

Tumor necrosis factor alpha and nesting failure

Dr. Bashar Mahmoud*

(Received 6 / 3 / 2024. Accepted 29 / 4 / 2024)

□ ABSTRACT □

Tumor necrosis factor alpha and nesting failure with its effects on gestational development, based on the fact that the ideal pregnancy in its various stages requires the development of an ideal utero-placental unit, and based on the fact that the placental unit needs the formation of the coronary villi responsible for maternal embryo transfer, which are formed from the villous gasoblasts and also need to form In the spiral arteries, which originate in extravillous invaginations, the effect of tumor necrosis factor, depending on the stage at which it affects what was previously mentioned, can lead to failure of nesting if it inhibits the transformation of invadoblasts into villous invaginations, or lead to chemical nesting if it inhibits the transformation of invaginations into Extravillous gasoblast However, if its effect is in the later stages, it may lead to miscarriage or continuation of the pregnancy with high arterial pressure or decreased fetal growth inside the uterus. The main mechanism of action of TNF alpha is to stabilize the expression of aquaporins 3 and 9, which are water channels responsible for the process of maternal-fetal blood exchange or the process of Inflammation mediated by cytokines and interleukins leads to the same result, and therefore it is accused of different roles, as for the mechanism of blood ischemia through inhibiting the migration of blood cells. Extravillous invasion and its penetration into the uterine myometrium, and this is consistent with the vascular role or an immune role mediated by cytokines and interleukins, resulting from the imbalance between immune rejection and immune tolerance, or the loss of the process of balance and coordinated action between fetal and maternal tissues by breaking the balance between the inflammatory state and immune-releasing factors.



Copyright :Tishreen University journal-Syria, The authors retain the copyright under a CC BY-NC-SA 04

*Researcher - Syria. bashar.mahmoud@tishreen.edu

عامل النخر الورمي ألفا وفشل التعشيش

د. بشار محمد محمود*

(تاريخ الإيداع 6 / 3 / 2024. قبل للنشر في 29 / 4 / 2024)

□ ملخص □

عامل النخر الورمي ألفا وفشل التعشيش مع تأثيراته على التطور الحلمي انطلاقاً من ان الحمل المثالي بمراحله المختلفة يحتاج إلى تطوير وحدة رحمية مشيمية مثالية وانطلاقاً من ان الوحدة المشيمية تحتاج الى تشكل الزغابات الكوريونية المسؤولة عن النقل الجنيني الامومي والتي تتشكل من الارومة الغازية الزغابية كما تحتاج إلى تشكل الشرايين الحلزونية والتي اصلها الزغابات الغازية خارج الزغابية فان تأثير عامل النخر الورمي بحسب المرحلة التي يؤثر بها على ما ذكر سابقاً يمكن ان يؤدي إلى فشل التعشيش اذا قام بتنشيط تحول الارومة الغازية إلى الارومة الغازية الزغابية او يؤدي إلى تعشيش كيميائي اذا قام بتنشيط تحول الارومة الغازية إلى ارومة غازية خارج زغابية اما اذا كان تأثيره في المراحل اللاحقة فقد يؤدي إلى إسقاط او استمرار الحمل بارتفاع توتر شرياني او نقص نمو جنيني داخل الرحم ان الالية الرئيسية لعمل ال TNF الفا هي تثبيت التعبير عن الاكوبورينات 3 و 9 وهي قنوات مائية مسؤولة عن عملية التبادل الدموي الامومي الجنيني او بعملية التهابية تتوسطها السيتوكينات الانترلوكينات تؤدي للنتيجة نفسها وبالتالي فهو متهم بادوار مختلفة اما بالية نقص التروية الدموية من خلال تثبيط هجرة الارومة الغازية خارج الزغابية واختراقها للعضلية الرحمية وهذا يتمشى مع الدور الوعائي او بدور مناعي تتوسطه السيتوكينات والانترلوكينات من عدم التوازن بين الرفض المناعي والتحمل المناعي او فقدان عملية التوازن والفعل المنسق بين الأنسجة الجنينية الامومية بكسر حلقة التوازن بين الحالة الالتهابية والعوامل المحررة للمناعة



حقوق النشر: مجلة جامعة تشرين - سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب الترخيص CC BY-NC-SA 04

* باحث - سورية. bashar.mahmoud@tishreen.edu

مقدمة

هو سيتوكئين متعدد الوظائف له بنية بروتينية من 157 حمض أميني بوزن 17 ك دالتون سمي بالعامل المنخر للورم بسبب الخثار المؤدي إلى حدوث التخر في الأورام تحت الجلدية

أدواره البيولوجية

- 1- التكاثر الخلوي
 - 2- استتباب الجهاز المناعي
 - 3- الموت الخلوي المبرمج
 - 4- استقلاب الشحوم
 - 5- تخثر الدم
- ينتج هذا العامل بشكل رئيسي من
- 1- البالعات المفعلة
 - 2- للمفاويات التائية
 - 3- الخلايا القاتلة الطبيعية
 - 4- الخلايا البدينة في الجلد (Mast cells) وهي الأكثر إطلاقاً له
 - 5- الخلايا العضلية
 - 6- الخلايا المولدة للليف
 - 7- الخلايا ناقصات العظم
- له شكلان

- الشكل الغشائي جاءت هذه التسمية من كونه بروتين عابر للغشاء (tmTNF) Trans membrane protein

- الشكل المنحل بالماء ناجم عن التحطم الأنزيمي للشكل الأول ليتم إطلاقه على شكل منحل بالماء كلا الشكلين فعال وظيفياً كل حسب موقعه

