

# ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В БИОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ

© Румянцев А.Г., Мареева Ю.М., 2011

А.Г. Румянцев, Ю.М. Мареева

## МАТЕРИНСКИЙ МИКРОХИМЕРИЗМ И ЕГО КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

ФГУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии»  
Минздравсоцразвития России, Москва

Микрохимеризм (МХ) представляет собой присутствие небольшой популяции генетически отличных клеток от клеток индивидуума в его организме, которые способны к приживлению и длительной персистенции, что означает их способность к воспроизводству и дифференцировке. Обмен клеточным материалом между плодом и матерью является двунаправленным процессом, но последствия внутриутробного приобретения плодом материнского МХ (ММХ) фундаментально отличаются от приобретения матерью фетального МХ в зрелом состоянии организма. Вследствие того, что подобное влияние осуществляется в период раннего развития иммунной системы плода, то первоначальным ответом иммунной системы является развитие специфической толерантности к материнским антигенам. Длительная персистенция ММХ отражает всю важность матрилинейных влияний на здоровье плода, которые могут видоизменять иммунные функции и реактивность, реализуясь посредством негенетического приобретения клеточного и субклеточного материала. Как и фетальный МХ, ММХ – достаточно частое явление, имеющее, по всей видимости, как вредные, так и полезные воздействия на организм хозяина и обладающее способностью воздействия на дифференцировку и функциональные возможности клеток хозяина. Дальнейшее расширение нашего понимания в отношении уникальной толерогенной природы фетального ответа на воздействие ММХ может иметь важную терапевтическую значимость.

*Ключевые слова:* трансплацентарный обмен стволовыми клетками, клеточные химеры, материнский микрохимеризм.

Microchimerism (MCh) is presence of small cell population genetically different from individual's cells in some organism. These cells are capable of engraftment and long persistence, and thus, of reproduction and differentiation. Cell exchange between mother and fetus is two-way process, but effects of intra-uterine fetal acquisition of maternal MCh (MMCh) are fundamentally different from effects of maternal acquisition of fetal MCh in mature organism. Since this influence occurs in early period of fetal immune system development, initial response of fetal immune system is forming of specific tolerance to maternal antigens. Prolonged MMCh persistence reflects importance of matrilinear influences upon fetal health state which can change immune functions and response, manifesting through non-genetic acquisition of cell and subcell material. Both fetal MCh and MMCh are rather common phenomenon. Its influence upon host's organism can be both helpful and harmful and can influence upon cell differentiation and cell functional capacity in host's organism. Further extension of our knowledge about unique tolerogenous character of fetal immune response on MMCh can have therapeutic importance.

*Key words:* transplacental exchange of stem cells, cell chimeras, maternal microchimerism.

Поступление материнских клеток в плод и наоборот в течение беременности было описано еще в 1960 г. [1, 2]. Присутствие небольшого количества живых клеток матери в организме плода

получило название материнского микрохимеризма (ММХ) [3], указывая на происхождение аллогенных клеток у химерного потомка, и была высказана гипотеза, что повышенный обмен крови

### *Контактная информация:*

*Румянцев Александр Григорьевич* – д.м.н., проф., член-корр. РАМН, директор ФГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздравсоцразвития России  
Адрес: 117997 г. Москва, Ленинский проспект, 117, к. 2  
Тел.: (495) 937-50-24, E-mail: info@niidg.ru  
Статья поступила 10.05.11, принята к печати 30.05.11.

в системе мать–плод при осложненной беременности или травматических нарушениях увеличивает уровень ММХ у плода. Материнская ДНК может быть определена у здорового плода человека уже на 13-й неделе беременности [4], тогда как у мыши перенос материнских клеток начинается между 9-м и 12-м днями беременности, когда развивается плацентарное кровообращение и начинается фетальный гемопоэз [5]. В отличие от титра материнских антител, который низок у недоношенных детей и повышается вместе с гестационным возрастом (ГВ), уровень ММХ в крови, по-видимому, не зависит от ГВ [4, 6]. Однако уровень ММХ в развивающихся органах количественно до сих пор не определен.

