

JOURNAL FÜR FERTILITÄT UND REPRODUKTION

RIEGER L, DIETL J, KÄMMERER U, SÜTTERLIN U
*HLA-G positive/negative Chorionkarzinomzellen modulieren die
Zytokinproduktion der CD56++ dezidualen Lymphozyten*

*Journal für Fertilität und Reproduktion 2001; 11 (3) (Ausgabe
für Schweiz), 18-22*

*Journal für Fertilität und Reproduktion 2001; 11 (3) (Ausgabe
für Österreich), 27-31*

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



HLA-G POSITIVE/NEGATIVE CHORIONKARZINOMZELLEN MODULIEREN DIE ZYTOKINPRODUKTION DER CD56⁺⁺ DEZIDUALEN LYMPHOZYTEN

HLA-G POSITIVE/
NEGATIVE
CHORION-
KARZINOM-
ZELLEN

Summary

Cytokines are basically immun-response modulators that can be secreted by all immunocompetent cells. They are thought to play an important role for the communication between the mother and the developing fetus at the fetomaternal interface. While some cytokines are considered to be beneficial for the success of pregnancy, other cytokines seem to be harmful to the developing fetoplacental unit. The regulation of the cytokine secretion in the human decidua is still poorly understood. In this work, we examined how MHC I positive/negative choriocarcinoma cells affect the production of TNF- α , IFN- γ , IL-10, IL-4 and GM-CSF by decidual CD56⁺⁺ cells (LGL) and by LGL-depleted decidual cells (WASH) in cocultures. Decidual tissue was obtained by legal therapeutic abortions. CD 56⁺⁺ LGL were separated from the remaining decidual cells in

a magnetic cell separator. Then isolated decidual cells were cocultured with the choriocarcinoma cell lines JEG-3 (MHC class I positive) and JAR (MHC class I negative), respectively. The cytokines in the cell culture supernatant were measured by ELISA. Differences between the groups were analyzed for significance by Wilcoxon's test. We found a significant increase of IL-10 in LGL/JEG-3 and of TNF- α in LGL/JAR cocultures compared to isolated LGL. There was a significant increase of IL-10 and of TNF- α and a significant decrease of GM-CSF in WASH cocultures with both JEG-3 and JAR. IFN- γ was only found in 3/11 cases of LGL/JAR cocultures. No IL-4 was found in any experiment. In conclusion, we found that MHC class I positive/negative choriocarcinoma modulate the cytokine production of decidual LGL in different ways.

den. Zusammenfassend fanden wir, daß MHC Klasse I-positive Chorionkarzinomzellen die Zytokinproduktion von dezidualen LGL in unterschiedlicher Weise beeinflussen.

EINLEITUNG

Die sogenannte „fetomaternale Grenzzone“ steht im Mittelpunkt der derzeitigen Bemühungen um Klärung der immunologischen Vorgänge in der Frühschwangerschaft. Dort trifft die fetoplazentare Einheit (FPE), deren antigene Struktur teilweise vom Vater stammt und somit dem mütterlichen Immunsystem fremd ist, auf maternale immunkompetente Zellen. Trotzdem überlebt sie dort im allgemeinen ohne Anzeichen einer Abstoßungsreaktion für etwa 9 Monate. Das Wachstum der FPE ist ein Vorgang, der sehr exakter Kontrolle bedarf. Einerseits muß ein genügend tiefes Einwachsen der Trophoblasten in die Spiralarterien möglich sein, um die wachsende FPE zu ernähren, andererseits soll ein zu tiefes invasives Wachstum verhindert werden. Zu geringe Invasion ist möglicherweise mitbeteiligt an der Entstehung von Gestosen und Aborten, wohingegen zu tiefe Invasion zur *Placenta accreta* bzw. *percreta* führen kann.

Neben direktem Zell-Zell-Kontakt sind viele verschiedene Stoffe wie Zytokine, Prostaglandine, Hormone und schwangerschaftsassoziierte Proteine an der Kontrolle der fetomaternalen Grenzzone und damit der Kommunikation zwischen Mutter und sich entwickelndem Fötus beteiligt. Zytokine sind Botenstoffe, die von Zellen wie Makrophagen, T-Zellen und natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) produziert werden und wichtig für die Koordination der Immunantwort sind.

