

نقش سلول اندومتريال پير در تولد زودهنگام

توکولیتک ها، ترکیبات پروژسترونی، آنتی بیوتیک ها، جراحی، و مکمل های غذایی همچنان بالا مانده است. زیرا علت اصلی این پدیده همچنان ناروشن است و درمان های رایج بیشتر علامت درمانی به شمار می آید.

پیری سلولی

افزایش تولد زود هنگام با پیری سلولی آندومترو افزایش سن مادر ارتباط دارد. به غیر از سلول های زایا و سرطانی، سلول های طبیعی دارای طول عمر محدودی در *In Vitro* هستند و پس از تعداد معینی پاساژ، تکثیر آنها به طور غیر قابل برگشت متوقف می شود. این پدیده *Cellular senescence* نامیده می شود. پروتئین مهارکننده *p53* نقش تنظیم کننده کلیدی در کژروی در تقسیم ژنوم و پیری سلولی دارد. از عملکرد های آن می توان به بازدارندگی فرایند ناروای تکثیر ژنوم با اصلاح و یا با مرگ برنامه ریزی شده سلولی اشاره کرد. عوامل انحراف در تکثیر ژنومی می توان از استرس اکسیداتیو، آسیب دیدگی *DNA* در اثر اشعه و از بین رفتن تکثیر تلومری نام برد. نوع پاسخ سلولی وابسته به *p53* بیشتر به نوع سلول اختصاصی و شدت آسیب، بستگی دارد (۳). *p53* برای پیری سلولی لازم است و کمبود آن مانع از فنوتایپ پیری زودرس در موش دارای موتاسیون تلومری می شود (۴).

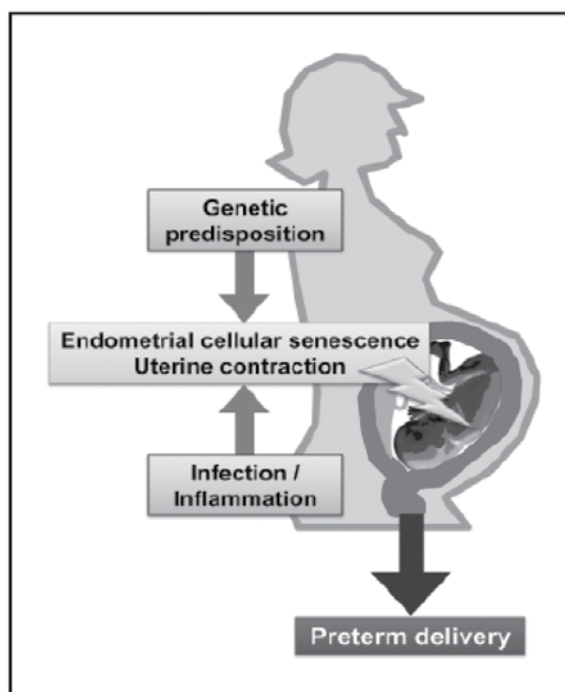
بسیاری از محققان پیری سلول را به دو شکل مختلف تقسیم بندی می کنند: پیری تکثیری و زودهنگام یا نارس. پیری تکثیری عبارت است از توقف رشد بعد از یک دوره تکثیر سلول طبیعی به دلیل مساله پایان تکثیر و بخشی از فرایند سالمندی سلول در نظر گرفته می شود که طول عمر را محدود می کند (۵، ۶). دومی قبل از مرحله ای رخ می دهد که پیری سلول توسط کوتاه تر شدن تلومر رخ می دهد و به

تولد زودهنگام یک چالش در بهداشت جهانی است. عوامل و مکانیسم های زمینه ساز آن هنوز مشخص نشده است. به تازه گی پژوهشگران در یک مدل موش، تولد زودهنگام خودبخودی ایجاد کردند. در این مدل پیری اولیه سلول اندومتريال در بارداری، از راه سیگنال دهی *m TORC1-P21* عامل مهمی در تولد زودهنگام و مرگ جنین بوده است. می توان این فنوتیپ های مضر را به وسیله مهار *m TORC1* یا *p21* اصلاح کرد. بررسی نقش پیری سلول اندومتريال در تعیین زمان بندی تولد در مدل های موش می تواند به درک بهتر ما از مکانیسم زمان بندی تولد در انسان و نیز گسترش راهکارهای تازه و پیشرفته در برابر تولد زودهنگام کمک کند.

