میکروکایمریسم؛ مهاجرت دوسویه سلول‌ها بین مادر و جنین

دکتر سولماز منیری جواد حصاری[1*]، محدثه کوهی چاپان[2]

۱. استادیار گروه زیست‌شناسی سلولی و مولکولی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، تبریز، ایران.
۲. کارشناس ارشد زیست‌شناسی سلولی و مولکولی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، تبریز، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۶/۰۸ **تاریخ پذیرش:** ۱۴۰۱/۰۹/۰۵

خلاصه

مقدمه: گذر دوطرفه سلول‌ها بین جنین و مادر، احتمالاً در تمام بارداری‌ها رخ داده و در توسعه سیستم ایمنی جنینی، ترمیم بافتی در بیماری‌های خودایمنی، سرطان و مراقبت ایمنی در مادر نقش دارد. شواهد پیش‌رونده نشان می‌دهد که سلول‌های جنینی می‌توانند بعد از زایمان پایدار بمانند و به میکروکایمریسم منجر شوند. با وجود شواهد کافی مبنی بر گذر دوطرفه سلول‌ها، بخش قابل توجهی از میکروکایمریسم جنینی مبهم باقی مانده است. مطالعه مروری حاضر با هدف بررسی آخرین یافته‌ها در ارتباط با میکروکایمریسم جنینی و نقش‌های شناخته شده یا احتمالی این پدیده در بدن مادر و جنین انجام شد.

روش‌کار: در این مطالعه مروری جهت یافتن مقالات مرتبط، پایگاهای PubMed، Science Direct، Scopus و Google Scholar با استفاده از کلمات کلیدی میکروکایمریسم، گذر سلولی بین جنین و مادر (MFCT) و جنین نیمه‌آلوژنیک در بازه زمانی ۱۹۹۱ تا ۲۰۲۱ جستجو شده و مقالات مجلات چارک اول و مقالات دارای اطلاعات مستند در اولویت قرار گرفتند.

یافته‌ها: در طول بارداری موفق انسان، احتمالاً با سرکوب سیستم ایمنی جفتی، جنین نیمه‌آلوژنیک از حمله سیستم ایمنی مادر در امان می‌ماند و به ایجاد میکروکایمریسم کمک می‌کند. سلول‌های جنینی عمدتاً در مغز استخوان مادر پایدار می‌شوند و دارای توانایی تمایز به سلول‌های بالغ ویژه بافتی در اندام‌های آسیب‌دیده مادر هستند.

نتیجه‌گیری: سلول‌های میکروکایمریک در برخی پاسخ‌های ایمنی و بیماری‌های مرتبط با سیستم ایمنی نقش قابل توجهی دارند. همچنین، توانایی سلول‌های جنینی برای عبور از سد جفتی و سد خونی- مغزی، مهاجرت به بافت‌های گوناگون و تمایز به چندین نوع سلول مختلف، باعث پیش‌برد استراتژی‌هایی برای پیوند داخل وریدی سلول‌های بنیادی یا اجدادی به‌منظور ترمیم با روش سلول‌درمانی شده است. از سویی، حضور سلول‌های جنینی در خون مادر می‌تواند ابزاری غیرتهاجمی برای دسترسی به DNA جنینی، به‌منظور تشخیص پیش از تولد فراهم نماید.

کلمات کلیدی: جنین نیمه‌آلوژنیک، گذر سلولی بین جنین و مادر (MFCT)، میکروکایمریسم

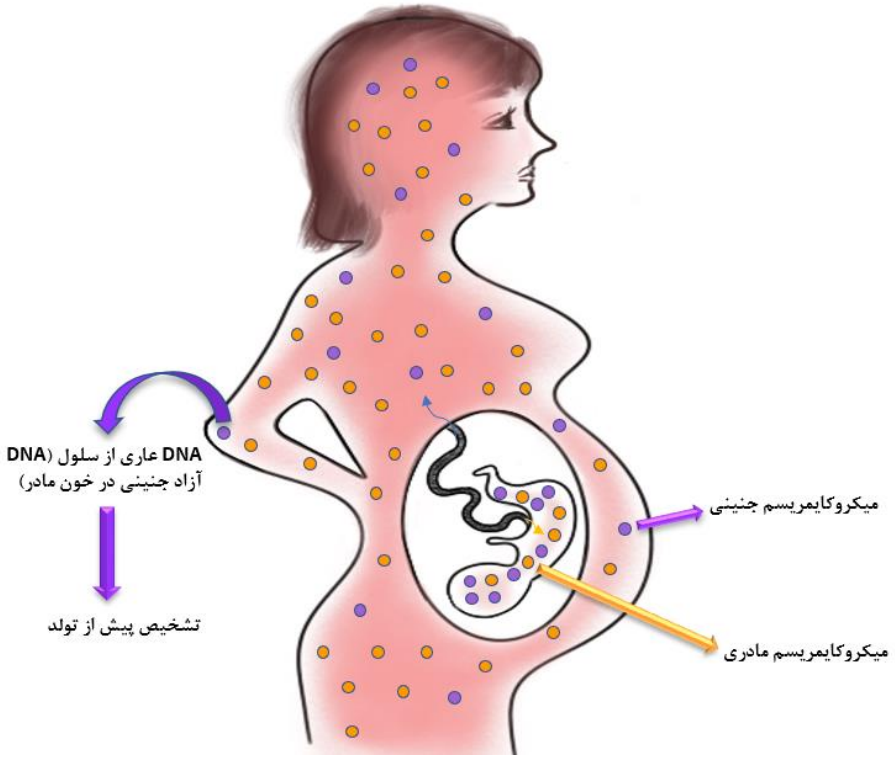
* **نویسنده مسئول مکاتبات:** دکتر سولماز منیری جواد حصاری؛ دانشکده علوم پایه، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، تبریز، ایران. **تلفن:** ۰۴۱-۳۱۴۵۲۰۶۱؛
پست الکترونیک: s.moniri@azaruniv.edu

مقدمه

میکروکایمریسم؛ مهاجرت سلولی از جنین به مادر

مهاجرت سلول از جنین به مادر، در طول بارداری، احتمالاً در تمام حامگی‌ها اتفاق می‌افتد (۱). شواهد در حال افزایشی حاکی از آن است که سلول‌های جنینی در بسیاری از زنان بچه‌زا می‌توانند برای ده‌ها سال بعد از بارداری و حتی مادام‌العمر پایدار بمانند (۵-۱). کایمرا، اصطلاح معمول برای موجودات مختلط است که دارای دو یا تعداد بیشتری جمعیت سلولی متمایز از نظر ژنتیکی می‌باشند (۴)، جانور اسطوره‌ای که بدن شبیه شیر، سر شبیه بز و دم شبیه مار دارد (۶). میکروکایمریسم به حضور جمعیت کوچکی از سلول‌ها که از فرد دیگری نشأت گرفته، گفته می‌شود که از نظر ژنتیکی از سلول‌های فرد میزبان متمایزند و معمولاً از طریق تزریق خون یا پیوند اتفاق می‌افتد (۱، ۳، ۷)؛ به‌عبارت دیگر حضور سطح پایینی از جمعیت سلولی آلوژنیک در میزبان، میکروکایمریسم نامیده می‌شود که می‌تواند بین جنین و مادر نیز رخ دهد (۴، ۸). تبادلات دوطرفه سلولی بین جنین و مادر در طول بارداری، MFCT[1] نامیده می‌شود (۱، ۳).

بارداری به‌عنوان منبع دیگر سلول‌های کایمریک، به‌طور خیلی معمول و طبیعی باعث ایجاد کایمریسم می‌شود. بنابراین، همه ما میکروکایمر به‌دنیا آمده‌ایم. با وجود اینکه سؤالات پاسخ داده نشده زیادی وجود دارد، ولی تصور می‌شود کایمریسم نقش مهمی در سلامتی انسان داشته باشد (۹). میکروکایمریسم در دوقلوهای دوزیگوتی با عروق جفت متصل به هم، بعد از انتقال خون، پیوند سلول‌های بنیادی یا پیوند عضو افزایش می‌یابد (۴). به حضور سلول‌های جنینی در بافت و گردش خون مادر، میکروکایمریسم جنینی (FMc)[2] و به حضور سلول‌های مادری در گردش خون جنین، میکروکایمریسم مادری (MMc)[3] گفته می‌شود (۱، ۳، ۸، ۱۰).



