



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Immunological challenges during pregnancy : preeclampsia and egg donation

Hoorn, M.L. van der

Citation

Hoorn, M. L. van der. (2012, January 11). *Immunological challenges during pregnancy : preeclampsia and egg donation*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/18330>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/18330>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Nederlandse samenvatting

Publications

Curriculum Vitae

Dankwoord

Abbreviations



9

Ontwikkeling van de placenta

Zwangerschap is een interessante immunologische situatie. Gedurende negen maanden is de moeder zwanger van een foetus die zowel maternale (moederlijke) als paternale (vaderlijke) genen bij zich draagt, zonder dat er een immunologische afstoting plaatsvindt door de moeder. De herkomst van de foetus en placenta ligt in een klompje cellen, de blastocyste, dat in de baarmoeder groeit. De foetus komt niet direct in aanraking met maternale cellen, maar de placenta groeit wel in de uterus. Gedurende de eerste weken van de zwangerschap begint het complexe proces van de placenta ontwikkeling. De placenta wordt opgebouwd door trofoblastcellen, deze cellen vormen de barrière tussen de foetus en de moeder. Twee belangrijke subtypes van trofoblast bestaan: cytotrofoblast stamcellen en syncytiotrofoblast. Het syncytiotrofoblast is een dikke laag van cellen samengevloeid, en dus uit meerdere celkernen bestaat. Cytotrofoblast stamcellen zijn in staat om zich te vermenigvuldigen in nieuwe trofoblastcellen, die de basis vormen van syncytiotrofoblast of welke differentiëren in extra villieuze trofoblastcellen. Extra villieuze trofoblastcellen kunnen ingroeien in de decidua, spierweefsel en de spiraal arteriën van de uterus. In de arteriën zorgen trofoblastcellen voor een vergroting van de diameter, resulterend in bloed toevoer van de moeder richting de placenta. Op deze manier krijgt de groeiende foetus voldoende voedingsstoffen en zuurstof aangeleverd. De invasie van foetale cellen in de moederlijke decidua is verder verantwoordelijk voor het verankeren van de placenta aan de uterus. In gezonde zwangerschappen wordt dit proces strikt gereguleerd, over-invasie kan namelijk schadelijk zijn voor de moeder, en inadequate invasie zal leiden tot zwangerschapscomplicaties zoals pre-eclampsie (zwangerschapsvergiftiging).

Immunologie en het foetale-maternale grensgebied

De locatie waar de placenta ingroeit in de uterus, de decidua basalis, vormt één van de drie foetale-maternale grensgebieden. Het tweede gebied bevindt zich meer richting de foetale kant van de placenta, waar het syncytiotrofoblast een laag over de villi vormt. Het maternale bloed stroomt in de intervillieuze ruimtes en komt hier dus in direct contact met de foetale syncytiotrofoblast. Het laatste grensgebied ligt in de foetale vliezen. Deze vliezen bestaan uit vier lagen. De eerste laag, vanuit de foetus gezien, is het amnion gevolgd door het chorion, de trofoblast en aan de maternale zijde de decidua parietalis. De trofoblastcellen in de vliezen zijn een populatie van extravillieuze trofoblastcellen en komen direct in contact met de maternale zijde van de vliezen, de decidua parietalis.

Deze drie foetale-maternale grensgebieden worden in dit proefschrift onderzocht. In deze gebieden zorgen verschillende immunologische mechanismen ervoor, dat de foetus niet wordt afgestoten door de moeder. Voor het ontstaan van een immuunreactie is het onderscheid tussen lichaamseigen en niet-lichaamseigen van belang. Dit onderscheid is ook van belang bij de acceptatie van getransplanteerde organen. Humane Leukocyten Antigenen (HLA) van de donor zijn niet-lichaamseigen antigenen waartegen de ontvanger na een orgaantransplantatie een afstotingsreactie kan ontwikkelen. T cellen zijn cellen van het immuunsysteem die de vreemde HLA moleculen kunnen herkennen en een afstotingsreactie kunnen veroorzaken. De T staat voor thymus (zwezerik). T cellen vormen een belangrijk onderdeel van het specifieke immuunsysteem van de mens. De macrofaag is deel van de niet-specifieke immuniteit. Macrofagen zijn in staat antigenen te presenteren op het celoppervlak. De T cel kan deze antigenen herkennen en hierop weer vermenigvuldigen en differentiëren, wat uiteindelijk kan leiden tot een immuunreactie. Het uiteindelijke doel van een immuunreactie is indringers of veranderde lichaamseigen cellen (bijvoorbeeld bij tumoren) te verwijderen. Onder indringers vallen bacteriën, parasieten en virussen. Maar cellen van een getransplanteerd orgaan, of de niet-lichaamseigen foetus

