

نقش CD46 در سقط خودبه خودی و سقط مکرر: مروری بر شواهد ایمنولوژیک و مولکولی

صغری محمدرضا فام، الناز رازی النجق، فهیمه اشتیاق، زهرا الهامی، ندا ملکی

چکیده

سقط خودبه خودی و به ویژه سقط مکرر بارداری (Recurrent Pregnancy Loss; RPL) از مشکلات مهم پزشکی تولیدمثل است که عوامل ژنتیکی، آناتومیک، هورمونی، ترومبوتیک و ایمنولوژیک در پاتوفیزیولوژی آن دخالت دارند. در سال های اخیر، نقش سیستم کمپلمان در تنظیم تعامل مادر و جنین و ایجاد پیامدهای نامطلوب بارداری مورد توجه قرار گرفته است. CD46 یکی از تنظیم کننده های مهم سیستم کمپلمان است که با فراهم کردن کوفاکتور برای فاکتور a، در غیرفعال سازی C3b و C4b و محدود کردن فعال شدن کمپلمان نقش دارد. این پروتئین در سطح تروفوبلاست ها بیان می شود و از سلول های جفتی در برابر آسیب ناشی از کمپلمان محافظت می کند. شواهد موجود نشان می دهد که کاهش بیان CD46 در بافت دسیدوا و جفت، افزایش فعال شدن کمپلمان و افزایش C5a می تواند با سقط خودبه خودی ارتباط داشته باشد. همچنین برخی مطالعات ژنتیکی، ارتباط میان تغییرات یا واریانت های CD46 و سقط مکرر را مطرح کرده اند؛ اگرچه نتایج مطالعات ژنتیکی کاملاً یکسان نیستند و برای اثبات یک رابطه علمی به مطالعات بزرگ تر نیاز است. بنابراین، CD46 احتمالاً در حفظ تحمل ایمنی مادر-جنین و جلوگیری از آسیب کمپلمان به تروفوبلاست نقش مهمی دارد و می تواند در آینده به عنوان یک نشانگر بالقوه در بررسی سقط های با علت نامشخص مورد توجه قرار گیرد.

کلیدواژه ها: CD46، MCP، سیستم کمپلمان، سقط خودبه خودی، سقط مکرر، تروفوبلاست، جفت، ایمنی بارداری.

مقدمه

بارداری موفق نیازمند ایجاد تعادل پیچیده ای میان سیستم ایمنی مادر و جنین است. جنین از نظر ایمنی یک ساختار کاملاً خودی برای مادر محسوب نمی شود و بنابراین، مکانیسم های مختلفی در محل تماس مادر و جنین برای جلوگیری از پاسخ ایمنی مخرب فعال هستند. یکی از این مکانیسم ها تنظیم فعالیت سیستم کمپلمان است.

سیستم کمپلمان علاوه بر نقش شناخته شده خود در دفاع ذاتی علیه عوامل بیماری زا، در فرآیندهایی مانند لانه گزینی، تکامل جفت، تنظیم التهاب و بازسازی بافت نیز نقش دارد. با این حال، فعال شدن کنترل نشده کمپلمان در محل تماس مادر و جنین می تواند موجب آسیب به تروفوبلاست و اختلال در عملکرد جفت شود و در نهایت احتمال از دست رفتن بارداری را افزایش دهد.

در این میان، پروتئین های تنظیم کننده کمپلمان مانند CD46، CD55 و CD59 اهمیت ویژه ای دارند. CD46 با مهار فعال شدن کمپلمان در سطح سلول ها، یکی از مکانیسم های دفاعی مهم تروفوبلاست در برابر حمله کمپلمان محسوب می شود.

CD46 چیست؟

CD46 که با نام (Membrane Cofactor Protein (MCP نیز شناخته می شود، یک پروتئین غشایی تنظیم کننده سیستم کمپلمان است. این مولکول در سطح بسیاری از سلول های بدن بیان می شود و از سلول های میزبان در برابر فعال شدن بیش از حد کمپلمان محافظت می کند.

