

# مکان‌های مصون از سیستم ایمنی

## فهرست

|    |                                |
|----|--------------------------------|
| ۱  | ..... مقدمه                    |
| ۲  | ..... مکانیسم‌های مصونیت ایمنی |
| ۲  | ..... سیستم عصبی مرکزی         |
| ۵  | ..... BBB                      |
| ۷  | ..... BCSFB                    |
| ۸  | ..... BLMB                     |
| ۹  | ..... چشم                      |
| ۱۲ | ..... Inner BRB                |
| ۱۲ | ..... Outer BRB                |
| ۱۲ | ..... BAqB                     |
| ۱۴ | ..... ACAID                    |
| ۱۷ | ..... جفت و جنین               |
| ۱۹ | ..... بیضه                     |
| ۲۱ | ..... بحث و نتیجه گیری         |
| ۲۱ | ..... منابع                    |

## مقدمه

بعضی از نقاط بدن بافت مصون از نظر پاسخ‌های ایمنی (Immune Privileged) به حساب می‌آیند به این معنی که آن‌ها قادر به ایجاد تولرانس نسبت به آنتی‌ژن‌ها بدون ایجاد پاسخ‌های التهابی هستند. بافت پیوندی به طور نرمال به عنوان یک آنتی‌ژن خارجی شناخته می‌شود و سیستم ایمنی آن را مورد حمله قرار می‌دهد درحالی که در نقاط مصون، بافت پیوندی بدون پس زده شدن مدت طولانی زنده می‌ماند. التهاب در مغز و چشم می‌تواند منجر به از دست دادن عملکرد این بافت‌ها شود و پاسخ‌های ایمنی در برابر جنین باعث سقط جنین می‌شود پس باید در این مناطق مکانیسم‌هایی برای ایجاد مصونیت ایمنی وجود داشته باشد. مصونیت ایمنی به عنوان یک مکانیسم مهم برای حفظ ساختارهای حیاتی از آسیب‌های ناشی از پاسخ‌های التهابی محسوب می‌شود (1). بافت‌های مصون شامل مغز، چشم، جفت و جنین، بیضه هستند (2).

## مکانیسم‌های مصونیت ایمنی

- آنتی‌ژن‌های نواحی مصون از راه‌های غیرمعمول با T سل واکنش داده باعث ایجاد تولرانس و جلوگیری از پاسخ‌های مخرب می‌شوند.
  - وجود سدهای فیزیکی در اطراف بافت مصون که باعث کاهش ورود لنفوسیت‌ها می‌شود.
  - کاهش بیان MHC کلاسیک
  - بیان MHC غیر کلاسیک تنظیم کننده ایمنی
  - افزایش بیان مولکول‌های سطحی که کمپلمان را مهار می‌کند. (CD55- CD59)
  - تولید موضعی سایتوکاین‌های مهاری مثل  $TGF\beta$
  - حضور نوروپتیدها
  - بیان بالای FASL که ورود سلول‌های لنفوئیدی بیان کننده FAS را کنترل می‌کند.
- ایزوله بودن بافت‌های مصون از بقیه‌ی سیستم ایمنی بدن می‌تواند آن‌ها را به عنوان یک هدف برای اتوایمنی قرار بدهد (3).

## سیستم عصبی مرکزی

سیستم عصبی مرکزی (CNS) شامل مغز و طناب نخاعی، یک ارگان حساس و حیاتی با ظرفیت تکثیر و تجدید محدود است. سدخونی- مغزی نقش مهمی در جدا کردن CNS از سیستم ایمنی سیستمیک ایفا می‌کند و باعث می‌شود که CNS به عنوان یک بافت مصون شناخته شود (4).

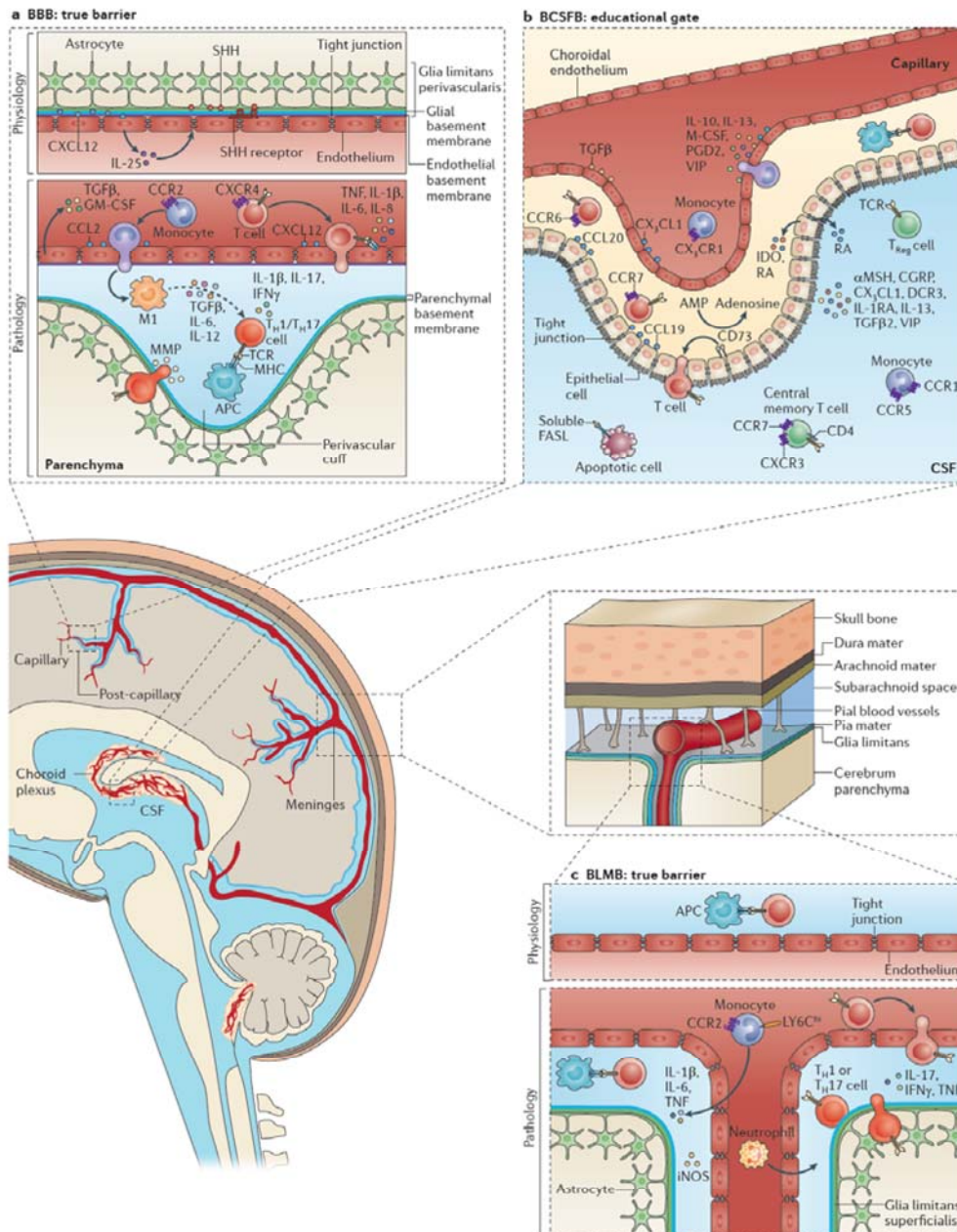
در یک بافت نرمال آنتی‌ژن توسط دندرتیک سل گرفته شده و در غدد لنفاوی موضع به T عرضه می‌شود. اما در CNS، دندرتیک سل‌ها در بافت نرمال پارانشیم یا فضای اطراف عروق وجود ندارند و در مننژ و شبکه کروئید فعالیت می‌کنند. بنابر این CNS در عرضه Ag به T در غدد لنفاوی محدودیت دارد.

