



Palacio de Convenciones de La Habana, Cuba
15 al 19 de mayo de 2023

Tolerancia materna frente antígenos trofoblásticos y fetales

Gilberto Soler Noda¹

Mariela Forrellat Barrios²

¹ Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba, gsolern@infomed.sld.cu

² Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba, mforrellat@infomed.sld.cu

Resumen:

Introducción: Durante el embarazo se produce una coexistencia exitosa entre la madre y el feto semialogénico, lo que requiere un sistema inmunitario dinámico que garantice una protección inmune eficaz frente a posibles infecciones y tolerancia hacia los antígenos fetales. **Objetivo:** Explicar las respuestas sistémicas de las células B y T maternas al aloinjerto fetoplacentario. **Método:** Se realizó una revisión de la literatura en inglés y español, a través de los sitios web PubMed, Science Direct y el motor de búsqueda Google académico de artículos publicados en los últimos 10 años sobre tolerancia fetomaterna. **Conclusiones:** La respuesta materna frente a antígenos fetales, que impulsan la inmunidad, puede ser divergente cuando se compara con antígenos trofoblásticos, que inducen tolerancia. Este marco se basa en la observación clínica y el estudio de modelos murinos.

Palabras clave: tolerancia fetomaterna; células B; células T; células T reg, trofoblasto; glucosilación

INTRODUCCIÓN

El embarazo es un fenómeno fisiológico único en el que la madre coexiste con el feto semialogénico que porta una combinación de antígenos, la mitad de ellos son paternos. Durante años, la paradoja de Medawar proporcionó la base para explicar la coexistencia de la madre y el feto,⁽¹⁾ que propuso que la falta de rechazo fetal por parte de la madre podría explicarse por mecanismos que incluyen: la no inmunogenicidad del feto debido a la inmadurez antigénica; la supresión del sistema inmunológico materno durante el embarazo que hace que el sistema inmunológico “ignore” al feto; el útero como un sitio inmunológicamente privilegiado; y la existencia de una barrera inmunológica entre la madre y el feto representada por la placenta.⁽²⁾

Sin embargo, se ha demostrado que el feto tiene características inmunogénicas; la respuesta inmune materna no se suprime durante el embarazo; el útero no representa un sitio inmune privilegiado y los embarazos extrauterinos también son posibles;^(3,4) y no hay barreras físicas de las células inmunitarias en la placenta, lo que es particularmente cierto si se tiene en cuenta el arreglo placentario hemocorial en los humanos.⁵ En consecuencia, el tránsito celular bidireccional entre el feto y la madre.⁽⁶⁾

El tejido placentario representa un sitio inmunológico activo. Las evidencias sugieren que un embarazo exitoso requiere de un sistema inmunológico receptivo y dinámico, tanto de la madre como de los compartimentos fetal y placentario para garantizar una protección inmunológica eficaz contra posibles infecciones y tolerancia hacia los antígenos fetales. De acuerdo con la plasticidad del sistema inmune, se identifican distintas etapas inmunológicas durante el embarazo.^(7,8) Primero, una respuesta proinflamatoria local acompaña a la adhesión e invasión del trofoblasto a los tejidos maternos. La decidualización del endometrio materno caracterizado por la proliferación y diferenciación de las células estromales. Estas últimas liberan citocinas y factores de crecimiento (principalmente prolactina y proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina-1) que modifican la matriz extracelular y exponen las moléculas de adhesión para crear un microambiente receptivo para la unión del embrión, que ocurre con la migración de células trofoblásticas extravelosas fetales a la decidua. Después de la implantación el número de células inmunes aumenta dramáticamente en el estroma de la decidua. En particular, células asesinas naturales (NK), células mieloides, células T y B y dendríticas.⁽⁹⁾

Los trofoblastos humanos son uniformemente negativos para HLA clase II, HLA-A y HLA-B, expresan moléculas MHC de clase Ib no clásicas (HLA-E y G),⁽¹⁰⁾ antígenos oncofetales,⁽¹¹⁾ proteínas específicas del tipo de célula⁽¹²⁾ y antígenos menores de histocompatibilidad expresados de forma ubicua como la proteína H-Y.^(13,14) Mientras que algunos subtipos expresan HLA-C,⁽¹⁵⁾ cuya incompatibilidad por sí solo puede desencadenar el fracaso del injerto de médula ósea.⁽¹⁶⁾

