

IMMUNOLÓGIAI PÁRBESZÉD AZ ANYA ÉS A MAGZAT KÖZÖTT

Szekeres-Barthó Júlia

PTE ÁOK Orvosi Mikrobiológiai és Immunitástani Intézet – julia.szekeres@aok.pte.hu

Bevezetés

A petesejt és a hímivarsejt találkozásokor fejlődésnek induló új egyed genetikai állományának felét az apától, felét az anyától öröklí, így a magzat fele részben apai, az anya számára idegen antigéneket hordoz. Feltödik a kérdés, hogy az anyai immunrendszer miért nem „löki ki” a magzati szövetet.

Logikus lenne a feltételezés, hogy a magzat életben maradási esélyeinek szempontjából kedvező, ha a rá jellemző antigének az anyai immunrendszer számára rejtve maradnak, s így a felismerésük gátolt. Medawar klasszikus előadása óta, amelyben a magzatot „allograftnak” nevezte, kutatók hosszú sora próbálta bizonyítani, hogy a magzat életben maradásának immunológiai oka egyszerűen azzal magyarázható, hogy az anyai immunrendszer nem találkozik a magzati antigénnel (Medawar, 1953).

A méh erekkel gazdagon ellátott szerv, megfelelő nyirokelvezetéssel és számos lymphoid sejttel, melyek száma fertőzést követően megsaporodik. A nem terhes méhbe ültetett idegen szövet ugyanolyan sebességgel lökődik ki, mint a szervezet egyéb helyeire ültetett transzplantátum. Ezért nem valószínű, hogy az immunrendszer sejtjei nem kerülnek kapcsolatba az itt kifejeződő, a magzatra jellemző idegen struktúrákkal. Ezt alátámasztja az a tény, hogy először szült nők 20 %-ában, míg többször szült asszonyok 40-60 %-ában apai antigénnel reagáló antitestek mutathatók ki (Billington, 1999; Bell, 1983).

Jelenlegi ismereteink szerint a magzat jelenlétének immunológiai felismerése nem veszélyezteti a terhességet, ellenkezőleg, szükséges feltétele a magzat védelmét szolgáló mechanizmusok elindulásának.

A magzat és az anya immunológiai kapcsolata kétoldalú folyamat, melyet magzati részről a magzatra jellemző antigének bemutatása, anyai részről azok felismerése és az immunválasz minősége határoz meg.

A magzati antigének prezentálása és azok felismerése

Az emberi méhlepényben a magzati eredetű trophoblast sejtek képezik az anyai és magzati felszínek közötti érintkezési határfelületet. Ezek a sejtek a terhesség alatt folyamatos kapcsolatban állnak az anyai vérrrel, illetve szövetekkel, és így itt van elsősorban lehetőség a magzati antigének anyai lymphocyták általi felismerésére, illetve a trophoblast lehet az anyai immunválasz támadásának célpontja.

A trophoblastról hiányoznak az egyén immunológiai ujjlenyomatának tekinthető histocompatibilitási (HLA) antigének, melyeknek egyezése vagy különbözősége meghatározza a beültetett idegen szerv sorsát (Hammer, 1997). Ha a beültetett szerv HLA antigénjei megegyeznek a beteg HLA antigénjeivel, jók a transzplantátum életben maradási esélyei, ha azonban az átültetett szerv és a recipiens HLA antigénjei nagymértékben különböznek, a transzplantátum kilökődik.

Az immunkompetens sejtek egy csoportja, a T-lymphocyták azoknak a sejteknek az

elpusztítására képesek, melyeken az idegen struktúrák HLA antigénekkal együtt jelennek meg. Ennek megfelelően a trophoblast sejteket a T-lymphocyták nem támadják meg, hiszen HLA antigének hiányában nem képesek felismerni az idegen struktúrákat (Zuckerman, 1987).

Számos bizonyíték van arra, hogy a magzat által kifejezett idegen struktúrák felismerése és az immunrendszer következményes aktiválódása a feltétele azon mechanizmusok beindulásának, amelyek a későbbiekben megvédik a magzatot az anyai immunrendszer támadásától.

