

Immunologic aspects at the feto-maternal interface

정 인 배

연세대학교 원주의과대학 산부인과학교실

I. 서론

태아 유전체의 반은 부계로부터 유래되었으므로 모체의 자궁내 decidua에 대해 이질적 존재이다. 따라서 이 "semiallogenic graft"라 할 수 있는 태아가 모체로부터의 면역 거부반응으로부터 회피될 수 있는 기전에 관한 연구는 반세기를 지나왔지만 아직까지 규명되지 못하고 있다.

임신면역은 크게 두 가지면에서 다루어져야 하는데 1) 모체의 전신적 면역 반응과 2) 직접 태아와 자궁내 탈락막이 접해있는 태아모체간 계면(feto-maternal interface)에서의 국소적 면역 반응등이다. 임신시 모체의 전신적 면역 반응(endocrine)은 일반적으로 비임신시와 별 차이가 없다고 알려져 있다.¹⁾ 따라서 태아모체간 계면에서의 국소적 면역 반응(autocrine, paracrine)이 그 핵심이 될 수 있다.

태아모체간 계면은 1) placental arm 과 2) chorion laeve와 decidua가 만나는 paracrine arm 으로 이루어져 있는데 chorion laeve도 일종의 extravillous cytotrophoblast(EVCT)이므로 결국 trophoblast라는 extraembryonic tissue가 태아인 embryonic tissue를 바깥에서 감싸고 모체 decidua와 접촉하고 있으므로 이들 양자간의 면역반응 규명이 우선적 과제이다.

II. 착상 (Implantation)

Blastocyst를 덮고있는 trophoctoderm으로부터 trophoblast는 두 경로의 분화를 하는데 1) 후에 syncytiotrophoblast로 분화하여 태반의 대부분(2/3)을 차지하면서 maternal decidua 및 나선동맥 혈액과 직접 맞닿게 되는 villous trophoblasts 와 2) 나머지 1/3 의 태반을 차지하고 paracrine arm의 chorion laeve, cytotrophoblasts of the anchoring colum, invading cytotrophoblasts into the spiral arteriolar wall, interstitial cytotrophoblasts등이 되는 extravillous

cytotrophoblasts(EVCT)로 구분된다.

Blastocyst의 decidua내 정상적 착상 및 태반발달이 이루어지려면 태아모체간 계면에서 1)적당한 맥관형성(angiogenesis) 2) decidual stroma 나 자궁 나선동맥벽(spiral arteriolar wall)속으로의 적절한 trophoblast invasion이 일어나야 하는데 물론 cell migration에 관여되는 integrin switching이나 metalloproteinase 등의 역할도 중요하지만 모체로부터의 면역 거부반응을 피해야 함은 필수적이다. trophoblast invasion의 정도는 자궁근층 깊이까지 매우 깊게 일어나 자궁 나선동맥의 구조적 remodeling으로 peripheral resistance가 떨어짐으로서 모체혈액이 가능한 많이 태반에 공급되게 된다. 이러한 태반 형성이 불충분하였을 때 태아발육제한, 임신성 고혈압질환, 자연 유산 및 습관성 유산, 보조 생식술후 착상실패, 태아 사망등 각종 임신 합병증들의 병인론으로 작용하므로 태아모체간 계면에서의 면역학적 기전 규명은 매우 중요하다.²⁾ 흥미로운 역학적 보고³⁾에 의하면 불충분한 태반형성(작은 태반)으로 인한 태내 환경은 출생 후 성인기에 관상동맥 질환, 당뇨등의 발병과 연관된다하여 성인병의 시작이 자궁내에서부터 시작된다는 주장의 가능성을 더해주고 있다.

