

نقش و عملکرد سلول‌های T تنظیمی (Tregs) در بارداری و پره‌اکلامپسی: مرور روایتی

ویدا هاشمی^۱، آرزو حسینی^{۲*}

تاریخ دریافت ۱۴۰۳/۰۳/۰۶ تاریخ پذیرش ۱۴۰۳/۰۵/۰۱

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: پره‌اکلامپسی (PE)، یک سندرم خاص بارداری است که به‌عنوان یک عامل خطر اصلی برای زایمان زودرس شناخته می‌شود. پره‌اکلامپسی (PE) با فشارخون بالا، پروتئینوری قابل‌توجه و پاسخ التهابی سیستمیک بیش‌ازحد مادر مشخص می‌شود. هدف از این مطالعه بررسی نقش و عملکرد سلول‌های T تنظیمی Tregs در بارداری و پره‌اکلامپسی بود.

مواد و روش کار: این مطالعه یک مرور روایی است که از پایگاه اطلاعات PubMed-Medline و Embase برای جستجو در نقش سلول‌های T تنظیمی (Tregs) در بارداری و پره‌اکلامپسی استفاده کرد. داده‌ها از جستجو و استخراج مقاله‌ها به دست آمد.

یافته‌ها: نتایج مطالعات مختلف نشان داد که آنتی‌ژن‌های پدري و هورمون‌های جنسی زنانه مسئول افزایش تعداد سلول‌های Tregs در طول بارداری می‌باشند. گسترش سلول‌های Tregs و تنظیم سیستم ایمنی برای تحمل مادر نسبت به جنین ضروری است، در واقع تعداد و عملکرد سلول‌های Tregs نقش مهمی در بارداری دارند، به عبارتی کاهش تعداد و عملکرد این سلول‌ها در بارداری‌های ناموفق نظیر در پره‌اکلامپسی مشاهده می‌گردد.

بحث و نتیجه‌گیری: سلول‌های T تنظیمی نقش حیاتی در حفظ تحمل ایمنی نسبت به جنین در طول بارداری دارند. کاهش تعداد یا عملکرد این سلول‌ها می‌تواند منجر به عوارض بارداری از جمله پره‌اکلامپسی شود. متخصصان سلامت باید به اهمیت تعادل ایمنی در بارداری توجه داشته باشند و در ارزیابی خطر پره‌اکلامپسی، عوامل مرتبط با سیستم ایمنی را نیز در نظر بگیرند. همچنین، درک بهتر نقش سلول‌های Tregs می‌تواند به توسعه روش‌های جدید تشخیصی و درمانی برای پره‌اکلامپسی کمک کند.

کلیدواژه‌ها: بارداری، پره‌اکلامپسی، سلول‌های T تنظیمی

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و پنجم، شماره سوم، ص ۲۳۱-۲۱۸، خرداد ۱۴۰۳

آدرس مکاتبه: مرکز تحقیقات سالیید تومور، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران، تلفن: ۰۴۴۳۲۷۵۲۳۷۲

Email: hosseiniare@yahoo.com

مقدمه

سیستم ایمنی سلولی در بیماری‌زایی PE نقش به‌سزایی را دارد (۳). نتایج مطالعات مختلف نشان می‌دهد التهاب و فعالیت بیش‌ازحد سیستم ایمنی مادر سهم مهمی در پره‌اکلامپسی دارد (۴). چندین مکانیسم تحمل برای پذیرش جنین به‌عنوان بافت نیمه آلوگرافت توسط سیستم ایمنی مادر وجود دارد (۵). اخیراً نشان داده شده است که سلول‌های Tregs در چرخه قاعدگی دچار یکسری تغییراتی می‌شود که می‌تواند نقش تنظیمی در زنان ایفا نمایند (۶). در واقع تعداد سلول‌های Tregs در بارداری‌های نرمال افزایش می‌یابد درحالی‌که تعداد این سلول‌ها در PE کاهش می‌یابد. سلول‌های Tregs نقش خیلی مهمی در تنظیم پاسخ‌های ایمنی و پیشگیری از ابتلا به بیماری‌های اتوایمیون دارند (۷، ۸).

پره‌اکلامپسی (PE) شایع‌ترین اختلال فشارخون بالا در بارداری است که تقریباً ۳ تا ۱۰ درصد از زنان باردار را تحت تأثیر قرار می‌دهد. پره‌اکلامپسی یک اختلال چند سیستمی با فشارخون بالا، پروتئینوری، به همراه چندین اختلال دیگر مانند اختلال در عملکرد کلیه، کبد، جفت و عوارض عصبی-خونی، بعد از هفته ۲۰ بارداری در نظر گرفته می‌شود که عوارض و آسیب‌های مرتبط با آن به‌عنوان علت اصلی مرگ‌ومیر مادر و جنین شناخته می‌شود PE به‌عنوان یکی از عوامل زایمان زودرس (۱۵-۲۰ درصد) و محدودیت رشد جنین (۱۲-۲۵ درصد) و مرگ پیش از تولد محسوب می‌گردد (۱)، (۲). تغییرات در سیستم ایمنی ذاتی و آداپتیو به‌ویژه فعال شدن

^۱ گروه علوم آزمایشگاهی و بیوتکنولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مراغه، مراغه، ایران

^۲ مرکز تحقیقات سالیید تومور، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران (نویسنده مسئول)

۳. آیا امکان استفاده از سلول‌های Tregs به‌عنوان یک بیومارکر برای تشخیص زود هنگام پره‌اکلامپسی وجود دارد؟

۴. چه رویکردهای درمانی بالقوه‌ای برای تقویت عملکرد سلول‌های Tregs در پیشگیری یا درمان پره‌اکلامپسی می‌توان در نظر گرفت؟

درک عمیق‌تر از این موضوعات می‌تواند به توسعه استراتژی‌های جدید برای پیشگیری و درمان پره‌اکلامپسی کمک کند و در نهایت به بهبود سلامت مادر و جنین منجر شود. بنابراین، هدف از این مرور روایتی، بررسی جامع نقش و عملکرد سلول‌های Tregs در بارداری نرمال و پره‌اکلامپسی، با تمرکز ویژه بر مکانیسم‌های مولکولی و سلولی درگیر، و همچنین بررسی پتانسیل استفاده از این سلول‌ها در تشخیص و درمان پره‌اکلامپسی است.

روش کار

این مطالعه مروری روایتی باهدف بررسی جامع نقش و عملکرد سلول‌های Tregs در بارداری نرمال و پره‌اکلامپسی انجام شد. استراتژی جستجوی مقالات به شرح زیر بود:

مقالات منتشرشده از ژانویه ۲۰۰۰ تا دسامبر ۲۰۲۳ مورد بررسی قرار گرفتند. جستجوی جامع در پایگاه‌های داده PubMed، MEDLINE (via Ovid) و Embase انجام شد.

کلیدواژه‌ها: جستجو با استفاده از ترکیبی از کلیدواژه‌های زیر انجام شد، "Regulatory T cells"، "Tregs"، "Pregnancy"، "Preeclampsia"، "PE"، "Immune system in pregnancy"، "Tregs in PE"، "Foxp3"، "Immune tolerance"، "Maternal-fetal interface"

معیارهای ورود:

۱. مقالات اصیل پژوهشی و مروری
۲. مطالعات انجام شده بر روی انسان و مدل‌های حیوانی مرتبط
۳. مقالات به زبان انگلیسی
۴. مطالعات با متن کامل در دسترس
۵. مطالعات مرتبط با نقش Tregs در بارداری نرمال و پره‌اکلامپسی
۶. کارآزمایی‌های بالینی، مطالعات کهورت، مطالعات مورد-شاهدی و مطالعات مقطعی

معیارهای خروج:

۱. مقالات غیر انگلیسی
۲. گزارش‌های موردی و نامه به سردبیر

در دهه ۱۹۷۰ گرشون و کوندو و همکارانش لنفوسیت‌های مشتق از تیموس را شناسایی کردند که فعال‌سازی سلول‌های T ناشی از آنتی‌ژن را مهار می‌کردند. آن‌ها این جمعیت را سلول‌های سرکوبگر نام‌گذاری کردند. تقریباً بیست سال بعد، ساکاگوچی و همکارانش اولین فنوتیپ این سلول‌ها را به‌عنوان سلول‌های T⁺CD4⁺CD25⁺ نام‌گذاری کرد. سلول‌های Tregs به‌شدت به بیان فاکتور رونویسی Foxp3 وابسته می‌باشند، این فاکتور رونویسی برای گسترش و عملکرد این سلول‌ها ضروری است (۹). شواهد موجود نشان می‌دهد که سلول‌های Tregs می‌تواند اکثر سلول‌های ایمنی از جمله سلول‌های TCD4⁺ و TCD8⁺، سلول‌های B، سلول‌های کشنده طبیعی (NK)، سلول‌های کشنده طبیعی (NKT) و T (APCs) مانند سلول‌های دندریتیک (DCs)، مونوسیت‌ها و ماکروفاژها را سرکوب نمایند (۱۰). سلول‌های Tregs در اندام‌های لنفاوی ثانویه، خون محیطی، اندام‌های غیرلنفوئیدی، در پوست، ریه، دستگاه گوارش و کبد حضور دارند (۱۱، ۱۲).

