

# Otoimmün Hastalıkların Patogenezinde Mikrokimerizmin Olası Rollerini?

## POSSIBLE ROLES OF MICROCHIMERISM IN THE PATHOGENESIS OF AUTOIMMUNE DISORDERS?: REVIEW

Dr. Azize Yasemin GÖKSU<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, ISPARTA

### Özet

Mikrokimerizm, bir bireye ait az miktarda DNA ya da hücrenin başka bir bireydeki varlığını ifade etmektedir. Başka bir deyişle, genetik olarak birbirinden farklı olan ve ayrı kaynaklardan gelen iki hücre topluluğunun, biri az yoğunlukta olmak üzere, aynı birey ya da organda bulunma durumudur. Normal insan gebeliği süresince, fetüse ait DNA ya da hücreler, anne dolaşımına geçebilmekte, aynı zamanda anneye ait hücreler de fetüs dolaşımında bulunabilmektedir. Mikrokimerizmin en sık ve doğal kaynağı gebeliktir. Gebelik süresince, plasenta yoluyla, hematopoetik hücrelerin iki taraflı geçişi olmaktadır ve bu mikrokimerik hücreler, doğumdan sonra, dekatar boyunca bile varlıklarını sürdürmeye devam etmektedirler. 1996 yılında Bianchi ve ark., doğumdan sonra fetüse ait hücrelerin, anne dolaşımında 27 yıla kadar yaşayabildiklerini rapor etmişlerdir. Kimerizm, doğal yol dışında, 'iyatrojenik' olarak da meydana getirilebilir. Kronik graft-versus-host hastalığı (GVHH)'nın, bazı otoimmün hastalıklarla benzer özelliklere sahip olduğu iyi bilinmektedir. GVHH, hematopoetik kök hücre naklinin bir komplikasyonu olarak ortaya çıkan, kimerizmin iyatrojenik bir formudur. Verici ve alıcının "İnsan Lökosit Antijeni; Human Leukocyte Antigen (HLA)" genleri, GVHH'nin gelişiminde önemli bir yere sahiptir. Otoimmüniteye kadınların eğilimi ve otoimmün hastalıkların, özellikle de sistemik sklerozisin (SSk), doğumdan sonraki pik insidansı da göz önüne alındığında; bu gözlemler, mikrokimerizmin ve konağa ait olan ve olmayan hücrelerin HLA genlerinin bazı otoimmün hastalıklarla ilgili olduğu hipotezini doğurmuştur. Bir diğer deyişle, anne dolaşımında varlıklarını sürdüren fetüse ait hücreler, otoimmün hastalıklarla sonuçlanan bir graft-versus-host reaksiyonuna aracılık edebilmektedirler.

**Anahtar Kelimeler:** Fetüse ait hücre, gebelik, kimerizm, otoimmün hastalıklar

### Abstract

Microchimerism refers to the presence of a small amount of DNA or cells originating from one individual, in another individual. In other words, microchimerism represents the presence of two genetically distinct and separately derived populations of cells, one population being at a low concentration, in the same individual or an organ. During normal human pregnancy, fetal DNA and cells pass into the maternal circulation. Maternal cells may also be detected in the fetal circulation. The most common and natural source of microchimerism is pregnancy. During pregnancy, bi-directional trafficking of hematopoietic cells occurs through the placenta and these microchimeric cells persist for decades after childbirth. In 1996, Bianchi et al reported that fetal cells could survive in the maternal circulation for up to 27 years after parturition. Chimerism may also occur iatrogenic, rather than by natural sources. It is well known that chronic graft-versus-host disease (cGvHD) shares similarities with some autoimmune diseases and is an iatrogenic form of chimerism, occurring as a complication of hematopoietic stem cell transplantation. The Human Leukocyte Antigen (HLA) genes of the donor and the host are known to be of central importance to the development of cGvHD. When also considered in light of the female predilection to autoimmunity and a peak incidence of autoimmune diseases-especially of systemic sclerosis (SSc)-after parturition, these series of observations led to the hypothesis that microchimerism and HLA genes of host and non-host cells are involved in some autoimmune diseases. In other words, persistent fetal cells in the maternal circulation could mediate a graft-versus-host reaction, resulting in autoimmune diseases.