زایمان یک فرایند پیچیده ای است. جنین در پناه مادر به مدت ۳۷ تا ۴۱ هفته به طور ایمن رشد می کند. فرایند زایمان، با آغاز گروهی از واکنش هایی که در برگیرنده ی ترکیبات صحیحی از سیگنال هایی که از تحریک مکانیکی و اندوکرینی برمی خیزد، انجام می شود. اگر این فرایند اشتباه باشد، کودک ممکن است نارس و یا مرده زاییده شود. کمابیش ۱۵ میلیون تولد نارس با بیشتر از ۳ میلیون مرده زایی هر سال در سرتاسر جهان روی می دهد. نارس بودن یکی از علت های مستقیم مرگ های نوزادی است و اغلب به اختلال رشد و ناتوانی طولانی مدت در افرادی که زنده می مانند، منجر می شود (۱). در انسان، به تولدی که زودتر از ۳۷ هفته بارداری رخ دهد، تولد زودهنگام گویند. بسیاری از عوامل مانند ژنتیک، عفونت، التهاب، سن مادر، شیوه زندگی، مقاومت در برابر پروژسترون، اتساع بیش از حد رحم و ناهنجاری گردن رحم به عنوان عوامل تولد زودهنگام شناسایی شده اند (شکل ۱). البته درک جامع و کامل از این ناهنجاری در بارداری باید مشخص شود.

شیوع تولد زود هنگام، با وجود تلاش های بالینی انجام یافته برای کاهش وقوع آن و استفاده از داروهایی، مانند

وسیله استرس حاد ناشی از انکوژنز، آسیب DNA، استرس اکسیداتیو و استرس متابولیک ایجاد می شود (۷-۱۰). یافته ها نشان می دهند که آسیب DNA و استرس اکسیداتیو سبب افزایش p53 در اندومتر خواهد شد، بنابراین اعتقاد بر این است که پیری سلول اندومتریال در مدل موش یک پیری زود هنگام است. شواهد نشان می دهند که پیری سلولی نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی بیماری های متعدد مانند سندرم متابولیک و سرطان ها بر عهده دارد.



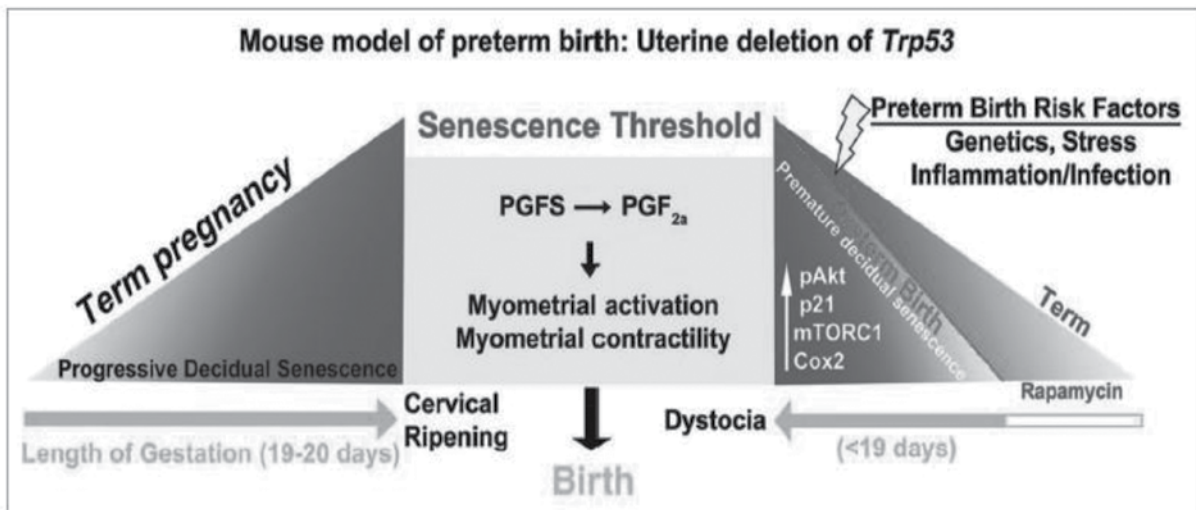
شکل (۱). طرح نشان دهنده تعامل ژن و محیط زیست، زایمان زودرس را تشدید می کند (۲، ۱۳).