III. Immunologic aspects at the feto-maternal interface

태아모체간 계면에서의 면역학적 기전 이해에 대해, 과거에는 태아를 'semiallogenic graft'라고 생각하여 graft versus host reaction이라는 이식면역(transplantation immunology)의 관점에서 이해하려했으나 최근 동향은 이와는 다르게, 면역조절(immunomodulation)으로 설명하려하고 있다. 종래의 이식면역기전과 다른 특징들로는 1) 모체 decidua와 접하고 있는 trophoblast의 MHC (Major Histocompatibility Complex) Antigens표

현이 특이하게 다르고 2)invasion하는 trophoblast에 대한 decidua의 면역 반응이 foreign body에 대한 공격반응(immunodystrophism)보다는 국소적 면역억제 반응(immunosuppression)이나 오히려 trophoblasts의 성장, 증식을 도와주는 기전(immunotrophism)들이 모두 함께 작용하여 이루어지는 종합적 면역조정(immunomodulation)으로 여겨지며 3) graft versus host reaction에서 가장 중요한 cytotoxic T cell의 기능이 거의 없고 decidu내에서 trophoblast에 대한 주요 역할을 하는 immune competent cell은 NK cell로서 adaptive immunity보다는 innate immunity가 주된 기전으로 추측된다는 점들이다.

현재까지 태아모체간 계면에서 면역학적 기전의 밝혀진 내용들을 그 중요성의 정도순으로 기술하고자 한다.

1. Major Histocompatibility Complex(MHC) Antigens of trophoblasts

1) Trophoblast expression of Major Histocompatibility Complex Antigens

Major Histocompatibility Complex (MHC) Antigens(class I, II, III)의 다형성이 이식시 host로부터 면역 거부반응을 일으키게하는 주 원인인데 trophoblasts는 모두 class II의 표현이 없고 class I는 villous cytotrophoblasts (syncytiotrophoblasts)에서 표현되지 않고 EVCT에서만 표현된다. (Table1) 따라서 모체 decidua는 syncytiotrophoblasts를 non-self라고 인식하지 못하며 EVCT에서 표현되는 classical class I의 HLA-C, nonclassical class I의 HLA-E, HLA-G와 decidual NK cell과의 상호관계가 태아모체간 계면의 면역학적인 핵심이 된다.^{2),4),5),6)}

2) Functions of trophoblast HLA class I antigens

HLA-G가 EVCT에서만 특이하게 발현되며 monomorphic하므로 모체가 태아를 non-self라고 인식하지 못하는 주역할을 하는 것으로 알려져 왔으나⁷⁾ 아직까지 EVCT가 발현하는 HLA-C, E, G의 기능은 명확히 규명되지 않았는데 이들의 공통점들을 보면 T cell ligand로서 HLA-A, B 만큼 중요하지 않음을 예측할 수 있다.(Table 2) 따라서 HLA-C, E, G들과 결합하는 decidua내 immune competent cell은 T cell보다는 NK cell이 주된 역할을 한다고 믿어지고 있다.

HLA-C : HLA-A,B보다 less polymorphic하고 T cell recognition molecule로서 효능은 약하지만 polymorphic paternally-derived HLA-C molecule이 allo-recognition에 극히 중요하고 imprinting 되지 않는다.

HLA-E : endoplasmic reticulum(ER)내에서 다른 HLA class I의 signal peptides가 load되었을 때 세포표면에 발현되며 (HLA-C,G의 signal peptide가 HLA-E peptide-binding site에 효과적으로 잘 붙는다) minimal polymorphism을 갖고 있다.(Figure 1)

HLA-G : 다른 HLA class I Antigen들과 구조적으로 아주 유사하고 negligible polymorphism (monomorphic)을 갖고 있으며 imprinting되지 않고 specific CD8⁺ T cell function 장애를 유발한다.

3) Leukocytes in the uterine decidua

Decidual NK cell (CD56^{bright} CD16⁻: Large Granula Lymphocytes : LGL)은 implantation

	Class I MHC antigens	Class II MHC antigens
	present on most cells	expressed by far fewer cell types (including macrophages)
	recognized by T cell with CD8	recognized by T cell with CD4
	cytotoxic or suppressor T cells	T helper cell
syncytiotrophoblast	no expression	no expression
extravillous trophoblast	HLA-G, C, E	no expression

Table 1. Expression of MHC antigens from 2types of trophoblasts

site의 decidua basalis에 특히 많이 분포하며 peripheral blood NK cells(CD56^{dim} CD16⁺)과는 다르다. NK cell isolated from fetal liver의 phenotypic features와 많이 비슷하여 계통발생상 매우 이른시기부터(even before appearance of T cells) 존재하는 것으로 알려져 있고 태아모체간 계면에서 innate immune system의 주요 역할을 한다.