همچنین یک سیستم لنفاتیکی نرمال در CNS وجود ندارد به طوری که مطالعات نشان می‌دهد که پاسخ در غدد لنفاوی به آنتی‌ژن‌های CNS به سمت سلول B و ایجاد پاسخ همورال غالب است در نتیجه می‌توان از پاسخ‌های التهابی خطرناک T اجتناب کرد (5).

سدهای فیزیکی پیچیده، بافت‌های مصون از سیستم ایمنی را از فاکتورهای محلول موجود در خون جدا کرده و از ورود لکوسیت‌ها جلوگیری می‌کنند. در حالت فیزیولوژیک سدهای اندوتلیالی ورود لکوسیت‌ها را به طور مطلق بلوکه می‌کنند و معبرهای اپی‌تلیالی نیز برای عبور سلول‌های ایمنی خاصیت انتخابی دارند و سعی در بردن پاسخ به سمت Treg، TH2 و ماکروفاژ آلترناتیو به جای سرکوب کامل ایمنی دارند.

### سدهای فیزیکی در CNS شامل:

۱. سد خونی- مغزی یا BBB (Blood-Brain Barrier) که مرتبط با عروق کوچک پارانشیمی است.
۲. سد خونی- مایع مغزی نخاعی یا BCSFB (Blood-CSF Barrier) که شبکه‌ی کروئید را می‌پوشاند. شبکه کروئید سازنده CSF است.
۳. Blood Leptomeningeal Barrier (BLMB) که در مننژ (خارجی‌ترین لایه‌ی مغز) قرار دارد (شکل ۱) (6).

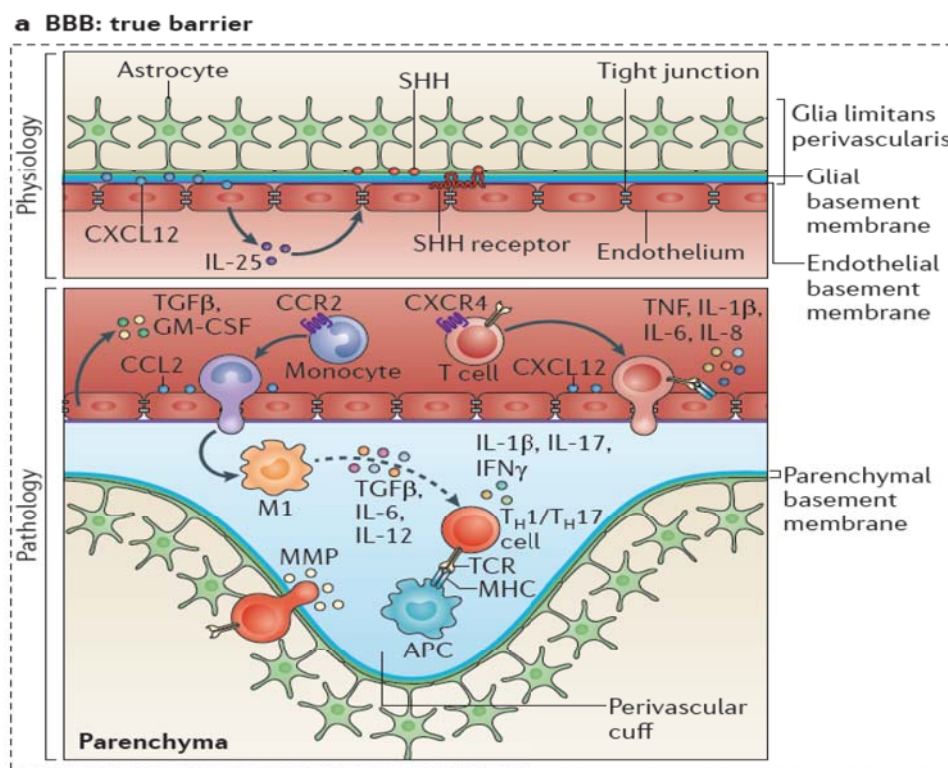


شکل ۱: سدهای فیزیکی در مغز (Shechter, R., et al. Nat Rev Immunol. 2013)

**BBB**

ویژگی‌های سد خونی - مغزی که از مهاجرت لکوسیت‌ها در حالت فیزیولوژیک جلوگیری می‌کند:

- ✓ تولید پروتئین SHH (sonic hedgehog) و بیان رسپتور آن توسط سلول‌های اندوتلیال که مهاجرت سلول T و تولید مدیاتورهای التهابی را سرکوب می‌کند.
- ✓ تولید IL25 توسط سلول‌های اندوتلیال که از تولید سایتوکاین‌های التهابی جلوگیری کرده و باعث کلاپس سد خونی- مغزی و افزایش بیان پروتئین‌های اتصالات محکم می‌شود.
- ✓ بیان CXCL12 توسط سلول‌های اندوتلیال که از تهاجم لکوسیت‌های CXCR4<sup>+</sup> پارانشیمال جلوگیری می‌کند.
- ✓ نبود لیگاند سلکتین در اندوتلیوم سد خونی - مغزی مانع اتصال و رولینگ (غلطیدن یا مرحله اول برای خروج لکوسیت از عروق) سلول T می‌شود (6).



شکل ۲: سد خونی - مغزی در شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک

(Shechter, R., et al. Nat Rev Immunol.2013)

تحت شرایط التهابی، سد خونی- مغزی این ویژگی‌های بازدارنده‌ی خود را از دست می‌دهد و با بیان مولکول MHC و فعال شدن سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن وابسته به عروق، ورود سلول‌های T تسهیل می‌شود. اندوتلیوم به میزان بالا سلکتین و اینتگرین بیان می‌کند. همچنین بیان CCL19 و CCL21 باعث مهاجرت سلول‌های  $TH1$   $CCR7^+$   $CXCR3^+$  می‌شود. سلول‌های اندوتلیال در شرایط التهابی، مدیاتورهای التهابی از جمله  $TNF\alpha$ ،  $IL1\beta$ ،  $IL6$ ،  $IL8$  و پروستاگلندین‌ها را تولید می‌کنند که باعث افزایش نفوذ پذیری سد خونی- مغزی به لکوسیت‌ها می‌شوند. سلول‌های اندوتلیال در شرایط التهابی CCL2 تولید می‌کنند که باعث ورود مونوسیت‌های التهابی به مغز می‌شوند. این سلول‌ها همچنین GM-CSF،  $TGF\beta$  و  $IL6$  تولید می‌کنند که باعث ورود مونوسیت‌های  $CD14^+$  به مغز و القای تمایز  $TH1$  و  $TH17$  می‌شود (4,6).

