

JOURNAL FÜR FERTILITÄT UND REPRODUKTION

SEDLMAYR P, DOHR G
Killerzellen der Dezidua

*Journal für Fertilität und Reproduktion 1999; 9 (2) (Ausgabe für
Österreich), 32-35*

Homepage:

www.kup.at/fertilitaet

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

ZEITSCHRIFT FÜR IN-VITRO-FERTILISIERUNG, ASSISTIERTE REPRODUKTION UND KONTRAZEPTION

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



KILLERZELLEN DER DEZIDUA

Summary

During the first trimester of pregnancy the decidua is heavily infiltrated with a subpopulation of lymphocytes, the natural killer

cells. These cells express ligands binding to MHC-Ib molecules present on the surface of extravillous cytotrophoblast cells. The potential functions of uterine NK cells are discussed.

ZUSAMMENFASSUNG

Während der Frühschwangerschaft ist die Dezidua massiv mit Natürlichen Killerzellen, einer Subpopulation von Lymphozyten, infiltriert. Diese Zellen tragen an der Oberfläche Rezeptoren für MHC-Ib-Moleküle, die sich auf extravillösen Zytotrophoblastzellen finden. Wir diskutieren Hinweise auf die Interaktion dieser mütterlichen und fötalen Zellen.

EINLEITUNG

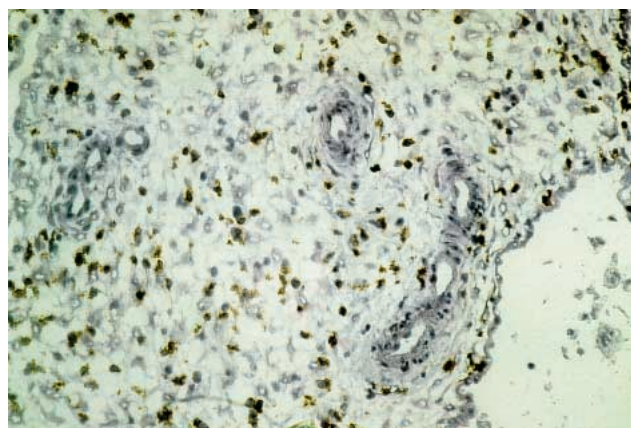
Während der Sekretionsphase ist das Endometrium reich an Zellen, die dem Knochenmark entstammen, im ersten Schwangerschaftstrimenon sind das an die 40% der Zellen der Dezidua. Davon sind 80% Natürliche Killerzellen (NK-Zellen), an die 15% Makrophagen, der Rest sind T-Lymphozyten [1, 2] (Abb. 1).

NATÜRLICHE KILLERZELLEN

Natürliche Killerzellen bilden neben den T-Zellen und den B-Zellen die dritte Unterklasse von Lymphozyten. Sie unterscheiden sich morphologisch von der Mehrzahl der Lymphozyten durch ihre Größe und ihren Reichtum an zytoplasmatischen Granula. Sie können virusinfizierte Zellen und Tumorzellen zerstören. Diese Eigenschaft teilen sie mit zytotoxischen T-Zellen. NK-Zellen werden im Gegensatz zu letzteren zum „Natürlichen Immunsystem“ gerechnet (daher ihr Name), das heißt, daß der Prozeß der Erkennung und Zerstörung der Zielzelle rasch, ohne vorhergehende lange Sensibilisierungsphase einhergeht und es kein immunologisches Gedächtnis gibt wie im Rahmen der spezifischen adaptiven Immunität, die durch B- und T-Lymphozyten vermittelt wird. NK-Zellen fungieren ähnlich wie Granulozyten, Monozyten und auch das Komplement bei Infektionen im Rahmen der ersten Abwehrlinie,

Abbildung wegen Copyright-Bestimmungen entfernt

Abbildung 2: Darstellung von CD56-positiven NK-Zellen in der ersttrimestrigen Dezidua mit Hilfe der Immunperoxidase-methode (Vergrößerung 120 x).



bis die spezifische Immunabwehr gegen als fremd erkannte Antigene Antikörper und zytotoxische T-Zellen produziert hat. Während zwischen 5 und 40% der Lymphozyten des peripheren Blutes NK Zellen sind, findet man diese Zellen im Gewebe eher spärlich, mit der erwähnten großen Ausnahme: der unter Progesteronstimulation stehenden Uterusschleimhaut (Abb. 2).