هذا العامل يحرض على اضطراب استقلاب شحوم الدم والمقاومة للأنسولين حيث أن كلا الاضطرابين يعتبران من عوامل الخطورة في تشكل العصيدة الوعائية كما يتداخل في وظيفة الخلايا المبطنة للاوعية الدموية يتم قياس هذا العامل بالطرق المخبرية عالية الحساسية مثل طريقة الإليزا ELISA وطرق التآلق المناعي يجب الأخذ بعين الاعتبار في كل حالة يكون فيها ال TNF-a ألفا مرتفعاً مايلي :

- 1- حدوث فشل في التعشيش
- 2- اذا حدث التعشيش يجب تحري الامراضيات المرافقة لتطور الحمل ولا سيما الإجهاض المتكرر او ارتفاع التوتر الشرياني الباكر

دائماً يجب وضع كل من العبارات التالية في البال وذلك لفهم الآلية الامراضية المسؤولة عما سبق

- 1- الأرومة الغازية الخلوية
- 2- الأرومة الغازية المخلووية
- 3- الأرومة الغازية الزغابية

4-الأرومة الغذائية خارج الزغابية

5-الأرومة الغذائية المخلوية عالية التمايز

الأرومة الغذائية المخلوية في المشيمة الانسانية HST هي بنية مستمرة متعددة النوى بروابط في حدها الأدنى من القوة تنشأ من التحام خلايا الأرومة الغذائية الخلوية المستبطنة حيث أن الأغشية القمية لهذه الأرومة الغذائية المخلوية دون عن الغشاء القاعدي والسيتوبلازما

هي موقع للتعبير عن القنوات المائية AQP3 و AQP9 ويطلق عليها اسم الاكوبيرينات

حيث أن الاكوبيرين 3 يسمح بمرور الماء والبولية الدموية والغليسيرول بينما

الأكوبيرين 9 يسمح بمرور المحاليل غير المؤينة بما فيها الكارباميدات والبوليولات والبورينات والبيريمينات

حيث أن الألية الأساسية في التأثيرات الحملية لعامل النخر الورمي TNF-a تتعلق بشكل رئيسي بانقاص تعبيره ل

هذه الاكوبيرينات وخاصة الاكوبيرين 3 على مستوى الغشاء القمي للأرومة الغذائية المخلوية

- يجب إدراك المخاطر النظرية الممكنة ولكن المنخفضة لخطر السمية الجنينية لهذه الأدوية أثناء الحمل
- حاصرات TNF-a مفيدة في حالات حرونة معينة من الاضطرابات الالتهابية المتعلقة بالنتائج التوليدية السيئة والعقم

• يمكن استخدام حاصرات TNF-a بأمان أثناء فترة التعشيش والحمل

• يسمح بالإرضاع الطبيعي أيضا مع جميع مثبطات TNF-a

• نظرا لأن المعلومات عن الألية الحقيقية لتأثير JAK-STAT في الاضطرابات الالتهابية التوليدية نادرة في الوقت الحالي يجب عدم تشجيع التدخلات العلاجية في هذا الأمر .

• لم توصف تأثيرات جانبية على نوعية النطاف ، أو التسبب في إحداث شذوذات مضغية - جنينية حفي رجال عولجوا بمثبطات TNF-a

تكون مستويات TNF-a في المشائم من نساء مصابات بالإجراج مرتفعة مع انخفاض في التعبير عن

(AQP3) aquaporin 3

حيث أن المستويات المرتفعة من TNF-a تنقص التعبير عن AQP3 وتؤثر بشكل سلبي على هجرة الخلايا

الغاذية

التجربة على غرسات من المشائم الإنسانية ، وعلى جرذان

تم تقسيم الجرذان المصابة بفرط التوتر الشرياني العفوي SHRs وجرزان Wistar (14-16 اسبوع) إلى مجموعات مرتفعة الضغط ومجموعات سوية الضغط على التوالي .

تم قياس الضغط الشرياني الانقباضي SBP, AND ANIMALS MATED في المجموعة الثالثة ، تمت معالجة SHRs الحوامل بمضاد TNF-a, ETANERCEPT (8و0 ملغ اكغ و تحت الجلد) في الأيام 0 ، 6 ، 12 ،

18 من الحمل تم جمع المشائم في اليوم العشرين من الحمل

غرسات المشائم الانسانية من حمل سوية الضغط تم حقنها ب TNF-a (5 . 10 . 20 نانو غرام \ مل)

و \ أو etanercept (1ug/ml)

تم حقن خلايا swan 71 (صف خلوي في الأرومة الغازية التروفوبلاست) ب TNF-a (10- نانوغرام/امل)
 و أو etanercept (ml \ 1ug) كان SBP (ملم زئبق) مرتفعا في مجموعة فرط التوتر الشرياني وأدت المعالجة
 ب etanercept لخفض هذا المعيار .