این سلول‌های ایمنی در فضای بین اندوتلیوم و پارانشیم مغز قرار می‌گیرند که به آن perivascular cuff گفته می‌شود. فعال شدن سلول‌ها در این ناحیه با تولید MMP9 و MMP2 همراه است که منجر به ورود سلول‌ها به پارانشیم مغز می‌شود (شکل ۲) (6).

### سد خونی - مایع مغزی نخاعی (BCSFB)

برخلاف سد خونی - مغزی که در شرایط فیزیولوژیک به طور مطلق از ورود سلول‌های ایمنی به مغز جلوگیری می‌کند، سلول‌های اپی‌تلیال BCSFB دارای نفوذ پذیری انتخابی هستند. سلول‌هایی که از BCSFB عبور می‌کنند و وارد CSF می‌شوند شامل مونوسیت‌های  $CCR5^+CCR1^+$ ، سلول‌های Treg  $CD4^+CD45RO^+CD27^+$ ، که CXCR3 و CCR7 بیان می‌کنند و به CCL19 که توسط سلول‌های اندوتلیال کروئید بیان می‌شوند، پاسخ می‌دهند. در مویرگ‌های شبکه کروئید بین سلول‌های اندوتلیال، اتصالات محکم وجود ندارد پس سلول‌ها به راحتی از مویرگ خارج شده و وارد استروما می‌شوند. در استروما سلول‌های اپی‌تلیال توسط اتصالات محکم به هم متصل هستند. این سلول‌های اپی‌تلیال ویژگی انتخابی دارند و به بعضی سلول‌ها اجازه عبور می‌دهند.

در حدود ۴۰٪ سلول‌های T موجود در CSF مارکر CD69 را بیان می‌کنند. CSF انسانی تکثیر و تولید  $IFN\gamma$  توسط سلول T افکتور را مهار می‌کند و باعث کاهش انفجار اکسیداتیو نوتروفیل می‌شود. در CSF سایتوکاین‌های ضد التهابی مثل  $TGF\beta$  و فاکتورهای تنظیم کننده پاسخ ایمنی شامل هورمون تحریک کننده ملانوسیت  $\alpha^1(MSH)$ ،  $VIP^2$ ، پروستاگلندین D2، IL1RA و decoy receptor3 وجود دارد (6).

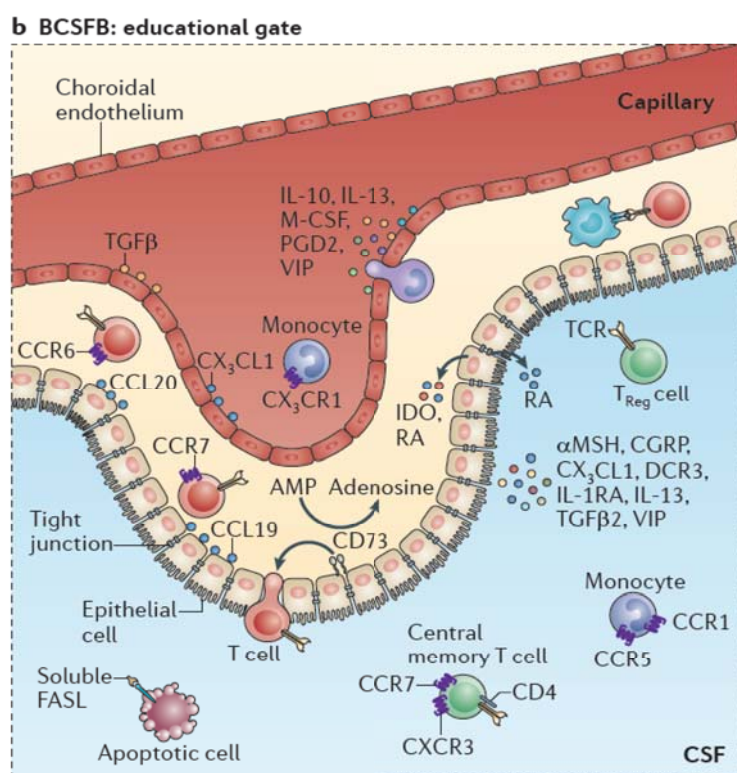
طی آسیب‌های استریل و خونریزی شرایط ضد التهابی در CSF باقی می‌ماند اما در حالاتی مثل بیماری آلزایمر بعضی فاکتورهای ضد التهابی کاهش پیدا می‌کنند درحالی که هیچ افزایشی در فاکتورهای التهابی رخ نمی‌دهد (7).

شبکه کروئید غنی از CX3CR1 (رسپتور کموکاینی ضد التهابی) است که باعث ورود مونوسیت‌ها و بقای آن‌ها می‌شود. سلول‌های اپی‌تلیال CD73 (اکتو 5' نوکلئوتیداز) بیان می‌کنند که باعث تبدیل ATP به مولکول ضد التهابی آدنوزین می‌شود. همچنین IDO تولید

<sup>1</sup>  $\alpha$  melanocyte stimulating hormone

<sup>2</sup> Vasoactive intestinal peptide

شده توسط سلول‌های اپی‌تلیال باعث مهار T سل‌های فعال می‌شود. رتینوئیک اسید (RA) هم باعث سوئیچ T افکتور به فنوتیپ تنظیمی (Treg) و مهار آنزیم نیتریک اکساید سنتاز می‌شود. سلول‌های اپی‌تلیال همچنین IL10، IL13 و M-CSF تولید می‌کنند. دیده شده که بالانسی بین IL4 و IFN $\gamma$  در شبکه کروئید در موش نرمال وجود دارد که با تغییرات سن، تغییر می‌کند. شبکه کروئید اصلی ترین راه ورود سلول‌ها به CSF است (شکل ۳)(6).



