

نقش سایتوکینها در ایجاد زایمان زودرس

فاطمه کامیاب (BSc)^۱، میترا تدین (MSc)^۱، پوراندخت افشاری (MSc)^۱، محمد کاظمی عرب آبادی (PhD)^{۲*}

- ۱- گروه مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز
- ۲- مرکز تحقیقات ایمونولوژی بیماریهای عفونی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

دریافت: ۹۲/۴/۱۹، اصلاح: ۹۱/۲/۲۲، پذیرش: ۹۱/۲/۹۱

خلاصه

سابقه و هدف: پاسخهای سیستم ایمنی مادر در طی حاملگی از جمله مهمترین فاکتورهای مورد نیاز جهت یک حاملگی موفق می‌باشد. اما در صورت تعییرات در این پاسخها روند طبیعی و معمول حاملگی نیز دچار اختلال می‌شود. سایتوکینها مهمترین اجزاء سیستم ایمنی بوده که نشانگر افزایش یا کاهش پاسخهای ایمنی می‌باشند. بنابراین بررسی الگوی سایتوکینها در طی زایمان زودرس می‌تواند جهت مشخص شدن پاتوژن بیماری کمک کننده باشد. از اینرو هدف از انجام این مطالعه مروری، جمع آوری مطالعات اخیر در زمینه الگوی سایتوکینهای التهابی و ضد التهابی در طی زایمان زودرس می‌باشد.

مواد و روشها: برای انجام این مطالعه و دسترسی به داده‌های موجود واژه‌های سایتوکین، زایمان، زایمان زودرس و التهاب در موتورهای جستجوگر Pubmed، Magiran، Google scholar، Iranmedex، scopus و Google scholar.

یافته‌ها: نتایج این بررسی نشان داد که مادران با زایمان زودرس و نوزادانشان از یک التهاب مزمن رنج می‌برند و در این میان دو سایتوکین IL-6 و IL-10 از جمله مهمترین سایتوکینهای درگیر در زایمان زودرس می‌باشند.

نتیجه گیری: با توجه به نتایج به دست آمده به نظر می‌رسد که افزایش IL-6 و کاهش IL-10 می‌تواند به عنوان یک عامل مهم در ایجاد زایمان زودرس مطرح باشد.

واژه‌های کلیدی: زایمان زودرس، التهاب، سایتوکین، سیستم ایمنی

مقدمه

افزایش سطح بهداشت و کیفیت مراقبتها بارداری، مطالعات در کشورهای مختلف نشان می‌دهد که این نوع زایمان همچنان شیوع بالایی در بین زنان باردار دارد به گونه‌ای که شیوع بالای ۷ درصد در کشورهایی همچون آمریکا، کانادا و مکزیک به مراتب گزارش شده است (۸-۱۰). در ایران میزان شیوع زایمان زودرس بسیار بالا بوده به گونه‌ای که این میزان از $\frac{5}{6}$ تا $\frac{4}{3}$ درصد نیز گزارش شده است (۱۱ و ۱۲)؛ با توجه به عوارض شدید زایمان زودرس و همچنین شیوع بالای این عارضه در بین جوامع مختلف، مطالعات زیادی برای مشخص شدن علت ایجاد این بیماری صورت پذیرفته است. با این وجود علت اصلی ایجاد زایمان زودرس هنوز به طور کامل مشخص نشده است اما نقش عوامل ژنتیکی و ایمونولوژیکی در ایجاد این عارضه، مهم به نظر می‌رسد (۳). شواهد زیادی وجود دارد که به نقش سیستم ایمنی در ایجاد زایمان زودرس اشاره می‌کند، مطالعات نشان می‌دهد که افراد دارای بیماریهای خود ایمنی از این عارضه رنج می‌برند (۱۳). اما به خوبی مشخص نشده است که سیستم ایمنی چگونه و با واسطه چه مولکولهایی می‌تواند باعث ایجاد زایمان زودرس شود. امروزه به نقش سایتوکینها به عنوان جزء اجرایی سیستم ایمنی، در ایجاد زایمان زودرس توجه ویژه‌ای شده

