

نقش و عملکرد سلول‌های کشنده طبیعی (NKT Cells) T در بارداری نرمال و پره اکلامپسی: یک مطالعه مرور روایتی

ویدا هاشمی^۱، آرزو حسینی^۲*

تاریخ دریافت ۱۴۰۳/۰۳/۰۶ تاریخ پذیرش ۱۴۰۳/۰۵/۱۶

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: پره اکلامپسی (PE^۳) شایع‌ترین اختلال فشارخون بالا بعد از هفته ۲۰ بارداری است و عوارض و آسیب‌های مرتبط با آن، به‌عنوان علت اصلی مرگ‌ومیر مادر و جنین شناخته می‌شود. تغییرات در سیستم ایمنی در بیماری‌زایی PE نقش به سزایی دارد، سلول‌های کشنده طبیعی T (NKT-cells^۴)، به‌عنوان فراوان‌ترین لکوسیت در طول بارداری، توسط هورمون‌های تخمدانی در دسیدوا جذب و فعال می‌شوند، شواهد اخیر از این ایده حمایت می‌کند که سلول‌های NKT با پروفایل‌های رونویسی و سیتوکین منحصربه‌فرد به‌عنوان واسطه بین سیستم ایمنی ذاتی و ایمنی اختصاصی عمل می‌نمایند و نقش محوری در بارداری ایفا می‌نمایند. بنابراین هدف از این مطالعه، مروری بر تعداد، فنوتیپ، تغییرات و فعالیت عملکردی سلول‌های NKT را در بارداری طبیعی و پره اکلامپسی بود.

مواد و روش کار: این مطالعه یک مرور روایتی است که از پایگاه اطلاعات PubMed-Medline و Embase برای جستجو در نقش سلول‌های NKT در بارداری و پره اکلامپسی استفاده نمود. داده‌ها از جستجو و استخراج مقاله‌ها به دست آمد.

یافته‌ها: نتایج مطالعات مختلف نشان داد که تعداد سلول‌های NKT در پره اکلامپسی در مقایسه با بارداری نرمال با به‌طور قابل‌توجهی افزایش می‌یابد. با این حال، هیچ تفاوت قابل‌توجهی در تعداد و فنوتیپ سلول‌های iNKT^۵ در بارداری طبیعی و پره اکلامپسی وجود ندارد. با این حال، کاهش جزئی در IFN- γ ^۶ ترشح شده از سلول iNKT در زنان باردار در مقایسه با بیماران پره اکلامپسی نشان دادند.

بحث و نتیجه‌گیری: سلول‌های NKT با ترشح اینترلوکین-۴^۷ و اینترفرون- γ در تنظیم تعادل پاسخ‌های Th1^۸ و Th2 نقش دارند. در طول بارداری، ایمنی مادر نسبت به تولید سیتوکین تیپ دو جهت مهار عملکرد سیتوکین‌های تیپ یک که می‌تواند برای جنین در حال رشد مضر باشد، سوگیری دارد. با این حال، این سوگیری به سیتوکین‌های تیپ دو در بارداری نرمال رخ می‌دهد.

کلیدواژه‌ها: سلول‌های NKT، بارداری، پره اکلامپسی

مجله پرستاری و مامایی، دوره بیست و دوم، شماره چهارم، پی‌درپی ۱۷۷، تیر ۱۴۰۳، ص ۳۰۹-۳۲۴

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

Email: hosseiniare@yahoo.com

مقدمه

بارداری‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد، علت اصلی مرگ‌ومیر مادر و جنین است. پره اکلامپسی از نظر بالینی با فشارخون بالای مادر، پروتئینوری و آسیب پیش‌رونده چند عضوی احتمالاً توسط آسیب هیپوکسیک به جفت، همراه با پاسخ‌های التهابی موضعی و سیستمیک مشخص می‌شود (۱، ۲). پره اکلامپسی خطر ابتلا به

بارداری موفق متکی به مکانیسم‌های تحمل ایمنولوژیک مادر است که پاسخ‌های ایمنی ناسازگار در برابر جنین نیمه آلوژنیک و جفت را محدود نماید و از رشد جنین حمایت کند. پره اکلامپسی یک اختلال شایع در دوران بارداری است که ۴ تا ۱۰ درصد

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

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

^۳ Preeclampsia

^۴ Natural killer T (NKT) cells

^۵ Invariant natural killer T (iNKT) cells

^۶ Interferon gamma

^۷ IL-4

^۸ T helper

به تعداد محدود مطالعات مروری در این زمینه، در مطالعه حاضر، نقش و عملکرد سلول‌های NKT در ریزمحیط ارتباطی مادر- جنین با تأکید ویژه بر تجمع و ویژگی‌های عملکردی سلول‌های NKT در بارداری نرمال و پره اکلامپسی بررسی گردید. این مطالعه مروری باهدف پاسخ به سؤالات کلیدی زیر انجام شده است:

۱. نقش دقیق سلول‌های NKT در حفظ تعادل ایمنی در طول بارداری طبیعی چیست؟
۲. چگونه اختلال در عملکرد سلول‌های NKT می‌تواند به پره اکلامپسی منجر شود؟
۳. آیا امکان استفاده از سلول‌های NKT به‌عنوان یک بیومارکر برای تشخیص زودهنگام پره اکلامپسی وجود دارد؟
۴. چه رویکردهای درمانی بالقوه‌ای برای تقویت عملکرد سلول‌های NKT در پیشگیری یا درمان پره اکلامپسی می‌توان در نظر گرفت؟

درک عمیق‌تر از این موضوعات می‌تواند به توسعه استراتژی‌های جدید برای پیشگیری و درمان پره اکلامپسی 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 NKT در بارداری نرمال و پره اکلامپسی، با تمرکز ویژه بر مکانیسم‌های مولکولی و سلولی درگیر، و همچنین بررسی پتانسیل استفاده از این سلول‌ها در تشخیص و درمان پره اکلامپسی است.

روش کار

این بررسی روایتی باهدف ارزیابی جامع کارکرد سلول‌های NKT در بارداری طبیعی و پره اکلامپسی صورت گرفت. جستجوی مقالات به شرح زیر انجام شد:

دوره زمانی:

مقالات از ابتدای سال ۱۹۹۵ تا پایان ۲۰۲۳ بررسی شدند.

منابع اطلاعاتی:

جستجو در پایگاه‌های PubMed، MEDLINE (via Ovid)، Embase انجام گرفت.

کلیدواژه‌ها: جستجو با استفاده از ترکیبی از کلیدواژه‌های زیر انجام شد، "Natural killer T cells"، "NKT"، "Pregnancy"، "Preeclampsia"، "PE"، "Immune system in pregnancy"،

بیماری‌های قلبی عروقی مادام‌العمر را در مادر و نوزاد را افزایش می‌دهد. همچنین PE مسئول زایمان زودرس، مرگ قبل از تولد در جنین است، در اکلامپسی همولیز و افزایش آنزیم‌های کبدی و تعداد کم پلاکت‌ها در مادر مشاهده می‌شود. بنابراین، شناسایی اهداف درمانی جدید به‌منظور بهبود نتایج سلامت مادر، جنین و نوزاد از اولویت بالایی برخوردار است. تغییرات در سیستم ایمنی ذاتی و آدپتیو^۱ به‌ویژه پاسخ‌های ایمنی سلولی در بیماری‌زایی PE نقش به سزایی را دارد (۳، ۴). نتایج مطالعات مختلف نشان می‌دهد که التهاب و فعالیت بیش‌ازحد سیستم ایمنی مادر سهم مهمی در پره اکلامپسی دارد (۵، ۶). چندین مکانیسم تحمل برای پذیرش جنین به‌عنوان بافت نیمه آلوگرافت توسط سیستم ایمنی مادر وجود دارد. یافته‌ها نشان می‌دهد که ایمنی ذاتی از طریق افزایش مونوسیت‌ها، نوتروفیل‌ها، سلول‌های کشنده طبیعی (NK) در گردش خون در پیدایش پره اکلامپسی نقش دارد. در ضمن، یک پاسخ التهابی شدید در بیماران مبتلا به پره اکلامپسی با شیفت پاسخ Th1 مشخص می‌گردد (۷-۹).