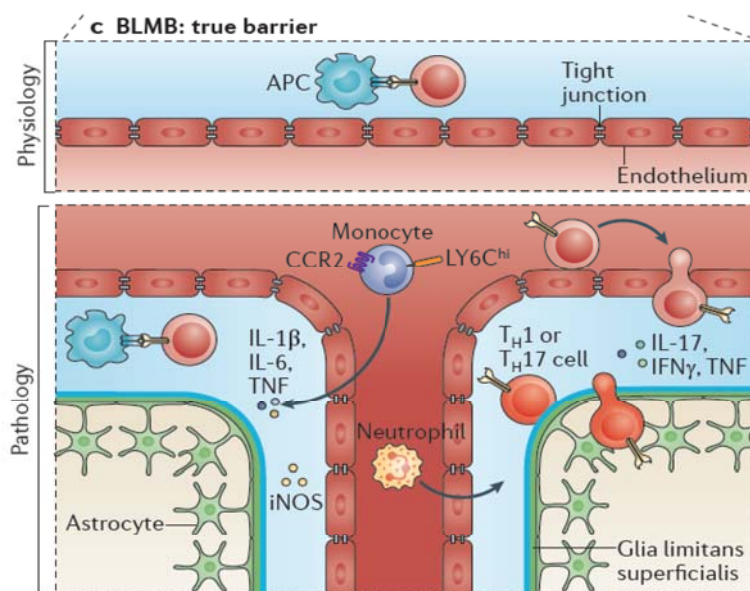
شکل ۳: BCSFB (Shechter, R., et al. Nat Rev Immunol.2013)

### BLMB

در شرایط فیزیولوژیک، BLMB اجازه‌ی عبور هیچگونه سلولی را نمی‌دهد. دیده شده که در لایه‌ی منژ سلول‌های T تولید کننده IL4 وجود دارد اما هنوز راه ورود آن‌ها مشخص نیست. در شرایط پاتولوژیک سلول‌های CTL، TH1، TH17، مونوسیت‌های LY6C<sup>hi</sup> و نوتروفیل وارد فضای لپتومنژئال شده و با تولید مدیاتورهای التهابی، شرایط التهابی ایجاد می‌کنند. این



سلول‌ها سپس وارد پارانشیم مغز شده و با تخریب نورون‌ها باعث انسفالومیلیت می‌شوند (شکل ۴) (6).



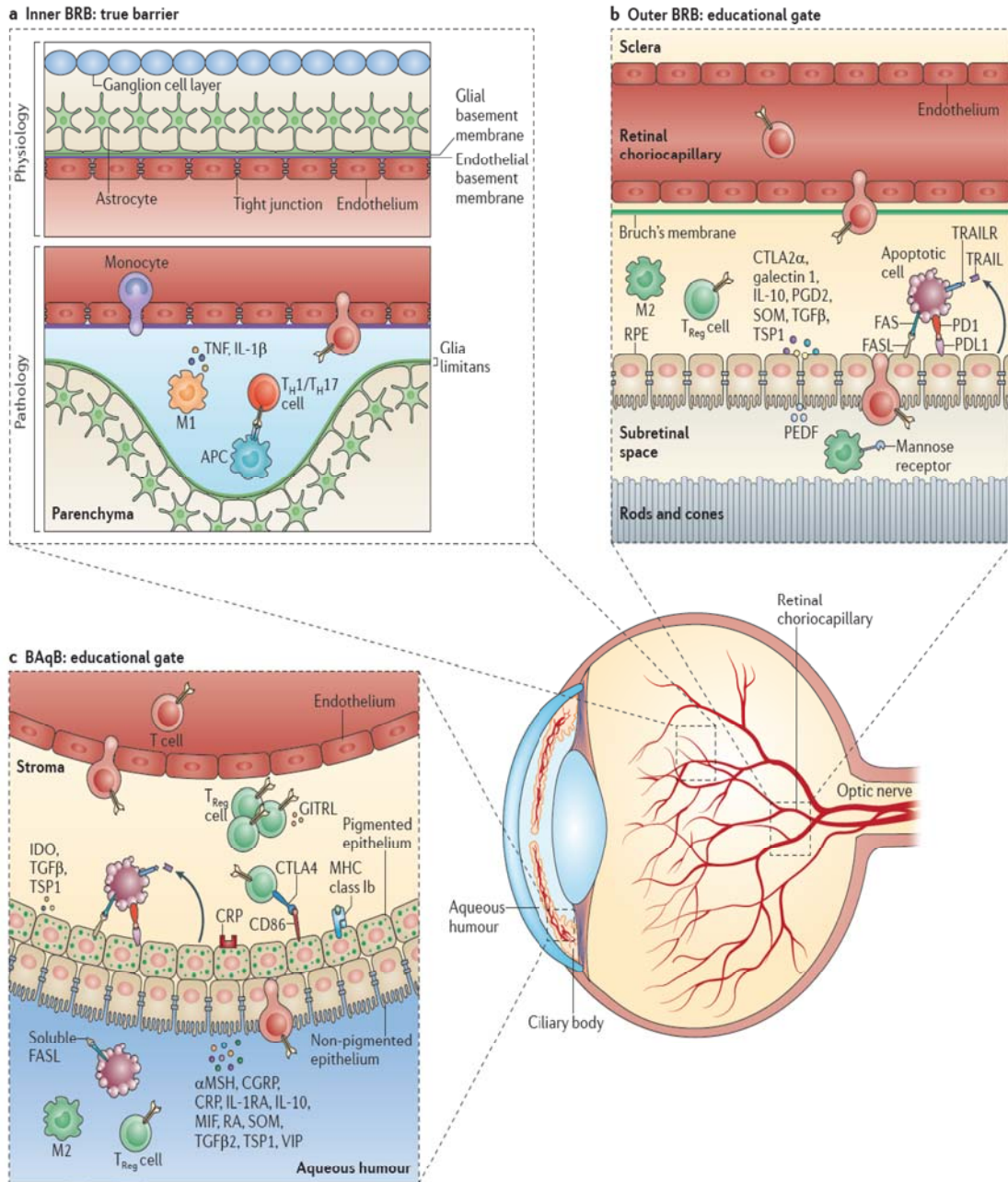
شکل ۴: BLMB در شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک (Shechter, R., et al. Nat Rev Immunol.2013)

### چشم

در چشم هم مانند CNS سدهای فیزیکی به نام سدهای خونی-چشمی وجود دارد. یکی از این سدها (BRB) inner Blood- Retinal Barrier است که در لایه داخلی عصب شبکیه چشم وجود داشته و شامل یک لایه سلول‌های اندوتلیال است که توسط اتصالات محکم به هم متصل شده و با سلول‌های استروسیت پوشیده شده است. این لایه به عنوان سد عمل می‌کند و در شرایط فیزیولوژیک، هیچ سلولی اجازه عبور از آن را ندارد (8).

Outer BRB که در فضای خارج شبکیه وجود دارد متشکل از سلول‌های اپی‌تلیال پیگمانته است که توسط اتصالات محکم به هم متصل شده است. این لایه سلولی به عنوان gate عمل می‌کند، به طوری که در شرایط فیزیولوژیک به طور انتخابی به برخی سلول‌ها اجازه عبور می‌دهد.