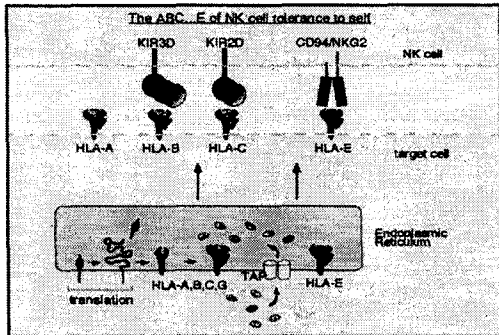


Figure 1. The ABC...E of NK cell tolerance to self.

4) NK cell receptors for HLA class I antigens

Decidual NK cell의 주된 effector function은 cytotoxicity 와 cytokine 생성으로서 receptors for MHC class I antigens에 의해 조절된다. 3 structurally distinct families의 receptor들이 있으며 이들은 subsets of NK cells에 중복(overlapping)되어 표현된다. 즉, 한 NK cell이 동시에 2개 혹은 그이상의 KIR and/or CD94/NKG2 and ILT를 갖게 된다.

HLA-C	KIR
HLA-E	CD94/NKG2
HLA-G	ILT4(+ILT2) KIR2DL4

Figure 2. Decidual NK cell recognition of trophoblast HLA class I molecules

KIR(killer cell Ig-like receptors) : 2 (KIR2D) or 3(KIR3D) Ig-like domains의 extracellular domains을 갖고 있고 KIR2D receptor 가 2 groups of HLA-C allotypes을 인식, 구별해낸다. Cytoplasmic domains의 종류에 따라 즉, KIR2DL : with long tails containing immunoreceptor tyrosine-based inhibition motifs (ITIM)과 KIR2DS : with short tails which associate with ITAM(immunoreceptor tyrosine-based activation motifs) containing DAP-12로서 inhibitory or activating forms이 결정된다. (Figure 2, 3)

CD94/NKG2 heterodimers : invariant CD94 와 small NKG2 family로 구성된 heterodimer로서 HLA-E에 대해 higher affinity를 갖고 있다. CD94/NKG2A 는 inhibitory signal을 전하여 lysis를 막고 CD94/NKG2C은 activating signal을 전달하며 transmembrane region의 charged residue에 (ITAM을 갖고있는) signalling molecule 인 DAP-12 가 associate 되어 신호전달을 한다.

HLA-C, E, G	HLA-A, B
Low surface expression	High surface expression
Few alleles	Many alleles
Polymorphism not concentrated at antigen-binding site	Polymorphism concentrated at antigen-binding site
Reactive T cells occasionally demonstrated to HLA-C but not to HLA-G	Reactive T cells readily demonstrable

Table 2. Characteristics of HLA-C, E, G compared with HLA-A, B

HLA-E와의 binding affinity를 좌우하는 인자로는 1) CD94/NKG2C 보다 CD94/NKG2A에 잘 붙고 2) sequence of the bound HLA-derived signal peptide에 따라 달라서 다른 class I derived peptide보다 HLA-G derived peptide를 HLA-E에 loading 했을 때 highest affinity가 있다.⁸⁾(Figure 2,4)

ILT(Ig-like transcripts) family : activating and inhibitory forms 의 Ig domains을 갖고 있고 KIR와는 다르게 monocytic lineage, B cells, NK, T cell subsets에 주로 많고 단지 ILT2, ILT4 두 종류가 HLA-G를 포함한 broad range of HLA class I molecules과 결합한다.(Figure 2)