مطالعات اخیر نشان می‌دهد که نه تنها پاسخهای سیستم ایمنی در موضع حاملگی سرکوب نمی‌شوند بلکه به سمتی پیش می‌رود که برای جفت و جینین سودمند نیز می‌باشند (۱). به گونه‌ای که سلولهای ایمنی موجود در موضع حاملگی با برخورد با آنتی ژنهای جنبی به طور مناسب و تنظیم شده فعال شده و واسطه‌ها و سایتوکینهای لازم جهت رشد جینین را ترشح می‌کنند (۲). از طرفی سیستم ایمنی خود با جلوگیری از رشد بی‌رویه جفت و جینین مانع آسیب ناشی از رشد افسارگی‌ساخته جینین به مادر می‌شود. از اینرو هرگونه نقصی در تولید و عملکرد موادی همچون سایتوکینها منجر به اختلال در ایجاد یک حاملگی موفق خواهد شد (۱). تولد زودرس نوزادان یک عارضه نسبتاً شایع در جهان می‌باشد (۳). زایمان زودرس به زایمان بین هفته‌های پیش تا قبل از کامل شدن هفته‌سی و هفتم گفته می‌شود که در بسیاری از موارد با مرگ و میر و نقص در رشد مناسب نوزادان مبتلا همراه می‌باشد. این واقعه با خطرات زیادی برای نوزادان همراه بوده به گونه‌ای که این نوزادان را در معرض بیماریهایی همچون رتینوباتی (مشکلات شبکیه) (۴)، خونریزیهای داخل شکمی (۵)، آنمی همولیتیک (۶)، بیماریهای ریوی مثل سندروم دیسترس تنفسی (۷) و ... قرار می‌دهد. علی‌رغم

(اثر تقویتی چندین سایتوکین بر یک سلول) و آنتاگونیستی (اثر مخالف چند سایتوکین بر یک سلول) می باشد و به همین دلیل شبکه سایتوکینی می تواند انعطاف پذیری زیادی داشته باشد (۲۱). مطالعات گذشته نشان می دهد که فاکتورهای نسخه برداری زیادی از جمله IRF3, NF-kB و AP-1, IRF7 کار نسخه برداری از ژنهای سایتوکینها را بر عهده دارند (۲۲). مطالعات نشان می دهد که در طی حاملگی شناخت آنتی ژنهای بیگانه جنین توسط سیستم ایمنی مادر منجر به فعالسازی فاکتورهای نسخه برداری فوق شده لذا از روی ژنهای سایتوکینها نسخه برداری و سایتوکینها تولید می شوند (۲۳). الگوی سایتوکینی در مادران و نوزادان زودرس دچار تغییر می شود لذا به نظر می رسد که سیستم ایمنی در درجات مختلف از شناخت آنتی ژنهای جنینی تا فعالسازی فاکتورهای نسخه برداری و حتی تولید سایتوکینها در این دسته از افراد ممکن است دچار تغییر و اشکال شود. سایتوکینها از منظر ایجاد التهاب به دو دسته سایتوکینهای التهابی و ضد التهابی تقسیم بندی می شوند که اینتلرولوکین ۱۲ IL-6, IL-12, IL-2, IL-1, IL-18, TNF-γ, IFN-γ و IL-17 از مهمترین سایتوکینهای التهابی و عنوان IL-4, IL-10 و TGF-β از مهمترین سایتوکینهای ضد التهابی می باشند (۲۴)، سایتوکینی مثل IL-2 با القاء تکثیر لنفوسيتهای T یکی از مهمترین عوامل ایجاد گسترش کلونی در اینمی سلولار به شمار می رود، از اینرو این سایتوکین به عنوان سایتوکین التهابی در نظر گرفته می شود (۲۴). در ضمن اگر چه ۴ IL-4 به عنوان یک عامل اصلی ایجاد التهاب آلرژیک مطرح می باشد اما این سایتوکین فقط در زمان آلرژی و پاسخ بر علیه عفوتنهای انگلی نقش التهابی ایفا می کند و در پاسخ بر علیه باکتریها، ویروسها، قارچها و همچین در دفاع بر علیه تومورها به دلیل سرکوب پاسخهای لنفوسيت T کمکی نوع ۱ (Th1) که عمدتاً پاسخهای اینمی سلولار را تحريك میکند، به عنوان یک سایتوکین ضد التهابی مطرح می باشد (۲۵)، در طی این مطالعه موروی ابتدا به بیان وضعیت الگوی سایتوکینی در طی زایمان به موقع و مقایسه آن با زایمان زودرس پرداخته، سپس با ارائه مکانیسم احتمالی نقش این مولکولها در ایجاد زایمان زودرس اشاره خواهد شد.