Крупным достижением в этой области явилось точное количественное определение ММХ. Применявшиеся ранее методы состояли в использовании полуколичественной ПЦР или трудоемком подсчете женских клеток, идентифицируемых в мужском организме. Чтобы определить низкий уровень ММХ у пациентов и в контроле была разработана панель для тестирования с помощью количественной ПЦР в реальном времени для определения индивидуальных материнских HLA-генов [7]. Содержащая 14 специфических HLA-последовательностей тест-панель информативна для 90% пар пациент–мать с чувствительностью 1:100 000. Важно отметить, что достоверность этого метода была подтверждена на 47 клеточных линиях, экспрессирующих различные HLA-аллели, и показано отсутствие перекрестной реактивности. В первоначальном исследовании ММХ материнская ДНК была определена в геномной ДНК, изолированной из мононуклеарных клеток периферической крови у 22% здоровых взрослых индивидов, и ее уровень колебался от 0 до 68,6 геномных эквивалентов на 1 млн клеток хозяина, указывая на то, что ММХ представляет собой нормальное явление и в общей популяции встречается не так уж редко.

ММХ обычно обнаруживают, исследуя пуповинную кровь. В ранних исследованиях использовали меченую материнскую кровь, ретрансфузируемую матери вскоре после родов, чтобы проследить перенос материнских клеток в пуповинную кровь в течение родового акта [2, 8]. Позднее присутствие материнской ДНК обнаружили в 40–100% образцов пуповинной крови человека, используя высокочувствительную количественную ПЦР [6, 9]. Однако известно, что свободная от клеток ДНК может переходить от матери плоду и обратно, и поэтому обнаружение только ДНК не доказывает обмена клетками. И действительно, при исследовании клеточного переноса мать–плод оказалось, что парциальная концентрация материнской ДНК в плазме пуповинной крови была более чем в 10 раз выше, чем определяемые материнские ядерные клетки [10]. Используя метод

флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), при изучении последовательностей X- и Y-хромосом в цельных клетках было установлено, что 20% мужских образцов пуповинной крови содержали женские клетки, предположительно, материнского происхождения [11].

Неизвестно, как происходит перенос материнских клеток плоду или что регулирует этот процесс. После рождения материнские клетки также могут быть приобретены ребенком в период грудного вскармливания. При ММХ найдены разнообразные клетки периферической крови матери, включая макрофаги, В-клетки, естественные киллерные клетки и естественные киллерные Т-клетки [12], а в случаях заболевания детей идентифицированы материнские Т-лимфоциты [13, 14]. Т-лимфоциты матери после переноса плоду сохраняют активность, о чем свидетельствует идентификация у плода клеток с первоначальной антигенной специфичностью. Так, примерно у 15% новорожденных, матери которых имели антитуберкулиновый иммунитет, присутствовали лимфоциты, реактивные по отношению к очищенному деривату протеина (PPD), спустя 4–6 нед после рождения, тогда как ни у одного из детей, родившихся у неиммунных матерей, таких клеток не было [15]. Эти данные подтверждают положение о том, что ребенок не только приобретает материнские Т-лимфоциты, но и то, что эти клетки после переноса функционально активны. Следует отметить, что ответ на PPD ослабевает у ребенка в 3-месячном возрасте, указывая на гибель материнских клеток и/или активацию регуляторных клеток ребенка, контролирующих постнатально ответ материнских клеток на PPD.

ММХ у новорожденного может быть связан с переносом опухолевых заболеваний. Гипотеза о том, что источником болезни Ходжкина у детей могут служить нерегулируемые материнские клетки, была высказана почти 50 лет назад [1], и с тех пор появлялись сообщения о детях с моноцитарным лейкозом, лимфомой, возникающей из естественных киллерных клеток, злокачественной меланомой, где источником заболевания была кровь матери [16–19].

Материнские клетки были найдены у потомства не только в виде циркулирующих в крови клеток [11], но и как дифференцированные тканевые клетки в каждом из исследованных органов человека, включая кожу, тимус, сердце, легкие, поджелудочную железу, селезенку, почки, мышцы и костный мозг [10, 20–23]. Эти данные подтверждают идею о том, что недифференцированные стволовые клетки матери приживаются в костном мозге плода и становятся постоянным источником аллогенных предшественников. Эти материнские стволовые клетки могут быть обычным образом мобилизованы в ткани плода в период раннего развития, где они участвуют в органогенезе вмес-

те с клетками самого плода и представляют собой источник клеток для тканевого восстановления и регенерации в области поражения. Хотя роль ММХ в этих процессах остается спекулятивной, данные последних лет, полученные на модели заболевания почек у мышей, показали, что стволовые клетки костного мозга, происходящие из трансплантированных клеток, рекрутировались в поврежденные клубочки, где они участвовали в заживлении [24]. С другой стороны, материнские клетки, экспрессирующие антигены, не наследуемые плодом, могут служить клетками-мишенями для иммунной системы плода/новорожденного или даже для неонатально приобретенных материнских аутоантител.

