ابعاد و جوانب ایمنی شناسی اندومتریوز

سیستم ایمنی احتمالا در شروع و توسعه­ی اندومتریوز[[1]](#footnote-1) نقش مهمی ایفا می نماید. یک تصویر کلی را می­توان پیشنهاد داد. در بعضی از زنان، سلول­های اندومتری ریفلاکس کننده نابود نمی­شود که این امر هم بخاطر این است که زیرا در بیماراز لحاظ ژنتیکی به گونه ای برنامه ریزی می­شود که به آنتی ژن­های اندومتر پاسخ نداده و هم اینکه به علت ریفلاکس فراوان، ظرفیت تخلیه­ی سلول­های ایمنی صفاقی( محیطی) بیش از حد افزایش می یابد. سلول­های Refluxing می­توانند به دلیل اتصال غیر طبیعی به مزوتلیوم که به طور خاص مولکول­های چسبان را بیان می­کنند، محافظت شوند. این سلول­های اندومتر بدون اینکه تخریب گردند، با فعال شدن ماکروفاژها ایجاد التهاب می نمایند. نه تنها لایه­ی پریتونئوم[[2]](#footnote-2) از این سلول­های اندومتر محافظت می­کند، بلکه آن­ها مقدار غیرطبیعی سایتوکین­های شیمیایی و آنژیوژنیک[[3]](#footnote-3) (اینترلوکین 8) را نیز تولید می­کنند.

ماکروفاژ ها از طریق فاکتور رشد مانند فاکتور رشد β تغییرشکل دهنده، موجب ایجاد تسهیل در تکوین می­شوند. فاکتورهای ایمنی مهارکننده موجب ایجاد توقف در فعالیت سایتوتوکسیک سلول­های کشنده­ی طبیعی (NK) فعالیت می­شود. ماکروفاژهای فعال، آنتی ژن­های سلول­های اندومتری را در معرض سلول­های T قرار داده که با همکاری سلول­های B،آنتی بادی­های خودکار سنتزنمایند. آنتی بادی­های سنتزشده موجب حفاظت از لایه­ی اندومتریوم[[4]](#footnote-4) شده و می­توانند اختلال موجود در عملکرد سلول­های NK موضعی را تشدید نمایند. یک چرخه­ی خطرناک و نامطلوب با تمام شرکای سیستم ایمنی برقرار گردیده است. تعیین دقیق مکانیسم­های دقیق همچنان امکان پذیر نمی­باشد.

با بروزنقص اولیه در آندومتر، ماکروفاژ ها توسط یک عامل خارجی (عفونت، spermatozoa، مواد شیمیایی)، رحم و یا اتصالات رحم فعال می­شود. دو نظریه­ی پاتوفیزیولوژی پیشنهاد شده برای توضیح اندومتریوز با بروز نقص درسیستم ایمنی مرتبط است. در واقع، هنگامی برقراری چرخه­ی خطرناک، فاکتورهای رشد و آنژیوژنیک می­تواند تحریک متاپلاژی از مزوتلیوم تحریک شده گردد.

کلید واژه­ها: ایمنی خودکار / ایمنی سلولی / سایتوکین­ها / اندومتریوز / آندومتر / اینتگرین­ها/ پریتونئوم.

ابعاد ایمونولوژیک اندومتریوز

اندومتریوز همچنان به عنوان یک بیماری مکرر و مبهم محسوب می­شود. حتی واقعیت آن هنوزهم مورد مناقشه می­باشد. فرضیه­های متعددی برای توضیح وجود بافت اندومتری غیرطبیعی و استروما ارائه گردیده است. تئوری اول که توسط آقای مایر در سال 1919م پیشنهاد گردید نشان می­دهد که تحریک مزمن لایه­ی پریتونئوم به وسیله­ی مواد عفونی یا شیمیایی، موجب القاءِ متاپلازی سلول­های مزوتلیالی پریتنوئالی( صفاقی) از طریق تحریک تبدیل آن­ها به بافت اندوتلیال می­شود. به ندرت داده­های بالینی و تجربی برای حمایت از این تئوری مشاهده می­شود. اگر mesothelium قادر به metaplasia باشد، از این پس اندومتریوز باید در مردان و همچنین درتمامی epithelium سلیوم ارگانیسم مشاهده گردد. در مطالعات اخیر، اندومتریوز در موش­هایی که تحت تحریک مزمن پرده­ی صفاق با مایع صفاقی به دست آمده از زنان مبتلا به آندومتریوز قرار گرفتند، القاء نشد. آقای سمپسون با مشاهده­ی فراوانی پایین اندومتریوز در زنان آمنوره یا هیسترکتومی شده و وجود رفلاکس معکوس قاعدگی که در برخی از بیماران به عنوان یک تئوری دیگر پیشنهاد می­شود ، رفلاکس معکوس در اندمتریال لوله ای در حین وقوع قاعدگی می­تواند منجر به لانه گزینی و تکوین اندومتریوم در حفره­ی صفاقی گردد. ویژگی­های متعددی وجود دارد که از تئوری لانه سازی پشتیبانی می نماید.

مایع صفاقی از خانم­ها در حین وقوع قاعدگی حاوی سلول­های اندومتریال بازیابی شده که این سلول­ها قادر به تکثیر و اتصال به بدن 98 % از زنان است. به تدریج این سلول­ها که دارای دو ویژگی ضروری برای لانه گزینی هستند (ظرفیت تکثیر و چسبندگی) ناپدید شده و تنها در مرحله­ی پایانی فاز فولیکولی مجددا یافت می­شوند. برخی از زنان قادر به از بین بردن این قاعدگی ریفلاکس هستند زیرا در 90٪ زنان اتفاق می افتد که فراوانی آن بسیار بیشتر از بروز اندومتریوز است. گزارش شده است که 1-7٪ از زنان مبتلا به آندومتریوز بوده و از آن رنج می­برند. اوایل سال 1941، لواندر تلاش کرد تا این دو نظریه قبلی را با یکدیگر ارتباط دهد. ریفلاکس قاعدگی در برخی از بیماران، میزان ظرفیت تخلیه­ی آن­ها را هم به علت فراوانی ریفلاکس و هم وجود نقص در سیستم تخلیه، بیش ازحد افزایش می­دهد. حضور این ریفلاکس قاعدگی غیر طبیعی، موجب تحریک پرده­ی صفاق می­شود. صفاق به منظور دفاع از خود، فاکتورهای فعال و رشد را ترشح نموده که باعث ایجاد تسهیل در رشد و تکوین گردیده و از این رو می­تواند موجب تخریک متاپلاژیا گردد. این تئوری متحد توسط مفاهیم ایمنی مدرن پشتیبانی می­شود. سیستم ایمنی در هوموستاز حفره­ی صفاقی مشارکت می نماید. تغییرات موجود در عملکرد آن برای توضیح اندومتریوز و عواقب آن تسریع گردیده است. هدف ما تشخیص میزان مشارکت و سهم سیستم ایمنی بدن در پاتوژنز اندومتریوز است، با تاکید بر اینکه هر تئوری موجب تسریع در ایجاد مشکلات پیش روی تشخیص مکانیسم­های ناشی از اختلالات ثانویه، به دنبال حضور بافت خارج رحمی می­شود.

اندومتریوز: بیماری پاسخ ایمنی بواسطه­ی سلول( سلولی)

لنفوسیت­های T دارای یک نقش تنظیمی و افکتوری می­باشند. آنها قادر به از بین بردن یک هدف خاص از طریق یک مکانیزم سایتوتوکسیک (سلول T سایتوتوکسیک) و برقراری ارتباط با سلول­ها و لنفوسیت­های جانبی به منظور تحریک(سلول T کمکی) و یا بالعکس موجب سرکوب (سلول T سرکوب کننده) سیستم ایمنی بدن می­باشند. مشاهدات متعددی در زنان و در میمون­های ماده در راستای ارائه­ی پاسخ معیوب سلول T در هنگام بروز اندومتریوز موجود می­باشد: آنرژی(بی رمقی) پوستی در مقابل به آنتی ژن­های آندومتر اتولوگ، کاهش پاسخ پرولیفراتیو(تکثیری) سلول­های T تحریک شده توسط آندومتر اتولوگ و کاهش میزان سمیت ناشی از T لنفوسیت­های در حال جریان. برای برخی از محققان، این کاهش سمیت سلول­های T به خصوص در برابر سلول­های استرومائی، قابل توجه می­باشد. پاسخ های ایمنی غیر اختصاصی در زنان نرمال و افراد مبتلا به اندومتریوز، یکسان است. شمار لنفوسیت T و نیز مشتقات لنفوسیت T دچار تغییری نگردیده است. برخی از نویسندگان گزارش کرده اند که نسبت سلول­های T helper به سلول­های T سرکوب کننده در خون محیطی و مایع صفاقی زنان مبتلا به اندومتریوز به صورت غیرطبیعی افزایش یافته است. کاهش میزان سلول­های T فعال شده (زیرگروه لنفوسیت+ CD25+ CD3) در حفره­ی صفاقی زنان مبتلا به اندومتریوز مشاهده گردیده است.