وضعیت سایتوکینهای التهابی در نوزادان زودرس و مادران آنها: سایتوکینهای التهابی نقش بسیار مهمی در ایجاد التهاب به دنبال ورود میکروبها و همچنین به دنبال بیماریهای مرتبط با سیستم ایمنی ایفا می کنند (۲۷ و ۲۸). از آنجایی که بارداری به میزان زیادی با سایتوکین ضد التهابی در ارتباط است دانشمندان زیادی به بررسی الگوی سایتوکینهای التهابی در نوزادان زودرس و مادران آنها و ارتباط آن با زایمان زودرس در مقایسه با زایمان به موقع پرداخته اند. نتایج یک مطالعه نشان داد که سطح سرمی سایتوکین ۶-IL در مادران با زایمان زودرس به طور معنی داری از مادران با زایمان به موقع و همچنین سطح سرمی سایتوکین ۱۲-IL در نوزادان زودرس به میزان زیادی از نوزادان رسیده بیشتر بوده است (۲۹). مطالعه دیگری نشان داد که میزان ۶-IL در مایع آمنیوتیک نوزادان زودرس نسبت به نوزادان رسیده افزایش چشمگیری را نشان می دهد (۳۰). مطالعه بر روی مدل حیوانی زایمان زودرس نیز این نتایج را تایید کرد به گونه ای که نتایج این مطالعه نشان داد که سطح سرمی سایتوکین ۶-IL در موشهای با زایمان زودرس به میزان زیادی افزایش یافت (۳۱). افزایش سطح سرمی سایتوکین ۶-IL در واژن و مایع آمنیوتیک مادران با زایمان زودرس نسبت به مادران با زایمان به موقع نیز توسط *Weí* و همکاران مورد تایید قرار گرفت (۳۲). افزایش سطح سرمی ۶-IL در مادران با زایمان زودرس و نوزادان آنها در

است و مطالعات زیادی تاکنون در زمینه وضعیت تولید سایتوکینها و نقش این مولکولها در فیزیولوژی بارداری به انجام رسیده است. به گونه ای که نشان داده شده است سایتوکینها در رشد و تمایز مناسب و طبیعی جنین بسیار اهمیت دارند به طور مثال برخی سایتوکینها مثل ۱۸-IL در رشد و نمو طبیعی سلولهای نورون سیستم اعصاب مرکزی جنین بسیار حائز اهمیت هستند (۱۴). افزایش سطح سرمی سایتوکینهای التهابی از سه ماهه اول حاملگی (۱۵) نیز خود مؤید اثر این مولکولها بر روی یک حاملگی موفق می باشد. با این وجود به هم خوردن روند طبیعی این شبکه در هم پیچیده می تواند عوارضی همچون زایمان زودرس را به همراه داشته باشد. بنابراین بررسی الگوی سایتوکینها و همچنین مسیرهایی که منجر به تولید سایتوکینهای التهابی در مادران با زایمان زودرس می شود می تواند جهت مشخص شدن پاتوژن بیماری کمک کننده باشد. لذا در این مقاله مروی مطالعات انجام شده در این زمینه بررسی و با ارائه یک مدل در مورد نقش سایتوکینها در ایجاد یک بارداری موفق و همچنین نقش احتمالی این مولکولها در ایجاد زایمان زودرس مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روشها