Entre las semanas 13 y 27 de gestación hay un cambio de respuesta proinflamatoria a antiinflamatoria y T helper 2 (Th2), para preservar el sistema fetal-placentario. El microambiente del tejido ahora está enriquecido con macrófagos M2-like y células NK que inducen la generación de células T reguladoras (Treg), fundamentales en el mantenimiento de la tolerancia materno-fetal.⁽¹⁷⁾ En el tercer trimestre se regresa a un estado inflamatorio de tipo Th1 que favorece el trabajo de parto y el parto. Se produce infiltración de células inmunes en el miometrio para la promoción de la contracción del útero, el parto del feto y la separación de la placenta. A lo largo del embarazo, el sistema inmunitario debe participar en un equilibrio afinado y las células inmunes albergan características peculiares exclusivas de su función y diferentes a sus homólogas de periferia.⁽¹⁸⁾

En la actualidad, la tolerancia fetomaterna se ha centrado en la pregunta de cómo un aloinjerto que expresa antígenos de rechazo e interactúa ampliamente con las células inmunes en un huésped inmunocompetente, no logra provocar una respuesta de rechazo tradicional. El objetivo de este trabajo es explicar las respuestas de las células B y T maternas al aloinjerto fetoplacentario, enfatizando la divergencia en la respuesta aparente para los antígenos expresados por los trofoblastos versus las células sanguíneas fetales y el papel potencial de la glucosilación de proteínas específicas del tipo de célula para explicar esta divergencia.

MÉTODO

Se realizó una revisión de la literatura en inglés y español, a través de los sitios web PubMed, Science Direct y el motor de búsqueda Google académico de artículos publicados en los últimos 10 años sobre tolerancia fetomaterna. Las palabras clave empleadas fueron: tolerancia fetomaterna, células B, células T, células T reguladoras, trofoblasto y glucosilación. El 65,6 %

de los trabajos seleccionados fueron artículos originales y de revisión publicados entre los años 2018-2023, mientras que 21,8 % fueron artículos publicados entre los años 2013-2017.

DESARROLLO

Respuestas celulares maternas a antígenos fetales

El término tolerancia fetomaterna es inapropiado ya que el feto no entra en contacto directo con el tejido materno. Es la placenta la fuente predominante de antígenos para el cebado de células T, así como el objetivo directo de cualquier respuesta inmune materna. Sin embargo, tanto en humanos como en ratones, las células sanguíneas fetales pueden entrar en la circulación materna y desencadenar la aloinmunización materna.⁽¹⁹⁾ Esta exposición puede ocurrir como resultado de una microhemorragia placentaria oculta durante el parto. En humanos este fenómeno puede ocurrir a partir de las primeras semanas de embarazo hasta el parto.

El ejemplo clásico es la enfermedad hemolítica perinatal, que es causada por células B maternas que han reaccionado a los aloantígenos expresados por los eritrocitos fetales. El paradigma más estudiado es el producido por incompatibilidad RhD en mujeres RhD-, expuestas a sangre fetal RhD+ durante la gestación o el parto.⁽²⁰⁾

Al igual que el antígeno RhD, las moléculas HLA paternas pueden desencadenar respuestas de células B maternas. Los anticuerpos anti-HLA paternos dirigidos contra el conjunto completo de moléculas HLA paternas (HLA-A, -B, -C y -DR) se identifican en la mayoría de las mujeres multíparas y se detectan en el plasma materno durante el tercer trimestre de un primer embarazo. La respuesta anti-HLA es impulsada por la exposición a leucocitos que expresan HLA transmitidos por la sangre como resultado de la microhemorragia placentaria o el parto.⁽²¹⁾

Las moléculas HLA paternas también llegan a la circulación materna por el transporte de exosomas derivados de células fetales. Sin embargo, estos anticuerpos no comprometen la salud fetal o placentaria. Actualmente no existe una explicación obvia, especialmente por la ocurrencia de reacciones transfusionales y el compromiso del trasplante de órganos en mujeres multíparas inducidos por anticuerpos anti-HLA.⁽²²⁾

Una explicación sería que las moléculas HLA de la placenta, ya sea el conjunto restringido expresado por los trofoblastos o el conjunto expresado por los fibroblastos y macrófagos placentarios que pueblan el estroma veloso, sirven como un "inmunoabsorbente" que evita que estos anticuerpos lleguen a la circulación fetal. Los anticuerpos HLA antipaternos se detectan en eluatos de la placenta pero no en la sangre del cordón umbilical fetal. Además, se ha observado que los sincitiotrofoblastos en humanos expresan altos niveles de proteínas reguladoras que previenen la activación local del complemento.⁽²³⁾

