

نقش اینترلوکین - ۴ در حفظ جنین در دوران بارداری

۲۹ شهریور ۱۴۰۵

مهری موسیقی، امیرقدیمی، پریسا برقی، فاطمه صدقی، زهرا مرادی نبرین*

بیمارستان امام خمینی عجب شیر، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، ایران

۱ مقدمه: ایمنی شناسی بارداری

سایتوکاین ها

جنین از دیدگاه دستگاه ایمنی مادر، بافتی است که نیمی از ژنوم آن از پدر به ارث رسیده و به همین دلیل ماهیتی نیمه بیگانه (Semi-allogeneic) دارد. با وجود این، در یک بارداری طبیعی، جنین بدون آنکه مورد حمله سلول های ایمنی مادر قرار گیرد زنده می ماند. بنیادین ایمنی شناسی بارداری از دهه ۱۹۹۰ این بوده است که چگونه دستگاه ایمنی مادر هم زمان توانایی دفاع در برابر عفونت ها را حفظ می کند و هم به یک بافت نیمه بیگانه تحمل ایمنی اعطا می کند. پاسخ، در بخش بزرگی از خود، در تعادل ظریف سایتوکاین های ترشح شده در محیط رحم نهفته است.

مفهوم کلاسیک «پارادایم Th1/Th2» که نخستین بار توسط وگمن و همکاران مطرح شد، تصریح می کند که بارداری موفق مستلزم غلبه پاسخ ایمنی از نوع (Th2) شامل سایتوکاین های ضدالتهابی است، در حالی که غلبه پاسخ از نوع ۱ (Th1) با سقط جنین مرتبط است؛ این چارچوب در مرورهای متعدد ایمنی شناسی بارداری تشریح شده است (S1). در این چارچوب، اینترلوکین - ۴ (IL-4) به عنوان سایتوکاین نشانه ای سلول های Th2 نقش محوری در هدایت محیط ایمنی رحم به سمت تحمل ایفا می کند. مقاله حاضر سازوکارهای مولکولی نقش IL-4 در حفظ جنین، از تعدیل پاسخ های T سلولی تا تحمل ایمنی، رگ زایی و پیامدهای بالینی آن را بررسی می کند.

IL-4 و چرخش پاسخ ایمنی از Th1 به Th2

اینترلوکین - ۴ یک سایتوکاین با وزن مولکولی حدود ۱۵ کیلو دالتون است که عمدتاً توسط سلول های T کمک کننده (CD4+) فعال شده، ماست سل ها و ائوزینوفیل ها ترشح می شود. اثر بیولوژیک آن از طریق اتصال به گیرنده IL-4Rα و فعال سازی مسیر سیگنالی JAK/STAT6 منتقل می شود؛ مسیری که برنامه ژنی سلول های T تازه فعال شده را به سمت تمایز به سلول های Th2 سوق می دهد. مهم تر آنکه IL-4 به صورت پاراکرین، تمایز سلول های T نوپا (Naive T cells) به Th1 را سرکوب می کند و از این طریق به عنوان یک سوئیچ ایمنی عمل می کند (S2).

در بستر بارداری، این چرخش ایمنی اهمیتی حیاتی دارد. سایتوکاین های Th1 مانند TNF-α، IFN-γ و IL-2 اثر مستقیم سمی بر سلول های تروفوبلاست دارند و با القای آپوپتوز، مانع از رشد جنین می شوند؛ در حالی که سایتوکاین های Th2

مانند IL-10، IL-6، IL-5، IL-4 و IL-13 از رشد و تهاجم تروفوبلاست پشتیبانی می کنند. مطالعات نشان داده اند که در بارداری سالم، محیط داخل رحمی به طور طبیعی به سمت پاسخ Th2 چرخش می یابد (این چرخش توسط IL-4 و IL-13 مدیریت می شود (S1)). بر اساس همین دیدگاه، تثبیت پاسخ Th2 نه تنها از حمله ایمنی به جنین جلوگیری می کند، بلکه از توسعه پاسخ های التهابی Th17 نیز ممانعت می نماید که خود عاملی دیگر در آسیب به بافت جنینی است. باید توجه داشت که این پارادایم مطلق نیست؛ پژوهش های جدیدتر نشان داده اند که مقدار کنترل شده ای از التهاب نیز برای لانه گزینی ضروری است و پارادایم Th1/Th2 به تنهایی همه جنبه های ایمنی شناسی بارداری را توضیح نمی دهد (S2). بنابراین IL-4 را نباید صرفاً یک سرکوب کننده ایمنی دانست، بلکه بهتر است آن را تنظیم گر تعادل میان دفاع و تحمل تلقی کرد.