Несмотря на то, что методы, основанные на определении ДНК с помощью ПЦР и FISH, достаточно чувствительны и дают воспроизводимые результаты, но непонятно, почему ММХ определяется у одних индивидов, но отсутствует у других. Одно из объяснений состоит в том, что ММХ переносится с более высокой частотой при беременностях и родах лишь в некоторых случаях. Факторы, регулирующие трансплацентарный перенос материнских клеток плоду, выяснены неполностью, однако беременностями, сопровождающиеся определенными дородовыми проблемами, например, аномалиями плода, преэклампсией, плацентарной недостаточностью и хориоамнионитом, ассоциировались с повышенным переносом клеток в направлении мать–плод [25–28]. Однако прямое сопоставление уровня ММХ при нормальных вагинальных родах, осложненных родах с избыточным кровотечением и кесаревом сечении не произведено. После рождения на уровень ММХ может повлиять грудное вскармливание. В некоторых случаях материнское молоко может содержать повышенное число материнских клеток или клеточные субпопуляции, различающиеся по степени выживания в организме новорожденного. Материнские аллоантигены способны индуцировать антигенспецифическую толерантность неонатальной иммунной системы; этот процесс может зависеть от генов матери и плода. В исследованиях на мышах показано, что на уровень ММХ влияла гистосовместимость (МНС) в системе мать–плод, и потомки, гомозиготные по МНС, имели несколько более высокий уровень ММХ, чем гетерозиготы [29]. МНС-аллели также оказывают влияние на перенос, выживаемость и экспансию химерных клеток у человека. Имеющиеся данные показывают, что уровень ММХ в периферической крови человека коррелирует с гистосовместимостью мать–плод по МНС-молекулам класса II DRB1 и DQB1 и по специфическим аллелям DQA1\*0501 и DQB1\*0301 [6, 13, 30]. Неизвестно, каким образом специфические HLA-молекулы способствуют созданию более высокого уровня микрохимеризма в крови.

Тот факт, что неонатальная иммунная система толерантна к «чужеродным» материнским клет-

кам, показывает, что материнские клетки и/или антигены могут играть роль в тимусном «обучении». Эту гипотезу подтверждает обнаружение присутствия материнской ДНК в тимусе человека и мыши [29, 31]. Регуляторные Т-клетки, обученные в тимусе, также могут играть роль в опосредовании толерантности к ММХ, однако до сих пор это не доказано [32].

Хотя предполагается участие материнских клеток в развитии аутоиммунитета, вероятно, у большинства индивидов они играют положительную роль. ММХ может помогать в защите от инфекций, аутоиммунитета и даже опухолей, а также иметь значение для нормальной беременности и развития плода/новорожденного. Материнские клетки, экспрессирующие аллогенные антигены, могут служить источником постоянной стимуляции Т-лимфоцитов организма, поддерживающей репертуар Т-клеточных рецепторов [22].

*Редкие источники микрохимеризма.* В дополнение к материнскому и фетальному микрохимеризму существуют и другие потенциальные источники чужеродных клеток во время беременности, включая клетки близнеца, нераспознанного исчезнувшего близнеца (что случается в 5% беременностей) или сибсов при множественной беременности [33, 34]. Описан случай, когда у фертильной, здоровой женщины гемопоетическая система оказалась почти полностью замещенной мужскими клетками (99% исследованных клеток), хотя ее соматический кариотип был женским. У нее был брат-близнец, умерший вскоре после рождения, что свидетельствует об успешной, произошедшей естественным путем фето-фетальной трансфузии во время беременности [35].