داده های با استفاده از جستجوی کلید واژه های سایتوکین (cytokine)، سایتوکین (Cytokine)، زایمان (Delivery)، زایمان زودرس (Chemokine) و التهاب (Inflammation) در موتورهای جستجوگر Google scholar، Pubmed، Iranmedex، Magiran و Scopus جمع آوری شد و بر اساس موضوعیت داده ها در قسمت مربوطه مورد استفاده قرار گرفت. در مجموع تعداد ۹۸ مقاله مورد بررسی قرار گرفت که از این میان با توجه به تکراری بودن داده ها، کم بودن تعداد نمونه های مورد بررسی و درست نبودن روش مورد بررسی بیماران در برخی مطالعات، تعداد ۴۸ مطالعه، مورد بررسی قرار گرفتند.

سایتوکین ها: سایتوکین ها گلیکوپروتئین هایی با نیمه عمر بسیار پایین می باشند که تنظیم کننده پاسخ های اینمی بوده و نقشهای متعدد دیگری از جمله اثر بر سیستم خونسازی، شکل گیری مناسب بافتها، رگزایی و جلوگیری از رگزایی، مرگ برنامه ریزی شده سلولها، تنظیم فعالیتهای سیستم اعصاب مرکزی و غیره را نیز دارا می باشند (۱۶ و ۱۷). گیرنده سایتوکینها با اتصال به سایتوکین ها (با گرایش بسیار شدید) شروع به ارسال پیام و به کارگیری پیامبرهای ثانویه در سلول هدف می کنند که نتیجه این عمل فعالسازی ژنهای انجام تقسیم سلولی، رشد و تمایز و مهاجرت و تمامی اعمال ذکر شده برای سایتوکینها می باشد (۱۸). سایتوکین ها بوسیله طیف وسیعی از سلول ها از جمله سلولهای سیستم ایمنی تولید می شوند (۱۹). سایتوکین ها در محیط داخل بدن به صورت شبکه ای پیچیده با هم در تعامل بوده (۱۹) و به روش های مختلف باعث تغییر در تولید و یا عملکرد دیگر سایتوکین ها به صورت پاراکرین و سیستمیک و حتی خود سایتوکین (اتوکرین) می شوند (۱۹). در ضمن این مولکولها میزان بیان گیرنده سایتوکینی بر سطح سلول مورد هدف را نیز تنظیم می کنند بنابراین قادر به تنظیم میزان پاسخ سلولهای بدن به خود و دیگر سایتوکینها می باشند (۲۰). از اینرو سایتوکین ها دارای ویژگیهایی همچون آثار پائوتروپیسم (اثر یک سایتوکین بر چندین سلول)، ردودننسی (اثر موازی چندین سایتوکین بر یک سلول)، آگونیست

مادرانشان نیز توسط محققین متعددی گزارش شده است (۱۴). با توجه به این نتایج به نظر می رسد که سایتوکینهای التهابی نقش بسیار مهمی در ایجاد زایمان زودرس ایفا می کنند و از آنجایی که سایتوکینها به صورت شبکه ای (Netwrok) عمل می کنند به نظر می رسد که کاهش سطح سرمی و یا عملکرد یک سایتوکین با افزایش شدید سایتوکین دیگر جبران می شود. از طرفی با توجه به این نتایج به نظر می رسد که از میان سایتوکینهای التهابی ذکر شده ۶ IL-6 از اهمیت ویژه ای برخوردار باشد.