Die Dezidua des ersten Trimenons enthält verschiedene lymphoide Zellen. Die häufigsten davon sind sogenannte „large granular lymphocytes“ (LGL), die erstmals 1954 von Hamperl

ZUSAMMENFASSUNG

Zytokine sind Stoffe, die für die Regulation der Immunantwort von großer Bedeutung sind und von allen immunkompetenten Zellen sezerniert werden können. Sie spielen eine wichtige Rolle an der „feto-maternalen Grenzzone“ für die Kommunikation zwischen Mutter und sich entwickelndem Fetus. Man nimmt an, daß bestimmte Zytokine eher förderlich für die Entwicklung der Schwangerschaft sind, wohingegen andere eher schädlich sind. Die Regulation der Zytokinsekretion in der Dezidua wird nach wie vor kaum verstanden. In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir, ob Chorionkarzinomzellen mit unterschiedlicher MHC Klasse I-Expression die Sekretion verschiedener Zytokine durch deziduale CD56⁺⁺ large granular lymphocytes (LGL) sowie LGL-freie Dezidua

(WASH) beeinflussen. CD56⁺⁺ LGL wurden mittels eines Magnetzellseparators von den restlichen dezidualen Zellen getrennt. Danach wurden die isolierten dezidualen Zellen mit MHC Klasse I-positiven JEG-3 oder MHC Klasse I-negativen JAR Chorionkarzinomzellen co-kultiviert. Die Zytokine im Überstand wurden mittels eines ELISA bestimmt. Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Wilcoxon-Tests. Wir fanden einen signifikanten Anstieg der IL-10-Sekretion in LGL/JEG-3 und einen signifikanten Anstieg der TNF- α -Produktion in LGL/JAR-Co-Kulturen im Vergleich zu isolierten LGL. In Co-Kulturen von sowohl JEG-3 als auch JAR mit WASH fanden wir einen signifikanten Anstieg der IL-10 und der TNF- α -Produktion und einen signifikanten Abfall der GM-CSF-Produktion. IFN- γ konnte nur in 3 von 11 Versuchsansätzen JAR/LGL nachgewiesen werden. IL-4 konnte in keinem Experiment nachgewiesen wer-

als „Körnchenzellen“ beschrieben wurden (ca. 80% der Gesamtleukozytenpopulation der Dezidua) [1]. Von ihren Oberflächenmarkern (CD3 negativ, CD16 negativ, CD56 positiv) ähneln sie den sogenannten natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) im peripheren Blut [2, 3]. Allerdings sind die meisten NK-Zellen im peripheren Blut CD16 positiv. Die genaue Aufgabe der uterinen LGL ist bisher nicht bekannt. Eine mögliche Rolle in der Frühschwangerschaft könnte die Kontrolle der Zytotrophoblastinvasion, die hauptsächlich in den ersten 18 Schwangerschaftswochen erfolgt, in das Plazentabett sein [4]. Dieser Aufgabe könnten sie als zytotoxische Zellen oder durch die Produktion spezifischer Zytokine nachkommen.

CD4-positive T-Helferzellen können sich in zwei verschiedene Subgruppen (Th1 und Th2) differenzieren, die sich durch das Muster der jeweils sezernierten Zytokine unterscheiden. T-Helferzellen, die Zytokine aus beiden Gruppen sezernieren, werden als Th0-Zellen bezeichnet. Verschiedene Zytokine sind schon auf ihre Bedeutung für den Erfolg einer Schwangerschaft untersucht worden. Von den in dieser Arbeit untersuchten Zytokinen zählen Tumornekrosefaktor α (TNF- α) und Interferon- γ (IFN- γ) zu den Th1-Zytokinen. Während TNF- α die Trophoblastenmotilität hemmen kann und somit möglicherweise für die Kontrolle der Trophoblasteninvasion von Bedeutung ist [5], ist IFN- γ dafür bekannt, daß es auf verschiedenen Zellen die Expression von Major Histocompatibility Complex (MHC) Klasse I- und MHC Klasse II-Molekülen verstärkt. Es konnte gezeigt werden, daß uterine LGL mRNA von TNF- α und IFN- γ produzieren können [6].