شکل ۱- میکروکایمریسم؛ گذر دوطرفه سلول‌ها بین جنین و مادر و ماندگار شدن سلول‌های میکروکایمریک در بدن جنین و مادر

[1] Maternal fetal cellular trafficking
[2] Fetal Microchimerism
[3] Maternal MicroChimerism

میکروکایمریسم جنینی برای اولین بار توسط جورج اسچمورل در سال ۱۸۹۳ گزارش شد. ایشان سلول‌های تروفوبلاست جفتی را به‌عنوان اولین سلول مشتق از زیگوت که از جنین به مادر مهاجرت کرده بود، در سیستم عروقی ریه مادری که در اثر ابتلاء به تشنج بارداری[1] فوت کرده بود، شناسایی نمود. بنابراین، تروفوبلاست‌ها که لایه خارجی جفت را تشکیل می‌دهند، به‌عنوان اولین سلول‌های جنینی بودند که در سیستم گردش خون مادری شناسایی شدند (۱، ۳). پس از آن، انواع گوناگون سایر سلول‌های جنینی و مشتق از خون جنینی شامل لکوسیت‌ها، لنفوسیت‌ها، اریتروسیت‌ها، سلول‌های قرمز هسته‌دار خون، سلول‌های اجدادی خون‌ساز و مزانشیمی در گردش خون مادر یافت شدند (۱، ۱۰). میکروکایمریسم مادری برای اولین بار در سال ۱۹۶۳ زمانی‌که لکوسیت و پلاکت‌های مادری در خون بندناف شناسایی شدند، توصیف گردید (۳، ۱۱). میکروکایمریسم جنینی در ۵۱٪ موارد و میکروکایمریسم مادری در ۴۲٪ موارد گزارش شده است (۳).

میکروکایمریسم جنینی، یک پدیده جانبی[2] در بارداری است و می‌تواند به‌عنوان مکانیسمی به‌کار رود که جنین به‌منظور افزایش شانس زنده ماندن خود، توانایی سازگاری[3] مادر را تضمین می‌نماید (۱).

سلول‌های جنینی میکروکایمریک نه‌تنها در خون محیطی، بلکه در بافت‌ها و ارگان‌های متنوع مادر شامل مغز استخوان، پوست، کلیه، قلب و کبد یافت می‌شوند (۱، ۳، ۱۲). در موش، سلول‌های جنینی در مغز هم یافت شده‌اند. هم‌چنین، حضور سلول‌های جنینی در محل بافت هدف آسیب دیده مادر نیز گزارش شده است. میکروکایمریسم بارداری ممکن است پیامدهای مهمی در وضعیت ایمنی زنان، اعم از خودایمنی و مقاومت به پیوند داشته باشد (۱).

نقش بیولوژیکی گذر دوطرفه سلول‌ها در طول بارداری شناخته نشده است (۱، ۳). اگرچه، در توسعه سیستم ایمنی جنینی، ترمیم بافتی در بیماری‌های خودایمنی، سرطان و مراقبت ایمنی در مادر دخیل است (۱، ۳، ۱۳). تبادلات دوطرفه سلول‌های جنینی، هم‌چنین در دوقلوهای تک‌جفتی در رحم مادر نیز اتفاق می‌افتد (۱).

با وجود شواهد کافی مبنی بر گذر دوطرفه سلول‌ها در طول بارداری، بخش قابل توجهی از میکروکایمریسم جنینی مبهم باقی‌مانده است (۱). درک بیشتر در رابطه با بیولوژی سلول‌های جنینی میکروکایمریک، توانایی سلول‌های جنینی برای عبور از سد جفتی و سد خونی-مغزی، مهاجرت به بافت‌های گوناگون و تمایز به چندین نوع سلول مختلف، ممکن است باعث پیش‌برد استراتژی‌هایی برای پیوند داخل وریدی سلول‌های بنیادی یا اجدادی به‌منظور ترمیم با روش سلول‌درمانی شود (۱).

درحالی‌که در تمام بارداری‌های نرمال، همه انواع سلول‌های جنینی از جمله سلول‌های بنیادی به تعداد اندک از طریق جفت عبور و وارد بدن مادر می‌شوند (۱، ۱۱)، ولی مهاجرت سلول‌های ترفوبلاستی از جنین به مادر در همه بارداری‌ها رخ نمی‌دهد. در موش‌ها، انتقال سلول‌های جنینی به خون مادر در تمام بارداری‌ها رخ می‌دهد (۱) و عموماً برای اولین بار در هفته دوم بارداری، سلول‌های جنینی در مادر ظاهر می‌شوند (۱، ۵).

آپوپتوز سینسیتیوتروفوبلاست در پرزهای کوریونی باعث آزاد شدن اجزای سلولی در گردش خون مادر می‌شود. این اجسام آپوپتوتیک شامل مواد ژنتیکی جفت می‌باشد که از نمونه خون مادر جدا شده و در اکثر مواقع منعکس کننده ژنوتیپ جنین بوده و DNA آزاد سلول نامیده می‌شود. تجزیه و تحلیل این DNA، اطلاعات مهمی در مورد سلامت جنین و جفت ارائه می‌دهد (۱۴).

فراوانی DNA مرتبط با سلول جنینی و DNA آزاد سلول در خون مادر، با افزایش سن بارداری در انسان افزایش می‌یابد (۲، ۵). ظاهراً، DNA جنینی بلافاصله بعد از زایمان سریعاً پاک‌سازی می‌شود، اما شواهد در حال افزایشی حاکی از آن است که سلول‌های جنینی می‌توانند بعد از زایمان پایدار بمانند. این حقیقت، در ابتدا از طریق انجام آزمایشات بر روی سلول‌های تک‌هسته‌ای محیطی ۸ زن غیربارادار با سابقه داشتن فرزند پسر، پیشنهاد گردید. DNA نر در ۶ مورد از ۸

[1] Eclampsia
[2] Epiphenomenon
[3] Fitness

مورد سلول‌های اجدادی میلوئید و لنفوئید $CD38^+$ و $CD34^+$ در زنان یافت شد. این مسأله حتی در مورد زنانی که ۲۷ سال پیش دارای فرزند پسر شده بودند نیز صادق بود، اما به‌طور جالب توجه، سلول‌های دارای DNA نر در زنانی که فرزند پسرشان زیر یک سال سن داشتند، تشخیص داده نشد، زیرا سلول‌های جنینی برای جمعیت‌سازی دوباره[1] و ایجاد لاین سلولی در گردش خون محیطی، نیاز به زمان دارند (۶). از این رو، سلول‌های جنینی قادر هستند در بافت‌های مادری در طول بارداری و بعد از آن، جمعیت‌سازی انجام دهند و به‌عنوان سلول‌های میکروکایمریک برای ده‌ها سال در مغز استخوان و دیگر ارگان‌ها پایدار بمانند (۱۰، ۱۱).

با استفاده از مطالعات میکروسکوپی و آنالیز فلوسایتومتری، حضور سلول‌های جنینی در خون مادر اثبات شده است. هم‌چنین، با ابداع روش‌های بیولوژی ملکولی مانند واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR)[2]، تشخیص سلول‌های جنینی در بافت‌های مادری به‌شدت تسهیل شد. لو و همکاران (۱۹۸۹)، برای اولین بار توالی ویژه کروموزوم Y جنین نر را در نمونه خون مادر باردار با روش PCR نشان دادند. سپس این یافته‌ها توسط مطالعات دیگر تأیید شد (۱۰، ۱۵).

روش‌کار

در این مطالعه مروری جهت یافتن مقالات مرتبط، پایگاه‌های PubMed، Science Direct، Scopus و Google Scholar با استفاده از کلمات کلیدی میکروکایمریسم، گذر سلولی بین جنین و مادر (MFCT) و جنین نیمه‌آلوژنیک در بازه زمانی ۱۹۹۱ تا ۲۰۲۱ جستجو شد. مقالات حاصل از جستجو در چند گروه دسته‌بندی شد. مقالات چاپ شده در مجلات چارک اول و مجلات دارای اعتبار بالا که دارای اطلاعات مستند و کافی بودند، در اولویت قرار گرفتند.

یافته‌ها

آناتومی جفت

درک میکروکایمریسم جنینی نیاز به دانش کافی درباره تشکیل جفت و ارتباط بین سلول‌های جفتی و خون مادر دارد. جفت از پرزهای کوریونی و سلول‌های تروفوبلاست طی دو فرآیند اصلی لانه‌گزینی (اتصال بلاستوسیت به دیواره رحم) و تشکیل پرزهای کوریونی (توسعه رگ‌های خونی جنینی و اتصال آنها به دیواره رحم) تشکیل می‌شود (۱۶). غشاء جفتی از اندوتلیوم رگ‌دار جنینی، بافت رابط، تروفوبلاست و سینسیتیوم تشکیل شده است (۳). بارداری زنان به تشکیل جفت هموکوریال وابسته است که شامل لانه‌گزینی بلاستوسیت و تهاجم سلول‌های تروفوبلاست جنینی به رگ‌های خونی رحم مادر می‌باشد و تماس مستقیم خون مادر با پرزهای جفتی را از طریق تماس مستقیم خون مادر با لایه تروفوبلاست جفت ممکن می‌سازد (۳).

