A B7 kostimuláció és az indolamin-2,3- dioxigenáz vizsgálata köldökzsinórvérben és várandósságban

Doktori tézisek

Dr. Grozdics Enikő

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Konzulens: Dr. Toldi Gergely, Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke: Prof. Dr. Machay Tamás, DSc., egyetemi tanár,

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Bajtay Zsuzsanna, Ph.D., egyetemi docens
Dr. Barna Gábor, Ph.D., tudományos munkatárs

Budapest
2016

Bevezetés

Újszülöttekben jól ismert, hogy csökkent az immunválasz hatékonysága a felnőttekéhez képest. Számos faktor játszhat ebben szerepet, melyek közül kiemelkedő az adaptív immunválasz éretlensége, valamint a felnőtt típusú immunitáshoz képest alacsony számban előforduló és eltérő működésű humorális és celluláris immunelemek jelenléte. A megfelelő antigén prezentáció és T sejt funkció már ebben a korai életszakban is kiemelkedően fontos a megfelelő immunválasz koordinálásában. Az elmúlt évtizedekben számos vizsgálat történt, melyek figyelemre méltó eredményeket közöltek az újszülött korban tapasztalt eltérő immunműködéssel kapcsolatban, ennek számos aspektusa azonban továbbra sem teljesen tisztázott.

A felnőtt perifériás vérhez képest a köldökzsinórvérben (kzsv) tapasztalt legfontosabb különbségek a csökkent antigén prezentáció, a kostimuláló molekulák alacsony expressziója, a csökkent Th1 és Th17 válasz és a regulációs elemek hiányos működése. Klinikailag ezen eltérések két szempontból különösen lényegesek. Egyrészt a csökkent immunválasz amellett, hogy fontos szerepet játszik számos, koraszülötteket és érett újszülötteket érintő betegség kialakulása szempontjából, növeli a fertőzések előfordulási gyakoriságát ebben az életkorban a felnőttekhez képest. Másrészt a kzsv-ből nyert hemopoetikus őssejt széles körben használt különböző hematológiai és immunbetegségek kezelésében. Kiemelendő, hogy a fent leírt eltéréseknek köszönhetően a graft versus host disease (GVHD) előfordulása jóval alacsonyabb kzsv-ből vett őssejt transzplantációja kapcsán, szemben a felnőtt perifériás vérből gyűjtött őssejt vagy csontvelői őssejt átültetésekor.

Terhességben a magzat, tekintettel arra, hogy apai antigéneket is prezentál, az anyai immunitás szempontjából szemiallograftnak tekinthető. Ezért a magzat ellen irányuló immunreakció megakadályozása céljából az anyai T sejteknek a magzati antigénnel szemben immuntoleránsnak kell lenniük. Az anyai

immuntoleranciához hozzájáruló eltéréseknek, mind lokálisan (placentárisan), mind szisztémásan jelen kell lenniük. A terhesség specifikus immuntolerancia kialakulásához vezető T sejt eltérések jól ismertek. Amellett, hogy terhesekben a T sejtek szubpopulációinak előfordulása különbözik a nem terhesekétől, a T limfociták működése is eltérő. A második és a harmadik trimeszterben jellegzetes az ún. Th2 shift és csökkent a Th17 / regulátoros T sejt (Treg) arány. Terhesekben a T sejt receptoron (TCR) keresztüli stimulus hatására bekövetkező kalcium beáramlás kinetikája csökkent a Th1 és CD8+ limfocitákban a nem terhesektől gyűjtött T limfocitákhoz képest. Emellett számos egyéb faktor játszhat szerepet a csökkent perifériás T limfocita aktivációban, az egészséges terhesekben, melyek közül a B7 kostimulációs molekula család szisztémás anyai immuntolerancia kialakulásában betöltött szerepét eddig még nem vizsgálták.