سلول‌های کشنده طبیعی (NKT) به‌عنوان یک جمعیت مجزا از لکوسیت‌های خون محیطی شناخته می‌شوند، بعد از فعال شدن سیتوکاین ترشح می‌کنند (۱۰) و باعث تقویت پاسخ‌های ایمنی از طریق اتصال با سایر سلول‌ها مانند سلول‌های کمکی T ($CD4^{+}$) و سلول‌های T سیتوتوکسیک ($CD8^{+}$)، Tregs^۴، سلول‌های B، سلول‌های کشنده طبیعی (NK)، سلول‌های ارائه‌دهنده آنتی‌ژن ($APCs^{۵}$) (مانند سلول‌های دندریتیک ($DCs^{۶}$)، مونوسیت‌ها و ماکروفاژها (همچنین نوتروفیل‌ها می‌گردد (۱۱)). این سلول‌ها بر طیف وسیعی از پاسخ‌های ایمنولوژیک مانند پاسخ‌های اتوایمونی، پاسخ میزبان علیه میکروب‌ها، مقاومت در برابر تومورها و ایمنی علیه پیوند تأثیر دارند. سلول‌های NKT به‌طور فزاینده‌ای در PE فعال می‌شوند، لذا در بارداری و پره اکلامپسی نقش مهمی ایفا می‌کنند. طبق نتایج برخی مطالعات، درمان موش‌های باردار با آلفا-گالاکتوزیل سرامید^۷ (α -GalCer) منجر به وقوع سقط‌جنین می‌شود که به تولید اینترفرون گاما ($IFN-\gamma$) توسط NKT نسبت داده شود (۱۲، ۱۳). طبق برخی گزارشات یک ارتباطی قوی بین سلول‌های NKT و پاسخ‌های Th2 وجود دارد (۱۴). سلول‌های NK و سلول‌های در حال تکثیر، برای پیشرفت بارداری بسیار مهم هستند و توسط سلول‌های NKT تنظیم می‌شوند (۱۵). به همین دلایل سلول‌های NKT در پره اکلامپسی، موردتوجه واقع شده‌اند. با توجه

^۵ Antigen-presenting cell

^۶ Dendritic cell

^۷ α -Galactosyl ceramide

^۱ Adaptive immune system

^۲ CD4 T-cell count

^۳ Cytotoxic T-cells

^۴ Regulatory T cells

"NKT in PE", "Foxp3", "Immune tolerance",
"Maternal-fetal interface"

معیارهای ورود:

معیارهای ورود پژوهش‌های اصیل و مقالات مروری، مطالعات انسانی و حیوانی مرتبط، مقالات انگلیسی‌زبان با متن کامل و پژوهش‌های مرتبط با موضوع اصلی بودند.

معیارهای خروج:

معیارهای خروج عبارت بودند از: زبان غیر انگلیسی، گزارش‌های موردی و نامه‌ها، کیفیت روش‌شناختی پایین، داده‌های تکراری و محتوای نامرتبط

روند انتخاب: غربالگری اولیه بر اساس عنوان و چکیده، سپس بررسی کامل مقالات منتخب انجام شد. کیفیت مطالعات با ابزارهایی مانند PRISMA و STROBE ارزیابی گردید. داده‌های مربوط به نقش سلول‌های NKT، مکانیسم‌های درگیر و کاربردهای بالقوه در تشخیص و درمان پره‌اکلامپسی استخراج و به‌صورت روایتی تحلیل شدند.

۱- انواع سلول‌های NKT

سلول‌های NKT که برای اولین بار در اواخر دهه ۱۹۸۰ به‌عنوان لنفوسیت‌های شبه ایمنی ذاتی توصیف شدند و به‌عنوان یک دودمان جدید لنفوسیتی شناخته می‌شوند (۱۶). این سلول‌ها دارای گیرنده‌های سلول NK و زنجیره α ثابت می‌باشند به عبارتی سلول‌های NKT گیرنده $\alpha\beta^1$ TCR را بیان می‌کنند (۱۷). منشأ این سلول‌ها تیموس است دارای ویژگی‌های متنوعی هستند می‌توان از این ویژگی‌ها برای توضیح متفاوت بودن سلول‌های NKT با سلول‌های T معمولی استفاده نمود (۱۸). سلول‌های NKT آنتی‌ژن‌های لیپیدی (عمدتاً گلیکولیپیدها) محدود به $CD1d^2$ (یک مولکول غیر پلی مورف کمپلکس سازگاری نسبی شبه مولکول‌های $MHC-I^3$) شناسایی می‌نمایند (۱۹). مولکول $CD1d$ روی سلول‌های خون‌ساز و در سطح سلول‌های تروفوبلاست‌های بیان می‌شود برای واکنش سلول‌های NKT در دسیدوا لازم است. آمیون و جفت سرشار از اسفنگوگلیکولیپیدها است و بسیاری از آن‌ها حاوی اسید سیالیک گانگلیوزید هستند که توسط $CD1d$ به سلول‌های NKT ارائه می‌شوند (۲۰). بنابراین نقش سلول‌های NKT از طریق برهم‌کنش با مولکول‌های $CD1$ در ریز محیط ارتباطی مادر-جنین در دوران بارداری ضروری است (۲۱).

چنانچه در بالا ذکر شد برخی از زیرمجموعه‌های لنفوسیت‌های T که از نظر فنوتیپ، ظرفیت‌های عملکردی و توزیع بافتی متمایز می‌باشند تحت عنوان سلول‌های NKT نام‌گذاری می‌شوند. دو نوع متمایز از زیرجمعیت‌های سلولی NKT بنام سلول‌های NKT تیپ I و تیپ II وجود دارد (۲۲). سلول‌های NKT تیپ I از سلول‌های iNKT تشکیل شده است، این سلول‌ها شامل یک زیرمجموعه کوچک اما قابل‌توجه سلول‌های T با ویژگی تنظیم‌کننده سیستم ایمنی است، این سلول‌ها زنجیره‌های $TCR \alpha$ شامل بخش‌های ژنی، $V\alpha 14-J\alpha 18$ در موش و $V\alpha 24-J\alpha 18$ در انسان بیان می‌نمایند. علاوه بر این، سلول‌های iNKT ترجیحاً با زنجیره‌های $TCR\beta$ خاص از جمله $V\beta 7$ ، $V\beta 8$ یا $V\beta 2$ در موش و $V\beta 11$ در انسان جفت می‌شوند (۱۶). اکثریت سلول‌های NKT دسیدوا و سایر بافت‌ها مانند مغز استخوان، کبد و خون محیطی در انسان $V\beta 11$ بیان می‌نمایند. سلول‌های iNKT قادر به تشخیص طیفی از لیپیدهای مشتق شده از باکتری می‌باشند. علاوه بر این، سلول‌های iNKT می‌توانند لیپیدهای اندوژنوس را شناسایی نمایند (۲۳). این ویژگی به آن‌ها امکان بلوغ DC ها و سلول‌های B را در روشی وابسته به $CD40$ را فراهم می‌کند (۲۴). سلول‌های iNKT قادر به ترشح سیتوکین‌های $Th1$ و $Th2$ ($IL-10$ ، $TNF-\alpha$ ، $IFN-\gamma$) در پاسخ به آلفا-گالاکتوزیل سرامید می‌باشند (۲۵). همچنین آلفا-گالاکتوزیل سرامید دارای ظرفیت القای دودمان متمایزی از سلول‌های iNKT تحت عنوان سلول $NKT10$ است (۲۶). سلول‌های NKT به‌ویژه iNKT در تیموس تکامل می‌یابند همچنین شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد که این سلول‌ها تحت انتخاب‌های مثبت و منفی قرار می‌گیرند. سلول‌های NKT نوع II تحت عنوان $vNKT^4$ و به‌عنوان لنفوسیت‌های T وابسته به $CD1d$ تعریف می‌شوند که زنجیره $TCR-\alpha$ ثابت را بیان نمی‌کنند و نمی‌تواند آنتی‌ژن لیپیدی آلفا-گالاکتوزیل سرامید را تشخیص دهد. سلول‌های $vNKT$ قادر می‌باشند طیف متنوع‌تری از گیرنده‌های سلول T (TCRs) را بیان کنند (۱۹) و نقش‌های متناقض یا متقابل تنظیمی با سلول iNKT دارند و این سلول‌ها در انسان فراوان‌تر از موش می‌باشند.

در این مطالعه بر روی سلول‌های نوع iNKT تمرکز شد، سلول‌های iNKT می‌توانند به زیرگروه‌های $NKT1$ ، $NKT2$ ، $NKT17$ ، $NKTFH$ ، $NKT10$ تنظیمی و سلول‌های $Foxp3^{+5}$ iNKT تقسیم‌بندی شوند (۲۷). بلوغ این سلول‌ها در موش شامل چندین مرحله متمایز است، شامل بیان مولکول‌های $CD44$ ، $CD24$

⁴ Variant NKT

⁵ Forkhead box P3

¹ T-cell receptor

² Cluster of differentiation 1

³ Major histocompatibility complex

می‌باشند و ظرفیت ترشح IL-21 دارند، شباهت زیادی به سلول‌های TFH^۸ دارند. یافته‌های جدید نقش مهم سلول‌های NKTFH را در طول پاسخ آنتی‌بادی به آنتی‌ژن‌های پروتئینی، لیپیدی و کربوهیدراتی را نشان می‌دهد و توانایی ارائه کمک به سلول‌های B دارند. IL-21 برای شکل‌گیری و فعالیت حیاتی سلول‌های NKTFH ضروری نیست و یک روش برای افتراق سلول‌های iNKTFH و TFH است (۳۷، ۳۸).