تشکیل جفت هموکوریال، هموستازی سریع و مطمئن را هم برای مادر و هم برای نوزادان جهت ضمانت حیاتشان فراهم می‌سازد (۳). میکروکایمریسم جنینی در چندین گونه دارای جفت هموکوریال مانند انسان، موش خانگی، موش صحرایی و میمون‌های رسوس اثبات شده است، درحالی‌که در چهارپایان اهلی دارای جفت اپیتلیوکوریال تشخیص داده نشده است (۱۲).

اگرچه جفت یک مانع فیزیکی بین مادر و جنین است، اما یک مانع غیرقابل نفوذ نمی‌باشد؛ به‌عبارت دیگر، جفت یک غشای نیمه‌تراوا است و اکسیژن و مواد مغذی از خون مادر به جنین و دفع مواد زائد از خون جنین به مادر منتقل می‌شود. به‌علاوه، توکسین‌های شیمیایی مختلف کمتر از یک کیلو دالتون نیز قادر به عبور از جفت هستند (۱۴).

خون مادر و جنین در کانال‌هایی درون ناحیه جفتی که توسط روکشی از سلول‌های مشتق از زیگوت پوشیده شده است، گردش می‌یابد که در موش‌ها هزارتو و در انسان جفت جنینی نامیده می‌شود. در انسان، کانال‌هایی که از طریق آن خون جنینی جریان می‌یابد، پرزهای کوریونی و شاخه‌های با انشعابات و زیرانشعابات بی‌شمار را تشکیل می‌دهند. بنابراین، در انسان خون مادری در

[1] Repopulation
[2] Polymerase Chain Reaction

فضایی نسبتاً باز گردش می‌یابد. در مقابل، در موش، خون مادری از طریق شبکه‌ای از حفره‌ها یا گودال‌های به هم پیوسته هزارتو جریان می‌یابد. یک لایه از سلول‌های تروفوبلاست، سطح رابطی بین خون مادر و بافت جنینی تشکیل می‌دهد. این سلول‌ها هم‌چنین سد جفتی بین گردش خون مادر و جنین را تشکیل می‌دهند (۱).

در تلاش برای یافتن چگونگی عبور سلول‌های جنینی از سد جفتی و سد خونی- مغزی و چگونگی پایداری و پخش سلول‌های جنینی در بدن مادر، تحقیقات در حال انجام است (۱، ۵). اما، در نحوه عبور سلول‌های جنینی از سد جفتی و ورود آنها به گردش خون مادری، توضیحات احتمالی شامل کنار زدن[1] تروفوبلاست‌ها، پارگی میکروتروماتیک کانال‌های خونی جفتی یا انواع سلولی ویژه که قادر به اتصال به تروفوبلاست دیواره کانال‌های خونی جنینی هستند، و مهاجرت از طریق سد جفتی که توسط تروفوبلاست‌ها ایجاد شده، تاکنون مطرح شده است (۱).

نقش سلول‌های میکروکایمریک جنینی در ترمیم بافت‌های آسیب‌دیده مادر

سلول‌های جنینی عمدتاً در مغز استخوان مادر پایدار می‌شوند و دارای توانایی تمایز به سلول‌های بالغ ویژه بافتی در اندام‌های آسیب‌دیده مادر هستند (۵). مطالعات موازی در زمینه بارداری انسان و حیوانات نقش سلول‌های میکروکایمریک جنینی را در پاسخ به بافت آسیب‌دیده نشان داد. اما، اینکه آیا سلول‌های میکروکایمریک جنینی در مادر یک یافته تصادفی است یا پاتوژنیک طبیعی، و یا به‌عنوان سلول‌های بنیادی جبرانی عمل می‌کنند، هنوز مشخص نیست. محرک‌های بیولوژیکی و محیطی که سلول‌های میکروکایمریک جنینی را محدود می‌کنند، هنوز مبهم باقی مانده است (۱۰).

ارتباط بین میکروکایمریسم جنینی و سرطان

شواهد جدیدی حاکی از وجود ارتباط دوگانه بین میکروکایمریسم جنینی و سرطان می‌باشد. زنان باردار با میکروکایمریسم جنینی به‌طور چشم‌گیری کمتر از زنان بدون میکروکایمریسم جنینی مستعد ابتلاء به سرطان هستند. هم‌چنین میزان بقاء و پاسخ به درمان سرطان در زنان با میکروکایمریسم جنینی بهتر است. کاهش خطر ابتلاء به سرطان پستان در حضور سلول‌های میکروکایمریک جنینی در زنان پیشنهاد کرد که این سلول‌ها می‌توانند عملکردهای نظارت ایمنی یا سرکوب کننده تومور داشته باشند. ارتباط معکوس بین میکروکایمریسم جنینی و سرطان محدود به سرطان پستان نیست و مطالعات نشان داده‌اند که بارداری، زایمان، شیردهی و ترکیبی از آنها، نقش محافظتی در برابر سایر سرطان‌ها از جمله سرطان‌های مثانه، تخمدان، مغز، پانکراس، کلورکتال، لنفوم و سرطان خون ایجاد می‌کنند (۸، ۱۷). با این وجود، نقشی که میکروکایمریسم جنینی ممکن است در توسعه سرطان در زنان داشته باشد، اخیراً مورد توجه قرار گرفته و پیشنهاد شده است که با توجه به پتانسیل سلول‌های میکروکایمریک جنینی به‌عنوان سلول‌های بنیادی جهت تمایز به سلول‌های با دودمان‌های چندگانه و حضور پایدار آنها در زنان سال‌ها پس از زایمان، این سلول‌ها ممکن است در اثر تغییرات ژنتیکی یا تغییر در ریز محیط خود، مانند سلول‌های بنیادی سرطانی عمل کنند و باعث ایجاد سرطان شوند (۱۷).

نقش سلول‌های میکروکایمریک جنینی در تقویت سیستم ایمنی مادر یا اثر سوء بر آن

جنین نیمه‌آلوژنیک[2] است، یعنی نیمی از آنتی‌ژن‌هایش را از مادر و نیمی از آنتی‌ژن‌هایش را از پدر به ارث می‌برد. همان‌طور که می‌دانیم، پیوند عضو ناسازگار، بدون سرکوب سیستم ایمنی، به آسانی رد می‌شود. ولی به‌طور معمول، در طول بارداری موفق انسان، جنین نیمه‌آلوژنیک از حمله سیستم ایمنی مادر در امان می‌ماند (۶، ۱۸). احتمالاً سرکوب سیستم ایمنی جفتی که برای حفظ جنین آلوژنیک ضروری است، به ایجاد میکروکایمریسم کمک می‌کند. این سرکوب سیستم ایمنی ممکن است چندین ماه بعد از فارغ شدن از

[1] Deportation

[2] Semi allogeneic

بارداری باقی بماند و باعث پایداری سلول‌های جنینی در مادر شود. بنابراین، همه مادران کایمر هستند (۴).

چندین عامل بالقوه برای القای پاسخ‌های ایمنی ضدجنین[1] مطرح هستند؛ مداوار و همکار (۱۹۷۸)، دغدغه و نگرانی‌هایی در رابطه با پاسخ ایمنی مادر علیه آلوآنتی‌ژن‌های پدری داشتند. هم‌چنین، پاسخ ایمنی زیان‌بار می‌تواند علیه انواع دیگری از آنتی‌ژن‌های خودی نظیر آنتی‌ژن‌های سرطان‌زا که در طول تکوین در یک دوره محدود بیان می‌شود، راه‌اندازی و آغاز شود. در این راستا، احتمالاً بیان گیرنده‌های سلول T ویژه آنتی-ژن‌های سرطانی جنینی[2] از تشخیص کلونال می‌گریزد و بهره‌برداری درمانی برای این آنتی‌ژن‌ها در نظر گرفته شده است. در واقع، همان‌طور که سیستم ایمنی باید بین بافت نرمال و نئوپلاستیک تشخیص دهد، تشخیص بافت آلوده نیز هدف درست دیگر سیستم ایمنی است. از این رو، آلودگی حاد یا مزمن رحم یا جنین در طول بارداری ممکن است باعث فعال‌سازی سیستم ایمنی شود. در این وضعیت، عدم پذیرش جنین می‌تواند یک قربانی اجباری برای مادر محسوب شود تا خودش را از عفونت محافظت کند و از هدررفت یک کودک که احتمال دارد از طریق آلودگی در مرحله اولیه حیاتی زندگیش آسیب ببیند، جلوگیری نماید. مواردی نیز از شناسایی آلوآنتی‌ژن‌های پدری توسط سیستم ایمنی سازگار مادر گزارش شده است؛ مدت‌ها گمان می‌کردند نازایی بدون علت فیزیولوژیکی، ریشه در نقص تحمل جنین توسط سیستم ایمنی مادر دارد و زنانی با سابقه سقط مکرر فقط زمانی توانستند بارداری موفق داشته باشند که شریک جنسیشان تغییر یافته باشد (۱۸، ۱۹).