Клетки плода могут быть определены у женщины спустя десятилетия после беременности и даже после раннего спонтанного аборта [36–38], указывая на то, что при последующей беременности плод теоретически может получить не только материнские клетки, но и клетки, сохранившиеся у матери от плода предшествующей беременности. Так как его мать может также нести клетки, приобретенные во время ее собственной беременности, плод может получить клетки от бабушки и теток матери, дядей и т.д. В этом смысле каждый ребенок представляет собой мультихимерный организм, построенный из клеток не только многих индивидов, но и многих поколений. В образцах, полученных от женщин, слишком молодых, чтобы забеременеть, был определен мужской микрохимеризм у 5 из 6 девочек и 7 из 11 плодов, подтверждая мысль, что трансплацентарным путем могут передаваться клетки старших сибсов [39].

Стадия развития, на которой материнские клетки попадают в организм плода, может повлиять на исход такого переноса. ММХ был определен уже через 13 нед беременности, и связанная с неонатальным волчаночным синдромом сердечная

блокада обычно определяется через 17 нед беременности, подтверждая предположение, что материнские клетки могут играть роль в патогенезе воспаления атриовентрикулярного узла [4, 21]. ММХ способен также изменить эффект трансплацентарно перенесенных материнских антител в зависимости от того, несут ли материнские клетки антигены-мишени и/или они интегрированы в ткани плода.

Можно предполагать известный параллелизм судьбы аллогенных материнских клеток, перенесенных плоду, и клеток донора, трансплантированных во время беременности. В некоторых случаях трансплантация *in utero* вызывает развитие длительной толерантности у реципиента [40, 41]. У иммунокомпетентных мышей трансплантация несовместимых по МНС гемопоэтических клеток костного мозга *in utero* приводит к продолжительному (более 20 нед, т.е. уже у взрослых мышей) приживлению клеток на низком уровне [41]. Однако в других случаях приобретенные во время беременности клетки не индуцируют толерантность и могут даже оказывать патогенное действие. Было обнаружено, что введение субпопуляций клеток селезенки мышам *in utero* не способствует приживлению кожных трансплантатов через 6 мес после рождения [42]. Наблюдали даже ускоренное отторжение тканей донора у мышей, получивших ранее трансфузию донорских клеток. В некоторых случаях раннее постнатальное введение гомозиготных родительских клеток мышей гетерозиготному потомству вызывало реакцию трансплантата против хозяина (РТПХ), по аналогии с этим, РТПХ наблюдали также у человека, у иммунокомпетентных детей после обменной трансфузии *in utero* по поводу гемолитической болезни. Таким образом, результат приобретения материнских клеток новорожденным зависит от способа переноса, возраста реципиента, стадии развития, генетического профиля донора и реципиента и типа переносимых клеток [42–44].

Исследования на мышах показали, что персистенция материнских клеток, полученных плодом *in utero*, в крови и тканях зависит от индукции оральной толерантности, индуцированной антигенами молока, которым питается новорожденный [45]. В этом процессе могут играть роль материнские HLA-молекулы, так как они обнаружены в молоке в свободном виде и в ассоциированной с клеточными мембранами форме [46]. Большинство Т-лимфоцитов в молоке человека представляет собой активированные клетки или клетки памяти, так что, образно выражаясь, ребенок заимствует у матери ее иммунологический опыт. Роль материнских иммунных клеток в организме ребенка еще недостаточно выяснена, однако материнские В-клетки, видимо, становятся антителосекретирующими плазматическими клетками слизистых оболочек, которые защищают новорожденного от желудочно-кишечных и

респираторных патогенов, пока развивается собственная иммунная система ребенка. Было установлено, что у иммунокомпетентных мышинных детенышей, вскармливаемых самками с лимфопенией, продукция антител снижена, указывая на то, что материнские лимфоциты и/или иммуноглобулины, содержащиеся в молоке, в нормальных условиях способствуют неонатальному иммунному ответу [47, 48].

Наблюдения за детьми с тяжелым комбинированным иммунодефицитом показали, что иммунная толерантность организма влияет на уровень приобретаемых материнских клеток. Давно известно, что дети с иммунодефицитом приобретают большее число материнских гемопоэтических клеток – свидетельство того, что иммунокомпетентный организм в обычных условиях ограничивает уровень ММХ. Однако ММХ у этих детей не восстанавливает функции иммунной системы, хотя и создает преимущества в выживании по сравнению с детьми, лишенными материнских клеток. Перенесенные Т-клетки матери не дают нормального ответа на стимуляцию *in vitro* и экспрессируют ограниченный репертуар Т-клеточных рецепторов. Это показывает, что дети с недостаточностью иммунной системы получают лишь немногие Т-клетки и экспансия в ответ на специфические антигенные стимулы протекает слабо или переносится или персистирует лишь небольшая субпопуляция Т-клеток у аллогенных индивидов.