چنانچه سیستم ایمنی با شیمی­درمانی یا پرتودرمانی دچار تغییر گردد، لانه گزینی خارج رحمی تخم در اندومتریوم رحم میمون ماده امکان پذیر می­شود. میزان بروز اندومتریوز در بلژیک (یکی از بالاترین آمارها در جهان) نشان داده شده است که با میزان بالای آلودگی دیوکسین در این کشور مرتبط است. در ایالات متحده آمریکا، افزایش سالانه­ی هیسترکتومی به علت بروز اندومتریوز، همزمان با بروز آلودگی ناشی از دیوکسین مشاهده می­شود. در ایالات متحده آمریکا، افزایش سالانه هیسترکتومی ناشی از اندومتریوز با آنتی اکسیدان­های دیوکسین مواجه می­شود. بروز بالای اندومتریوز می­تواند با شدت آلودگی­های ناشی از دیوکسین ارتباط داشته باشد و مشخص گردیده که موجب سرکوب ایمنی سلولی می­شود. ضایعات اندومتری در موش­های رزوس که در طول چندین سال بصورت مزمن در معرض دیوکسین قرار دارند شدیدتر است.

در زنان سالم فاقد اندومتریوز، سلول­های اندومتری که دارای جریان معکوس هستند، پیش از تخریب توسط سیستم ایمنی شناسایی می­شود. سوالی که مطرح می­شود این است که چرا این سلول­های اتولوگ توسط سیستم ایمنی شناخته می­شود. هرچند که داده­هایی وجود دارند که نشان می­دهد سیستم ایمنی بدن قادر به شناسایی و ارائه­ی پاسخ به آنتی ژن­های طبیعی خودی و بدون ایجاد بیماری خودایمنی است. علاوه براین، فضای صفاقی در زنان سالم ممکن است تغییراتی را در ایمنی زایی این سلول­های اندومتری برگشت پذیر ایجاد نموده و ازاین رو موجب تسهیل در حذف آن­ها توسط سیستم ایمنی می­شود. در زنان مبتلا به اندومتریوز این احتمال وجود دارد که تغییرات موجود در ایمنی ناشی از سلول­های T، لانه گزینی قطعات اندومتریوم یا سلول­های خارج رحمی را تسهیل نموده که این امر هم مستقیما با تداخل سمیت ناشی از سلول T و هم بصورت غیرمستقیم از طریق ایجاد تغییر درهمکاری آن­ها با سایر انواع سلولی موجود در شبکه­ی ایمنی تسهیل می­شود [ماکروفاژها، سلول­های کشنده­ی طبیعی (NK)، سلول­های B].

اندومتریوز: پاسخ ایمنی هومورال

احتمال وقوع واکنش آنتی ژن- آنتی بادی ابتدا توسط آقای Weed و Arquembourg در سال 1980 پیشنهاد شد. این محققان با استفاده از تکنیک های ایمونوفلورسانس، حضور آنتی بادی­های ایمونوگلوبولین (Ig) A و بخش کمپلمان C3 را در اندومتریوم رحم نشان دادند. این مشاهدات همراه با کاهش کلی پروتئین­های مکمل می­تواند به عنوان شاخصه ای ازابعاد خودایمنی پاسخ 373 مربوط به اندومتریوز، همراه با فعال­سازی و مصرف موضوعی فاکتورهای مکمل توسط مجموعه­های آنتی ژن- آنتی بادی محسوب گردد. مطالعات طراحی شده جهت بررسی تأثیر ناشی از واکنش آنتی بادی درشرایط بروز اندومتریوز به موارد زیر اشاره داشته است: (1) رسوب موضعی ایمونوگلوبولین­ها و / یا فاکتورهای مکمل، (2) اختلاف موجود میان غلظت­های سرمی و صفاقی عوامل غیر اختصاصی (IgA، IgM، IgG، C3، C4، کل مجموعه­ی مکمل)، (3) نمایش پاسخ اتوایمیون، هم مختص آندومتریوم و هم مرتبط با یا یک پاسخ عمومی تر.

رسوب موضعی ایمونوگلوبولین­ها و نواحی مکمل

براساس گزارشات اولیه­ی آقای Weed و Arquembourg، رسوب IgA، IgM، IgG و بخش کمپلمان C3، C4 در آندومتر توسط بسیاری از نویسندگان تایید شده است. میزان اختصاصیت و ویژگی این رسوبات ضعیف بوده، زیرا رسوبات IgG در بیماری التهابی لگن قابل مشاهده است. اخیرا فاکتورهای تنظیم فعالسازی نواحی مکمل در سلول­های اندومتر شناسایی گردیده است. حضور رسوب های موضعی آنتی بادی­ها و فاکتورهای مکمل فعال نمی­تواند به عنوان شواهد نهایی یک پاسخ ایمنی اختصاصی درنظر گرفته شود، زیرا ثابت شده که سلول­های اندومتر قادر به تولید عوامل مکمل هستند.

**تفاوت غلظت­های موجود میان عوامل غیر اختصاصی گردش خون (IgA، IgM، IgG، C3، C4، کل نواحی مکمل)**

مطالعات مقایسه ای مربوط به نتایج حاصل از غلظت فاکتورهای غیر اختصاصی با یکدیگرمتناقض است. با توجه به غلظت سرمی و صفاقی ایمونوگلوبولین­ها، برخی از محققین کاهش محسوس از IgA را گزارش نموده اند و مابقی آن­ها هیچ تفاوتی را گزارش نکردند و همچنان سایر محققان گزارشاتی مبنی بر افزایش میزان غلظت­های آن­ها ارائه نموده اند. گزارشی مبنی بروجود رابطه­ی مثبت میان غلظت ایمونوگلوبولین و مرحله­ی کلینیکی اندومتریوز ارائه گردیده است. اندازه گیری فاکتورهای مکمل نیز متفاوت است. در زنان مبتلا به اندومتریوز غلظت C3 و C4 در برخی گزارشات افزایش یافته است که این امر با نتایج حاصل از سایر مطالعات، یکسان بوده و یا در مطالعات اخیر دچار کاهش گردیده است. کاهش میزان فاکتورهای مکمل به عنوان یک عامل ثانویه برای مصرف موضعی فاکتورهای مکمل توسط کمپلکس های ایمنی محسوب گردیده که موجب واکنش­های اتوایمیون( خود ایمنی) موضعی می­شود.