پیری سلول های آندومتر و تولد زود هنگام

در مدل های حیوانی که به طور خودبخود زایمان زودرس را ایجاد می شود، از ابزار قدرتمند برای درک بهتر مکانیسم زمینه و ایجاد راهکارهای پیشگیری و درمان برای زایمان زودرس استفاده می شود. اگرچه در مدل القای زایمان زودرس در حیوانات جونده از عوامل پیش التهابی مانند لیپوپلی ساکاریدها (LPS) استفاده می شود (۱۱)، اما این مدل ها ایده آل نیستند زیرا القای شروع زایمان در این مدل ها به وسیله لوتولیز تخمدان با افت در سطوح پروژسترون برای به جریان انداختن زایمان انجام می شود که در الگوی انسان عملی نیست. به علاوه LPS سبب التهاب

رحمی و سیستمیک می شود که تفسیر علت زایمان زودرس را دشوار می سازد. بنابراین مدل های زایمان زودرس در جوندگان بدون لوتولیز بسیار ارزشمند هستند. برپایه ی بررسی های انجام گرفته یک مدل جدید زایمان زودرس در موش انجام شد، که در آن حذف شرطی یک ژن سرکوب کننده تومور به نام ژن Tp53 (که پروتئین p53 را کدگذاری می کند)، القا می شود. سلول های آندومتر بارداری (دسیدوال و استرومای آندومتر) پس از کاشت، که از رشد رویان حمایت می کنند، در این موش ها نارس مانده و حمایت لازم از تخم کاشته شده را انجام نمی دهد. از سویی در درون هسته سلول، افزایش p21 و Akt فسفریله شده (Pakt) روی می دهد (۱۲).

شیوع زایمان زود رس بدون افت میزان پروژسترون سرم در انسان، همسان با زایمان موش های مونث با افزایش p53 است. این شرایط با افزایش میزان COX2 و PGF_{2α} همراه است. استفاده از مهارکننده Cox2 می تواند زایمان زودرس در این موش ها را مهار کند که این مساله بیانگر این است که مسیر p53-Cox2-PGFS در این امر دخالت دارد. طبق آنالیزها و بررسی های بیشتر ارتباط پستانداران بلند قامت تر با پیری دسیدوال در موش های مونث p53^{h/d} با هدف سیگنال دهی کمپلکس راپامایسین 1 (mTORC1) نشان داده شد. این افزایش سیگنال دهی mTORC1 یک عامل مهم برای زایمان پیش ترم است، زیرا این فنوتایپ با گاوآژ خوراکی یک دز تکی داروی راپامایسین که مهارکننده mTORC1 است، برطرف می شود. این مطالعات نقش پیش بینی نشده mTORC1 در افزایش تولید و جریان P21 و Cox2 در زایمان زودرس را مشخص می کند و نشان می دهد که محور سیگنال دهی Mtorc1-p21-Cox2 یک جز مهم در زمان بندی زایمان است. این حقیقت که هدف این عوامل نجات دادن زایمان زودرس است، از این فرضیه حمایت می کند. این تحقیق نشان می دهد که پیری پیشرونده دسیدوال با نزدیک شدن به زایمان ترم، یک واقعه طبیعی در موش ها است. این مطالعات پیش بالینی ممکن است مکانیسم زایمان در انسان را مشخص کرده و راهکارهای جدیدی برای مقابله با این مشکل جهانی ایجاد کند. این مدل ژنتیکی زمینه را برای زایمان زودرس مهیا می کند که می توان از آن برای بررسی تعاملات بین ژن-محیط در بارداری استفاده کرد. داده های مقدماتی به دست



شکل (۲). طرح مذکور نقش احتمالی mTORC1 دسیدوال و پیری در تنظیم ساعت وضع حمل را نشان می‌دهد. بارداری ترم فرایند پیری پیشرونده دسیدوال طی دوره بارداری (پیکان صورتی) را دربرمی‌گیرد، تا این که با یک آستانه یعنی آغاز سنتز PG، فعالسازی و انقباض پذیر میومتر مواجه می‌شویم و به زایمان ختم می‌شود. در مدل زایمان زودرس در موش که بدن وسیله Trp53 در حذف شرطی در رحم نقش دارد، پیری دسیدوال به دلیل فعالیت یک محور سیگنال دهی Cox2-p21-mTORC1 به طور زودرس آغاز می‌شود و در یک چارچوب زمانی بارداری کوتاه تر به آستانه پیری رسیده و به زایمان پیش ترم یا زودرس منتهی می‌شود. عوامل خطر متعدد زایمان زودرس شامل عوامل ژنتیکی، استرس، و عفونت/ التهاب در فرایند پیری در سیستم های دیگر نقش دارند و ما تصور می‌کنیم که این عوامل از نظر پاتولوژیکی سبب می‌شوند تا پیری دسیدوال به سمت آستانه سوق داده شود. به علاوه، وضع حمل طبیعی عبارت است از رسیده شدن گردن رحم همراه با فعالیت میومتر در آمادگی برای وضع حمل؛ که در موش های مونث $p53^{d/d}$ رخ نمی‌دهد؛ این موش های مونث دیستوسی و مرده زایی را نشان دادند. راپامایسین که یک مهارکننده سیگنال دهی Mtorc1 است می‌تواند پیری زودرس دسیدوال که در موش های مونث $p53^{d/d}$ دیده می‌شود را کاهش داده و زایمان پیش ترم را نجات دهد (۱۳).