Interleukin-4 (IL-4) und Interleukin-10 (IL-10) werden zu den Th2-Zytokinen gerechnet. IL-4 kann die Wirkung von IFN- γ abschwächen und somit einen Th1-Th2-Shift bewirken. IL-10 hat vor allem immunsuppressive Eigenschaften. Man nimmt an, daß

IL-10 von besonderer Bedeutung für den Erhalt der Schwangerschaft ist [7]. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) wird ebenfalls als schwangerschaftsförderlich angesehen. Es konnte gezeigt werden, daß die Applikation von GM-CSF bei Mäusen mit hohem Risiko für Spontanaborte die Abortrate senkt [8]. Sowohl uterine Leukozyten als auch Trophoblastzellen können GM-CSF sezernieren [9].

Derzeit nimmt man an, daß Th1-Zytokine wie z. B. TNF- α und IFN- γ eher die plazentare Entwicklung hemmen, während Th2-Zytokine wie IL-4, IL-6 und IL-10 einen positiven Einfluß auf das Wachstum der Plazenta haben sollen. Die erfolgreiche Schwangerschaft als sogenanntes Th2-Phänomen wurde erstmals 1993 von Tom Wegmann als Hypothese formuliert [10]. Dieses Paradigma ist im Mausmodell gut etabliert, beim Menschen hingegen zunehmend umstritten [11, 12]. In der vorliegenden Arbeit wählen wir die humanen Chorionkarzinomzelllinien JEG-3 und JAR als ein etabliertes Modell für invasive Trophoblasten, da nach wie vor die Isolierung und Kultivierung invasiver Trophoblasten ein großes Problem darstellt. JEG-3 exprimieren an ihrer Oberfläche die MHC Klasse I-Antigene HLA-C und HLA-G, wohingegen JAR MHC Klasse I-negativ sind [13]. HLA-C ist ein klassisches MHC Klasse I-Molekül mit starkem Polymorphismus. Es konnte gezeigt werden, daß HLA-C mit einem killer inhibitory receptor (KIR) auf NK-Zellen reagieren kann und somit die Lyse der Zelle verhindern kann [14]. HLA-G stellt ein atypisches MHC Klasse I-Molekül dar, das sich durch begrenzten Polymorphismus auszeichnet. Außer im Thymus wird HLA-G hauptsächlich auf extravillösen Trophoblastzellen exprimiert, die in direktem Kontakt mit maternalen immunkompetenten Zellen, also hauptsächlich LGL, sind [15]. Die Rolle, die HLA-G für die Immuntoleranz der FPE spielt, ist immer noch unklar. Es gibt Hinweise dafür, daß

die Expression von HLA-G Trophoblasten vor NK-Zell-vermittelter Lyse schützen kann [16]. Außerdem konnte gezeigt werden, daß HLA-G-Expression auf Lymphomzelllinien die Zytokinproduktion von co-kultivierten Monozyten modulieren kann.

In dieser Arbeit wurde die Zytokinexpression von isolierten dezidualen CD-56⁺⁺ LGL-Zellen sowie von CD-56⁺⁺-freiem Deziduagewebe gemessen und mit der von Co-Kulturen dieser Zellen mit den Chorionkarzinomzelllinien JEG-3 bzw. JAR verglichen. Als Zytokine wurden aus der Th1-Gruppe TNF- α , IFN- γ und GM-CSF, aus der Th2-Gruppe IL-4 und IL-10 ausgewählt.

MATERIAL UND METHODEN

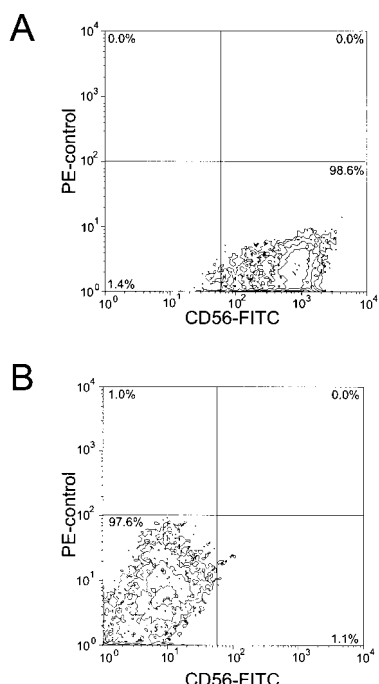
Deziduagewebsproben und Einzelzellisolation

Die Untersuchungen wurden von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Würzburg genehmigt.