**Key Words:** Fetus, pregnancy, chimerism, autoimmune diseases

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006, 26:163-168

**S**on yıllarda yapılan çalışmalar, gebelik süresince fetüs ve anne arasında hücre geçişinin olduğunu ve anne dolaşımında az sayıda fetal hücrenin, sıklıkla yıllar sonrasında bile varlık-

larını devam ettirdiklerini bildirmişlerdir. Anne kanında, fetüse ait hücrelerin çok geniş bir yelpazesi tespit edilmiştir; bunlar trofoblastları, CD34+ ve CD34+ CD38+ hücreleri, hematopoetik öncül hücreleri, mezenşimal kök hücreleri, çekirdekli eritroblastları, T ve B lenfositleri, monositleri ve doğal öldürücü hücreleri içermektedir. Bu hücrelerin birçoğu, girişimsel olmayan doğum öncesi tanı için potansiyel hedefler olarak değerlendirilmiştir.<sup>1</sup> Anne kanından yeterli miktarda fetüse ait hücre

Geliş Tarihi/Received: 24.12.2004 Kabul Tarihi/Accepted: 30.06.2005

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Azize Yasemin GÖKSU  
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD, ISPARTA  
yasemin\_goksu@yahoo.com

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006, 26

163

elde edilerek, genetik tanı için incelenmesinde, bugünkü girişimsel yöntemlere eşlik eden risklerin olmaması ve böylece bütün gebeleri takip etme imkanının doğabilmesi, bu olguya yönelmede uyarıcı bir etken olmuştur.<sup>2</sup>

Fetüse ait hücreleri saptamada ve analiz etmede başlangıçtaki birincil amaç, etkin, girişimsel olmayan doğum öncesi takip ve tanı protokollerinin geliştirilmesine yöneliktir. Doğum öncesi genetik tanı için, hem risk taşımayan hem de duyarlılığı yüksek olan yeni bir metod olarak araştırmacıların karşısına çıkarken; anne kanındaki az sayıda fetüse ait hücrenin elde edilme ve zenginleştirilmesindeki teknik engellerden dolayı, henüz deneme aşamasında kalmıştır. Bu çalışmalar süresince, anne kanındaki fetüse ait hücrelerin anne sağlığı üzerindeki etkisine ilişkin merak uyandırıcı ve beklenmedik bilgilere ulaşılmıştır.<sup>3</sup>

Anne kanında nispeten az miktarda fetüse ait hücre bulunmaktadır. En sık tespit edilen değer, anne kanında 1 hücre/mL olduğu yönündedir. Kesin bir sayı henüz belirlenememiş olsa da, çoğu araştırmacı yaklaşık 1 fetüs hücresi/100 bin anne hücresi olduğu fikrine katılmaktadır. Bianchi ve ark., “flow sitometri” kullanarak, doğumdan sonra 27 yıl kadar uzun bir süre, fetüse ait hücrelerin annede varlıklarını devam ettirebileceğini göstermiştir.<sup>4</sup> Dolayısıyla, her ne kadar çok küçük sayıda ve farklı evrelerde olsalar bile, fetüse ait hücrelerin devam etmesine dayanarak, doğumu takiben düşük dereceli bir kimerik durumun var olduğu söylenebilmektedir (Kimera: Birden fazla zigottan köken almış, genetik olarak farklı hücre topluluğuna sahip bir birey).

Mikrokimerizm, bir bireye ait az sayıda hücre ya da DNA'nın başka bir bireyde barındırılmasını ifade eder. Mikrokimerizmin en sık kaynağı gebeliktir. Kimerizmin sağlanması için terme ulaşan bir gebelik olması şart değildir. Cadavid ve ark., tekrarlayan spontan düşük yapan hastaların %59.7'sini mikrokimerizm için pozitif olarak saptamışlardır.<sup>5</sup> Ek olarak, elektif olarak sonlandırılan gebeliklerden sonra da, fetüse ve anneye ait süregelen mikrokimerizm rapor edilmiştir.<sup>6</sup> Diğer gebeliklerle ilişkili mikrokimerizm kaynakları ise, emzirme ve ikizden geçiştir.<sup>7,8</sup>