شواهدی مبنی بر نقش میکروکایمریسم جنینی در بیماری‌های خودایمنی زنان گزارش شده است (۴). بیشتر اوقات، این بیماری‌ها در زنان بعد از سال‌های فرزندآوری آنها اتفاق می‌افتد. زنان مبتلا به اسکلروز سیستمیک دارای نرخ افزایش یافته از میکروکایمریسم جنینی در خون محیطی و آسیب‌های پوستی هستند (۲۰).

تبادلات دوطرفه سلولی بین جنین و مادر در توسعه سیستم ایمنی جنین و در نتیجه در القاء تحمل در طول بارداری دخیل است. در بارداری نرمال، سازوکارهای سیستم ایمنی مادر، در پذیرش جنین نیمه‌آلوژنیک شناسایی شده است، اگرچه سیستم ایمنی جنین هم ممکن است درگیر شود. گذر دوطرفه سلول‌ها از جفت می‌تواند از طریق القاء رشد و نمو سلول‌های T تنظیمی جنین، به پذیرش آنتی‌ژن‌های مادری توسط سلول T جنینی منجر گردد (۱۳).

اگرچه سازگاری تکاملی در پستانداران در تأمین تغذیه بهینه و حفاظت از جنین نقش دارد و هم‌چنین اجازه پیوند جنین را در رحم مادر می‌هد، اما یک چالش ایمنولوژیکی برای زنان عرضه می‌کند (۱۰، ۱۸). جنین علاوه بر ژن‌های مادری، ژن‌های پدری را هم حمل می‌کند که برخی از آنها مانند محصولات ژن کمپلکس سازگاری بافتی اصلی MHC[3] کلاس I و II در سطح سلول بیان می‌شوند. همچنین، نشان داده شده است که برخی از محصولات ژن سازگاری بافتی فرعی[4]، پاسخ آلوژنیکی قوی را تحریک می‌کند و پروتئین‌های MHC کلاس I و II و آنتی‌ژن‌های سازگاری بافتی فرعی به‌عنوان مولکول بیگانه توسط سیستم ایمنی مادر تشخیص داده می‌شوند. با این وجود، پس زدن پیوند جنین- مادر به‌دلیل تفاوت محصولات کلاس I و II بین هاپلوتایپ‌های پدری و مادری، مکرراً اتفاق نمی‌افتد. اگرچه، مهاجرت سلول‌های جنینی و بیان ملکول‌های MHC پدری با پتانسیل القاء واکنش پیوند در مقابل میزبان، بارها اتفاق می‌افتد. این احتمال با کشف DNA نر در گردش خون مادری، در سلول‌های +CD34 و +CD38 که به‌عنوان سلول‌های اجدادی هماتوپوئیتیک و سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن هستند، تقویت شده است و به‌نظر می‌رسد که مهاجرت و استقرار سلول‌های جنینی در مادر در طول بارداری، در مرحله‌ای که سیستم ایمنی مادر سرکوب شده رخ دهد و احتمالاً با تسهیل جای‌گیری سلول‌های میکروکایمریسم در بدن مادر و به تحمل جنین توسط مادر منجر گردد (۱۰).

[1] Antifetal
[2] Oncofetal
[3] Major Histocompatibility Complex
[4] Minor Histocompatibility Complex

اخیراً نقش بالقوه انتقال جفتی سلول‌های جنینی در بیماری‌زایی بیماری‌های خودایمنی مورد توجه قرار گرفته است (۴). همچنین، ارتباط سلول‌های جنینی با اختلالات پوستی مانند جوش پلی‌مورفیک در دوران بارداری و اختلالات سیستمیک مانند مسمومیت حاملگی بدون تشنج نشان داده شده است. پس از زایمان نیز، سلول‌های جنینی با اختلالات گوناگون از جمله اسکلرودرما و دیگر بیماری‌های خودایمنی مرتبط بوده است (۶). گزارشات اولیه حاکی از آن بود که سلول‌های جنینی در بیماری‌های خودایمنی دخیل‌اند، اما، گزارشات بعدی نقش سلول‌های میکروکایمریک را در بافت‌های سالم و بیماری‌های غیرخودایمنی نشان دادند (۱۰). بیماری همولیتیک نوزاد تازه متولد شده، اولین تشخیص پیامد ایمنولوژیکی در دوره بارداری بود. در این بیماری، مادر در زمان تولد جنین در معرض آنتی‌ژن‌های Rh اریتروسیت جنینی قرار گرفته و ایمن‌سازی در مادر ایجاد می‌گردد. آنتی‌بادی ایجاد شده می‌تواند به‌طور غیرمستقیم به همولیز جنین در بارداری بعدی منجر شود (۱۸).

در سال ۱۹۵۳ ایده تحمل مادر- جنین برای اولین بار توسط آقای پتر مداوار شناسایی و توصیف شد (۲۱). بیلانگام، برنت و مداوار کشف آوون[1] را گسترش دادند که نشان داد، اغلب دوقلوهای گاو، در هنگام تولد و مدت زیادی بعد از آن، پیوند پوست یک قل به قل دیگر را کاملاً تحمل می‌کنند. بنابراین در دو قلوهای گاو دوزیگوتی، سلول‌های خونی بین دو قل مبادله می‌شود و هر قل با سلول‌های خونی قل دیگر به‌دنیا می‌آید. علاوه بر آن، این سلول‌های مبادله شده به‌مدت طولانی حفظ می‌گردند. این مشاهدات به همراه دیگر آزمایشات بر روی موش، به ارائه ایده تحمل ایمنولوژیکی منجر شد (۱۸). اگرچه پس از آن، اکثر کارهای مداوار در رابطه با مکانیسم‌های تحمل اکتسابی فعالانه بود. او برای اولین بار، پیامدهای وسیع و پیچیده تحمل جنین- مادر را شناسایی کرد. او ۳ شرح و تعریف شامل تفکیک آناتومی مادر و جنین توسط جفت، نابالغ بودن آنتی‌ژن‌های جنینی که توانایی آنها را در ایجاد پاسخ ایمنی تضعیف می‌کند و عدم فعالیت بیولوژیکی سیستم ایمنی مادر در دوران بارداری را برای تحمل ایمنولوژیکی مادر پیشنهاد کرد (۱۴، ۱۸). نظریه عدم فعالیت ایمونولوژیکی سیستم ایمنی مادر، با توجه به اینکه سیستم ایمنی مادر جنین آلوژن را پس نمی‌زند، مطرح شد، اما بررسی و مطالعه بیشتر نشان داد که مادر به یک مرحله تحمل ایمنی در برابر جنین نائل می‌گردد، در حالی که هنوز در برابر عفونت‌ها پاسخ ایمنی نرمال را بروز می‌دهد (۲۲). اگرچه هیچ‌کدام از این تعریف‌ها کاملاً صورت نگرفته است، اما تأثیر عمیقی در پژوهش مرتبط با تحمل مادر- جنین و سازوکارهای گریز سیستم ایمنی جنین داشت (۱۸).

استراتژی‌هایی که جنین با به‌کارگیری آنها از سیستم ایمنی مادر در امان می‌ماند.

فرضیه‌های مداوار پایه و اساس این ایده را ایجاد کردند که رحم زن باردار می‌تواند یک مکان با ویژگی مصونیت ایمنی باشد. چشم و مغز، مثال‌هایی از بافت‌هایی هستند که از طریق تشکیل سدهای فیزیولوژیکی و آناتومیکی از عبور سلول‌های سیستم ایمنی ممانعت می‌کنند. آنها فاکتورهایی را بیان می‌کنند که منجر به ارتقای نادیده انگاری ایمنولوژیکی توسط سیستم ایمنی از طریق سلول‌های مهارکننده غیرویژه سیستم ایمنی درون‌زاد می‌گردد (۱۸).

فاکتورهای متعددی باعث ارتقاء مصونیت جنین از سیستم ایمنی مادر می‌شود که در ادامه به برخی از آنها اشاره می‌شود.