kunnen ook als indringer worden gezien, en daardoor dus een immuunreactie uitlokken. De trofoblastcellen hebben verschillende mechanismen ontwikkeld die ervoor zorgen dat zij kunnen ontsnappen aan een aanval door het moederlijke immuunsysteem. Tijdens de zwangerschap zorgt het moederlijke immuunsysteem voor een onderdrukking van deze reactie tegen de foetus, zodat de zwangerschap voldragen kan worden. Deze onderdrukking vindt voornamelijk lokaal in de baarmoeder plaats, zodat het immuunsysteem in de rest van het lichaam intact blijft om daar bescherming te bieden tegen indringers.

Verschillen in het immuunsysteem tussen zwangere en niet-zwangere vrouwen worden besproken in **hoofdstuk 2**. In het perifere bloed van deze vrouwen wordt gekeken of er verschillen zijn tussen het fenotype van de T cellen, en hoe zij reageren wanneer deze cellen in een laboratorische setting samen worden gebracht met cellen van haar eigen kind, een vreemd kind of een vreemde volwassene. In deze test wordt de mate van vermenigvuldiging van de moederlijke T cellen gemeten. Wij vonden dat de T cellen tussen zwangeren en niet-zwangeren niet in hogere mate vermenigvuldigen na specifieke stimulatie, alhoewel er wel fenotypische verschillen van T cellen werden gevonden. Deze resultaten suggereren dat zwangere vrouwen een precieze balans vormen tussen de zorg voor optimale groei van de foetus, en ook voor handhaving van een adequate immuun reactie tegen infecties.

In dit proefschrift worden twee immunologische uitdagingen beschreven welke mogelijk veel vragen van het maternale immuunsysteem om de zwangerschap niet af te stoten. Dit zijn pre-eclampsie en eiceldonatie zwangerschappen.

Pre-eclampsie

Pre-eclampsie (zwangerschapsvergiftiging) is een zwangerschapscomplicatie die gekarakteriseerd wordt door hypertensie en eiwitverlies. In ongeveer 5% van alle zwangerschappen komt pre-eclampsie voor en het is een belangrijke oorzaak van de maternale morbiditeit en mortaliteit in de westerse wereld. Ondanks uitgebreid onderzoek blijft de precieze oorzaak van pre-eclampsie onduidelijk. Pre-eclampsie kan leiden tot levensbedreigende ziektes; eclampsie en HELLP. Wanneer er convulsies optreden tijdens de pre-eclampsische zwangerschap spreekt men van eclampsie. Het HELLP syndroom kenmerkt zich door multi orgaan falen. De foetus is vaak groei-vertraagd en het leidt vaker tot, al dan niet geïnduceerde, vroeggeboorte. De klinische symptomen van pre-eclampsie komen vaak pas tot uiting na de 20^e zwangerschapsweek. Veel onderzoek richt zich momenteel op het bepalen van een marker welke het ontstaan van pre-eclampsie kan voorspellen, echter deze markers zijn nog niet klinisch toepasbaar. Behalve symptoombestrijding is de enige effectieve behandeling van pre-eclampsie het verwijderen van de placenta. Dit wijst op het feit dat de placenta een belangrijke rol speelt in de ontstaanswijze van pre-eclampsie. De spiraalarteriën in de placenta zijn niet goed gevormd. De extravillieuze cytotrofoblastcellen infiltreren wel het deciduale gedeelte van de uterus, maar reiken niet tot het myometrium. Hierdoor ontwikkelen de spiraalarteriën een onvoldoende diametergrootte hetgeen resulteert in placentaire hypoperfusie. Deze verslechterde placentatie, samen met ischemie zorgen voor productie van factoren welke verantwoordelijk zijn voor systemische endotheel schade.