Beltényészett állatok nehezebben szaporodnak, mint a genetikailag sokszínű, „vad” törzsek. Szokványosan vetélő nők és férjeik között gyakrabban fordul elő nagymértékben hasonló HLA típus, mint a zavar-talan terhességet viselő asszonyok és férjeik között. A terhesség normális lefolyásához tehát szükséges, hogy a magzat kellő mértékben „idegen” legyen az anya számára.

Mind állatokban, mind emberben az ok a terhességek sikereinek, amelyekben az anyai és apai HLA antigének különböznek. A HLA gének különbözősége a párválasztásban is szerepet játszik. A szaglóreceptorok génjei a HLA gének közelében helyezkednek el, és azokkal együtt öröklődnek. Állatokban jól ismert a szagingerek szaporodásban játszott szerepe, az azonban nem köztudott, hogy a szag alapján történő választás a célszerűséget, a normális lefolyású terhességet és egészséges utódok létrehozását szolgálja.

Megvilágítja ezt a kérdést az a kísérlet, melyben egy fiúkból és lányokból álló csoport tagjai az általuk előző éjjel viselt hálórúhák közül kiválasztották a számukra legkellemesebb illatút. Ezután meghatározták a ruhát kiválasztó személy HLA antigénjeit, továbbá azét a személyét is, aki a kiválasztott ruhadarabot viselte. A két ellenkező nemű egyén HLA antigénjei között az összes vizsgált esetben jelentős eltérés mutatkozott.

Egyetlen alkalommal sem választott senki illat alapján olyan ruhadarabot, melynek viselője az övéhez hasonló HLA antigénekkal rendelkezett.

A fentiekből levonható a következtetés, hogy a „szép az, ami idegen” biológiai célszerűséget szolgál. Az apa és az anya genetikai különbözősége túlmenően azon, hogy megakadályozza a genetikai hibák halmozódását, lehetővé teszi a terhesség immunológiai felismerését is.

Annak ellenére tehát, hogy a trophoblast megvédi a magzatot T sejtek támadásától, az anyai immunrendszer felismeri a terhesség létrejöttét, és minőségileg megváltozott immunválasszal reagál.

ANYAI IMMUNREGULÁCIÓS MECHANIZMUSOK

Megváltozott cytokintermelés és csökkent NK aktivitás szerepe a terhesség fenntartásában

A természetes ölősejtek (*natural killer* – NK sejtek) kimutatható előzetes szenzitizáció nélkül képesek elsősorban azon célsejtek elpusztítására, melyeken nem található HLA antigén. Célsejtjeik leggyakrabban vírussal fertőzött, illetve tumorsejtek, melyekkel szemben cytotoxikus hatásukat – többek között – granulumaikból felszabaduló cytotoxicus fehérjékkel (perforinok, serin észterázok, proteoglycanok, lysosomal enzimek) fejtik ki. Az NK sejtek képviselik a fertőzések illetve daganatsejtek elleni első védelmi vonalat.

Az NK sejtek egy szubpopulációja megtalálható a terhes méhben (uterus NK sejtek), s az általuk termelt mediátor molekulák (cytokinek) hatása révén szabályozó szerepet játszik a méhlepény fejlődésének kontrolljában.

A méhlepényben elhelyezkedő NK sejtek ugyanúgy, mint a vérben található társaik fel vannak fegyverezve azokkal a molekulákkal, melyeknek cytotoxicus hatásukat köszönhetik. Cytoplazmájukban perforinnal

telt granulomok találhatóak. Az idegen struktúrát hordozó sejttel való érintkezés során a granulomok megnyílnak, és a kiszabaduló perforin kilyukasztja a megtámadott sejt membránját, ami annak elpusztulását eredményezi. A méhlepényben található NK sejtek olyan bombához hasonlíthatók, amely aktiválva van ugyan, de nem robban fel. Annak ellenére, hogy perforinnal telt granulomokat tartalmaznak, nem cytotoxicusak, mert feltehetően a lokálisan magas hormonkoncentrációk membránstabilizáló hatása miatt a perforin nem szabadul ki a sejtekből. (Rukavina et al, 1995).

Az uterusban levő NK sejtek megjelenésének időbeli dinamikája arra utal, hogy ezen sejtek egyik funkciója a méhlepény fejlődésének kontrollja. A genetikusan NK deficiens egerekben rendellenesen kicsi a lepény, fokozott a magzati károsodás mértéke, és a megszületett magzatok alacsony súlyúak.