جنین در رحم مادر به‌ویژه در طول مرحله اولیه بارداری از طریق بیان ایندول آمین ۲،۳-دی اکسیژناز (IDo)[2] توسط دسیدوآ، از حمله T cellها در امان می‌ماند. IDO باعث کاهش موضعی تریپتوفان (Trp) می‌گردد و از آنجایی‌که T cellها به نوسان غلظت آمینواسید تریپتوفان حساس هستند، کاهش غلظت آمینواسید تریپتوفان باعث مهار تکثیر Tcellها می‌شود. برخی از ماکروفاژهای بافتی نیز در پاسخ به اینترفرون گاما (INFγ)، ایندول آمین ۲،۳-دی اکسیژناز تولید می‌کنند و باعث مهار پاسخ موضعی T cell می‌گردند (۱۸، ۲۰، ۲۳). افزایش بیان INFγ در بازال دسیدوآ، در طول سه

[1] Owen's discovery

[2] Indoleamine 2,3-dioxygenase

ماهه اول بارداری موفق، نشان داده شده است. در مقابل، بیان آن در بارداری خارج رحمی کاهش می‌یابد. در دسیدوآی مادر، گیرنده INFγ در لکوسیت‌ها (مانند ماکروفاژها)، تروفوبلاست‌های خارج پرزها (EVTs)[1] و سلول‌های اندوتلیال یافت شده است. اثرات مربوط به INFγ تا حدودی بحث‌برانگیز است؛ از یک طرف باعث تسهیل آپوپتوز EVTs می‌شود و از طرف دیگر با افزایش بیان HLA-C و به میزان کمتری HLA-G در تروفوبلاست، از تجزیه آن توسط سلول‌های NK[2] محافظت می‌کند. در حقیقت، سلول‌های NK در نزدیکی زمان لانه‌گزینی بلاستوسیت، وقتی‌که سلول‌های HLA-G مثبت را شناسایی می‌کنند، موجب افزایش بیان اولیه، سریع و گذرای INFγ می‌شوند. INFγ از طریق فاکتورهای قابل القاء با INFγ سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن را تحت تأثیر قرار داده و تمایز سلول‌های T تنظیم‌کننده را القاء می‌نماید. این سلول‌های T تنظیم‌کننده می‌توانند مانع فعالیت دیگر انواع سلول‌های T شوند. بنابراین، می‌توان اظهار داشت که یک افزایش بیان INFγ در طول سه ماهه اول بارداری ضروری بوده (۲۶-۲۴) و اینکه مولکول‌های HLA-G می‌توانند در ایجاد تحمل مادر به جنین نیمه‌آلوژن مؤثر واقع شوند (۲۷). به علاوه، HLA-G در لانه‌گزینی، تکوین، تمایز تروفوبلاست و اتصال آن به آندومتر به‌منظور رگ‌زایی و تأمین اکسیژن کافی نقش مهمی ایفا می‌نماید (۲۸).

مکانیسم دیگر، افزایش بیان CD95L (لیگاند Fas) است که با فعال کردن مسیر Fas - لیگاند Fas، منجر به حذف کلونال سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن شده و توضیحی برای حالت مصونیت ایمنی بافت‌های خاص مانند جفت، قرنیه و بیضه فراهم می‌کند. در مقابل، عملکرد غیرطبیعی این مسیر، در بیماری‌زایی اختلالات گوناگون مانند سیتوپنی، بیماری‌های خودایمنی، بیماری بافت پیوند شده علیه میزبان (GVHD)[3] و عدم پذیرش پیوند در گیرنده نقش دارد (۱۸، ۲۹، ۳۰).

یکی دیگر از مهم‌ترین استراتژی‌ها جهت حفاظت جنین از سیستم ایمنی مادر، عدم وجود آلوآنتی‌ژن‌های MHC کلاسیک بر روی تروفوبلاست‌ها می‌باشد (۱۸).

نقش سلول‌های میکروکایمریک جنینی به‌عنوان سلول‌های بنیادی جبرانی برای مادر

طبق فرضیه نلسون و همکاران (۱۹۹۸)، میکروکایمریسم جنینی، در بیماری‌زایی بیماری‌های خودایمنی نقش داشته و شیوع بالای بیماری‌های خودایمنی را میانجی‌گری می‌کند (۳۱). ایشان با استفاده از آنالیز PCR کمی در زنان مبتلا به اسکلرودرما که قبلاً حداقل یک پسر به‌دنیا آورده بودند، توانستند DNA نر مشتق از جنین را در خون محیطی مبتلایان تشخیص دهند. اما، این DNA در افراد کنترل تشخیص داده نشد. آرتلت و همکاران (۱۹۹۸)، نتایج مشابهی به‌دست آوردند، آنها توانستند کروموزوم Y را در خون محیطی ۴۶٪ از بیماران شناسایی کنند. هم‌چنین، در لزیون‌های پوستی ۵۸٪ از بیماران مبتلا به اسکلرودرما نیز توالی‌های کروموزوم Y را آشکارسازی کردند (۱۰، ۳۲). این فرضیه توسط شباهت‌های بیماری مزمن پیوند علیه میزبان (GVHD) به برخی از بیماری‌های خودایمنی، افزایش میزان بروز بیماری‌های خودایمنی بعد از سال‌های تولید مثلی زنان (ارتباط بروز بیماری با سن بچه‌دار شدن زنان) و مشاهده سلول‌های جنینی در بافت هدف مدل‌های آزمایشگاهی بیماری خودایمنی، تقویت می‌گردد (۴). تاکنون سلول‌های جنینی میکروکایمریک، در نمونه بافت‌های زنان مبتلا به بیماری‌های اسکلروزیس سیستمیک[4]، سیروز صفراوی اولیه[5]، سندرم اسجوگرن[6]، آرتریت روماتوئید، لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE)[7] و هم‌چنین در زنان مبتلا به بیماری خودایمنی تیروئید مشاهده شده است (۴).

میکروکایمریسم جنینی ارتباط قوی با بیماری‌زایی اسکلروزیس سیستمیک نشان می‌دهد که بر پایه مطالعات مبنی بر افزایش میکروکایمریسم جنینی در خون محیطی، ضایعات پوستی و ارگان‌های دیگر بیماران

[1] Extravillous trophoblasts
[2] Natural killer
[3] Graft versus host disease
[4] Systemic sclerosis
[5] Primary biliary cirrhosis
[6] Sjogren syndrome
[7] Systemic lupus erythaematosus

در مقایسه با افراد کنترل، شناسایی تعداد بیشتری از سلول‌های جنینی در پوست سالم افراد بیمار در مقایسه با افراد کنترل، هم‌چنین شباهت‌های بالینی با GVHD، مورد تأیید قرار گرفته است (۴، ۱۸).

کشف پایداری سلول‌های جنینی در شرایط غیرخودایمنی مانند هپاتیت C و آدنوم تیروئید و هم‌چنین وجود گزارشات زیادی از حضور سلول‌های جنینی میکروکایمریک در بافت‌های سالم، فرضیه خودایمنی را تضعیف کرده است (۴). طبق مطالعات انجام گرفته، در اکثر شرایط خودایمنی، ارتباط معنی‌داری بین حضور سلول‌های میکروکایمریک در خون یا بافت بیماران در مقایسه با افراد کنترل‌ها مشاهده نمی‌شود. هم‌چنین، اگرچه به‌نظر می‌رسد سلول‌های جنینی در اندام‌های آسیب‌دیده تجمع می‌یابند، اما شواهد قطعی که سلول‌های جنینی باعث بیماری خودایمنی می‌شوند، وجود ندارد. بنابراین، نمی‌توان نتیجه گرفت که میکروکایمریسم جنینی همیشه به یک پدیده پیوند علیه میزبان منجر گردد (۴).

کاربرد سلول‌های میکروکایمریک جنینی در تشخیص پیش از تولد

مهاجرت سلول‌های جنینی به مادر امکان تشخیص پیش از تولد غیرتهاجمی ناهنجاری‌های کروموزومی و اختلالات تک‌ژنی را در جنین فراهم نموده و از این رو مورد توجه قرار گرفته است (۴، ۶، ۲۶).

در ایالات متحده، روش تشخیص پیش از تولد سندرم داون بر اساس سن مادر مشخص می‌شود. در مادران بالای ۳۵ سال، روش‌های تهاجمی مانند آمنیوسنتز و کوردوسنتز برای تهیه کاریوتایپ پیشنهاد می‌شود، اما در مادران کمتر از ۳۵ سال، غربالگری سرم در سه ماهه دوم بارداری جهت اندازه‌گیری پروتئین‌های خاص جنینی یا جفتی مانند آلفا فیتوپروتئین (AFP)، گنادوتروپین جفتی انسانی (hCG) و یا استریول غیرکونژوگه در خون مادر پیشنهاد می‌شود و تنها ۵٪ از افراد دارای بیشترین ریسک برای انجام روش‌های تهاجمی معرفی می‌گردند. اخیراً، شناسایی مهاجرت سلول‌های جنینی به بدن مادر، یک پیشرفت جدی در این زمینه ایجاد نموده که امکان تشخیص غیرتهاجمی زودهنگام را در تمامی مادران فراهم نموده است (۶).