تظاهر و نمود پاسخ خودایمنی

مطالعات مربوط به پاسخ ایمنی هومورال، دو پاسخ عمده­ی اتوایمیون غیر طبیعی را در اندومتریوز مشخص می­کند: (1) پاسخ آنتی بادی به آنتی ژن­های آندومتر هدف و (2) پاسخ پلی کلونال که در اختلالات خودایمنی دیده می­شود. تکنیک­های متعدد همچون الحاق ایمنی، هماگلوتیناسیون غیرفعال، وسترن بلات، ایمونوفلورسانس، ارزیابی ایمنی متصل به آنزیم( الایزا)، حضور آنتی بادی­های علیه اندومتریوم را در سرم و مایع صفاقی و هم چنین در ایمپلنت­های اندومتر تأیید می نماید. چندین نویسنده (Badawy et al.، 1990) گزارش دادند که تیتر آنتی بادی در سرم، بالاتر از مایع صفاقی است. این امر ممکن است به این دلیل باشد که از آنجایی که واکنش­های آنتی ژن- آنتی بادی در حفره­ی صفاقی رخ می­دهد، حضور کمپلکس­های آنتی ژن- آنتی بادی می­تواند بر نتایج حاصل تأثیرگذار باشد. علاوه بر این، انباشت موضعی پروستاگلاندین­ها می­تواند واکنش آنتی بادی را تغییر دهد. هیچ مطالعه ای نمی­تواند نشان دهنده­ی وجود ارتباط میان شدت ضایعات آناتومیک در اندومتریوز و تیتر آنتی بادی­ها باشد. مطالعات ایمونوهیستوشیمیایی نشان داده است که آنتی بادی­های علیه آندومتر بر ضد بخش­های غددی در اندومتر هدایت گردیده است. نتایج حاصل از ایمونوفلورسانس در شرایط قبل یا بعد از تخریب قطعه­ی Fc ایمونوگلوبولین­ها در سرم بیماران مبتلا به اندومتریوز یکسان است، در نتیجه نشان می­دهد که تثبیت ایمونوگلوبولین­ها در واقع اختصاصی است، زیرا قطعه­ی F (ab ') 2 ایمونوگلوبولین است که آنتی ژن را شناسایی می­کند. برخی از محققان که در تشخیص حضور آنتی بادی­های علیه اندومتر موفقیتی بدست نیاوردند، بر ضرورت توسعه­ی روش­های اختصاصی تر تمرکز می­کنند، زیرا این آنتی بادی­ها به نظر می رسد وابستگی ضعیف و واکنش متغیری دارند که این امر به بافت درگیر بستگی دارد. یک تکنیک ایمونوفلورسانس دوگانه، موجب ایجاد تمایز میان یک تثبیت خاص و پارازیت پیش زمینه به علت حضور IgG درون زا(آندوژن) گردیده و از این رو موجب بهبود میزان ویژگی می­شود. با استفاده از این روش، IgG آندوژن را می­توان در استرومای اندومتر زنان با وجود ضایعات اندومتریوز و یا بدون حضور آن­ها تشخیص داد. بعید است که حضور IgG به طور موضعی پدیده­ی خود ایمنی را نشان دهد. با استفاده از این تکنیک، حضور آنتی بادی­های علیه اندومتر، بیشتر و بیشتر در موارد اندومتریوز نشان داده می­شود. این آنتی بادی­ها با اندومتریوم اتولوگ و اندومتریوم خارجی واکنش نشان می­دهند. ایمونوفلورسانس دوگانه نشان می­دهد که در هنگام بروز اندومتریوز، آنتی بادی­های اتوایمیون در مقابل بخش­های غده ای قرار گرفته که این امرسایر مطالعات را نیز تأیید نموده و هم چنین در مقابل عروق موجود در اندومتر نیز قرار می گیرد و از این رو احتمال بروز بیماری اتوایمیون عادی شده را فراهم می سازد.

سایر مطالعات به بررسی وجود ارتباط میان آنتی بادی­های غیرمعمول (آنتی بادی لوپوس، آنتی کاردیولیپین، آنتی نوکلئوتید، آنتی فسفولیپیدها) و اندومتریوز می­پردازند؛ در واقع اکثر بیماران مبتلا به آندومتریوز به اختلالات خود ایمنی مبتلا هستند. نتایج حاصل از جستجوهای مربوط به آنتی بادی­های خودکار مستقیما وابسته به تعداد آنتی بادی­های مورد بررسی است. به عنوان مثال، اگر 16 آنتی بادی مورد آزمایش قرار گیرد، نتایج حاصل حداقل برای یک آنتی ژن در 65٪ بیماران مثبت خواهد بود؛ اگر تنها آنتی بادی علیه هسته مورد آزمایش قرار گیرد، تنها 10 تا 25 درصد از بیماران مثبت خواهند بود. اگر تعداد زیادی از آنتی بادی­ها از جمله آنتی بادی علیه فسفولیپیدها، هیستون­ها و پلی نوکلئوتیدها و همچنین آنتی بادی علیه تیروئید مورد استفاده قرار گیرد، حداقل 85 درصد از بیماران مبتلا به اندومتریوز هستند. همچنین نشان داده شده است که 70٪ از زنان مبتلا به آندومتریوز دارای آنتی بادی علیه آنزیم کربنیک انهیدراز هستند. این آنتی بادی در چندین بیماری خودایمنی وجود دارد.

دو دسته نظر مخالف در رابطه با اهمیت این اختلالات خودایمنی وجود دارد. اولین مورد، آندومتریوز را با انواع خاصی از ناباروری، به ویژه عدم موفقیت در لانه گزینی ارتباط داده که در یک ماهیت مجزا با حضور آنتی بادی­های خودکار تشخیص داده می­شود. اختلافات نظر موجود در رابطه با وجود ارتباط میان این آنتی بادی­ها و آندومتریوز، ناشی از نادیده گرفتن شکل­های میکروسکوپی اندومتریوز ناشناخته است. شدت ناهنجاری­های autoantibody با علائم بالینی اندومتریوز ارتباط ندارد، اما با بروز نازایی و خطر سقط جنین رابطه دارد. جستجوهای صورت گرفته در رابطه با آنتی بادی­های خودکار در بیماران مبتلا به آندومتریوز، بایستی به عنوان یک تحقیق ضروری محسوب گردد، بنابراین طبقه بندی عملکردی بیماری، می­تواند به دلیل کمبود دقت در طبقه بندی­های توصیفی و پیش آگهی در نظر گرفته شود. استدلال حمایت از این تحقیقات بر این نکته استوار است که کاهش آنتی بادی­ها موجب بهبود باروری بیماران مبتلا به اندومتریوز می­شود اگر این فرضیه صحیح باشد، از این رو آنتی بادی­های خودکاربا استفاده از سلول­های T کمی و سایتوتوکسیک به اندومتریوم خارجی اجازه می­دهند تا از دید نظارتی سیستم ایمنی پنهان گردیده که این امر احتمالا با پوشش نواحی آنتی ژنی صورت می گیرد.

مدولاتورهای ایمنی ممکن است به عنوان نسل بعدی روش­های درمانی برای مدیریت اندومتریوز و ناباروری مرتبط محسوب گردد. شواهد بیشتری از سلول­هایB فعال شده در اندومتریوزاخیرا توسط تشخیص غلظت بالای سرمی CD23 محلول تولید شده توسط غشاهای موجود در سلول­هایB فعال یافت گردیده است. غلظت سرمی CD23 محلول درهنگام درمان با دانازول به میزان قابل توجهی کاهش می یابد. در رابطه با مجموعه­ی دوم نظرات، ارتباطی میان شدت اندومتریوز و تیتر اتوآنتی بادی آن مشاهده نگردید که این امر آن چیزی است که در اختلالات اتوایمیون یافت گردید، بدین نحو که افزایش تیتر آنتی بادی با افزایش شدت بیماری مرتبط است؛ این بدان معنی است که تولید آنتی بادی­ها یک رویداد ثانویه محسوب می­شود. علاوه بر پاسخ ایمنی نامناسب، عدم ارائه­ی پاسخ هومورال علیه آنتی ژن­های خاص اندومتر (22 و 18 کیلو دالتون) اخیرا در حفره­ی صفاقی زنان مبتلا به اندومتریوز نشان داده شده است. بیماران مبتلا به آندومتریوز پروفایل ایمنی یکسانی از صفاق را نشان می­دهند که این حالت شبیه آن چیزی است که در زنان مبتلا به ناباروری ناشناخته توصیف گردیده است. اهمیت این نقص ناشناخته است؛ با این حال، گمان این نکته نیز وسوسه انگیز است که افراد فاقد اندومتریوز آشکار که دارای تیترهای آنتی بادی و ناباروری کمتری هستند، می­تواند یک مرحله­ی قبل تر و پیش ساز آندومتریوز را از خود به نمایش بگذارند.

اندومتریوز: بیماری اندومتریوم

ویژگی­های متعددی دیدگاه مربوط به ناهنجاری موجود در اندومتریوم را در بیماران مبتلا به آندومتریوز پشتیبانی می­کند. آندومترخارجی بواسطه­ی انجام واکنش با استروئیدها، با وجود گیرنده­های خاص استروئیدی و با بیان عامل رشد اپیدرمی (EGF) و گیرنده­های آن،نسبت به شریک داخلی خود متفاوت است.