Az antigén prezentáció és a kostimuláció tehát elengedhetetlen a megfelelő T sejt funkcióhoz és fontos szerepet játszik az immunválasz szabályozásában. A kostimulációs molekulák és a nekik megfelelő receptorok eltérő expressziója magyarázza a kzsv és felnőtt perifériás vér T limfocitáinak immunológiai reaktivitásában tapasztalt különbségeket. Ebben a folyamatban az egyik legfontosabb az APS-en expresszálódó fehérje a B7 kostimulációs molekula, mely fontos regulátora a T sejt aktivációnak (**1. ábra**). Azáltal, hogy a TCR-hez kapcsolódik a B7-1 (CD80) vagy B7-2 (CD86) a CD28-on keresztül kostimulációs szignált vált ki, mely a T sejt IL-2 termelését indukálja, ezáltal védelmet biztosít a T sejt számára az apoptózissal, illetve az anergiával szemben. Mind a TCR, mind a CD28 folyamatosan expresszálódik a naiv T sejteken, mely az antigén prezentáció esetén lehetővé teszi a T sejt választ. Amennyiben nincs kostimuláció, úgy a TCR-en keresztül létrejött szignál a T sejt aktiváció helyett toleranciát indukál az antigénnel szemben. A B7 kostimulációs molekula nemcsak stimuláló, hanem gátló szignált is közvetít a T sejtnek és ezért felelőssé tehető az kzsv alacsony T limfocita reaktivitásért. A TCR stimulációkor a CTLA-4 (CD154) foszforilálódik, melynek hatására a sejtfelszínen stabilizálódik, ezáltal képes a CD28-cal a B7 kötődését versengeni és így gátolni a

kostimuláló jelátvitelt és az T sejt IL-2 termelést. A B7-1 és B7-2 affinitása az inhibitoros CTLA-4 receptorhoz nagyobb, mint a CD-28-hoz. Azáltal, hogy a CTLA-4 kompetitív tulajdonsága mellett gátló jelátvitelt generál, hozzájárul a T sejt aktiváció megakadályozásához. A B7 kostimulációs molekula családban főleg, de nem kizárólag a B7-H1 (CD274) közvetít gátló szignált a T sejt felé. Ez a gátló hatás a PD-1 receptoron (CD279) keresztül jön létre és ön-reaktív T sejt apoptózist, illetve anergiát okoz. A B7-H2 (CD275), mely az indukálható T sejt kostimulátor (ICOS, CD278) ligandja, elősegíti a T sejt aktivációt és differenciálódás, valamint az effektoros válasz kialakulását. Szemben a CD28 kostimuláló hatásával, az ICOS elsősorban az IL-10 termelését segíti elő, míg nincs hatással az IL-2 termelésére. Stabilizálja a T sejt IL-10R expressziót, illetve fokozza ennek a receptornak az IL-10 iránti érzékenységét is. Ezáltal a B7-H2/ICOS útvonal elsősorban a T sejt effektor funkcióját szabályozza.

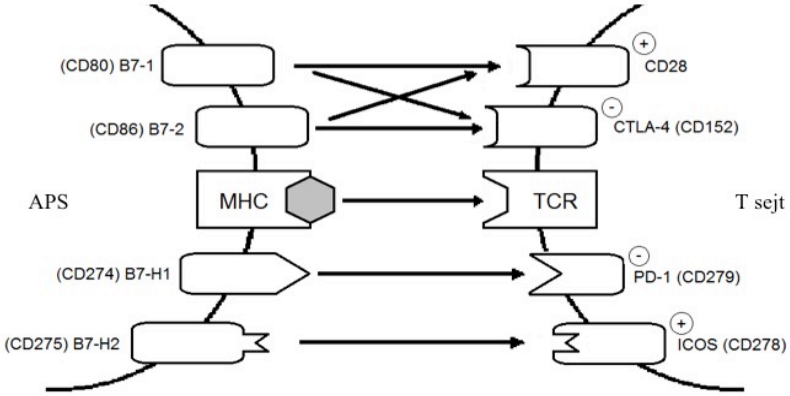
Az antigénprezentáló sejteken expresszálódó B7 fehérjék tehát fontos regulátorai a T sejt aktivációnak. A T sejt szignáltranszdukció mellett fontos szerepet játszik az APS-ek B7-1-en, illetve B7-2-n keresztüli visszaható jelátvitel is. Ez befolyásolja a lokális immunkörnyezet kialakulását az immunszupresszív faktorok expresszióján keresztül, függetlenül a kostimulációs molekula T sejtre való hatásától. Ennek a folyamatnak a következménye, hogy upreguláldódik a TRP katabolikus enzim, az IDO. Ez a potens immunszupresszív aktivitású enzim először terhességben került felismerésre, mikor az enzim blokkolása egerekben megszakította az allogenetikus terhességet. A kinurenin útvonal első lépése során az IDO hatására triptofánból (TRP) kinurenin (KYN) képződik. A KYN a továbbiakban különböző enzimek közreműködésével metabolizálódik. Ezek közül az egyik fontos enzim a kinurenin aminotranszferáz, mely egy széles spektrumú endogén excitatórikus aminosav receptor antagonista, a kinurénsav (KYNA) képződéséhez vezet. Ennek a molekulának az immunmoduláns hatása nemrég került előtérbe. A plazma kinurenin / triptofán (KYN / TRP) aránya alapján megbecsülhető az enzimatikus IDO aktivitás. A lokális TRP depléció és a KYN útvonal során