شکل ۲- نقش سلول‌های جنینی در بدن مادر

بحث

اثرات ضدونقیضی در ارتباط با نقش میکروکایمریسم بر روی سلامتی مادر و پیشرفت بارداری گزارش شده است. سلول‌های جنینی علاوه بر اینکه در حفظ بدن مادر از جمله بهبود زخم نقش دارند، با دستکاری فیزیولوژِی مادر، موجب افزایش انتقال منابع مادر به فرزند می‌شوند. برای مثال، می‌توان به افزایش تولید شیر اشاره کرد (۲). اغلب ارتباطات مادر- فرزندی منحصراً تعاونی به‌نظر می‌رسید، یعنی هر دو سودی بر روی بقاء و تندرستی دیگری داشته‌اند. با این‌حال، ارتباط مادر و فرزند هم

به‌صورت تعاون و همکاری و هم به‌صورت تعارض و ناسازگاری مشخص می‌شود. ارتباط تعاونی، به‌دلیل اینکه ژن‌های به اشتراک گذاشته شده منجر به مزایای سازشی در نتیجه بهره‌مندی جنین از سرمایه‌گذاری مادر می‌گردد و ارتباط تعارض، به‌دلیل اینکه والدین و فرزندان تمام ژن‌هایشان را به اشتراک نمی‌گذارند، همچنین، تولید مثل مادر در آینده می‌تواند تحت تأثیر منفی سرمایه‌گذاری مادر در فرزند فعلی قرار گیرد (۲). پیش‌بینی شده است که تعارض و درگیری بین مادر و فرزند جهت سیر تکاملی سازشی فرزند، هم برای افزایش جریان منابع از مادر به فرزند و هم جهت اقدامات متقابل مادرانه برای محدود کردن این جریانات اتفاق می‌افتد (۲).

سه فرضیه اصلی درباره نقش سلول‌های جنینی بر روی سلامتی یا بیماری مادر وجود دارد. فرضیه اول به اثر منفی سلول‌های جنینی بر سلامتی مادر اشاره دارد و عنوان می‌کند که سلول‌های جنینی آسیب‌رسان بوده و در ایجاد پاسخ ایمنی سهیم‌اند. بنابراین، می‌توانند موجب آسیب به بافت مادر شوند. فرضیه دوم بیانگر اثرات مثبت سلول‌های جنینی بر سلامتی مادر است و پیشنهاد می‌کند که سلول‌های جنینی نقش حفاظتی دارند و به همراه سلول‌های اجدادی جنینی به ترمیم و حفظ بافت مادری کمک می‌کنند. در فرضیه سوم، اثر مثبت یا منفی برای میکروکایمریسم جنینی مطرح نبوده، سلول‌های جنینی به آسانی تحمل شده و هیچ اثری بر روی سلامتی مادر ندارند (۲).

در مطالعات مختلف شواهدی مبنی بر هر یک از فرضیه‌ها حاصل شده است که در ادامه به برخی از آنها اشاره می‌شود. سلول‌های جنینی در مکان‌های تخصیص منابع مادر و فرزند یافت می‌شوند. حضور سلول‌های جنینی در خون و بافت مادر، می‌تواند اثرات متناقضی داشته باشد. از اثرات مثبت سلول‌های جنینی بر سلامتی مادر می‌توان به بهبود زخم، پاسخ به آسیب و حفظ بدن مادر، و برای اثرات منفی آن‌ها می‌توان به کاهش بهره‌مندی سازشی مادر اشاره کرد. در واقع، دست‌کاری انتقال منابع مادر به فرزند به اندازه بیشتر از مقدار بهینه مادر، نقش منفی در بهره‌مندی سازشی مادر ایفا می‌کند (۲). با ردیابی سلول‌های جنینی در موش‌های مدل زخمی، مهاجرت سلول‌های جنینی فعال به محل‌های آسیب در خون مادر شناسایی شده است (۲). اغلب در مطالعات انسانی، حضور یا عدم حضور سلول یا DNA نر، در خون یا بافت بیماران مؤنثی که قبلاً دارای فرزند پسر یا فاقد آن بودند، بررسی شده است (۲). سلول‌های جنینی در مغز، قلب، ریه، پستان، کبد، کلیه، طحال، تیروئید، کولون و پوست مادران یافت شده‌اند و در برخی موارد، فراوانی بالای سلول‌های جنینی نر در بافت بیمار، در مقایسه با کنترل سالم تعیین شده است که مؤید اثر منفی سلول‌های جنینی بر سلامتی مادر است. از سوی دیگر، اثر مثبت میکروکایمریسم جنینی در بافت‌های مختلف نیز گزارش شده است. در ادامه به برخی از این مطالعات اشاره می‌شود که شواهدی مبنی بر نقش مثبت یا منفی میکروکایمریسم جنینی بر سلامتی مادر ارائه می‌نمایند.

مغز: مطالعات انجام گرفته بر روی مغز در بیماری آلزایمر، اثر مثبت سلول‌های جنینی بر سلامتی مادر را تأیید کرده است (۳۳). درحالی‌که، در مطالعه زانگ و همکاران (۲۰۱۰)، بر روی مدل پارکینسون موشی، فراوانی بالای سلول‌های جنینی در بافت بیمار در مقایسه با کنترل سالم یافت شد (۳۴).

قلب: در پژوهش کارا و همکاران (۲۰۱۲)، با مطالعه بر روی بافت آسیب‌دیده قلب مدل موشی، مکان‌یابی سلول‌های جنینی در قلب آسیب‌دیده مادر و تمایز آنها به سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های ماهیچه صاف و کاردیومیوسیت‌ها یافت شد (۷). از طرف دیگر، حضور سلول‌های جنینی در بافت قلب بیماران کاردیومیوپاتی و عدم حضور آنها در غیرمبتلایان تأیید شده است (۳۵).

پستان: طبق تحقیقات صورت گرفته بر روی نمونه بافت و خون انسان، فراوانی پایین سلول‌های جنینی در بافت یا خون بیمار (۳۶-۳۹) و هم‌چنین سطح پایین آنها در نمونه بافت سرطان پستان ER/PR مثبت، در مقایسه با کنترل سالم مشاهده شده است (۴۰). از سویی، سطح بالای آنها در بافت سرطان پستان HER-2 مثبت (۴۰) و توموراستروما در مقایسه با کنترل سالم، حاکی از ارتباط سلول‌های جنینی با بیماری مادر می‌باشد (۴۱).

فراوانی بالای سلول‌های جنینی در موش‌های سرطانی در مقایسه با کنترل سالم نیز در حمایت از اثر منفی آنها بر روی سلامتی مادر تعیین شده است (۴۲).

تیروئید: DNA سلول جنینی نر با فراوانی بالاتری در خون افراد کنترل در مقایسه با بیماران مبتلا به سرطان تیروئید، یافت شده است (۴۳). در حالی‌که در مطالعات اسریواتسا و همکاران (۲۰۰۱) و سیرلو و همکاران (۲۰۰۸)، سلول‌های جنینی با فراوانی بالاتری در بافت بیماران مبتلا به سرطان تیروئید در مقایسه با بافت سالم یافت شدند (۴۳، ۴۴). مطالعه بر روی بیماران مبتلا به تیروئیدیت هاشیموتو (۴۷-۴۴)، بیماری گریوز (۴۸-۴۶) در انسان و بیماری تیروئیدیت در مدل موشی (۴۹)، فراوانی بالاتر سلول‌های جنینی نر در بافت بیمار در مقایسه با بافت سالم را نشان داد.

سیستم ایمنی: بررسی نمونه خون و لزیون پوستی در بیماران اسکلروز سیستمیک (۳۲، ۵۰، ۵۱)، نمونه غدد بزاقی در بیماران سندرم اسجوگرن[1] (۵۲)، نمونه خون (۵۳) و بافت چندگانه (۵۴) در بیماران SLE، هم‌چنین نمونه ندول (۵۵) و خون (۵۳، ۵۶) در بیماران آرتریت روماتوئید، فراوانی بالاتر سلول‌های جنینی نر در نمونه بیمار را در مقایسه با نمونه سالم نشان داد.

کبد و کلیه و طحال: مطالعه بر روی بافت آسیب‌دیده مدل موشی، مکان‌یابی سلول‌های جنینی در بافت آسیب دیده را نشان داد (۵۷، ۵۸).

بافت تولید مثلی: بررسی نمونه بافتی گردنه رحم در بیماران مبتلا به سرطان سرویکس، فراوانی بالاتر سلول های جنینی را در بافت بیماران در مقایسه با بافت سالم نشان داد (۵۹). اما در مطالعه هورمد نیکوا و همکاران (۲۰۱۴)، بر روی نمونه بافت اندوتلیال در سرطان بافت تولید مثلی (۶۰) و در مطالعه فاسبندر و همکاران (۲۰۱۵) بیماری اندومتریوز در بافت اندومتریال (۶۱)، تفاوتی در حضور DNA نر بین بیماران و کنترل یافت نشد.