Por otro lado, la naturaleza de la respuesta de las células T CD4+ maternas a los antígenos RhD y HLA fetal no se han investigado a profundidad debido al cambio de clase de los anticuerpos anti-RhD y anti-HLA. Se sugiere que la respuesta celular T CD4 materna se acopla al antígeno RhD o a un antígeno físicamente asociado y se correlaciona con la cantidad de epítomos derivados del HLA paterno que se predice que estarán disponibles para estimular las células T CD4 durante el embarazo y la probabilidad de generar anticuerpos anti-HLA.⁽²⁴⁾ Además, se han detectado células T CD8+ con reactividad hacia HLA de clase I paterna en mujeres con anticuerpos HLA antipaternos, lo cual indica la generación de cooperación de células T a células B y T CD8+. Habría que añadir, que también pueden ocurrir cambio de clase independiente de células T CD4+.⁽²⁵⁾

Respuestas de células B contra antígenos trofoblásticos

Las células B maternas que expresan un BCR con afinidad alta hacia un aloantígeno paterno que es expresado por los trofoblastos sufren deleción entre el 60–70%, una salvaguarda contra la generación de anticuerpos antitrofoblásticos de alta afinidad.⁽²²⁾

Así mismo, diferentes estudios proponen el papel crítico para la glucosilación de proteínas en la supresión de respuestas de células B maternas específicas de antígeno a antígenos trofoblásticos. Esta idea está basada en la hipótesis que afirmaba que los antígenos del trofoblasto están enmascarados por una “capa de sialomucina”; así como por experimentos que mostraron que el tratamiento con neuraminidasa desenmascara la inmunogenicidad de los homogenizados de placenta de ratón. Si bien la mayoría de las proteínas de superficie celular de los mamíferos se encuentran modificadas por los glucanos sialilados, a menudo se glucosilan de forma diferente debido a la expresión diferencial de transportadores de azúcar, glucosiltransferasas o deglucosilasas o como resultado de velocidades de tránsito diferentes a través de la vía de procesamiento retículo endoplasmático/aparato de Golgi.⁽²⁶⁾

Los sincitiotrofoblastos y los citotrofoblastos expresan glucanos complejos ricos en manosa con estructuras biantenarias fucosiladas en el núcleo con antenas de LacNAc u oligo-LacNAc parcialmente cubiertas con ácido siálico con enlace α 2-3 o α 2-6. Una pequeña porción porta cadenas fucosiladas tipo Lewis^{x/y} y sialil-Lewis^x. Estos N-glucanos se implican en la supresión de la citotoxicidad de las células NK. Al mismo tiempo, los citotrofoblastos extravelllosos presentan altos niveles de polilactosamina; y a diferencia de los sincitiotrofoblastos y citotrofoblastos, portan ácido neuramínico unido por enlaces α 2-3.⁽²⁷⁾ En estudios desarrollados por Ficher y col., se demostró que los macrófagos deciduals inducen tolerancia a través de la secreción de TGF- β y la secreción de glicodelina-A y CA125 por el endometrio y la decidua, que suprimen la citotoxicidad de las células NK. Estas células también son suprimidas directamente por la galectina-3 secretada por el útero durante el embarazo.^(11,28)

La glucosilación diferencial proporciona una explicación de cómo los antígenos expresados por los trofoblastos pueden ser únicamente tolerogénicos; y podría explicar, al menos en parte, las diferencias en la reactividad de las células B maternas hacia los antígenos sanguíneos fetales versus los antígenos trofoblásticos. Esta idea confirma el hecho de que el polipéptido RhD está desprovisto de glucanos asociados, a diferencia de casi todas las demás proteínas de la superficie celular de los mamíferos.⁽²⁷⁾

Respuestas de células T contra antígenos trofoblásticos

Estudios experimentales revelan varios mecanismos que limitan las respuestas de las células T CD4⁺ maternas a los antígenos del trofoblasto. El primero, es el atrapamiento de células dendríticas migratorias (DC) dentro de la decidua, que impide la entrada de estas potentes células presentadoras de antígeno (APC) en los ganglios linfáticos de drenaje uterino. En consecuencia, el antígeno es captado y presentado por las APC residentes en el bazo y los ganglios linfáticos. Dado que estas APC son de origen materno, el reconocimiento del aloinjerto fetoplacentario por las células T maternas se produce completamente por reconocimiento "indirecto" y no de las vías "directa" o "semidirecta" que implican la presentación de antígeno por las APC fetales o la transferencia de complejos fetales MHC-péptido intactos a las APC maternas.⁽²⁹⁾

Por otra parte, las células T CD4⁺ que responden al trofoblasto no se diferencian en células Th1, lo cual indica que células T CD4⁺ específicas del antígeno trofoblástico experimentan una supresión inmune dominante inducida por las células T reguladoras (Treg).