Pre-eclampsie wordt gezien als een immunologische aandoening. Het komt vaker voor bij eerste zwangerschappen, bij bepaalde families, en wanneer sperma-expositie voor de zwangerschap laag was. Mede hierdoor wordt verondersteld dat eerdere blootstelling aan paternale antigenen beschermend werkt tegen het ontstaan van pre-eclampsie. In **hoofdstuk 3** worden zwangerschappen gecompliceerd door pre-eclampsie besproken. Macrofagen zijn witte bloedcellen welke in vergelijking met andere witte bloedcellen in hoge mate voorkomen in de maternale decidua. Verstoring van het type en aantal macrofagen kan een rol spelen in de pathofysiologie

van pre-eclampsie. Placenta's van ongecompliceerde, pre-eclamptische zwangerschappen zijn verzameld en vervolgens door middel van immunologische kleuringen is gekeken naar het type macrofagen in de decidua. Wij vonden dat in de decidua van pre-eclamptische zwangerschappen, naar verhouding, minder immuunregulerende macrofagen voorkwamen. Mogelijk leidt deze verstoring in vergelijking met ongecompliceerde zwangerschappen tot het ontstaan van pre-eclampsie.

Eiceldonatie

Pre-eclampsie wordt in de literatuur vergeleken met de immunologische reactie verantwoordelijk voor de afstoting van een transplantatie orgaan. Bij een orgaantransplantatie wordt een lichaamsvreemd orgaan in het lichaam van de ontvanger geplaatst. Deze situatie is vergelijkbaar met de zwangerschap tot stand gekomen door eiceldonatie. De moeder is zwanger van een totaal lichaamsvreemd kind, het bevat genen van de vader en van de eiceldonor. Immunologische kennis betreffende de acceptatie van de zwangerschap kan in een breder perspectief worden toegepast bij de acceptatie van transplantatie organen en auto-immuunziekten.

In **hoofdstuk 4** wordt het voorkomen van pre-eclampsie bij een eiceldonatie zwangerschap besproken. Twee zwangerschappen worden met elkaar vergeleken: een tweeling zwangerschap tot stand gekomen na in vitro fertilisatie (IVF) met de eikel van de moeder zelf en een tweeling zwangerschap ook tot stand gekomen door IVF, maar met donor eicellen. In de IVF zwangerschap ontstaat pre-eclampsie en is er ernstige groeivertraging van beide kinderen, en in de eiceldonatie zwangerschap ontstaat eveneens pre-eclampsie, maar hebben de kinderen een normaal geboortegewicht. Mogelijk is de pathogenese van pre-eclampsie anders in eiceldonatie zwangerschappen, de totale genetische mismatch tussen moeder en kind kan hier een rol in spelen.

De hypothese dat het immunologische mechanisme bij eiceldonatie zwangerschappen en de acceptatie van orgaantransplantaties vergelijkbaar zijn, wordt onderbouwd in **hoofdstuk 5**. Bij de acceptatie van een totaal lichaamsvreemde foetus, zoals bij de eiceldonatie zwangerschappen, spelen mogelijk immunologische mechanismen een rol, die ook van toepassing zijn bij de acceptatie van een lichaamsvreemd orgaan. Kennis van deze mechanismen kan mogelijk toegepast worden in het veld van de transplantatie geneeskunde.

Ook al biedt eiceldonatie de mogelijkheid aan onvruchtbare vrouwen toch zwanger te worden, deze zwangerschappen gaan in vergelijking met spontane zwangerschappen gepaard met meer maternale complicaties. Deze klinische en immunologische aspecten van de eiceldonatie zwangerschappen worden uiteengezet in **hoofdstuk 6**. De moeder heeft vaker hypertensieve aandoeningen (zoals pre-eclampsie), keizersneden en vaginale bloedingen. De moeder leidt dus aan meer complicaties in eiceldonatie zwangerschappen, maar de klinische uitkomst van de foetus is net zo goed als in spontane zwangerschappen.

De immunologische regulatie in eiceldonatie en IVF zwangerschappen is anders dan in spontane zwangerschappen (**hoofdstuk 7**). De hormonale behandeling in deze zwangerschappen beïnvloedt het klompje cellen, dat later de foetus wordt, waarschijnlijk op een zodanige wijze, dat het terug te zien is in de placenta na geboorte. Ook in het moederbloed vonden wij verschil in het fenotype van de cellen van eiceldonatie en IVF zwangerschappen vergeleken met spontane zwangerschappen. Opvallend was dat bij een toename van het genetisch aantal verschillen tussen moeder en kind bij een eiceldonatie zwangerschap, de moeder meer geactiveerde T cellen in haar bloed had. Er lijkt een optimale balans te zijn tussen de afstoting en acceptatie van de foetus.