keletkező proapoptotikus TRP metabolitok, mint a 3-hidroxiantracillin és a kinolinsav fontos szereplői az IDO immunszupresszív hatásának. Mivel a TRP metabolikus útvonal proinflammatorikus stimuluson keresztül aktiválódik, a KYN metabolitok antiinflammatorikus hatása feedback mechanizmuson keresztül szabályozza az immunválaszt. Szemben egyéb immunmoduláns KYN derivátumokkal, mint a 3-hidroxiantracillin és a kinolinsav, melyek toxikus hatást gyakorolnak az idegi elemekre, a KYNA endogén neuroprotektív ágensnek tekinthető.

Vizsgálataink során meghatároztuk a B7 kostimulációs molekulát expresszáló monociták, illetve a nekik megfelelő T sejt receptorok pervalenciáját, úgy, mint az intracelluláris indolamin-2,3-dihidrogenáz (IDO) expressziót és az immunregulációs tulajdonságú plazma triptofán (TRP), kinurenin (KYN) és kiurénsav (KYNA) szinteket kzsv-ben, felnőtt perifériás vérben, egészséges terhesekben, valamint egészséges nem terhesekben, vizsgálva a csökkent újszülöttkori T sejt aktivációban és a terhesség specifikus immuntolerancia kialakulásában betöltött szerepüket.

Eredményeink alátámasztották a kzsv-ben a korábban már leírt, felnőtt perifériás vérhez képest csökkent T limfocita reaktivitást. Ebben kiemelkedő szerepe van a B7 kostimulációs molekula, illetve a triptofán katabolizmusában kulcsfontosságú enzim, az IDO működését befolyásoló, általunk leírt eltéréseknek. A terhesség specifikus immuntolerancia kialakulásában vizsgálataink szintén igazolták az eltérő expressziójú B7 kostimulációs molekula, illetve a megváltozott IDO expresszió és aktivitás jelentőségét.

Mindezek alapján azoknak a folyamatoknak a részletesebb megismerése, amelyek hozzájárulnak a csökkent T sejt válaszhoz, különösen fontos a terhességi-, és újszülöttkori immunitás pontosabb megismeréséhez, illetve elősegíthetik a különböző hematológiai-, és immunbetegségek terápiájának javítását.



1. ábra: B7 család vizsgált fehérjéi az antigén prezentáló sejteken (APS) és a nekik megfelelő receptorok a T sejteken. *A folyamat részletes ismertetése a szövegben található. Rövidítések: APS: antigén prezentáló sejt, MHC: major histocompatibility complex, TCR: T sejt receptor.*

Célkitűzések

PhD dolgozatom átfogó célja volt, hogy áramlási citometria segítségével meghatározzuk a B7-1, B7-2, B7-H1 és B7-H2 kostimulációs molekulákat expresszáló aktivált CD11b+ monociták szintjét, valamint a nekik megfelelő receptorokat, úgymint a CD28, CTLA-4, PD-1 és ICOS expresszáló T sejtek, különösen a CD4+ T sejtek mennyiségét köldökzsinórvérben, felnőtt perifériás vérben, egészséges terhesekben, valamint egészséges nem terhesekben (**1. ábra**). Szintén célunk volt, hogy az előbb említett mintákban meghatározzuk az IDO intracelluláris expresszióját áramlási citometriával, továbbá a plazma kinurenin, kinurénsav és triptofán

szintjeit nagyteljesítményű folyadék kromatográfia (HPLC) segítségével.