Otoimmün hastalıkların, kadınlar arasında daha yaygın olması ve sıklıkla üretkenlik yıllarını takiben insidanslarında artış görülmesi; fetüsten anneye geçen hücrelerin oluşturduğu mikrokimerik durumun, bu hastalıkların patogenezinde rol oynayabileceği fikrini akıllara getirmiştir. Bunu destekleyen diğer bir durum ise, kronik GVHH'nin otoimmün hastalıklarla olan benzerliğidir. GVHH'nin, verici ile konağın HLA ilişkisinin önem taşıdığı bazı romatizmal otoimmün hastalıklarla; örneğin, SSk, Sjögren sendromu (SS) ve primer biliyer siroz (PBS) ile benzer özellikler gösterdiği iyi bilinmektedir. Her iki durum da göz önüne alınarak yapılan gözlemler sonucunda, “mikrokimerizm” ve “konağa ait olan ve olmayan hücrelerin arasındaki HLA ilişkisi”nin otoimmün hastalıklarla bağlantılı olduğu hipotezi ortaya çıkmıştır. Bu hipotez, erkeklere, çocuklara ve hamilelik geçirmeyen kadınlara da uyarlanabilir, çünkü yukarıda söz edildiği gibi, mikrokimerizm, ikizden, anneden ya da bir kan transfüzyonundan da kaynaklanabilmektedir.<sup>1</sup>

1996 yılında, Nelson ve ark., fetüse ait hücre mikrokimerizminin otoimmün hastalıklarda rol oynayabileceği hipotezini ileri sürmüştür.<sup>9</sup> Gebelik süresince, hücrelerin iki taraflı geçişinin bir sonucu olan fetüs-anne ya da anne-fetüs mikrokimerizminin otoimmün hastalıkların patogenezinde rolü olabileceği düşünülmektedir. Son 7-8 yıl içinde, SSk, juvenil idiyopatik inflamatuvar miyopatiler (JIIM), Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, SS, PBS ve sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi birçok hastalık üzerinde yapılan çalışmalar, bu hipotezi doğrulamıştır.

### Tarihçe

1893 yılında, trofoblastların ilk histolojik kanıtı, Alman patolog Schmorl tarafından yapılmıştır. Schmorl, eklampsi nedeniyle ölen gebe kadınların kan dolaşımında trofoblastları saptamıştır.<sup>10</sup> 1959 yılında Douglas ve ark., eklampsili hastaların venöz kanında trofoblastların varlığını rapor etmişlerdir.<sup>11</sup> 1964 yılında ise Clayton ve ark., gebe kadınlardan aldıkları kan örneklerinde HbF içeren hücreler saptamışlardır.<sup>12</sup>

Walknowska ve ark., 1969 yılında erkek fetüs taşıyan gebe kadınların kanında 46,XY metafazlarını ilk kez rapor etmişlerdir.<sup>13</sup> de Grouchy ve Trebuchet, 1971 yılında anne kanında 46,XY metafazlarını; Schroder ve Grosset ise 1974-1977 yıllarında Y-kromatin pozitif hücreleri saptayarak, önceki bulguları desteklemişlerdir.<sup>14-16</sup> 1979 yılında Herzenberg ve ark., 1981'de Iverson ve ark., dolaşımdaki fetüse ait hücrelerin sayısını arttırmak amacıyla, kanın zenginleştirilmesi için flow sitometri kullanmışlardır.<sup>17,18</sup> Tharapel ve ark. da anne ve fetüsün HLA farkına dayanarak flow sitometri cihazı ile lenfositleri ayırıştırıp fetüse ait metafazları analiz etmişlerdir.<sup>19</sup> Lo ve ark., 1989-90'da erkek fetüs taşıyan gebe kadınların kanındaki Y kromozomu dizilerinin varlığını tespit etmek için Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) kullanan ilk gruptur.<sup>20,21</sup> Y zincirlerinin hacmini arttırmak için PZR kullanarak, ayıklanmamış çekirdekli hücrelerin içinde fetüse ait hücrelerin var olduğunu göstermişlerdir.