Dit proefschrift heeft twee immunologische uitdagingen tijdens de zwangerschap onderzocht, de resultaten onderbouwen dat eiceldonatie en pre-eclamptische zwangerschappen inderdaad een provocatie van het moederlijke immuunsysteem vormen. Nu is het een uitdaging om het immunologische mechanisme van pre-eclampsie en eiceldonatie zwangerschappen verder te ontrafelen, deze kennis zorgt voor waardevolle informatie voor zowel de immunologie, transplantatie en obstetrie.

Nederlandse samenvatting

Publications

Curriculum Vitae

Dankwoord

Abbreviations



9

Publications

M.L.P. van der Hoorn, S.A. Scherjon, F.H.J. Claas. Egg donation pregnancy as an immunological model for solid organ transplantation. *Transpl Immunol.* 2011;25(2-3):89-95

E.E.L.O. Lashley, **M.L.P. van der Hoorn**, B.J. van der Mast, T. Tilburgs, N. van der Lee, C. van der Keur, E. van Beelen, D.L. Roelen, F.H.J. Claas, S.A. Scherjon. Changes in cytokine production and composition of peripheral blood leukocytes during pregnancy are not associated with a difference in the proliferative immune response to the fetus. *Hum Immunol.* 2011;72:805-811

S.A. Scherjon, E.E.L.O Lashley, **M.L.P van der Hoorn**, F.H.J. Claas. Fetus specific T cell modulation during fertilization, implantation and pregnancy. *Placenta.* 2011;32:291-297

M.L.P. van der Hoorn^{*}, C.M.C. Schonkeren^{*}, P.P.J.S. Khedoe, G.M.J. Swings, E. van Beelen, F.H.J. Claas, C. van Kooten, E. de Heer, S.A. Scherjon. Differential distribution and phenotype of decidual macrophages in preeclamptic versus control pregnancies. *Am J Pathol.* 2011;178(2):709-17. ^{*}Equal contribution.

M.L.P. van der Hoorn, F.M. Helmerhorst, F.H.J. Claas, S.A. Scherjon. Dizygotic twin pregnancy following transfer of one embryo. *Fertil Steril.* 2011;95(2):805.e1-3.

M.L.P. van der Hoorn, E.E.L.O. Lashley, D.W. Bianchi, F.H.J. Claas, C.M.C. Schonkeren, S.A. Scherjon. Clinical and immunologic aspects of egg donation pregnancies: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2010;16(6):704-12

E.E.L.O. Lashley, **M.L.P. van der Hoorn**, S.A. Scherjon. Pre-eclampsie als complicatie bij eiceldonatie, een ander pathofysiologisch mechanisme? *Ned Tijdschr Geneesk.* 2010;154:A1982.

M.L.P. van der Hoorn, R. Keijser, C. Ris-Stalpers, G. Afink, F.H.J. Claas, J. van der Post, S.A. Scherjon. Increased EBI3 expression in preeclampsia. *JRI.* 2010;86(1):61 Abstract

Nederlandse samenvatting
Publications
Curriculum Vitae
Dankwoord
Abbreviations



9

Curriculum Vitae

Marie-Louise van der Hoorn werd geboren op 10 januari 1983 te Langerhaar. In 2001 behaalde zij haar VWO diploma aan het Teylingen College locatie Leeuwenhorst te Noordwijkerhout. In het zelfde jaar begon zij aan haar studie Biomedische Wetenschappen, welke zij van 2003-2004 onderbrak voor een jaar M.F.L.S. bestuur (Medische Faculteit der Leidse Studenten). Zij haalde haar Bachelor diploma in 2005 waarna zij via de zij-instroom in het derde jaar van Geneeskunde startte. In 2009 studeerde zij af voor Geneeskunde en Biomedische Wetenschappen (cum laude). Voor Geneeskunde bezocht zij het St. Lukes Hospital in Malta voor een klinische stage op de afdeling cardiothoracale chirurgie. Tijdens haar Bachelor fase van Biomedische Wetenschappen heeft zij een half jaar aan het Karolinska Instituut in Zweden gestudeerd en tijdens haar Master fase is zij nog eens terug gegaan voor het vak immunologie. De afstudeerstage van de studie Biomedische Wetenschappen betrof het onderzoek naar de rol van macrofagen in pre-eclampsie, waar zij de prijs beste student Biomedische Wetenschappen 2009 voor ontving. Deze stage werd verricht in het lab Verloskunde in het Leids Universitair Medisch Centrum, te Leiden. De stage werd uitgebreid tot een promotie onderzoek op de afdeling Immunohematologie en Bloedtransfusie en de afdeling Verloskunde van het LUMC, onder begeleiding van Prof. dr. F.H.J. Claas, en dr. S.A. Scherjon. Dit onderzoek heeft geleid tot dit proefschrift. Tijdens deze onderzoeksperiode heeft ze tijdelijk als arts-assistent niet in opleiding gewerkt, in het Reinier de Graaf ziekenhuis in Delft, waarna zij in 2011 haar promotie onderzoek heeft afgerond. In juli 2011 begon zij haar opleiding tot gynaecoloog in Delft (Opleiders: H.A. Bremer en W.A. ter Harmsel) en het LUMC (Opleider: J.M.M. van Lith).