A normális lefolyású terhességet alacsony NK aktivitás jellemzi. Igazolt tény, hogy a fokozott NK aktivitás kulcsszerepet játszik a terhesség megszakadásában. Károsodott egérmagzatokban és méhlepényeikben NK sejt infiltrációt mutattak ki. Az NK aktivitás fokozásával terhes egerekben vetelés idézhető elő (Gendron, 1988). Az NK sejtek által közvetített cytotoxicus mechanizmusok elősegíthetik a méhlepény idő előtti leválását a méhfalról, másrészt az NK sejtek által termelt egyik cytokin: a TNF-a a prosztaglandinok szintézisének serkentése révén szerepet játszhat a méh összehúzódásainak – következésképpen a vetelés illetve a szülés – elindításában. Emberi terhességben a magas NK aktivitás és a terhesség spontán megszakadása közötti összefüggés direkt módon nem bizonyítható, de ismert, hogy normális terhességben az NK aktivitás lényegesen alacsonyabb, mint nem terhes egyéneknél, és a spontán terhességmegszakadás minden formáját megelőzően az NK aktivitás emelkedése figyelhető meg (Szekeres-Barthó, 1992).

Az NK aktivitás leírt változásaival párhuzamosan változik a *cytokintermelés* mintázata. A cytokinek alacsony molekulásúlyú fehérjék vagy glycoproteinek, melyek fontos szerepet játszanak az immunrendszer sejtjei közötti információáramlásban, illetve a sejtek érésének és szaporodásának szabályozásában.

A cytokinek funkciójuk szerint két csoportba oszthatók. A Th1 cytokinek fokozott sejt-közvetítette immunválaszt indukálnak (T sejt és NK sejt aktivitás), míg a (Th2) csoportba tartozó cytokinek fokozott termelése megnövekedett humorális választ (ellenanyag-termelést) eredményez. Egészséges emberben a kórokozók elleni hatékony védekezés érdekében Th1 csoportba tartozó cytokinek enyhe túlsúlya mutatható ki.

A terhesség alatt a cytokintermelés egyensúlya Th2 irányban tolódik el (Raghu-pathy et al, 2000). Mindezek következtében az immunglobulin termelés fokozott, a sejt-közvetítette válaszadási készség, különösen az NK aktivitás csökkent mértékű lesz. Terhesség alatt a megnövekedett Th1 aktivitással járó krónikus autoimmun betegségek tünetei enyhülnek, míg a terhesség után újabb visszaesés következhet be, és a betegség ismét fellángol (Varner, 1991).

A főleg sejt-közvetítette mechanizmusok kóros működése következtében létrejövő autoimmun betegségben – a rheumatoid arthritisben – szenvedő betegek 77 %-ánál állapotuk javulása tapasztalható a terhesség során.

Az autoantitestek termelődése miatt kialakuló autoimmun betegségek (mint az SLE, autoimmun pajzsmirigy betegségek, myasthenia gravis) esetében a betegek egy részénél állapotuk súlyosbodását írják le terhesség alatt. A vírusfertőzött sejtek és tumorsejtek megsemmisítéséhez megfelelő mértékű Th1 típusú válasz szükséges, így a terhesség során fennálló Th2 súlyozott immunstátus, és az NK aktivitás csökkenése következtében fellángolhatnak vírusfertőzések (Pickard,

1968), másrészt a daganatkeletkezési hajlam is fokozott (Gleicher et al, 1979).

A foetoplacentális egység két oldala cytokineken keresztül hat egymásra. Az anya által termelt cytokinok befolyásolják a méhlepény méretét. Egérben az anyai cytokinok hiánya a méhlepény méretének és a magzatok születési súlyának csökkenését eredményezi. Ezzel szemben a magzat által kifejezett idegen antigének milyensége meghatározza az anyai cytokinok minőségét. A normális lefolyású terhességből származó trophoblast sejtekkel stimulált lymphocyták Th2 típusú cytokinokat termelnek. Vetélésből származó trophoblast sejtek azonos körülmények között Th1 típusú választ indukálnak (Wegmann et al, 1993).