سلول‌های Tregs با مکانیسم‌های مختلفی از جمله ترشح سیتوکین‌های ضدالتهابی، پاسخ‌های ایمنی را مهار می‌کنند. علاوه بر این، سلول‌های Tregs سطوح بالایی از گیرنده اینترلوکین-۲ (IL-2R) را بیان می‌کنند و IL-2 که یک فاکتور رشد برای سلول‌های T اجرایی است، در محیط اطراف سلول‌های اجرایی وجود دارد. سلول‌های Tregs توانایی کشتن سلول‌های T اجرایی را دارند؛ این کار را مستقیماً از طریق مسیر FasL-Fas و همچنین از طریق سمیت سلولی با واسطه گرآنزیم/پرفورین، اعمال می‌نمایند. علاوه بر این، سلول‌های Tregs می‌توانند با القای DC های تحمل‌زا، پاسخ‌های ایمنی را سرکوب نمایند (۱۳).

باوجود پیشرفت‌های قابل توجه در درک نقش سلول‌های Tregs در بارداری و پره‌اکلامپسی، هنوز شکاف‌های مهمی در دانش ما وجود دارد. به‌طور خاص، مکانیسم‌های دقیق عملکرد سلول‌های Tregs در حفظ تعادل ایمنی در طول بارداری و چگونگی اختلال در این مکانیسم‌ها در پره‌اکلامپسی به‌طور کامل شناخته نشده است. علاوه بر این، پتانسیل استفاده از سلول‌های Tregs به‌عنوان یک هدف درمانی برای پیشگیری یا درمان پره‌اکلامپسی هنوز به‌خوبی مورد بررسی قرار نگرفته است. این مطالعه مروری باهدف پاسخ به سؤالات کلیدی زیر انجام شده است:

۱. نقش دقیق سلول‌های Tregs در حفظ تعادل ایمنی در طول بارداری طبیعی چیست؟
۲. چگونه اختلال در عملکرد سلول‌های Tregs می‌تواند به پره‌اکلامپسی منجر شود؟

سلول‌های T تنظیم‌کننده $CD25^+ CD4^+$ برای حفظ تحمل و هموستاز ایمنی و همچنین پیشگیری از پاسخ‌های غیرمستقیم به میکروپها یا آزرژن‌ها حیاتی مهم می‌باشند. $CD25$ (گیرنده زنجیره آلفای اینترلوکین ۲) به‌عنوان یک نشانگر فنوتیپی سلول‌های $CD4^+$ T در موش شناخته می‌شود. $FOXP3$ به‌عنوان یک فاکتور رونویسی مهم برای توسعه و عملکرد مناسب سلول‌های Tregs در موش و انسان شناسایی شده است (۳). در یک بیماری تحت عنوان پلی اندوکرینوپاتی اتروپاتی، یک سندرم وابسته به X ($IPEX^5$) است، از طریق یک جهش جدید در ژن $FOXP3^6$ ایجاد می‌شود و باعث اختلال در تنظیم سیستم ایمنی می‌گردد. علیرغم نقش اساسی $FOXP3$ در سلول‌های Tregs، $FOXP3$ تنها فاکتور رونویسی در تمایز این سلول‌ها نیست (۴، ۵). سایر فاکتورهای رونویسی دیگر که در القا تمایز این سلول‌ها نقش دارند عبارت‌اند از Eos ، $Irf4$ ، $GATA-1$ ، $Lef1$ و $satb1$ در تمایز سلول‌های Tregs با فاکتورهای رونویسی $FOXP3$ همکاری می‌نمایند (۶). این فاکتورها چندین ویژگی قوی نظیر سوئیچ، تنظیم بیان ژن‌های اختصاصی و غیراختصاصی به‌صورت مثبت و منفی و همچنین مسئول نگهداری $FOXP3$ در سلول‌های Tregs می‌باشند (۷).

سلول‌های Tregs به‌طور کلی به دو گروه طبقه‌بندی می‌شوند: ۱- سلول‌های Tregs طبیعی یا Tregs مشتق از تیموس (nTregs یا iTregs) و ۲- سلول‌های Tregs القایی (iTregs) یا سلول‌های Tregs محیطی (pTregs) (جدول ۱) (۸). سلول‌های nTregs در تیموس نتیجه اتصال قوی بین گیرنده سلول T با گیرنده سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن تولید و تمایز می‌یابند (۸). با فعال شدن سلول‌های $CD4^+ CD25^+$ بیان چندین $CD7$ مارکر دیگر نظیر آنتی‌ژن-۴ لنفوسیت T سیتوتوکسیک ($CTLA-4$)، گلوکوکورتیکوئید ژن مربوط به خانواده گیرنده فاکتور نکروز تومور ($GITR^8$) و ژن ۳ فعال‌کننده لنفوسیت ($LAG-3$) افزایش می‌یابد (۹). بنابراین، بیان $CD25$ ، $CTLA-4^9$ و $LAG-3^{10}$ برای تشخیص nTregs از سایر سلول‌ها استفاده می‌شود. مولکول $GITR$ ($CD357$ ، $TNFRSF18$) یک کمک گیرنده تعدیل‌کننده سیستم ایمنی است که بر روی زیرمجموعه‌های مختلف سلول‌های ایمنی، به‌ویژه با بیان بالا در سلول‌های T تنظیمی بروز می‌یابد. $CD28$ ، $CD40$ و $IL-2$ برای توسعه و بقای nTregs حیاتی هستند (۱۰)، (۱۱). در انسان و موش‌های نرمال جمعیت سلول‌های nTregs

۳. مطالعات با کیفیت متدولوژیک پایین (بر اساس ارزیابی با ابزارهای مناسب مانند PRISMA یا STROBE)
۴. مطالعات تکراری یا با همپوشانی قابل توجه در داده‌ها
۵. مطالعات غیر مرتبط با موضوع اصلی (نقش Tregs در بارداری و پره‌اکلامپسی)

فرآیند انتخاب مطالعات:

۱. غربالگری اولیه بر اساس عنوان و چکیده مقالات
۲. بررسی متن کامل مقالات باقی‌مانده برای ارزیابی واجد شرایط بودن
۳. استخراج داده‌ها از مقالات نهایی انتخاب‌شده
کیفیت مطالعات انتخاب‌شده با استفاده از ابزارهای مناسب مانند PRISMA برای مطالعات مروری سیستماتیک و متآنالیز، و STROBE برای مطالعات مشاهده‌ای ارزیابی شد. داده‌های مربوط به نقش و عملکرد سلول‌های Tregs در بارداری نرمال و پره‌اکلامپسی، مکانیسم‌های مولکولی و سلولی درگیر، و پتانسیل استفاده از این سلول‌ها در تشخیص و درمان پره‌اکلامپسی از مقالات استخراج شد. سپس، این داده‌ها به‌صورت روایتی و با تمرکز بر پاسخ به سؤالات کلیدی مطرح‌شده در مقدمه، سنتز و ارائه شدند.

مرور ادبیات

۱- انواع سلول‌های Tregs تنظیمی

سلول‌های Tregs طبیعی ($nTregs^1$) در تیموس بعد از شناسایی آنتی‌ژن با میل پیوندی بالا تکامل پیدا می‌کنند در حالی که سلول‌های Tregs القایی ($iTregs^2$) در محیط در مواجهه سلول‌های T معمولی با آنتی‌ژن‌های محیطی القا می‌شوند (۱). این سلول‌ها یعنی Tregs طبیعی ($nTregs$) و سلول‌های Tregs القایی ($iTregs$) توانایی مهار پاسخ سیستم ایمنی و بیماری‌های اتوایمیون را از طریق چندین مکانیسم شامل مهار پاسخ‌های سلول‌های اجرایی $Th1$ ، $Th2$ و $Th17$ و دندریتیک سل‌های التهابی دارند (۱).

