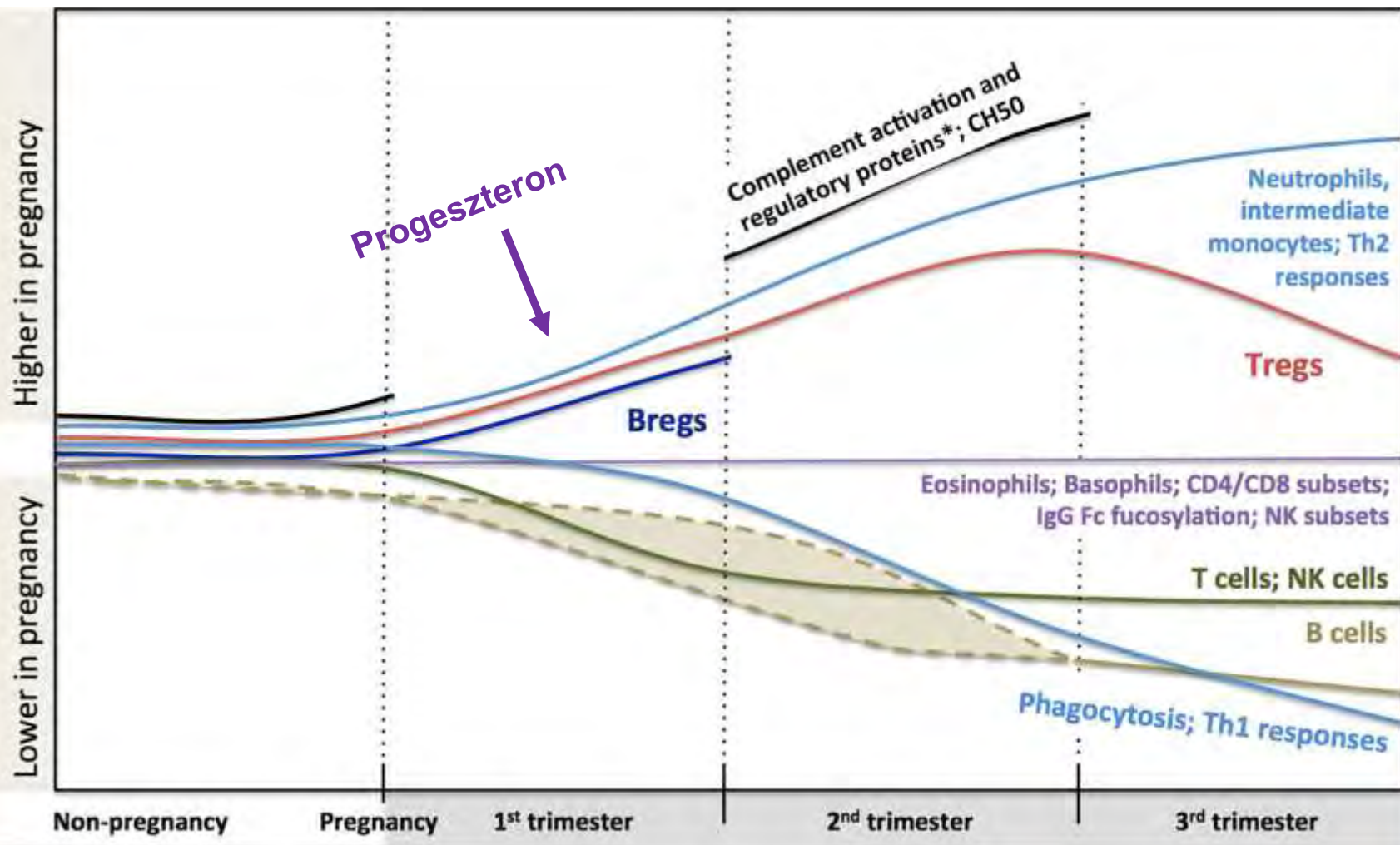
# Maternal Immunological Adaptation During Normal Pregnancy

Bahaa Abu-Raya<sup>1,2,3,4†</sup>, Christina Michalski<sup>2,3,4†</sup>, Manish Sadarangani<sup>1,2,3,4</sup> and Pascal M. Lavoie<sup>2,3,4</sup>