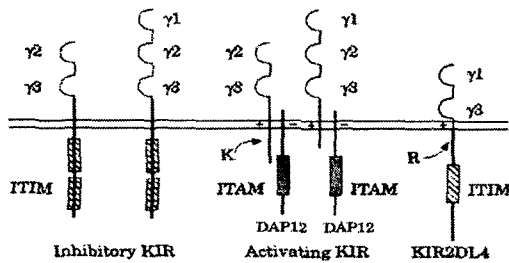


Figure 3. Structures of KIR

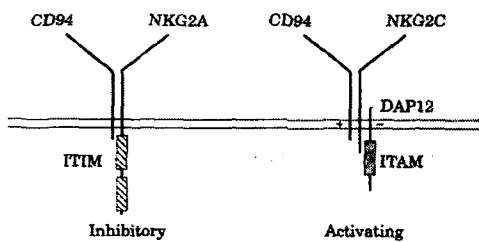


Figure 4. Structures of CD94/NKG2

5) Interaction of uterine NK cells with trophoblast HLA class I antigens

Allorecognition 능력이 있는 T cell과 NK cell 중 태아모체간 계면에서는 NK cell이 주된 기능을 한다고 여겨지고 있어⁹⁾ 결국 EVCT의 HLA-C, E, G 표현과 NK cell 표면의 이들에 대한 receptor와의 interaction에 의하여 적절한 invasion이 조절되고 spiral arteriole remodeling

을 통해 모체 혈액이 태아에게로 충분히 공급되게 한다는 것이다.

임신 8 - 10주에 peripheral blood NK cell의 5-20 % 에서만이 (2 HLA-C allotype과 결합하는) KIR2D가 표현되는데 반해 decidual NK cell에서는 50 -80 %에서나 표현됨은 peripheral blood NK cell 보다 decidual NK cell이 trophoblast의 HLA-C recognition에 더 관여함을 알 수 있다.¹⁰⁾ (이는 KIR2D에 specific한 mAb GL183 and EB6를 사용하여 알 수 있다)

Loke 등²⁾의 보고에 의하면 95% 이상의 decidual NK cell에서 HLA-E tetrameric complex와 결합을 하고 이는 CD94에 대한 monoclonal antibody(mAb)에 의해 저지되어 결국 HLA-E는 다른 HLA class I molecule 들의 표현정도를 예민하게 나타내주는 파수꾼역할 (sentinel molecule)을 한다고 하였다. 또한 HLA-G-derived leader sequence을 가지고 있는 HLA-E가 그 결합능이 강하다는 의미는 decidual NK cell이 HLA-G+ trophoblast을 예민하게 인식하고 반응한다는 뜻이다. HLA-G와 특이하게 결합하는 NK cell receptor는 다소 알기 어려운데 주로 ILT4와 결합하고 고농도의 ILT2에도 결합하는 것으로 알려져 있다.¹⁰⁾ 그러나 ILT4, ILT2 등은 HLA-G signal 뿐이 아닌 broad specificity를 갖고 있으므로 태아모체간 계면에서 HLA-G는 NK cell 보다는 decidual macrophage에 대한 관여가 더 클 수도 있다.²⁾ 최근에는 HLA-G가 KIR2DL4와 결합함이 발견되었는데 KIR2DL4는 다른 HLA class I molecule로 transfection된 cell은 killing하지만 HLA-G로 transfection된 target cell은 그 killing이 저지된다. KIR2DL4는 구조적으로 타 KIR과는 달리 1개의 ITIM을 가지고 있어 inhibitory, activating 기능을 다할 수 있는 "schizophrenic function"을 가지고 있는데 그 표현양식 또한 특이해서 다른 KIR들은 overlapping NK cell subset에서 표현되나 KIR2DL4는 초기임신시 decidual NK cell에서만 표현되고 blood NK cell에서는 발현되지 않는다. 추후 decidual basalis에서의 KIR2DL4과 HLA-G의 상호작용이 더욱 연구, 규명되어야 할 것이다.^{11),12),13)}

6) Functional Implications

a. Decidua 내 CD94/NKG2 표현이

up-regulation에 있으므로 HLA-E를 표현하는 세포들은 결합 후 그 killing이 저지되는데 이는 decidua내에 있는 정상세포를 살릴 수 있는 fail-safe mechanism으로 여겨지며 결국 HLA-E는 survival molecule로 작용하는 것이다.