۲- انواع مختلف سلول‌های T کمک‌کننده $CD4^+$

سلول‌های T کمک‌کننده (Th^3) شامل $Th1$ ، $Th2$ ، $Th9$ ، $Th17$ ، $Th22$ ، Tfh^4 ، $Tr1$ و Tregs است (۲).

۳- سلول‌های $CD4^+ CD25^+$ Tregs القاکننده تولرانس

⁶ Forkhead box P3 protein.

⁷ Cluster of differentiation

⁸ Glucocorticoid-Induced TNFR-Related

⁹ Cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4

¹⁰ Lymphocyte-activation gene 3

¹ Natural regulatory T cells

² Induced regulatory T cells

³ T helper cells

⁴ T follicular helper cells

⁵ Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked

مشخصی ندارند و با تولید سطوح بالای IL-10 و TGF- β شناخته می‌شوند (۱۸-۲۰). همچنین سلول‌های Th3 هیچ مارکر سطحی مشخصی ندارند سطوح بالایی از TGF- β ترشح می‌نمایند، این سلول‌ها به تولید آنتی‌بادی IgA کمک می‌نمایند که اثرات بازدارنده بر فعالیت سلول‌های Th1 و سایر سلول‌های ایمنی دارند. سلول‌های ترشح‌کننده TGF- β از سلول‌های TCD4⁺ بکر در دوز پایین آنتی‌ژن‌ها یا از طریق مسیر خوراکی تولید می‌گردد و برای ایجاد تحمل خوراکی مهم می‌باشند (۲۱). اخیراً سلول‌های Tregs با مارکرها CD45RA⁺FOXP3^{low} تحت عنوان سلول‌های Tregs در حال استراحت (rTregs) و سلول‌هایی با مارکرها CD45RA⁺FOXP3^{high} تحت عنوان سلول‌های Tregs فعال شده (aTregs) تقسیم‌بندی می‌شوند. سلول‌های rTregs همانند سلول‌های aTregs قادر به سرکوب پاسخ ایمنی است (۲۲)، در موش و انسان‌ها، سلول‌های T تنظیمی در طی حاملگی گسترش می‌یابند و برای القا و حفظ تحمل آلوگرافت جنین در مادر ضروری می‌باشند. آلو آنتی‌ژن‌های جنینی توسط ژن‌های پلی مورفیسم به ارث رسیده از پدر کم می‌گردد. نتایج مطالعات اخیر نشان داده است که سلول‌های T قادر به تشخیص ژن‌های پدری توسط آلوگرافت جنینی بیان می‌شود، می‌باشند، اما عوامل متعددی در جنین شناسایی شده است که به جنین در فرار از پاسخ‌های سیستم ایمنی مادر کمک می‌نمایند (۲۴-۲۶). پلاسما سمینال که حاوی چندین مولکول سرکوبگر ایمنی مانند TGF- β ، IL-10 و پروستاگلاندین E2 است، که مسئول گسترش و القای سلول‌های Treg⁺CD4⁺CD25⁺ است، این سلول‌ها قادر به سرکوب پاسخ‌های ایمنی مادر می‌باشند. این کنترل بازدارنده سیستم ایمنی مادر توسط سلول‌های Tregs منجر به نتیجه مطلوب بارداری می‌گردد (۲۷). گسترش ناکافی سلول‌های Tregs در برابر آنتی‌ژن‌های پدری می‌تواند منجر به برخی از اختلالات بارداری مانند PE گردد. در بیماران پره‌اکلامپسی تعداد سلول‌های Tregs در خون محیطی و در دسیدوا کاهش می‌یابد (۲۸).

CD25⁺CD4⁺ شامل ۵ تا ۱۰ درصد از سلول‌های TCD4⁺ محیطی است (۱۲). مکانیسم مهار دقت سلول‌های nTregs هنوز به صورت کامل مشخص نشده است. احتمالاً این سلول‌ها از طریق تماس مستقیم با سلول‌ها فعالیت مهار خود را انجام می‌دهند. در یک مدل وابسته به تماس سلولی فعالیت مهار سلول‌های Tregs از طریق اتصال مستقیم بین Tregs و سلول‌های دندریتیک القا گردید. اتصال لیگاند‌های CD80/CD86 روی سطح سلول‌های دندریتیک با لیگاند CTLA4 روی سطح سلول‌های Tregs باعث ترشح ایندول آمین ۲ و ۳ دی اکسیژناز (IDO⁺) از طریق سلول‌های دندریتیک می‌شود که باعث مهار فعالیت لنفوسیت T اجرایی می‌شود (۱۳). همچنین بیان نوروفیلین ۱ روی لنفوسیت‌های تنظیمی باعث تقویت ارتباط این سلول‌ها با سلول‌های دندریتیک می‌شود و متقابلاً اتصال سلول‌های دندریتیک را با سلول اجرایی محدود می‌نماید (۱۴). از طرفی بیان گالکتین ۱ و گرآنزیم سرین پروتئاز روی سلول‌های Tregs باعث القا آپوپتوز در لنفوسیت‌های اجرایی می‌شود (۱۵). در ضمن بیان CD39 و CD73 روی سطح سلول‌های Tregs باعث مهار فعالیت لنفوسیت‌های اجرایی از طریق شکستن ATP و ADP به cAMP می‌گردد و بدین طریق تکثیر و تمایز و تولید انواع سایتوکاین‌ها توسط Th1, Th2 مهار می‌شود (۱۶).

سلول‌های Tregs القایی از سلول‌های TCD4⁺CD25⁻ تحت شرایط تحریکی خاصی می‌تواند تولید شوند. تعداد زیادی از فاکتورهای محیطی مانند IL-10, TGF- β ، ویتامین D3، مهار مسیر اتصال CD40/CD40L و جمعیت‌های سلول‌های دندریتیک نابالغ می‌تواند منجر به القای سلول‌های iTregs گردد (۱۷). سلول‌های iTregs را می‌توان به دودسته مهم تقسیم کرد ۱- سلول‌های CD4⁺FOXP3⁻ نوع ۱ تنظیمی (Tr1) ۲- سلول‌های CD4⁺FOXP3⁺ T کمک‌کننده نوع ۳ (Th3). سلول‌های Tr1 توسط سلول‌های دندریتیک (DC) نابالغ از طریق IL-10 القا می‌گردد و پس از تمایزشان میزان بالایی از IL-10 را که خاصیت سرکوبگری دارد تولید می‌نماید. سلول‌های Tr1 هیچ مارکر سطحی

جدول (۱): تقسیم‌بندی انواع سلول‌های Tregs

| منبع سایتوکاینی | مکانیسم مهار | زیرگروه | مارکرهای شناسایی | انواع سلول‌های Tregs |
|---|----------------------|---------|---|---|
| - | تماس مستقیم | - | TLA4 ⁺ , GITR ⁺ , LAG3 ⁺ , CD25 ⁺ | Tregs طبیعی یا (n Tregs, t Tregs) |
| TGF β ⁺ | تولید سایتوکاین مهار | Th3 | - | سلول‌های Tregs القایی یا (iTregs, pTregs) |
| TGF β ⁺ , IL-10 ⁺ | تولید سایتوکاین مهار | Tr1 | - | |

1 Indoleamine 2,3-dioxygenase

2 Transforming growth factor beta

۴- نقش سلول‌های تنظیم‌کننده T در بارداری

بارداری به علت به ارث بردن آنتی‌ژن‌های سازگاری بافتی پدری توسط جنین یک چالش بزرگ برای سیستم ایمنی بدن مادر است. لذا جنین باید از پس زدن توسط سیستم ایمنی مادر محافظت شود. در دوران بارداری، سلول‌های T از آلو آنتی‌ژن‌های جنینی آگاه هستند (۲۹). بنابراین، تنظیم سیستم ایمنی و گسترش سلول‌های Tregs برای تحمل مادر نسبت به جنین ضروری است. در دهه‌های گذشته، نتایج مطالعات نشان داده است که تعداد و عملکرد سلول‌های Tregs نقش مهمی در بیماری‌های خود ایمنی/التهابی و همچنین بارداری دارند. کاهش تعداد و عملکرد سلول‌های Tregs در بارداری‌های ناموفق مشاهده می‌گردد (۳۰).