El número de células Treg se eleva a partir de la mitad del embarazo y su agotamiento, observado en modelos experimentales, da como resultado una tasa significativa de pérdida fetal. Un grado menor de pérdida fetal es evidente en ratones que carecen del elemento potenciador del locus *Foxp3* llamado secuencia no codificante conservada 1 requerida para la conversión periférica de células T CD4 *naive* en Treg inducidas. El elemento de la secuencia 1 no codificante conservado se encuentra únicamente en los mamíferos placentarios, lo que vincula la evolución de la placenta con células Treg inducidas específicas de la placenta que pueden fomentar la tolerancia a los antígenos del trofoblasto al suprimir las respuestas de las células T efectoras.⁽³¹⁾

En contraste con la respuesta de células T CD4+ maternas, la respuesta de las células T CD8+ se describe mejor como no inmunogénica, ya que esta respuesta no se caracteriza por tolerancia ni inmunidad. Además, los linfocitos T CD8 específicos de antígeno del trofoblasto persisten después del parto en un estado de latencia/cuasi-memoria y pueden participar en el rechazo específico de antígeno de los injertos de piel y las células tumorales, aunque con una capacidad efectora reducida. Aún no está claro hasta qué punto esta respuesta puede explicarse por las diferencias en el tipo de APC que presenta antígenos trofoblásticos a las células T CD4+ y CD8+ o si la sialilación de antígenos trofoblásticos influye en la respuesta de las células T CD8.^(27,30)

Divergencia en las respuestas maternas al trofoblasto frente a los antígenos de células sanguíneas fetales

La comprensión de los trastornos inflamatorios de la placenta sigue siendo limitada en comparación con las lesiones vasculares. Una situación clínica que como muchas complicaciones del embarazo es actualmente de patogenia poco clara; y que se relaciona con la disfunción placentaria en ausencia de infección es la vellositis de etiología desconocida (VED).⁽³²⁾

La VED es una entidad de patogenia poco conocida que se caracteriza por el ataque coordinado de células T y anticuerpos placentarios. Se diagnostica cuando, en ausencia de infección, el examen histológico de la placenta revela un infiltrado de linfocitos en el estroma de las vellosidades placentarias revestidas de trofoblasto. Este infiltrado consiste predominantemente en células T CD8+ maternas y las vellosidades afectadas muestran expresión de quimiocinas reclutadoras de células T con regulación al alza de ICAM-1 y el depósito de componentes del complemento en la capa de sincitiotrofoblastos dañada.⁽³²⁾

La patogénesis de la VED se basa en el cebado de células T y B maternas específicas para antígenos fetales y no para antígenos trofoblásticos. Primero, la microhemorragia placentaria expone las células sanguíneas fetales, que expresan HLA allogénico paterno, a las células T maternas. Las células T CD4+ y CD8+ maternas se activan a través de la vía de alorreconocimiento directo. Las células T CD4+ brindan ayuda para una respuesta de células B. Segundo, el daño focal en la capa de sincitiotrofoblastos a través de la unión de alo-Ac y la activación del complemento, que potencialmente implica la muerte de trofoblastos. Esto permite que las células T CD8+ accedan al estroma veloso subyacente donde se encuentran con los fibroblastos fetales, macrófagos y células endoteliales, que expresan el conjunto completo de HLA paterno de clase I, activando vigorosamente las células T y reforzando la reacción inflamatoria. También las células T ganan la entrada al estroma veloso en áreas focales donde la capa de sincitiotrofoblastos ha sido dañada por un patógeno, o simplemente por el flujo sanguíneo comprometido.⁽³⁰⁾

CONCLUSIONES

La respuesta materna frente a antígenos fetales que impulsan la inmunidad, puede ser divergente cuando se compara con antígenos trofoblásticos, que inducen tolerancia. Este marco se basa en la

observación clínica y el estudio de modelos murinos. El sistema inmune materno es consciente de las proteínas que no pertenecen a la membrana plasmática de los trofoblastos, teniendo en cuenta es menos probable que las proteínas citoplasmáticas se modifiquen con glucanos de diferentes tipos. Otro aspecto importante es la glucosilación, estas observaciones plantean la posibilidad de que cambios en la glucosilación de antígenos trofoblásticos, o cómo las células inmunes maternas responden a antígenos glucanos asociados al trofoblasto, pueden hacer que estos antígenos se vuelvan patológicamente inmunogénicos en algunos pacientes.