از آنجایی که سالمندی یک عامل موثر در پیری سلول (۱۷) و سن بالای مادر به طور اپیدمیولوژیکی با زایمان نارس همراه است (۱۸-۲۰)، این امکان وجود دارد که پیری سلولی اندومتر یا ناشی از سالمندی مادر، زمینه ساز افزایش خطر زایمان زود هنگام باشد. پلی مورفیسم های $p53$ وابسته با سالمندی و طول عمر در انسان است (۲۱،۲۲).

گفتنی است برپایه ی گزارش ها، پلی مورفیسم های $p53$ خاص در خانم ها با نارسایی بارداری راجعه ارتباط دارد (۲۳)، اما هیچ گونه گزارشی درباره رابطه بین پلی مورفیسم های $p53$ و شیوع تولد زود هنگام وجود ندارد. به هر روی باید پژوهش های بیشتری در این زمینه انجام شود.

منابع

1. Howson CP, Kinney MV, Lawn JE. Born too soon; the global action report on preterm birth. World Health Organization. 2012; 1-112.
2. Hirota Y, Cha J, Dey SK. Revisiting reproduction: pre-maturity and the puzzle of progesterone resistance. Nat Med. 2010; 16:529-531.
3. Donehower LA. Dose p53 affect organismal aging? J Cell Physiol. 2002; 192:23-33.
4. Chin L, Artandi SE, Shen Q, Tam A, Lee SL, Gottlieb GJ, Greider CW, and DePinho RA. p53 Deficiency rescues the adverse effects of telomere loss and cooperates With telomere dysfunction of accelerae carcinogenesis. Cell. 1999; 97:527-538.
5. Blasco MA. Telomere Length, stem cells and aging. Nat Chem Biol. 2007; 3:640-649.
6. Wright WE, Shay JW. Time, telomeres and tumours: is cellular senescence more than an anticancer mechanism? Trends Cell Biol. 1995; 5:293-297.

آمده در پژوهش ها نشان می‌دهند مهار $p53$ حتی به دلیل کاستی های ایمنولوژیکی خفیف، می‌تواند سبب افزایش میل زیاد آنها به سمت زایمان زودرس شود. البته این یافته ها سوالات بیشتری را ایجاد می‌کنند. چرا و چگونه دسیدوال، در بارداری تحت تاثیر پیری سلولی قرار می‌گیرد، ولی جفت از این تاثیر مستثنی است؟ چگونه پیری دسیدوال در بارداری می‌تواند زایمان زودرس را به جریان اندازد؟ آیا $mTORC1$ فقط یک عامل آغازگر برای پیری است، یا موارد دیگری هم وجود دارند؟ با علم به این که عفونت و التهاب ترشح سیتوکین های $IL-6/IL-8$ القا کننده پیری را تشدید می‌کنند، آیا یک فنوتایپ ترشحی همراه با پیری در زایمان زودرس نقش دارد؟ آیا عوامل مختل کننده ی اندوکراین یا رژیم غذایی موثر بر روی تعاملات ژن- محیط می‌تواند زمان زایمان را تغییر دهد؟ با علم به پاسخ این پرسش ها شاید بتوان راهکارهای پیشگیرانه موثری را با دستکاری تنظیم کننده های مهم در مسیر زایمان ایجاد کرد (شکل ۲).

بحث و نتیجه گیری

این دستاوردها بیانگر نقش جدید پیری سلول اندومتر یا دخیل در محور سیگنال دهی $p53-mTORC1-p21-Cox2$ در تعیین زمان بندی زایمان و تولد هستند (۱۴-۱۶).