سلول‌های T تنظیم‌کننده $CD4^+CD25^+$ به‌عنوان یکی از قوی‌ترین ویژگی‌های مهارکنندگی، نقش اصلی را در محافظت جنین در مقابل سیستم ایمنی مادر دارند (۳۱). اهمیت سلول‌های Tregs برای بارداری مطلوب با مدل‌های موش که انتقال این سلول‌ها به آن‌ها صورت گرفت نشان داده شده است. در یک مدل موشی مستعد به سقط، انتقال سلول‌های Tregs مانع از سقط جنین شد. در همه بافت‌های مدل موش بارداری نرمال در مقایسه با موش‌هایی که بارداری نبودند افزایش معنی‌دار سلول‌های $CD4^+CD25^+$ Tregs که اینترلوکین ۱۰ تولید می‌کردند مشاهده گردید، تعداد سلول‌های Tregs در اواخر فاز فولیکولی چرخه قاعدگی برای تنظیم سیستم ایمنی مادر افزایش می‌یابد (۲۹، ۳۲). در مراحل اولیه از بارداری، جمعیت سلول‌های Tregs در طول اولین و دومین دوره‌ی سه‌ماهه بارداری افزایش می‌یابد، اما این سلول‌ها برای حفظ مراحل پایانی بارداری آلوژنیک نقش چندانی ندارند (۳۳). از طرفی میزان پایین این سلول‌ها در سقط‌های جنین مکرر مشاهده می‌شود. بنابراین گسترش سلول‌های Tregs برای حفظ بارداری موفق حیاتی می‌باشند.

نتایج مطالعه‌ای که توسط گرین و همکاران صورت گرفت نشان داد که انتقال مایع منی در طول تماس جنسی مسیر مهمی است که سیستم ایمنی زنان از طریق آن در معرض آنتی‌ژن‌های پدری قرار می‌گیرند (۳۴). سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن موجود در رحم، آنتی‌ژن‌های منی را در غدد لنفاوی پارائورت عرضه می‌نمایند و در تنظیم فعالیت سلول‌های Tregs واکنش‌دهنده به آنتی‌ژن پدری در شروع بارداری نقش دارند. بنابراین، پلاسمای منی برای گسترش جمعیت سلول‌های $CD4^+CD25^+$ T در خون محیطی ضروری است. همچنین هورمون‌های جنسی زنانه مسئول سطوح افزایش‌یافته سلول‌های Tregs در دوران بارداری می‌باشند (۲۹).

۳۵). استروژن، در دوزهای فیزیولوژیکی، قادر به گسترش سلول‌های Tregs با القای بیان فاکتور رونویسی FOXP3 است و باعث تبدیل سلول‌های T اولیه با مارکر $CD4^+CD25^-$ به سلول‌های بیان‌کننده مارکر تنظیمی $CD4^+CD25^+$ می‌شود. بنابراین، یک همبستگی مثبت بین گسترش سلول‌های Tregs و افزایش سطح سرمی استروژن وجود دارد (۳۶).

سلول‌های Tregs چندین گیرنده کموکاین که برای مهاجرت این سلول‌ها ضروری هستند بیان می‌نمایند. کموکاین‌ها، گیرنده‌های کموکاین، اینتگرین و لیگاند‌های اینتگرین برای مهاجرت سلول‌های T تنظیم‌کننده به داخل آندومتر و دسیدوا لازم است. بیان گیرنده کموکاین CCR4 بر روی سلول‌های T تنظیمی نقش کلیدی در تجمع Tregs در رحم دارد. نشان داده شده است که سلول‌های استرومایی مادر، کموکاین لیگاند CCL22 را بیان می‌کنند که باعث جذب سلول‌های $CCR4^+$ Tregs را به دسیدوا می‌شود، از طرفی بیان CCL4 در دوران بارداری در رحم افزایش می‌یابد و باعث جذب سلول‌های T تنظیم‌کننده $CCR5^+$ به داخل آندومتر و دسیدوا می‌شود (۳۷). علاوه بر این، CCL5 آزادشده توسط سلول‌های تروفوبلاست به‌وسیله سلول‌های Tregs جذب می‌شود و در نتیجه بیان فاکتور رونویسی FOXP3 افزایش می‌یابد. سایر لیگاند‌های کموکاین که در محل ارتباط جنین و مادر تولید شود شامل CCL3، CCL17 و CX3CL1 است که گیرنده‌هایش توسط سلول‌های Tregs بیان می‌شوند و برای مهاجرت سلول‌های Tregs در دوران بارداری ضروری است (۳۸). علاوه بر این، مولکول‌هایی مانند CD62L نقش مهمی در مهاجرت سلول‌های Tregs و گسترش آن‌ها در غدد لنفاوی دارد. خنثی کردن CD62L با آنتی‌بادی مونوکلونال anti-CD62L از لانه‌گزینی در لنف جلوگیری می‌کند و منجر به پس زدن زود هنگام آلوگرافت می‌شود. درحالی‌که بلوکه کردن مهاجرت لنفوسیت Th1 با تزریق anti-P یا anti-P و E-selectin می‌تواند نتیجه بارداری را بهبود بخشد (۳۲). گنادوتروپین جفتی انسانی (hCG^1) بلافاصله پس از لقاح توسط بلاستوسیست‌ها ترشح می‌شود و از طریق عملکردهای کموتاکتیکی سلول‌های Tregs را به محل لانه‌گزینی جنین جذب می‌کند. بنابراین، hCG با خواص کموتاکتیکی باعث تحمل جنین در مادر می‌شود (۳۹). مکانیسم‌های سرکوب‌کننده سلول‌های Tregs را می‌توان به دودسته تقسیم کرد:

آن‌هایی که سلول‌های T را هدف قرار می‌دهند (سیتوکین‌های سرکوبگر، اختلال متابولیک، سیتولیز) و آن‌هایی که سلول‌های ارائه‌دهنده آنتی‌ژن را هدف قرار می‌دهند. سیتوکین‌های مهارکننده IL-

¹ Human chorionic gonadotropin

در القاء و حفظ تحمل پیوند دارند. چندین گزارش کمبود در تعداد یا عملکرد سلول‌های Tregs در PE نشان داده است. مطابق با نتایج مطالعه یانگ و همکاران، تعداد کاهش یافته سلول‌های T خون محیطی CD4+CD25+ در PE مشاهده شده است (۵۰). همچنین نتایج مطالعات زیادی نشان می‌دهد که سلول‌های Tregs به مکانیسم‌های تحمل ایمنی و پذیرش طولانی‌مدت پیوندهای آلونژیک کمک می‌کنند (۵۱). در یک مطالعه که توسط ساساکی و همکاران صورت گرفت نشان داد که گسترش سلول‌های Tregs در خون محیطی و در دسیدوای بیماران PE در مقایسه با زنان باردار و غیر باردار سالم کمتر بود (۵۲). در یک مطالعه‌ای دیگر که توسط سانتر و همکاران صورت گرفت جمعیت سلول‌های Tregs در زنان باردار سالم و PE در مقابل گروه کنترل غیر باردار با استفاده از سه مارکر نشانگر، از جمله CD4+CD25high، CD4+CD127lowCD25+ و CD4+FOXP3+ مقایسه کردند که نتایج این مطالعه نشان داد که جمعیت سلول‌های CD4+CD127lowCD25+ سلول‌های CD4+FOXP3+ و سلول‌های CD4+CD25+ در زنان باردار سالم نسبت به بیماران PE و افراد غیر باردار به‌طور معنی‌داری افزایش می‌یابد (۵۳).

در مطالعاتی دیگر، تغییرات سلول‌های Tregs در PE با تجزیه و تحلیل بیان مارکرهای عملکردی و مهاجرتی (CTLA-4 و CCR4) در سلول‌های Tregs در حال استراحت و یا فعال بررسی گردید. در بارداری طبیعی، تعداد سلول‌های CD4+CTLA-4 و CCR4+ در خون کاهش یافته است که نشان‌دهنده تجمع سلول‌های Tregs در دسیدوا است. اما در PE افزایش مارکرهای ذکرشده در خون دیده می‌شود که نشان‌دهنده عدم تجمع سلول‌های Tregs در دسیدوا است.