Schroder ve ark., Ciaranfi ve ark., erkek bebek doğumundan sonra 1-5 sene boyunca, erkek lenfositlerinin anne kanında varlıklarını sürdürdüğünü bildirmişlerdir.<sup>22,23</sup> 1996 yılında Bianchi ve ark. ise, flow sitometri kullandıkları çalışmalarında, annede doğum sonrası 27 yıl kadar uzun bir süre fetüse ait hücrelerin varlığını devam ettirebileceğini göstermişlerdir.<sup>4</sup> Yapılan çalışmalar sonucunda, anne kanındaki fetüse ait hücrelerin anne sağlığı üzerinde etkisi olabileceğine dair bir hipotez ortaya çıkmıştır. 1998 yılında Nelson ve ark., sklerodermalı kadınların periferik kanında, sağlıklı kız kardeşleriyle ve normal kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında, belirgin olarak artmış miktarda erkek fetüse ait DNA bulunduğunu bildirmişlerdir.<sup>24</sup> Artlett ve ark., sklerodermalı kadınların deri biyopsilerinde erkek fetüse ait lenfositleri göstermişler ve hastalığa yakalanmış annelerin başka organlarında da erkek fetüse ait hücreleri saptamışlardır.<sup>25</sup> 2001 yılında Klintschar ve ark., annenin tiroid dokusuna yerleşen fetüse ait hücrelerin, tiroid içi graft versus host reaksiyonu ortaya çıkararak, kronik inflamasyon, hormon salınımı gibi etkilerle Hashimoto tiroiditinin etiolojisinde rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir.<sup>26</sup>

## Mikrokimerizm ve Otoimmün Hastalıklar

Otoimmün hastalıklar, heterojen bir hastalık grubudur ve bireyin kendi dokusuna yönelmiş patolojik bağışık yanıtlar ile karakterizedir.<sup>1</sup> Bu hastalıklar, kadınlarda erkeklere oranlara daha yaygın görülmektedir. Doğum sonrası insidanslarında artış olabilmektedir. Gebelik süresince fetüsten anneye geçen hücrelerin oluşturduğu mikrokimerik durumun, bu hastalıkların patogenezinde potansiyel bir rolü olabileceğini destekleyen sonuçlar elde edilmiştir.<sup>27,28</sup> İlk defa Nelson 1996 yılında, fetüse ait hücre mikrokimerizminin otoimmün hastalıklarda rol oynadığı hipotezini ileri sürmüştür.<sup>9</sup>

SSk hastalığı üzerine yapılan birçok çalışma, bu hipotezi desteklemiştir. Sistemik sklerozis (SSk; skleroderma), sebebi bilinmeyen bir bağ dokusu hastalığıdır. Bu hastalık, kutanöz ve visseral fibrozis, anti-sentromer ve anti-topoizomeraz antikörlerini içeren otoantikör üretimi, endotelial hücre hasarı ve subendotelial bağ dokusu çoğalmasının eşlik ettiği, belirgin mikrovasküler değişiklikler ile karakterize bir hastalıktır. SSk'nın GVHH'ye benzeyen birçok klinik özellikleri vardır.<sup>29</sup> Nelson ve ark., sklerodermalı kadınların periferik kanında, sağlıklı kız kardeşleriyle ve normal kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında, belirgin olarak artmış miktarda erkek fetüse ait DNA bulmuşlardır.<sup>24</sup> Bunun sonucunda, doğumun ya da kendiliğinden olan bir düşüğün ürünü olan fetüse ait hücre mikrokimerizminin, sklerodermanın etiolojisinde rol oynayabileceği görüşü geçerlik kazanmıştır. Artlett ve ark., mikrokimerik CD4+ T lenfositlerin SSk'nın patogenezinde yer aldığını rapor etmişlerdir.<sup>30</sup> Ek olarak, Artlett ve ark., sklerodermalı kadınların deri biyopsilerinde erkek fetüs lenfositlerini göstermişler ve hasta annelerin başka organlarında da erkek fetüse ait hücreleri saptamışlardır.<sup>25</sup> Lambert ve ark., yaptıkları çalışmalarında, sklerodermalı kadınların dolaşımında sağlıklı kadınlara göre kantitatif olarak daha yüksek oranda mikrokimerizm tespit etmişler ve bu mikrokimerizmin kaynağının fetüse ait hücreler olduğunu kesinleştirmişlerdir.<sup>31-33</sup> Erkek çocuk doğurmuş sklerodermalı kadınların periferik kan mononükleer hücreleri (Peripheral Blood Mononuclear Cells; PBMC)'nde, plazmalarında ve

T lenfositlerinde erkek fetüse ait Y kromozomunu PZR ile saptayıp, erkek genom hücre sayısı yönünden normal kontrol grubu hastalarla karşılaştırmışlardır. Erkek genom sayısını, sklerodermalı kadınların özellikle periferik kan mononükleer hücrelerinde kontrollere göre belirgin olarak yüksek bulmuşlardır.<sup>31-33</sup>