Das deziduale Material (*Decidua basalis* und *parietalis*) wurde durch Saugkürrettage von 11 schwangeren Frauen mit sonographisch gesicherter, intakter, intrauteriner Schwangerschaft (7.–11. Woche) nach vorausgegangener Beratung gemäß Paragraph 19 des Schwangerschaftskonflikts-gesetzes gewonnen. Das Gewebe wurde in phosphate-buffered saline (PBS) für die nachfolgende Zellisolation aufbewahrt. Zuerst wurden die Gewebsproben von nichtdezidualem Gewebe gereinigt und zweimal in PBS gewaschen. Das Gewebe wurden dann in Fragmente von etwa 1 mm³ Größe zerteilt und 20 Minuten unter leichtem Rütteln bei 37°C mit 200 U/ml Hyaluronidase (Sigma, Deisenhofen, Deutschland), 1 mg/ml Kollagenase (Sigma), 0,2 mg/ml DNase (Sigma) und 1 mg/ml bovinem Serumalbumin (Sigma) inkubiert. Die gewonnene Zellsuspension wurde

dann durch ein steriles Edelstahlsieb (Netzgrößen 50 µm) gefiltert und anschließend mit PBS gewaschen. Mononukleäre Zellen wurden mittels Dichtegradientenzentrifugation abgetrennt. Zur weiteren Isolation von LGL wurden CD56⁺⁺-Zellen mit magnetbeladenen Anti-CD56-Antikörpern markiert und in einer Magnetzellseparatorsäule (Milteny, Bergisch Gladbach, Deutschland) aus dem Deziduazellgemisch isoliert. Die Reanalyse nach Isolation mit einem FACScan-Durchflußzytometriegerät (Becton Dickinson, Heidelberg, Deutschland) ergab eine Reinheit der CD56⁺⁺-Zellen von >95 % (Abb. 1A). Bei der von CD56⁺⁺-gereinigten Zellfraktion (WASH) waren in der FACS-Analyse < 2 % CD56⁺⁺-Zellen nachweisbar (Abb. 1B).

Abbildung 1: Durchflußzytometrische Analyse der Reinheit der isolierten dezidualen Zellen. (A) In der LGL-Fraktion sind mehr als 95 % der Zellen CD56-positiv. (B) Weniger als 5 % der Zellen der WASH-Fraktion sind CD56-positiv.



Co-Kulturexperimente und Messung der Zytokinkonzentrationen

JEG-3 und JAR-Zellen (American Type Culture Collection, Rockville, MD) wurden in AIMV-Medium (Gibco) kultiviert. Für Co-Kulturversuche wurden 10⁶ Zellen pro Well in 24 Wellplatten ausgesät und 6 Stunden inkubiert, um einen semikonfluenten Zellrasen zu erhalten. Danach wurden die Chorionkarzinomzelllinien mit 60 Gray bestrahlt. Diese wurden dann mit 5 × 10⁶ dezidualen Zellen überschichtet. Für jede Deziduaprobe wurden 6 Experimente durchgeführt. Die von CD56⁺⁺-Zellen gereinigten Deziduazellen (WASH) sowie die aufgereinigten CD56⁺⁺-Zellen wurden jeweils mit JEG-3 bzw. JAR in einem Gesamtvolumen von 1 ml Medium für 48 h bei 37 °C und 5 % CO₂ kultiviert. Als Kontrolle diente Medium alleine. Danach wurde der Zellüberstand zentrifugiert und bei -80 °C eingefroren. Die Konzentrationen von TNF-α, IFN-γ, GM-CSF und IL-10 wurden in jeder Probe zweimal mittels ELISA (Quantikine, R&D Systems, Wiesbaden, Deutschland) ermittelt.

Statistische Auswertung

Da die gemessenen Zytokinkonzentrationen innerhalb des Patientenkollektivs nicht normalverteilt waren (berechnet mit Shapiro-Wilkins-Test), wurde die Signifikanzanalyse mittels des zweiseitigen Wilcoxon-Test ($p < 0,05$) durchgeführt.