Приживление материнских клеток у иммунодефицитных детей в 60% случаев приводит к возникновению РТПХ [49]. Переносимые Т-клетки уже могли подвергнуться экспансии в организме матери, что иллюстрирует случай с 5-месячным ребенком мужского пола, больным тяжелым комбинированным иммунодефицитом и хронической РТПХ с патологическими кожными и печеночными проявлениями. У ребенка присутствовали периферические Т-клеточные субпопуляции, включавшие редкие CD4<sup>+</sup>-Т-клетки и популяцию  $\gamma\delta$ -CD8<sup>+</sup>-Т-клеток, в которой более 50% клеток составляли клетки материнского Т-клеточного клона. Эти  $\gamma\delta$ -CD8<sup>+</sup>-Т-клетки включали 10% материнских мононуклеарных клеток периферической крови, число которых уменьшалось со временем после беременности. Данные клетки могли быть стимулированы антигенами отца, экспрессированными плодом, при трансплацентарном переносе материнских Т-клеток, специфичных к антигенам отца, иммунодефицитному плоду. Эту гипотезу подтверждают исследования на трансгенных мышах, у которых было обнаружено 3-кратное повышение числа антифетальных CD8<sup>+</sup>-Т-клеток, специфичных к наследуемым МНС-антигенам класса I отца, особенно в лимфоузлах, дренирующих матку [50]. Тот факт, что серьезный иммунодефицит может привести к созданию высокого уровня ММХ, ста-



вит вопрос о том, что не могут ли более слабые иммунные дефекты, например, характерные для общего вариабельного иммунодефицита, хронической гранулематозной болезни или синдрома гипер-IgM, также приводить к повышенному приживлению материнских клеток. Связаны ли с ММХ аутоиммунные болезни, которые встречаются у таких пациентов, пока остается неясным.

**ММХ и аутоиммунные заболевания.** Так же как материнские клетки у детей с иммунодефицитом способны вызвать РТПХ, так и материнские клетки у иммунокомпетентных индивидов иногда участвуют в инициации или поддержании аутоиммунного заболевания [7]. Примером этого может служить неонатальная склеродермия. Системная склеродермия (склероз) представляет собой редкое аутоиммунное заболевание, напоминающее РТПХ. У взрослых пациентов со склеродермией был определен ММХ [51], и о роли ММХ (и/или материнских аутоантител) при неонатальной склеродермии свидетельствуют отдельные сообщения о пораженных этим заболеванием детях, родившихся у матерей с болезнями соединительной ткани [52]. У детей, больных системной склеродермией, кожа при рождении может быть диффузно поражена (становится плотной и блестящей); внутренние органы также вовлекаются или остаются интактными. В ряде случаев состояние новорожденного постепенно улучшается со временем, что соответствует предположению, что в патогенезе заболевания играет роль первоначально высокая степень ММХ. В настоящее время для лечения аутоиммунного заболевания новорожденных применяют иммуносупрессивные агенты, необходимые при кожных, сосудистых и скелетно-мышечных проявлениях. Недавнее обнаружение ММХ у больных детей открывает возможности разработки более целенаправленных средств лечения.

ММХ исследовали при неонатальном люпус-синдроме (НЛС) – аутоиммунном заболевании, возникающем *in utero*. У детей, родившихся у матерей с присутствием ассоциированных с волчанкой аутоантител, существует риск развития НЛС с сыпью, цитопенией, гепатитом и опасными для жизни осложнениями – воспалением атрио-вентрикулярного узла и врожденной сердечной блокадой [47]. Течение заболевания коррелирует с уровнем микрохимеризма, определяемого серийно в образцах периферической крови.