b. 또다른 trophoblast의 survival 기전 : decidual NK cell은 HLA-E에 의해 HLA-G leader sequence가 presentation됨으로서 trophoblast의 HLA-G 표현을 감지할 수 있고 HLA-G는 monomorphic하여 killing되지 않는다. (즉, HLA-G는 임신이 되었다는 invariant 'fetal' signal인 것이다)

c. HLA-C와 결합하는 KIR의 기능이 inhibitory 와 activating 중 어느 기능이 dominant 한지는 아직 모르고 있다. 무엇보다도 HLA-C의 polymorphism이 가장 중요할텐데 모체의 KIR의 genotype 은 개개인 마다 다를 것이므로 각각의 초기 임신 예후는 모체 NK cell의 genotype과 태아에서 표현되는 paternal HLA-C allotype에 따라서 달라질 것이다.

d. Loke 등²⁾의 보고에서 HLA-class I molecules, HLA-G, CD94/NKG2, ILT2 and KIR에 대한 mAb(monoclonal Ab)들 존재하에 normal trophoblasts를 반응시켜 보았을 때 (cytotoxicity assay) trophoblast lysis가 전혀 일어나지 않아서 NK cell recognition of trophoblast 및 survival에 HLA-G를 비롯한 다른 HLA class I molecule이나 receptor들만의 역할이외에 다른 effector functions의 가능성을 제시하였다. Ashkar 등¹⁴⁾은 mice에서 NK cell이 생성하는 Interferon- γ 가 없을 때 태자모체간 계면에서 spiral artery 기형이 유발된다는 보고를 하였다. 1) viral infection시 cytotoxicity 보다는 NK cell cytokine에 의해 mediate된다는 점 2) mice를 이용한 NK cell-mediated allorecognition 실험에서 NK cell cytokine이 없는 경우 donor cell engraftment가 안되고 'rejection' 된다는 점 등을 미루어 볼 때 trophoblast HLA class I molecule 에 NK cell이 반응한 후 생성하는 cytokine들에 대한 연구에 그 초점이 맞춰져야 할 것이다.

2. The Th1/Th2 balance

착상이 시작될 때 decidua 내 Th1/Th2 balance 는 일시적인 Th1 bias인 상태가 되고 이는 주로

TNF- α 의 역할에 의하여 intrusion, invasion 등의 태반형성이 진행되면서 Th2-type cytokine bias로 shift된다. 이런 Th2-type cytokine들이 decidua 내 macrophage, NK cell들에 작용하여 모체 inflammatory and cytolytic activity를 조절하게 되는데 Th1-type cytokine들이 초기 임신에 해로운 영향을 끼쳐 습관성 유산등의 유발관련성은 이미 주지의 사실이다.

이미 잘 알려진 바와 같이 Th1 cell은 IL-2, IFN- γ , TNF- α 등을 분비하여 cytotoxic immune response 와 macrophage에 의한 inflammatory response를 일으키며 Th2 cell은 IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 등을 분비하여 humoral immune response와 allergic inflammatory response를 자극한다.¹⁵⁾ prevailing cytokine environment에 따라 즉, IL-12, IFN- γ 은 naive T cell(Th0)을 Th1 cell로, IL-4는 Th2 cell로 분화하게 한다. 임신시 pregnancy-associated hormones과 protein들에 의해 어떻게 Th2 shift가 생기는지 명확히 규명되지는 않았지만 1) progesterone, estradiol, PGE₂ 등이 Th2 shift를 유발하는 IL-4생성에 관여하고, 특히 PGE₂는 IL-12를 inhibit하고 T cell을 무력화시키며 macrophage로부터의 IL-10 생성을 증가시킴으로서 Th2 shift 에 직접 작용한다고 알려져 있고 2) gene PSG11이 encoding하는 pregnancy specific glycoprotein이 monocyte의 IL-10 생성을 증가시키며 3) placental protein 14 등이 T cell 증식 및 IL-2 생성을 억제한다고 알려져 있다.¹⁵⁾ 최근에는 Interleukin-18이 naive T cell(Th0)의 Th2 cell로 분화를 유도하며 innate immunity 와 Th1- and Th2-driven immune responses를 촉진하는 unique한 cytokine으로 보고¹⁸⁾ 된 바 있으나 임신시 태아 모체간 계면에서의 보다 많은 연구가 이루어져야 한다.