ERGEBNISSE

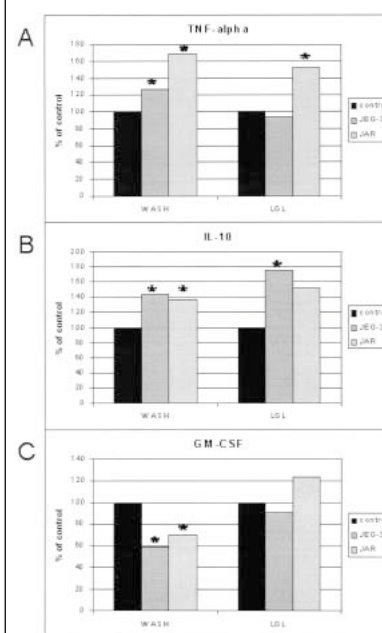
Die Ergebnisse der Versuche für die Zytokine TNF-α, IL-10 und GM-CSF sind in Abbildung 2 zusammengefaßt.

TNF-α konnte weder im Überstand von JEG-3- noch von JAR-Zellen nachgewiesen werden. Isolierte CD56⁺⁺ LGL produzierten im Median 70 pg/ml, WASH im Median 299 pg/ml TNF-α. Bei Co-Inkubation von WASH mit JEG-3 bzw. JAR ergab sich

eine signifikante Erhöhung der TNF-α-Produktion im Vergleich zu WASH alleine. Bei Co-Kultur von LGL mit JEG-3-Zellen konnte keine signifikante Änderung der TNF-α-Konzentration gegenüber LGL-Zellen alleine gemessen werden, allerdings produzierten Co-Kulturen von LGL/JAR signifikant ($p < 0,05$) mehr TNF-α als LGL alleine.

IFN-γ konnte lediglich in 3 Fällen bei Co-Inkubation von LGL/JAR-Zellen nachgewiesen werden (mittlere Konzentration 14 pg/ml). In allen anderen

Abbildung 2: Effekt der Chorionkarzinomzelllinien JEG-3 und JAR auf die Produktion der Zytokine TNF-α (A), IL-10 (B) und GM-CSF (C) durch deziduale LGL und WASH. Sterne zeigen statistische Signifikanz zwischen Kontrolle (LGL oder WASH) und Co-Kultur (LGL beziehungsweise WASH mit JEG-3 beziehungsweise JAR). Verglichen wird der prozentuale Anteil der Mediane der Zytokinproduktion der Co-Kulturen mit dem entsprechenden Median der Zytokinproduktion der isolierten dezidualen Zellen (entspricht 100 %).



Co- und Einzelkulturen konnte es nicht nachgewiesen werden.

Während IL-10 nicht im Medium von reinen JEG-3 oder JAR-Zellen nachgewiesen werden konnte, fanden sich im Überstand von WASH im Median 267 pg/ml und im Überstand von isolierten CD56⁺⁺ Zellen 44,5 pg/ml. Die Co-Kultur von WASH mit JEG-3 oder JAR-Zellen ergab eine signifikante Zunahme der IL-10-Konzentration. Die Co-Inkubation von LGL/JEG-3-Zellen ergab einen signifikanten Anstieg an IL-10 im Vergleich zu LGL alleine ($p < 0,05$).

GM-CSF fand sich nicht im Überstand von reinen JEG-3- oder JAR-Zellkulturen. WASH produzierten im Median 371 pg/ml und LGL im Median 256 pg/ml. JEG-3 und JAR reduzierten in Co-Kultur mit WASH signifikant die GM-CSF-Konzentration. Co-Kulturen von LGL mit JEG-3 oder JAR zeigten keine signifikante Änderung der GM-CSF-Produktion im Vergleich zu LGL alleine.

IL-4 konnte in keinem der Versuchsansätze nachgewiesen werden.

DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluß der Expression von MHC Klasse I-Antigenen auf Chorionkarzinomzelllinien, die als Modell für invasive fetale Trophoblasten dienen, auf die Zytokinproduktion isolierter dezidualer Zellen untersucht. Nach wie vor stellt die Isolation und Kultivierung von extravillösen, invasiven Trophoblastzellen ein ungelöstes Problem dar. Die Chorionkarzinomzelllinien JEG-3 (MHC Klasse I-positiv) und JAR (MHC Klasse I-negativ) sind trotz ihres unterschiedlichen Ursprungs ein gebräuchliches Modell für invasive Trophoblasten. In Co-Kulturen von JEG-3 und JAR-Chorionkarzinomzelllinien mit isolierten dezidualen LGL sowie LGL-freien Deziduazellen untersuchten wir die