Módszerek

1. Mintagyűjtés

A köldökzsinórvér – felnőtt perifériás vér vizsgálatok alanyai

Vizsgálatainkhoz 20 egészséges felnőttől vettünk perifériás vérmintát, valamint 17 egészséges, érett újszülöttől gyűjtöttünk köldökzsinórvért közvetlenül a megszületést követően. A vizsgálatban résztvevők tájékozott beleegyezésüket adták. Az újszülöttek esetében a vizsgálatba a szülők beleegyezését kértük és kaptuk. Vizsgálatunkat a Helsinki Deklaráció aktuális irányelveivel összhangban végeztük.

Az egészséges terhes – egészséges nem terhes vizsgálatok alanyai

Vizsgálatainkhoz 20 egészséges terhestől a harmadik trimeszterben, valamint 14 azonos korú, egészséges nem terhestől vettünk perifériás vérmintát. Utóbbi csoport tagjai esetében a mintagyűjtés a menstruációs ciklus azonos idejében, a luteális szakaszban történt az eltérő hormonszintek esetleges befolyásoló hatásának kiküszöbölésére. A vizsgálatban résztvevők tájékozott beleegyezésüket adták. Vizsgálatunkat a Helsinki Deklaráció aktuális irányelveivel összhangban végeztük.

2. Mononukleáris sejt izoláció

A mononukleáris sejtek (PBMC és CBMC) elválasztása lítium heparinos csőbe (BD Vacutainer, BD Biosciences, San Jose, CA, USA) frissen gyűjtött perifériás vérmintából vagy köldökzsinórvérből standard sűrűség grádiens centrifugálással (Ficoll Paque, Amersham Biosciences AB, Uppsala, Svédország, 25 perc, 400 g, 22 °C) történt. Az így nyert sejteket -80 °C fokon, 10% DMSO tartalmú Fetal Bovine Serumban tároltuk a mérések elvégzéséig. A felolvasztást követően a sejtszuszpenziót kétszer mostuk PBS-ben (Phosphate Buffered Saline). A sejtek

életképességét tripánkék festés segítségével állapítottuk meg (minden esetben 90% felett).

3. Áramlási citometria

A mononukleáris sejtekek 30 percig, sötétben, szobahőmérsékleten inkubáltuk a következő konjugált anti-humán monoklonális antitestek kombinációjával, a gyártó javaslatainak megfelelően: anti-CD3 PerCP, anti-CD4 phycoerythrin-Cy7, anti-CD28 phycoerythrin, anti-CD152 allophycocyanin (CTLA-4), anti-CD278 FITC (ICOS) és anti-CD279 allophycocyanin-Cy7 (PD-1) vagy anti-CD3 PerCP, anti-CD11b phycoerythrin-Cy7, anti-CD80 allophycocyanin (B7-1) és anti-CD275 phycoerythrin (B7-H2), vagy anti-CD3 PerCP, anti-CD11b phycoerythrin-Cy7, anti-CD86 allophycocyanin (B7-2) és anti-CD274 phycoerythrin (B7-H1) külön csövekben (BioLegend, San Diego, CA, USA). Mosást követően a sejteket Fixation/Permeabilization oldatban fixáltuk és Permeabilization Bufferrel kezeltük a gyártó javaslatainak megfelelően (eBioscience, San Diego, CA, USA). A sejteket ezt követően egér anti-humán IDO monoklonális antitesttel (Milipore, város, állam, USA) inkubáltuk 30 percig, sötétben, 4°C-on. Újabb mosás után a sejteket 15 perig, sötétben, 4°C-on FITC-vel jelölt kecske anti-egér antitesttel inkubáltuk. Mosást követően a sejteket 488 nm és 633 nm excitációs lézerrel rendelkező BD FACSAria áramlási citométerrel (BD Biosciences, város, állam, USA) vizsgálatuk. Az adatokat FACSDiVa szoftverrel dolgoztuk fel. Csövenként 100000 sejtet vizsgálatuk. A limfociták és monociták sejtpopulációját a mononukleáris sejtek közül Forward Scatter és a Side Scatter karakterisztika alapján különítettük el az áramlási citométeres mérések során. A FITC-vel jelölt kecske anti-egér specifikus festés izotípus kontrollja céljából a mononukleáris sejteket sejtfelszíni antitestekkel és FITC-vel jelölt kecske anti-egér antitestekkel inkubáltuk mintánként külön csőben, egér anti-humán IDO monoklonális antitestek hozzáadása nélkül.