کولون و ریه: بررسی نمونه خون در سرطان کولون (۳۸) و نمونه بافت ریه و تیموس (۶۲) در سرطان ریه، فراوانی بالاتر سلول‌های جنینی در بافت بیمار در مقایسه با بافت سالم را نشان داد.

پوست: با بررسی نمونه پوست در زخم‌های سزارین، حضور سلول‌های جنینی و بیان سیتوکاین و کلاژن I و III و TGF-β3 در زخم‌های سزارین بهبود یافته، شناسایی شد (۶۳). در مطالعه ناصر و همکاران (۲۰۱۲)، بررسی نمونه پوست در موش مدل آسیب‌دیده، فراوانی بالای سلول‌های جنینی را در بافت ملتهب مادری، آنژیوژنز مادری و التهاب نشان داد (۶۴). هم‌چنین، بررسی نمونه خون در ملانومای انسان (۶۳) و موش (۶۴، ۶۵) و نیز نمونه پوست در بیماری PEP (۶۶)، حضور سلول‌های جنینی با فراوانی بالاتر را در بیماران، در مقایسه با بافت سالم یا خوش‌خیم نشان داد.

نتیجه‌گیری

میکروکایمریسم، حضور جمعیت کوچکی از سلول‌های آلوژن در بدن جانداران است که از نظر ژنتیکی از سلول‌های فرد میزبان متمایز می‌باشد. علاوه بر انتقال سلول‌ها از طریق تزریق خون یا پیوند بافتی، میکروکایمریسم جنینی نیز می‌تواند در نتیجه تبادلات سلولی بین جنین و مادر رخ دهد. میکروکایمریسم جنینی نقش چندگانه در ارتباطات سلولی بین جنین و مادر ایفا نموده و اهمیت ویژه‌ای در حیطه زیست-شناختی و سبب‌شناسی برخی از شرایط مرتبط با سلامت و بیماری مادر و جنین دارد که در این راستا، نقش سلول‌های میکروکایمریک در ترمیم بافت‌های آسیب‌دیده مادر و تقویت یا تضعیف سیستم ایمنی مادر شناسایی شده است. همچنین،گذر دوطرفه سلولی از سد جفتی منجر به طرح ایده تحمل مادر- جنین شده است که مکانیسم‌هایی برای عدم پس زدن جنین نیمه‌آلوژنیک توسط سیستم ایمنی مادر را پیشنهاد می‌نماید. از سوی دیگر، مهاجرت سلول‌های جنینی به بدن مادر امکان تشخیص پیش از تولد غیرتهاجمی ناهنجاری‌های کروموزومی و اختلالات تک‌ژنی را در جنین فراهم نموده و در تشخیص‌های ژنتیکی پیش از تولد اهمیت ویژه‌ای دارد. در مجموع، درک بیشتر بیولوژی میکروکایمریسم جنینی و ابداع روش‌های نوین

[1] Sjogren

استفاده از این پدیده می‌تواند دریچه‌ای نو در مدیریت شرایط سلامتی مادر و جنین در ارتباط با این پدیده زیستی بگشاید.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از نویسندگان تمام مقالات مورد استفاده در این مقاله مروری، تشکر و قدردانی می‌گردد.

منابع

1. Dawe GS, Tan XW, Xiao ZC. Cell migration from baby to mother. Cell Adhesion & Migration 2007; 1(1):19-27.
2. Boddy AM, Fortunato A, Wilson Sayres M, Aktipis A. Fetal microchimerism and maternal health: a review and evolutionary analysis of cooperation and conflict beyond the womb. BioEssays 2015; 37(10):1106-18.
3. Moser G, Guettler J, Forstner D, Gauster M. Maternal platelets—Friend or foe of the human placenta?. International journal of molecular sciences 2019; 20(22):5639.
4. O'Donoghue K. Fetal microchimerism and maternal health during and after pregnancy. Obstetric medicine 2008; 1(2):56-64.
5. Sunami R, Komuro M, Tagaya H, Hirata S. Migration of microchimeric fetal cells into maternal circulation before placenta formation. Chimerism 2010; 1(2):66-8.
6. Bianchi DW. Fetal cells in the mother: from genetic diagnosis to diseases associated with fetal cell microchimerism. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 2000; 92(1):103-8.
7. Kara RJ, Bolli P, Karakikes I, Matsunaga I, Tripodi J, Tanweer O, et al. Fetal cells traffic to injured maternal myocardium and undergo cardiac differentiation. Circulation research 2012; 110(1):82-93.
8. Klonisch T, Drouin R. Fetal–maternal exchange of multipotent stem/progenitor cells: microchimerism in diagnosis and disease. Trends in molecular medicine 2009; 15(11):510-8.
9. Demirbek B, Demirhan O. Microchimerism may be the cause of psychiatric disorders; 2019.
10. Tanaka A, Lindor K, Ansari A, Gershwin ME. Fetal microchimerisms in the mother: immunologic implications. Liver Transplantation 2000; 6(2):138-43.
11. Nunobiki O, Ueda M, Toji E, Yamamoto M, Akashi K, Sato N, et al. Genetic polymorphism of cancer susceptibility genes and HPV infection in cervical carcinogenesis. Pathology Research International 2011; 2011.
12. Lipták N, Hoffmann OI, Kerekes A, Iski G, Ernszt D, Kvell K, et al. Monitoring of Venus transgenic cell migration during pregnancy in non-transgenic rabbits. Transgenic research 2017; 26(2):291-9.
13. Jeanty C, Derderian SC, MacKenzie TC. Maternal-fetal cellular trafficking: clinical implications and consequences. Current opinion in pediatrics 2014;26(3):377.
14. Rendell V, Bath NM, Brennan TV. Medawar's paradox and immune mechanisms of fetomaternal tolerance. OBM transplantation 2020; 4(1).
15. Lo YD, Wainscoat JS, Gillmer MD, Patel P, Sampietro M, Fleming KA. Prenatal sex determination by DNA amplification from maternal peripheral blood. The Lancet 1989; 334(8676):1363-5.
16. Al-Husaini AM. Role of placenta in the vertical transmission of human immunodeficiency virus. Journal of Perinatology 2009; 29(5):331-6.
17. Gadi VK. Fetal microchimerism and cancer. Cancer Letters 2009; 276(1):8-13.
18. Trowsdale J, Betz AG. Mother's little helpers: mechanisms of maternal-fetal tolerance. Nature immunology 2006; 7(3):241-6.
19. Medawar PB, Hunt R. Vulnerability of methylcholanthrene-induced tumours to immunity aroused by syngeneic foetal cells. Nature 1978; 271(5641):164-5.
20. Baban B, Chandler P, McCool D, Marshall B, Munn DH, Mellor AL. Indoleamine 2, 3-dioxygenase expression is restricted to fetal trophoblast giant cells during murine gestation and is maternal genome specific. Journal of reproductive immunology 2004; 61(2):67-77.
21. Medawar PB. Some immunological and endocrinological problems raised by the evolution of viviparity in vertebrates. InSymp Soc Exp Biol 1953; 7:320-338.
22. Zenclussen AC. Adaptive immune responses during pregnancy. American Journal of Reproductive Immunology 2013; 69(4):291-303.
23. Kamimura S, Eguchi K, Yonezawa M, Sekiba K. Localization and developmental change of indoleamine 2, 3-dioxygenase activity in the human placenta. Acta Medica Okayama 1991; 45(3):135-9.
24. Cheng SB, Davis S, Sharma S. Maternal-fetal cross talk through cell-free fetal DNA, telomere shortening, microchimerism, and inflammation. American Journal of Reproductive Immunology. 2018;79(5):e12851.
25. Ashkar AA, Black GP, Wei Q, He H, Liang L, Head JR, et al. Assessment of requirements for IL-15 and IFN regulatory factors in uterine NK cell differentiation and function during pregnancy. The Journal of Immunology 2003; 171(6):2937-44.
26. von Rango U. Fetal tolerance in human pregnancy—a crucial balance between acceptance and limitation of trophoblast invasion. Immunology letters 2008; 115(1):21-32.