وضعیت سایتوکینهای ضد التهابی در زایمان زودرس و مادران آنها:
سایتوکینهای التهابی می توانند نقش مهمی در ایجاد زایمان زودرس داشته باشند. از آنجا که سایتوکینهای ضد التهابی نقش برجسته ای در تنظیم فعالیت سایتوکینهای التهابی، در ایجاد هوموستاز و همچنین در جلوگیری از آسیبهای بافتی ناشی از این سایتوکینها دارند (۵۱ و ۵۲) لذا به نظر می رسد که بررسی این سایتوکینها برای مشخص شدن مکانیسمهای اصلی ایجاد زایمان زودرس به میزان زیادی می تواند کمک کننده باشد. از آنجایی که میزان سایتوکینهای التهابی در طی زایمان زودرس افزایش می یابد به نظر می رسد که میزان سایتوکینهای ضد التهابی نیز دستخوش تغییر خواهد شد. Dubicke و همکاران نشان دادند که میزان mRNA مولکول ۱۰-IL در سلولهای خون محیطی مادران با زایمان زودرس نسبت به مادران با زایمان به موقع به میزان برجسته ای کاهش دارد (۳۹). کاهش سطح سرمی سایتوکین ۱۰-IL در مادران با زایمان زودرس نسبت به مادران با زایمان به موقع نیز در مطالعه های دیگری نیز به اثبات رسیده است (۵۴ و ۵۵). نکته جالب اینکه تجویز داخل رحمی ۱۰-IL در مدل حیوانی منجر به جلوگیری از ایجاد زایمان زودرس گردید (۵۵). مطالعه دیگری نشان داد که سلولهای خون محیطی نوزادان زودرس به اندازه نوزادان رسیده قادر به تولید سایتوکین ۱۰-IL در پاسخ به لیپولی ساکارید باکتریهای گرم منفی نمی باشد (۵۶).

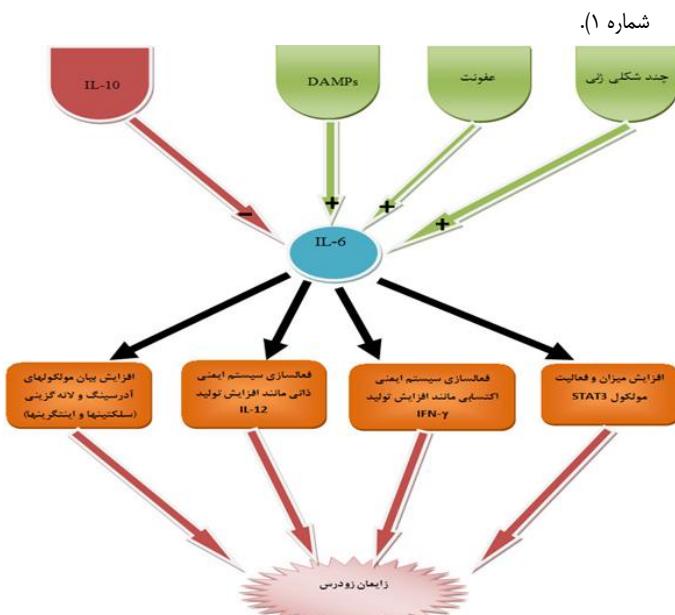
مطالعات دیگری نشان دادند که به دنبال عفونت دستگاه تناسلی و جنین در زنان باردار، میزان تولید ۱۰-IL در ناحیه سرویکس و مایع آمنیوتیک به میزان قابل ملاحظه ای افزایش می یابد (۴۳ و ۵۷). افزایش ۱۰-IL به دنبال عفونتهای قارچی و باکتریال در نوزادان زودرس نیز توسط دیگر محققین گزارش شده است (۵۸). این در حالی است که به دنبال عفونت قبل از زایمان، میزان ۴-IL در نوزادان زودرس کاهش شدیدی را نشان داد (۴۳). مطالعه Tutdibi و همکاران نشان داد که میزان ۴-IL در نوزادان زودرس نسبت به نوزادان رسیده در مواقعی که عفونت، عامل تولد زودهنگام نیست، تفاوتی نمی کند (۵۹). همین نتایج نیز توسط Bogavac و همکاران گزارش شد (۶۰). برخلاف مطالعات ذکر شده، Dubicke و همکاران نشان دادند که mRNA مولکول ۴-IL در سلولهای خون محیطی نوزادان زودرس نسبت به نوزادان رسیده به میزان زیادی افزایش دارد (۳۹). مطالعه دیگری نشان داد که سایتوکین β -TGF به میزان زیادی با زایمان زودرس در ارتباط است و میزان آن افزایش می یابد (۵۹). نکته جالب اینکه همین نتایج نیز توسط محقق دیگری اما در مادران با زایمان به موقع به دست آمد به گونه ای که افزایش β -TGF در مادران با زایمان Weissenbacher و همکاران گزارش شد (۴۳).