Hashimoto hastalığı üzerinde yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar ortaya çıkmıştır.<sup>34-36</sup> Yaygın lenfositik infiltrasyon, az miktarda kolloid içeren, boyutları küçük tiroid folikülleri ve tiroid parankiminin yerini alan fibrozis ile karakterize bir kronik otoimmün tiroidit olan bu hastalığın, SSK'ya paralellik gösteren belirgin özellikleri vardır.<sup>34</sup> Her iki hastalık da orta yaşlı kadınlarda daha yaygın görülen otoimmün hastalıklardır. Hashimoto hastalığının doğumdan sonra şiddetlenme eğiliminin olduğu iyi bilinmektedir. Bu yüzden, yakın zamanda Hashimoto hastalığının potansiyel bir etiyolojik faktörü olarak fetüse ait mikrokimerizmden bahsedilmesi, şaşırtıcı değildir.<sup>35</sup>

2001 yılında, Klintschar ve ark., Hashimoto tiroiditi olan kadın hasta çalışma grubunun yaklaşık %50'sinde, erkek çocuk doğurduktan 12-46 yıl sonra fetüse ait hücre mikrokimerizmini başarılı bir şekilde ortaya koymuşlardır.<sup>36</sup> Nodüler guatrli 25 hastadan oluşan kontrol grubunda ise, mikrokimerizm sadece 1 hastada tespit edilmiştir. Klintschar ve ark., annenin tiroid dokusuna yerleşen fetüse ait hücrelerin, tiroid içi graft versus host reaksiyonuna neden olarak, kronik inflamasyon, hormon salınımı gibi etkilerle Hashimoto tiroiditinin etiyolojisinde rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir.<sup>36</sup> Son 7-8 yıl içinde diğer otoimmün hastalıklar üzerinde yapılan birçok çalışma, benzer bulgularla sonuçlanmış ve otoimmün hastalıklarla mikrokimerizm arasında önemli bir ilişki olabileceği görüşünü desteklemiştirler.<sup>26,36-40</sup>

Diğer bir otoimmün tiroid hastalığı olan Graves' hastalığı, hipertiroidizm, difüz guatr ve/veya pozitif serum "Thyroid Stimulating Hormone (TSH)" reseptör antikorları ile karakterizedir.<sup>41</sup> Graves' hastalığındaki hipertiroidizm, sıklıkla gebelik süresince gerilemekte ve doğumdan

sonra alevlenmektedir. "Anne dolaşımındaki ve dokularındaki fetüse ait hücreler, otoimmün tiroid hastalığının dekresendo- kreşendo paternini etkileyebilir" hipotezinden yola çıkarak, Ando ve ark. 2002 yılında yaptıkları çalışmayla, tiroid içi fetüse ait mikrokimerizmin Graves' hastalığı olan kadınlarda daha sık görüldüğünü göstermişlerdir.<sup>42</sup>

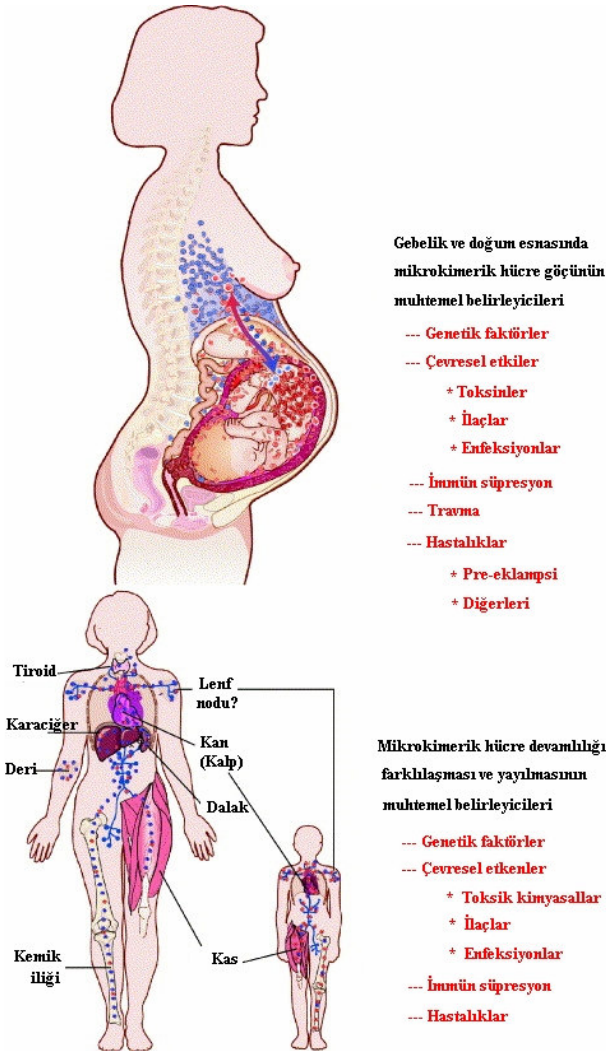
Ek olarak, gebelik süresince anneden fetüse geçen hücrelerin oluşturduğu mikrokimerizmin de otoimmün hastalıkların patogeneze etkisi üzerinde çalışılmıştır. Artlett ve ark., JIIM'in patogeneze anneden fetüse geçen hücrelerin rol aldığını rapor etmişlerdir.<sup>43,44</sup>