A Th1 cytokinok a terhesség kimenetele szempontjából kedvezőtlen hatásúak. Az Th1 csoportba tartozó gamma interferon (IFN g) cytotoxikus T-lymphocytákat és NK sejteket aktivál, melyek károsíthatják a magzatot. Az IFN g gátolja a trophoblast növekedését, illetve a Th2 cytokinokat termelő sejtek szaporodását, következésképpen a Th2 sejtek által indukált immunglobulin-termelést is.

Az IFN g terhes egerekben, kis dózisban gátolja a magzat növekedését, nagyobb dózisban vetélést okoz.

Egy másik Th1 cytokin, a TNF és a magzati károsodás közötti kapcsolat is megalapozott. Az *in vitro* TNF-a kezelés gátolja a trophoblast sejtek szaporodását. TNF-a-val történő kezelés egérben a terhesség megszakadásához vezet (Chaouat et al, 1995). Szokványosan vetelő nőkben emelkedett TNF a és b szint mutatható ki, ami arra utal, hogy ezen cytokinok szintén közrejátszhatnak a szokványos vetélés kialakulásában.

A Th1 válasz kedvezőtlen hatásával szemben a foetoplacentális egység Th2 típusú cytokinok termelésével védekezik.

Az utóbbi csoportba tartozó IL-10 savérzékeny, 35-40 kDa molekulású fehérje, melyet T- és B-sejtek egyaránt termelnek.

Az IL-10 hiánya a terhesség alatt káros a magzat fejlődése szempontjából. IL-10 hiányos egerek súlyos károsodásokkal születnek, nagyságuk pedig az ugyanazon anyától született többi egérnek csak kétharmada. A magzati károsodás kivédhető az anyák IL-10 kezelésével, illetve a Th1 cytokinok semlegesítésével (Kuhn et al., 1992).

Az eddigiek összefoglalásaként megállapítható, hogy a normális magzati fejlődés nagymértékben a cytokintermelés egyensúlyától függ. A Th2 irányban eltoltt cytokintermelés kedvező, míg a Th1 túlsúly kedvezőtlen a terhesség kimenetele szempontjából

Progeszteronfüggő immunológiai szabályozás

Az első olyan adatot, amely a hormonok immunrendszerre kifejtett hatására utalt, 1898-ben Calzolari közölte, aki nyulak kasztrálása után a csecsemőmirigy tömegének megnövekedését figyelte meg, és ezt a hatást nemi hormonok adásával sikerült kivédnie.

Terhesek seruma nagy mennyiségben tartalmaz a terhesség alatt fokozott mennyiségben, illetve kizárólag ekkor termelődő nemi hormonokat. Ezen hormonok közül a progeszteron immunszuppresszív hatásokkal is rendelkezik, így pl. magas koncentrációban lokálisan alkalmazva képes meghosszabbítani átültetett idegen sejtek, illetve szervek túlélését.

A progeszteron immunszuppresszív hatásának mértékét nem csupán a hormon szérumkoncentrációja, hanem a lymphocyták progeszteronkötő képessége is befolyásolja. Terhes nők lymphocytáinak progeszteronérzékenysége mintegy százszorosa a nem terhes donorok lymphocytáiban mért értékeknek. A lymphocyták terhesség alatti fokozott progeszteronérzékenységének hátterében a sejtekben megjelenő progeszteronkötő helyek (receptorok) állnak (Szekeres-Barthó et al, 1985 a és 1990 a).

Az endocrin szövetekben tapasztalható hormondependens progeszteronreceptor szabályozással szemben, a lymphocytákon található progeszteronreceptorok megjelenése a lymphocyta aktiváltsági állapotával függ össze. A krónikus antigén stimuláció progeszteronreceptor- indukcióban játszott szerepét támasztja alá, hogy a transzplantáción átesett, illetve vérátömlesztést kapott betegek vérében a terhesekéhez hasonlóan magas a progeszteronreceptort tartalmazó lymphocyták aránya (Szekeres-Bartho et al, 1989 a). Terhesség során a magzat által kifejezett idegen antigének felismerése, illetve az ezen antigének által képviselt krónikus antigénstimuláció lehet felelős a lymphocyta progeszteronreceptorok megjelenéséért.