При анализе тканей сердца, полученных у детей мужского пола с НЛС и без НЛС, определяли присутствие женских (материнских) клеток с помощью FISH-метода, идентифицирующего X- и Y-хромосомные последовательности [2]. Во всех 15 срезах ткани сердца 4 НЛС-пациентов были обнаружены материнские клетки, составляющие от 0,025 до 2,2% клеток миокарда. Незначительное число материнских клеток экспрессировало CD45, показывая, что это были лейкоциты материнского

происхождения, однако большинство экспрессировало саркомерный  $\alpha$ -актин – маркер, специфичный для миоцитов сердца. Присутствие материнских кардиомиоцитов в участке поражения имеет немаловажное значение для аутоиммунитета, так как материнские клетки могут быть патогенной мишенью для трансплацентарно передаваемых материнских аутоантител, или, наоборот, благоприятствовать процессу репарации тканей новорожденного.

Несмотря на то, что многие аутоиммунные болезни проявляются лишь спустя годы после рождения, их происхождение изначально зависит от возникновения ММХ в течение фетального и неонатального периодов. ММХ играет роль в патогенезе ряда аутоиммунных заболеваний детей и взрослых, включая системный склероз [7], миозит [13, 14, 53], отрубевидный лишай [23], ревматоидный артрит [54] и случаи хронического идиопатического синдрома, ассоциированного с хронической РТПХ [55]. Используя метод FISH для идентификации X- и Y-хромосом, удалось обнаружить ММХ во всех 10 биоптатах кожи и мышц мальчиков с ювенильной идиопатической воспалительной миопатией. Только в 2 из 10 биоптатов, полученных от детей с невоспалительными расстройствами мышечной ткани, результат поисков ММХ был положительным. У 8 из 9 детей с аутоиммунным миозитом ММХ был найден также среди Т-клеток периферической крови [14]. Редкие случаи воспалительной миопатии описаны также у новорожденных [56–58], указывая на то, что ММХ может участвовать в развитии миозита в ранние сроки жизни.