آنتی بادی علیه آندومتر به طور خاص در برابر یک یا چند آنتی ژن آندومتر هدایت می­شود. آنالیز وسترن بلات، که به جداسازی آنتی ژن­های مختلف آندومتر براساس وزن مولکولی آن­ها قبل از انکوبه کردن آن­ها با سرم بیماران حاوی آنتی بادی­های مشخص می­پردازد، شناسایی دو آنتی ژن خاص را در اندومتریوز که توسط ضایعات آندومتریوز و توسط آندومتر موجود دربیماران مبتلا به آندومتریوز بیان گردیده، تسهیل می نماید. با استفاده از Western blot، آقای Rajkumar و همکاران حضور اتوآنتی بادی­های گردش خون اتصال یافته به آنتی ژن­های آندومتری 52 و 58 kDa را در تمام زنان نشان داده است، این در حالی است که زنان مبتلا به آندومتریوز، آنتی بادی اتصالی به آنتی ژن 34 kDa را نشان دادند. بین غلظت آنتی بادی­ها و شدت بیماری که توسط انجمن باروری آمریکا تعریف شده است، هیچ گونه ارتباطی وجود ندارد؛ بیماران مبتلا به اندومتریوز از نظر ژنتیکی نشان داده شده است که هم قادر به بیان معنادار این آنتی ژن­ها و هم شناسایی آن­ها و هم چنین توسعه­ی پاسخ ایمنی هستند. با این حال، بیماران مبتلا به اندومتریوز فاقد پروفایل مشخصی از آنتی ژن لوکوسیت انسان (HLA) هستند. چندین بیماری خود ایمنی موجب بیان بیش از حد HLA در بافت­های مربوطه (بیماری گراوی، دیابت، بیماری هشیموتو) می­شود. با توجه به این بیماری­ها، آندومترخارجی و داخلی در بیماران مبتلا به اندومتریوز، آنتی ژن­های HLA DR را بیش از حد بیان می­کند.

سلول­های اندومتردر بیماران مبتلا به آندومتریوز به نظر غیر طبیعی رسیده و توسط سیستم ایمنی تشخیص داده می­شود. در واقع، آندومتر طبیعی دارای آنتی ژن­های "خودی" بوده که نبایستی توسط سیستم ایمنی بدن شناسایی شود. با این حال، لنفوسیت­های اتولوگ در in vivo، در هنگام تماس با سلول­های اندومتر حتی در غیاب وقوع اندومتریوز، قابلیت تکثیر دارند. سلول­های اندومتر باعث افزایش تکثیر لنفوسیت­ها می­شوند؛ این امر احتمالا بواسطه­ی سایتوکاین­ها صورت می گیرد. سایتوکاین­های اندومتری هم پس از تحریک ایمنی و هم هورمونی تولید می­شود. اینترلوکین 6 (IL 6) که توسط اندومتر طبیعی تولید می­شود، می­تواند به عنوان یکی از محرک های لنفوسیتی محسوب گردد. در مقابل، در بیماران مبتلا به اندومتریوز، سلول­های اندومتری اتولوگ قادر به شروع چنین تکثیر لنفوسیتی نیستند. اندومتریوم اساسا قادر به ترشح سایتوکاین­ها و یا دستیابی به میزان تحریک لازم نبوده و یا اینکه می­تواند عوامل مهارکننده­ی تکثیررا تولید نماید. عوامل تخفیف ایمنی ناشی از ضایعات اندومتریوز شناسایی گردیده است. مطالعات متعددی به تأیید استقلال خاص آندومترپرداخته است و این در شرایطی است در خارج از حفره رحم قرار دارد. آندومتر قادر به سنتز فاکتور مکمل C3 است. در موش عقیم شده این ترشح در رابطه با آندومتر داخل رحمی به استروژن وابسته بوده، در حالی که قطعات اندومتریومی خارج رحمی نیازمند اوسترادیول نیستند. بافت دارای اندومتریوز با ترشح موضعی فاکتورهایی به عنوان عوامل کموتاکتیک برای لنفوسیت­ها و ماکروفاژها محسوب می­شود، در ایجاد یک محیط مطلوب مشارکت می نماید. اندومتر داخل و خارج رحمی بیماران مبتلا به اندومتریوزدرهنگام تحریک توسط سایتوکاین­های مشخص [IL- 1 و عامل نکروز تومور α (TNFα)] ، مواد کموتاکتیک ترشح می­کند. مواد شیمیایی دارای قدرت کموتاکتیک زیاد برای ماکروفاژها عبارتست از: پروتئین1 (chemotactic monocyte) کموتاکتیک مونوسیت. تحت شرایط تحریکی، اندومترموجود در بیماران عادی این مواد را ترشح نمی­کند. مواد کموتاکتیک در رابطه با ماکروفاژها در قالب یک چرخه و توسط استرومای موجود در اندومتر تولید شده و در فاز لوتئال به اوج می رسد. هورمون­های استروئیدی در این تنظیم مشارکت می نمایند. اندومتریوم زنان مبتلا به آندومتریوز، مقدار بیشتری از این مواد شیمیایی را با از دست دادن الگوی چرخه ای ترشح می نمایند. این وابستگی هورمونی نشان دهنده­ی یک اصلاح ذاتی در اندومتر زنان مبتلا به آندومتریوز است. اندومتر موجب ترشح سایتوکاین­های متعددی می­شود: γ اینترفرون (IFNγ)، IL- 1 و IL- 6 و گیرنده­های خاص خود را می­توان نام برد. سایتوکاین­های مشخصی که بصورت موضعی تولید می­شود همچون IFNγ، مانع از تکثیر اندومتر می­شود.

با این حال، تکثیر مشاهده شده در اندومتریوز کمتر از آنی است که در اندومتر طبیعی دیده می­شود. با وجود لنفوسیت­ها، بافت­های دارای اندومتریوز، متفاوت از اندومتر طبیعی هستند. لنفوسیت­های پراکنده شده در اندومتریوز بیشتربوده وهم چنین تعداد فراوانی از سلول­های حاوی IFNγ مشاهده می­شود. حضور گیرنده­های IFNγ در ضایعات آندومتری ممکن است به نقش احتمالی آن­ها در تنظیم و کنترل تکثیر ضایعات اندومتری اشاره نماید. مطالعات صورت گرفته روی موش­های صحرایی، حضور یک پروتئین خاص تحت عنوان Endo 2 را بر روی بافت اندومتر صفاقی ایمپلنت شده نشان می­دهد. سیستم ایمنی بر تولید این پروتئین تأثیر می گذارد. Pentoxifylline به عنوان عامل سرکوب کننده­ی ایمنی، باعث کاهش قابل توجهی از اندازه­ی ایمپلنت­های صفاقی و کاهش معنادار میزان پروتئین Endo 2 در موش­ها می­شود. حساسیت سلول­های اندومتر به لیز و تجزیه توسط سلول­های NK، مستقیما با بیان مولکول­های HLA کلاس 1 ارتباط دارد. شمار مولکول­های اصلی کلاس1 کمپلکس سازگاری بافتی MHC)) گزارش شده است که در سلول­های داخل و خارج رحمی بیشتر است. کاهش میزان بیان مولکول­های کلاس 1 MHC باعث افزایش حساسیت آن­ها به تخریب می­شود. اینگونه می­توان فرض کرد که مکانیسم­های کنترل شده بواسطه­ی هورمون و سایتوکاین موضعی(IFNγ موجب افزایش میزان بیان مولکول­های MHC کلاس1 می­شود) موجب تنظیم بیان این مولکول­های غشایی گردد. سلول­های اندومتری انسانی اساسا قادر به انتشار مولکول ایجاد چسبندگی بین سلولی ترشح شده­ی 1 (sICAM 1) است. این مولکول عضوی از خانواده­ی سوپرژن ایمونوگلوبولین (Ig) محسوب گردیده و به عنوان یک لیگاند برای آنتی ژن1 مرتبط با عملکرد لنفوسیت (LFA 1) عمل می­کند که جزئی از خانواده­ی اینتگرین لوکوسیت محسوب می­شود. شناسایی ایمونولوژیکی اهداف آندومتری به واسطه­ی سلول­های NK، در شرایطی که ادعا می­شود بروز نقص به عنوان یک محرک ضروری برای شروع و پیشرفت اندومتریوز محسوب می­شود، اهداف اندومتر که به عنوان محرک مهمی برای شروع و پیشرفت اندومتریوز شناخته شده (که در زیر آمده)، وابسته به مسیر LFA 1 / ICAM است. تخلیه­ی ICAM 1 نشان داده شده است که یه عنوان یکی از مکانیسم­هایی بوده که سلول­های نئوپلاستیک از دسترس نظارت ایمنی( immunosurtelillance ) خارج می­گردند. sICAM می­تواند به عنوان یکی از عوامل متعدد اندومتری بوده که توانایی تأثیر روی سیستم ایمنی را دارد، زیرا تخلیه­ی استرومایی اندومتر در بیماران مبتلا به مراحل پیشرفته تر بیماری اندومتریوز در مقایسه با زنان فاقد این بیماری بیشتر است.