## Sonuç

Otoimmün hastalıklar, 80'in üzerinde hastalığın heterojen bir grubu olup, etiyolojileri bilinmemektedir. Hastaların yaşam kalitesini önemli derecede etkileyen bu hastalıklar yelpazesinin, hem hastalara yüklediği maddi-manevi külfet hem de ülke ekonomisine verdiği zarar, şüphesiz ihmal edilemeyecek kadar büyüktür. Bilindiği gibi, hastalıklara yeni tedavi protokollerinin geliştirilebilmesi için, öncelikli olarak sebeplerinin ortaya çıkarılması gerekmektedir. Anne ya da fetüse ait allojenik hücreler, yeni konaklarının kan ya da dokularında, uzun bir zaman varlıklarını sürdürebilmektedirler. Otoimmün hastalıkların gelişiminde mikrokimerizmin rol oynayabileceği son yıllarda yapılan araştırmalar sonucunda ortaya çıkmıştır. Yapılan birçok çalışmada, otoimmün hastalığa sahip olan kadınların kan ya da dokuları ile kontrol grubuna ait sağlıklı kadınların fetal hücre miktarı karşılaştırıldığında, otoimmün hastalıklarda fetal hücre sayısı yüksek olarak saptanmıştır. Bununla beraber, yakın zamanda bu konu üzerine yoğun ilgi ve birçok araştırmaya rağmen, mikrokimerizmin sağlık ve hastalıkla ilişkisi henüz çok az anlaşılabilmiştir.

Fetüse ve anneye ait mikrokimerizm, gebeliğin polimorfik erüpsiyonları, pre-eklampsi, servikal kanser ve otoimmün olmayan tiroid hastalıkları gibi otoimmün olmayan hastalıklarla da ilişkili bulunmuştur. Ek olarak, gebeliğin meme kanseri üzerindeki koruyucu etkisi, mikrokimerizmin maligniteyi önlemede yararlı bir rolü olabileceği fikrini ortaya çıkarmıştır.

Gebelik süresince, sıklıkla iki taraflı geçen hücrelerin, yeni konaklarında ancak belli şartlar altında yerleşip, yayılabileceği ve çeşitli dokularla ilişkiye girmek üzere göç edebileceği hipotezi birçok araştırmacı tarafından kabul edilir hale gelmiştir. Mikrokimerik hücrelerin devamlılığını, farklılaşmasını ve son kaderini belirlemek üzere, genetik, çevresel ve tanımlanamamış başka birçok faktör bir araya gelmektedir (Şekil 1). Bu kimerik hücrelerin, otoimmünitede, enfeksiyonlara ve çevresel toksinlere dirençte, kanser sürvelansında ve doku tamirinde önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir.



**Şekil 1.** Hastalık ve sağlıkta mikrokimerizmi etkileyen faktörler (Şekil, "Sarkar K, Miller FW. Possible roles and determinants of microchimerism in autoimmune and other disorders. *Autoimmun Rev* 2004; 3(6):454-63" makalesinden, yazarın izni alınarak, modifiye edilmiştir.)

Mikrokimerizmin hastalık patogeneziye katılıp katılmadığı sorusuna cevap alabilmek için, daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmalarda, çevresel ya da enfeksiyöz tetikleyiciler ve konağa ait olan ve olmayan hücrelerin HLA ilişkileri gibi diğer faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır. Eğer fetüse ya da anneye ait mikrokimerizmin, otoimmün hastalıkların patogeneziinde yer aldığı kanıtlanırsa, yeni terapötik, tanısal ve önleyici stratejiler, potansiyel olarak geliştirilebilecektir.