NK-ZELLEN UND DER TROPHOBLAST

Was haben diese Lymphozyten an dieser Stelle für eine Funktion? Diese Frage ist derzeit Gegenstand intensiver Forschungen. Um einer

Antwort auf diese Frage näherzutreten zu können, sind folgende Tatsachen wissenswert: Der Embryo unterscheidet sich genetisch bekanntlich von der Mutter. Diese Verschiedenheit drückt sich in Genen aus, die polymorph sind, von denen also unterschiedliche Allele in der Bevölkerung verteilt sind. Dazu zählen in erster Linie Gene des Haupthistokompatibilitätskomplexes (MHC). Zu den Produkten dieser Gene gehören die HLA-Moleküle, die als Transplantationsantigene bekannt geworden sind. Deren Verschiedenheit ist meist die Ursache dafür, daß ein transplantiertes Organ vom Empfänger abgestoßen wird, sofern dessen Immunsystem nicht medikamentös unterdrückt ist (Tab. 1).

Man unterscheidet zwei große Gruppen von HLA-Molekülen: Klasse I und Klasse II-Moleküle. Während Klasse II nur auf bestimmten spezialisierten Zelltypen vorkommt, sind Klasse I-Moleküle an der Oberfläche fast aller kernhaltiger Zellen vorhanden. Eine große Ausnahme bildet der Trophoblast: An der Oberfläche des villösen Synzytiotrophoblasten wurden bisher keine HLA-Moleküle gefunden. Am extravillösen Zytotrophoblasten in der Basalplatte ist Klasse I nachweisbar, allerdings nicht die hochpolymorphen HLA-A und HLA-B Moleküle (von ihnen existieren mindestens 59 bzw. 111 Varianten), sondern das weniger polymorphe HLA-C und die nichtklassischen (wenig bis kaum polymorphen) MHC-Ib-Moleküle HLA-G und HLA-E. Speziell HLA-G ist hier auffällig, weil sein Vorkommen weitgehend auf den invasiven extravillösen Zytotrophoblasten beschränkt ist, der die Basalplatte vergleichbar einem malignen Tumor invadiert [3, 4] (Abb. 3).

Was bedeutet das? Je größer die Polymorphie, desto wahrscheinlicher erkennen die T-Zellen des Wirtsorganismus (die werdende Mutter bzw. der Transplantatempfänger) die HLA-Moleküle des Kindes bzw. des Organspenders als fremd und leiten die Abstoßungsreaktion ein. Die fehlende Expression von HLA-A und HLA-B tarnt also den Embryo vor

Abbildung wegen Copyright-Bestimmungen entfernt.

Tabelle 1: Vom Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC) des Menschen kodierte Moleküle (Auswahl)

Klasse Ia	Klasse Ib	Klasse II	Klasse III
HLA-A	HLA-E	HLA-DP	Komplementfaktoren C2, C4, B
HLA-B	HLA-F	HLA-DQ	TNF α
HLA-C	HLA-G	HLA-DR	TNF β