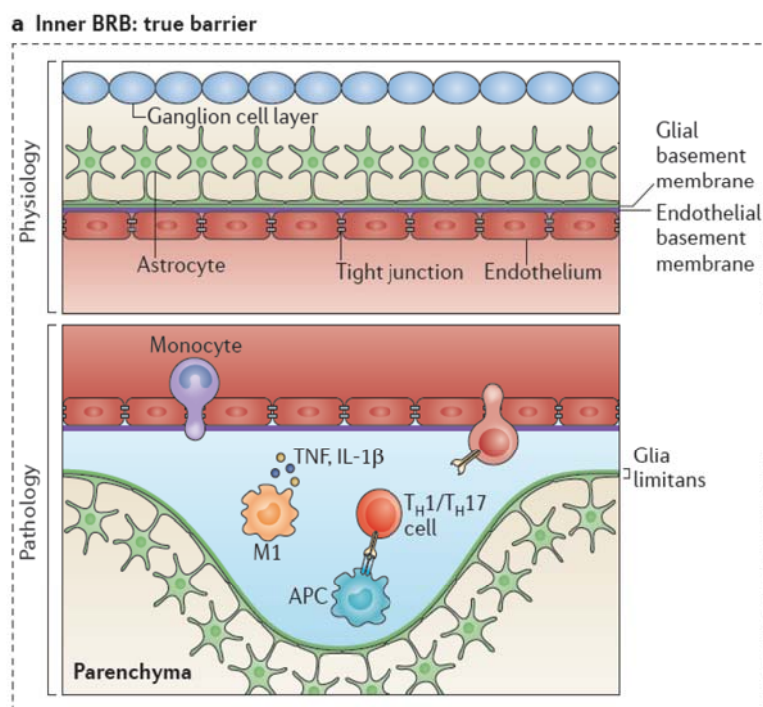
سد دیگر (BAqB) Blood\_ Aqueous Barrier است که در ciliary body (اجسام مویی) وجود دارند و شامل یک لایه سلول‌های اپی‌تلیال با اتصالات محکم است که در یک سمت آن سلول‌های اپی‌تلیال پیگمانته وجود داشته که به عنوان gate عمل می‌کند (شکل ۵) (6).



شکل ۵: سدهای فیزیکی چشم (Shechter, R., et al. Nat Rev Immunol.2013)

### Inner BRB

در شرایط پاتولوژیک مثل عفونت چشمی خودایمن تجربی<sup>۳</sup> (EAU) عبور لکوسیت‌ها از این سد بواسطه تخریب اتصالات محکم و تولید سایتوکاین‌های التهابی مثل  $TNF\alpha$  و  $IL1\beta$  صورت می‌گیرد (شکل ۶) (۶).



شکل ۶: Inner B (Shechter, R., et al. Nat Rev Immunol.2013)

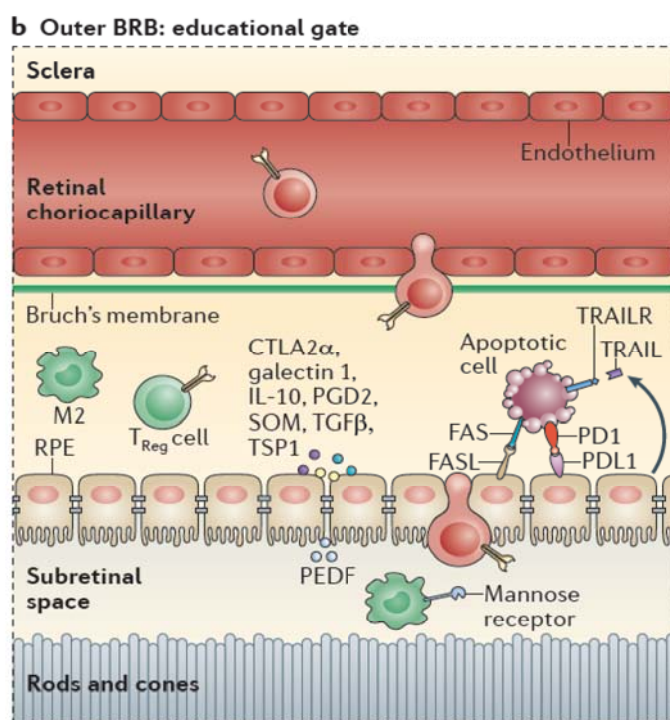
### Outer BRB

سلول‌های اپی‌تلیال در outer BRB مدیاتورهای تنظیم ایمنی شامل  $TGF\beta$ ،  $IL10$ ، سوماتواستاتین،  $Thrombospondin 1$ ،  $FASL$ ، لیگاند القا کننده آپوپتوز وابسته به  $TNF$  (TRAIL)<sup>۴</sup> و  $PDL1$  تولید می‌کنند.

<sup>3</sup> Experimental auto immune uveitis

<sup>4</sup>  $TNF$  \_ related apoptosis inducing ligand

سلول‌های اپی‌تلیال پیگمانته هم CTLA2 $\alpha$  (فاکتور مهارکننده CTL که باعث تمایز T افکتور به Treg می‌شود) PG D2، و گالکتین ۱ تولید می‌کنند که باعث سرکوب فعالیت و تکثیر سلول T می‌شوند (شکل ۷) (۶).

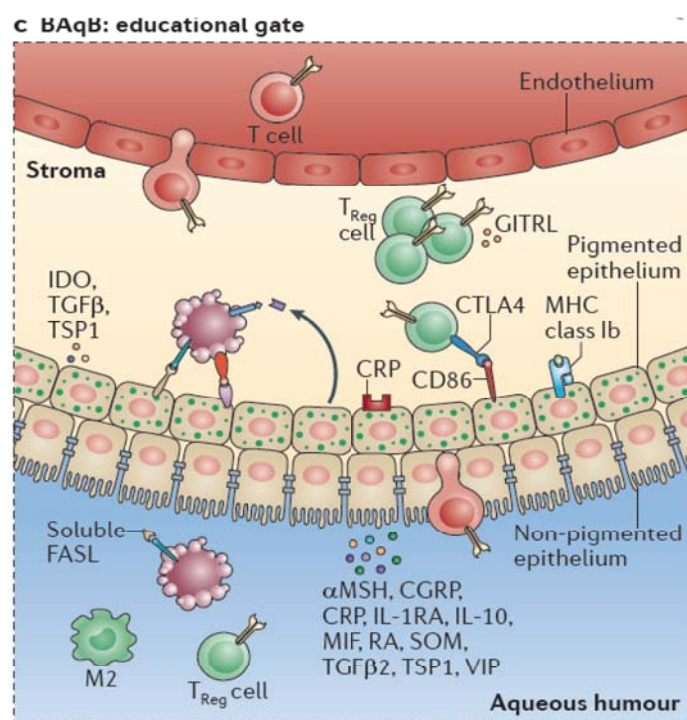


شکل ۷: outer BRB (Shechter, R., et al. Nat Rev Immunol.2013)

### BAqB

در این جا هم سلول‌های اپی‌تلیال و هم اندوتلیال فاکتورهای تنظیم کننده ایمنی شامل CD86، TRAIL، PDL1، FASL (آنژی T بواسطه CTLA4) و MHC غیر کلاسیک (مهار عملکرد CTL و NK) بیان می‌کنند. به علاوه BAqB، IDO، TGF $\beta$  غشایی<sup>۵</sup>، GITRL و پروتئین‌های تنظیم کننده‌ی کمپلمان هم بیان می‌کند. GITRL باعث تکثیر موضعی سلول‌های Treg می‌شود (شکل ۸) (۶).