یکی از عملکردهای اصلی CD46، فراهم کردن کوفاکتور برای Factor I جهت تجزیه اجزای فعال کمپلمان، به خصوص C3b و C4b است. بنابراین کاهش عملکرد یا بیان CD46 می تواند باعث باقی ماندن بیشتر اجزای فعال کمپلمان و تقویت آبشار کمپلمان شود.

در جفت انسان، CD46 در سطح تروفوبلاست بیان می شود. مطالعات اولیه نشان داده اند که تروفوبلاست های سین سیتیوتروفوبلاست حاوی CD46 و CD59 هستند و مهار CD46 باعث افزایش حساسیت تروفوبلاست به لیز ناشی از کمپلمان می شود.

نقش CD46 در رابط مادر-جنین

جفت در تماس مستقیم با سیستم ایمنی مادر قرار دارد و به همین دلیل باید مکانیسم هایی برای جلوگیری از آسیب ایمنی به آن وجود داشته باشد. بیان CD46 در سطح تروفوبلاست یکی از این مکانیسم های محافظتی است. در یک بارداری طبیعی، فعال شدن محدود کمپلمان می تواند بخشی از فرآیندهای فیزیولوژیک بارداری باشد؛ اما فعال شدن بیش از حد آن می تواند موجب التهاب، آسیب تروفوبلاست و اختلال در عملکرد جفت شود. بنابراین تنظیم دقیق کمپلمان در محل رابط مادر-جنین ضروری است.

CD46، همراه با CD55 و CD59، یک سد دفاعی در برابر آسیب کمپلمان ایجاد می کند. در این سیستم، CD46 عمدتاً در غیرفعال سازی C3b و C4b مشارکت دارد، در حالی که CD55 تشکیل و پایداری کانورتیزهای کمپلمان را کاهش می دهد و CD59 از تشکیل کمپلکس حمله غشایی (MAC) جلوگیری می کند.

ارتباط کاهش CD46 با سقط خودبه خودی

یکی از شواهد مهم در مورد نقش CD46 در سقط، مطالعه ای است که سطح اجزای کمپلمان و پروتئین های مهارکننده آن را در زنان دچار سقط خودبه خودی بررسی کرده است.

در این مطالعه، سطح C5a در پلاسمای زنان دچار سقط خودبه خودی افزایش یافته بود. همچنین بیان mRNA مربوط به CD46 و CD55 در دسیدوا در زنان دچار سقط تقریباً سه برابر کاهش داشت. این یافته ها نشان می دهند که کاهش تنظیم کمپلمان در محل رابط مادر-جنین ممکن است با فعال شدن بیش از حد کمپلمان و سقط ارتباط داشته باشد.

از نظر مکانیسمی می توان چنین الگویی را پیشنهاد کرد:

کاهش CD46 → کاهش مهار C3b/C4b → افزایش فعال شدن کمپلمان → افزایش C5a و سایر محصولات التهابی → التهاب و آسیب تروفوبلاست → اختلال عملکرد جفت → افزایش خطر سقط

البته باید توجه داشت که این مسیر هنوز به عنوان یک رابطه علت و معلولی قطعی در انسان اثبات نشده است.

CD46 و سقط مکرر

سقط مکرر یکی از پیچیده ترین اختلالات تولیدمثل است و در بخش قابل توجهی از بیماران، علت مشخصی شناسایی نمی شود. نقش سیستم کمپلمان در این گروه از بیماران در سال های اخیر مورد توجه قرار گرفته است.

مطالعات ژنتیکی نیز شواهدی در مورد ارتباط CD46 با سقط مکرر ارائه کرده اند. در یک مطالعه روی زنان مبتلا به سقط مکرر، برخی پلی مورفیسم های ژن CD46 با تفاوت در فراوانی بین بیماران و افراد کنترل همراه بودند.