سلول‌های تنظیم‌کننده NKT10 با فنوتیپ سطحی جدیدی قادر به تولید یک الگوی سیتوکین متفاوت مانند تولید IL-10، یک سیتوکین تنظیم‌کننده سیستم ایمنی) است. فاکتور رونویسی Foxp3^۹ برای عملکرد مناسب سلول‌های T تنظیمی (Tregs) لازم است (۳۹، ۴۰)، در سلول‌های iNKT بیان این فاکتور رونویسی را می‌توان القا کرد. با این حال، سلول‌های NKT10 فاکتور Foxp3 به‌طور طبیعی بیان نمی‌کنند (۴۱، ۴۲). سلول‌های NKT10 دارای خواص سلول‌های T تنظیمی از جمله افزایش بیان پروتئین مرتبط با لنفوسیت T^{۱۰} (CTLA4) (۳۷)، نوروپیلین ۱ (Nrp-1) و گیرنده فولات^{۱۱} (FR4) می‌باشند. درک عملکرد زیرمجموعه NKT10 ممکن است منجر به دستیابی به بینش عمیق در مورد نقش ضدالتهابی سلول‌های iNKT در انواع بیماری‌ها شود، بیان بالای ژن mRNA^{۱۲} اینترلوکین-۱۰ در سلول‌های iNKT بعد از فعال شدن این سلول‌ها دیده می‌شود (۴۴). نتایج چندین مطالعه نشان می‌دهد که در شرایط خاصی، سلول‌های iNKT می‌توانند فاکتور رونویسی Foxp3 را بیان کنند. سلول‌های iNKT⁺ Foxp3 نشانه‌های فنوتیپی سلول‌های Treg را نشان می‌دهند و مارکرهای تنظیمی سلول‌های Treg (CD25، GITR^{۱۳} و CTLA-4) را بیان می‌نمایند (۴۵، ۴۶). درحالی‌که، سلول‌های iNKT⁺ Foxp3 ویژگی‌های اختصاصی سلول NKT مانند پرومیلو را حفظ نموده و فاکتور رونویسی PLZF^{۱۴} بیان می‌کنند. سلول‌های iNKT مشتق از موش و انسان در شرایط آزمایشگاهی در حضور TGF-β القا می‌شوند و ممکن است Foxp3 را بیان نمایند. سلول‌های iNKT⁺ Foxp3 مشتق از انسان، زمانی که در شرایط آزمایشگاهی در حضور TGF-β^{۱۵} و راپامایسین، القا می‌شوند تنها می‌تواند باعث مهار تکثیر سلول‌های T اجرایی شوند (۴۷).

و NK1.1 است. نابالغ‌ترین مرحله سلول‌های iNKT به‌عنوان مرحله ۰ تعریف می‌شود و با بیان بالای CD24 و بیان کم CD44 NK1.1⁺ مشخص می‌شود، مرحله 1 با بیان کم CD24 و بیان کم CD44 NK1.1⁺ مشخص می‌گردد و سپس مرحله ۲ با بیان کم CD24 بیان بالای CD44 NK1.1⁺ مشخص می‌شود (۲۷) (جدول ۱).

سلول‌های بالغ iNKT که مرحله 3 نامیده می‌شود حداقل به سه دسته تقسیم می‌شوند.

- ۱- NK1.1⁺ NK1.1⁺ CD4^{+/+}
- ۲- NK1.1⁺ NK1.1⁺ CD4⁺
- ۳- NK1.1⁺ NK1.1⁺ (CD4⁺ NK1.1⁺)

سلول‌های NKT2 عمدتاً در اندام‌های غیر لنفاوی ساکن هستند (۲۸)، درحالی‌که سلول‌های NKT17 در غدد لنفاوی محیطی یافت می‌شوند (۲۹) و سلول‌های NKT1، هنگامی که فعال می‌شود، سطوح بالایی از T-bet را بیان می‌کند و IFN-γ را تولید می‌کند (۳۰). همچنین نشان داده شده است که این سلول‌ها IL-15Rα (CD122) را بیان می‌کنند و از دست دادن IL-15 منجر به از دست دادن سلول‌های NKT1 شد. با این حال، از دست دادن T-bet یا IL-15 باعث افزایش تعداد سلول‌های NKT2 و NKT17 می‌گردد (۳۱). یافته‌های اخیر نشان می‌دهد که فاکتور رونویسی مهارکننده ID2^{۱۶} در زیرشاخه NKT1 نقش تنظیمی مثبتی دارد و بیانش در این نوع سلول افزایش می‌یابد (۳۲، ۳۳). سلول‌های NKT2، که شبیه به سلول‌های Th2 هستند، بر اساس بیان CD4 و گیرنده B اینترلوکین ۱۷ (IL-17RB) مشخص می‌شود (۳۴). علاوه بر این، سلول‌های NKT2 قادر به تولید اینترلوکین ۴ و اینترلوکین ۱۳ می‌باشند. داده‌ها نشان می‌دهد که IL-17RB توسط سلول‌های NKT17 نیز بیان می‌شوند (۳۱). سلول‌های NKT17 به‌عنوان زیرمجموعه جدیدی از سلول‌های NKT با مارکرهای NK1.1، CD4، توانایی تولید مقادیر بسیار بالای IL-17 بلافاصله پس از فعال شدن بدون نیاز به تکثیر دارند، سلول‌های NKT-17 گیرنده γt ROR^۲ و گیرنده اینترلوکین-۲۳ (IL-23R) را بیان می‌کنند (۳۵). سلول‌های کمکی فولیکولی T کشنده طبیعی (NKTFH) در پاسخ‌های آنتی‌بادی و واکنش‌های مرکز ژرمینال سنتر^۲ (GCs) نقش دارند (۳۶). سلول‌های NKTFH حاوی CD4⁺ و بیان بالای CD44 و PD1^{-۵}، CXCR5^۶، Bcl6^۷

^۹ Forkhead box P3

^{۱۰} Cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4

^{۱۱} Folate receptor 4

^{۱۲} Messenger RNA

^{۱۳} Glucocorticoid-Induced TNFR-Related

^{۱۴} Promyelocytic leukemia zinc finger,

^{۱۵} Transforming growth factor beta

^۱ DNA-binding protein inhibitor

^۲ Related orphan nuclear receptor

^۳ Germinal Centres

^۴ NKT follicular helper cells

^۵ Programmed cell death

^۶ C-X-C chemokine receptor type 5

^۷ B-cell lymphoma 6

^۸ T follicular helper cells

جدول (۱): تقسیم‌بندی و مراحل تکامل انواع سلول‌های NKT

انواع سلول‌های NKT	مراحل بلوغ	CD مارکر	زیر گروه
vNKT (TypeII)	-	-	-
iNKT (TypeI)	Stage0	CD24hi	-
		CD44lo	
		NK1.1 ⁺	
	Stage1	CD24lo	-
		CD44lo	
		NK1.1 ⁺	
	Stage2	CD24lo	-
		CD44hi	
		NK1.1 ⁺	
Mature iNKT cells	Stage3		NKT1
			NKT2
			NKT17
			NKTFH
			NKT10
			NKTFoxp3 ⁺

۲- تعداد و فنوتیپ سلول‌های NKT در بارداری نرمال و پره اکلامپسی

سلول‌های NKT با تولید سیتوکین‌های تنظیمی در کنترل تخمک‌گذاری درگیر می‌باشند (۴۸). در موش، جمعیت سلولی NKT تقریباً ۱ درصد لنفوسیت‌ها است (۱۷). این سلول‌ها به‌عنوان یک جمعیت کوچک در خون محیطی، ممکن است در طول بارداری اهمیت کمتری داشته باشند. نکته دیگر این است که سلول‌های NKT به تعداد بیشتری در دسیدوا در مقایسه با خون محیطی حضور دارند (تقریباً ۱۰ برابر). سلول‌های iNKT موجود در بافت دسیدوا برای حفظ بارداری در انسان و موش اهمیت دارند (۴۹، ۵۰).

سلول‌های NKT (CD3⁺/CD161⁺) تعادل سلول‌های Th1/Th2 در ریز محیط ارتباطی مادر-جنین حفظ می‌نمایند. البته نقش سلول‌های NKT در سقط‌جنین پیچیده است. سلول‌های NKT مارکرهای سلول‌های T (CD3 و مارکرهای سلول‌های NK، مانند NK1.1 در موش و CD161 (یک گیرنده لکتین نوع C است) در انسان بیان می‌کنند (۵۱).

به‌طور کلی، سلول‌های NKT موش حامل یک آنتی‌ژن به نام CD49b (زنجیره آلفا اینتگرین که ۱۵۰ کیلودالتون وزن دارد و به

^۱ Southcombe

$\alpha 2$ اینتگرین (DX5 مشهور هست) است (۵۲)، همچنین این سلول‌ها CD94، NKG2، Ly-49، NK، T نیز بیان می‌شوند (۱۶). سلول‌های NKT انسانی اغلب مولکول‌های سطحی از جمله CD94، CD56، CD161 و CD94، CD69 و CD16، NKG2A، NKG2D را بیان می‌کنند (۵۱). اگرچه سلول‌های CD8⁺ NKT در انسان یافت می‌شوند، اما در موش نادر هستند. برخی گزارش‌ها تفاوت‌های فنوتیپی بین زیرمجموعه‌های سلولی iNKT⁺ CD4⁺ و CD4⁻ را توصیف می‌نمایند (۵۳)، سلول‌های iNKT⁺ CD4⁻ سیتوکین‌هایی مانند IFN- γ و TNF- α ترشح می‌کنند (۲۰). درحالی‌که سلول‌های iNKT⁺ CD4⁺ قادر به تولید سیتوکین‌های Th1 و Th2 می‌باشند.