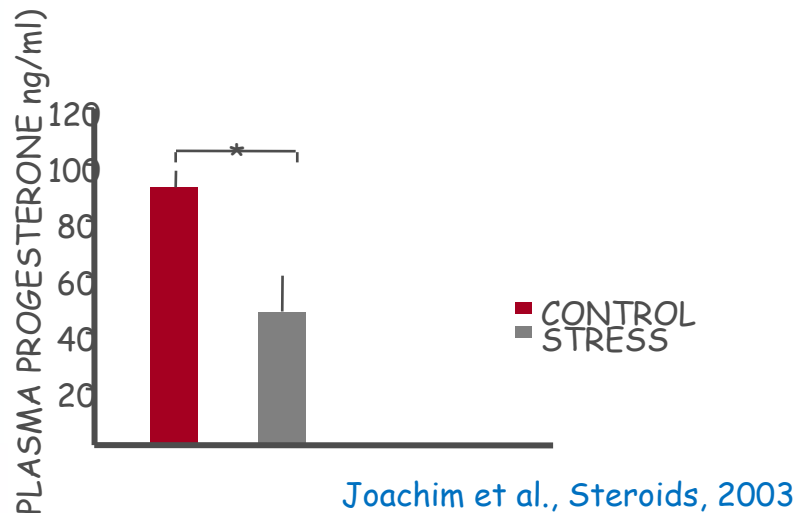
frontiers  
in Immunology

REVIEW  
published: 07 October 2020  
doi: 10.3389/fimmu.2020.075107

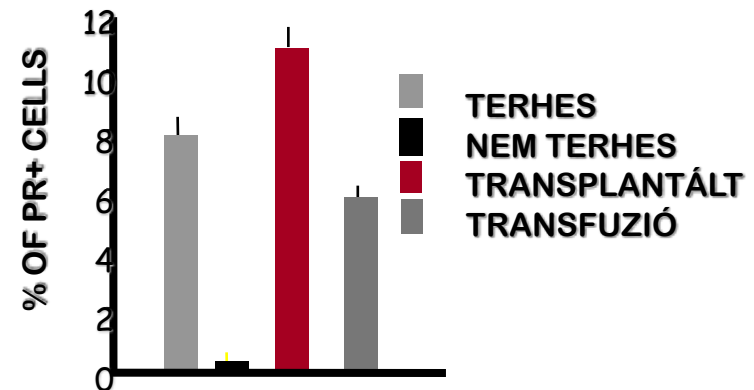
# AZ ANYAI IMMUNRENDSZER VÁLTOZÁSA



# A PROGESZTERON SOKRÉTŰ HATÁSSAL BÍR



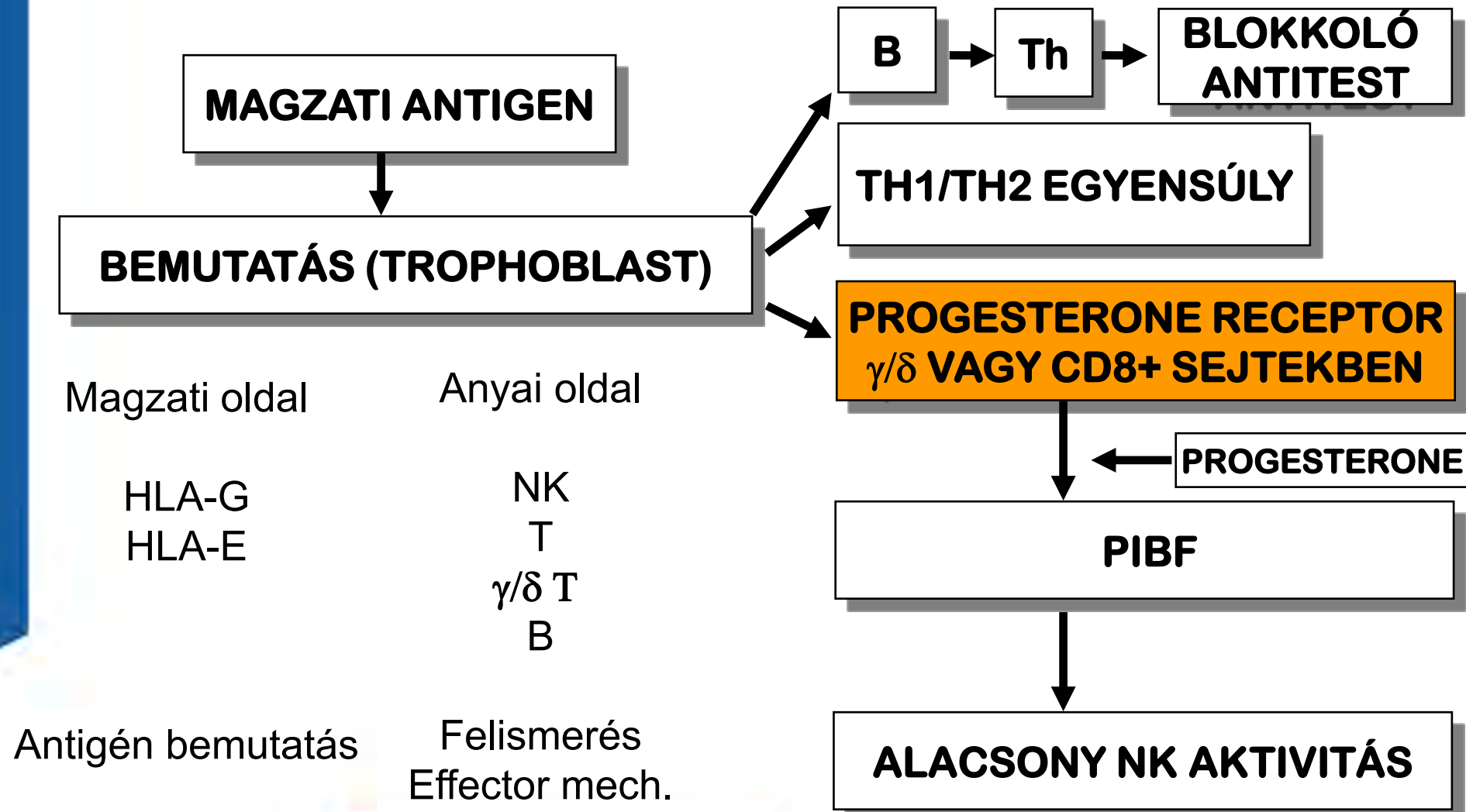
**STRESS HATÁSÁRA EGEREKBEN CSÖKKEN  
A SERUM PROGESZTERON SZINT**



Prof dr Szekeres-Bartho Júlia anyagából

**IN VIVO ALLOANTIGÉN STIMULÁCIÓ  
PROGESZTERON RECEPTOR EXPRESSZIÓT INDUKÁL**

# EFFEKTOR MECHANIZMUSOK

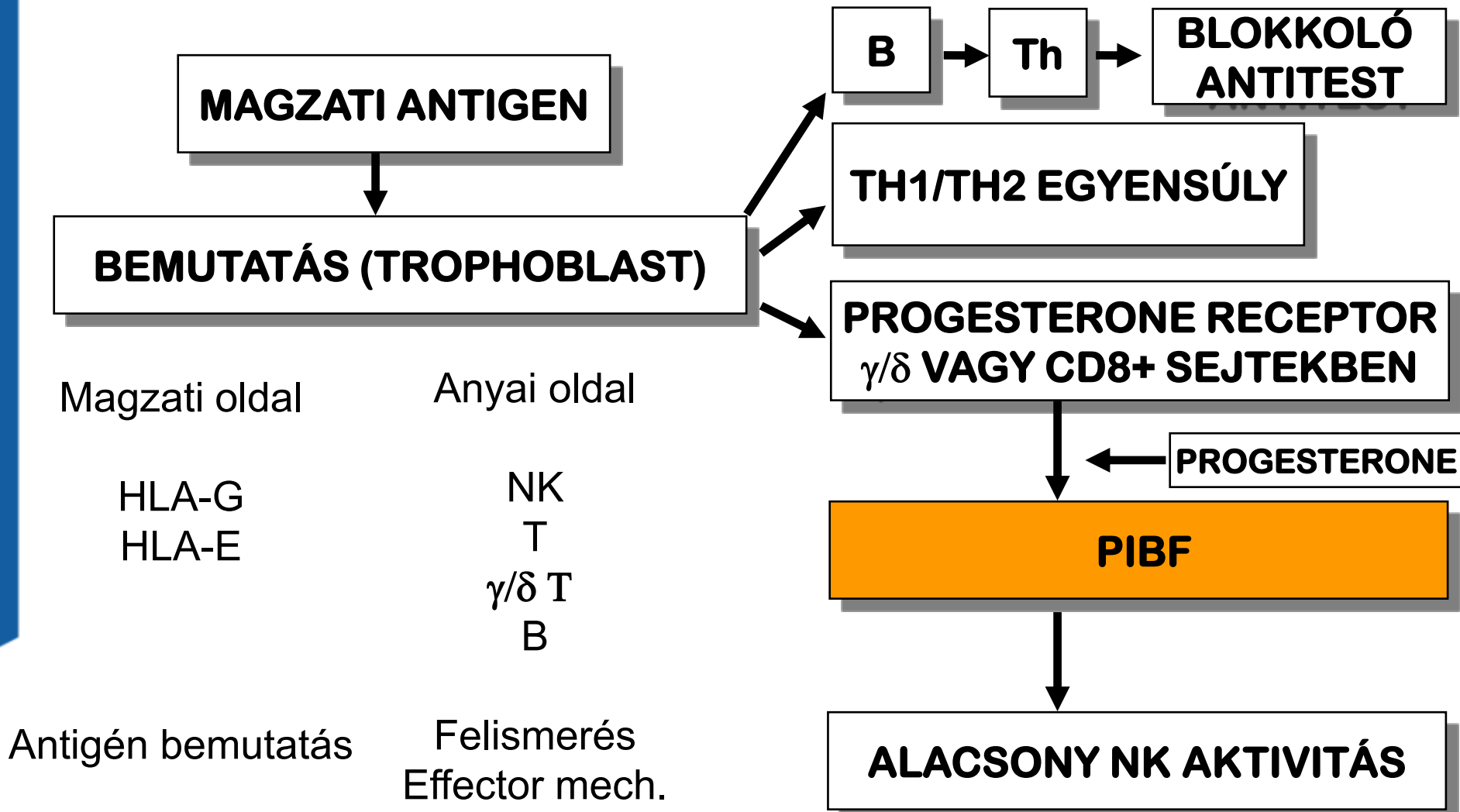




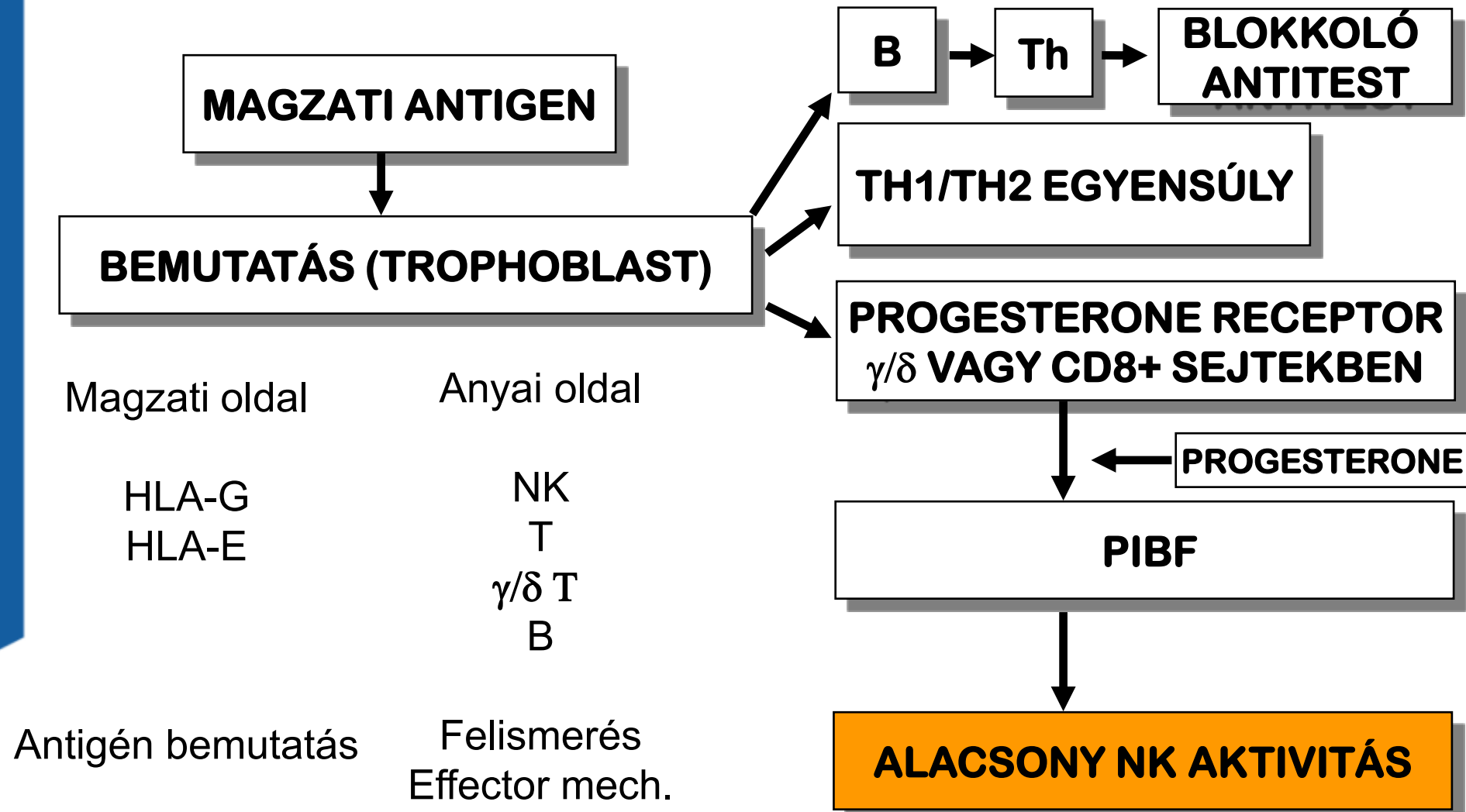
Progeszteron receptor expresszio  $\gamma/\delta$  T sejtekben