مطالعه دیگری روی ۳۸۴ زن مبتلا به سقط مکرر بدون علت مشخص، تمام اگزون های ژن های تنظیم کننده کمپلمان از جمله CD46 را بررسی کرد. چهار تغییر در CD46 در بیماران شناسایی شد که در گروه کنترل مشاهده نشده بود. برخی از این واریانت ها، از جمله P324L و N213I، با کاهش بیان، اختلال در پردازش پروتئین یا کاهش فعالیت کوفاکتوری CD46 همراه بودند. با این حال، نویسندگان تأکید کردند که برای تعیین میزان واقعی ارتباط این واریانت ها با سقط مکرر، مطالعات بزرگ تر لازم است.

بنابراین، شواهد ژنتیکی از یک نقش احتمالی CD46 حمایت می کنند، اما هنوز نمی توان یک واریانت خاص CD46 را به عنوان علت قطعی سقط مکرر معرفی کرد.

پاسخ ایمنی مادر

CD46 تنها یک تنظیم کننده کمپلمان نیست و در تنظیم برخی پاسخ های ایمنی سلولی نیز نقش دارد. برخی مطالعات نشان داده اند که تفاوت های ژنتیکی CD46 ممکن است با تنظیم پاسخ های T-helper ارتباط داشته باشند.

در یک مطالعه، ارتباط پلی مورفیسم های CD46 با سقط مکرر در زنانی که پاسخ ایمنی Th1 علیه آنتی ژن های تروفوبلاست داشتند مورد بررسی قرار گرفت. این موضوع نشان می دهد که CD46 ممکن است علاوه بر کنترل مستقیم کمپلمان، از طریق تنظیم پاسخ های ایمنی مادر نیز در پاتوفیزیولوژی سقط نقش داشته باشد.

بنابراین می توان CD46 را در دو محور اصلی در نظر گرفت:

تنظیم مستقیم فعال شدن کمپلمان در سطح تروفوبلاست

تأثیر بر تنظیم پاسخ ایمنی سلولی مادر

این دو مسیر ممکن است در بیماران مبتلا به سقط مکرر با یکدیگر تعامل داشته باشند.

تعامل CD46 با سایر تنظیم کننده های کمپلمان

CD46 به تنهایی مسئول محافظت از جفت نیست. سه تنظیم کننده مهم کمپلمان در سطح تروفوبلاست عبارتند از:

CD55/DAF (مهار کانورتیزه های کمپلمان) و CD59 مهار تشکیل Membrane Attack Complex

شواهد موجود نشان می دهد که کاهش هم زمان تنظیم کننده های کمپلمان می تواند حفاظت تروفوبلاست را کاهش دهد. در زنان دچار سقط خودبه خودی، کاهش بیان CD46 و CD55 در دسیدوا همراه با افزایش C5a گزارش شده است.

بنابراین احتمالاً سقط ناشی از اختلال در یک مولکول منفرد نیست، بلکه نتیجه برهم خوردن تعادل کلی سیستم تنظیم کمپلمان در محل رابط مادر-جنین است.

شواهد موجود و محدودیت های مطالعات

اگرچه شواهد متعددی از ارتباط CD46 و سیستم کمپلمان با سقط حمایت می کنند، چند محدودیت مهم وجود دارد.

نخست اینکه بسیاری از مطالعات موجود حجم نمونه نسبتاً محدودی داشته‌اند. دوم اینکه کاهش CD46 در بافت جفت یا دسیدوا می‌تواند پیامد سقط باشد و الزاماً علت اولیه آن نباشد. برای تعیین رابطه زمانی و علت و معلولی، مطالعات طولی بیشتری مورد نیاز است. حتی مطالعه‌ای که افزایش C5a و کاهش CD46 را گزارش کرده، بر نیاز به مطالعات بیشتر برای تعیین رابطه زمانی تأکید کرده است.