3. Lowered complement activity

Trophoblast의 표면에 표현되는 paternal antigen에 모체 antibody isotype이 결합하게 되면 complement cascade가 시작되어 공격하는 complement에 의해 세포막이 파괴될 수 있다. 그러나 이로부터 보호되는 기전은 두 가지로 1) membrane complement protein(MCP)가 complement의 antibody binding site을 block하거나 2) decay accelerating factor(DAF)가 complement destruction rate를 증가시킴으로

trophoblasts가 보호될 수 있다. ^{16,17)} (Figure 5)

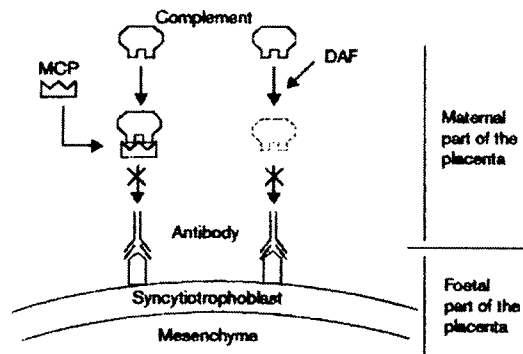


Figure 5. A potential role of complement-inhibitory mechanisms.

4. Indoleamine 2,3-dioxygenase(IDO)

IDO는 mice의 maternal immune cell에서 tryptophan을 파괴하여 immune cell을 inactivate 시킨다고 알려져 있다.

5. Hormones

Placental progesterone 은 태아모체간 계면에서 decidua LIF(Leukemia Inhibitory Factor) 생성을 증가시키고 Th1/Th2 balance를 Th2 shift에 관여한다고 알려져 있다.¹⁹⁾

6. CD95 and its ligand

Trophoblast가 생성하는 CD95 ligand가 decidua 내 T cell CD95에 결합하여 apoptosis를 일으킴으로서 보호될 수 있다.²⁰⁾

7. Annexin II

Trophoblast가 생성하는 Annexin II 가 모체 lymphoproliferation 과 IgG, IgM 분비 등을 억제 함으로서 placenta를 보호한다고 보고되었다.²¹⁾

8. Others

1) Hidden trophoblastic antigens : Fetal-antigen-specific blocking antibodies, fibrinoid material or sialomucin 등이 태아 항원들을 보호하고 있고 anti-idiotypic antibodies들은 태아 항원에 대한 모체 antibodies들을 block한다고 알려져 있다.²²⁾

2) decidua에서 발현되는 Leukemia inhibitory factor(LIF)와 trophoblast receptor간의 관계는 태

아모체간 계면에서 면역기전보다는 착상 자체에 더 관여하지만 Th1/Th2 balance에도 관여하는 것으로 여겨진다.

III. Conclusion

태아모체간 계면에서의 면역기전은 종래 이식 면역에서와는 다르게 T cell system이 아닌 NK cell allorecognition에 의한 기전(complement도 관여)이며 EVCT가 표현하는 HLA-C, E, G 와 그들의 NK cell receptor들과 상호 관계가 그 핵심이다. ligand 와 receptor들의 비정상적인 면(예를 들면 HLA-C의 allotype과 KIR genotype의 부조화등)이 문제가 되어 cytolysis가 되던지 아니면 결합 후 NK cell이 생성하는 cytokine이나 decidua 내 cytokine network 들의 역할에 따라 lysis or survival이 결정될 것이다. 그러나 NK cell cytokine 등을 비롯한 여기에 관여되는 무수한 기전들의 종합적인 면역조정결과가 해당 임신의 예후를 결정하게 될 것이며 각 기전에 대한 연구들, 특히 EVCT의 HLA antigens과 receptor 들의 조절기전, cytokine, complement들에 관해 더욱 많은 진척이 이루어져할 것이다.