<sup>5</sup> Glucocorticoid \_ induced TNF receptor related protein



شکل ۸: BAqB (Shechter, R., et al. Nat Rev Immunol.2013)

### ACAID

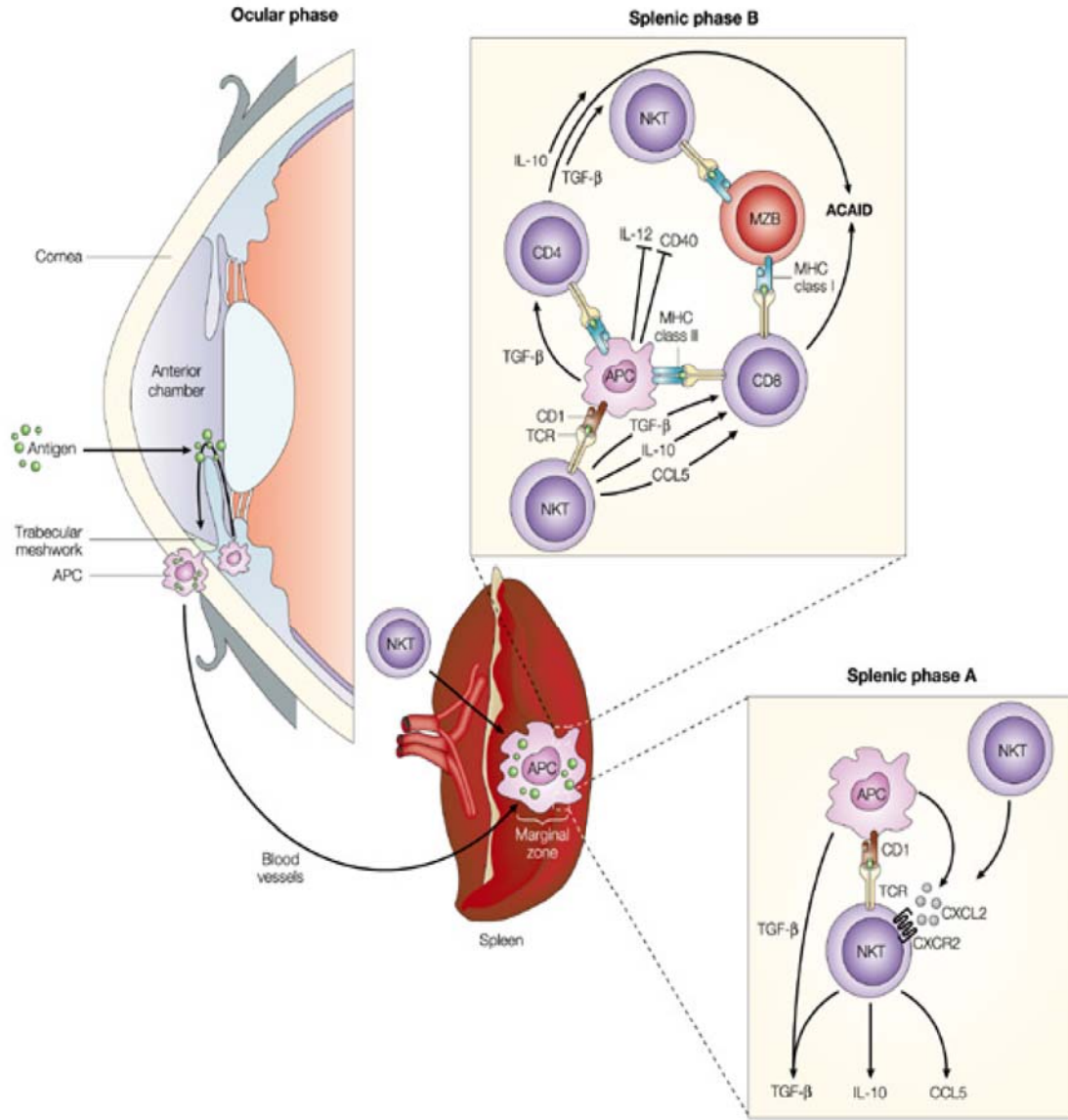
علاوه بر مکانیسم‌های محدودیت ورود سلول‌های ایمنی و القا سرکوب ایمنی، چشم دارای سلول‌های ایمنی فعال است که نقشی فراتر از شناسایی آنتی‌ژن‌های خارجی به عهده دارند. این سلول‌ها با سیستم ایمنی واکنش داده و به طور غیر معمول باعث القا سرکوب سیستمیک پاسخ‌های سیستم ایمنی به یک آنتی‌ژن می‌شوند. این مکانیسم به نام حفره قدامی مرتبط با انحراف ایمنی<sup>۶</sup> (ACAID) شناخته می‌شود (9).

آنتی‌ژن‌ها در حفره قدامی (anterior chamber) چشم توسط APC گرفته شده و سپس این APC به طحال مهاجرت می‌کند. این APC ها باعث می‌شوند که NKT، سلول های CD4<sup>+</sup> و CD8<sup>+</sup> فنوتیپ تنظیمی را بروز دهند. ACAID مکانیسمی برای ایجاد تولرانس محیطی نسبت به آنتی‌ژن‌های چشمی است.

<sup>6</sup> Anterior Chamber Associated Immune Deviation

سلول‌های T در طی بلوغ خود با آنتی‌ژن‌های خودی مواجه می‌شوند پس وقتی سلول T با این نوع آنتی‌ژن‌ها برخورد می‌کند دچار انرژی می‌شود، پس از پاسخ‌های خود ایمنی جلوگیری می‌شود(6).

آنتی‌ژن‌های خودی چشمی هرگز طی بلوغ توسط T شناسایی نشده پس سلول T آن‌ها را بیگانه تلقی می‌کند. با این حال وجود سدهای فیزیکی و نبود عرضه این آنتی‌ژن‌ها برای جلوگیری از فعال شدن سلول‌های اتوری‌اکتیو و اتو ایمنی کافی است(9).