Prof dr Szekeres-Bartho Júlia anyagából

# EFFEKTOR MECHANIZMUSOK



# EFFEKTOR MECHANIZMUSOK



- anyai lymphocytak progesteron érzékenysége megnő
- **PIBF** - progesteron indukált blockoló faktor (immunmodulátor)
- **biomarker : a terhesség életképességét mutatja**
  - egyéb biom: hCG, CA125, inhibinA, ActivinA, progeszteron
- a terhesség 7-37 hete között szintje fokozatosan emelkedik a progeszteron szinttel párhuzamosan
- hatásai :
  - **serkenti a Th2 cytokinek termelődését**
  - **csökkenti az NK sejtek aktivitását**

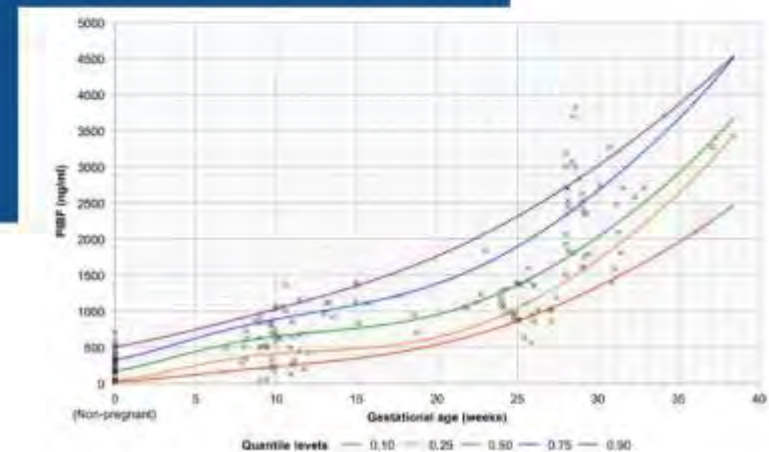
## implantáció, antiabortív hatás

- **gén indukció (sejtciklus szabályozás)**

## invazivitás szabályozása

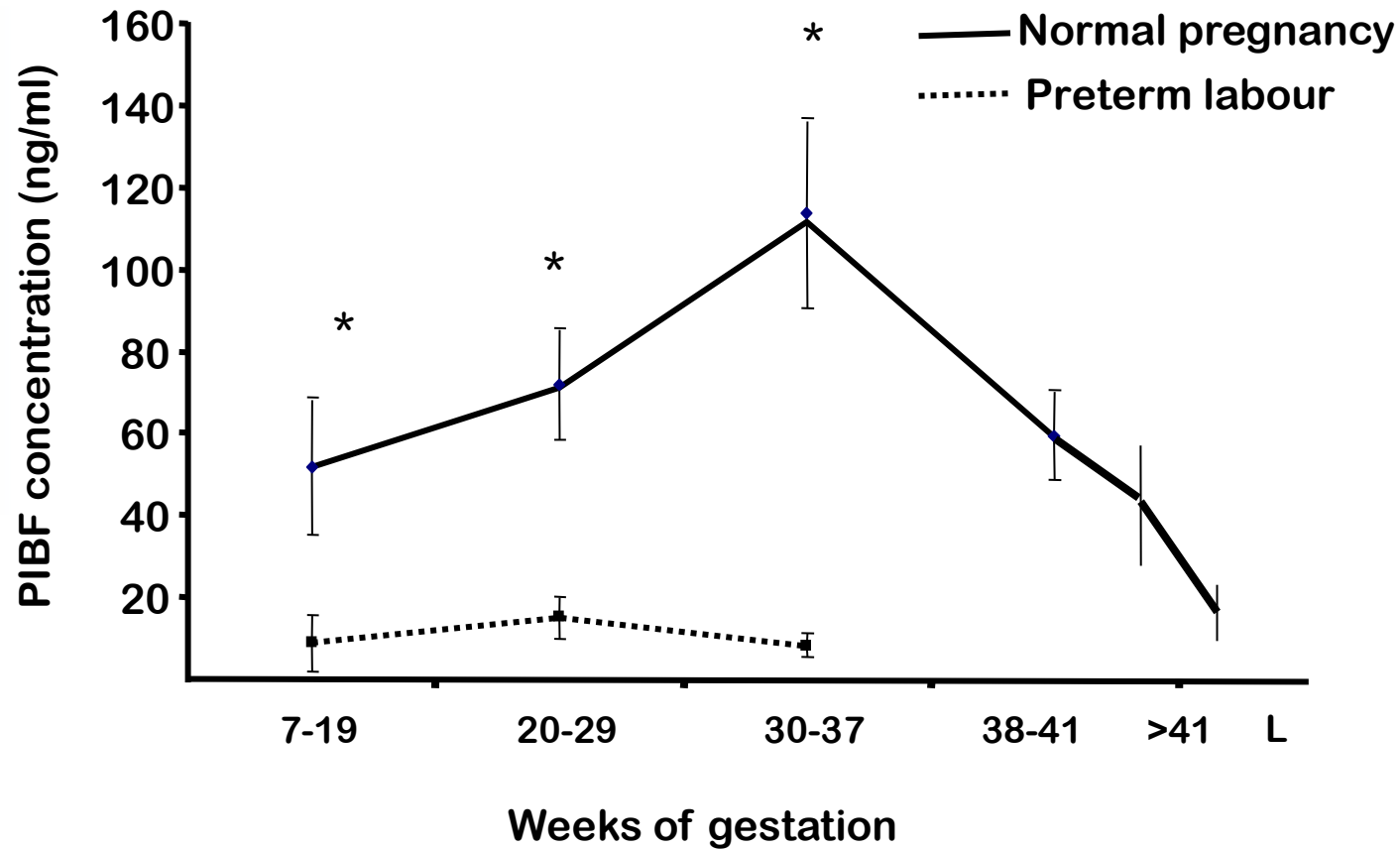
### Characterisation of serum progesterone and progesterone-induced blocking factor (PIBF) levels across trimesters in healthy pregnant women

Mark Kit Lim<sup>1,2\*</sup>, Chee Wai Ku<sup>1,2</sup>, Thiam Chye Tan<sup>1</sup>, Yin Hao Justin Lee<sup>1</sup>, John Carson Allen<sup>1</sup> & Nguen Soon Tan<sup>1,2\*</sup>



**Figure 2.** Quantile regression of progesterone-induced blocking factor (PIBF) (ng/ml) against gestational age (weeks). Individual plots represent individual data points. Plots at gestational age of 0 weeks represent data from the non-pregnant group.