VI. References

- Thellin O, Coumans B, Zorzi W, Igout A, Heinen E. Tolerance to the foeto-placental 'graft': ten ways to support a child for nine months. *Curr Opin Immunol* 2000;12(6):731-7
- Loke YW, King A. Immunology of implantation. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000;14(5):827-37
- Barker DJB, Mothers, Babies, and Disease in Later Life. London: BMJ Publishing Group, 1994
- King A, Boocock C, Sharkey AM, Gardner L, Beretta A, Siccardi AG, Loke YW. Evidence for the expression of HLAA-C class I mRNA and protein by human first trimester trophoblast. *J Immunol.* 1996 ;15:156(6):2068-76.
- Kovats S, Main EK, Librach C, Stubblebine M, Fisher SJ, DeMars R. A class I antigen, HLA-G, expressed in human trophoblasts. *Science.* 1990 ;13:248(4952):220-3.

- Ellis SA, Palmer MS, McMichael AJ. Human trophoblast and the choriocarcinoma cell line BeWo express a truncated HLA Class I molecule. *J Immunol.* 1990;15:144(2):731-735.
- Hiby SE, King A, Sharkey A, Loke YW. Molecular studies of trophoblast HLA-G: polymorphism, isoforms, imprinting and expression in preimplantation embryo. *Tissue Antigens.* 1999;53(1):1-13.
- Vales-Gomez M, Reyburn HT, Erskine RA, Lopez-Botet M, Strominger JL. Kinetics and peptide dependency of the binding of the inhibitory NK receptor CD94/NKG2-A and the activating receptor CD94/NKG2-C to HLA-E. *EMBO J.* 1999;2;18(15):4250-60.
- King A, Loke YW. On the nature and function of human uterine granular lymphocytes. *Immunol Today.* 1991 Dec;12(12):432-5.
- Verma S, King A, Loke YW. Expression of killer cell inhibitory receptors on human uterine natural killer cells. *Eur J Immunol.* 1997;27(4):979-83.
- Lanier LL. Natural killer cells fertile with receptors for HLA-G? *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;11;96(10):5343-5
- Rajagopalan S, Long EO. A human histocompatibility leukocyte antigen (HLA)-G-specific receptor expressed on all natural killer cells. *J Exp Med.* 1999;5;189(7):1093-100.
- Ponte M, Cantoni C, Biassoni R, Tradori-Cappai A, et al. Inhibitory receptors sensing HLA-G1 molecules in pregnancy: decidua-associated natural killer cells express LIR-1 and CD94/NKG2A and acquire p49, an HLA-G1-specific receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999 :11;96(10):5674-9.
- Ashkar AA, Croy BA. Functions of uterine natural killer cells are mediated by interferon gamma production during murine pregnancy. *Semin Immunol* 2001;13(4): 235-41
- Dealtry GB, O'Farrell MK, Fernandez N. The Th2 cytokine environment of the placenta. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;123(2):107-19
- Johnson PM, Risk JM, Mwenda JM: Human trophoblast expression of retroviral like activity and CD46 (membrane cofactor protein, Hu Ly-m5 and H316 TLX antigen). In *Reproductive Immunology.* Edited by Mettler L, Billington WD. Amsterdam: Elsevier Science; 1990:125-131.
- Holmes CH, Simpson KL, Wainwright SD, Tate CG et al. Preferential expression of the complement regulatory protein decay accelerating factor at the fetomaternal interface during human pregnancy. *J Immunol* 1990 : 144 ; 3099-3105
- Nakanishi K, Yoshimoto T, Tsutsui H, Okamura H. Interleukin-18 is a unique cytokine that stimulates both Th1 and Th2 responses depending on its cytokine milieu. *Cytokine Growth Factor Rev* 2001;12(1):53-72
- Piccinni MP, Giudizi MG, Biagiotti R et al. Progesterone favours the development of human T helper cells producing Th2-type cytokines and promotes both IL-4 production and membrane CD30 expression in established Th1 cell clones. *J Immunol* 1995;155;128-133.
- Jerzak M, Kasprzycka M, Wierbicki P, Kotarski J, Gorski A. Apoptosis of T cells in the first trimester human decidua. *Am J Reprod Immunol* 1998;40; 130-135.
- Aarli A and Matre R. Suppression of immunoglobulin secretion by soluble annexin II. *Scand J Immunol* 1998;48; 522-526
- Bonagura VR, Ma A, McDowell J, et al. Anti-clonotypic autoantibodies in pregnancy. *Cell Immunol* 1987;108; 356-365.