۳ تحمل ایمنی جنین: نقش سلول های NK رحمی و سلول های T تنظیم کننده

سلول های NK رحمی (uNK cells) بیشترین جمعیت سلولی لایه دسیدوا در سه ماهه اول بارداری را تشکیل می دهند، اما برخلاف NK محیطی، سمیت طبیعی اندکی دارند. کارکرد اصلی این سلول ها نه حمله به تروفوبلاست، بلکه ترشح سایتوکاین ها و عوامل رشد برای بازسازی عروق و رگ زایی است (IL-4، S4). با تعدیل عملکرد uNK ها و حفظ فنوتیپ تحمل پذیر آن ها، از تبدیل این سلول ها به فنوتیپ سمی (مانند آنچه در سلول های NK محیطی دیده می شود) جلوگیری می کند و بدین ترتیب از آسیب به تروفوبلاست پیشگیری می نماید.

نقش دیگر IL-4 در پشتیبانی از سلول های T تنظیم کننده (Treg) است؛ سلول هایی که با بیان فاکتور رونویسی FoxP3، تحمل ایمنی محیطی به جنین را برقرار می سازند. تعادل میان سلول های Treg و سلول های NK در ایجاد و حفظ بارداری نقشی اساسی دارد و اختلال در هر یک از این دو شاخه با سقط مکرر مرتبط دانسته شده است (S5). ترشح IL-4 در محیط رحمی همراه با IL-10 و TGF-β شرایط بهینه برای توسعه، گسترش و کارکرد Treg ها را فراهم می کند. مطالعات نشان داده اند که نقص در تولید IL-4 توسط سلول های T دسیدوایی در زنان مبتلا به سقط مکرر بی علت مشاهده شده است، که نشان دهنده ارتباط مستقیم بین کمبود این سایتوکاین و نارسایی تحمل ایمنی است (S4).

مجموعه این سازوکارها در کنار یکدیگر، برهم کنشی هم افزا میان Treg، IL-4 و uNK ها ایجاد می کنند که بافت جنینی را از حمله ایمنی محافظت و فرآیند رگ زایی دسیدویی را حمایت می کند (S5). به بیان دیگر، IL-4 نه تنها مستقیماً از تروفوبلاست محافظت می کند، بلکه با تنظیم شبکه ای از سلول های ایمنی دیگر، بستری فراهم می آورد که کل محیط رحم به یک محیط تحمل کننده تبدیل شود.

۴ IL-4، رگ زایی و شکل گیری جفت

رگ زایی، یعنی تشکیل شبکه عروقی جدید، گام مهمی در تبدیل قلمروی رحمی به بستری برای تغذیه جنین است. در فرآیند لانه گزینی و شکل گیری جفت، عروق جنینی و مادری باید به هم متصل شوند تا تبادل اکسیژن، مواد مغذی و محصولات متابولیک ممکن گردد. هرگونه اختلال در این فرآیند می تواند به ناهنجاری های جفتی، محدودیت رشد داخل رحمی، پره اکلامپسی یا حتی سقط منجر شود (S4).

IL-4 از طریق تحریک ماکروفاژهای دسیدوایی به سمت فنوتیپ M2 ضدالتهابی، سبب ترشح عوامل رگ‌زایی مانند VEGF (فاکتور رشد اندوتلیال عروقی) و FGF می‌شود. در عین حال، اینترلوکین-۴ خود نیز روی سلول‌های اندوتلیال اثر دارد و مهاجرت و تکثیر آن‌ها را تسهیل می‌کند. سنتز و ترشح سایتوکاین‌های ضدالتهابی توسط سلول‌های Th2 نیز در کل فرآیند رگ‌زایی نقش مهمی دارد، چرا که التهاب مزمن می‌تواند سبب ناپایداری عروقی و اختلال در شفت شود. همچنین، سلول‌های NK رحمی که با کمک IL-4 در فنوتیپ تحمل‌پذیر نگه داشته می‌شوند، عوامل رشد عروقی متعددی مانند Ang-1، PIGF و Ang-2 ترشح می‌کنند که بازسازی و تغییر ساختار شریان‌های اسپیرال رحمی را انجام می‌دهند (S4). با تثبیت این فنوتیپ، IL-4 به‌طور غیرمستقیم نیز فرآیند رگ‌زایی را تقویت می‌کند و خون‌رسانی به جفت را بهبود می‌بخشد؛ فرآیندی که رشد جنین مستقیماً به آن وابسته است.