den mütterlichen T-Zellen. Während zytotoxische T-Zellen eine Zelle dann zerstören können, wenn MHC-Klasse-I Moleküle ein fremdes Peptid präsentieren (Beispiel: virusinfizierte Zelle) oder überhaupt selbst fremd sind (Beispiel: Transplantat), reagieren NK-Zellen auf das Fehlen von MHC-I. Wenn eine Zelle keine MHC-I Moleküle trägt, wird sie von NK-Zellen als verändert klassifiziert und zerstört (das schützt vor raffinierten Viren, die die MHC-I-Expression der Wirtszelle herabsetzen können und sich so gegenüber T-Zellen tarnen). In den letzten Jahren wurde eine Reihe von Molekülen an der Oberfläche von NK-Zellen entdeckt, die an MHC-I Zellen, mit denen sie in Kontakt stehen, binden und daraufhin der NK-Zelle ein negatives Signal („nicht angreifen“) übermitteln [5–9]. Zu diesen NK-Rezeptoren gehört einerseits die Familie der „killer cell inhibitory receptors“ (KIR), die chemisch den Immunoglobulinen verwandt sind (sie enthalten Liganden für HLA-C und auch HLA-B), das verwandte Molekül ILT-2 (ein Ligand für HLA-G) und das Doppelmolekül CD94/NKG2A (ein Ligand für HLA-E) (Tab. 2).

Tatsächlich wurde CD94/NKG2A auf allen NK-Zellen der Dezidua gefunden, die meisten haben ein oder mehrere KIRs, ca. 20% sind auch positiv für ILT2. Möglicherweise existieren auch noch weitere Liganden für HLA-G.

Wir wissen also seit kurzer Zeit einiges darüber, weshalb die vielen NK-Zellen der Dezidua den extravillösen Zytotrophoblasten nicht attackieren. Das erklärt jedoch noch nicht die Funktion der NK-Zellen an dieser Stelle. NK-Zellen unterliegen gleichzeitig unterschiedlichen Einflüssen. Während die Mehrzahl der bekannt gewordenen MHC-I-Liganden eine hemmende Wirkung auf ihre zytotoxische Aktivität ausüben, existieren auch NK-Rezeptoren, die den gegenteiligen Effekt haben, nämlich die Aktivierung der Zelle auf Kontakt mit MHC-I hin. Dies gilt zum Beispiel für den Komplex CD94/NKG2C. Interessanterweise aktiviert CD94/NKG2C NK-Zellen nur in dem speziellen Fall, wenn der Ligand HLA-E das Signalpeptid von HLA-G präsentiert [10] (das Signalpeptid wird nach der Synthese eines Proteins im Zytoplasma abgespalten.) Da nur HLA-G-exprimierende Zellen HLA-E mit diesem Signalpeptid beladen können, muß CD94/NKG2C NK-Zellen sehr spezifisch durch Kontakt mit invasiven extravillösen Zytotrophoblastzellen aktivieren können. Tatsächlich lassen sich an NK-Zellen der Dezidua Zeichen der Aktiviertheit feststellen. Aktiviert – für welchen Zweck?

Obwohl die NK-Aktivität üblicherweise als Zytotoxizität definiert wird, hat die Aktivierung von NK-Zellen noch andere Effekte.

So können NK-Zellen unter Aktivierung Zytokine produzieren und an die Umgebung abgeben. NK-Zellen der Dezidua sezernieren zu Beispiel GM-CSF, M-CSF und in geringerem Maß TGFβ [2]. Solche abgegebenen Faktoren könnten auf die Trophoblastzellen zurückwirken und deren Invasionsverhalten modulieren. Außerdem gibt es tierexperimentelle Anhaltspunkte, die einen Einfluß der NK-Zellen auf die Gefäßarchitektur der Basalplatte nahelegen. In Mäusen, denen NK-Zellen fehlten, waren die Gefäßwände der Dezidua abnorm dick, die Plazenten abnorm klein und Abort häufig [11]. Von weiteren Forschungen ist Aufklärung über die Bedeutung der NK-Zellen der Dezidua für die Fertilität zu erwarten.