4. Nagyteljesítményű folyadék kormatográf (HPLC)

A vizsgált referenciavegyületeket (L-TRP, L-KYN szulfát só, KYNA) és a cink acetát dihidrátot a Sigma-Aldrichtól (Saint Louis, MO, USA), az acetonitrilt és a perklórsavat (PCA) a Scharlautól (Barcelona, Spanyolország), az ecetsavat pedig a VWR Internationaltól (Radar, PA, USA) szereztük be.

A plazma mintákat a vizsgálatig -80°C fokon tároltuk. A vizsgálatot megelőzően a mintákat felolvasztottuk, majd rövid vortexelést követően 300μl-nyi plazmát 700μl precipitációs oldatba pipettáztunk. A precipitációs oldat belső standardként 3,75w/w% PCA-t és 2,857 μM 3-nitro-L-tirozint tartalmazott. Ezt követően a mintákat 13000 g fordulatszámon, 10 percen keresztül, 4°C fokon centrifugáltuk, majd a felülúszókat összegyűjtöttük. A minták KYN, KYNA és TRP tartalmát a Herve és mtsai. által leírt [117], némileg módosított módszerrel, Agilent 1100 HPLC rendszer (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA) segítségével határoztuk meg. A rendszer egy fluoreszcens és egy UV detektorral volt ellátva, melyek közül az előbbi a KYNA és a TRP meghatározására szolgált, míg az utóbbi a KYN kvantifikációra és a belső standard mérésére volt alkalmas. A kromatográfiás elválasztásra izokratikus elúcióval Onyx Monolithic C18, 100 mm X 4,6 mm belső átmérőjű (Phenomenex Inc., Torrance, CA, USA) oszlopot alkalmaztunk, a minta Hypersil ODS, 20 x 2,1 mm belső átmérőjű, 5 μm részecskeméretű (Agilent Technologies, Santa Clara, USA) előoszlopon való áthaladása után. A mobil fázis összetétele 0,2 M cink acetát / ACN = 95 / 5 (v/v%) volt, a pH-t jéghideg ecetsavval 6,2-re állítottuk be. Az áramlási sebesség 1,5 ml/min, az injektált volumen 20 μl volt. A fluoreszcens detektor excitátoros és emissziós hullámhossza 344 nm, illetve 398 nm volt. Mindegyik futtatásnál 3,5 perc után a hullámhosszakat 254 nm-re és 398 nm-re változtattuk. Az UV detektor hullámhosszát 365 nm-re állítottuk.

5. Statisztika

Az adatokat medián (kvartilis) formátumban fejeztük ki. A vizsgált csoportokat Mann-Withney teszt segítségével hasonlítottuk össze,

mivel az előzetesen elvégzett Kolmogorov-Smirnoff teszt az adatok nem normál eloszlását mutatta. A korreláció vizsgálatához Spearman tesztet alkalmaztunk. Amennyiben a p-érték kisebb volt, mint 0,05, a különbséget szignifikánsnak tartottuk. A statisztikai számításokat STATISTICA szoftverrel (8.0 verzió, StatSoft Inc., Tulsa, Oklahoma, USA) végeztük el.