۵ پیامدهای بالینی: عدم تعادل Th1/Th2 و سقط مکرر

از دیدگاه بالینی، نسبت سایتوکاین‌های Th1 به Th2 در محیط دسیدوایی و خون محیطی، یک نشانگر ارزشمند برای پیش‌بینی روند بارداری محسوب می‌شود. مطالعات متعدد نشان داده‌اند که در زنان مبتلا به سقط مکرر ناشناخته (RPL)، شکست لانه‌گزینی در روش‌های کمک‌باروری (IVF) و برخی عوارض بارداری مانند پره‌اکلامپسی، غلبه پاسخ Th1 و کاهش سطح IL-4 و IL-10 مشاهده می‌شود (S3). در مقابل، بارداری‌های موفق با افزایش نسبی سایتوکاین‌های Th2 همراه هستند. بر همین اساس، هدف‌گیری درمانی برای بازیابی تعادل Th1/Th2 به است پژوهش‌های متعددی تبدیل شده است. مداخلاتی مانند ایمونوتراپی با لنفوسیت‌های پدري، استفاده از ایمونوگلوبولین داخل وریدی (IVIG) یا کاربرد سایتوکاین‌های مهارکننده التهاب، همه با هدف چرخش محیط ایمنی به سمت پاسخ Th2 طراحی شده‌اند؛ هرچند شواهد بالینی درباره کارایی همه این مداخلات هنوز بحث‌برانگیز است و نیازمند کارآزمایی‌های بزرگ‌تر است (S3).

از سوی دیگر، سنجش سطح IL-4 به همراه سایر سایتوکاین‌ها در بیوپسی دسیدوا یا خون محیطی می‌تواند در آینده به‌عنوان بخشی از پروتکل ارزیابی زنان با سقط مکرر مورد استفاده قرار گیرد. نقص عملکرد سلول‌های T تنظیم‌کننده و اختلال در جمعیت سلول‌های NK رحمی نیز به‌عنوان مکانیسم‌های مکمل در بروز سقط مکرر مطرح شده‌اند و ارزیابی هم‌زمان این نشانگرها می‌تواند تصویر دقیق‌تری از وضعیت ایمنی بیمار ارائه دهد (S5). پژوهش‌های در حال انجام بر تعامل IL-4 با سایر مسیرهای تنظیمی مانند محور IL-10/TGF- β و نقش سلول‌های Th17 و Treg تمرکز دارند تا سازوکار دقیق‌تر حفظ تحمل ایمنی در رحم را روشن سازند.

۶ نتیجه‌گیری

اینترلوکین-۴ را می‌توان یکی از حلقه‌های کلیدی شبکه سایتوکاینی که سرنوشت جنین را در محیط رحم تعیین می‌کند دانست. این سایتوکاین با هدایت پاسخ ایمنی از حالت التهابی Th1 به حالت تحمل‌کننده Th2، پشتیبانی از عملکرد سلول‌های T تنظیم‌کننده و تثبیت فنوتیپ تحمل‌پذیر سلول‌های NK رحمی، و با مشارکت در فرآیند رگ‌زایی و شکل‌گیری جفت، به‌طور چندوجهی از جنین محافظت می‌کند.

بدیهی است که پارادایم ساده Th1/Th2 امروزه جای خود را به دیدگاه های پیچیده تری داده است که در آنها تعادل میان Th1، Th2، Th17 و Treg به صورت یک شبکه دینامیک در نظر گرفته می شود (S2). با این حال، نقش محوری IL-4 به عنوان یک تنظیم گر متمایل کننده این تعادل به سمت تحمل، همچنان پابرجاست و شواهد حاصل از مطالعات بارداری و سقط مکرر آن را تأیید می کند (S1). پیشرفت های آینده در شناخت سازوکارهای مولکولی این سایتوکاین و کاربردهای بالینی آن، می تواند راه را برای درمان های هدفمندتر در زمینه ناباروری، سقط مکرر و عوارض جفتی هموار کند.

منابع

۱. T Helper (Th) Cell Profiles in Pregnancy and Recurrent Pregnancy Losses: An Overview. International Journal of Reproductive BioMedicine, 2020. [لینک](#)
۲. Saito S. et al. Th1/Th2/Th17 and Regulatory T-Cell Paradigm in Pregnancy. American Journal of Reproductive Immunology, 2010. [لینک](#)
۳. Exploring the role of T helper subgroups and their cytokines in the pathogenesis of reproductive failure. Frontiers in Immunology, 2023. [لینک](#)
۴. Moffett-King A. Natural Killer Cells in Pregnancy and Recurrent Pregnancy Loss: Endocrine and Immunological Perspectives. Endocrine Reviews, 2005. [لینک](#)
۵. Natural killer cells and regulatory T cells in early pregnancy loss. International Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2015. [لینک](#)