اندومتریوز: بیماری ماکروفاژ

ماکروفاژ ها 85٪ از سلول­ها را در مایع صفاقی تشکیل می­دهند؛ 15 درصد باقیمانده، سلول­ها و لنفوسیت­های تخلیه شده است. بنابراین مایع صفاقی مجهز به دفاع از خود در مقابل تهاجم است. تعداد ماکروفاژها در دوران قاعدگی تغییرنموده و در دوران پس از قاعدگی به اوج خود می رسد. ماکروفاژ ها برای پاک کردن حفره­ی صفاقی از باقی مانده­های اندومتر، اسپرم­های قدیمی و سلول­های فولیکول ضروری هستند. در صورت انسداد لوله­های جانبی دو طرفه، تعداد ماکروفاژها پس از دوران قاعدگی افزایش نمی یابد. ماکروفاژ ها برای ایجاد تداخل، مجهز به چندین سیستم هستند: انتشار سایتوکین­ها، فاگوسیتوز و سایتوتوکسیسیتی(سمیت زایی). استفاده از ابزارها بستگی به سطح فعالسازی ماکروفاژهای صفاقی دارد. ماکروفاژهای صفاقی در مقایسه با مونوسیت­های در حال گردش، دارای فعالیت آنزیمی بیشتری هستند. میزان فعالسازی در طول چرخه­ی قاعدگی متفاوت است. فعالیت اسید فسفاتاز که در ابتدای چرخه ضعیف است، در طول فاز لوتئال افزایش می یابد. در زنان مبتلا به آندومتریوز، تعداد ماکروفاژها و هم چنین سطح فعالسازی آن­ها بیشتر است. چندین مارکر بیولوژیکی نشان دهنده­ی این بیش فعالی است: 1)) اندازه بزرگتر ماکروفاژها؛ (2) انتشار مقدار قابل توجه عوامل مکمل C3 و C4؛ (3) افزایش ترشح فسفولیپاز لیزوزومی که قادر به فعالیت روی فسفولیپیدهای غشایی بوده که این ترکیبات به عنوان منبع اسید آراکیدونیک است که برای تولید پروستاگلاندین­ها مورد استفاده قرار می گیرد. این امر می­تواند افزایش غلظت پروستاگلاندین­های صفاقی را در زنان مبتلا به آندومتریوزتوجیه کند؛ (4) بیان معنادارتر آنزیم­های لیزوزومی و غشایی (اسید فسفاتاز، اسید هیدرولاز، پروتئازها و متابولیت­های اکسیژن. تولید مشتقات اکسیژن با ارزیابی تابش شیمیایی ماکروفاژها تعیین شده که در زنان مبتلا به اندومتریوز افزایش می یابد. مونوسیت­های گردش خون نیز در سطح معینی از فعالسازی قرار داشته، زیرا تحریک آنها توسط فروبل مریستات استات باعث افزایش میزان تابش شیمیایی در مقایسه با گروه کنترل می­شود. (5) بیان غشایی تعداد بیشتری از مارکرهای مختص به فعال سازی (CD14 و HLA DQ)؛ (6) ایجاد تغییر در اسکلت سلولی( سایتواسکلتون) غشاء. در صورت وجود آنتی بادی­های هدایت شونده علیه آنتی ژن­های سطحی (در این مورد آنتی ژن­های HLA کلاس I و II)، مطالعات ایمونوفلورسانس، مهاجرت کمپلکس های آنتی ژن- آنتی بادی را به سمت یک قطب سلولی، پیش از درونی سازی نشان می­دهد.

این پدیده تحت عنوان پوشش گذاری، در ماکروفاژهای صفاقی بیماران مبتلا به آندومتریوزمشاهده گردیده، در حالی که در ماکروفاژهای طبیعی وجود ندارد.

عوامل متعددی می­تواند ماکروفاژهای صفاقی را فعال نموده که عبارتست از: ریفلاکس قاعدگی، محتوای فولیکولی، آنتی ژن­های اسپرم، عفونت­های لگنی، خود ضایعات اندومتریوم و برخی از مواد شیمیایی. مایعات صفاقی زنان مبتلا به آندومتریوز حاوی سایتوکین­های آزاد شده توسط سلول­های T است. یکی از آنها، RANTES، یک سایتوکین اختصاصی 8 کیلو دالتونی سلول T بوده که جدیدا شناسایی گردیده و متعلق به سوپرخانواده­ی ژن 4 فاکتور پلاکتی بوده که قادر به فعال کردن ماکروفاژها است. غلظت آن با شدت آندومتریوز ارتباط دارد. در اندومتریوز، تعداد ماکروفاژهای صفاقی بیشتر بوده و حالت تهاجمی تری دارند؛ آن­ها در قالب روش­های زیادی در شروع، تکوین و رشد اندومتریوز مشارکت می نمایند. ماکروفاژهای صفاقی درراستای سلول­های اندومتری موجود در اندومتریوز دارای سمیت بوده، اما بررسی­ها نشان می­دهد که این سمیت سلولی در موارد AFS مربوط به فازهای III و IV اندومتریوز ممکن است کاهش یابد. پروستاگلاندین­ها می­توانند در مقابل این سمیت سلولی مقاومت نمایند، زیرا داروی ایندومتاسین اجازه می­دهد تا ماکروفاژهای موجود در مرحله­ی III و IV در مقایسه با آنچه که در مراحل I و II مشاهده می­شود، موجب بازیابی سممیت زایی گردد. انجام روش درمانی با استفاده از دانازول یا آگونیست هورمونی رهاکننده­ی گونادوتروپین می­تواند موجب افزایش میزان این سمیت زایی گردد.

ماکروفاژها مستقیما می­توانند در چسبندگی سلول­های اندومتر به صفاق از طریق تولید فیبرونکتین بیشتر، مشارکت نمایند. فیبرنکتین در چسبندگی سلول­های اندومتر دخالت داشته، اما به طور خاص به عنوان یک سازگار و شایسته عمل می­کند که این امر شرایط را برای تبدیل سلول­های اندومتر از مرحله­ی G0 به مرحله­ی G1 چرخه­ی سلول فراهم نموده و از این رو موجب ایجاد حساسیت آن­ها در مقابل فاکتورهای رشد تحت عنوان عوامل پیشروندگی می­شود. اوسترادیول می­تواند به عنوان یکی از این عوامل پیشروندگی محسوب شود. افزایش میزان فعالسازی ماکروفاژهای صفاقی همراه با hyperoestrogenaemia نسبی می­تواند باعث تکثیر سلول­های اندومتر برگشتی شود. تولید موضعی بیش از حد فیبرونکتین در ایجاد چسبندگی لگنی می­تواند ایفای نقش نماید.

ماکروفاژهای فعال موجب ترشح TNFα می­شوند. TNFα در ایجاد چسبندگی دخالت دارد؛ زیرا منجر به تکثیر فیبروبلاست و رسوب کلاژن می­شود. علائم عمومی ناراحتی ، اختلال و دردهای بدنی گزارش شده توسط بیماران مبتلا به آندومتریوز ممکن است به علت وجود اثرات سیستمیک ثانویه در افزایش سنتز TNFα باشد آقای Vercellini و همکاران که افزایش بیش از حد TNFα پلاسمایی یا صفاقی را تشخیص ندادند، فرضیه­ی مربوط به سایتوکین­ها را رد نمی­کنند زیرا گزارشات مربوط به فرم غشایی TNFα مبنی بر این است این امر اجازه می­دهد تا ماکروفاژها به صورت موضعی تجمع کنند. برخی از سایتوکین­های آزاد شده توسط ماکروفاژهای فعال باعث افزایش تکثیر سلول­های اندومتری می­شوند. غلظت این فاکتورها به نظر می رسد با شدت بیماری بیماری ارتباط دارد. واکنش­های تکثیری متقابل، ماکروفاژهای موجود در بیماران سالم را با ماکروفاژهای بیماران مبتلا به آندومتریوز با یکدیگر ترکیب نموده که این امر در حضور اندومتریوم سالم و در شرایط بروز اندومتریوز صورت می­پذیرد؛ به نظر می رسد این شرایط حاکی از آن است که این افزایش در رشد نیازمند ترکیب و همراهی همزمان فعال سازی ماکروفاژها و تغییر اندومتر است. به منظور ایجاد حساسیت در مقابل این فاکتورهای رشد، سلول­های اندومتر بایستی گیرنده­های مشخصی را در سلول بیان نموده که تحریک آن­ها ارتباط جزئی با شبکه­ی خارجی سایتوکاین­ها دارد. به نظر می رسد که IL- 1 که به دلیل تداخل آن در پاسخ ایمنی شناخته می­شود، در اندومتریوز مدنظر قرار می گیرد. تأثیر دقیق IL-1 بر اندومترخارجی و داخلی تا کنون ناشناخته است، اما به نظر می رسد که IL- 1 قادر به تعدیل رشد استرومایی سلول اندومتر است. تأثیرات ناشی از IL-1 توسط یک سایتوکین دیگر مؤثر در مهارگیرنده­ی سلولی IL- 1، تنظیم می­شود: آنتاگونیست گیرنده­ی IL-1 (IL- 1ra). دو ویژگی بر اهمیت این دو سایتوکین در اندومتریوز تأکید می­کند. IL- 1 در غلظت­های بالاتر در مایع صفاقی موجود در بیماران مبتلا به آندومتریوز مشاهده می­شود. ترشح ماکروفاژهای صفاقی از بیماران مبتلا به آندومتریوز به نظر می رسد که به سمت سنتز IL- 1ra همراه با تشدید اندومتریوز سوق داده می­شود. مطالعات ایمونوفلورسانس، موقعیت­های مختلف IL- 1ra را در اندومتر داخلی و اندومتریوم دارای اندومتریوز نشان داده و بنابراین احتمال دور شدن اندومتر خارج رحمی ازاثر کنترلی IL-1 وجود دارد. IL- 1 و TNFα قادر به تتظیم ترشح IL-6 توسط ماکروفاژهای صفاقی و سلول اندومتر استرومایی هستند. غلظت IL- 6 در مایع صفاقی بیماران مبتلا به آندومتریوز افزایش می یابد. اهمیت حضور IL- 6 مورد بحث بوده، زیرا ممکن است رشد سلول­های خون ساز را تحریک کند، اما به نظر می رسد که موجب مهار رشد سلول­های اندومتری استرومایی و غددی می­شود.