با توجه به این نتایج به نظر می رسد که یکی از علل ایجاد التهاب و به دنبال آن ایجاد زایمان زودرس، کاهش تولید ۱۰-IL در افراد مبتلا می باشد به

جمعیتهای لهستانی (۳۳)، آمریکایی (۳۵) و کرواسیایی (۳۶) نیز به اثبات رسیده است. Taylor و همکاران با بررسی همزمان چندین سایتوکین بر روی یک جمعیت زیاد نشان دادند که ۶-IL می تواند به عنوان یک شاخص اختصاصی چهت تشخیص زایمان زودرس مورد استفاده قرار گیرد (۳۷). با توجه به این نتایج به نظر می رسد که سایتوگین ۶-IL می تواند به عنوان یکی از مهمترین مارکرهای تشخیصی چهت تشخیص پیش از موعد زایمان زودرس مورد استفاده قرار گیرد. همانگونه که اشاره شد تمامی مطالعات انجام شده در این زمینه به ارتباط مثبت ۶-IL با زایمان زودرس اشاره دارند و تا کنون مطالعه ای که این ارتباط را نقض کند منتشر نشده است اما مطالعات در زمینه دیگر سایتوکینهای التهابی چنین وضعیتی ندارند به گونه ای که برخی مطالعات به نقش برجسته ۱۲-IL به عنوان مهمترین سایتوکین تولیدی از سیستم ایمنی ذاتی و دیگر سایتوکینهای التهابی از جمله ۲-IL، ۱۵-TNF- α و ۱۷-TNF- α بر زایمان زودرس اشاره دارند و برخی دیگر بین این سایتوکین و زایمان زودرس ارتباطی مشاهده نکرند. به گونه ای که افزایش ۱۲ در مایع آمنیوتیک (۳۸)، مایع سرویکوواژنال (۳۹) و جفت (۴۰) افراد با زایمان زودرس نسبت به افراد با زایمان به موقع توسط محققین زیادی گزارش شده است. مطالعه یک جمعیت آمریکایی نیز نشان داد که سطح سرمی سایتوکینهای ۱۲-IL، ۱۵-TNF- α و ۱۷-TNF- α در مادران با زایمان زودرس نسبت به مادران با زایمان به موقع به شدت افزایش دارد (۴۱). افزایش سطح سرمی سایتوکین ۱-IL نیز توسط بسیاری از محققین گزارش شده است (۴۲). اما مطالعه دیگری بر روی یک جمعیت آلمانی نشان داد که سطح سرمی و همچنین میزان سایتوکینهای ۱۲-IL، ۱۵-TNF- α و ۱۷-TNF- α در مایع آمنیوتیک نوزادان زودرس نسبت به نوزادان رسیده تفاوتی ندارد (۴۳). افزایش سطح سرمی سایتوکین ۱-IL در مادران با زایمان زودرس در مادران با زایمان زودرس نسبت به مادران با زایمان به موقع توسط Curry و همکاران نیز گزارش شد (۴۴). نقش مؤثر سایتوکین TNF- α در ایجاد زایمان زودرس با افزایش سطح سرمی این سایتوکین در مادران با زایمان زودرس نسبت به مادران با زایمان به موقع نیز توسط Gargano و همکاران به اثبات رسید (۴۱). برخلاف تمامی نتایج ذکر شده مطالعه بر روی سلولهای سفید خون زودرس نسبت به مادران با زایمان به موقع قابل ملاحظه ای دارد (۴۵). اما مطالعه سایتوکینهای ۲-IL و ۴-IL در این سلولها در مادران با زایمان زودرس نسبت به مادران با زایمان به موقع قابل ملاحظه ای دارد (۴۶). اما مطالعه Dubicke و همکاران به کاهش میزان ۱۲-IL در مادران با زایمان زودرس اشاره دارد (۴۹).