27. Abediankenari S, Farzad F, Rahmani Z, Hashemi-Soteh MB. HLA-G5 and G7 isoforms in pregnant women. Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology 2015: 217-21.
28. Huddleston H, Schust DJ. Immune interactions at the maternal–fetal interface: a focus on antigen presentation. American Journal of Reproductive Immunology 2004; 51(4):283-9.
29. Vacchio MS, Hodes RJ. Fetal expression of Fas ligand is necessary and sufficient for induction of CD8 T cell tolerance to the fetal antigen HY during pregnancy. The Journal of Immunology 2005; 174(8):4657-61.
30. Kuntz TB, Christensen RD, Stegner J, Duff P, Koenig JM. Fas and Fas ligand expression in maternal blood and in umbilical cord blood in preeclampsia. Pediatric research 2001; 50(6):743-9.
31. Nelson JL, Furst DE, Maloney S, Gooley T, Evans PC, Smith A, Bean MA, Ober C, Bianchi DW. Microchimerism and HLA-compatible relationships of pregnancy in scleroderma. The Lancet 1998; 351(9102):559-62.
32. Artlett CM, Smith JB, Jimenez SA. Identification of fetal DNA and cells in skin lesions from women with systemic sclerosis. New England Journal of Medicine 1998; 338(17):1186-91.
33. Chan WF, Gurnot C, Montine TJ, Sonnen JA, Guthrie KA, Nelson JL. Male microchimerism in the human female brain. PLoS One 2012; 7(9):e45592.
34. Zeng XX, Tan KH, Yeo A, Sasajala P, Tan X, Xiao ZC, et al. Pregnancy-associated progenitor cells differentiate and mature into neurons in the maternal brain. Stem cells and development 2010; 19(12):1819-30.
35. Bayes-Genis A, Bellosillo B, de La Calle O, Salido M, Roura S, Ristol FS, et al. Identification of male cardiomyocytes of extracardiac origin in the hearts of women with male progeny: male fetal cell microchimerism of the heart. The Journal of heart and lung transplantation 2005; 24(12):2179-83.
36. Gadi VK, Malone KE, Guthrie KA, Porter PL, Nelson JL. Case-control study of fetal microchimerism and breast cancer. PLoS One 2008; 3(3):e1706.
37. Gadi VK, Nelson JL. Fetal microchimerism in women with breast cancer. Cancer research 2007; 67(19):9035-8.
38. Kamper-Jørgensen M, Biggar RJ, Tjønneland A, Hjalgrim H, Kroman N, Rostgaard K, et al. Opposite effects of microchimerism on breast and colon cancer. European journal of cancer 2012; 48(14):2227-35.
39. Eun JK, Guthrie KA, Zirpoli G, Gadi VK. In situ breast cancer and microchimerism. Scientific reports 2013; 3(1):1-5.
40. Dhimolea E, Denes V, Lakk M, Al-Bazzaz S, Aziz-Zaman S, Pilichowska M, et al. High male chimerism in the female breast shows quantitative links with cancer. International journal of cancer 2013; 133(4):835-42.
41. Dubernard G, Aractingi S, Oster M, Rouzier R, Mathieu MC, Uzan S, Khosrotehrani K. Breast cancer stroma frequently recruits fetal derived cells during pregnancy. Breast Cancer Research 2008; 10(1):1-8.
42. Dubernard G, Oster M, Chareyre F, Antoine M, Rouzier R, Uzan S, et al. Increased fetal cell microchimerism in high grade breast carcinomas occurring during pregnancy. International Journal of Cancer 2009; 124(5):1054-9.
43. Cirello V, Recalcati MP, Muzza M, Rossi S, Perrino M, Vicentini L, et al. Fetal cell microchimerism in papillary thyroid cancer: a possible role in tumor damage and tissue repair. Cancer Research 2008; 68(20):8482-8.
44. Srivatsa B, Srivatsa S, Johnson KL, Samura O, Lee SL, Bianchi DW. Microchimerism of presumed fetal origin in thyroid specimens from women: a case-control study. The Lancet 2001; 358(9298):2034-8.
45. Klintschar M, Immel UD, Kehlen A, Schwaiger P, Mustafa T, Mannweiler S, et al. Fetal microchimerism in Hashimoto's thyroiditis: a quantitative approach. European Journal of Endocrinology 2006; 154(2):237-41.
46. Lepez T, Vandewoestyne M, Hussain S, Van Nieuwerburgh F, Poppe K, Velkeniers B, et al. Fetal microchimeric cells in blood of women with an autoimmune thyroid disease. PLoS One 2011; 6(12):e29646.
47. Renné C, Ramos Lopez E, Steimle-Grauer SA, Ziolkowski P, Pani MA, Luther C, et al. Thyroid fetal male microchimerisms in mothers with thyroid disorders: presence of Y-chromosomal immunofluorescence in thyroid-infiltrating lymphocytes is more prevalent in Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease than in follicular adenomas. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2004; 89(11):5810-14.
48. Gürel SA, Gürel H. The evaluation of determinants of early postpartum low mood: the importance of parity and inter-pregnancy interval. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 2000; 91(1):21-4.
49. Ando T, Imaizumi M, Graves PN, Unger P, Davies TF. Intrathyroidal fetal microchimerism in Graves' disease. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2002; 87(7):3315-20.
50. Evans PC, Lambert N, Maloney S, Furst DE, Moore JM, Nelson JL. Long-term fetal microchimerism in peripheral blood mononuclear cell subsets in healthy women and women with scleroderma. Blood, The Journal of the American Society of Hematology 1999; 93(6):2033-7.
51. Lambert NC, Lo YD, Erickson TD, Tylee TS, Guthrie KA, Furst DE, et al. Male microchimerism in healthy women and women with scleroderma: cells or circulating DNA? A quantitative answer. Blood, The Journal of the American Society of Hematology 2002; 100(8):2845-51.
52. Endo Y, Negishi I, Ishikawa O. Possible contribution of microchimerism to the pathogenesis of Sjogren's syndrome. Rheumatology 2002; 41(5):490-5.
53. Kekow M, Barleben M, Drynda S, Jakubiczka S, Kekow J, Brune T. Long-term persistence and effects of fetal microchimerisms on disease onset and status in a cohort of women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. BMC musculoskeletal disorders 2013; 14(1):1-8.

54. Johnson KL, McAlindon TE, Mulcahy E, Bianchi DW. Microchimerism in a female patient with systemic lupus erythematosus. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology 2001; 44(9):2107-11.
55. Chan WF, Atkins CJ, Naysmith D, van der Westhuizen N, Woo J, Nelson JL. Microchimerism in the rheumatoid nodules of patients with rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheumatism 2012; 64(2):380-8.
56. Rak JM, Maestroni L, Balandraud N, Guis S, Boudinet H, Guzian MC, et al. Transfer of the shared epitope through microchimerism in women with rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheumatism 2009; 60(1):73-80.
57. Khosrotehrani KI, Reyes RR, Johnson KL, Freeman RB, Salomon RN, Peter I, et al. Fetal cells participate over time in the response to specific types of murine maternal hepatic injury. Human Reproduction 2007; 22(3):654-61.
58. Wang Y, Iwatani H, Ito T, Horimoto N, Yamato M, Matsui I, et al. Fetal cells in mother rats contribute to the remodeling of liver and kidney after injury. Biochemical and biophysical research communications 2004; 325(3):961-7.
59. Cha D, Khosrotehrani K, Kim Y, Stroh H, Bianchi DW, Johnson KL. Cervical cancer and microchimerism. Obstetrics & Gynecology 2003; 102(4):774-81.
60. Hromadnikova I, Kotlabova K, Pirkova P, Libalova P, Vernerova Z, Svoboda B, et al. The occurrence of fetal microchimeric cells in endometrial tissues is a very common phenomenon in benign uterine disorders, and the lower prevalence of fetal microchimerism is associated with better uterine cancer prognoses. DNA and cell biology 2014; 33(1):40-8.
61. Fassbender A, Debiec-Rychter M, Bree RV, Vermeesch JR, Meuleman C, Tomassetti C, et al. Lack of evidence that male fetal microchimerism is present in endometriosis. Reproductive Sciences 2015; 22(9):1115-21.
62. Pritchard S, Hoffman AM, Johnson KL, Bianchi DW. Pregnancy-associated progenitor cells: an under-recognized potential source of stem cells in maternal lung. Placenta 2011; 32:S298-303.
63. Mahmood U, O'Donoghue K. Microchimeric fetal cells play a role in maternal wound healing after pregnancy. Chimerism 2014; 5(2):40-52.
64. Nassar D, Droitcourt C, Mathieu-d'Argent E, Kim MJ, Khosrotehrani K, Aractingi S. Fetal progenitor cells naturally transferred through pregnancy participate in inflammation and angiogenesis during wound healing. The FASEB Journal 2012; 26(1):149-57.
65. Huu SN, Oster M, Uzan S, Chareyre F, Aractingi S, Khosrotehrani K. Maternal neoangiogenesis during pregnancy partly derives from fetal endothelial progenitor cells. Proceedings of the National Academy of Sciences 2007; 104(6):1871-6.
66. Aractingi S, Berkane N, Bertheau P, Le Goué C, Dausset J, Uzan S, et al. Fetal DNA in skin of polymorphic eruptions of pregnancy. The Lancet 1998; 352(9144):1898-901.