A terhesség előrehaladtával a lymphocytákban a progeszteronreceptorok száma nő, míg a terhesség spontán megszakadását megelőző állapotokban jelentősen csökken. Elképzelhető, hogy a méhlepény érése és differenciálódása (öregedése) során bekövetkező antigenitásbeli változások játszhatnak szerepet a szülés megindulásakor tapasztalt lymphocyta progeszteronreceptor expresszió csökkenésben.

A progeszteron hatásai a többi szteroid hormonokéhoz hasonlóan mediátorfehérjéken keresztül valósulnak meg. A PR a hormonkötés után a magba transzlokálódik, és génexpressziót indukálva, *de novo* fehérjeszintézist indít el. A progeszteron immunmodulátor hatásait egy 34 kD molekulású szekretált fehérje, a Progeszteron Indukálta Blokkoló Faktor (PIBF) közvetíti (Szekeres-Barthó et al, 1985 b, 1989).

A PIBF gátolja az arachidonsav felszabadulását, s így csökkenti a méhösszehúzódásokért felelős prostaglandinok termelését, másrésről immunválaszt moduláló tulajdonságokkal rendelkezik, és egerekben megakadályozza a vetélést (Szekeres-Barthó et al, 1990 b, 1990 c, 1990 d, 1995, 1996).

A PIBF immunológiai hatásai magukban foglalják az NK sejtek aktivitásának gátlását és a cytokintermelés egyensúlyának megváltoztatását. A fehérje a terhesség korai szakaszában jelenik meg a szérumban, illetve a lymphocytákon. Koncentrációja a terhesség előrehaladtával fokozódik, míg közvetlen a szülést megelőzően csökken. Általánosságban elmondhatjuk, hogy a PIBF szérum koncentrációja összefüggést mutat a terhesség kimenetelével, s a fehérje hiánya együtt jár az NK aktivitás fokozódásával és a terhesség következményes megszakadásával

A PIBF *in vitro* gátolja az NK aktivitást, s így szerepe lehet annak terhesség alatti alacsony szinten tartásában is. Szokványosan vetelő, illetve spontán terhességmegszakadás klinikai tüneteit mutató nők vérében a PIBF termelő lymphocyták aránya egészséges terhesekhez képest jelentősen csökkent (Szekeres-Barthó et al, 1997). A PIBF hiánya magas NK aktivitással társul. Terhes egerek magas NK aktivitású lymphocytákkal való kezelése a terhesség megszakadásához vezet, ami azonban egyidejű PIBF kezeléssel kivédhető. A terhesség alatt normálisan termelődő endogén PIBF biológiai hatásának semlegesítése egérben az NK aktivitás fokozódását és a terhesség megszakadását eredményezi.

A fenti adatok arra utalnak, hogy a PIBF NK aktivitást befolyásoló hatása nemcsak *in vitro*, hanem *in vivo* is érvényesül. Ismert, hogy PIBF jelenlétében az aktivált lymphocyták cytokintermelése megváltozik. Ezen adatok alapján feltételezhető, hogy a PIBF a cytokintermelés mintázatának megváltoztatása révén befolyásolja a celluláris immunválasz – különösképpen a terhesség megszakadásában szerepet játszó NK aktivitás mértékét.

Hazai munkacsoportok eredményei is hozzájárultak a foeto-maternális immunológiai kapcsolatról összegyűlt tudáshoz. Petrányi és munkatársai szokványosan vetelő nők perifériás vérében megnövekedett számú – apai antigénekkal reagáló – cytotoxicus

T-lymphocytá előalakok megjelenését igazolták. (Kotlan et al, 2001). A felismerés hasznosítható a habituális vetélések egy csoportjának klinikai azonosítására.

A progeszteronfüggő immunológiai szabályozás mechanizmusának felderítése túlnyomórészt laboratóriumunkban, a Pécsi Orvostudományi Egyetem Mikrobiológiai Intézetében történt.

A normális terhesség védelmében működő immunológiai mechanizmusok megismerése a jövőben új utakat nyithat az ismeretlen eredetű spontán vetélések felismerésében és kezelésében. A PIBF vizeletből vagy szérumból történő kimutatása lehetővé teszi a spontán terhességmegszakadás előrejelzését. Állatkísérletek eredményei alapján a PIBF-kezelés megakadályozhatja a terhesség spontán megszakadását azon esetekben, melyekben az NK aktivitás PIBF-hiány okozta fokozódása oki szerepet játszik.