در طی کشت آزمایشگاهی، سلول­های استرومائی حضور گیرنده IL- 6 را نشان می­دهند. اگر این فعالیت مهارکننده پایدار باشد، افزایش غلظت IL- 6 می­تواند به عنوان یک مکانیسم حفاظت در برابر توسعه­ی اندومتریوز محسوب گردد. علاوه بر این، افزایش پیشرفت در بیان IL- 6 اخیرا در طی فازهای قاعدگی / ترشحی نشان داده شده است، و این امر حاکی از آن است که این سایتوکین ممکن است اندومتر را برای لانه گزینی وخونریزی قاعدگی آماده نماید. القای آزمایشی آندومتریوز در موش صحرایی صرفا با افزایش IL-6 صفاقی در فاز شروع تهاجم ناشی از ضایعات همراه بوده و پس از آن ناپدید می­شود. مطالعات اخیر نشان داده است که IL- 6 اثر مشابهی بر اندومتری خارج رحمی موجود بر روی آندومتر داخل رحمی ندارد. IL- 6 قادربه مهار تکثیر ضایعات آندومتریایی به علت وجود نقص در بیان گیرنده­ی خاص خود (IL 6r) نیست. در میان دیگر سایتوکین­های تولید شده توسط ماکروفاژهای صفاقی، باید فاکتور رشد ترانسفرم کننده­ی β (TGFβ)را که غلظت آن در مایع صفاقی زنان مبتلا به اندومتریوزافزایش می سابد، بخاطر داشت. این سایتوکین با تحریک تولید ماتریکس خارج سلولی و کاهش ترشح پروتئازها در ترمیم بافتی مشارکت می نماید. هنگامی که ترمیم به اتمام می رسد، مکانیسمی که همچنان ناشناخته است، تولید TGFβ را متوقف می­کند. مازاد TGFβ منجر به ایجاد جراحات و چسبندگی­های معیوب می­شود. TGFβ موجب تحریک تکثیر سلول­های استرومایی اندومتریوم می­شود. TGFβ، رگزایی توموری را تحریک می نماید. اندومتریوز تنها می­تواند در صورت ایجاد عروق های متعدد، توسعه و تکثیریابد. مایع صفاقی موجود در بیماران مبتلا به آندومتریوز، آنژیوژنز را در غشای کوریوالانتوئیک مرغ تحریک نموده و این امر توسط غلظت صفاقی TGFα و TGFβ در مایع صفاقی موجود در این بیماران قابل توجیه است. مطالعات مورفولوژیک عروق استرومایی در ضایعات صفاقی، قادر به نشان دادن فعال بودن بیشتر فعالیت­های میتوزبوده و این امر هم دال بر فراوانی بیشتر عروق خواهد بود. القاءِ آنژیوژنز توسط این سایتوکین­ها (TGFβ و TNFα) نیازمند بیان موضعی اینتگرین­های خاصی است. آنتی بادی علیه انتگرین قادر به مهار آنژیوژنز است. بنابراین زمانی که اهمیت عروق کرونری در ضایعات اندومتریوز شناخته می­شود، فضا برای سلسله تحقیقات درمانی فراهم می­شود.

ماکروفاژهای صفاقی در زنان مبتلا به آندومتریوز توانایی زیادی برای سنتز اینترلوکین-8 از خود نشان می­دهند. علاوه بر این، غلظت­های IL- 8 موجود در مایع صفاقی زنان مبتلا به اندومتریوز با تولید IL-8 توسط ماکروفاژهای صفاقی ارتباط دارد. IL- 8 به عنوان یک کموکاین القا شده است که توسط ماکروفاژها در پاسخ به TNFα وسایر محرک های التهابی سنتز گردیده است. غلظت­های بیشتر TNFα و IL 8 در زنان مبتلا به اندومتریوز ممکن است در ایجاد علائم بالینی، به ویژه در ارتباط با دستگاه گوارش مشارکت نماید. IL- 8 مستقیما در بیماری angiogenic مدنظر قرار می گیرد. آنژیوژنز ناشی از TNF α و IL-1 می­تواند با القاء IL- 8 درون زا صورت گیرد.

اندومتریوز: بیماری سلول­های کشنده­ی طبیعی

سلول­های کشنده­ی طبیعی (NK) سلول­های لنفوسیتی هستند که به عنوان یکی از اولین مکانیسم­های دفاعی علیه تومورمحسوب می­شود. سلول­های NK مستقیما سایتوتوکسیک بوده و از اصول ایمنی خاصی پیروی نمی­کنند. حالت تهاجمی آن­ها توسط چندین سایتوکاین تعدیل می­شود. سلول­های NK به شکل مؤثری موجب تخریب اندومتر می­شوند. در بیماران مبتلا به آندومتریوز، قدرت سمیت زایی ناشی از سلول­های NK در حال گردش در برابر آندومتر اتولوگ و هترولوگ، کاهش می یابد. سرم این بیماران حاوی یک عامل مهار کننده در برابر سلول­های NK است. در اندومتریوز، اندومتریوم در برابرسمیت ناشی از سلول­های NK مقاوم می­شود، زیرا بوسیله­ی سلول­های NK که از مردان به دست می آید در مقایسه با اندومتریوم موجود در زنان فاقد اندومتریوز، با کارایی کمتری تخریب می­شود. برخی از محققان، که تنها چنین کاهشی را در فاز AFS III و IV اندومتری را تشخیص داده اند، مفهوم این نقص را به عنوان عامل راه اندازاین بیماری رد می­کنند، اما همین محققان به ارزیابی قدرت سایوتوکسیک موجود در مایع صفاقی اهتمام نمی ورزند. در اندومتریوز، حتی فعالیت سایتوتوکسیک ناشی از سلول­های NK در مایع صفاقی نیز مهار می­شود. کاهش میزان سایتوتوکسیک NK صفاقی در فاز فولیکولی به حداکثر مقدار خود می رسد که در طی این دوره، سلول­های اندومتری برگشتی بایستی تخریب گردد.

روند کاهشی براساس طبقه بندی AFS، متناسب با شدت بیماری است. این کاهش به نظر می رسد که به دلیل تغییرات عملکردی موجود در سلول­های NK و بدون کاهش تعداد آنها باشد. محیط سلول­های صفاقی در اندومتریوز دچار تغییر شده و این امر همراه با افزایش تعداد مونوسیت­هاست. نسبت معکوس و نرمال CD4 / CD8 در اندومتریوز، بیشتر بیان می­شود. مایع صفاقی به دست آمده از زنان مبتلا به آندومتریوز می­تواند سمیت سلولی NK ناشی از زنان سالم را مهار کند. یک سایتوتوکسین ترشح شده توسط ماکروفاژها یعنی TGFβ به نظر می رسد که علت اصلی این مهار است، همانطور که پیش تیماردرمان مایع صفاقی با آنتی بادی علیه TGFβ، این خواص مهار کننده را کاهش می­دهد. غلظت صفاقی TGFβ در زنان مبتلا به اندومتریوز افزایش می یابد. درمان لنفوسیت­های تجمع یافته با IL- 2 به آن­ها امکان می­دهد تا فعالیت سایتوتوکسیک را در راستای آندومتر اتولوگ بازیابی نموده که این امر شبیه به آن چیزی است که در گروه کنترل مشاهده می­شود. با توجه به تحقیق و بررسی در مورد سلول­های T و NK در گردش با درنظرگیری میزان تمایز آن­ها،آقای Kikuchi و همکاران نشان داده اند که تعداد سلول­های NK بسیار متمایز کاهش می یابد که این سلول­ها در شرایط بروز اندومتریوز دارای بیشترین میزان سمیت زایی هستند.