REFERENCIAS

1. Medawar PB. *Some immunological and endocrinological problems raised by the evolution of viviparity in vertebrates.* *Symp Soc Exp Biol.* 1953;7:320-38.
2. Billingham RE, Brent L, Medawar PB. *Actively acquired tolerance of foreign cells.* *Nature.* 1953;172:6036.
3. Gérard Chaouat. *Reconsidering the Medawar paradigm placental viviparity existed for eons, even in vertebrates; without a “problem”: Why are Tregs important for preeclampsia in great apes?* *J Rep Immunol.* 2016;114:48-57. doi:10.1016/j.jri.2015.09.002.
4. Li WX, Xu XH, Jin LP. *Regulation of the innate immune cells during pregnancy: An immune checkpoint perspective.* *J Cell Mol Med.* 2021;25:10362-75. doi:10.1111/jcmm.17022
5. Ander SE, Diamond MS, Coyne CB. *Immune responses at the maternal-fetal interface.* *Sci Immunol.* 2019;4(31): eaat6114. doi:10.1126/sciimmunol.aat6114
6. Van De Looij A, Singh R, Hatt L, Ravn K, Jeppensen LD, Nicolaisen BH, et al. *Do fetal extravillous trophoblasts circulate in maternal blood postpartum?* *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99:751-6. doi:10.1111/aogs.13880.
7. Hussain T, Murtaza G, Kalhoro DH, Kalhoro MS, Yin Y, Chughtai MI, et al. *Understanding the immune system in fetal protection and maternal infections during pregnancy.* *J Immunol Res.* 2022;2022:7567708. doi:10.1155/2022/7567708.
8. Sieg W, Kiewisz J, Podolak A, Jakiel G, Woclawek-Potocka I, Lukaszuk J, et al. *Inflammation-Related Molecules at the Maternal–Fetal Interface during Pregnancy and in Pathologically Altered Endometrium.* *Curr Issues Mol Biol.* 2022;44:3792-808. doi:10.3390/cimb44090260
9. Ziegler KB, Muzzio DO, Matzner F, Bommer I, Ventimiglia MS, Malinowsky K, et al. *Human pregnancy is accompanied by modifications in B cell development and immunoglobulin profile.* *J Reprod Immunol.* 2018;129: 40-7. doi:10.1016/j.jri.2018.07.003.
10. Yang Y, Wang W, Weng J, Li H, Ma Y, Liu L, et al. *Advances in the study of HLA class Ib in maternal-fetal immune tolerance.* *Front Immunol.* 2022;13:976289. doi:10.3389/Fimmu.2022.976289.
11. Fuselier C, Dumoulin A, Paré A, Nehmé R, Ajarrantígeno S, de Boissel PGJ, et al. *Placental galectins in cancer: why we should pay more attention.* *Cells.* 2023;12(3):437. doi:10.3390/cells12030437.