Összefoglalás

A petesejt és a hímivarsejt találkozásakor fejlődésnek induló új egyed genetikai állományának felét az apától, felét az anyától örökli. Így a magzat fele részben apai, az anya szá-

mára idegen antigéneket hordoz. Felvetődik a kérdés hogy az anyai immunrendszer miért nem reagál az idegen antigének jelenlétére, és a magzati szövet miért nem lökődik ki?

A magzat és az anya immunológiai kapcsolata olyan kétoldalú folyamat, melyet magzati részről a magzatra jellemző antigének prezentálása, anyai részről azok felismerése és az immunválasz mértéke határoz meg.

A méhlepényben az embrionális eredetű trophoblast képezi az anyai és magzati felszínnek közötti érintkezési határfelületet, és a HLA antigének hiányának következtében bizonyos védelmet nyújt a magzat számára az anyai immunrendszer támadásával szemben.

Az anya immunrendszere felismeri a terhesség létrejöttét, és különböző védekező mechanizmusokkal válaszol. A progeszteronfüggő immunológiai szabályozás az immunválasz Th2 irányban való eltolása révén biztosítja az NK aktivitás alacsony szinten tartását és így a magzat immunológiai túlélését.

Kulcsszavak: terhesség, antigénbemutató, természetes ölösejt, citokinegyensúly, progeszteron

IRODALOM

- Bell S. C. – Billington W. David (1983) Anti-fetal Allo-antibody in the Pregnant Female. *Immunological Reviews*. 75, 5-30.
- Billington, W. David (1999): The Nature and Possible Functions of MHC Antigen on the Surface of Human Trophoblast. *in Gupta, Satish Kumar (ed) Reproductive Immunology*. Narosa Publishing House, New Delhi, India
- Calzolari, A. (1898): Recherches experimentales sur un rapport probable entre la fonction du thymus et cells des testicules. *Archives Italiennes de Biologie*. 30, 71-80.
- Chaouat, Gérard – Assal-Meliani, A. – Martal, J. – Raghupathy, R. – Elliot, J. – Mosmann, T. – Wegmann, T. G. (1995): IL-10 Prevents Naturally Occurring Fetal Loss in the CBA X DBA/2 Mating Combination, and Local Defect in IL-10 Production in this Abortion-Prone Combination Is Corrected by In Vivo Injection of IFN-Tau. *Journal of Immunology* 154, 4261-4268.
- Gendron, R. – Baines, Malcolm (1988): Infiltrating Decidual Natural Killer Cells Are Associated with Spontaneous Abortions In Mice. *Cellular Immunology*. 113, 261-268.
- Gleicher, Norbert – Cohen, C. J. – Deppe, Gunther (1979): Familial malignant melanoma of the female genitalia. *Obstetrical and Gynecological Survey*. 34, 1-15.
- Hammer, Astrid – Hutter, Heinz – Dohr, Gottfried (1997): HLA Class I Expression on the Materno-fetal Interface. *American Journal of Reproductive Immunology*, 38, 150-157.
- Kotlan Beatrix – Fulop V. – Padanyi A. – Szigetváry I. – Reti M. – Gyödi E. – Feher E. – Petranyi Gy. (2001): High Anti-Paternal Cytotoxic T-Lymphocyte Precursor Frequencies in Women with Unexplained Recurrent Spontaneous Abortions. *Human Reproduction*. 16, 1278-85.
- Kühn, Ralph – Rajewsky, Klaus – Müller, Werner, (1992): IL-4 and IL-10 deficient mice. 8th International Congress of Immunology (Abstr.) 203.