**Заключение.** Представленные материалы о новой феноменологии и информации, впервые полученной при исследовании пуповинной крови, свидетельствуют о том, что каждый ребенок представляет собой мультихимерный организм, построенный из клеток материнской линии связанных с ней поколений. Иммунодефицитные состояния (ИДС) сопровождаются активным микрохимеризмом, объясняющим аутоиммунные расстройства при ИДС и их связь с механизмами РТПХ. Моделью трансплантации гемопоэтических стволовых клеток *in vitro* является индукция толерантности и приживления материнских клеток у плода/ребенка на длительный период. Судьба материнских клеток у новорожденных зависит от способа переноса клеток, возраста реципиента, генетического профиля донора и реципиента и типа переносимых клеток. Высокая частота аутоиммунных расстройств у детей, родившихся у женщин с аутоиммунными заболеваниями, объясняется не только трансплацентарной передачей антител, но и ММХ, молекулярная диагностика которого в ближайшие годы позволит организовать новый алгоритм диагностики, мониторинга, лечения и профилактики аутоиммунных расстройств у детей, подростков и взрослых.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Green I, Inkelas M, Allen LB. Hodgkin's disease: a maternal-to-fetal lymphocyte chimaera? *Lancet*. 1960; 116: 30–32.
2. Desai RG, Creger WP. Maternofetal passage of leukocytes and platelets in man. *Blood*. 1963; 21: 665–673.
3. Maloney S, et al. Microchimerism of maternal origin persists into adult life. *J. Clin. Invest.* 1999; 104 (1): 41–47.
4. Lo ES, et al. Transfer of nucleated maternal cells into fetal circulation during the second trimester of pregnancy. *Br. J. Haematol.* 1998; 100 (3): 605–606.
5. Piotrowski P, Croy BA. Maternal cells are widely distributed in murine fetuses in utero. *Biol. Reprod.* 1996; 54 (5): 1103–1110.
6. Berry SM, et al. Association of maternal histocompatibility at class II HLA loci with maternal microchimerism in the fetus. *Pediatr. Res.* 2004; 56 (1): 73–78.
7. Lambert NC, et al. Quantification of maternal microchimerism by HLA-specific real-time polymerase chain reaction: studies of healthy women and women with scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2004; 50 (3): 906–914.
8. Zarou DM, Lichtman HC, Hellman LM. The transmission of chromium-51 tagged maternal erythrocytes from mother to fetus. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1964; 88: 565–571.
9. Lo YM, et al. Two-way cell traffic between mother and fetus: biologic and clinical implications. *Blood*. 1996; 88 (11): 4390–4395.
10. Lo YM. Fetal DNA in maternal plasma. *Ann. NY Acad. Sci.* 2000; 906: 141–147.
11. Hall JM, et al. Detection of maternal cells in human umbilical cord blood using fluorescence in situ hybridization. *Blood*. 1995; 86 (7): 2829–2832.
12. Loubiere LS, et al. Maternal microchimerism in healthy adults in lymphocytes, monocyte/macrophages, and NK cells. *Lab. Invest.* 2006; 86: 1185–1192.
13. Reed AM, et al. Does HLA-dependent chimerism underlie the pathogenesis of juvenile dermatomyositis?. *J. Immunol.* 2004; 172 (8): 5041–5046.
14. Artlett CM, et al. Chimeric cells of maternal origin in juvenile idiopathic inflammatory myopathies. Childhood Myositis Heterogeneity Collaborative Group. *Lancet*. 2000; 356 (9248): 2155–2156.
15. Keller MA, et al. Transfer of tuberculin immunity from mother to infant. *Pediatr. Res.* 1987; 22 (3): 277–281.
16. Osada S, et al. A case of infantile acute monocytic leukemia caused by vertical transmission of the mother's leukemic cells. *Cancer*. 1990; 65 (5): 1146–1149.
17. Catlin EA, et al. Transplacental transmission of natural-killer-cell lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341 (2): 85–91.
18. Tolar J, Coad JE, Neglia JP. Transplacental transfer of small-cell carcinoma of the lung. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346 (19): 1501–1502.
19. Alexander A, et al. Metastatic melanoma in pregnancy: risk of transplacental metastases in the infant. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21 (11): 2179–2186.
20. Srivatsa B, et al. Maternal cell microchimerism in newborn tissues. *J. Pediatr.* 2003; 142 (1): 31–35.
21. Stevens AM, et al. Myocardial-tissue-specific phenotype of maternal microchimerism in neonatal lupus congenital heart block. *Lancet*. 2003; 362 (9396): 1617–1623.
22. Stevens AM, et al. Differentiated Maternal and Fetal Cells in Tissues from Patients with and without Autoimmune Disease. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: S511.
23. Khosrotehrani K, et al. Presence of chimeric maternally derived keratinocytes in cutaneous inflammatory diseases of children: the example of pityriasis lichenoides. *J. Invest. Dermatol.* 2006; 126 (2): 345–348.
24. Sugimoto H, et al. Bone-marrow-derived stem cells repair basement membrane collagen defects and reverse genetic kidney disease. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2006; 103 (19): 7321–7326.
25. Holzgreve W, et al. Disturbed fetomaternal cell traffic in preeclampsia. *Obstet. Gynecol.* 1998; 91 (5 Pt 1): 669–672.