Literatur:

1. Schallhammer L, Walcher W, Wintersteiger R, Dohr G, Sedlmayr P. Phenotypic comparison of natural killer cells from peripheral blood and from early pregnancy decidua. *Early Pregnancy: Biology and Medicine* 1997; 3: 15–22.
2. Loke YW, King A. *Human implantation: cell biology and immunology*. University Press, Cambridge, 1995.
3. Hutter H, Hammer A, Blaschitz A, Hartmann M, Ebbesen P, Dohr G, Ziegler A, Uchanska-Ziegler B. Expression of HLA class I molecules in human first trimester and term placenta trophoblast. *Cell Tissue Res* 1996; 286: 439–47.
4. Hammer A, Hutter H, Dohr G. HLA class I expression on the materno-fetal interface. *Am J Reproduct Immunol* 1997; 38: 150–7.
5. Braud VM, Allan DSJ, O'Callaghan CA, Söderström K, D'Andrea A, Ogg GS, Lazetic S, Young NT, Bell JL, Phillips JH, Lanier LL, McMichael AJ. HLA-E binds to natural killer cell receptors CD94/NKG2A, B and C. *Nature* 1998; 391: 795–9.
6. Lanier LL: NK cell receptors. *Annu Rev Immunol* 1998; 16: 359–93.

Tabelle 2: NK-Rezeptoren für MHC-I-Moleküle

MHC-Molekül	NK-Rezeptor
Komplementäre Gruppen von HLA-C-Molekülen	KIR2D-Unterfamilie
Einzelne HLA-B u. HLA-A (?) Moleküle	KIR3D-Unterfamilie
HLA-E	CD94/NKG2-Familie
HLA-G	ILT2

7. Lee N, Llano M, Carretero M, Ishitani A, Navarro F, López-Botet M, Geraghty DE. HLA-E is a major ligand for the natural killer inhibitory receptor CD94/NKG2A [see comments]. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 5199–204.

8. Yokoyama WM. Natural killer cell receptors. *Curr Opin Immunol* 1998; 10: 298–305.

9. López-Botet M, Carretero M, Bellon T, Perez-Villar J, Llano M, Navarro F. The CD94/NKG2 C-type lectin receptor complex. *Curr Top Microbiol Immunol* 1998; 230: 41–52.

10. Llano M, Lee N, Navarro F, Garcia P, Albar JP, Geraghty DE, López-Botet M. HLA-E-bound peptides influence recognition by inhibitory and triggering CD94/NKG2 receptors: preferential response to an HLA-G-derived nonamer. *Eur J Immunol* 1998; 28: 2854–63.

11. Guimond MJ, Wang B, Croy BA. Engraftment of bone marrow from severe combined immunodeficient (SCID) mice reverses the reproductive deficits in natural killer cell-deficient tg epsilon 26 mice. *J Exp Med* 1998; 187: 217–23.



ao. Univ.-Prof. Dr. Peter Sedlmayr

Medizinstudium an der Karl-Franzens-Universität Graz, Facharztausbildung Innere Medizin, medizinische und chemische Labordiagnostik und Immunologie an der Medizinischen Universitätsklinik Graz. 1989–1990 Post-doc am Pittsburgh Cancer Institute. 1996 Habilitation.

Seit 1996 tätig am Institut für Histologie und Embryologie Graz.

Korrespondenzadresse:

*ao. Univ.-Prof. Dr. Peter Sedlmayr
Institut für Histologie und Embryologie
Karl-Franzens-Universität
A-8010 Graz, Harrachgasse 21
E-Mail: sedlmayr@balu.kfunigraz.ac.at*

12. Grossi CE, Ferrarini M, Greaves MF. Normale Lymphozyten. In: Zucker-Franklin D, Greaves MF, Grossi CE, Marmont AM (Hrsg.). *Atlas der Blutzellen. Funktion und Pathologie*. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 1990; 383–443.

13. Blaschitz A, Lenfant F, Mallet V, Hartmann M, Bensussan A, Geraghty DE, Le Bouteiller P, Dohr G. Endothelial cells in chorionic fetal vessels of first trimester placenta express HLA-G. *Eur J Immunol* 1997; 27: 3380–8.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)