- Medawar, Peter B. (1953): Some Immunological and Endocrinological Problems Raised by the Evolution of Viviparity in Vertebrates. Symposia of the Society for Experimental Biology. CUP, Cambridge 7, 320.
- Pickard, R. E. (1968): Varicella Pneumonia in Pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 100, 504-506.
- Raghupathy, Raj – Makhseed, M. – Azizieh, F. – Omu, A. – Gupta, M. – Farhat, R. (2000): Cytokine Production by Maternal Lymphocytes during Normal Human Pregnancy and in Unexplained Recurrent Spontaneous Abortion. *Human Reproduction.* 15, 713-18
- Rukavina, Daniel – Rubesa, G. – Gudelj, L. – Haller, H. – Podack, E. R. (1995): Characteristics of Perforin Expressing Lymphocytes within the First Trimester Decidua of Human Pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology.* 33, 394-404.
- Szekeres-Bartho Julia – Hadnagy J. – Pacsa A. S. (1985 a): The Suppressive Effect of Progesterone on Lymphocyte Cytotoxicity: Unique Progesterone Sensitivity of Pregnancy Lymphocytes. *Journal of Reproductive Immunology.* 7, 121-128.
- Szekeres-Bartho Julia – Kilar F. – Falkay G. – Csernus V. – Torok A. – Pacsa A. S. (1985 b): Progesterone-treated Lymphocytes of Healthy Pregnant Women Release a Factor Inhibiting Cytotoxicity and Prostaglandin Synthesis. *American Journal of Reproductive Immunology and Microbiology.* 9, 15-19.
- Szekeres-Bartho Julia – Weill, B. J. – Mike, G. – Houssin, D. – Chaouat, G. (1989 a): Progesterone Receptors in Lymphocytes of Liver-transplanted and Transfused Patients. *Immunology Letters.* 22, 4, 259-261.
- Szekeres-Bartho Julia – Autran, B. – Debre P. – Andreu, G. – Denver, L. – Chaouat, G. (1989 b): Immunoregulatory Effects of a Suppressor Factor from Healthy Pregnant Women's Lymphocytes after Progesterone Induction. *Cellular Immunology.* 122, 281-294.
- Szekeres-Bartho Julia – Szekeres GY. – Debre P. – Autran, B. – Chaouat, G. (1990 a): Reactivity of Lymphocytes to a Progesterone Receptor-specific Monoclonal Antibody. *Cellular Immunology.* 125, 273-283,
- Szekeres-Bartho Julia – Chaouat, Gérard (1990 b): Lymphocyte-derived progesterone induced blocking factor corrects resorption in a murine abortion system. *American Journal of Reproductive Immunology.* 2, 26-28.
- Szekeres-Bartho Julia – Kinsky, R., Chaouat, Gérard (1990 c): A Progesterone-induced Immunologic Blocking Factor Corrects High Resorption Rate in Mice Treated with Antiprogesterone. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 163, 1320-1322.
- Szekeres-Bartho Julia – Kinsky, Radoslav – Chaouat, G. (1990 d): The effect of a progesterone induced immunologic blocking factor on NK-mediated resorption. *American Journal of Reproductive Immunology.* 24, 105-107.
- Szekeres-Bartho Julia (1992): Immunosuppression by Progesterone in Pregnancy. Monograph. CRC Press, Boca Raton, CA, USA
- Szekeres-Bartho Julia – Faust Zsuzsa – Varga Péter (1995): Progesterone-induced Blocking Factor (PIBF) in Normal and Pathological Pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology.* 34, 342-345.
- Szekeres-Bartho Julia – Par G. – Dombay Gy. – Smart, Y. C. – Volgyi Z. (1997): The Anti-abortive Effect of PIBF in Mice Is Manifested by Modulating NK Activity. *Cellular Immunology.* 177, 194-199.
- Szekeres-Bartho Julia – Wegmann, Thomas G. (1996): A Progesterone-dependent Immunomodulatory Protein Alters the Th1/Th2 Balance *Journal of Reproductive Immunology.* 31, 81-95.
- Varner, Michael W. (1991): Autoimmune Disorders in Pregnancy. *Seminars in Perinatology.* 15, 238-250.
- Wegmann, Thomas G. – Lin H. – Guilbert L. – Mosmann T. R. (1993): Bidirectional Cytokine Interactions in the Maternal-fetal Relationship: Is Successful Pregnancy a Th2 Phenomenon? *Immunology Today.* 14, 353-356.
- Zuckerman, F. A., Head, J. R. (1987): Possible Mechanism of Non-Rejection of the Feto-Placental Allograft: Trophoblast Resistance to Lysis by Cellular Immune Effectors. *Transplantation Proceedings.* 1, 554.