مطالعات دیگر نتایج دیگری را نشان دادند و گزارش کردند که در PE ممکن است سلول‌های Tregs عملکردهای تنظیمی کافی ایمنی را نداشته باشند و به تعداد آن‌ها مرتبط نباشد. تنظیم بیان کم IDO در سلول‌های اندوتلیال در استرومای PE همراه بود، که پیشنهاد می‌کند که IDO ممکن است در پانوفیزیولوژی PE نقش داشته باشد. میزان بیان کم IDO با فشارخون بالا یا پروتئینوری در پره‌کلامپی مرتبط بود (۵۴، ۵۵). نتایج مطالعه‌ای که توسط سایتو و همکاران صورت گرفت نشان داد که سطح اندوگلین محلول قبل شروع PE در ابتدای سه‌ماهه دوم بارداری افزایش می‌یابد. اندوگلین محلول، مهارکننده عملکرد TGF- β است و از تمایز سلول‌های Tregs در PE ممانعت می‌نماید (۳۳). در بیماران PE، درصد سلول‌های CD4+FOXP3+ و CD4+CD25+FOXP3+ به‌طور

10، TGF- β و IL-35 مکانیسم اصلی مهار ناشی از سلول‌های Tregs محسوب می‌شود (۲۰). علاوه بر این، سلول‌های T تنظیمی سطوح بالایی از اکسیژناز-1 (HO-1¹) و فاکتور مهارکننده لوسمی (LIF²) برای تحمل بارداری بیان می‌کنند (۴۰). بیان گیرنده‌های IL-2 با میل ترکیبی بالا یا CD25 توسط سلول‌های Tregs به آن‌ها یک مزیت رقابتی اولیه برای جذب IL-2 فراهم می‌نماید در نتیجه آپوپتوز سلول‌های T فعال رخ می‌دهد. سلول‌های Tregs قادر به سرکوب کامل سلول‌های هدف در روش وابسته به گرانزیم و روشی بدون وابسته به پرفورین می‌باشند (۴۱). در نهایت، سرکوب سلول‌های T مؤثر فعال ممکن است با واسطه مولکول‌های بیان‌شده روی سطح Tregs از جمله CTLA-4 و PD-1³ صورت گیرد (۴۲).

اتصال B7 (CD80/86) روی سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن با CTLA-4 فعالیت IDO را در مونوسیت‌ها و دندریتیک سل‌های دسیدوا و خون محیطی افزایش می‌دهد بنابراین، مونوسیت‌ها و جمعیت‌های DC در دسیدوا با محروم کردن سلول‌های T از تریپتوفان از تکثیر سلول‌های T مادر جلوگیری می‌نماید. IDO به‌وسیله DC دسیدوا و سلول‌های تروفوبلاست بیان می‌شود دارای خواص قوی تنظیم‌کننده سلول T است (۴۴). مولکول CTLA-4 در سطح سلول‌های Tregs در القای IDO نقش دارد و در نتیجه رد جنین توسط سلول‌های Tregs بیان‌کننده CTLA-4 سرکوب می‌شود (۴۵). گالکتین ۱، عضوی از خانواده ایمنی پروتئین‌های تنظیم‌کننده، توسط سلول‌های Tregs بیش‌ازحد بیان می‌شود، گالکتین ۱ فعال‌سازی سلول‌های T و تولید سیتوکین، مسدود کردن ترشح سایتوکاین‌های پیش التهابی و القای آپوپتوز سلول‌های T فعال‌شده در یک روش وابسته به کربوهیدرات را تنظیم می‌کند. گالکتین ۱ برای خواص عملکردی سلول‌های Tregs ضروری است و از پذیرش جنین توسط سیستم ایمنی مادر حمایت می‌نماید (۴۶). به‌طور کلی، تجمع سلول‌های Tregs در طول یک بارداری سالم است برای حفظ مراحل اولیه بارداری آلونژیک حیاتی است، تعداد Tregs در سه‌ماهه اول و دوم افزایش می‌یابد و با چندین مکانیسم باعث نگهداری جنین می‌شود (۴۷).

۵- سلول‌های T تنظیمی در پره‌کلامپی (PE)

اگرچه مکانیسم‌های دقیق PE ناشناخته باقی مانده است، اما چندین فاکتور مرتبط با بیماری‌زایی PE از جمله رگ زایی ضعیف، اختلال عملکرد اندوتلیال، تهاجم سیتوتروفوبلاست اندوواسکولار کم‌عمق، ماریچی بودن شریان‌ها، التهاب مزمن و تحمل ناکافی شناسایی شده است (۴۸، ۴۹). سلول‌های گالکتین ۱ نقش اصلی را

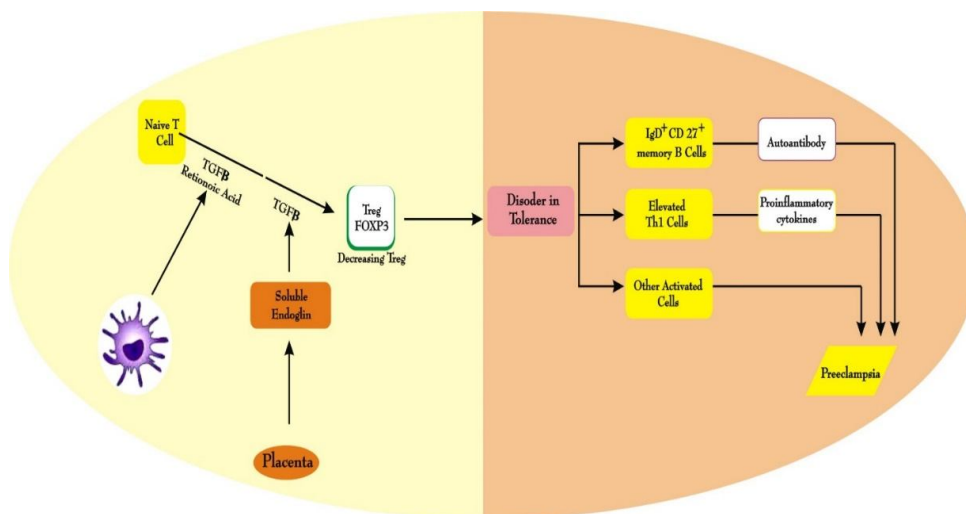
³ programmed cell death

¹ Heme oxygenase

² Leukemia inhibitory factor

کاهش یافته سلول‌های Tregs در بیماران PE باعث تولید سیتوکین سیستمیک و التهاب سیستمیک می‌گردد (۵۷). جمعیت سلول‌های T تنظیمی برای بارداری موفقیت‌آمیز مهم می‌باشند و تغییر در تمایز این سلول‌ها با نتایج غیر مطلوب بارداری مرتبط است. سلول‌های Tregs نقش مهمی در نگهداری بارداری طبیعی از طریق القای تحمل ایمنی و انجام عملکردهای ضدالتهابی از طریق مهار ارتباط سلول به سلول و تولید سیتوکین‌های ضدالتهابی مانند IL-10 و TGF- β انجام می‌دهد در دوران بارداری تعداد سلول‌های Tregs از طریق مکانیسم‌های مختلفی افزایش می‌یابد. افزایش Tregs به حفظ بارداری طبیعی کمک می‌کنند کاهش سلول‌های Tregs منجر به اختلالات مرتبط با بارداری و طرد جنین می‌شود (۵۸، ۵۹).

قابل توجهی کاهش می‌یابد اما درصد کلی سلول‌های B حافظه با مارکر $CD19 + CD27 +$ و همچنین سلول‌های B حافظه غیر سوئیچ شده با مارکر $IgD^{+}CD19+CD27+$ افزایش می‌یابد (شکل ۱). بنابراین سلول‌های Tregs به‌طور قابل توجهی تکثیر سلول‌های B را سرکوب می‌کند این سلول‌ها به‌عنوان کمک‌کننده اصلی عوامل در پاتوژنز PE از طریق ترشح اتوانتی‌بادی است (۵۶). گالکتین-۹ بیان شده توسط سلول‌های Tregs یک لیگاند برای $Tim-3$ است. تعامل $Tim-3$ با گالکتین-۹ باعث القای آپوپتوز در سلول‌های بیانگر $Tim-3$ از طریق مسیر کاسپاز یک می‌گردد. گالکتین-۹ همچنین تولید سیتوکین‌های پیش التهابی را تنظیم می‌کند، باعث تمایز سلول‌های Tregs می‌شود، بنابراین، تعداد



شکل (۱): نقش سلول‌های Tregs در پره‌اکلامپسی. در قسمت چپ تصویر تمایز سلول‌های Tregs و در قسمت راست تصویر عملکرد این سلول‌ها در پره‌اکلامپسی نمایش داده شده است.