Son 7-8 yıl içinde yapılmış çalışmalar ışığı altında, standardize ve duyarlı metotlar kullanılarak, daha ileri araştırmaların yapılması, otoimmün olan ve olmayan birçok hastalığın patogeneziine bir açıklık getirerek, yeni tedavi protokolleri geliştirilebileceği ümidi ve inancındayım.

#### KAYNAKLAR

1. Sarkar K, Miller FW. Possible roles and determinants of microchimerism in autoimmune and other disorders. *Autoimmun Rev* 2004;3:454-63.
2. Simpson JL, Elias S. Fetal cells in maternal blood: Overview and historical perspective. *Fetal Cells in Maternal Blood: Prospective for Noninvasive Prenatal Diagnosis*. 1<sup>st</sup> ed. New York: Ann NY Acad Sci; 1994. p.731:1-8.
3. Shulman LP. Fetal cells in maternal blood. *Curr Womens Health Rep* 2003;3:47-54.
4. Bianchi DW, Zickwolf GK, Weil GJ, Sylvester S, DeMaria MA. Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:705-8.
5. Cadavid A, Rugeles MT, Pena B, et al. Cell microchimerism in patients with recurrent spontaneous abortion: Preliminary results. *Early Pregnancy* 1997;3:199-203.
6. Johnson KL, Samura O, Nelson JL, McDonnell Md WM, Bianchi DW. Significant fetal cell microchimerism in a nontransfused woman with hepatitis C: Evidence of long-term survival and expansion. *Hepatology* 2002;36:1295-7.
7. Weiler IJ, Hickler W, Sprenger R. Demonstration that milk cells invade the suckling neonatal mouse. *Am J Reprod Immunol* 1983;4:95-8.
8. Vabres P, Malinge MC, Larregue M, Bonneau D. Microchimerism from a dizygotic twin in juvenile ulcerative lichen planus. *Lancet* 2002;359:1861-2.
9. Nelson JL. Maternal-fetal immunology and autoimmune disease: is some autoimmune disease auto-alloimmune or allo-autoimmune? *Arthritis Rheum* 1996;39:191-4.
10. Schmorl G. *Pathologisch-anatomische Untersuchungen über Puberal-Eklampsie*. 1<sup>st</sup> ed. Leipzig: FCW Vogel; 1893.
11. Douglas GW, Thomas L, Carr M, Cullen NM, Morris R. Trophoblast in the circulating blood during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1959;78:960-73.