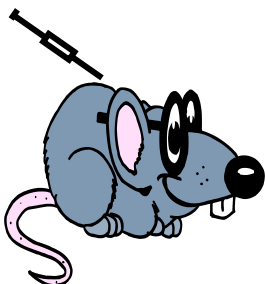
# PIBF antiABORTÍV HATÁSA





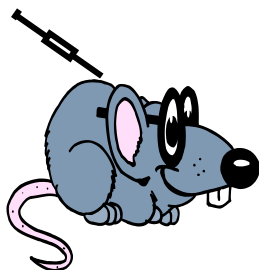
# PIBF antiABORTÍV HATÁSA

RU-486

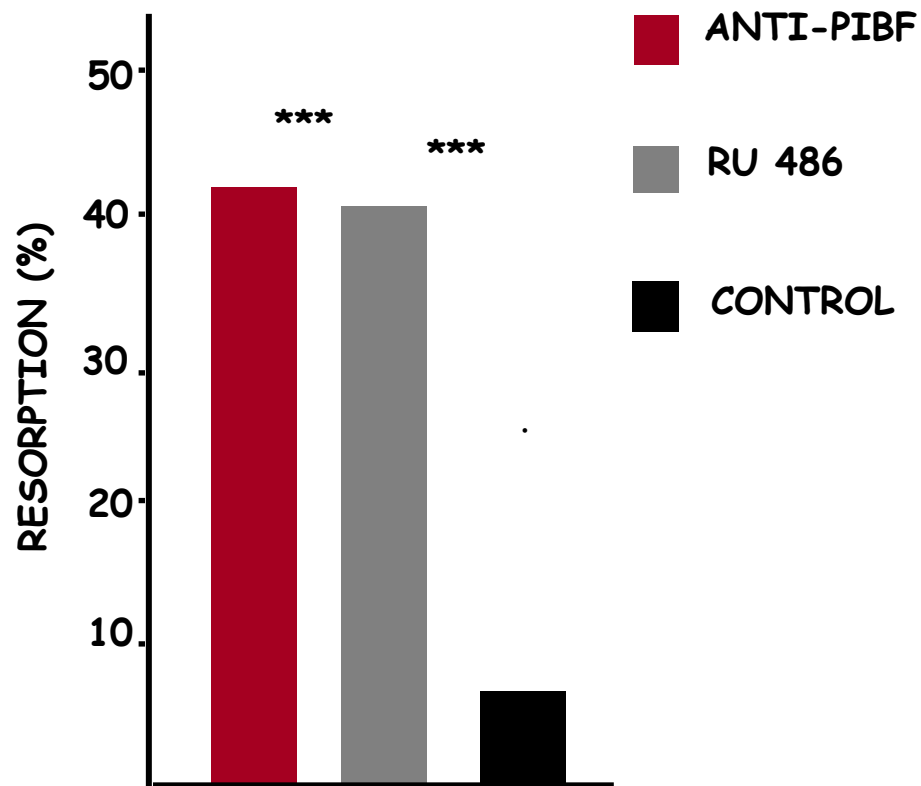


GÁTOLJA A PIBF  
TERMELÉST

ANTI-PIBF

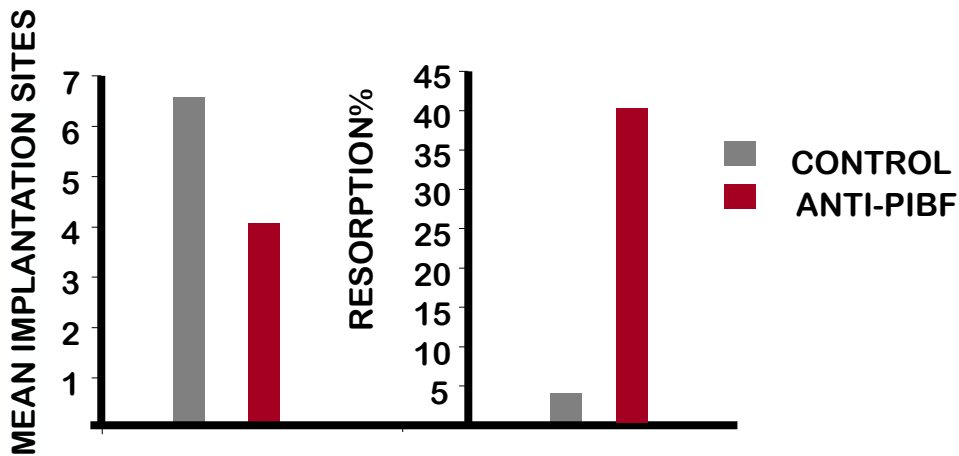


NEUTRALIZÁLJA A PIBF  
BIOLÓGIAI AKTIVITÁSÁT

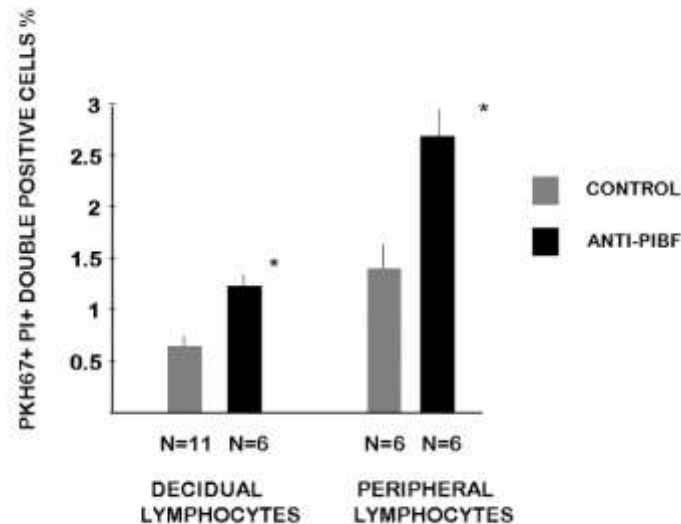


Prof dr Szekeres-Bartho Júlia anyagából

# A PIBF HIÁNYA A PERI-IMPLANTÁCIÓS IDŐSZAKBAN



**CSÖKKENT IMPLANTÁCIÓS ARÁNYT**  
**ÉS**  
**FOKOZOTT MAGZATI VESZTESÉGET**  
**OKOZ**

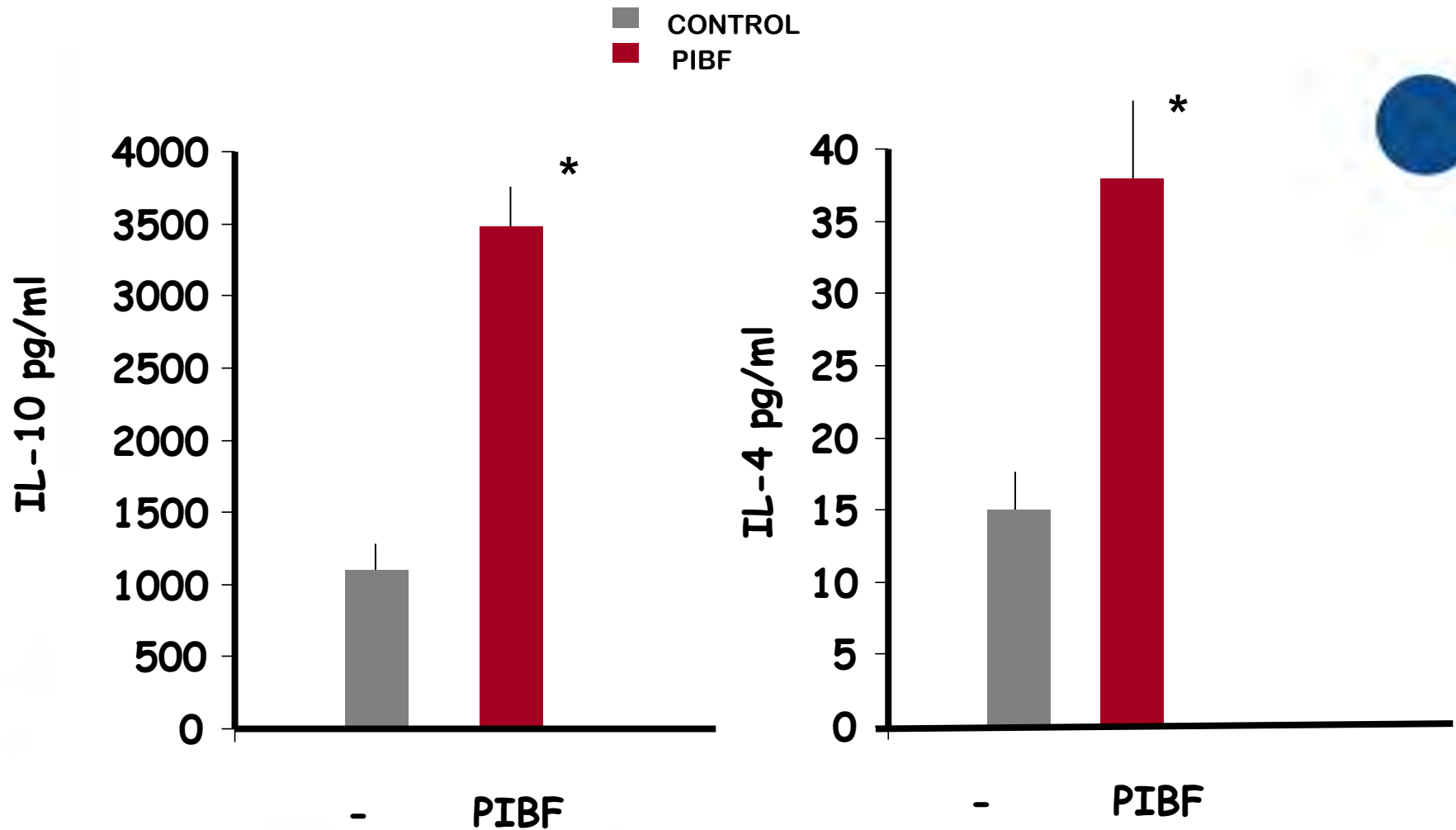


**EGEREK DECIDUÁLIS- ÉS**  
**PERIFÉRIÁS NK**  
**AKTIVÍTÁSA**  
**SZIGNIFIKÁNSAN**  
**MAGASABB A**  
**KONTROLLOKÉNÁL**

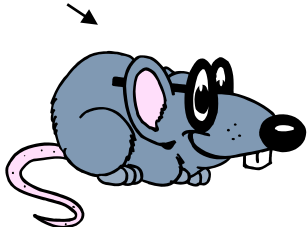
CSABAI ET AL.