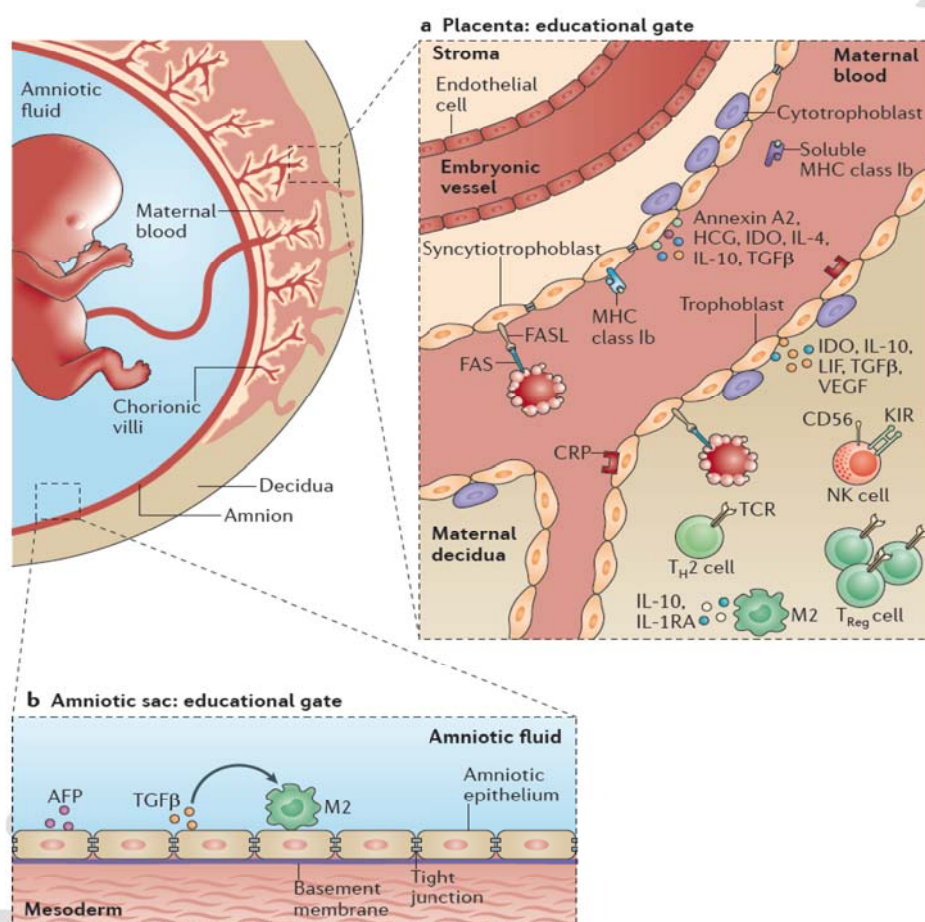
Nature Reviews | Immunology

شکل ۹: مکانیسم ACAID



## جفت و جنین

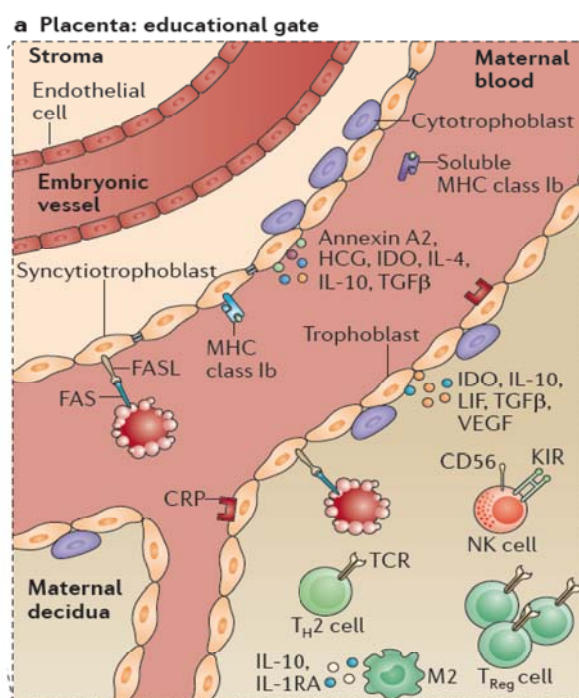
دو gate مهم در دوران بارداری وجود دارد که باعث می‌شود جنین به عنوان یک پیوند نیمه بیگانه semi\_allograft از سیستم ایمنی مادر در امان بماند (شکل ۹)(۶).



شکل ۱۰: دو gate مهم در دوران بارداری (Shechter, R., et al. Nat Rev Immunol.2013)

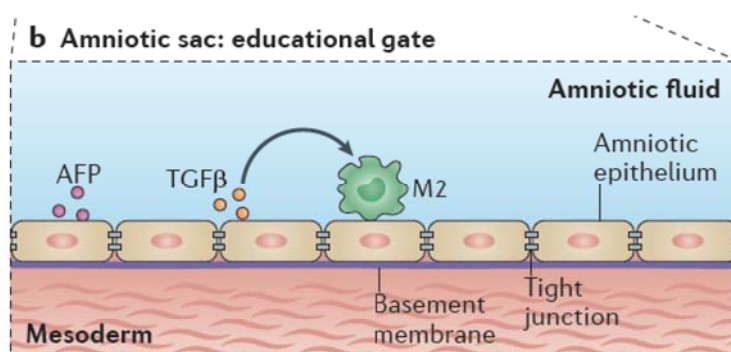
یک gate که در جفت وجود دارد متشکل از لایه decidua و سلول‌های تروفوبلاست است. در decidua سلول‌های NK غیر سایتوتوکسیک وجود دارد که با KIR خود به MHC I غیر کلاسیک در سطح تروفوبلاست متصل می‌شود. لنفوسیت‌های decidua بیشتر فنوتیپ TH2

را دارند TH17 وجود ندارد و TH1 با تولید کم  $IFN\gamma$  دیده می‌شود. در این لایه ماکروفاژهای M2 تولید کننده‌ی IL10 و IL1RA وجود دارد. IDO،  $TGF\beta$ ، VEGF، FASL، آنکسین و LIF (فاکتور مهار کننده لکوسیت که باعث القای تکثیر TH2 می‌شود) توسط تروفوبلاست‌ها تولید می‌شود که باعث مهار تکثیر لنفوسیت‌ها و ترشح آنتی‌بادی می‌شود (شکل ۱۰).



شکل ۱۱: gate موجود در جفت (Shechter, R., et al. Nat Rev Immunol.2013)

Gate دیگر، سلول‌های اپی‌تلیال کیسه‌ی آمنیوتیک است که توسط اتصالات محکم به هم متصل شده است.  $TGF\beta$  مترشحه از سلول‌های اپی‌تلیال که در مایع آمنیوتیک وجود دارد فنوتیپ M2 ماکروفاژ را ایجاد می‌کند. آلفافیتوپروتئین (AFP) موجود در مایع آمنیوتیک هم به عنوان سرکوب کننده ایمنی عمل می‌کند (شکل ۱۱) (6).



شکل ۱۲: gate موجود در کیسه آمنیوتیک (Shechter, R., et al. Nat Rev Immunol.2013)

Treg نقش مهمی در ایجاد تولرانس نسبت به Ag‌های جنینی ایفا می‌کند. در طی حاملگی نرمال میزان Treg افزایش پیدا کرده و از سقط جنین جلوگیری می‌کند. طی حاملگی یک محیط تولرانس بین مادر و جنین بواسطه تولید ملکول‌های ایجاد کننده تولرانس توسط Treg ایجاد می‌شود. این مولکول‌ها شامل همواکسیژناز ۱، فاکتور مهار کننده لکوسیت‌ها (LIF)،  $TGF\beta$  و IL10 است (10).