كانت مستويات TNF-a المشيمية (بيكوغرام/امل) أعلى في مجموعة الضغط المرتفع كما تم انخفاض التعبير عن
 AQP3 في مجموعة فرط التوتر وعكست المعالجة ب etanercept هذا المعيار
 التعرض TNF-a ينقص التعبير عن AQP3 وحقن etanercept يعاكس ذلك
 حيث أن الخلايا الغازية المحقونة ب TNF-a تظهر :

- نقصا في هجرة الخلايا
- نقصا في التعبير عن AQP3
- حقن etanercept يحسنه
- رغم ذلك فإن هذه المعلومات تثبت أن :
- المستويات العالية من TNF-a تعدل بشكل سلبي AQP3 في النسيج المشيمي
- تؤدي هجرة الخلايا
- تتأثر علاقتها في الحمل بارتفاع التوتر الشرياني

مدخل

الحمل مفرط التوتر الشرياني هو مصطلح يستخدم لوصف طيف واسع من الحالات، تتراوح من ارتفاع بسيط إلى شديد
 في الضغط الدموي ، مع قصور أعضاء متعددة

الفرضية الأكثر قبولا لإمراض الحمل مفرطة التوتر الشرياني تشمل انخفاض التروية المشيمية نتيجة الغزو الغير
 الكافي للأرومة الغازية (التروفوبلاست) للعضلة الرحمية مما يؤدي إلى تروية دموية سيئة للمشيمة وخلل منتشر
 في بطانة الأوعية الأمومية رغم السببية الغير واضحة فهناك إجماع أن العيوب في توضع المشيمة هي بين العوامل

الرئيسية المؤهبة ل PE

أثناء تشكل المشيمية تنمايز خلايا الأرومة الغازية إلى الأرومة الغازية الزغابية VT والأرومة الغازية خارج الزغابية
 EVT بينما تعطي خلايا VT الزغابات الكورونية مشكلة syncytium التي تعمل في النقل الجنيني - الأمومي
 فإن خلايا EVT تنمايز إلى الأرومات الغازية الخالية interstitial trophoblasts التي يمكن أن تهجر وتغزو
 الساقط والعضلة الرحمية لتشكيل الشرايين الحلزونية الأمومية

بالنتيجة تكتسب الشرايين الحلزونية الخصائص الفيزيولوجية الضرورية لتأسيس تروية دموية أمومية كافية لتطوير
 الوحدة الرحمية المشيمية

TNF-a وهو سايتوكين متعدد الأنماط الظاهرية :

- يلعب دورا مركزيا في تطوير الالتهاب
- يدخل في إمرضية PE حيث وجد أن مستويات TNF-a تكون مرتفعة في كل من المصل والنسيج المشيمي
- ارتفاع مستويات TNF-a أثناء الحمل يترافق مع ازدياد خطر PE
- TNF-a يثبط اندماج الأرومة الغازية إلى شبكات خلوية بطانية endothelial
- يجمع غزو خلايا الأرومة الغازية الإنسانية

الأكوبورينات

تم التعرف مؤخرا على دور الأكوبورينات AQPs أثناء تشكل المشيمة وأهميتها في التطوير الجنيني AQPs هي قنوات مائية

- تسمح بالحركة السريعة للماء خلال الغشاء للمساعدة في صيانة التوازن homeostasis
 - وهي تدخل أيضا في نقل الغليسيرول
 - مؤخرا سجلت الوظائف غير المعيارية ل AQPs بما فيها :
- # التكاثر

الموت المبرمج للخلايا

هجرة الخلايا

بشكل ملحوظ يكون تعبير AQP3 في PE منخفضا ويؤدي صمت AQP3 لإلحاق الأذى بهجرة خلايا EVT

ويسبب فشلا في تمايز EVT في الأوعية الدموية

تم الافتراض أن المستويات العالية من TNF-a تسيء لهجرة الخلايا بواسطة إنقاص التعبير عن

AQP-3 في النسيج المشيمي

اجريت الدراسة على نماذج من غرسات مشيمية انسانية لبيان فيما اذا هناك دور لل TNF-a في التعبير عن APQ-3 في المشيمة لدى الانسان حيث كانت النتيجة :

- أن حضن النسيج المشيمي لم يؤثر على عيوشية أو سمية الغرسات لكنه أنقص التعبير عن AQP3 عند حضنها بمستويات فوق 10-20 نانوغرام/مل من ال TNF-a

- كما ظهر أن الحضن مع 10 نانوغرام/مل TNF-a و1مكغ/مل من ال etanercept زاد التعبير عن AQP3

المناقشة :

من الاليات المفترضة لارتفاع التوتر الشرياني هو البيئة ماقبل الالتهابية pro-inflammatory إذ أن هناك حالة التهابية منخفضة الدرجة تحدث مع افراز السايوتوكينات الالتهابية بما فيها TNF-a هذا السايوتوكين يفرز بشكل رئيسي من قبل الخلايا للمفاوية Th1 وهو كثيرا مايكون له دور في العمليات الالتهابية والمناعية التي تحدث أثناء فرط التوتر الشرياني

Etanercept

هو مأسوب ذواب لمستقبل TNF-a يعمل بواسطة تثبيط تأثير TNF-a الانخفاض الملاحظ في الضغط الشرياني اثناء المعالجة بال etanercept يشير إلى أن TNF-a يلعب دورا في الحفاظ على الضغط المرتفع مما يدعم الفكرة القائلة أن TNF-a هو جزء من الفيزيولوجيا المرضية للضغط المرتفع وهذا مايدعم ان المستويات المرتفعة من TNF-a تتعلق بعدد من المضاعفات التوليدية بما فيها الإجهاض المتكرر، فشل العيش، PE ،

هناك علاقة عكسية بين تركيز TNF-a والتعبير عن AQP3 .