در رابطه با این محققان، این اختلالات موجود در سلول­های NK به عنوان یک عامل فرعی وثانویه در خود اندومتریوز محسوب می­شود. در واقع درمان جراحی، این اختلالات را تصحیح نموده که این امر با کاهش سلول­های NK نابالغ (+CD57 - CD16) و افزایش متوسط ​​(CD57 + CD16 +) و بسیار تمایزیافته­ی (-CD57 + CD16 ) سلول­های NK همراه می­شود. با این حال، ارزیابی عملکرد سمیت سلول­های NK پس از برش لیزری ضایعات، بیشتردرراستای ایجاد یک ناهنجاری اولیه از سلول­های NK است، زیرا این روش درمانی موجب بهبود عملکرد آن­ها نمی­شود. هورمون­های استروئیدی می­توانند نقش مهمی در تغییر عملکرد NK داشته باشند. کاهش فعالیت NK می­تواند با غلظت سرمی اوسترادیول، هورمونی که خواص مهارکنندگی ایمنی آن بطور ویژه در رابطه با فعالیت NK شناخته شده است، مرتبط است. از آنجا که این ارتباط تنها در مراحل پیشرفته­ی اندومتریوز مشاهده می­شود (مراحل III و IV)، به نظر می رسد که اوسترادیول تنها در تکامل بیماری و نه در شروع آن مشارکت می­کند. استرس، درد و ریفلاکس قاعدگی منجر به افزایش تولید β اندورفین توسط مونوسیت­ها می­شود. β اندورفین با تحریک عملکردهای سلول­های NK، موجب تنظیم و ایجاد تعدیل در پاسخ ایمنی می­شود. نقص فعالیت NK در اندومتریوز ممکن است به علت ترشح معیوب در شرایط خاص مشاهده گردد. در زنان مبتلا به آندومتریوز، کاهش فعالیت NK می­تواند با کاهش تولید β اندورفین توسط مونوسیت­های محیطی، مرتبط باشد. سلول­های B و NK با یکدیگر ارتباط متقابل دارند. ناهنجاری­های اتوایمیون با سمیت ناقص NK مرتبط است. در موش نشان داده شده است که سلول­های NK از وقوع بیماری­های خودایمنی جلوگیری نموده و برعکس، حذف آن­ها به سرعت باعث بیماری­های خود ایمنی می­شود. ناهنجاری­های اتوایمیون که در اندومتریوز و اشکال خاصی از استریل سازی مشاهده می­شود، می­تواند به عنوان یک عامل ثانویه در هنگام بروز نقص در سلول­های NK محسوب گردد. در نهایت اینکه، مطالعات انجام شده با استفاده از پیوند xenotransplantation از بافت اندومتری انسان به موش­های مبتلا به ایمنی نشان دهنده­ی اهمیت in vivo سلول­های NK برای رشد بافت اندومتری در سایت­های خارج رحمی است. در واقع، موش­های برهنه که دارای نقص مادرزادی سلول­های T و B هستند، موقتا پیوند اندومتر انسانی را می­پذیرند. موش­های برهنه­ی مشابه، پیش از انجام xenotransplantation ، با سرم ضد سلولی NK درمان شده و در این شرایط آن­ها پیوند اندومتری را دائما قبول می­کنند. موش­های صحرایی دارای کمبود سلول­های T، B و NK، پیوند اندومتری را رد نمی­کنند.

اندومتریوز: بیماری صفاقی

از میان تئوری­های پیشرفته، حضور پریتونئوم غیر طبیعی در بیماران مبتلا به آندومتریوز که فاقد حساسیت معمول در برابر سلول­های رفلاکس است، غیر قابل انکار است. این امر می­تواند به عنوان پاسخ غیرطبیعی پروتئین­های چسبان محسوب گردد که در شرایط خاص همچون بهبود زخم بیان می­شوند. در بیماران مبتلا به آندومتری، سلول­های صفاقی، حتی بدون تحرک خارجی، چندین پروتئین چسبنده مانند ICAM 1 و مولکول چسبندگی سلول­های عروقی 1 (VCAM 1) را بیان می­کنند. این پروتئین­های چسبنده می­توانند در دو سطح دخالت داشته باشند: (i) بواسطه­ی ترکیب با انتگرین­های لوکوسیتی آنها می­توانند در فعال سازی سلول­های ایمنی مشارکت کنند؛ (ii) از طریق ترکیب با انتگرین­های بیان شده توسط سلول­های اندومتری ریفلاکس کننده، آن­ها شرایط را برای تثبیت سلول­ها و شروع رشد خود فراهم می نمایند. بعضی از سایتوکین­های رها شده توسط ماکروفاژ های فعال، به ویژه TNFα، می­توانند پیوند سلول­های اندومتری استرومایی را بواسطه­ی القای بیان پروتئین­های چسبنده بر روی صفاق آغازنمایند. مطالعات متعددی در رابطه با ارزیابی این فرضیه صورت گرفته مبنی بر اینکه در هنگام بروز اندومتریوز، اوسترادیول می­تواند بیان مولکول­های چسبندگی صفاقی القا شده توسط TNFα را افزایش دهد؛ همانطور که در سلول­های اندوتلیال مشاهده می­شود. ماکروفاژهای صفاقی موجود در بیماران مبتلا به آندومتریوز با انتشار فیبرونکتین، در این پدیده­های چسبندگی مشارکت می­کنند.

چسبندگی سلولی به وسیله خانواده­ی Integrin متعلق به گیرنده­های سطحی سلول، باعث ایجاد سیگنال­های داخل سلولی در هنگام چسبندگی فیبرونکتین می­شود. این سیگنال­ها از سلول­های آپوپتوزی توسط بیان بیش از حد پروتئین Bcl 2 جلوگیری می­کند. سلول­های آندومتر Refluxing در طی قاعدگی، موجب بیان چندین پروتئین چسبنده (E و P Cadherin) گردیده که نقش آن­ها در شروع اندومتریوز تدام می یابد. اندومتریوم موجود در زنان مبتلا به آندومتریوز، انتگرین αvβ3 را بیان نکرده و این پروتئین معمولا در ابتدای دوره­ی لانه گزینی و حدودا در روز بیستم چرخه ظاهر می­شود. علاوه بر وجود بخش مسئول شروع اندومتریوز، اختلالات مربوط به بیان اینتگرین به احتمال زیاد به عنوان علائم پذیرش ضعیف رحم در زنانی بوده که از نازایی رنج می برند. عامل تنظیم بیان اینتگرین β3 تاکنون ناشناخته است، اما دو ماده پیشنهاد شده است: TGFβ و IL- 1ra. این دو عامل توسط اندومتر لانه گزینی شده( implanted) و ماکروفاژهای فعال تولید شده که به طور فراوان در مایع صفاقی زنان مبتلا به آندومتریوز مشاهده می­شود.

پرده­ی صفاق موجود در زنان مبتلا به آندومتریوز، قادر به تولید و رهاسازی مقدار زیادی از IL- 8 بوده که موجب جذب و فعالسازی ماکروفاژها و نوتروفیل­ها گردیده و دارای خواص آنژیوژنیک کارآمدی است. IL- 8 توسط پریتونئوم موجود در بیماران مبتلا به آندومتریوز، احتمالا تحت عمل تحریک کننده­ی IL- 1 و TNFα، بیش از سنتز می­شود. پرده­ی صفاق موش صحرایی که توسط اندومتریوم تحریک می­شود، باعث ایجاد عوامل ناشناخته شده که آن­ها هم به نوبه­ی خود منجر به سرکوب فعالیت NK می­شود و این امر ممکن است منجر به پیشرفت ضایعات ناشی از اندومتریوم گردد.