- سلول‌های Tregs القایی (iTregs): این سلول‌ها در محیط و در مواجهه سلول‌های T معمولی با آنتی‌ژن‌های محیطی القا می‌شوند.
- هر دو نوع این سلول‌ها توانایی مهار پاسخ سیستم ایمنی و بیماری‌های اتوایمیون را از طریق مکانیسم‌های متعددی دارند.

نقش سلول‌های Tregs در بارداری:

- مطالعات متعددی نقش حیاتی سلول‌های Tregs در بارداری را نشان داده‌اند:
- سلول‌های Tregs نقش اساسی در حفظ تحمل ایمنی نسبت به جنین دارند.

نتیجه‌گیری

در این مرور روایتی، مطالعات متعددی در زمینه نقش و عملکرد سلول‌های T تنظیمی (Tregs) در بارداری و پره‌اکلامپسی مورد بررسی قرار گرفتند. یافته‌های کلیدی به شرح زیر است:

انواع سلول‌های Tregs:

مطالعات نشان داده‌اند که دو نوع اصلی سلول‌های Tregs وجود دارد:

- سلول‌های Tregs طبیعی (nTregs): این سلول‌ها در تیموس بعد از شناسایی آنتی‌ژن با میل پیوندی بالا تکامل می‌یابند.

² T cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein 3

¹ Immunoglobulin D

سلول‌های Tregs می‌تواند به توسعه روش‌های جدید تشخیصی و درمانی برای پره‌اکلامپسی کمک کند.

محدودیت‌ها و کیفیت مقالات مرور شده

مطالعات بررسی‌شده در این مرور روایتی دارای نقاط قوت و محدودیت‌هایی بودند:

- تنوع در روش‌های شناسایی و اندازه‌گیری سلول‌های Tregs، که مقایسه نتایج بین مطالعات را دشوار می‌کند.
- اکثر مطالعات بر روی نمونه‌های خون محیطی انجام شده‌اند و اطلاعات کمتری در مورد سلول‌های Tregs در محل اتصال جنین و مادر وجود دارد.
- تعداد محدودی از مطالعات به بررسی مکانیسم‌های دقیق عملکرد سلول‌های Tregs در بارداری و پره‌اکلامپسی پرداخته‌اند.
- بیشتر مطالعات مشاهده‌ای بوده‌اند و مطالعات مداخله‌ای محدودی در این زمینه انجام شده است.
- تفاوت‌های بین‌گونه‌ای (مثلاً بین انسان و موش) می‌تواند تعمیم نتایج مطالعات حیوانی به انسان را محدود کند.

نیاز به مطالعات آتی

با توجه به یافته‌های این مرور و محدودیت‌های موجود، مطالعات آتی در زمینه‌های زیر مورد نیاز است:

- بررسی دقیق‌تر مکانیسم‌های مولکولی عملکرد سلول‌های Tregs در بارداری طبیعی و پره‌اکلامپسی.
- مطالعات طولی برای بررسی تغییرات سلول‌های Tregs در طول بارداری و ارتباط آن با نتایج بارداری.
- بررسی امکان استفاده از سلول‌های Tregs به‌عنوان بیومارکر برای پیش‌بینی و تشخیص زودهنگام پره‌اکلامپسی.
- مطالعات مداخله‌ای برای بررسی امکان تقویت عملکرد سلول‌های Tregs در پیشگیری یا درمان پره‌اکلامپسی.
- بررسی تعامل سلول‌های Tregs با سایر سلول‌های ایمنی و عوامل محیطی در بافت دسیدوا.
- مطالعات بیشتر بر روی نمونه‌های بافتی از محل اتصال جنین و مادر برای درک بهتر عملکرد موضعی سلول‌های Tregs.

تشکر و قدردانی

اعلام نشده است.

ملاحظات اخلاقی

این تحقیق به روش مرور روایتی انجام شده است و نیازی به اخذ کد اخلاق ندارد.

- تعداد سلول‌های Tregs در طول بارداری، به‌ویژه در سه‌ماهه اول و دوم، افزایش می‌یابد.
- مطالعات روی مدل‌های موشی نشان داده‌اند که انتقال سلول‌های Tregs می‌تواند از سقط‌جنین جلوگیری کند.
- پلاسمای منی و هورمون‌های جنسی زنانه (مانند استروژن) در گسترش جمعیت سلول‌های Tregs نقش دارند.

مکانیسم‌های عملکرد سلول‌های Tregs:

مطالعات مختلف مکانیسم‌های متعددی را برای عملکرد سلول‌های Tregs شناسایی کرده‌اند:

- تولید سیتوکین‌های مهارنده‌ای مانند IL-10، TGF- β و IL-35.
- بیان مولکول‌های سطحی مانند CTLA-4 و PD-1.
- تولید آنزیم‌هایی مانند IDO که در تنظیم پاسخ ایمنی نقش دارند.
- بیان گیرنده‌های کموکاین مانند CCR4 و CCR5 که برای مهاجرت این سلول‌ها به دسیدوا ضروری هستند.
- تولید گالکتین-1 که در القای آپوپتوز سلول‌های T فعال نقش دارد.

سلول‌های Tregs در پره‌اکلامپسی:

مطالعات متعددی تغییرات در سلول‌های Tregs در پره‌اکلامپسی را گزارش کرده‌اند:

- کاهش تعداد سلول‌های Tregs در خون محیطی و دسیدوا بیمارانی مبتلا به پره‌اکلامپسی.
- کاهش بیان IDO در سلول‌های اندوتلیال که با پره‌اکلامپسی مرتبط است.
- افزایش اندوگلین محلول در پره‌اکلامپسی که می‌تواند مانع تمایز سلول‌های Tregs شود.
- کاهش درصد سلول‌های CD4+FOXP3+ و CD4+CD25+FOXP3+ و افزایش درصد سلول‌های B حافظه در بیمارانی مبتلا به پره‌اکلامپسی.

نتیجه‌گیری نهایی

سلول‌های T تنظیمی نقش حیاتی در حفظ تحمل ایمنی نسبت به جنین در طول بارداری دارند. کاهش تعداد یا عملکرد این سلول‌ها می‌تواند منجر به عوارض بارداری از جمله پره‌اکلامپسی شود. متخصصان سلامت باید به اهمیت تعادل ایمنی در بارداری توجه داشته باشند و در ارزیابی خطر پره‌اکلامپسی، عوامل مرتبط با سیستم ایمنی را نیز در نظر بگیرند. همچنین، درک بهتر نقش

مشارکت نویسندگان

تمام نویسندگان در آماده سازی این مقاله مشارکت یکسان داشته‌اند.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

حمایت مالی

ندارد.

References:

- Dons EM, Raimondi G, Cooper DKC, Thomson AW. Induced regulatory T cells: mechanisms of conversion and suppressive potential. *Human Immunol.* 2012;73(4):328-34. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2011.12.011>
- Araujo-Pires AC, Francisoni CF, Biguetti CC, Cavalla F, Aranha AMF, Letra A, et al. Simultaneous analysis of T helper subsets (Th1, Th2, Th9, Th17, Th22, Tfh, Tr1 and Tregs) markers expression in periapical lesions reveals multiple cytokine clusters accountable for lesions activity and inactivity status. *J Appl Oral Sci* 2014;22:336-46. <https://doi.org/10.1590/1678-775720140140>
- Hosseini A, Teimuri S, Ehsani M, Rasa SMM, Etemadifar M, Nasr Esfahani MH, et al. Epigenetic mechanisms shape the underlining expression regulatory mechanisms of the STAT3 in multiple sclerosis disease. *BMC Res Notes* 2020;13:1-6. <https://doi.org/10.1186/s13104-020-05427-1>
- Hashemi V, Dolati S, Hosseini A, Gharibi T, Danaii S, Yousefi M. Polymorphism of Foxp3 gene affects the frequency of regulatory T cells and disease activity in patients with rheumatoid arthritis in Iranian population. *Immunol Lett* 2018;204:16-22. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2018.10.001>
- Bennett CL, Brunkow ME, Ramsdell F, O'Briant KC, Zhu Q, Fuleihan RL, et al. A rare polyadenylation signal mutation of the FOXP3 gene (AAUAAA→AAUGAA) leads to the IPEX syndrome. *Immunogenetics* 2001;53:435-9. <https://doi.org/10.1007/s002510100358>
- Fu Y, Freymueller JT, Jensen T. Seasonal hydrological loading in southern Alaska observed by GPS and GRACE. *Geophys Res Lett* 2012;39(15). <https://doi.org/10.1029/2012GL052453>
- Sakaguchi S, Miyara M, Costantino CM, Hafler DA. FOXP3+ regulatory T cells in the human immune system. *Nat Rev Immunol.* 2010;10(7):490-500. <https://doi.org/10.1038/nri2785>
- Manigold T, Racanelli V. T-cell regulation by CD4 regulatory T cells during hepatitis B and C virus infections: facts and controversies. *Lancet Infect Dis* 2007;7(12):804-13. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(07\)70289-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(07)70289-X)
- Lan RY, Ansari AA, Lian ZX, Gershwin ME. Regulatory T cells: development, function and role in autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2005;4(6):351-63. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2005.01.007>
- Piccirillo CA, Thornton AM. Cornerstone of peripheral tolerance: naturally occurring CD4+ CD25+ regulatory T cells. *Trends Immunol* 2004;25(7):374-80. <https://doi.org/10.1016/j.it.2004.04.009>
- Mahne AE, Mauze S, Joyce-Shaikh B, Xia J, Bowman EP, Beebe AM, et al. Dual roles for regulatory T-cell depletion and costimulatory signaling in agonistic GITR targeting for tumor immunotherapy. *Cancer Res* 2017;77(5):1108-18. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-0797>
- Li MO, Wan YY, Sanjabi S, Robertson AK, Flavell RA. Transforming growth factor- β regulation of immune responses. *Annu Rev Immunol* 2006;24:99-146. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.24.021605.090737>
- Katz JB, Muller AJ, Prendergast GC. Indoleamine 2, 3-dioxygenase in T-cell tolerance and tumoral

- immune escape. *Immunol Rev* 2008;222(1):206-21. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2008.00610.x>
14. Sarris M, Andersen KG, Randow F, Mayr L, Betz AG. Neuropilin-1 expression on regulatory T cells enhances their interactions with dendritic cells during antigen recognition. *Immunity* 2008;28(3):402-13. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2008.01.012>
 15. Clemente T, Vieira NJ, Cerliani JP, Adrain C, Luthi A, Dominguez MR, et al. Proteomic and functional analysis identifies galectin-1 as a novel regulatory component of the cytotoxic granule machinery. *Cell Death Dis* 2017;8(12):e3176. <https://doi.org/10.1038/cddis.2017.506>
 16. Da M, Ma C, Shi J, Yang N, Liu X, Zhang W. The multifaceted actions of CD73 during development and suppressive actions of regulatory T cells. *Front Immunol* 2022;13:914799. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.914799>
 17. Piccirillo CA, Letterio JJ, Thornton AM, McHugh RS, Mamura M, Mizuhara H, et al. CD4+ CD25+ regulatory T cells can mediate suppressor function in the absence of transforming growth factor β 1 production and responsiveness. *J Exp Med* 2002;196(2):237-46. <https://doi.org/10.1084/jem.20020590>
 18. Dardalhon V, Awasthi A, Kwon H, Galileos G, Gao W, Sobel RA, et al. IL-4 inhibits TGF- β -induced Foxp3+ T cells and, together with TGF- β , generates IL-9+ IL-10+ Foxp3- effector T cells. *Nat Immunol* 2008;9(12):1347-55. <https://doi.org/10.1038/ni.1677>
 19. Carrier Y, Yuan J, Kuchroo VK, Weiner HL. Th3 cells in peripheral tolerance. I. Induction of Foxp3-positive regulatory T cells by Th3 cells derived from TGF- β T cell-transgenic mice. *J Immunol* 2007;178(1):179-85. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.1.179>
 20. Workman CJ, Szymczak-Workman AL, Collison LW, Pillai MR, Vignali DAA. The development and function of regulatory T cells. *Cell Mol Life Sci* 2009;66:2603-22. <https://doi.org/10.1007/s00018-009-0026-2>
 21. Hadaschik EN, Enk AH. TGF- β 1-induced regulatory T cells. *Hum Immunol* 2015;76(8):561-4. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2015.06.015>
 22. Mohr A, Atif M, Balderas R, Gorochoy G, Miyara M. Human FOXP3+ T regulatory cell heterogeneity. *Clin Transl Immunol* 2018;7(1):e1005. <https://doi.org/10.1002/cti2.1005>
 23. Miyara M, Yoshioka Y, Kitoh A, Shima T, Wing K, Niwa A, et al. Functional delineation and differentiation dynamics of human CD4+ T cells expressing the FoxP3 transcription factor. *Immunity* 2009;30(6):899-911. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2009.03.019>
 24. Munoz-Suano A, Hamilton AB, Betz AG. Gimme shelter: the immune system during pregnancy. *Immunol Rev* 2011;241(1):20-38. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2011.01002.x>
 25. Aluvihare VR, Kallikourdis M, Betz AG. Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus. *Nat Immunol* 2004;5(3):266-71. <https://doi.org/10.1038/ni1037>
 26. Zhao J-x, Zeng Y-y, Liu Y. Fetal alloantigen is responsible for the expansion of the CD4+ CD25+ regulatory T cell pool during pregnancy. *J Reprod Immunol* 2007;75(2):71-81. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2007.06.052>
 27. Saito S, Shima T, Nakashima A, Shiozaki A, Ito M, Sasaki Y. Role of paternal antigen-specific Treg cells in successful implantation. *Am J Reprod Immunol* 2016;75(3):310-6. <https://doi.org/10.1111/aji.12469>
 28. Toldi G, Svec P, Vásárhelyi B, Mészáros G, Rigó J, Tulassay T, et al. Decreased number of FoxP3+ regulatory T cells in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87(11):1229-33. <https://doi.org/10.1080/00016340802389470>
 29. Arruvito L, Sanz M, Banham AH, Fainboim L. Expansion of CD4+ CD25+ and FOXP3+ regulatory T cells during the follicular phase of the menstrual

- cycle: implications for human reproduction. *J Immunol* 2007;178(4):2572-8.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.4.2572>
30. Figueiredo AS, Schumacher A. The T helper type 17/regulatory T cell paradigm in pregnancy. *Immunology* 2016;148(1):13-21.
<https://doi.org/10.1111/imm.12595>
31. Guerin LR, Prins JR, Robertson SA. Regulatory T-cells and immune tolerance in pregnancy: a new target for infertility treatment? *Hum Reprod Update* 2009;15(5):517-35.
<https://doi.org/10.1093/humupd/dmp004>
32. Zenclussen AC, Gerlof K, Zenclussen ML, Sollwedel A, Bertoja AZ, Ritter T, et al. Abnormal T-cell reactivity against paternal antigens in spontaneous abortion: adoptive transfer of pregnancy-induced CD4+ CD25+ T regulatory cells prevents fetal rejection in a murine abortion model. *Am J Pathol* 2005;166(3):811-22. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)62302-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)62302-4)
33. Saito S, Nakashima A, Shima T, Ito M. Th1/Th2/Th17 and regulatory T-cell paradigm in pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2010;63(6):601-10. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00852.x>
34. Guerin LR, Moldenhauer LM, Prins JR, Bromfield JJ, Hayball JD, Robertson SA. Seminal fluid regulates accumulation of FOXP3+ regulatory T cells in the preimplantation mouse uterus through expanding the FOXP3+ cell pool and CCL19-mediated recruitment. *Biol Reprod* 2011;85(2):397-408. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.110.088591>
35. Robertson SA, Guerin LR, Bromfield JJ, Branson KM, Ahlström AC, Care AS. Seminal fluid and the generation of regulatory T cells for embryo implantation. *Am J Reprod Immunol* 2013;69(4):315-30. <https://doi.org/10.1111/aji.12107>
36. Fainboim L, Arruivito L. Mechanisms involved in the expansion of Tregs during pregnancy: role of IL-2/STAT5 signalling. *J Reprod Immunol* 2011;88(2):93-8.
<https://doi.org/10.1016/j.jri.2010.12.007>
37. Kallikourdis M, Andersen KG, Welch KA, Betz AG. Alloantigen-enhanced accumulation of CCR5+ 'effector' regulatory T cells in the gravid uterus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(2):594-9.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0604268104>
38. Schumacher A, Sharkey DJ, Robertson SA, Zenclussen AC. Immune cells at the fetomaternal interface: how the microenvironment modulates immune cells to foster fetal development. *J Immunol* 2018;201(2):325-34.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800058>
39. Schumacher A, Brachwitz N, Sohr S, Engeland K, Langwisch S, Dolaptchieva M, et al. Human chorionic gonadotropin attracts regulatory T cells into the fetal-maternal interface during early human pregnancy. *J Immunol* 2009;182(9):5488-97.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803177>
40. Zenclussen AC, Gerlof K, Zenclussen ML, Ritschel S, Zambon Bertoja A, Fest S, et al. Regulatory T cells induce a privileged tolerant microenvironment at the fetal-maternal interface. *Eur J Immunol* 2006;36(1):82-94.
<https://doi.org/10.1002/eji.200535428>
41. Gondek DC, Lu LF, Quezada SA, Sakaguchi S, Noelle RJ. Cutting edge: contact-mediated suppression by CD4+ CD25+ regulatory cells involves a granzyme B-dependent, perforin-independent mechanism. *J Immunol* 2005;174(4):1783-6.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.4.1783>
42. Hosseini A, Hashemi V, Shomali N, Asghari F, Gharibi T, Akbari M, et al. Innate and adaptive immune responses against coronavirus. *Biomed Pharmacother* 2020;132:110859.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110859>
43. Pandiyan P, Zheng L, Ishihara S, Reed J, Lenardo MJ. CD4+ CD25+ Foxp3+ regulatory T cells induce cytokine deprivation-mediated apoptosis of effector