12. Moore T, Williams JM, Becerra-Rodriguez MA, Dunne M, Kammerer R, Dveksler G. Pregnancy-specific glycoproteins: evolution, expression, functions and disease associations. *Reproduction*. 2022;163(2):R11-23. doi:10.1530/REP-21-0390
13. Petroff MG, Nguyen SL, Ahn SH. Fetal-placental antigens and the maternal immune system: Reproductive immunology comes of age. *Immunol Rev*. 2022; 308: 25-39. doi: 10.1111/imr.13090
14. Linscheid C, Petroff MG. Minor histocompatibility antigens and the maternal immune response to the fetus during pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2013;69:304-14. doi:10.1111/aji.12075
15. Akbari S, Shahsavari F, Karami R, Yari F, Anbari K, Ahmadi SAY. Recurrent Spontaneous Abortion (RSA) and Maternal KIR Genes: A Comprehensive Meta-Analysis. *JBRA Assist Reprod*. 2020;24(2):197-213. doi:10.5935/1518-0557.20190067.
16. Papúchová H, Meissner TB, Li Q, Strominger JL, Tilburgs T. The Dual Role of HLA-C in Tolerance and Immunity at the Maternal-Fetal Interface. *Front Immunol*. 2019;10:2730. doi:10.3389/fimmu.2019.02730.
17. Wang W, Sung N, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. T Helper (Th) Cell Profiles in Pregnancy and Recurrent Pregnancy Losses: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/Tfh Cells. *Front Immunol*. 2020;11:2025. doi:10.3389/fimmu.2020.02025
18. Huang N, Chi H, Qiao J. Role of Regulatory T Cells in Regulating Fetal-Maternal Immune Tolerance in Healthy Pregnancies and Reproductive Diseases. *Front Immunol*. 2020; 11:1023. doi: 10.3389/fimmu.2020.01023.
19. Porrett, P.M. Biologic mechanisms and clinical consequences of pregnancy alloimmunization. *Am J Transpl*. 2018;18:1059-67. doi:10.1111/ajt.14673
20. Webb J, Delaney M. Red blood cell alloimmunization in the pregnant patient. *Transfus. Med. Rev*. 2018;32:213-9. doi:10.1016/j.tmr.2018.07.002.
21. Honger G, Fornaro I, Granada C, Tiercy JM, Hosli S, Schaub S. Frequency and determinants of pregnancy-induced child-specific sensitization. *Am J Transpl*. 2013;13:746-53. doi:10.1111/ajt.12048.
22. Samarth S, Durgam, Maria-Luisa Alegre, Anita S. Chong; Toward an understanding of allogeneic conflict in pregnancy and transplantation. *J Exp Med*. 2022; 219(5): e20211493. doi:10.1084/jem.20211493
23. Girardi G, Bulla R, Salmon JE, Tedesco F. The complement system in the pathophysiology of pregnancy. *Mol Immunol*. 2006;43:68-77. doi:10.1016/j.molimm.2005.06.017.
24. Geneugelijk K, Honger G, van Deutekom HWM, Thus KA, Kesmir C, Hosli S, et al. Predicted indirectly recognizable HLA epitopes presented by HLA-DRB1 are related to HLA antibody formation during pregnancy. *Am J Transpl*. 2015;15:3112-22. doi.org/10.1111/ajt.13508.
25. Mener A, Patel SR, Arthur CM, Chonat S, Wieland A, Santha-nakrishnan M, et al. Complement serves as a switch between CD4+ T cell-independent and -dependent RBC antibody responses. *JCI Insight*. 2018;3:e121631. doi:10.1172/jci.insight.121631.
26. Varki A, Cummings RD, Esko JD, Stanley P, Hart GW, Aebi M, et al. *Essentials of Glycobiology*. New York: Cold Spring Harbor; 2022.
27. Rizzuto G, Brooks JF, Tuomivaara ST, McIntyre TI, Ma S, Rideaux D, et al. Establishment of fetomaternal tolerance through glycan-mediated B cell suppression. *Nature*. 2022;603:497-502. doi:10.1038/s41586-022-04471-0.

28. Chen Q, Pang PC, Cohen ME. Evidence for differential glycosylation of trophoblast cell types. *Mol Cell Proteomics*. 2016;15(6):1857-66. doi:10.1074/mcp.M115.055798.
29. Marino J, Paster J, Benichou G. Allorecognition by T Lymphocytes and allograft rejection. *Front Immunol*. 2016;7:582. doi:10.3389/fimmu.2016.00582.
30. Rizzuto G, Erlebacher A. Trophoblast antigens, fetal blood cell antigens, and the paradox of fetomaternal tolerance. *J Exper Med*. 2022;219(5):e20211515. doi:10.1084/jem.20211515.
31. Andersen KG, Nissen JK, Betz AN. Comparative genomics reveals key gain-of-function events in *Foxp3* during regulatory T cell evolution. *Front Immunol*. 2012;3:113. doi:10.3389/fimmu.2012.00113.
32. Mekinian A, Kolanska K, Cheloufi M, Coulomb A, Cohen J, Abisror N, et al. Chronic Villitis of unknown etiology (VUE): Obstetrical features, outcome and treatment. *J Reprod Immunol*. 2021;148:103438. doi:10.1016/j.jri.2021.103438.