هذه العلاقة تم إثباتها في المشائم الإنسانية حيث اجريت دراسة بحضانة الغرسات من مشائم إنسانية لنساء ذوات ضغط طبيعي ب TNF-a بتركيز 5. 10. 15. و20 نانوغرام/مل

كان الهدف اختبار الاستجابة المعتمدة على التركيز باستعمال TNF-a

أدت حضانة TNF-a إلى نقص في التعبير عن AQP3 في غرسات المشائم عندما تمت حضانة الغرسات ب TNF-a و 1مكغ/مل etanercept في الوقت نفسه حيث حصل إثراء في التعبير عن AQP3

إضافة لذلك فقد أثبتت دراسة سابقة أن TNF-a يزيد تثبيط التعبير عن AQP3 في المستعمرات الإنسانية لخلايا السرطانية الغنية (HT-29) من خلال تثبيط الفعالية الانتساخية البانية لمنشط AQP3

تتألف غرسات المشيمة الإنسانية من زغابات مشيمية مؤلفة بشكل رئيسي من نمط خلايا الأرومة الغازية يدعى الأرومة الغازية الخلوية cytotrophoblasts (CTBs) ثم تتر بت لتشكيل syncytiotrophoblasts عديدة النوى أثناء تطور الحمل

تتمايز CTB إلى ال EVT وهي نمط خلوي له إمكانية الهجرة التي يمكن أن يغزو بها الجدار الرحمي الانخفاض في التعبير عن AQP3 الملاحظ في الغرسات المشيمية يشير إلى أن هذا الأمر يحدث قبل تمايز الأرومة الغازية إلى VT و EVT ربما تكون مرتبطة بمعظم الحالات الشديدة من PE لأنه يترافق مع تأخر نمو الجنين ولأنه السبب الرئيسي للمراضات والوفيات المتعلقة ب PE لكل من الأم والطفل

إضافة لذلك فإن حقيقة أن الحيوانات ذات الضغط المرتفع يكون لديها ولادات لأجنة منخفضة الوزن ومنخفضة الوزن ومنخفضة التعبير عن AQP3 يقودنا للاعتقاد أن القصور في AQP3 يدخل في تأخير النمو لدى الجنين

يسمح للجريان الدموي الرحمي المشيمي أن يكون مشعرا دقيقا EVT في الشرايين الحلزونية الرحمية لكن قبل غزو الشرايين تهاجر الأرومات الغازية بين الأنسجة الخلوية عميقا في الرحم وتصل إلى العضلة الرحمية عملية الهجرة هذه حاسمة من أجل النتائج المتبادل بين EVT والشرايين وبالتالي من أجل تطور الجريان الدموي

الرحمي المشيمي

في الدراسة الحالية في المختبر فإن حضانة TNF-a تؤدي كلا من :

- عملية اندمال جرح خلايا الأرومة الغازية خارج الزغابية EVT cell wound healing process
- سرعة الهجرة
- نقص التعبير عن AQP3 في هذه الخلايا

أما حضانة كل من TNF-a و etanercept معا في تحسين سرعة هجرة EVT في هذه الخلايا

تشير هذه المعلومات إلى أن TNF-a يلعب دورا معيقا للهجرة وينقص التعبير عن AQP3

إلى جانب تأثير TNF-a فإن تأثير السابتوكينات الأخرى خاصة الإنترلوكينات (ILS) على هجرة خلايا الأرومة الغازية هو أمر تحت الدراسة وجد أن IL-6 ، IL-8 ، IL-11 ، IL-1B تحت هجرة خلايا الطبقة الغازية في المختبر بينما تثبط حضانة IL-27 هجرة خلايا الأرومة الغازية وغزوها ، على العموم العلاقة بين هذه السابتوكينات و AQP3 لم تثبت بعد ويجب أن تكون عنوانا لدراسات مستقبلية .

يظهر الدليل أن AQPs يمكن أن تكون لها صلة بهجرة الخلايا الورمية

في الخلايا السرطانية المزروعة تؤدي زيادة التعبير عن AQP3 إلى زيادة التكاثر الخلوي ، هجرة الخلايا وغزوها مايلعب دورا محوريا ومعقدا في ترقى السرطان

تستعمل خلايا الأرومة الغازية لمشيمة الإنسان آلية مشابهة جدال نمو الخلايا السرطانية ، تهاجر ، وتغزو ولكن بطريقة منظمة جدا

في خلايا الأرومة الغازية لمشيمة الإنسان فإن تثبيط التعبير عن مورثة AQP3 او مورثة AQP3 الصامتة ينقص هجرة الأرومة الغازية إضافة لذلك فإن نقص التعبير عن AQP3 ينقص أيضا التمايز البطاني الوعائي **Endovascular differentiation** في الأرومة الغازية ويؤثر على تشكل الشريينات الحلزونية عامل النخر الورمي والإجهاض المتكرر

الاجهاض العفوي المتكرر (RSA) هو اضطراب حملي مثير للمشاكل يتظاهر بفقدان حمل متكرر إنه ينجم عن أسباب متعددة ومعقدة

بين الأسباب الممكنة المعروفة ل RSA فإن تطور الاضطراب المناعي استجابة للمضغة يبدو أنه الأكثر وضوحاً
عدم التوازن بين الرفض المناعي والتحمل المناعي يساهم في فقدان الحمل في حالات ال RSA حيث تكون النسبة الشاذة للسايوتوكينات المرتبطة بخلايا T HELPER (TH)1 (بشكل رئيسي ال TNF-a) والسايوتوكينات المرتبطة بخلايا TH2 هي عوامل خطر قوية ل RSA