همچنین مطالعات ژنتیکی نتایج کاملاً یکسانی نشان نداده‌اند. برخی واریانت‌های CD46 ممکن است از نظر عملکردی مهم باشند، اما برای تعیین اینکه این تغییرات واقعاً خطر سقط را افزایش می‌دهند یا خیر، مطالعات چندمرکزی و جمعیت‌های بزرگ‌تر ضروری است.

چشم‌اندازهای آینده

CD46 می‌تواند در آینده از چند جهت مورد توجه قرار گیرد:

بررسی CD46 به‌عنوان بیومارکر احتمالی در سقط‌های با علت نامشخص؛

بررسی هم‌زمان CD46، CD55 و CD59 به جای بررسی یک پروتئین منفرد؛

مطالعه پلی‌مورفیسم‌ها و واریانت‌های عملکردی CD46 در جمعیت‌های مختلف؛

بررسی سطح CD46 در بافت دسیدوا و جفت در مراحل اولیه بارداری؛

مطالعه ارتباط CD46 با C3a، C5a، C4d و سایر شاخص‌های فعال‌شدن کمپلمان؛

بررسی امکان استفاده از مسیرهای مهار کمپلمان در درمان برخی انواع سقط با منشأ ایمنی.

با این حال، در حال حاضر شواهد کافی برای استفاده معمول از CD46 به‌عنوان یک تست تشخیصی یا درمان هدفمند برای سقط وجود ندارد.

نتیجه‌گیری

شواهد موجود نشان می‌دهد که CD46 یکی از عناصر مهم سیستم محافظتی جفت در برابر فعال‌شدن کمپلمان است. بیان CD46 در تروفوبلاست به محدودکردن فعالیت کمپلمان کمک می‌کند و کاهش عملکرد یا بیان آن می‌تواند باعث افزایش فعال‌شدن کمپلمان و ایجاد محیط التهابی در رابط مادر-جنین شود.

مطالعات انسانی کاهش بیان CD46 در دسیدوا زنان مبتلا به سقط خودبه‌خودی و افزایش C5a را نشان داده‌اند. همچنین برخی مطالعات ژنتیکی، وجود واریانت‌های بالقوه عملکردی CD46 را در زنان مبتلا به سقط مکرر گزارش کرده‌اند.

در مجموع، می‌توان CD46 را یکی از اجزای مهم محور «تنظیم کمپلمان - تروفوبلاست - تحمل ایمنی مادر-جنین» دانست. با وجود این، برای اثبات اینکه اختلال CD46 مستقیماً موجب سقط می‌شود و برای تبدیل آن به یک بیومارکر بالینی یا هدف درمانی، انجام مطالعات بزرگ‌تر ضروری است.

منابع

Banadakoppa M, et al. Spontaneous abortion is associated with elevated systemic C5a and reduced mRNA of complement inhibitory proteins in placenta

Girardi G, et al. The Complement System and Adverse Pregnancy Outcomes

Sjöberg AP, et al. Analysis of genes coding for CD46, CD55 and C4b-binding protein in patients with idiopathic, recurrent, spontaneous pregnancy loss



نوزدهمین کنفرانس بین المللی یافته های نو در مامایی، زنان، زایمان و نازایی

گرجستان - ۲۷ شهریور ۱۴۰۵ - آکادمی بین المللی علوم و مطالعات گرجستان

<http://icmwmi.ir>
info@icmwmi.ir

18 September 2026 - TBILISI GEORGIA

Wang Z, et al. Maternal CD46H2 and IL1B-5111 homozygosity in T helper 1-type immunity to trophoblast antigens in recurrent pregnancy loss

Risk JM, et al. Polymorphism of the human CD46 gene in normal individuals and in recurrent spontaneous abortion

Pei CZ, et al. Key regulatory pathways in recurrent pregnancy loss: Integrating trophoblast dysfunction, angiogenesis, and inflammatory signaling. 2026