Eredmények

A köldökzsinórvér – felnőtt perifériás vér vizsgálatok eredményei

A kzsv CD4+ T sejtek CTLA-4 expresszióját fokozott, mely a CD28+ mediált kostimuláció csökkenésére utal. Ugyanakkor a CTLA-4-nek megfelelő kostimuláló molekula, a B7-2 szintén emelkedett.

Köldökzsinórvérben statisztikailag szignifikáns, de biológiailag szerény csökkenést tapasztaltunk a CD4+ CD28+ limfociták gyakoriságában felnőtt perifériás vérhez képest. Ugyanakkor jelentősen emelkedett a CD152 szabályozó receptor (CLTA-4) expressziója ezeken a sejteken. A CD11b+ CD86+ monociták előfordulása gyakoribb volt kzsv-ben, mint felnőtt perifériás vérben. A CD3+ CD278+ limfociták előfordulási gyakorisága szintén magasabb volt kzsv-ben felnőtt perifériás vérhez képest, bár ez a különbség nem volt szignifikáns a CD4+ alcsoport esetében. A megfelelő kostimuláló molekula, a CD275 előfordulása a CD11b+ monocitákon hasonló volt a két csoportban. Ellenben a CD11b+ CD274+ monociták, melyek gátló jelzést közvetítenek a CD279-en keresztül, alacsonyabb gyakorisággal voltak detektálhatóak kzsv-ben szemben a felnőtt perifériás vérrel.

Az újszülött monociták IDO-t termelő kapacitása alacsony és a monociták visszaható jelátvitele éretlen.

Köldökzsinórvérben emelkedő tendenciájú előfordulási gyakoriságot figyeltünk meg az IDO-t expresszáló CD3+ limfociták tekintetében, összehasonlítva a felnőtt perifériás vérrel ($p = 0,069$). A CD11b+ alcsoport esetében az IDO-t expresszáló sejtek azonos mennyiségben

fordultak elő. Az átlagos fluoreszcens intenzitás (MFI) értéke IDO-ra nézve alacsonyabb volt kzsv-ben szemben a felnőtt perifériás vérrel, mind CD3+ limfociták, mind CD11b+ monociták esetében. A CD80-on és CD86-on keresztüli visszaható jelátvitel jelenlétét korrelációs analízis segítségével vizsgáltuk. Ellentétes összefüggést találtunk a CD11b+ CD86+ monociták és az IDO-t expresszáló CD11b+ monociták között kzsv-ben (r = -0,59), míg nem volt korreláció felnőtt perifériás vérben. Továbbá pozitív összefüggést találtunk felnőtt perifériás vér CD3+ sejtjeinek IDO MFI értéke és a CD11b+ CD80+ monociták prevalenciája között (r = 0,48).

A plazma KYN és TRP szintje magasabb volt kzsv-ben, mint felnőtt perifériás vérben.
KYN-re nézve kifejezett emelkedést láttunk, ami kzsv-ben több mint kétszeres KYN / TRP arányt eredményezett szemben a felnőtt perifériás vérrel. A KYNA szintje szintén jelentősen, majdnem tízszer magasabb volt kzsv-ben.

Az egészséges terhes – egészséges nem terhes vizsgálatok eredményei

Egészséges terhességben magasabb a T sejtek CD28 expressziója és alacsonyabb a CTLA-4 expressziója nem terhesekhez képest.
Egészséges terhesek esetében szignifikánsan emelkedett CD28+ T sejt prevalenciát találtunk nem terhes nők vérmintáival való összehasonlítás során. Ugyanakkor egészséges terheseknél ezeken a T sejteken csökkent CTLA-4 expressziót figyeltünk meg.

A monociták B7-1 expressziója csökkent terhességben.
A CD 278+ és CD 279+ T sejtek előfordulási gyakorisága magasabb volt egészséges terhesek esetében szemben a nem terhesekkel. Mind a CD80+ monociták, mind a CD275+ monociták szintje alacsonyabb volt terhes nőkben, a CD86+ és CD274+ monociták számában azonban különbséget nem találtunk.

A monocitákban és a T sejtekben emelkedett az IDO expresszió, illetve a plazma enzimatikus IDO aktivitása is magasabb terhességben.