TNF-a هي سايوتوكين طليعة التهابية وتكون مثبطات TNF فعالة في معالجة أمراض مناعية ذاتية مثل التهاب الفقار اللاصق والأمراض الالتهابية مثل التهاب الكولون القرصي ، اعتمادا على خصائصها المعدلة للمناعة فإن مثبطات TNF التي استخدمت لمعالجة RSA لإنقاص معدل الرفض المناعي وتحسين نتاج الحمل قد لوحظت في إناث يعانين من RSA وكن معالجات بمثبطات TNF

يبدل من TNF-a نموج الإفراز الالتهابي للمشيمة الإنسانية في الثلث الأول يعتمد التعشيش والتطور اللاحق للمشيمة على الفعل المتأزر المنسق جدا بين الانسجة الجنينية والأمومية ويشمل ذلك SYNERGISTIC متوازنة بشكل دقيق للالتهاب والعوامل المحورة للمناعة

يعرف عامل التنخر الورمي ألفا TNF-a بشكل متزايد كعامل محوري من أجل حمل ناجح رغم أن المستويات الأمومية المرتفعة من TNF-a تترافق مع عدد من الاثار الجانبية للحمول تشمل فرط التوتر الشرياني الحملي والسكري الحملي

تصف هذه الدراسة تأثيرات TNF-a المطبق بشكل خارجي والذي يقلد زيادة المستويات الأمومية من TNF-a على مخطط إفراز العوامل الالتهابية المرافقة في الزغابات المشيمية في الثلث الأول من الحمل لدى الانسان تمت دراسة الانتروكين 6,8 والكيموكين C-CMOTIF) LIGAND 2 (CCL2) (CCL4) والعامل الحاث لمستعمرة الخلايا الحبيبية - البالغة الكبيرة (GM-CSF)granulocyte-macrophage colony-stimulating factor

بوجود TNF-a يزداد افراز GM-CSF, CCL5, IL-10 بينما تتخفف مستويات IL-4 والبالغة CSF مقارنة مع الشاهد . يثبت تحليل ELISA صفوف الأضداد بإظهار ازدياد هام في اصطناع وإطلاق GM-CSF, CCL5 من قبل الغرسات استجابة ل TNF-a أظهرت الكيمياء النسيجية المناعية توضع GM-CSF في المكون الزغابي للأرومة الغازية بينما اكتشف CCL5 في الفيحات الأمومية الملتصقة بترسبات الفيبرين حول الزغابة على السطح الزغابي

تشير النتائج من هذه الدراسة الى أن نموذج الافراز الالتهابي في مشيمة الانسان في الثلث الاول تتحرف باتجاه زيادة مستويات IL10, CCL5, GM-CSF استجابة للمستويات المرتفعة ل TNF-a لدى الأم بينما تبقى IL8 , IL6 غير متأثرة

يمكن أن يمثل هذا الانحراف الية وقائية بواسطة زغابات مشيمة الثلث الأول للحفاظ على وظيفة الأرومة الغاذية واضعاف العملية الالتهابية في المسافة بين الزغابات

يعتبر التعشيش وتطور المشيمة التالي خطوات اجبارية للحمل الانساني الناجح وتعتمد على التأزر المنسق بشكل جيد بين الأنسجة الجنينية والأمومية وعلى التأزر المنسق جيدا للالتهاب والعوامل المحورة للمناعة

افتترضت مفاهيم ونماذج متعددة في محاولة لتفسير كيف يعدل الجهاز المناعي للأم نفسه كي يضمن حملا عيوشا يعتمد أحد النماذج المفترضة على دراسات WEGGMAN وزملائه التي وصفت انحرافا في نموذج السايوتوكينات T (TH1 T (ELPER1) أكثر من النموذج المضاد للالتهاب TH2 (T HELPER 2)

استنادا الى ذلك فان الحمل في ثلثه الاول وفي المرحلة المبكر جدا من ثلثه الثاني يتميز بيئة طبيعية التهابية TH1 كأحد مضاعفات عملية التعشيش وتشكل المشيمة أما الثلث الثاني فإنه يمثل بيئة مضادة للالتهاب TH2 التي تمكن من النمو والتطور السريعين للجنين .

أخيرا يتميز الثلث الثالث للحمل برجعة الالتهاب المؤهبة للمخاض مع الانحراف من النموذج TH1,TH2 نحو المفاهيم الجديدة فإن السايوتوكينات TH1 طليعة الالتهابية proinflammatory مثل TNF-a

والانترفيرون غاما أصبحت معروفة بشكل متزايد كعوامل محورية من أجل حمل ناجح وهكذا اعتمادا على كل مرحلة منفصلة من الحمل فإن تشارك الاشارات والاستجابات المعدلة بين الجهاز المناعي الأمومي والأرومة المشيمية الغاذية يتم تعديلها ديناميكيا من أجل حالة اجمالية متأثرة

من أجل TNF-a فإن التحليل الطولاني للسايوتوكينات الأمومية طليعة الالتهابية تظهر ازديادا هاما في المستويات من الحمل المبكر والمتوسط الى المراحل المتأخرة من الحمل مع ازدياد اضافي في النفاس

عدد من المتغيرات مثل مشعر كتلة الجسم لدى الأم BMI والعمر تناقش بشكل جدلي من حيث التأثير على مستويات TNF-a الامومية أثناء الحمل بينما يترافق ازدياد TNF-a مع عدد من الحالات الحملية غير المرغوبة بما فيها فرط التوتر الشرياني والسكري الحلمي

تمت الاشارة الى ان ارتفاع مستويات TNF-a أثناء الحمل المتعرضة للشدة يؤثر على بيولوجيا الأرومة الغاذية بما فيها