26. Smid M, et al. Quantitative analysis of fetal DNA in maternal plasma in pathological conditions associated with placental abnormalities. *Ann. NY Acad. Sci.* 2001; 945: 132–137.
27. Zhong XY, et al. Elevation of both maternal and fetal extracellular circulating deoxyribonucleic acid concentrations in the plasma of pregnant women with preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2001; 184 (3): 414–419.
28. Bianchi DW, et al. Significant fetal-maternal hemorrhage after termination of pregnancy: implications for development of fetal cell microchimerism. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2001; 184 (4): 703–706.
29. Lo YM, et al. Increased fetal DNA concentrations in the plasma of pregnant women carrying fetuses with trisomy 21. *Clin. Chem.* 1999; 45 (10): 1747–1751.
30. Kaplan J, Land S. Influence of maternal-fetal histocompatibility and MHC zygosity on maternal microchimerism. *J. Immunol.* 2005; 174 (11): 7123–7128.
31. Lambert NC, et al. Cutting edge: persistent fetal microchimerism in T lymphocytes is associated with HLA-DQA1\*0501: implications in autoimmunity. *J. Immunol.* 2000; 164 (11): 5545–5548.
32. Stevens AM, et al. Maternal microchimerism in the human thymus. *Arthritis Rheum.* 2001; 44 (9): S340.
33. Marrack P, Kappler J. Control of T cell viability. *Ann. Rev. Immunol.* 2004; 22: 765–787.
34. van Dijk BA, Boomsma DI, de Man AJ. Blood group chimerism in human multiple births is not rare. *Am. J. Med. Genet.* 1996; 61 (3): 264–268.
35. Stevens AM, et al. Maternal and sibling microchimerism in twins and triplets discordant for neonatal lupus syndrome-congenital heart block. *Rheumatology (Oxford)*. 2005; 44 (2): 187–191.
36. Sudik R, et al. Chimerism in a fertile woman with 46XY karyotype and female phenotype. *Hum. Reprod.* 2001; 16 (1): 56–58.
37. Bianchi DW, et al. Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1996; 93 (2): 705–708.
38. Lambert NC, et al. Male microchimerism in women with systemic sclerosis and healthy women who have never given birth to a son. *Ann. Rheum. Dis.* 2005; 64 (6): 845–848.
39. Yan Z, et al. Male microchimerism in women without sons: quantitative assessment and correlation with pregnancy history. *Am. J. Med.* 2005; 118 (8): 899–906.
40. Guettier C, et al. Male cell microchimerism in normal and diseased female livers from fetal life to adulthood. *Hepatology*. 2005; 42 (1): 35–43.
41. Hayward A, et al. Microchimerism and tolerance following intrauterine transplantation and transfusion for alpha-thalassemia-1. *Fetal. Diagn. Ther.* 1998; 13 (1): 8–14.
42. Peranteau WH, et al. High-level allogeneic chimerism achieved by prenatal tolerance induction and postnatal nonmyeloablative bone marrow transplantation. *Blood*. 2002; 100 (6): 2225–2234.
43. Carrier E, et al. Microchimerism does not induce tolerance after in utero transplantation and may lead to the development of alloreactivity. *J. Lab. Clin. Med.* 2000; 136 (3): 224–235.
44. Donahue J, et al. Microchimerism does not induce tolerance and sustains immunity after in utero transplantation. *Transplantation*. 2001; 71 (3): 359–368.
45. Moustafa ME, et al. Chimerism and tolerance post-in utero transplantation with embryonic stem cells. *Transplantation*. 2004; 78 (9): 1274–1282.
46. Andrassy J, et al. Tolerance to noninherited maternal MHC antigens in mice. *J. Immunol.* 2003; 171 (10): 5554–5561.
47. Molitor ML, et al. HLA class I noninherited maternal antigens in cord blood and breast milk. *Hum. Immunol.* 2004; 65 (3): 231–239.
48. Shimamura M, Huang YY, Goji H. Antibody production in early life supported by maternal lymphocyte factors. *Biochim. Biophys. Acta.* 2003; 1637 (1): 55–58.
49. Knobloch C, Goldmann SF, Friedrich W. Limited T cell receptor diversity of transplacentally acquired maternal T cells in severe combined immunodeficiency. *J. Immunol.* 1991; 146 (12): 4157–4164.
50. Muller SM, et al. Transplacentally acquired maternal T lymphocytes in severe combined immunodeficiency: a study of 121 patients. *Blood*. 2001; 98 (6): 1847–1851.
51. Zhou M, Mellor AL. Expanded cohorts of maternal CD8+ T-cells specific for paternal MHC class I accumulate during pregnancy. *J. Reprod. Immunol.* 1998; 40 (1): 47–62.
52. Lambert N, Erickson T. Fetal and maternal microchimerism are simultaneously present in multiple organs in systemic sclerosis: a quantitative study. *Arthritis Rheum.* 2003; 46 (9S): 26–31.
53. Sato S, Ishida W, Takehara K. A case of juvenile systemic sclerosis with disease onset at six months old. *Clin. Rheumatol.* 2003; 22 (2): 162–163.
54. Reed A, et al. Chimerism in children with juvenile dermatomyositis. *Lancet*. 2000; 356: 2156–2157.
55. Harney S, et al. Non-inherited maternal HLA alleles are associated with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2003; 42 (1): 171–174.
56. Kowalzik L, et al. Chronic graft-versus-host-disease-like dermatopathy in a child with CD4+ cell microchimerism. *Dermatology*. 2005; 210 (1): 68–71.
57. Vajsar J, Jay V, Babyn P. Infantile myositis presenting in the neonatal period. *Brain. Dev.* 1996; 18 (5): 415–419.
58. McNeil SM, et al. Congenital inflammatory myopathy: a demonstrative case and proposed diagnostic classification. *Muscle Nerve*. 2002; 25 (2): 259–264.