Prof dr Szekeres-Bartho Júlia anyagából

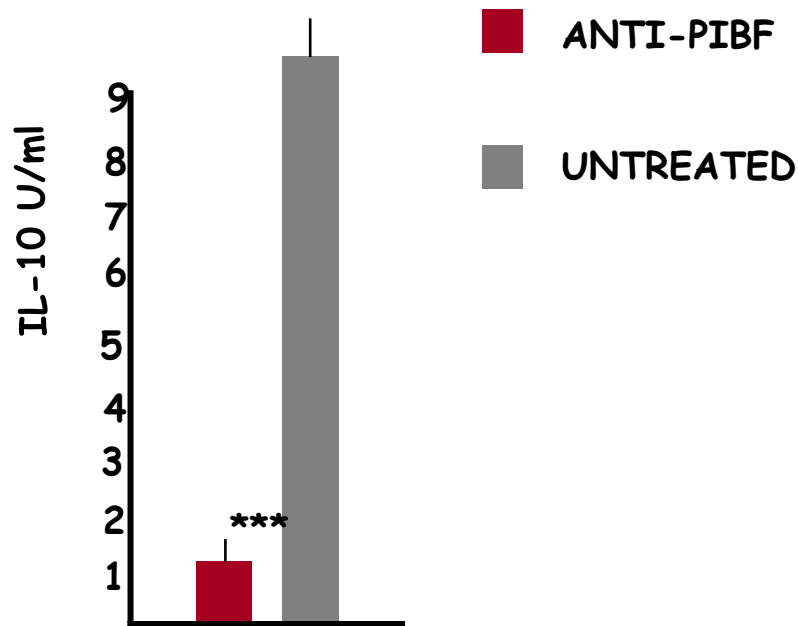
# PIBF TH2 CYTOKINEKET INDUKÁL



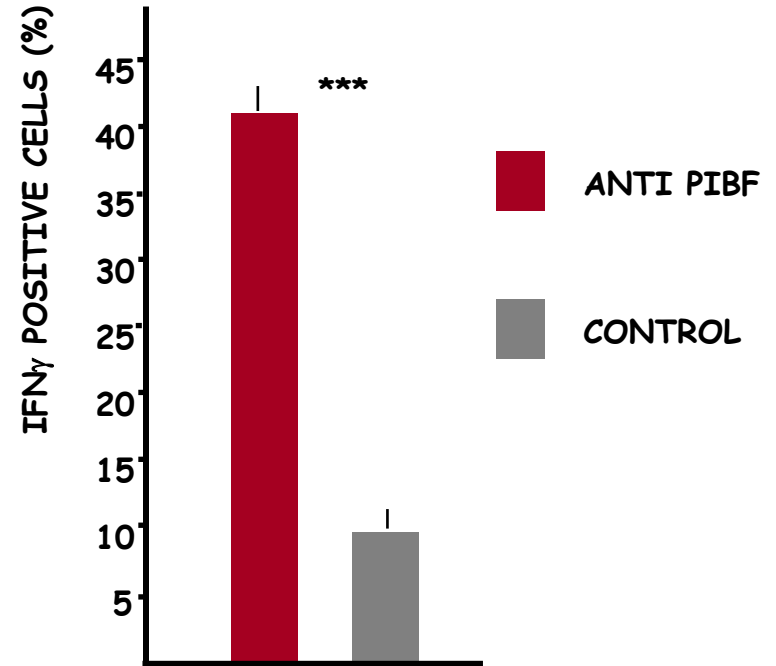
ANTI PIBF



# PIBF HIÁNYÁBAN....

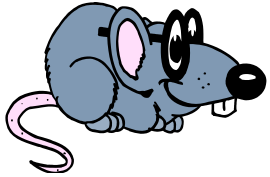


**CSÖKKENT  
A TH2 CYTOKINEK  
TERMELÉSE**



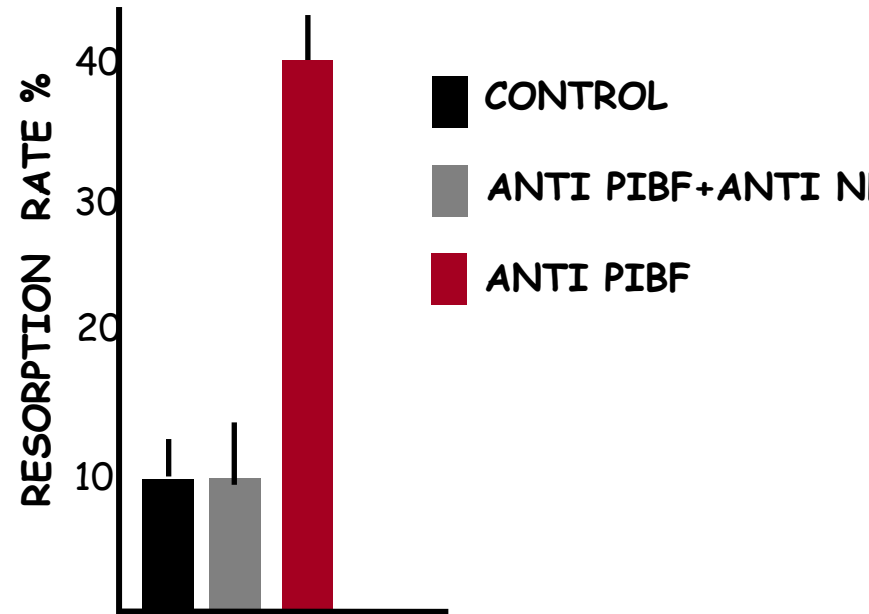
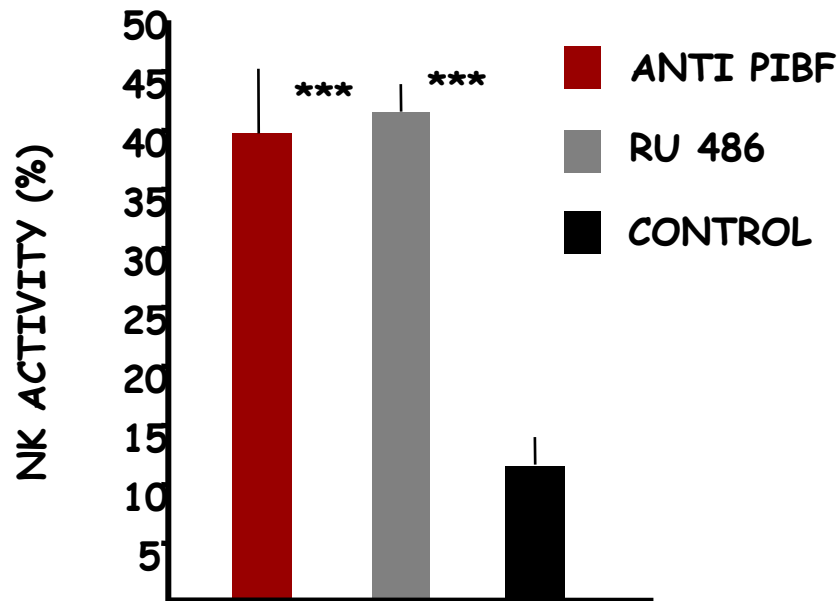
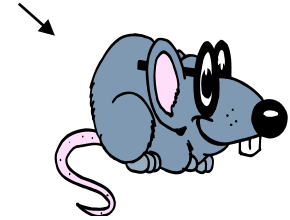
**FOKOZOTT  
A TH1 CYTOKINEK  
TERMELÉSE**