Nederlandse samenvatting
Publications
Curriculum Vitae
Dankwoord
Abbreviations



9

Dankwoord

Promoveren kan je niet alleen. Zonder hulp, aanmoedigingen, wijze woorden en inspiratie van anderen was dit niet gelukt. Daarom wil ik iedereen die hieraan bijgedragen heeft bedanken! Ook alle voormalig zwangere die hun placenta hebben afgegeven, bedankt!



Sicco, jouw enthousiasme en positieve blik hebben mij niet alleen gestimuleerd voor de wetenschap, maar ook voor de gynaecologie. Heel erg bedankt dat je die ene dag na de overdracht vroeg of ik stage wilde komen lopen, het heeft uiteindelijk geresulteerd in een opleidingsplek en dit proefschrift! Frans, wat heb ik van jou veel geleerd, niet alleen wetenschappelijk, maar ook persoonlijk. Altijd geïnteresseerd in de mens. Hoe druk je ook bent, je wist altijd wel tijd te vinden! En ik genoot van de handgeschreven (on)leesbare correcties in de manuscripten. Jan, bedankt dat je mijn promotie hebt ondersteund, en inmiddels van promotor naar opleider.



Angela, AngeHLA. 10 jaar geleden was ik nog jouw mentor, maar tijdens mijn onderzoek voelde dit andersom, wat weet jij veel van de immunologie, en wat kan je dat goed overbrengen. Ik vond het super om zo lang op 1 meter afstand van je te zitten, wat hebben we gelachen! Lisa, met jou er bij op P3-24 werd het nog een dollere boel. Lekker meezingen met 3FM. Je bent altijd vrolijk en kritisch, ik heb fijn met je samengewerkt en blijf dat nog doen tijdens de opleiding!



Godelieve, wat heb jij een passie voor je vak en wat ben je er goed in. Als er dan weer eens iets niet was gelukt met een kleuring, kwam je de volgende ochtend uitgebreid vertellen welke oplossing je 's nachts had bedacht. Door jouw doorzetting hebben we mooie resultaten behaald. We hebben lief en leed gedeeld. Bedankt, zonder jou was het niet gelukt. Els, ons koffiemoment 's morgens voordat iedereen er was, mis ik nu al! We konden heerlijk kletsen, maar ook mooie testopzetten bedenken. Jij wist altijd wel een oplossing te vinden. Carin, je bijt je in iets vast en laat niet meer los, tot dat we mooie resultaten hebben. Erg bedankt voor met name de samenwerking van de laatste tijd.



Zonder materiaal geen onderzoek. Dorrieth en Tamara, mijn voorgangers, jullie hebben een mooie, waardevolle, gestandaardiseerde databank opgezet. Hierdoor kon ik op een rijdende trein instappen. Tamara, als je dan in Nederland was, was ik blij met je nuttige suggesties, heel erg bedankt hiervoor. Clara en Marjolein, bedankt voor jullie betrokkenheid en inclusies! En de studenten betrokken bij mijn onderzoek, Padmini bedankt voor je frisse input en harde werken. Und Basti, wir haben viel Spaß gehabt.



Ik heb echt een hele leuke onderzoekstijd gehad op het Lab Verloskunde, voornamelijk te danken aan de sfeer op het lab VK en IHB. Diënne, altijd een luisterend oor, en een neus voor momenten waarop dit nodig is. Geert, bedankt voor je statistische ondersteuning en wat nou weinig samples? Dave, onderzoek is leuk maar voetbal ook! Niels, altijd gezellig kletsen over onderzoek en de macrofagen. Rutger, vaste prik op borrels en feesten, dat onderzoek komt wel!