12. Clayton EM Jr, Feldhaus WD, Whitacre FE. Fetal erythrocytes in the maternal circulation of pregnant women. *Obstet Gynecol* 1964;23:915-9.
13. Walknowska J, Conte FA, Grumbach MM. Practical and theoretical implications of fetal/maternal lymphocyte transfer. *Lancet* 1969;1:1119-22.
14. de Grouchy J, Trebuchet C. Fetomaternal transfusion of blood lymphocytes and identification of the sex of the fetus. *Ann Genet* 1971;14:133-7.
15. Schroder J, Schroder E, Cann HM. Fetal cells in the maternal blood. Lack of response of fetal cells in maternal blood to mitogens and mixed leukocyte culture. *Hum Genet* 1977;38:91-7.
16. Grosset L, Barrelet V, Odartchenko N. Antenatal fetal sex determination from maternal blood during early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1974;120:60-3.
17. Herzenberg LA, Bianchi DW, Schroder J, Cann HM, Iverson GM. Fetal cells in the blood of pregnant women: Detection and enrichment by fluorescence-activated cell sorting. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979;76:1453-5.
18. Iverson GM, Bianchi DW, Cann HM, Herzenberg LA. Detection and isolation of fetal cells from maternal blood using the fluorescence-activated cell sorter (FACS). *Prenat Diagn* 1981;1:61-73.
19. Tharapel AT, Jaswaney VL, Dockter ME, et al. Inability to detect fetal metaphases in flow-sorted lymphocyte cultures based on maternal-fetal HLA differences. *Fetal Diagn Ther* 1993;8:95-101.
20. Lo YM, Patel P, Wainscoat JS, Sampietro M, Gillmer MD, Fleming KA. Prenatal sex determination by DNA amplification from maternal peripheral blood. *Lancet* 1989;2:1363-5.
21. Lo YM, Patel P, Sampietro M, Gillmer MD, Fleming KA, Wainscoat JS. Detection of single-copy fetal DNA sequence from maternal blood. *Lancet* 1990;335:1463-4.
22. Schroder J, Tiilikainen A, De la Chapelle A. Fetal leukocytes in the maternal circulation after delivery. I. Cytological aspects. *Transplantation* 1974;17:346-54.
23. Ciaranfi A, Curchod A, Odartchenko N. Post-partum survival of fetal lymphocytes in the maternal blood. *Schweiz Med Wochenschr* 1977;107:134-8.
24. Nelson JL, Furst DE, Maloney S, et al. Microchimerism and HLA-compatible relationships of pregnancy in scleroderma. *Lancet* 1998;351:559-62.
25. Artlett CM, Smith JB, Jimenez SA. Identification of fetal DNA and cells in skin lesions from women with systemic sclerosis. *N Engl J Med* 1998;338:1186-91.
26. Klintschar M, Schwaiger P, Mannweiler S, Regauer S, Kleiber M. Evidence of fetal microchimerism in Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2494-8.
27. Lambert N, Nelson JL. Microchimerism in autoimmune disease: More questions than answers? *Autoimmun Rev* 2003;2:133-9.
28. Buyon JP, Nelson JL, Lockshin MD. The effects of pregnancy on autoimmune diseases. *Clin Immunol Immunopathol* 1996;78:99-104.
29. Artlett CM. Microchimerism in health and disease. *Curr Mol Med* 2002;2:525-35.
30. Artlett CM, Cox LA, Ramos RC, et al. Increased microchimeric CD4+ T lymphocytes in peripheral blood from women with systemic sclerosis. *Clin Immunol* 2002;103 (3 Pt 1):303-8.
31. Lambert NC, Evans PC, Hashizumi TL, et al. Cutting edge: Persistent fetal microchimerism in T lymphocytes is associated with HLA-DQA1\*0501: Implications in autoimmunity. *J Immunol* 2000;164:5545-8.
32. Lambert NC, Stevens AM, Tylee TS, Erickson TD, Furst DE, Nelson JL. From the simple detection of microchimerism in patients with autoimmune diseases to its implication in pathogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 2001;945:164-71.
33. Lambert NC, Lo YM, Erickson TD, et al. Male microchimerism in healthy women and women with scleroderma: Cells or circulating DNA? A quantitative answer. *Blood* 2002;100:2845-51.
34. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 1996;335:99-107.
35. Davies TF. The thyroid immunology of the postpartum period. *Thyroid* 1999;9:675-84.
36. Ohtsuka T, Miyamoto Y, Yamakage A, Yamazaki S. Quantitative analysis of microchimerism in systemic sclerosis skin tissue. *Arch Dermatol Res* 2001;293:387-91.
37. Lambert NC, Erickson TD, Yan Z, 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;50:906-14.
38. Endo Y, Negishi I, Ishikawa O. Possible contribution of microchimerism to the pathogenesis of Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:490-5.
39. Fanning PA, Jonsson JR, Clouston AD, et al. Detection of male DNA in the liver of female patients with primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2000;33:690-5.
40. Abbud Filho M, Pavarino-Bertelli EC, Alvarenga MP, et al. Systemic lupus erythematosus and microchimerism in autoimmunity. *Transplant Proc* 2002;34:2951-2.
41. Barbesino G, Tomer Y, Concepcion ES, Davies TF, Greenberg DA. Linkage analysis of candidate genes in autoimmune thyroid disease. I. Selected immunoregulatory genes. International Consortium for the Genetics of Autoimmune Thyroid Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1580-4.
42. Ando T, Imaizumi M, Graves PN, Unger P, Davies TF. Intrathyroidal fetal microchimerism in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3315-20.
43. Artlett CM, Ramos R, Jimenez SA, Patterson K, Miller FW, Rider LG. Chimeric cells of maternal origin in juvenile idiopathic inflammatory myopathies. Childhood Myositis Heterogeneity Collaborative Group. *Lancet* 2000;356:2155-6.
44. Artlett CM, Miller FW, Rider LG. Childhood Myositis Heterogeneity Collaborative Study Group. Persistent maternally derived peripheral microchimerism is associated with the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:1279-84.