ANTI PIBF



PIBF

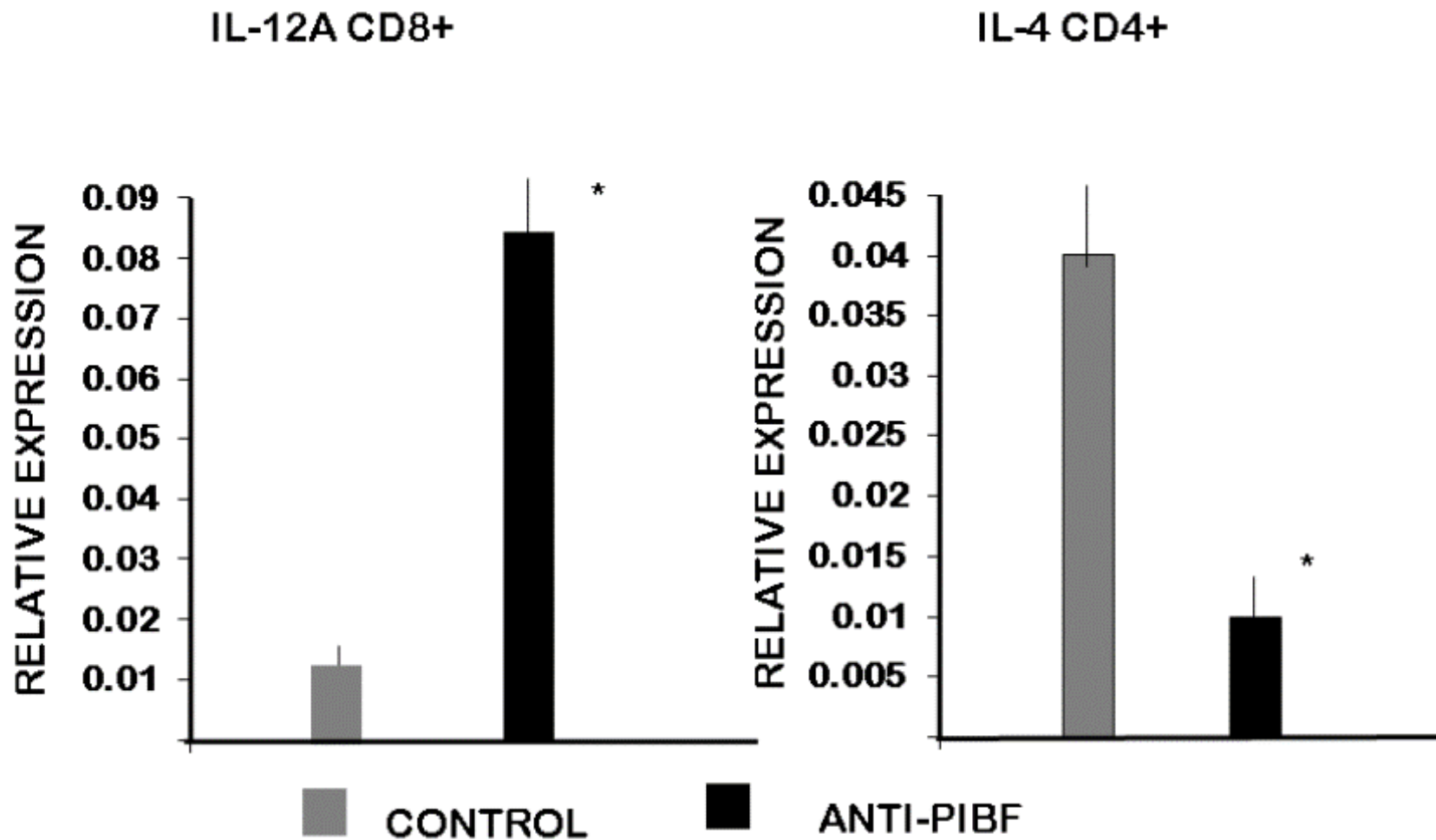
ANTI PIBF+ANTI NK



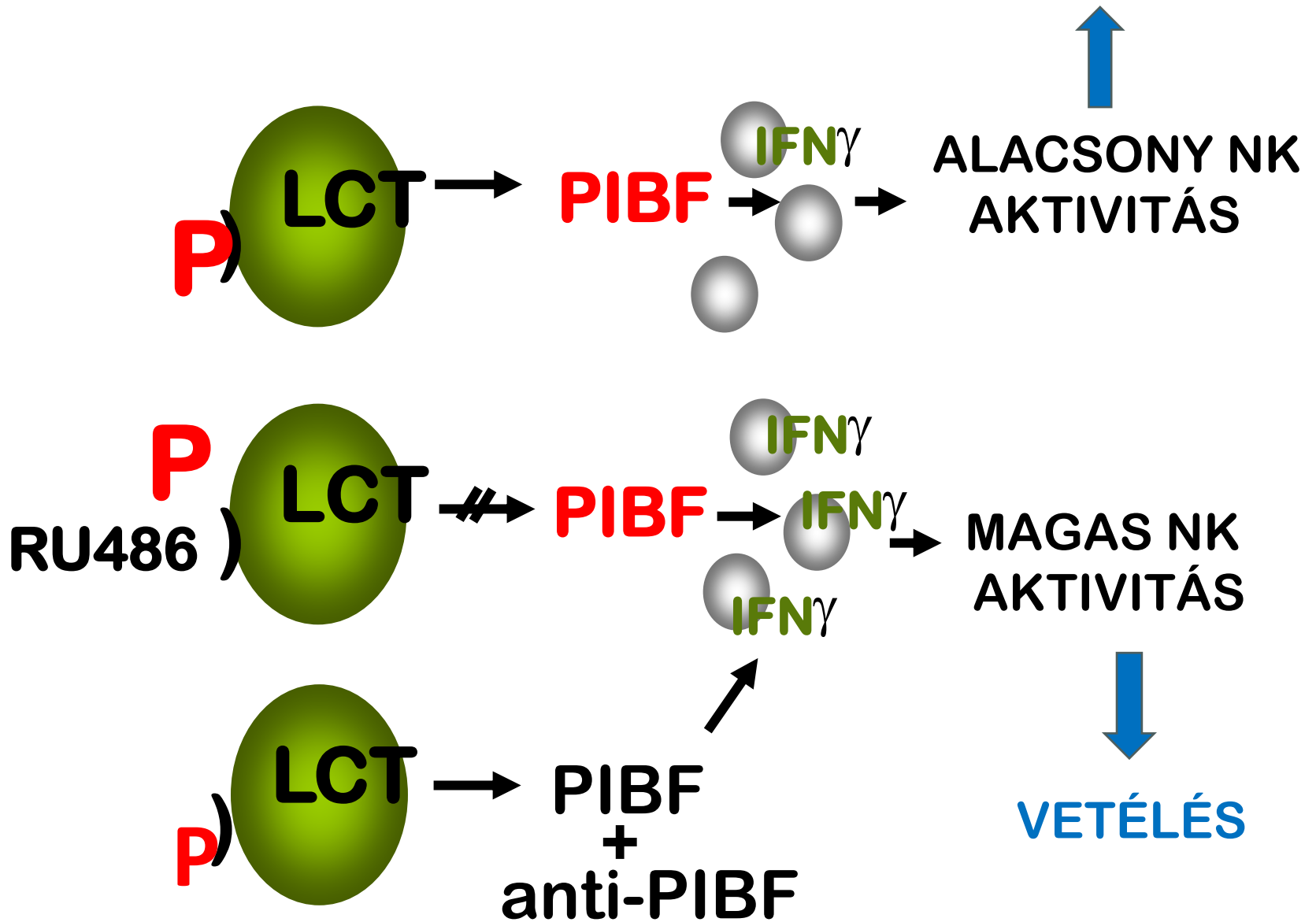
**PIBF HIÁNYÁBAN FOKOZÓDIK  
AZ NK AKTIVITÁS**

**AZ NK AKTIVITÁS GÁTLÁSA  
ELLENSÚLYOZZA  
AZ ANTI-PIBF KEZELÉS ABORTIV  
HATÁSÁT**

# A Th1/Th DIFFERENCIÁLÓDÁSBAN SZEREPET JÁTSZÓ GENEK EXPRESSZIÓJA PIBF DEFICIENS ÉS CONTROL EGEREK T SEJTJEIBEN



# NORMÁLIS LEFOLYÁSÚ TERHESSÉG



# EFFEKTOR MECHANIZMUSOK

MAGZATI ANTIGEN



BEMUTATÁS (TROPHOBLAST)

Magzati oldal

Anyai oldal

HLA-G  
HLA-E

NK  
T  
 $\gamma/\delta$  T  
B

Antigén bemutatás

Felismerés  
Effector mech.

B



Th



BLOKKOLÓ  
ANTITEST

TH1/TH2 EGYENSÚLY

PROGESTERONE RECEPTOR  
 $\gamma/\delta$  VAGY CD8+ SEJTEKBEN



PROGESTERONE

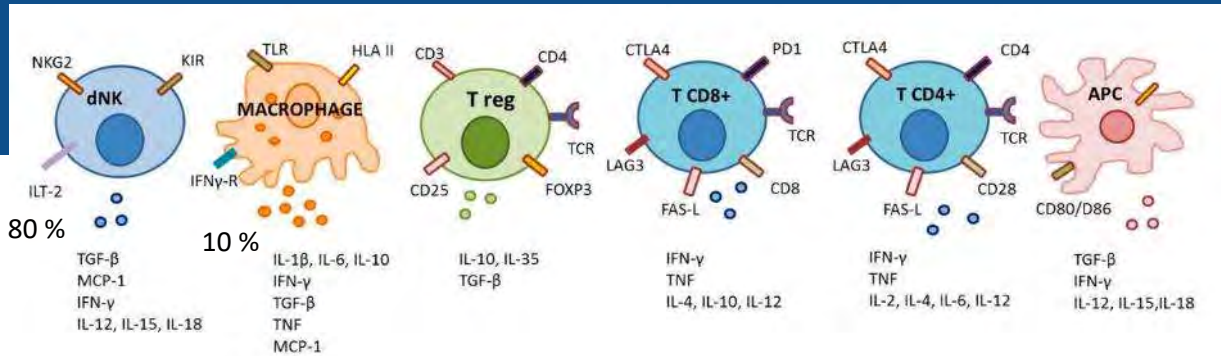
PIBF




ALACSONY NK AKTIVITÁS



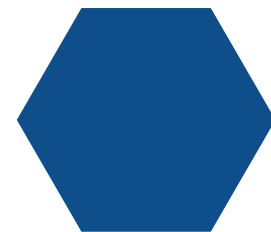
# EGÉSZSÉGES TERHESSÉG - IMMUNOLÓGIAI VÁLTOZÁSOK



- NK sejtek - pNK száma és aktivitása csökken
- uNK termelődik -
  - gátló receptorokat expresszálnek,
  - "levezénylik" a beágyazódás folyamatát
  - trophoblast differenciálódást +érést serkentő cytokineket termelnek
- CD8+ ly aktivitása csökken, trophoblastok invazivitását fokozzák
- CD4+ - főleg Treg sejtek, toleranciát fokozzák
- Th1 cytokinek (TNF $\alpha$ , INF $\gamma$ , IL-2) termelése csökken
- Th2 cytokinek (IL-4, 5, 9, 10, 13) termelése nő
- DC -antiinflammatorikus cytokineket termelnek, Th2 irányú differenciálódást segítik
- Mo, Macroph - M2 (regulator) dominál, MMP-t, VEGF-t termel, helyet csinál a spiralis artériának