- CD4+ T cells. *Nat Immunol* 2007;8(12):1353-62.
<https://doi.org/10.1038/ni1536>
44. Baban B, Chandler PR, Sharma MD, Pihkala J, Koni PA, Munn DH, et al. IDO activates regulatory T cells and blocks their conversion into Th17-like T cells. *J Immunol* 2009;183(4):2475-83.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.0900986>
45. Han Y, Chen Z, Yang Y, Jiang Z, Gu Y, Liu Y, et al. Human CD14+ CTLA-4+ regulatory dendritic cells suppress T-cell response by cytotoxic T-lymphocyte antigen-4-dependent IL-10 and indoleamine-2, 3-dioxygenase production in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2014;59(2):567-79.
<https://doi.org/10.1002/hep.26694>
46. Cedeno-Laurent F, Dimitroff CJ. Galectin-1 research in T cell immunity: past, present and future. *Clin Immunol* 2012;142(2):107-16.
<https://doi.org/10.1016/j.clim>
47. Leber A, Teles A, Zenclussen AC. Regulatory T cells and their role in pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2010;63(6):445-59. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00821.x>
48. Du M-R, Guo P-F, Piao H-L, Wang S-C, Sun C, Jin L-P, et al. Embryonic trophoblasts induce decidual regulatory T cell differentiation and maternal-fetal tolerance through thymic stromal lymphopoietin instructing dendritic cells. *J Immunol* 2014;192(4):1502-11.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1203425>
49. Dekker G, Robillard P-Y. Pre-eclampsia: is the immune maladaptation hypothesis still standing?: an epidemiological update. *J Reprod Immunol* 2007;76(1-2):8-16.
<https://doi.org/10.1016/j.jri.2007.03.015>
50. Yang X, Qian J, Han J, Jiang S, Huang Z, Zhao H. The update immune-regulatory role of pro-and anti-inflammatory cytokines in recurrent pregnancy losses. *Int J Mol Sci* 2022;24(1):132.
<https://doi.org/10.3390/ijms24010132>
51. Miko E, Szereday L, Barakonyi A, Jarkovich A, Varga P, Szekeres-Bartho J. Immunoactivation in preeclampsia: Vδ2+ and regulatory T cells during the inflammatory stage of disease. *J Reprod Immunol* 2009;80(1-2):100-8.
<https://doi.org/10.1016/j.jri.2009.01.003>
52. Sasaki A, Tanaka F, Mimori K, Inoue H, Kai S, Shibata K, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating FOXP3+ regulatory T cells in patients with hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2008;34(2):173-9.
<https://doi.org/10.1016/j.ejso.2007.08.008>
53. Santner-Nanan B, Peek MJ, Khanam R, Richarts L, Zhu E, Fazekas de St Groth B, et al. Systemic increase in the ratio between Foxp3+ and IL-17-producing CD4+ T cells in healthy pregnancy but not in preeclampsia. *J Immunol* 2009;183(11):7023-30.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.0901154>
54. Boij R, Svensson J, Nilsson-Ekdahl K, Sandholm K, Lindahl TL, Palonek E, et al. Regulatory T-cell subpopulations in severe or early-onset preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 2015;74(4):368-78.
<https://doi.org/10.1111/aji.12410>
55. Saito S, Shiozaki A, Sasaki Y, Nakashima A, Shima T, Ito M. What is the role of regulatory T cells in the success of implantation and early pregnancy? *J Assist Reprod Genet* 2007;24:379-86.
<https://doi.org/10.1007/s10815-007-9140-y>
56. Zhu G, Liu Y, Zhang W, Huang Y, Li K. CD27+ TIM-1+ memory B cells promoted the development of Foxp3+ Tregs and were associated with better survival in acute respiratory distress syndrome. *Immunol Res* 2018;66:281-7.
<https://doi.org/10.1007/s12026-017-8983-2>
57. Dong S, Lyu Z, Xu Y, Zhang L, Yan X, Zhang Y. The abnormal expression of Tim-3 is involved in the regulation of myeloid-derived suppressor cells and its correlation with preeclampsia. *Placenta* 2021;114:108-114.
<https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.08.060>

58. Emerudh J, Berg G, Mjösberg J. Regulatory T helper cells in pregnancy and their roles in systemic versus local immune tolerance. *Am J Reprod Immunol* 2011;66:31-43.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2011.01049.x>
59. Yang D, Dai F, Yuan M, Zheng Y, Liu S, Deng Z, et al. Role of Transforming Growth Factor- β 1 in Regulating Fetal-Maternal Immune Tolerance in Normal and Pathological Pregnancy. *Front Immunol* [Internet]. 2021 Aug 31 [cited 2024 Jul 26];12. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2021.689181/full>

THE ROLE AND FUNCTION OF REGULATORY T CELLS (TREGS) IN PREGNANCY AND PREECLAMPSIA: A NARRATIVE REVIEW

Vida Hashmi¹, Arezoo Hosseini^{2*}

Received: 26 May, 2024; Accepted: 22 July, 2024

Abstract

Background & Aims: Preeclampsia (PE) is a pregnancy-specific syndrome recognized as a major risk factor for preterm delivery. Preeclampsia (PE) is characterized by high blood pressure, significant proteinuria, and an excessive maternal systemic inflammatory response. The aim of this study was to investigate the role and function of regulatory T cells (Tregs) in pregnancy and preeclampsia.

Materials & Methods: This study is a narrative review that utilized the PubMed-Medline and Embase databases to search for the role of regulatory T cells (Tregs) in pregnancy and preeclampsia. Data were obtained from searching and extracting relevant articles.

Results: The results of various studies indicated that paternal antigens and female sex hormones are responsible for the increased number of Tregs during pregnancy. The expansion of Tregs and the regulation of the immune system are essential for maternal tolerance towards the fetus. Indeed, the number and function of Tregs play a crucial role in pregnancy; a reduction in the number and function of these cells is observed in unsuccessful pregnancies such as those complicated by preeclampsia.

Conclusion: Regulatory T cells play vital roles in maintaining immune tolerance towards the fetus during pregnancy. A decrease in the number or function of these cells can lead to pregnancy complications, including preeclampsia. Health professionals should be aware of the importance of immune balance during pregnancy and consider immune system-related factors when assessing the risk of preeclampsia. Additionally, a better understanding of the role of Tregs could contribute to the development of new diagnostic and therapeutic methods for preeclampsia.

Keywords: Pregnancy, Preeclampsia, Regulatory T Cells

Address: Solid Tumor Research Center, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

Tel: +984432752372

Email: hosseiniare@yahoo.com

SOURCE: STUD MED SCI 2024; 35(3): 231 ISSN: 2717-008X

This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, as long as the original work is properly cited.

¹ Department of Laboratory Sciences and Biotechnology, Maragheh Faculty of Medical Sciences, Maragheh, Iran

² Solid Tumor Research Center, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran (Corresponding Author)