سلول‌های CD3⁺ CD56⁺ NKT را می‌توان به دو زیرمجموعه تقسیم کرد:

$$۱- \text{NKT } CD3^{+} CD56^{+} CD16^{-}$$

$$۲- \text{NKT } CD3^{+} CD56^{+} CD16^{+}$$

سلول‌های CD3⁺ CD56⁺ CD16⁻ برای تحمل جنین مضر باشد، لذا افزایش تعداد این سلول‌ها در سقط‌جنین دیده می‌شود. بااین‌حال، این دو زیرمجموعه سلولی تفاوت‌های قابل‌توجهی دارند (۵۴، ۵۵). مطالعه‌ای که توسط ساوتکامب^۱ و همکاران صورت گرفت

سلول‌های T کمک‌کننده را در ریز محیط و سطوح ارتباطی مادر- جنین کنترل نمایند (۴۳). علاوه بر این، فعالیت سیتوتوکسیک سلول‌های NKT توسط پرفورین/گرانزیم B و $FasL^4$ انجام می‌شود. نکته جالب این است که مولکول‌های عملکردی سلول‌های NKT در شرایط مختلف محیطی به‌صورت متفاوتی توسط این سلول مورد استفاده می‌گردد (۱۷).

$TGF-\beta$, $IFN-\gamma$, $TNF-\alpha^5$, IL-2, IL-4 و IL-17، سیتوکین‌های پیش و ضدالتهابی می‌توانند توسط سلول‌های NKT فعال تولید شوند. گزارش شده است، IL-12 تولید سیتوکین‌های تیپ یک را در سلول‌های NKT القا می‌کند. سلول‌های NKT از طریق تولید سیتوکین‌های IL-4 و $IFN-\gamma$ در تنظیم تعادل پاسخ‌های Th1/Th2 در بافت آندومتر نقش دارد (۵۹).

شرایط ریز محیط و محل ارتباط مادر - جنین برای پروسه‌های ایمونولوژیک در بارداری و پره اکلامپسی حائز اهمیت است. سلول‌های Th1 در آندومتر زنان غیرباردار به‌ویژه در مرحله تکثیر آندومتر غالب می‌باشند درحالی‌که سلول‌های Th2 در اوایل بارداری در دسیدوا غالب می‌باشند (۶۲-۶۰). پاسخ غالب Th1 با اختلالات بارداری در پره اکلامپسی مرتبط است. با این حال، گزارش شده است که در طول سقط جنین خود به خودی سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی میزان IL-10 کاهش یافته و تولید افزایش یافته IL-2 و $IFN-\gamma$ نشان می‌دهند (۵۶). سقط زمانی اتفاق می‌افتد که سلول‌های NKT توسط آلفا-گالاکتوزیل سرامید فعال شوند به‌علاوه فعال شدن سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن در انسان توسط لیگاندگیرنده های TLR^6 باعث تنظیم مسیر تولید لیپیدهای بیوسنتتیک و در نتیجه شناسایی لیپیدها توسط سلول‌های iNKT تقویت می‌شود و تولید اینترفرون گاما در این مسیر عرضه افزایش می‌یابد و سلول‌های iNKT فعال می‌گردند (۶۳). در سه‌ماهه اول، سلول‌های تروفوبلاست به‌منظور تعامل با سلول‌های iNKT مادری CD1d بیان می‌کنند. پاتوفیزیولوژی پره اکلامپسی در اوایل بارداری، افزایش فعالیت iNKT دسیدوا می‌تواند منجر به تهاجم ضعیف تروفوبلاست‌ها به شریان‌های مارپیچی و نارسایی جفت و پاسخ‌های التهاب سیستمیک شوند. سلول‌های iNKT در زنان باردار در سه‌ماهه سوم مبتلا به پره اکلامپسی فنوتیپ Th1 را نشان می‌دهند و بنابراین ممکن است در ایجاد یک اختلال التهابی سیستمیک مشارکت فعال داشته باشد (۱۱).

سلول‌های محیطی iNKT $V\alpha 24$ زنان پره اکلامپسی پروفایل پاسخ قوی Th1 را نشان دادند درصد سلول‌های فعال iNKT به‌طور

تعداد و فنوتیپ سلول‌های iNKT در زنان باردار نرمال و PE مقایسه شدند نتایج نشان داد که در هر دو گروه بین تعداد سلول‌های NKT در هر میلی‌لیتر خون و درصد سلول‌های iNKT اختلاف معناداری مشاهده نشد. همچنین در نسبت سلول‌های iNKT با مارکر CD4 یا CD8 و مارکر CD69 توسط سلول‌های iNKT اختلاف معناداری وجود نداشت. به‌علاوه، در زنان باردار نرمال، کاهش جزئی در تعداد سلول‌های iNKT تولیدکننده $IFN-\gamma$ در مقایسه با بیماران پره اکلامپسی مشاهده شد (۵۶). نتایج مطالعه دیگری نشان داد که افزایش تعداد سلول‌های NKT در خون ممکن است منجر به از دست دادن مکرر بارداری شود^۱ ((RPL (۴۸). سلول‌های $V\alpha 14$ NKT در موش توسط لیگاند های محدود به CD1d و آلفا-گالاکتوزیل سرامید فعال می‌شوند و سیتوکین‌های نوع I را تولید می‌کنند و باعث از دست دادن بارداری می‌شوند و همولوگ این سلول‌ها در انسان $V\alpha 24^+ CD161^+ CD3^+$ NKT است که توسط همان لیگاند فعال می‌شوند. داده‌ها نشان می‌دهد نسبت سلول‌های NKT1/NKT2 خون محیطی در زنان پره اکلامپسی بیشتر از زنان باردار نرمال است، گزارش شده است زنان با سقط مکرر تعداد سلول‌های NKT دسیدوا کاهش یافته است (۵۷). نتایج مطالعه‌ای که توسط بروزکواکسی^۲ و همکاران صورت گرفته است نشان داد نسبت سلولی NKT1/NKT2 در بارداری نرمال در مقایسه با زنان پره اکلامپسی کاهش قابل توجهی دارد (۵۸). بویسون^۳ و همکاران گزارش کردند، سلول‌های iNKT تولیدکننده $IFN-\gamma$ در دسیدوای زنان باردار نرمال تجمع یافته‌اند درحالی‌که سلول‌های $CD4^+$ iNKT در خون محیطی آن‌ها پروفایل Th2 را نشان می‌دهند (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10) (۲۰). علاوه بر این، گزارش شده است که بیان CD95 بر روی سلول‌های iNKT زنان باردار نرمال در مقایسه با بیماران پره اکلامپسی به‌طور معناداری بالاتر است. همچنین در بیماران پره اکلامپسی، درصد سیتوتوکسیک به‌واسطه پرفورین سلول‌های iNKT در مقایسه با زنان باردار نرمال بالاتر است. و بیان گیرنده‌های NKG2A و NKG2D سلول‌های iNKT در بیماران پره اکلامپسی نسبت به زنان باردار نرمال به‌صورت معنی‌دار پایین بود (۱۱).

۳- عملکرد سلول‌های NKT در بارداری نرمال و پره اکلامپسی

گزارش‌های متعددی اهمیت سلول‌های NKT را در بارداری انسان نشان می‌دهد. سلول‌های NKT از طریق تولید سیتوکین‌های نوع یک (IFN- γ) Th1 و نوع دو (IL-4) Th2 می‌توانند عملکرد

⁴ Fas ligand IR CD95L

⁵ Tumor Necrosis Factor alpha

⁶ Toll-like receptors

¹ Recurrent pregnancy loss

² Borzychowski

³ Boyson

معنی‌داری بالاتر بود و همان سلول‌های $IFN-\gamma$ ترشح می‌کردند و حاوی پرفورین بیشتری بودند و در نتیجه پتانسیل آپوپتوز کاهش یافته را در مقایسه با زنان باردار نرمال نشان دادند. در پره اکلامپسی سلول‌های iNKT به دلیل تغییر بیان مجموعه گیرنده‌های بازدارنده و فعال کننده این سلول‌ها می‌توانند فعال شوند. علاوه بر این، به دلیل کاهش پتانسیل آپوپتوزی، فعالیت سیتوتوکسیک این سلول‌ها در مقایسه با زنان باردار نرمال بیشتر بود (۶۴).