- نشاط الهجرة
- فعالية الدمج الخلوي syncytialization
- والوظيفة الغدية الصماوية
- اضافة الى ذلك فان ارتفاع TNF-a يمكن ان يؤثر على التداخل الجنيني الامومي بواسطة تحريض انحراف في النموذج الافرازي للعوامل المعدلة للمناعة المشتقة من المشيمة التي بدورها تؤثر على فعالية الخلايا المناعية الامومية

في الحقيقة العوامل المشتقة من الأرومة الغاذية يمكن أن تحرض تمايز الوحيدات في الدم المحيطي الى بالعات كبيرة وتحسن تحشيد وتمايز الخلايا T المنظمة regulatory T cells (TREGS) وهكذا من المعروف الان

وظائف المشيمة كعضو معدل للمناعة تنظم الاستجابات المناعية للخلايا موجودة في كل من موضع التعشيش وبشكل جهازي

بين الأنماط المختلفة للأرومات الغذائية فإن الأرومة الغذائية المخلوية عالية التمايز هي جزء متاكل من الحاجز المشيمي يغطي كامل الأشجار الزغابية المشيمية وبالتالي يتعرض بشكل مباشر للدم الأمومي ، التماس المباشر مع الدم الأمومي يمكن الأرومة الغذائية المخلوية من الاستجابة للحالات الأمومية بواسطة إطلاق العوامل الالتهابية والمعدلة للمناعة الى الدوران الأمومي

وهكذا فإن المنبهات الجهازية طلعة الالتهابية مثل ارتفاع TNF-a الأمومي يمكن بدوره أن يحرض تحررا شاذا للسايتوكينات و الكيموكينات chemokines بواسطة الأرومة الغذائية المخلوية مما يمكن أن يحسن هذه الحلقة

من التلقيح المباشر - التلقيح الراجع feedforward-feedback loop

مقابل المعلومات من الثلث الأول فإن المعلومات من غرسات المشيمة في تمام الحمل وزرع الأرومة الغذائية المخلوية تظهر زيادة إفراز IL-6 و IL-8 استجابة للحاث الالتهابي LPS وبالتالي فإن استجابة IL-8 و IL-6 المشيمية يمكن أن يتم تنظيمها بشكل مختلف اعتمادا على العمر الحمل والحث الالتهابي ، هذا التركيز يمكن حتى أن ينطبق على أنماط فرعية مختلفة من الأرومة الغذائية لان الاستجابة الالتهابية التفريقية Ips ظهرت للخطوط الخلية - jeg 3 و BEWO للأرومة الغذائية

بشكل مختصر نستنتج أن نموذج الإفراز الالتهابي لمشيمة الثلث الاول للحمل لدى الانسان تتزاح باتجاه مستويات IL-10 و CCL5 و GM-CSF استجابة لزيادة مستويات TNF-A لدى الأم بينما لايتأثر IL-8 و IL-6 يمثل هذا الانزياح آلية وقائية بواسطة الزغابات المشيمية للحفاظ على وظيفة الأرومة الغذائية وتنشيط العمليات الالتهابية في الحيز بين الزغابات

TNFA

أدواره البيولوجية :

1-التكاثر الخلوي

2-استتباب الجهاز المناعي

3-الموت الخلوي المبرمج

4-استقلاب الشحوم

5-تخثر الدم

حيث أنه يحرض على حدوث استقلاب شحوم الدم والمقاومة للانسولين وكلا الاضطرابين يعتبران من عوامل الخطورة في تشكل العصيدة الوعائية ، ويتدخل في وظائف الخلايا المبطنة للأوعية الدموية

- له دور في أمراض المناعة الذاتية والأمراض ذات الالية المناعية مثل التهاب المفاصل الروماتيزمي والتهاب الفقار المقط وداء الأمعاء الالتهابي والتهاب الغدد العرقية ال----والربو المعند

لذلك فقد تستعمل مثبطات عامل التخثر الورمي في علاج هكذا أمراض

- دور عامل التخثر الورمي في الأورام :

يؤدي حقن عامل التخثر الورمي للحيوانات المصابة بالأورام إلى حدوث تنخر لخلايا الورم ويمكن أن يثبط تشكل الأوعية الدموية بإنقاصه للتدفق الدموي في منطقة الورم .

- في حال السمنة :

1- ينخفض ال ADIPONECTINE

2- يرتفع مستوى TNFA

3- يرتفع مستوى الأنترلوكين IL6

4- يرتفع مستوى ال PAI-1 و PAI-6

وهذا بسبب زيادة في المقاومة للأنسولين والتي بدورها يسبب زيادة في الأندروجين

- ملاحظة هامة :

PAI-1 : plasminogen a ctivator in n: bitor type 1

PAIi-6: plasminogen a ctivator in n: bitor type6

CYTOKINES : السيتوكينات

وهي جميعها عبارة عن بروتينات ذات وزن جزئي منخفض تفرز منى قبل الخلايا المناعية المتأصلة والتلاؤمية ولاسيما الخلايا التائية المساعدة TH والخلايا البالعة M لتتوسط الاشارة والتواصل ما بين الخلايا

- تصنف إلى أربع عائلات

1- عائلة عوامل تنخر الورم Tamor Necrosis Factor

2- عائلة الجاذبات الكيميائية (الكيموكينات) Chemokines Family

3- عائلة الأنتروفيرونات Inter ferons Family

4- عائلة السيتوكينات المخضرة للخلايا المنشئة للدم Hematopietin Family

يرافق الإستجابة الخلوية لأغلب السيتوكينات مايلي :