Produktion der Zytokine TNF- α , IFN- γ , IL-4, IL-10 und GM-CSF. Wir fanden einen signifikanten Anstieg der IL-10 Produktion von LGL in Co-Kulturen mit JEG-3-Chorionkarzinomzellen und von TNF- α in Co-Kulturen mit JAR-Zellen. Im Gegensatz dazu erhöhten Co-Kulturen mit sowohl JEG-3 als auch JAR-Zellen signifikant die IL-10 und die TNF- α -Produktion von LGL-freien Deziduazellen. Bemerkenswerterweise wurde nur die GM-CSF-Produktion von LGL-freien Deziduazellen durch Co-Kulturen mit Chorionkarzinomzellen signifikant beeinflusst. Daß die in unserer Arbeit verwendeten Chorionkarzinomzelllinien auch einen Teil zur Zytokinproduktion in den Co-Kulturanalysen beitragen, kann nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden. Allerdings konnte im Zellüberstand der isolierten Chorionkarzinomzellen keines der untersuchten Zytokine nachgewiesen werden, außerdem wurden die Zellen vor den Co-Kulturexperimenten bestrahlt.

Es besteht immer noch Unklarheit, welche Rolle uterine LGL für die Immunregulation der Schwangerschaft spielen. Eine Möglichkeit ist, daß sie als natürliche Killerzellen gegen infiltrierende fetale Trophoblastzellen aktiv sind. Allerdings zeigten *in vitro*-Experimente, daß deziduale LGL wesentlich weniger zytotoxisch sind als LGL des peripheren Blutes. Nur nach IL-2-Stimulation können fetale Trophoblastzellen durch deziduale LGL lysiert werden [17]. Die Expression von HLA-G auf Trophoblastzellen ist ein mögliches Signal, um die Lyse durch deziduale LGL zu verhindern. Diese Hypothese wird dadurch unterstützt, daß alle NK-Zellen den „killer inhibitor receptor“ (KIR) KIR2DL4 exprimieren, der ein Rezeptor für HLA-G ist [18]. Allerdings haben neuere Studien gezeigt, daß sowohl JEG-3 als auch JAR-Chorionkarzinomzelllinien nicht durch Lymphozyten aus dem peripheren Blut lysiert werden können. Werden diese Lymphozyten mit IL-2 stimuliert, werden hingegen beide

Chorionkarzinomzelllinien lysiert [19]. Folglich könnte die Resistenz der Trophoblastzellen gegen NK-Zell-vermittelte Lyse zumindest zum Teil durch MHC Klasse I-unabhängige Mechanismen bedingt sein. Damit stellt sich die Frage, welche anderen Funktionen das Zusammenspiel der MHC Klasse I-Antigene auf Trophoblastzellen mit dezidualen LGL haben könnte. Abgesehen von ihrer Zytotoxizität sind deziduale LGL auch als Zytokinproduzenten bekannt [20]. Unsere Ergebnisse zeigen, daß die Zytokinfreisetzung dezidualer LGL durch die MHC Klasse I-Expression co-kultivierter CC-Zellen moduliert werden kann. Sie scheinen bevorzugt Th2-Zytokine freizusetzen, wenn sie in Kontakt mit MHC Klasse I-positiven Zellen sind, wohingegen sie bevorzugt Th1-Zytokine in Kontakt mit MHC Klasse I-negativen Zellen produzieren. Im Gegensatz dazu scheint die Zytokinproduktion der übrigen dezidualen Zellen unabhängig vom MHC Klasse I-Status der co-kultivierten Zellen reguliert zu sein. Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß in der Dezidua die Erkennung von MHC Klasse I-Oberflächenmolekülen und die entsprechende Modulation der Zytokinantwort wahrscheinlich vor allem von LGL übernommen wird. Ob dieses Phänomen durch HLA-G, HLA-E oder klassische MHC Klasse I-Moleküle vermittelt wird, muß durch weitere Untersuchungen geklärt werden.

Literatur:

1. Hamperl H. Über die endometrialen Granulozyten (endometriale Körnchenzellen). *Klin Wochenschr* 1954; 32: 665–8.
2. Starkey PM, Sargent IL, Redman CW. Cell populations in human early pregnancy decidua: characterisation and isolation of large granular lymphocytes by flow cytometry. *Immunology* 1988; 65: 129–34.
3. Ritson A, Bulmer JN. Endometrial granulocytes in human decidua react with a natural killer (NK) cell marker, NKH1. *Immunology* 1988; 62: 329–31.
4. King A, Loke YW. On the nature and

function of human uterine granular lymphocytes. *Immunol Today* 1991; 12: 432–5.