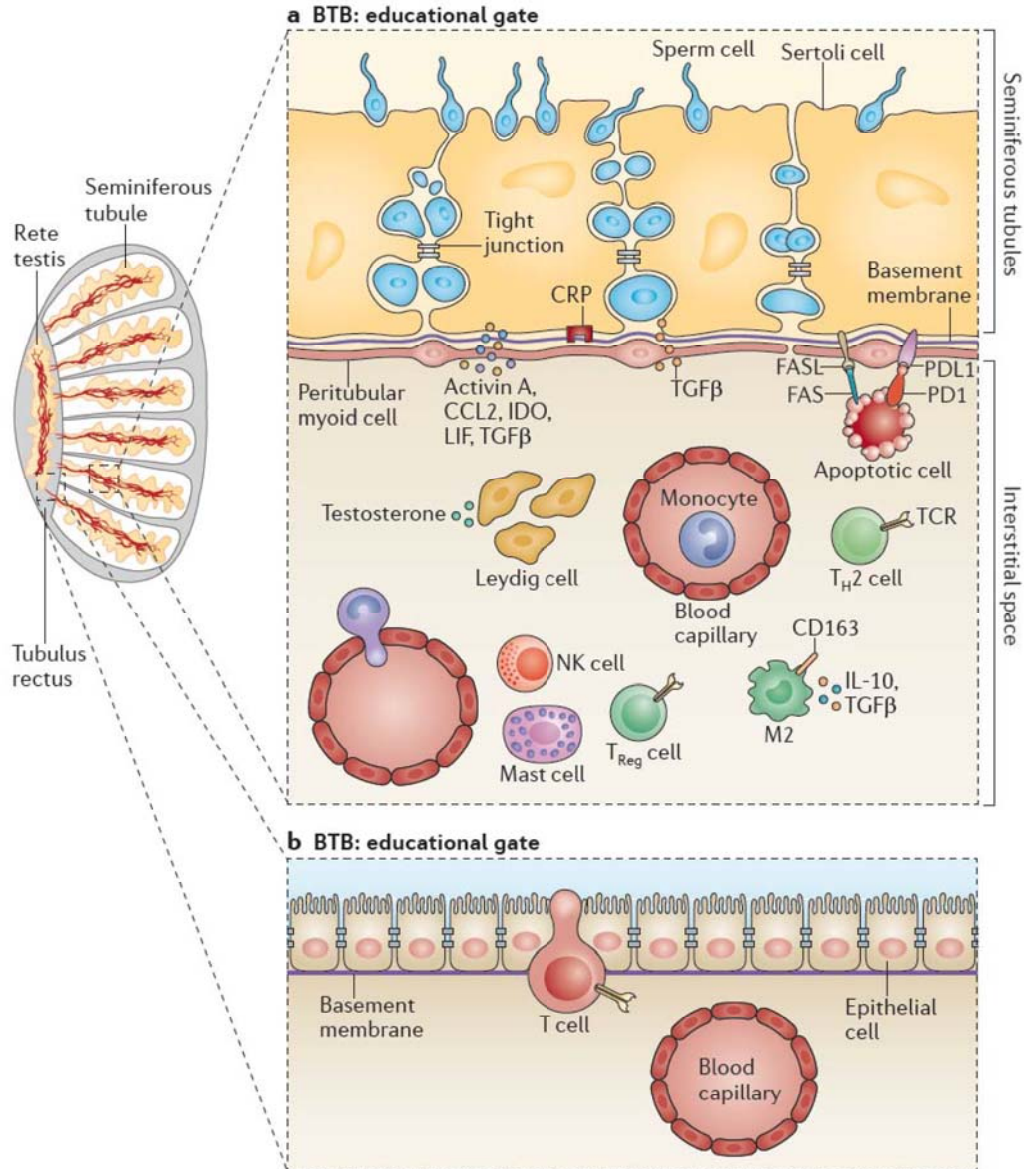
### بیضه

(BTB) Blood-Testis Barrier در دو قسمت از بیضه حائز اهمیت است:

a. در توبول‌های سمینیفیر (seminiferous tubule) که از یک لایه سلول‌های سرتولی با اتصالات محکم ساخته شده است. سلول‌های سرتولی FASL، PDL1، IDO، TAM reseptor، (مهار کننده پاسخ ایمنی ذاتی) و مهار کننده کمپلمان (CD55- CD59) بیان می‌کنند. همچنین اکتیوین A،  $TGF\beta$  و مهار کننده‌ی گرانزیم توسط این سلول‌ها ترشح می‌شود.

لکوسیت‌ها نمی‌توانند در شرایط عادی از این سد عبور کنند اما طی اسپرماتوژنز، germ cellها که در لایه‌ی بازال سمینیفیر قرار دارند از BTB عبور کرده تا تمایز خود را ادامه دهند و سلول‌های اسپرم را به وجود بیاورند (شکل 12a).

b. در tubulus rectus هم یک لایه سلول اپی‌تلیال وجود دارد که مطالعات نشان می‌دهد که سلول‌های T می‌توانند از آن عبور کنند (شکل 12b\_)(6,11).



شکل ۱۲: سد های فیزیکی بیضه (Shechter, R., et al. Nat Rev Immunol.2013).

## بحث و نتیجه گیری

بر خلاف نظریه گذشته مبنی بر محرومیت بافت‌های مصون از سلول‌های ایمنی، امروزه این عقیده وجود دارد که این بافت‌ها توسط یکسری مکانیسم‌های فعال موضعی که پاسخ به آنتی‌ژن را سرکوب می‌کند، محافظت می‌شوند.

## منابع

1. Hong, Seokmann, Van Kaer, Luc (1999). Immune Privilege: Keeping an Eye on Natural Killer T Cells. *The Journal of Experimental Medicine*. 190 (9): 1197-1200
2. Ziv, Y. et al (2006). Nature Neuroscience, Immune cells contribute to the maintenance of neurogenesis and spatial learning abilities in adulthood 9, 268 - 275.
3. Green DR, Ware CF (June 1997). "Fas-ligand: privilege and peril". *Proc Natl Acad Sci USA*. **94** (12): 5986-90.
4. Muldoon, L. L., et al. (2013). "Immunologic privilege in the central nervous system and the blood-brain barrier." *J Cereb Blood Flow Metab* **33**(1): 13-21.
5. Fabry, Z., et al. (2008). "Sensing the microenvironment of the central nervous system: immune cells in the central nervous system and their pharmacological manipulation." *Curr Opin Pharmacol* **8**(4): 496-507.
6. Shechter, R., et al. (2013). "Orchestrated leukocyte recruitment to immune-privileged sites: absolute barriers versus educational gates." *Nat Rev Immunol* **13**(3): 206-218.
7. Galea I, Beckmann I, Perry V.H. (2007). What is Immune Privilege? *Trends in Immunology*. 28(1): 12-18.
8. Benhar, I., et al. (2012). "The privileged immunity of immune privileged organs: the case of the eye." *Front Immunol* **3**: 296.
9. Streilein, JW, Stein-Streilein, J. (2002). Anterior chamber associated immune deviation (ACAID): regulation, biological relevance, and implications for therapy. *International Reviews of Immunology*. 21(2-3):123-52
10. Zenclussen AC, Schumacher A, Zencluseen ML, Wafula P, Volk HD. (2007). Immunology of pregnancy: cellular mechanisms allowing fetal survival within the maternal uterus. *Expert Reviews in Molecular Medicine*. 9 (10):1-14.
11. Fijak M, Meinhardt A (2006). "The testis in immune privilege." *Immunol Rev*. **213** (1): 66-81.