بنابراین، سلول‌های iNKT در سطح ارتباطی مادر-جنین ممکن است توسط آنتی‌ژن‌های لیپیدی خود در مقابل عوامل محلول از APC ها بیان TLR ها افزایش دهند و باعث زایمان زودرس ناشی از التهاب شود. همچنین، TLR4 مسئول زایمان زودرس ناشی از LPS می‌باشد (۶۵). بویسون و همکاران نشان دادند در بارداری نرمال سلول‌های iNKT تولیدکننده $IFN-\gamma$ در دسیدوا تجمع می‌یابند، درحالی‌که سلول‌های $CD4^+iNKT$ خون محیطی پروفایل پاسخ‌های Th2 را نشان دادند (۲۰). بارداری موفقیت‌آمیز به تولید سیتوکین‌های نوع Th2 و مهار تولید سیتوکین‌های پیش التهابی نوع Th1 وابسته می‌باشد در واقع پاسخ‌های Th1 از طریق کاهش بیان فاکتور هسته‌ای NF- κ B و فاکتور رونویسی T-box (T-bet) مهار شود (۶۶).

واسطه‌های ضدالتهابی تولید شده توسط سلول‌های Th2، ازجمله IL-4، IL-10 و TGF β برای حفظ بارداری مورد نیاز هستند به علت خاصیت سرکوب کنندگی این سایتوکاین‌ها، به عبارتی واسطه‌های پیش التهابی ترشح شده توسط سلول‌های Th1 مانند TNF α ، $IFN-\gamma$ و پروتئین جذب کننده شیمیایی مونوسیت-۱ باعث سقط‌جنین یا پره اکلامپسی می‌گردد (۶۷) (جدول ۱).

سلول‌های NKT نقش مهمی در موفقیت کاشت و تحمل جنین دارند شبکه سیتوکینی برای حفظ بارداری از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. این یافته با "فرضیه ایمونوتروفیک" مطابقت دارد، که

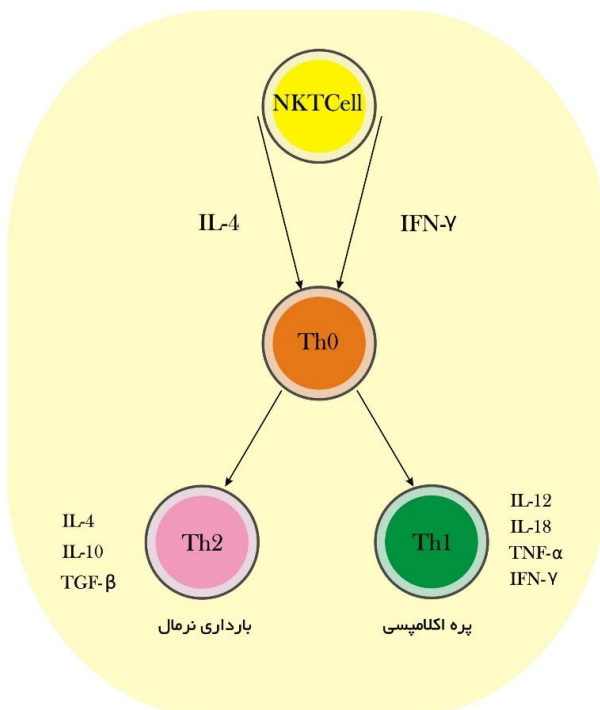
مطرح می‌کند در طول بارداری فیزیولوژیکی، تعادل فعالیت پاسخ‌های Th1/Th2 به‌شدت به سمت فعالیت Th2 تغییر می‌کند. بنابراین، Th1 با بارداری موفقیت‌آمیز ناسازگار است. در پره اکلامپسی، مشابه زنان غیر باردار سوگیری به سمت پاسخ‌های ایمنی نوع ۱ است (۶۷).

دو مارکر سطحی و ثابت برای پاسخ‌های تیپ یک و دو وجود دارد. اینترلوکین ۱۸ با گیرنده‌اش روی لنفوسیت‌های تیپ یک بیان می‌شود و ST2L، (همولوگ IL-1R) به‌طور انتخابی بر روی لنفوسیت‌های تیپ ۲ در موش و انسان بیان می‌شود، ST2L و IL-18R از اعضای ابر خانواده TLR ها هستند. علاوه بر این، IL-18 باعث تولید $IFN-\gamma$ از سلول‌های Th1 و NK می‌شود. تغییرات در نسبت سلول‌های iNKT، به‌منظور حفظ تعادل تولید سیتوکین‌ها، برای بارداری موفقیت‌آمیز لازم است و سطح سرمی TNF- α و IL-18 در پره اکلامپسی افزایش می‌یابد (۶۸-۷۰).

IL-18 باعث تولید $IFN-\gamma$ می‌شود و ایمنی غالب Th1 را در حضور IL-12 منحرف می‌کند (۷۱). در زنان باردار نرمال و پره اکلامپسی سطح سیتوکین نوع Th2، IL-4، در سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی فعال نشده یکسان است (۷۲). باین‌حال، سطح IL-4، تحریک‌شده توسط فیتوهمگلوتنین، در بیماران پره اکلامپسی در مقایسه با زنان باردار نرمال به‌طور قابل‌توجهی کمتر است (۷۳، ۷۴). به نظر می‌رسد نوع ایمنی در پره اکلامپسی تعادل سیتوکین‌ها را به سمت Th1 تغییر می‌دهد (۷۵). یافته‌های بالا نشان می‌دهد که در پره اکلامپسی جمعیت سلول‌های نوع Th1 افزایش یافته است، درحالی‌که سلول‌های Th2 نسبت به زنان باردار نرمال کاهش یافته است (شکل ۱). نتایج مطالعه‌ای دیگر گزارش کرده است که شیفت پاسخ به سمت Th1 در PE با افزایش سیتوکین‌ها پیش التهابی گردشی مانند $IFN-\gamma$ ، IL-12P70 و IL-18 همراه می‌باشد (۷۶).

جدول (۲): انواع سیتوکاین‌های تولید شده سلول‌های NKT در بارداری نرمال و پره اکلامپسی

پره اکلامپسی	بارداری نرمال
TNF- α	
IL-18	IL-4
IL-12	IL-10
MCP-1	TGF- β
IL-12	IL1R
$IFN-\gamma$	



شکل (۱): نقش سلول‌های NKT در پره اکلامپسی و بارداری نرمال

باردار نرمال سرکوب می‌شود (۷۰). در مقابل، گزارش شده است که سطوح IL-12 و TNF-α تولیدی لکوسیت‌های خون محیطی در پره اکلامپسی مشابه زنان باردار نرمال است اما سطح IFN-γ به‌طور قابل‌توجهی در افراد پره اکلامپسی افزایش می‌یابد. باوجود افزایش تولید IL-18 در پره اکلامپسی، به نظر نمی‌رسد در سطوح پلاسمایی مادر منعکس شود (۷۸). IL-18 به‌تنهایی می‌تواند به‌عنوان یک سیتوکین Th2 عمل کند، باین‌حال، در حضور IL-12، این سیتوکین به‌طور هم‌افزایی برای القای پاسخ‌های Th1 عمل می‌کند. همچنین نسبت بالای IL-18 به IL-12 می‌تواند منجر به تغییر به سمت پاسخ Th2 در بارداری نرمال شود، درحالی‌که نسبت پایین IL-18 به IL-12 ممکن است عامل سوگیری Th1 و به‌ویژه افزایش سطح IFN-γ در پره اکلامپسی باشد (۷۹). بنابراین، به نظر می‌رسد تولید IFN-γ تحت تأثیر تغییرات در سطوح IL-12 و IL-18 در دوران بارداری و پره اکلامپسی قرار دارد. نتایج مطالعه‌ای نشان داد که درمان موش باردار با آلفا-گالاکتوزیل سرامید می‌تواند منجر به سقط‌جنین با واسطه iNKT شود. چندین گزارش دیگر این واقعیت را برجسته کرده‌اند که سلول‌های iNKT ممکن است نقش کلیدی در آزادسازی IFN-γ در دوران بارداری و پره اکلامپسی داشته باشند. علاوه بر این، شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد سلول‌های

این سلول‌ها از طریق تولید IL-4 و IFN-γ باعث تعادل پاسخ‌های نوع Th1/Th2 می‌شوند، به عبارتی در بارداری طبیعی، تولید سیتوکین‌های Th2 (IL-4, IL-10, TGF-β) را افزایش می‌دهند. در صورتی که در پره اکلامپسی تولید سیتوکین‌های Th1 (IL-12, IL-18, TNF-α, IFN-γ) می‌تواند برای جنین در حال رشد مضر را افزایش می‌دهند.

۴- تغییرات در جمعیت سلولی NKT در خون محیطی در بارداری نرمال و پره اکلامپسی

توانایی سلول‌های iNKT برای هدایت و تعدیل پاسخ‌های ایمنی، این سلول‌ها را کاندیدای ایده آل برای تنظیم ایمنی در دوران بارداری کرده است. شایان ذکر است، جمعیت سلول‌های NKT و NK رحم پس از تخمک‌گذاری و در دوران بارداری در رحم غنی می‌گردد (۷۷). اگرچه تعداد سلول‌های iNKT خون در طول بارداری ثابت می‌ماند و اندکی کاهش بیان CD69 روی کل جمعیت سلولی iNKT در سه‌ماهه سوم مشاهده می‌شود (۵۶). لکوسیت‌های خون محیطی زنان باردار نرمال برای تولید سطوح بالاتر سیتوکین‌های پیش التهابی (IL-12, IL-18, TNF-α) نسبت به زنان غیرباردار آماده می‌باشند. باین‌حال، تولید IFN-γ در زنان

iNKT در آغاز پاسخ‌های ایمنی Th2 نقش دارند. از طرفی سلول‌های iNKT برای فعال شدن و تکثیر سلول‌های NK که برای پیشرفت و ادامه بارداری نقش مهمی دارند ضروری است (۸۰-۸۱).