1- تفعيل الخلية Activation

2- تكاثر الخلية Proliferation

3- تمايز الخلية Differentiation

4- إعطاء الخلية القدرة للقيام بوظائف معينة Effector Action

5- موت الخلية Death of the cell

حيث أن الكيمومينات : عبارة عن جاذبات كيميائية خلوية تقوم بإثارة تغيرات في إلفة الأنتفرينات

ال TNF : يستطيع إثارة الموت الخلوي المبرمج بتفعيل أنزيمات خلوية

الاليات العامة لتأثير السيتوكينات :

1- التأثير الذاتي Autocrine A ction

2- التأثير نظير الصماوي (المحيطي) Paracrine Action

3- التأثير الصماوي (الداخلي) Endocrine Action

أنواع السيتوكينات :

1- سيتوكينات تعزز في الحديثة الالتهابية IL-1 , IL-6 , TNF مع العديد من الكيموكينات

2- سيتوكينات موقفة للحديثة الالتهابية IL-10

3- سيتوكينات مثبطة للتضاعف الفيروسي INF-a , B

4- سيتوكينات مفعلة للبالغات INF- γ

5- سيتوكينات مفعلة للخلية البائية 4,5,6 -IL

6- سيتوكينات مفعلة للخلية التائية INF- γ مع IL-3,4,13

IFN (الانترومرون)

- ال INF هو سايتوكين مفرد في التعبير عن الخلايا الشحمية في الفئران البدنية ، وهذا الفرط في التعبير ربما يلعب دور في المقاومة للأنسولين حيث إن إعطاء مثبطات ال TNF حسن من حساسية للأنسولين عند الفئران البدنية

Cette cytokine etait surexprimee par less adipocytes de souris obeses . cette surexpression joue probablement un red doss lu resistance a l in suline , puisque Imje ction d anticorps qni neutralisent le TNF –a ameliore la sensibilite a l msuline de rats obeses

البدانة والمقاومة لأنسولين :

Obesite et resistance a insuline cette resistanse a lmsuline associee a des perturbation du fon ctionnement pancreatique et responsable du declenchement du cliabete de type 2 et des pattoloies micro

Et macro vascutcires ass ciees plusieurs mdecules circulantes tells que le glucose , l n suline et les acides

Gros libres , sont prdads ement enpaitie responsables du maintien et de laccntuation du diabete des patients obeses

إن المقاومة للأنسولين تترافق مع اضطراب وظيفي غدي مسؤول عن السكري نمط2 وتترافق أيضا مع إمراضية على مستوى الأوعية الصغيرة والأوعية الكبيرة

إن تواجد بعض العناصر الحائلة في الدوران مثل السكر والحموض الدسمة الحرة والأنسولين يجعلها في جانب من الجوانب مسؤولة عن ظهور وتفاقم الداء السكري عند مرضى البدانة

في حال البدانة ينخفض ال Adiponection

مع ارتفاع عوامل الالتهاب IL-1, IL-6, PAI-1 , TNF-a وهذا يسبب زيادة المقاومة للأنسولين

- هناك تنالسا عكسي بين انخفاض ال GHRELIN والمقاومة للأنسولين

حيث أن ال GHRELIN يفرز بشكل أساسي من المعدة ويقوم بتحريض السمنة ويرتفع أثناء الصيام

إن السمنة مسؤولة عن الوسط داخل الرحمي الغير ملائم لزرع الجنين عن طريق قابلية بطانة الرحم للتعشيش

يتفق معظم الباحثين على بعض الخطوات الرئيسية التي يتحكم فيها عامل نخر الورم والتي تستجيب لتثبيط مسار إشارات الأنسولين

LA plus part des chercheurs saccorolent sur certainness des etapes cles cantrdees par le TNFA qui sont responsable de l mhibition de la voie de signa lisation de l msuline

- حيث أن ال TNFA يمكن أن يكون المسؤول عن نقص فعالية مستقبلات اليتروزين كيناز وهذا النقص في فعالية هكذا مستقبلات يكون مسؤول عن زيادة المقاومة للأنسولين

مثبطات ال TNF

تمنع بشكل تنافسي ارتباط ال TNF لمستقبلاته السطحية ، كما تقوم بتنشيط النشاط البيولوجي لهذا العامل وبالتالي ماينجم عنه من انخفاض التهاب للبشرة وتطبيع الخلايا الكيراتينية في لويحات الصدفية

INHIBITEUR DU TNF

Les anti-tnf ainhibent de facon competitive la liaison de tnfa ses recepteurs de surface inhibant ainsi activite biologigse du tnfa-ce qui conduit a une diminution de inffammation de epiderme et aune normalisatine de la differenciacion des reratinocy tes des des plaquuse de proriasis

إنه يعزز تجميد الخلايا للمفاوية والخلايا العصبية وكذلك له دور في الكشف عن المستضدات وعلى مستوى الأنسجة يشارك في إعادة تشكيل هذه الأنسجة وإصلاحها

ROLES DU TNF دورعامل النخر الورمي

D intervient ar niveau cellulaire ou if intervient a niveau cellulaire ou if favoris le recrutement de lgmphocytes et detection des an tigenes et an niveau tissulaire ou if participe au remodelage et ala reparation des tissus

ETANERCEPT

مثبطات ال TNF لا يبدو أنها أجسام مضادة أحادية

Etuninhibiteur du TNF alpha it ne sagitpas d use puoteine de fusion de type immunoadhesine associant la fva ction p75 du recepteus soluble du TNF alpha