 International Journal of  
 Molecular Sciences  
 Review  
**Role of Human Leukocyte Antigens at the  
 Feto-Maternal Interface in Normal and Pathological  
 Pregnancy: An Update**  
 Chiara Tomignoni<sup>1,2,3,4</sup>, Federica Melli<sup>5</sup>, Caterina Neri<sup>6</sup>, Alessandra Iaconigelli<sup>7</sup>, Rita Pizzuto<sup>8</sup>,  
 Antonia Lattanzi<sup>1,2</sup>, Giuseppe Nardella<sup>2,3</sup> and Nicoletta Di Simone<sup>1,4</sup>

*Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 4756; doi:10.3390/ijms21134756

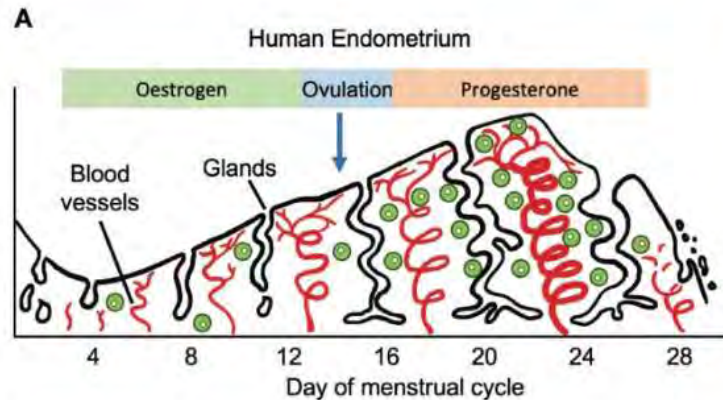


## How Do Uterine Natural Killer and Innate Lymphoid Cells Contribute to Successful Pregnancy?

Olisín Huhn<sup>1,2</sup>, Xiaohui Zhao<sup>2</sup>, Laura Esposito<sup>2,3</sup>, Ashley Moffett<sup>2,3</sup>, Francesco Colucci<sup>1,2</sup>, Andrew M Sharkey<sup>2,3</sup>

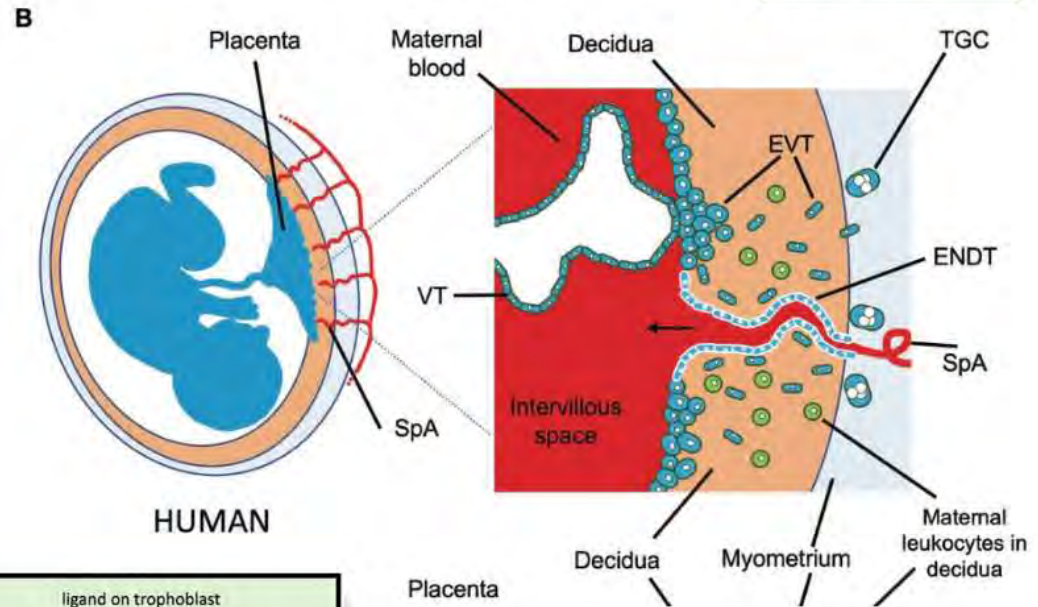
# uNK SEJTEK

- NEM CYTOTOXICUS (CD56+CD16-)
- TROPHOBLAST INVÁZIÓ SZABÁLYOZÁSA
- ANGIOGEN FAKTOROK TERMELÉSE
- SPIRALIS ARTÉRIÁK ÁTALAKÍTÁSA
- VÉDELEM



### Key biological processes in endometrium

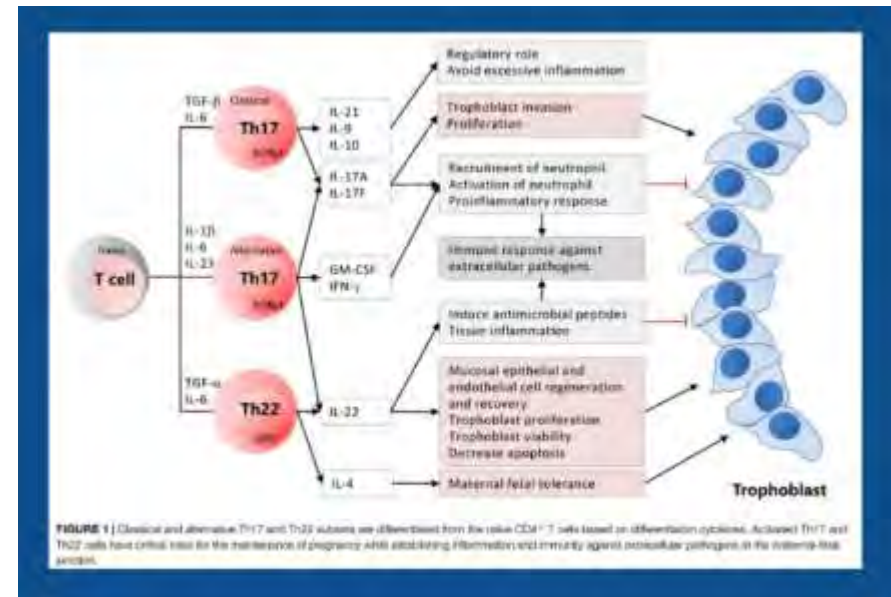
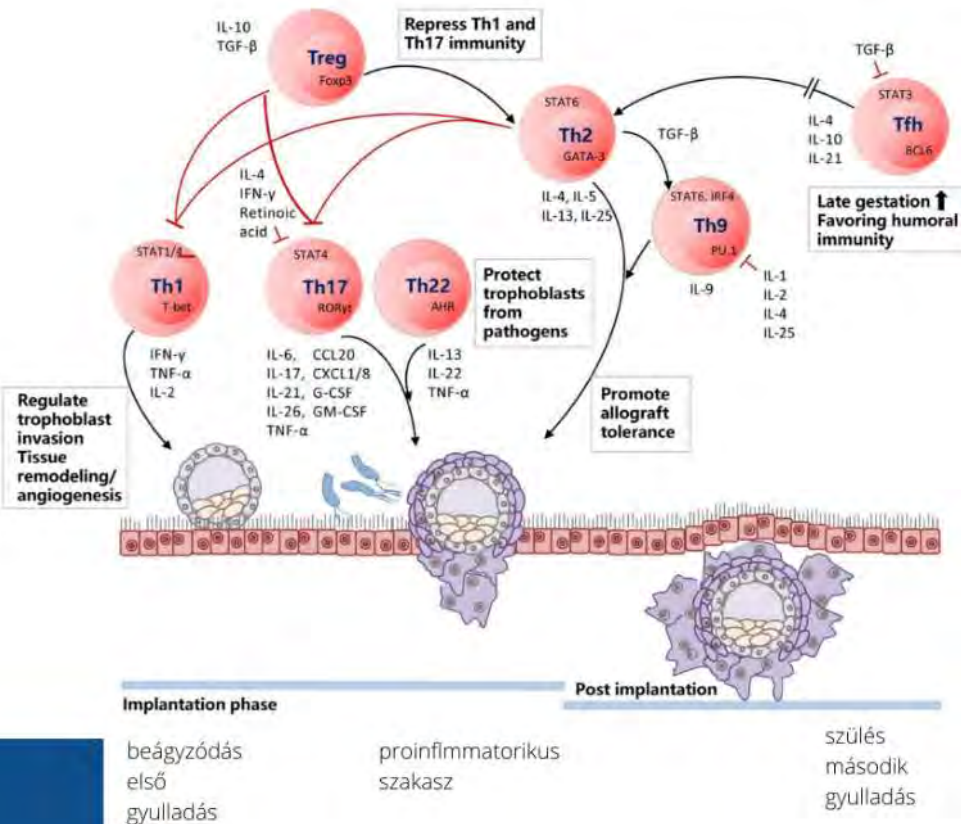
- Cell division and differentiation
- Angiogenesis + vascular repair
- Glandular secretion
- Embryo receptivity
- Decidualization
- Tissue breakdown and repair
- Mucosal integrity
- Response to pathogens
- Malignancy
- Local immune responses during pregnancy