Iedereen van het typ- en screeningslab dank voor de hulp en interesse. Als ik weer eens met iets anders dan celletjes aan kwam (vliezen), waren jullie altijd bereid het HLA er uit te typen!

Gladys, Ivanka en Anouk bedankt voor jullie secretariële ondersteuning, als ik wat nodig had, hadden jullie dat zo geregeld.



Wetenschapscollegae van de gynaecologie en pathologie: Aletta, Claire, Danielle, Dries, Edith, Ellen en Ellen, Hélène, Irene, Joanne, Jolijn, Mathijs, Marlies, Sharon, Simone en Vivian. Ik genoot van de lunches samen, altijd geïnteresseerd en ik kon even mijn onderzoeks-ei kwijt! De diepgang kwam tijdens de krokettenlunch, een traditie die moet worden voortgezet. En natuurlijk de gezellige borrels, wintersport en feestjes! Dat er maar veel van jullie mogen volgen.



Arts-assistenten, gynaecologen, verloskundigen, verpleegkundigen en doktersassistenten uit het Reinier de Graaf ziekenhuis en het LUMC, dank voor de leuke samenwerking en interesse in mijn onderzoek.



Lieve vriendinnen, Sarah, Marieke en Marleen, van de peuterspeelzaal tot echte volwassenen. We zijn allemaal onze eigen weg gegaan, en ben blij dat we nog steeds vriendinnen zijn. Manon en Johanna, gezien ons drukke leven zien we elkaar minder vaak, maar ik geniet van de momenten samen. Christianne, wat ben ik blij dat we allebei met BW zijn begonnen! Jantine, Marjolein en Michelle, wat kan een bestuur een mooie vriendschap brengen. Bedankt voor jullie interesse!



Mijn (zaal)voetbal team, lieve Ramona's en oud-Ramona's, in zo'n drukke tijd is het trappen tegen een bal met zo'n leuk team enorm waardevol. Even alles vergeten en lekker een potje voetballen.



Lieve Papa en Mama, Arjan en Jessica, Martine en Vincent, Thijmen en Sophie. Ik ben blij dat we zo'n leuke familie zijn, jullie zijn altijd belangstellend. Dat geldt natuurlijk ook voor mijn lieve schoonfamilie Corstiaan en Corrie, Jaap-Willem en Cassandra, heel erg bedankt voor jullie betrokkenheid en ontspannen weekendjes.



Maarten, ons HLA vormt een goede match! Je bent er altijd voor me en je blijft geïnteresseerd. Jij bent mijn allerliefste en ik kijk uit naar de mooie momenten die we nog samen gaan beleven.

Marie-Louise van der Hooft

Nederlandse samenvatting
Publications
Curriculum Vitae
Dankwoord
Abbreviations



9

Abbreviations

3p	third party	LUMC	leiden university medical center
APC	antigen presenting cell	M1	macrophages type 1
BDCA	blood dendritic cell antigen	M2	macrophages type 2
CD	cluster of differentiation	MACS	magnetic activated cell sorting
CPM	counts per minute	MHC	major histocompatibility complex
DAF	decay accelerating factor	MLC	mixed lymphocyte culture
DC SIGN	dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3 grabbin nonintegrin	MLR	mixed lymphocyte reaction
DC	dendritic cell	NK	natural killer
ED	egg donation	OD	oocyte donation
ELISA	enzyme linked immunosorbent assay	PBL	peripheral blood leukocyte
Eng	endoglin	PBMC	peripheral blood mononuclear cell
FACS	fluorescent activated cell sorting	PHA	phytohaemagglutinin
Flt	fmslike tyrosine kinase	PLGF	placental growth factor
FM	fetal membranes	pSMAD	phosphorylated SMAD
Gal-1	galectin-1	RNA	ribo nucleic acid
HELLP	hemolysis elevated liver enzymes low platelets	sEng	soluble endoglin
HLA	human leukocyte antigen	sFlt	soluble fmslike tyrosine kinase 1
IDO	indoleamine 2,3-dioxygenase	SI	stimulation index
IFN- γ	interferon- γ	TGF	transforming growth factor
IL	interleukin	Th	T helper
IVF	in vitro fertilization	TNF	tumor necrosis factor
KIR	killer immuno-globulin like receptor	TRAIL	TNF-related apoptosis-inducing ligand
		UCB	umbilical cord blood
		VEGF	vascular endothelial growth factor

1

2

3

4

5

6

7

8

9