محدودیت‌ها و کیفیت مقالات مرور شده

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

۱. تنوع در روش‌های شناسایی و اندازه‌گیری سلول‌های NKT، که مقایسه نتایج بین مطالعات را دشوار می‌کند.
۲. اکثر مطالعات بر روی نمونه‌های خون محیطی انجام شده‌اند و اطلاعات کمتری در مورد سلول‌های NKT در محل اتصال جنین و مادر وجود دارد.
۳. تعداد محدودی از مطالعات به بررسی مکانیسم‌های دقیق عملکرد سلول‌های NKT در بارداری و پره‌اکلامپسی پرداخته‌اند.
۴. بیشتر مطالعات مشاهده‌ای بوده‌اند و مطالعات مداخله‌ای محدودی در این زمینه انجام شده است.
۵. تفاوت‌های بین گونه‌ای (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 موردنیاز است:

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

نتیجه‌گیری

در مقاله حاضر، تلاش گردید تا یک نمای کلی از نقش

سلول‌های NKT در پره اکلامپسی و بارداری را توضیح داده شود. مطالعات متعددی نقش بیولوژیکی سلول‌های NKT را بررسی نموده و نشان دادند که این سلول‌ها نقش عمده‌ای در ایمنی ذاتی ایفا می‌کنند، همچنین تعداد این سلول‌ها در دسیدوا بیشتر از خون محیطی است. گزارش‌های زیادی نشان داد که در بیماران پره اکلامپسی، نسبت سیتوکین‌ها Th1 به Th2 بیشتر است و در بیماران پره اکلامپسی شیفت پاسخ‌های ایمنی به سمت Th1 است. در ضمن تعداد سلول‌های NKT در بارداری نرمال در مقایسه با بیماران پره اکلامپسی به‌طور قابل‌توجهی کاهش می‌یابد. با این حال در بیماران پره اکلامپسی هیچ تفاوت قابل‌توجهی در تعداد و فنوتیپ سلول‌های iNKT در بارداری نرمال و پره اکلامپسی مشاهده نشده است، اگرچه زنان باردار طبیعی کاهش جزئی در میزان IFN- γ ترشح‌شده از سلول iNKT در مقایسه با بیماران پره اکلامپسی دارند. به‌طورکلی، یافته‌های فعلی نشان داد که فعال شدن زیرمجموعه‌ها NKT می‌تواند در PE نقش داشته باشند. این داده‌ها همچنین نقش سلول‌های NKT را در تنظیم تعادل پاسخ‌های Th1/Th2 به‌عنوان یکی از عملکردهای ضروری این سلول‌ها برجسته می‌کند. در دسیدوا و خون محیطی، سلول‌های NKT قادر به تعدیل پاسخ ایمنی از طریق تولید سیتوکین‌های مرتبط با سلول‌های (IFN- γ), Th1, IL-4 و Th2 می‌باشند و عدم تعادل بین پاسخ‌های Th1 و Th2 در افراد پره اکلامپسی مشاهده می‌شود و این بیماران یک ایمنی غالب از نوع Th1 را نشان می‌دهند.

تشکر و قدردانی:

اعلام نشده است.

مشارکت نویسندگان:

همه نویسندگان در ارائه ایده پژوهشی، جمع‌آوری داده‌ها، تحلیل و نگارش نقش داشته‌اند.

حمایت مالی:

ندارد.

تعارض منافع:

در مطالعه حاضر هیچ تعارض منافی وجود ندارد.

ملاحظات اخلاقی:

این تحقیق به‌صورت مروری انجام‌شده و کد اخلاق ندارد.

References

- García JL, Heckman JJ, Ziff AL. Gender differences in the benefits of an influential early childhood program. *Eur Econ Rev* 2018;109:9-22. <https://doi.org/10.1016/j.euroecorev.2018.06.009>
- 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>
- Hosseini A, Dolati S, Hashemi V, Abdollahpour-Alitappeh M, Yousefi M. Regulatory T and T helper 17 cells: Their roles in preeclampsia. *J Cell Physiol* 2018;233(9):6561-73. <https://doi.org/10.1002/jcp.26604>
- Sharma S, Norris WE, Kalkunte S. Beyond the threshold: an etiological bridge between hypoxia and immunity in preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2010;85(1):112-6. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2010.01.002>
- Espinoza J, Vidaeff A, Pettker CM, Simhan H. ACOG practice bulletin no. 202: gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2019;133(1):e1-25.
- Saito S, Shiozaki A, Nakashima A, Sakai M, Sasaki Y. The role of the immune system in preeclampsia. *Mol Aspects Med* 2007;28(2):192-209. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2007.02.006>
- Bueno-Sánchez JC, Agudelo-Jaramillo B, Escobar-Aguilerae LF, Lopera A, Cadavid-Jaramillo AP, Chaouat G, et al. Cytokine production by non-stimulated peripheral blood NK cells and lymphocytes in early-onset severe pre-eclampsia without HELLP. *J Reprod Immunol* 2013;97(2):223-31. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2012.11.007>
- Cérbulo-Vázquez A, Anaya-Herrera J, Flores-Cánovas Y, Briones-Vega CG, Zavala-Barrios B, Carrillo-Esper R, et al. Aspectos inmunológicos en preeclampsia. *Revista Facultad Medicina* 2023;66(5):7-23. <https://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2023.66.5.02>
- Miller D, Motomura K, Galaz J, Gershater M, Lee ED, Romero R, Gomez-Lopez N. Cellular immune responses in the pathophysiology of preeclampsia. *J Leukocyte Biol* 2022;111(1):237-60. <https://doi.org/10.1002/JLB.5RU1120-787RR>
- Ahn H, Park J, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. Immunologic characteristics of preeclampsia, a comprehensive review: Immunologic characteristics of preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 2011;65(4):377-94. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00913.x>
- Miko E, Szereday L, Barakonyi A, Jarkovich A, Varga P, Szekeres-Bartho J. The role of invariant NKT cells in pre-eclampsia: Invariant nkt cells in pre-eclamptic patients. *Am J Reprod Immunol* 2008;60(2):118-26. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2008.00603.x>
- Teige A, Bockermann R, Hasan M, Olofsson KE, Liu Y, Issazadeh-Navikas S. CD1d-dependent NKT cells play a protective role in acute and chronic arthritis models by ameliorating antigen-specific Th1 responses. *J Immunol* 2010;185(1):345-56. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0901693>
- Emoto M. α -galactosylceramide promotes killing of *Listeria monocytogenes* within the macrophage phagosome through invariant NKT-cell activation. *Infect Immun* 2010;78:2667-76. <https://doi.org/10.1128/IAL01441-09>
- Onoé K, Yanagawa Y, Minami K, Iijima N, Iwabuchi K. Th1 or Th2 balance regulated by interaction between dendritic cells and NKT cells. *Immunol Res* 2007;38(1-3):319-32. <https://doi.org/10.1007/s12026-007-0011-5>
- Elagab EAM, Alshahrani M, Elbadawi AAA, Aedh AI, Osman AM, Osman HM. Decidual natural killer cells are essential for a successful pregnancy (review). *Adv Reprod Sci* 2022;10(03):73-90. <https://doi.org/10.4236/arsci.2022.103008>
- Altman JB, Benavides AD, Das R, Bassiri H. Antitumor responses of invariant natural killer T cells. *J Immunol Res* 2015;2015:652875. <https://doi.org/10.1155/2015/652875>