5. Todt JC, Yang Y, Lei J, Lauria MR, Sorokin Y, Cotton DB, Yeliani FD. Effects of tumor necrosis factor alpha on human trophoblast cell adhesion and motility. *Am J Reprod Immunol* 1996; 36: 56–71.

6. Jokhi PP, King A, Sharkey AM, Smith SK, Loke YW. Screening for cytokine messenger ribonucleic acids in purified human decidual lymphocyte populations by reverse-transcriptase polymerase chain reaction. *J Immunol* 1994; 153: 4427–35.

7. Chaouat G, Assal Meliani A, Martal J, Raghupathy R, Elliot J, Mosmann T, Wegmann TG. 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. *J Immunol* 1995; 154: 4261–8.

8. Clark DA, Chaouat G, Mogil R, Wegmann TG. Prevention of spontaneous abortion in DBA/2 mated mice by GM-CSF involves CD8+ T cell-dependent suppression of natural effector cell cytotoxicity against trophoblast target cells. *Cell Immunol* 1994; 154: 143–52.

9. Jokhi PP, King A, Loke YW. Production of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor by human trophoblast cells and by decidual large granular lymphocytes. *Hum Reprod* 1994; 9: 1660–9.

10. Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunol Today* 1993; 14: 353–6.

11. Vince GS, Johnson PM. Is there a Th2 bias in pregnancy? *J Reprod Immunol*

1996; 32: 101–4.

12. Kelso A. Th1 and Th2 subsets: Paradigms lost? *Immunol Today* 1995; 16: 374–9.

13. Rinke de Wit TF, Vloemans S, van den Elsen PJ, Haworth A, Stern PL. Differential expression of the HLA class I multigene family by human embryonal carcinoma and choriocarcinoma cell lines. *J Immunol* 1990; 144: 1080–7.

14. King A, Hiby SE, Gardner L, Joseph S, Bowen JM, Verma S, Burrows TD, Loke YW. Recognition of trophoblast HLA class I molecules by decidual NK cell receptors – a review. *Placenta* 2000; 21 (Suppl A): S81–5.

15. McMaster MT, Librach CL, Zhou Y, Lim KH, Janatpour MJ, DeMars R, Kovats S, Damsky C, Fisher SJ. Human placental HLA-G expression is restricted to differentiated cytotrophoblasts. *J Immunol* 1995; 154: 3771–8.

16. Pazmany L, Mandelboim O, Vales-Gomez M, Davis DM, Reyburn HT,

Strominger JL. Protection from natural killer cell-mediated lysis by HLA-G expression on target cells. *Science* 1996; 274: 792–5.

17. King A, Loke YW. Human trophoblast and JEG choriocarcinoma cells are sensitive to lysis by IL-2 stimulated decidual NK cells. *Cell Immunol* 1990; 129: 435–48.

18. Rajagopalan S, Long EO. A human histocompatibility leukocyte antigen (HLA)-G-specific receptor expressed on all natural killer cells. *J Exp Med* 1999; 189: 1093–9.

19. Avril T, Jarrousseau AC, Watier H, Boucraut J, Le Bouteiller P, Bardos P, Thibault G. Trophoblast cell line resistance to NK lysis mainly involves an HLA class I-independent mechanism. *J Immunol* 1999; 162: 5902–9.

20. Jokhi PP, King A, Loke YW. Cytokine production and cytokine receptor expression by cells of the human first trimester placental-uterine interface. *Cytokine* 1997; 9: 126–37.



Dr. med. Lorenz Rieger

Geboren 1970 in Tübingen. Medizinstudium von 1993 bis 1999 an der Universität Tübingen. 1999 Promotion zum Thema „Expression apoptoseregulierender Gene in humanen malignen Gliomen“ an der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen.

Von Dezember 1999 bis Mai 2001 Arzt im Praktikum an der Universitätsfrauenklinik Würzburg, seit Juni 2001 Assistenzarzt.

Korrespondenzadresse:

*Dr. Lorenz Rieger
Universitätsfrauenklinik Würzburg
Josef-Schneider-Str. 4,
D-97080 Würzburg, Deutschland
E-mail: lorenz.rieger@mail.uni-wuerzburg.de*

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](#)