Az IDO-t expresszáló T sejtek és monociták prevalenciája magasabb volt egészséges terhesekben, mint nem terhesekben. Az MFI érték IDO estében szintén szignifikánsan magasabb volt mindkét sejttípus estében egészséges terhes nőkben. A plazma KYN, KYNA és TRP szintek alacsonyabbak voltak egészséges terhesekben, míg a KYN / TRP arány magasabb volt nem terhes nőkhöz képest. A CD80-on és CD86-on keresztüli visszaható jelátvitel jelenlétét egészséges terhesek – nem terhes nők esetében is korrelációs analízis segítségével vizsgáltuk. Nem találtunk összefüggést a CD80+ és CD86+ monociták előfordulási gyakorisága és az IDO-t expresszáló T sejtek vagy monociták prevalenciája vagy az IDO MFI értéke között a vizsgálat csoportokban.

Következtetések

Eredményeimet összefoglalva megállapítható, hogy:

1. A CD4+ T sejtek fokozott CTLA-4 expressziója a CD28 mediált kostimuláció csökkenésére utal kzsv-ben. Ugyanakkor a CTLA-4-nek megfelelő kostimulációs molekula, a B7-2 szintén emelkedett volt, mely alátámasztja a kzsv-ben kifejezetten jelenlévő gátló kostimuláció szerepét.

2. Újszülöttkorban magasabb a plazma KYN / TRP arány, ami az IDO enzim fokozott működésére utal.

3. Az újszülött monociták alacsony IDO-t termelő kapacitása és a monociták éretlen visszaható szignál jelensége alapján azonban a magas KYN / TRP arány a placentális IDO túlexpressziónak köszönhető, nem magzati eredetű. Az emelkedettet placenta IDO aktivitás, mely immunszupressziót biztosít a fötomaternális tolerancia kialakulásához, hozzájárul a csökkent T sejt reaktivitáshoz újszülöttkorban. Ezek a kzsv-ben észlelt eltérések, szemben a felnőtt perifériás vérrel, hozzájárulnak a korábban már megfigyelt csökkent kzsv T sejt reaktivitáshoz.

4. Egészséges terhességben magasabb a T sejtek CD28 expressziója és alacsonyabb a CTLA-4 expressziója nem terhesekhez képest. A monociták B7-1 expressziója csökkent terhességben.

5. A terhesség specifikus immuntolerancia kialakulásában ezért elsősorban az APS-ek csökkent B7 fehérjék expressziója játszhat szerepet.

6. A megemelkedett monocita és T sejt intracelluláris IDO expresszió, valamint a magas plazma IDO aktivitás hozzájárul a szisztémás immunszupresszív környezet kialakulásához a terhesség harmadik trimeszterében.

Saját publikációk jegyzéke

Az értekezés anyagához kapcsolódó közlemények

Grozdics E, Berta L, Gyarmati B, Veres G, Zádori D, Szalárdy L, Vécsei L, Tulassay T, Toldi G. (2014). B7 costimulation and intracellular indoleamine 2,3-dioxygenase expression in umbilical cord blood and adult peripheral blood. Biol Blood Marrow Transplant. 20:1659-1665.
IF: 3,404

Grozdics E, Berta L, Bajnok A, Veres G, Ilisz I, Klivényi P, Rigó J Jr, Vécsei L, Tulassay T, Toldi G. (2014). B7 costimulation and intracellular indoleamine-2,3-dioxygenase (IDO) expression in peripheral blood of healthy pregnant and non-pregnant women. BMC Pregnancy Childbirth. 14:306.
IF: 2,190

Grozdics E, Toldi G. (2014). Antigen presentation and T cell response in umbilical cord blood and adult peripheral blood. J Hematology Res. 1:16-26.

Az értekezés anyagához nem kapcsolódó közlemények

Orbán C, Biró E, **Grozdics E**, Bajnok A, Toldi G. (2013). Modulation of T lymphocyte calcium influx patterns via the inhibition of Kv1.3 and IKCa1 potassium channels in autoimmune disorders. Front Immunol. 4:234.