17. Taniguchi M, Nakayama T. Recognition and function of *Vα14* NKT cells. *Inseminars Immunology* 2000;12(6):543–50.
<https://doi.org/10.1006/smim.2000.0270>
18. Kumar V. NKT-cell subsets: promoters and protectors in inflammatory liver disease. *J Hepatol* 2013;59(3):618-20.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.02.032>
19. Van Kaer L, Parekh VV, Wu L. Invariant natural killer T cells: bridging innate and adaptive immunity. *Cell Tissue Res* 2011;343(1):43-55.
<https://doi.org/10.1007/s00441-010-1023-3>
20. Boyson JE, Rybalov B, Koopman LA, Exley M, Balk SP, Racke FK, et al. CD1d and invariant NKT cells at the human maternal-fetal interface. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99(21):13741-6.
<https://doi.org/10.1073/pnas.162491699>
21. Rossjohn J, Pellicci DG, Patel O, Gapin L, Godfrey DI. Recognition of CD1d-restricted antigens by natural killer T cells. *Nat Rev Immunol* 2012;12(12):845-57.
<https://doi.org/10.1038/nri3328>
22. Chan WL, Pejnovic N, Liew TV, Lee CA, Groves R, Hamilton H. NKT cell subsets in infection and inflammation. *Immunol Lett* 2003;85(2):159-63.
[https://doi.org/10.1016/S0165-2478\(02\)00223-7](https://doi.org/10.1016/S0165-2478(02)00223-7)
23. Macho-Fernandez E, Brigl M. The extended family of CD1d-restricted NKT cells: Sifting through a mixed bag of TCRs, antigens, and functions. *Front Immunol* 2015;6:362.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00362>
24. Hermans IF, Silk JD, Gileadi U, Salio M, Mathew B, Ritter G, et al. NKT cells enhance CD4+ and CD8+ T cell responses to soluble antigen in vivo through direct interaction with dendritic cells. *J Immunol* 2003;171(10):5140-7.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.171.10.5140>
25. Galli G, Nuti S, Tavarini S, Galli-Stampino L, De Lalla C, Casorati G, et al. CD1d-restricted help to B cells by human invariant natural killer T lymphocytes. *J Exp Med* 2003;197(8):1051-7.
<https://doi.org/10.1084/jem.20021616>
26. Brennan PJ, Brigl M, Brenner MB. Invariant natural killer T cells: an innate activation scheme linked to diverse effector functions. *Nat Rev Immunol* 2013;13(2):101-17. <https://doi.org/10.1038/nri3369>
27. Buechel HM, Stradner MH, D'Cruz LM. Stages versus subsets: Invariant Natural Killer T cell lineage differentiation. *Cytokine* 2015;72(2):204-9.
<https://doi.org/10.1016/j.cyto.2014.12.005>
28. Kim EY, Lynch L, Brennan PJ, Cohen NR, Brenner MB. The transcriptional programs of iNKT cells. in *Seminars in immunology*. 2015. Elsevier.
<https://doi.org/10.1016/j.smim.2015.02.005>
29. Birkholz AM, Kronenberg M. Antigen specificity of invariant natural killer T-cells. *Biomed J* 2015;38(6):470-83.
<https://doi.org/10.1016/j.bj.2016.01.003>
30. Lee YJ, Holzapfel KL, Zhu J, Jameson SC, Hogquist KA. Steady-state production of IL-4 modulates immunity in mouse strains and is determined by lineage diversity of i NKT cells. *Nature immunology*. 2013. 14(11): p. 1146-1154. <https://doi.org/10.1038/ni.2731>
31. Watarai H, Sekine-Kondo E, Shigeura T, Motomura Y, Yasuda T, Satoh R, et al., Development and function of invariant natural killer T cells producing Th2-and Th17-cytokines. *PLoS Biol* 2012;10(2):e1001255.
<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001255>
32. Terashima A, Watarai H, Inoue S, Sekine E, Nakagawa R, Hase K, et al. A novel subset of mouse NKT cells bearing the IL-17 receptor B responds to IL-25 and contributes to airway hyperreactivity. *J Exp Med* 2008;205(12):2727-33.
<https://doi.org/10.1084/jem.20080698>
33. Coquet JM, Chakravarti S, Kyparissoudis K, McNab FW, Pitt LA, McKenzie BS, et al., Diverse cytokine production by NKT cell subsets and identification of an IL-17-producing CD4– NK1. 1– NKT cell population. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105(32):11287-92.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0801631105>

34. Lang GA, Amadou Amani S, Quinn JL, Axtell RC, Lang ML. Immunization-expanded NKT follicular helper cells drive IgG1 isotype switch against an exogenous T-independent polysaccharide but do not promote recall responses. *Immuno Horizons* 2019;3(3):88-93.
<https://doi.org/10.4049/immunohorizons.1800081>
35. Chang P-P, Barral P, Fitch J, Pratama A, Ma CS, Kallies A, et al. Identification of Bcl-6-dependent follicular helper NKT cells that provide cognate help for B cell responses. *Nat Immunol* 2011;13(1):35-43.
<https://doi.org/10.1038/ni.2166>
36. Verykokakis M, Krishnamoorthy V, Iavarone A, Lasorella A, Sigvardsson M, Kee BL. Essential functions for ID proteins at multiple checkpoints in invariant NKT cell development. *J Immunol* 2013;191(12):5973-83.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1301521>
37. Wu H, Shao Q. The role of inhibitor of binding or differentiation 2 in the development and differentiation of immune cells. *Immunobiol* 2019;224(1):142-6.
<https://doi.org/10.1016/j.imbio.2018.09.006>
38. King IL, Fortier A, Tighe M, Dibble J, Watts GFM, Veerapen N, et al. Invariant natural killer T cells direct cell responses to cognate lipid antigen in an IL-21-dependent manner. *Nat Immunol* 2011;13(1):44-50.
<https://doi.org/10.1038/ni.2172>
39. Hashemi V, Maleki LA, Esmaily M, Masjedi A, Ghalamfarsa G, Namdar A, et al. Regulatory T cells in breast cancer as a potent anti-cancer therapeutic target. *Int Immunopharmacol* 2020;78(106087):106087.
<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.106087>
40. Hashemi V, Farrokhi AS, Tanomand A, Babaloo Z, Hojjat-Farsangi M, Anvari E, et al. 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>
41. Grover P, Goel PN, Greene MI. Regulatory T cells: Regulation of identity and function. *Front Immunol* 2021;12:750542.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.750542>
42. Sag D, Krause P, Hedrick CC, Kronenberg M, Wingender G. IL-10-producing NKT10 cells are a distinct regulatory invariant NKT cell subset. *J Clin Invest* 2014;124(9):3725-40
<https://doi.org/10.1172/JCI72308>
43. Hosseini A, Gharibi T, Marofi F, Babaloo Z, Baradaran B. CTLA-4: From mechanism to autoimmune therapy. *Int Immunopharmacol* 2020;80(106221):106221.
<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106221>
44. Fox L, Hegde S, Gumperz JE. Natural killer T cells: innate lymphocytes positioned as a bridge between acute and chronic inflammation? *Microbes Infect* 2010;12(14-15):1125-33.
<https://doi.org/10.1016/j.micinf.2010.08.011>
45. Monteiro M, Almeida CF, Caridade M, Ribot JC, Duarte J, Agua-Doce A, et al. Identification of regulatory Foxp3+ invariant NKT cells induced by TGF- β . *J Immunol* 2010;185(4):2157-63.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1000359>
46. Rezayi M, Hosseini A. Structure of PD1 and its mechanism in the treatment of autoimmune diseases. *Cell Biochem Funct* 2023;41(7):726-37
<https://doi.org/10.1002/cbf.3827>
47. Moreira-Teixeira L, Resende M, Devergne O, Herbeuval J-P, Hermine O, Schneider E, et al. Rapamycin combined with TGF- β converts human invariant NKT cells into suppressive Foxp3+ regulatory cells. *J Immunol* 2012;188(2):624-31.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1102281>
48. Krizan J, Cuchalová L, Síma P, Králícková M, Madar J, Větvicka V. Altered distribution of NK and NKT cells in follicular fluid is associated with IVF outcome. *J Reprod Immunol* 2009;82(1):84-8.
<https://doi.org/10.1016/j.jri.2009.05.005>
49. Tsuda H, Sakai M, Michimata T, Tanebe K, Hayakawa S, Saito S. Characterization of NKT cells in human peripheral blood and decidual lymphocytes.