Peripheral blood NK cells	Human Uterine NK cells	Receptor on uNK	ligand on trophoblast
CD56 <sup>bright</sup> CD16 <sup>-</sup>	CD56 <sup>high</sup> CD16 <sup>-</sup>	<u>KIR2DL1</u>	HLA-C2
pbNK <sup>bright</sup>	NKG2A <sup>+</sup> CD49a <sup>+</sup>	<u>KIR2DL2/3</u>	HLA-C1 (+ some alleles C2)
	uNK	<u>KIR2DL4</u>	HLA-G
		KIR2DS1	HLA-C2
		KIR2DS4	HLA-C2 (some alleles)
		LILRB1	HLA-G (Low affinity to other MHC-I)
		<u>CD94:NKG2A</u>	HLA-E
		CD94:NKG2C/E	HLA-E
		NKG2D	Ligand not expressed
		<u>NKp44</u>	Ligand not identified on EVT
		NKp46	Ligand not identified on EVT

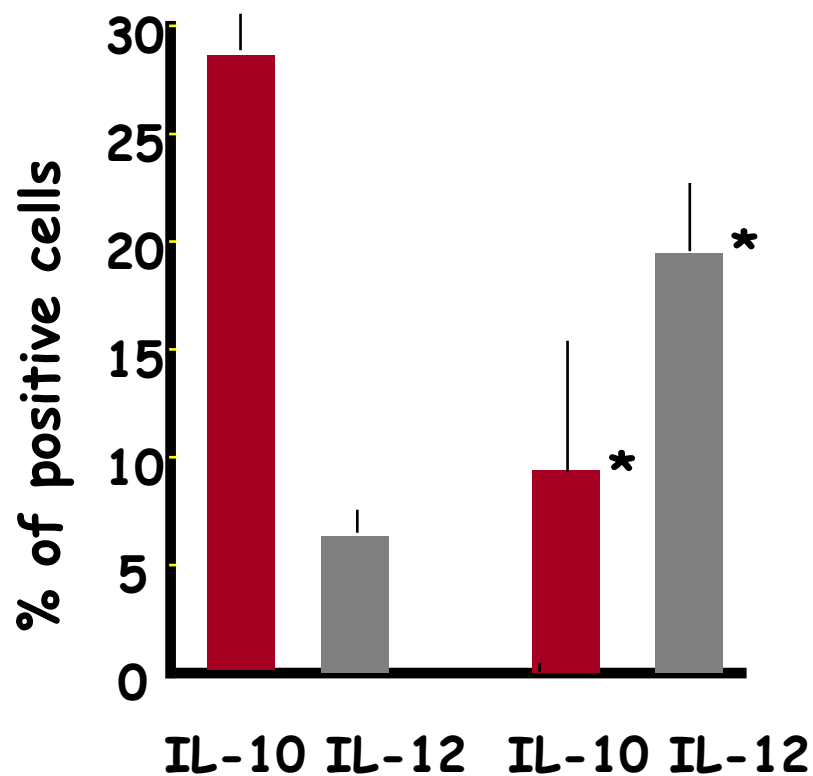
## T Helper (Th) Cell Profiles in Pregnancy and Recurrent Pregnancy Losses: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/Tfh Cells

Wenjuan Wang<sup>1,2</sup>, Nayoung Sung<sup>1</sup>, Alice Gilman-Sachs<sup>3,4</sup>, Joanne Kwak-Kim<sup>1,3</sup>



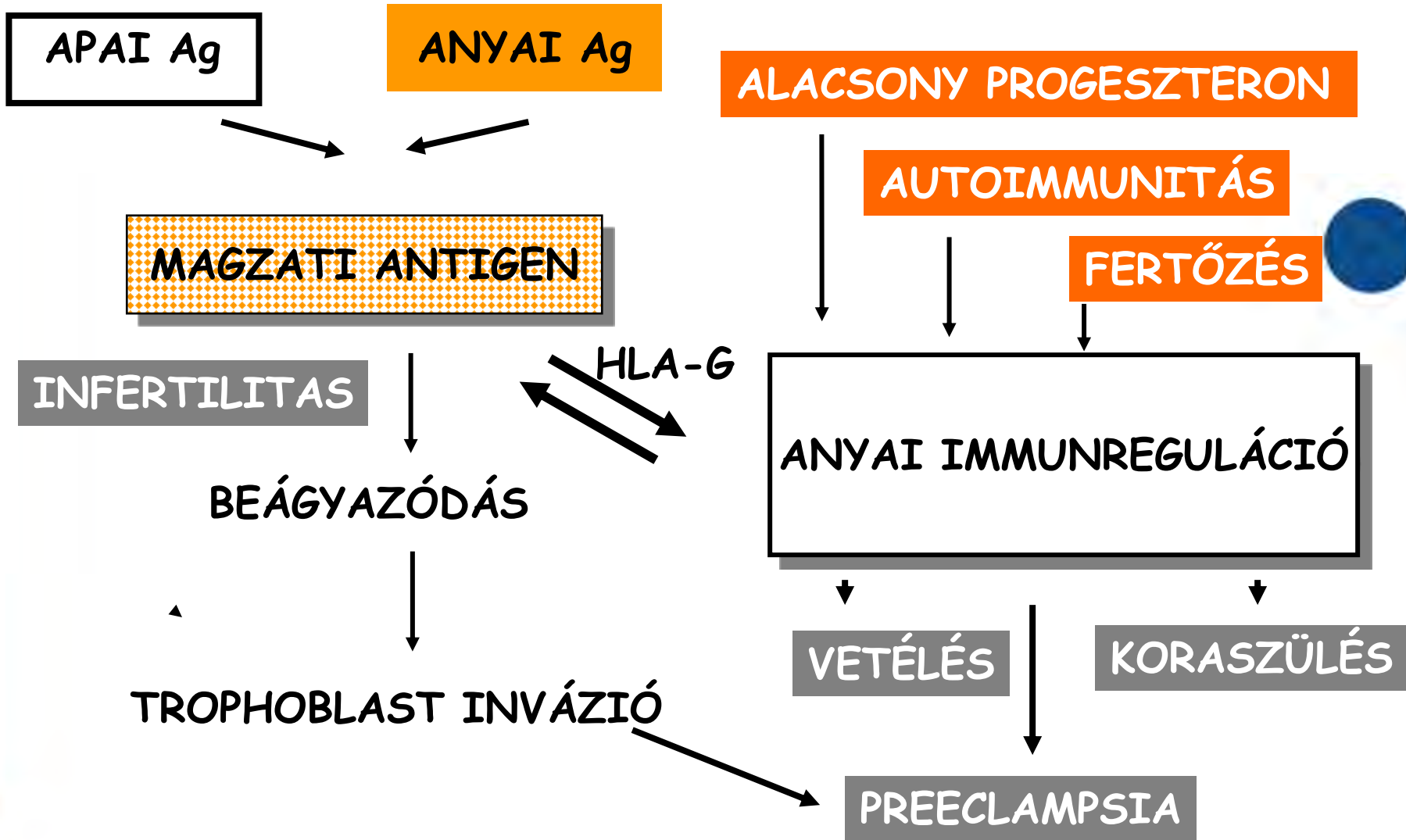
- Th2 - fő szerep a tolerancia kialakításában
- Th1 - trophoblast invázió, remodelling, angiogenesis szabályozása
- Th17 - trophoblast invázió, - kórokozók elleni védelem
- Treg - Th1 és Th17 kontrollja
- Th22 - kórokozók elleni védelem
- Tfh – elősegíti a humoralis immunitást

# CYTOKIN PRODUKCIÓ FIZIOLÓGIÁS TERHESSÉG ÉS FENYEGETŐ VETÉLÉS ESETÉN



Normal pregnancy

Bleeding, uterine contractions



**KÖSZÖNÖM A FIGYELMET!**