نتیجه گیری

سیستم ایمنی احتمالا در شروع و توسعه اندومتریوز نقش مهمی ایفا می­کند. تصویر کلی آن قابل پیش بینی است. در برخی از زنان، سلول­های اندومتری ریفلاکس کننده نابود نمی­شوند؛ زیرا برنامه ریزی و طراحی ژنتیکی بیمار به گونه ای نیست که به آنتی ژن­های اندومتری پاسخ دهد، چون این آنتی ژن­های آندومتر غیر طبیعی بوده و یا به علت ریفلاکس بسیار زیاد است که موجب افزایش ظرفیت تخلیه­ی سلول­های ایمنی صفاقی می­شود. سلول­های Refluxing می­توانند از طریق اتصال غیرطبیعی به مزوتلیوم محافظت شوند، بدین نحو که به طور خارق العاده ای موجب بیان مولکول­های چسبنده­ی معینی می­شوند. این سلول­های اندومتر باعث ایجاد التهاب ریفلاکسی همراه با فعالسازی ماکروفاژها می­شوند. نه تنها پرده­ی صفاق موجب حفاظت از این سلول­های اندومتر گردیده، بلکه باعث تولید مقادیرغیرطبیعی کموکاین­ها و سایتوکاین­های آنژیوژن(رگ زا) (IL- 8) می­شود.

ماکروفاژ ها از طریق فاکتورهای رشد، عوامل آنژیوژنیک وفاکتورهای ایمنی کاهنده( آرامبخش) مانند TGFβ، موجب ایجاد تسهیل در تکوین می­شوند. فاکتورهای مهارکننده­ی ایمنی، فعالیت­های سایتوتوکسیک سلول­های NK را متوقف می­کنند. ماکروفاژهای فعال، آنتی ژن­های موجود در سلول­های اندومتری را در معرض سلول­های T قرار داده که با همکاری سلول­های B موجب سنتز اتوآنتی بادی­ها می­شود. آنتی بادی­های سنتزشده از اندومترخارج رحمی محافظت نموده و می­توانند موجب تشدید اختلال در عملکرد سلول­های NK گردند. یک حلقه و چرخه­ی نامطلوب با تمامی­ شرکای سیستم ایمنی ایجاد می­شود. تشخیص مکانیسم راه انداز همچنان امکان پذیر نیست. نقص اولیه ممکن است در اندومتر، هم چنین بر روی ماکروفاژهایی که قبلا توسط یک عامل خارجی (همچون عفونت، spermatozoa، مواد شیمیایی) فعال شده و یا در رحم یا محل اتصال لوله­ی رحمی صورت پذیرد. دو نظریه­ی پاتوفیزیولوژیک برای تشریح و توضیح اندومتریوز، با یک سیستم ایمنی ضعیف مرتبط است ؛ در واقع به محض ایجاد چرخه­ی خطرناک، فاکتورهای رشد و آنژیوژنیک می­تواند موجب تحریک متاپلاژیا در مزوتلیوم می­شود که تاکنون تحریک گردیده است. بررسی سیستم ایمنی بدن دارای پیامدهایی کلینیکی در رابطه با بروز اندومتریوز است: ناباروری و درد. چسبندگی­ها به عنوان نتیجه­ی واکنش التهابی، توجیهی را برای درد لگنی تشدید شده توسط ترشح بیش از حد پروستاگلاندین­ها ارائه می نماید. عدم تعادل سایتوکین­ها در بهبود زخم (TGFβ، IL1) می­تواند منجر به فیبروز بیش از حد در چسبندگی­ها گردد. چسبندگی­ها مستقیما مانع از تولید مثل شده که این امر به علت شروع ایجاد ضایعات مکانیکی در لگن است. مکانیسم­های دقیق تر قادر به ایجاد آسیب در مراحل اولیه­ی تولید مثل می­شود. سایتوکین­های تولید شده توسط ماکروفاژ های فعال برای جابجایی، لقاح گامت­ها، مهاجرت و تکوین جنین خطرناک است. سایتوکاین­های متعددی نیز در طی آندومتریوز (IL1، IL6 و TNFα) در فرآیند لانه گزینی نقش دارند**.** این سایتوکین­ها یک شبکه­ی دقیق تنظیم شده را ایجاد نموده که در طول چرخه دچار تغییر می­شود. هر گونه اختلال در تنظیم این شبکه،هم بیان بیش از حد و هم بیان معمول، می­تواند با لانه گزینی ایجاد تداخل نماید.

در مدل پیش فرض لانه گزینی که توسط سیمون و همکاران پیشنهاد گردید، سیستم IL- 1 به عنوان یکی از مؤثرترین حدواسط ها در ایجاد ارتباط و تداخل بین جنین و اندومتر محسوب می­شود. اتصال IL- 1 به گیرنده­ی ویژه­ی IL- 1R به عنوان یک مرحله­ی بسیار ضروری در لانه گزینی محسوب می­شود. در طی اندومتریوز، عدم تعادل بین سایتوکین­های این سیستم به نفع IL- 1ra بوده که به نظر می رسد به میزان بیش از حد توسط ماکروفاژهای صفاقی تولید می­شود. به نظر می رسد که پروتئین IL- 1ra با محل اتصال جنینی تداخل داشته باشد. چندین مرحله از لانه گزینی می­تواند توسط ناهنجاری­های سیستم IL- 1 / IL- 1R تحت تاثیر قرار گیرد: (1) IL- 1 به عنوان یک القا کننده­ی قدرتمند بیان فاکتور مهارکننده­ی لوسمی( LIF )در سلول­های استرومایی اندومتر محسوب می­شود. LIF به عنوان یک سایتوکاین در لانه گزینی فعالیت می نماید. (2) میانکنش IL-1 / IL- R بیان اینتگرین­های متعددی را کنترل می نماید، بدین نحو که بیان فرم اندومتری در طول پنجره­ی لانه گزینی ضروری به نظر می رسد؛ (3) پروتئین­های موجود درتهاجم تروفوبلاست با مولکول­های چسبندگی ارتباط نزدیکی داشته و توسط هورمون­ها، فاکتورهای رشد و سایتوکین­ها، از جمله IL- 1 تنظیم می­شوند.

احتمال دستکاری در سیستم ایمنی حیوانات( مهار فعالسازی ماکروفاژها توسط پنتوکسیفیلین و هم چنین مهار فعالسازی لنفوسیت­ها توسط مسدودکننده­های کلسیمی) به عنوان یک استدلال قابل توجه در راستای نقش فضای التهابی موجود در اندومتریوز محسوب می­شود. اخیرا مطالعه ای روی نتایج لقاح آزمایشگاهی در بیماران مبتلا به آندومتریوز نشان داد که پیامد حاصل به مرحله و فعالیت بیماری بستگی نداشته، بلکه عمدتا به حضور حضوراتوآنتی بادی­هایی وابسته است که بر میزان لانه گزینی تأثیر می گذارد. علاوه بر درک بهتر مکانیسم­های درگیر، این مطالعات شرایط را برای شناسایی زنان مبتلا به ناباروری مرتبط با اختلالات خاص سیستم ایمنی فراهم نموده و ممکن است از تکامل بیماری به نفع تشکیل فرم­های میکروسکوپیک ممانعت نماید. روش­های درمانی مشخصی می­توانند این نقص های سیستم ایمنی را تصحیح نمایند. قرار گرفتن لنفوسیت­ها در معرض IL- 2 در محیط آزمایشگاهی، عملکرد سلول­های NK را به حالت طبیعی و نرمال بازمی گرداند.

آنتی بادی علیه اینتگرین که نقش آن در آنژیوژنز شناخته شده است، مانع از پیشرفت ضایعات اندومتریایی القا شده می­شود. میزان کارایی برش جراحی ضایعات با بهبود ناهنجاری­های ایمنی بدن تقویت می­شود. برخی از داروها نشان داده شده است که دارای عملکرد تنظیم ایمنی قدرتمندی در دوزهای درمانی هستند؛ دانازول از تکثیر لنفوسیت­ها که توسط میتوژن­ها تحریک می­شود، ممانعت نموده واز تولید اتوآنتی بادی­ها کاسته و غلظت پلاسمایی سایتوکین­هایی مانند IL-6، IL2 و گیرنده­ی محلول IL- 2 (SIL- 2R) را به حد طبیعی باز گردانده و تکثیر سلول­های اندومتری ناشی از ماکروفاژهای فعال را مهار کند. مولکول دیگری که مستلزم تحقیق بیشتر است، gestrinone بوده که فعال سازی ماکروفاژها را متوقف می­کند.

1. تشکیل نابجای بافت­های داخل رحمی بخصوص در مجاورت تخمدان­ها [↑](#footnote-ref-1)
2. پرده­ی صفاق [↑](#footnote-ref-2)
3. عامل رگزایی [↑](#footnote-ref-3)
4. لایه­ی داخلی رحم [↑](#footnote-ref-4)