Avec un fragment FC dune IgG1

بروتين اندماج من نوع الأديزين المناعي مشارك مع تكسر لل P 75 لمستقبلات ال TNF الذوابة مع تشطي ال FC للغلوبين المناعي IgG1

التأثيرات الجانبية :

- 1- تحسس للدواء يصل حتى الصدمة
- 2- السل
- 3- انتان دم
- 4- اضطرابات دموية تتراوح بين نقص الصفيحات أو نقص الكريات البيضاء أو نقص للكريات الحمراء بشكل فرادى او مجتمعة

EN BRE 1 التأثيرات الجانبية لل

Son utilizacion peut entraines des effets indesirables grares notamment certaines infections graves (tuberculose, septicemia) de reactions alle vgiques graves (chocanaphylactioqne) des anomalion sanguines (baisse importante de nombue de globules rouges de globules blanc lou des plaguettes sanquiennes)

حقن ال (ENBRE1) ETANERCEPT

La solution est mject ee par voie sous-cutanee dans la cuisse ou dans labdomen

هو دواء مضاد للالتهاب

Ilest utilize pour le tnaitement des maladies suivantes:

Polyarthn te thamatoide moderee aggrave (une maladie du system)

يستخدم في علاج التهاب المفاصل المتعدد الرئائي المناعي المتوسط بالشدة والشديد

Immunitaire phovogaut un in flammation des art iculation s

Cles adutte (age de 18anlou plus)

حيث أن :

أمراض الجهاز المناعي تسبب التهاب المفاصل في الأعمار ما بين 18 سنة وما فوق

إفضل مضادات الالفا TNF

Lmfliximab:

Aforteriori en monoth erapie

(I immunogenicite diminue lors d association avec un traitement immunosuppresseur comme le methotrexate)

العلاج الأحادي يكون أكثر قوة حيث أن المناعة تتخفض عند دمجها مع العلاجات المثبطة للمناعة مثل الميتوتريكسات - وبالتالي وتلخيصا لما سبق والذي يخص العلاقة بين عامل النخر الورمي الفا وفشل التعشيش نذكر مايلي :
أبرزت الدراسات الحديثة الدور المحتمل لعامل نخر الورم الفا في فشل التعشيش وقد لوحظت مستويات مرتفعة من TNF-ALPHA في بطانة الرحم للنساء اللواتي يعانين من فشل التعشيش مما يشير الى تورطه في هذه العملية ، حيث أن ال TNF-ALPHA يمكن أن يعطل التوازن الدقيق لعوامل التعشيش مما يضعف الارتباط الناجح للجنين بجدار الرحم

إحدى الآليات التي يمكن من خلالها أن يساهم ال TNF-ALPHA في فشل التعشيش هي التدخل في التعبير عن جزيئات الالتصاق في بطانة الرحم حيث أن جزيئات الالتصاق هذه تلعب دورا حاسما في تسهيل ارتباط الجنين بجدار الرحم حيث يمكن لعامل نخر الورم الفا أن يقلل من تنظيم التعبير عن هذه الجزيئات مما يجعل من الصعب على الجنين إقامة اتصال قوي مع البطانة الرحمية

علاوة على ذلك يمكن أن يؤثر TNF-ALPHA على الاستجابة المناعية في الرحم حيث أن أثناء التعشيش يخضع الجهاز المناعي لتحول دقيق لخلق بيئة مثالية لتطور الجنين مع الاستمرار في الحماية من التهديدات المحتملة ال TNF-ALPHA يمكن ان يعطل هذه التوازن عن طريق تحرير الالتهاب وتنشيط الخلايا المناعية مما قد يؤدي الى رفض الجنين

وبتالي فإن قياس مستويات ال TNF-ALPHA في بطانة الرحم أو الدم المحيطي ضرورية لتحديد الأفراد المعرضين لخطر التعشيش حيث يمكن من خلال هذا وضع خطط للعلاج وبالتالي تحسين النتائج يبدو أن استهداف TNF-ALPHA في علاج فشل التعشيش واعداد

أظهرت مثبطات TNF-ALPHA إمكانية تحسين نتائج الحمل لدى المرضى اللذين يعانون من فشل التعشيش المتكرر حيث أن هذه الأدوية تقلل من مستويات TNF-ALPHA أو منع أثاره السلبية وبالتالي استعادة التوازن الضروري لنجاح عملية التعشيش حيث أن هذه الأدوية بمنعها لعمل ال TNF-ALPHA تعمل على الحد من الالتهاب وعلى استعادة توازن عوامل التعشيش ، وبالرغم من هذه المعالجات ونتائجها الإيجابية فهناك حاجة الى المزيد من البحث والتحري لتحديد الجرعة المثلى والتوقيت ومدة العلاج

يجب دائما الأخذ بالحسبان الآثار الجانبية المحتملة والآثار طويلة المدى على نتائج الخصوبة والحمل

Reference

- 1-Smith j , JonesM ,SmithD .The roleof tumor necrosis facto-alpha in embryo implantation. front immunol . 2019 : 10:1508.doi:10.3389/fimmu.2019.01508
- 2-Wang w, Wang Y , ZhangY, et al . The role of Tumore necrosis Factor- alpha in the regulation of Treg /Th17 balance in patients with unexplained early recurrent miscarriage. Cell physiol Biochem . 2017 : 43(2):601-609.doi:10.1159/000480419