- Am J Reprod Immunol 2001;45(5):295-302.
<https://doi.org/10.1111/j.8755-8920.2001.450505.x>
50. Taylor EB, Sasser JM. Natural killer cells and T lymphocytes in pregnancy and pre-eclampsia. Clin Sci 2017;131(24):2911-7.
<https://doi.org/10.1042/CS20171070>
51. Ntrivalas EI, Bowser CR, Kwak-Kim J, Beaman KD, Gilman-Sachs A. Expression of killer immunoglobulin-like receptors on peripheral blood NK cell subsets of women with recurrent spontaneous abortions or implantation failures: Kirs on nk cells of women with rsa or infertility. Am J Reprod Immunol 2005;53(5):215-21. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2005.00268.x>
52. Werner, J.M., et al., Murine DX5+ NKT Cells Display Their Cytotoxic and Proapoptotic Potentials against Colitis-Inducing CD4+ CD62L high T Cells through Fas Ligand. J Immunol Res 2018.
<https://doi.org/10.1155/2018/8175810>
53. Ryan JC, Niemi EC, Nakamura MC, Seaman WE. NKR-P1A is a target-specific receptor that activates natural killer cell cytotoxicity. J Exp Med 1995;181(5):1911-5.
<https://doi.org/10.1084/jem.181.5.1911>
54. Lee PT, Benlagha K, Teyton L, Bendelac A. Distinct functional lineages of human Vα24 natural killer T cells. J Exp Med 2002;195(5):637-41.
<https://doi.org/10.1084/jem.20011908>
55. Van Den Heuvel MJ, Peralta CG, Hatta K, Han VK, Clark DA. Decline in number of elevated blood CD3+ CD56+ NKT cells in response to intravenous immunoglobulin treatment correlates with successful pregnancy. Am J Reprod Immunol 2007;58(5):447-59.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2007.00529.x>
56. Southcombe J, Redman C, Sargent I. Peripheral blood invariant natural killer T cells throughout pregnancy and in preeclamptic women. J Reprod Immunol 2010;87(1-2):52-9.
<https://doi.org/10.1016/j.jri.2010.07.003>
57. Gorczynski RM, Hadidi S, Yu G, Clark DA. The same immunoregulatory molecules contribute to successful pregnancy and transplantation: Molecules regulating graft rejection stop abortion. Am J Reprod Immunol 2002;48(1):18-26. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0897.2002.01094.x>
58. Borzychowski AM, Croy BA, Chan WL, Redman CWG, Sargent IL. Changes in systemic type 1 and type 2 immunity in normal pregnancy and pre-eclampsia may be mediated by natural killer cells. Eur J Immunol 2005;35(10):3054-63.
<https://doi.org/10.1002/eji.200425929>
59. Loza MJ, Metelitsa LS, Perussia B. NKT and T cells: coordinate regulation of NK-like phenotype and cytokine production. Eur J Immunol 2002;32(12):3453-62. [https://doi.org/10.1002/1521-4141\(200212\)32:12<3453::AID-IMMU3453>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/1521-4141(200212)32:12<3453::AID-IMMU3453>3.0.CO;2-D)
60. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. Science 2003;299(5609):1057-61.
<https://doi.org/10.1126/science.1079490>
61. Saito S, Tsukaguchi N, Hasegawa T, Michimata T, Tsuda H, Narita N. Distribution of Th1, Th2, and Th0 and the Th1/Th2 cell ratios in human peripheral and endometrial T cells. Am J Reprod Immunol 1999;42(4):240-5. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.1999.tb00097.x>
62. Manchorova D, Papadopoulou M, Alexandrova M, Dimitrova V, Djerov L, Zapryanova S, et al. Human decidua gamma/delta T cells possess unique effector and TCR repertoire profiles during pregnancy. Cell Immunol 2022;382:104634.
63. Li L-P, Fang Y-C, Dong G-F, Lin Y, Saito S. Depletion of invariant NKT cells reduces inflammation-induced preterm delivery in mice. J Immunol 2012;188(9):4681-9.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1102628>
64. Shojaei, Z., et al., Functional prominence of natural killer cells and natural killer T cells in pregnancy and

- infertility: A comprehensive review and update. *Pathol Res Pract* 2022;238(154062):154062.
<https://doi.org/10.1016/j.prp.2022.154062>
65. Salio M, Speak AO, Shepherd D, Polzella P, Illarionov PA, Veerapen N, et al. Modulation of human natural killer T cell ligands on TLR-mediated antigen-presenting cell activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(51):20490-5.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0710145104>
66. McCracken SA, Hadfield K, Rahimi Z, Gallery ED, Morris JM. NF-κB-regulated suppression of T-bet in T cells represses Th1 immune responses in pregnancy. *Eur J Immunol* [Internet]. 2007;37(5):1386-96.
<https://doi.org/10.1002/eji.200636322>
67. Zhou J, Zhao X, Wang Z, Wang J, Sun H, Hu Y. High circulating CD3+CD56+CD16+ natural killer-like T cell levels predict a better IVF treatment outcome. *J Reprod Immunol* 2013;97(2):197-203.
<https://doi.org/10.1016/j.jri.2012.12.006>
68. Chan WL, Pejinovic N, Lee CA, Al-Ali NA. Human IL-18 receptor and ST2L are stable and selective markers for the respective type 1 and type 2 circulating lymphocytes. *J Immunol* 2001;167(3):1238-44.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.167.3.1238>
69. Xu D, Chan WL, Leung BP, Huang FP, Wheeler R, Piedrafita D, et al. Selective expression of a stable cell surface molecule on type 2 but not type 1 helper T cells. *J Exp Med* 1998;187(5):787-94.
<https://doi.org/10.1084/jem.187.5.787>
70. Nakanishi K, Yoshimoto T, Tsutsui H, Okamura H. Interleukin-18 regulates both Th1 and Th2 responses. *Annu Rev Immunol* 2001;19(1):423-74.
<https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.19.1.423>
71. Ida A, Tsuji Y, Muranaka J, Kanazawa R, Nakata Y, Adachi S, et al. IL-18 in pregnancy; the elevation of IL-18 in maternal peripheral blood during labour and complicated pregnancies. *J Reprod Immunol* 2000;47(1):65-74. [https://doi.org/10.1016/S0165-0378\(00\)00058-9](https://doi.org/10.1016/S0165-0378(00)00058-9)
72. Sacks GP, Redman CWG, Sargent IL. Monocytes are primed to produce the Th1 type cytokine IL-12 in normal human pregnancy: an intracellular flow cytometric analysis of peripheral blood mononuclear cells: Enhanced monocyte IL-12 production in pregnancy. *Clin Exp Immunol* 2003;131(3):490-7.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.2003.02082.x>
73. Mansouri R, Akbari F, Vojgani M, Mahboudi F, Kalantar F, Mirahmadian M. Serum cytokines profiles in Iranian patients with preeclampsia. *Iran J Immunol* 2007;4(3):179-85.
74. Saito S, Shiozaki A, Nakashima A, Sakai M, Sasaki Y. The role of the immune system in preeclampsia. *Mol Aspects Med* 2007;28(2):192-209.
<https://doi.org/10.1016/j.mam.2007.02.006>
75. Azizieh F, Raghupathy R, Makhseed M. Maternal cytokine production patterns in women with pre-eclampsia: Cytokine patterns in pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol* 2005;54(1):30-7.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2005.00278.x>
76. Germain AM, Romanik MC, Guerra I, Solari S, Reyes MS, Johnson RJ, et al. Endothelial dysfunction: A link among preeclampsia, recurrent pregnancy loss, and future cardiovascular events? *Hypertension* 2007;49(1):90-5.
<https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000251522.18094.d4>
77. Miko E, Barakonyi A, Meggyes M, Szereday L. The role of type I and type II NKT cells in materno-fetal immunity. *Biomedicines* 2021;9(12):1901.
<https://doi.org/10.3390/biomedicines9121901>
78. Adams KM, Mandel LS, Guthrie KA, Atkinson MW. Interleukin-18 in the plasma of women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(5):1234-7. <https://doi.org/10.1067/mob.2003.349>
79. Sakai M, Shiozaki A, Sasaki Y, Yoneda S, Saito S. The ratio of interleukin (IL)-18 to IL-12 secreted by peripheral blood mononuclear cells is increased in normal pregnant subjects and decreased in pre-eclamptic patients. *J Reprod Immunol* 2004;61(2):133-43. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2004.01.001>

80. Sargent IL, Borzychowski AM, Redman CWG. NK cells and human pregnancy – an inflammatory view. *Trends Immunol* 2006;27(9):399–404. <https://doi.org/10.1016/j.it.2006.06.009>
81. Metelitsa LS, Naidenko OV, Kant A, Wu HW, Loza MJ, Perussia B, et al. Human NKT cells mediate antitumor cytotoxicity directly by recognizing target cell CD1d with bound ligand or indirectly by producing IL-2 to activate NK cells. *J Immunol* 2001;167(6):3114-22. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.167.6.3114>

THE ROLE AND FUNCTION OF NATURAL KILLER T (NKT) CELLS IN NORMAL PREGNANCY AND PREECLAMPSIA: A NARRATIVE REVIEW STUDY

Vida Hashmi¹, Arezoo Hosseini^{2*}

Received: 26 May, 2024; Accepted: 06 August, 2024

Abstract

Background & Aim: Preeclampsia (PE) is the most common hypertensive disorder after 20 weeks of gestation, and its complications are the leading cause of maternal and fetal mortalities. Changes in the innate and adaptive immune systems play a crucial role in the pathogenesis of PE. Natural Killer Cells (NKTs) are the most abundant leukocytes during pregnancy, recruited and activated by ovarian hormones in the decidua. Recent evidence supports the idea that NKT cells exist in various environmental tissues and the decidua with their unique transcriptional profiles and cytokines, and bridge between innate and adaptive immune systems. Therefore, this study aimed to review the number, phenotype, changes, and functional function of NKT cells in normal pregnancy and preeclampsia.

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

Findings: The results of various studies showed that the number of NKT cells increases in preeclampsia compared to normal pregnancy. However, there isn't any significant difference in the quantity and characteristics of iNKT cells between normal pregnancy and preeclampsia. Nonetheless, normal pregnant women exhibit a slight but meaningful reduction in the secretion of IFN- γ from iNKT cells compared to women with preeclampsia.

Discussion and Conclusion: NKT cells regulate the balance of Th1 and Th2 responses by secreting interleukin-4 and interferon- γ . During pregnancy, maternal immunity is biased towards the production of type 2 cytokines to inhibit the function of type 1 cytokines, which can be harmful to the developing fetus. This shift to type 2 cytokines occurs in normal pregnancy.

Keywords: NKT cells, Pregnancy, Preeclampsia.

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

Tel: +984432752372

Email: hosseiniare@yahoo.com

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)