مطالعات زیادی نیز به بررسی وضعیت ۱۸-IL به عنوان یکی از مهمترین پاسخهای سیستم ایمنی برای ایجاد التهاب در زایمان زودرس در مقایسه با زایمان به موقع پرداخته اند. به گونه ای که مطالعه Fransson و همکاران (۴۶)، Daskalakis و همکاران (۴۷) و Takahata (۴۸) به ارتباط مثبت ۱۸-IL و زایمان زودرس اشاره دارند در حالی که مطالعه Puchner (۴۹)، Ekelund (۴۲)، Skogstrand (۴۹) و همکارانشان نه تنها به افزایش این سایتوکین در طی زایمان زودرس اشاره ندارند بلکه عمدتاً ذکر می کنند که سطح سرمی این سایتوکین در مادران با زایمان زودرس نسبت به مادران با زایمان به موقع کاهش معنی داری را نشان می دهد. افزایش سطح سرمی ۸-IL به عنوان یکی دیگر از سایتوکینهای التهابی در نوزادان زودرس و

ضد التهابی موجب افزایش و کاهش تعداد و فعالیت این سلولها در موضع حاملگی می‌شوند. لذا افزایش IL-6 و کاهش IL-10 در طی زایمان زودرس می‌تواند نشانه‌ای از افزایش فعالیت و تعداد سلولهای کشنده طبیعی باشد. از طرفی مطالعات نشان می‌دهد که سایتوکینهای التهابی قادر به افزایش مولکولهای القاگر زایمان مثل پروستاگلاندین‌ها، انواع ماتریکس متابولپروتئینازها و فاکتور رشد اندوتیال رگی در رحم می‌شوند (۶۵). از این رو به نظر می‌رسد که این سایتوکینها نه تنها با اثرات مستقیم (مثل افزایش مولکولهای STAT3 و افزایش مولکولهای القاگر زایمان) بلکه به طور غیر مستقیم با افزایش تعداد و فعالیت سلولهای ایمنی قادر به ایجاد زایمان زودرس می‌باشند. در ضمن عوامل احتمالی متعددی را می‌توان دلیل افزایش تولید IL-6 در طی زایمان زودرس بر شمرد که می‌توان به عفونت در طی حاملگی (۴۳)، چند شکلیهای ژنی در ژن این سایتوکین (۶۷) و آزادسازی الگوهای مولکولی همراه آسیب (DAMPs) (Damage associated molecular patterns) (۶۸) اشاره کرد (شکل ۱).



شکل ۱. تاثیر عوامل مختلف محیطی و ژنتیکی بر میزان تولید ایترکولین ۶ و اثرات جانی آن بر زایمان زودرس

همانگونه که شکل نشان می‌دهد عوامل متعددی در افزایش میزان تولید IL-6 می‌توانند دخیل باشند که عفونت در طی حاملگی، چند شکلیهای ژنی در ژن این سایتوکین، آزادسازی الگوهای مولکولی همراه آسیب (DAMPs) (Damage associated molecular patterns) (۶۸) و کاهش میزان IL-10 از جمله آنها می‌باشند. افزایش میزان IL-6 خود از طریق مکانیسمهای احتمالی متعددی قادر به ایجاد زایمان زودرس خواهد بود که می‌توان به این موارد اشاره کرد:

۱. افزایش میزان و فعالیت مولکول STAT3 در سلولهای ایمنی مادر و سلولهای تروفوبلاست جفت، ۲. فالسازی سیستم ایمنی اکتسابی مانند افزایش تولید سایتوکین التهابی IFN- γ ، ۳. فالسازی سیستم ایمنی ذاتی مانند افزایش تولید سایتوکین التهابی IL-12 و ۴. افزایش بیان مولکولهای آدرسینگ و لانه گزینی (سلکتینها و اینتگرینها) جهت حرکت سلولهای ایمنی به محل تلاقی سلولهای تروفوبلاست جفت و سیستم ایمنی مادر.

گونه‌ای که تقریباً تمامی مطالعات به کاهش تولید و ترشح IL-10 در مادران با زایمان زودرس و نوزادان آنها اشاره دارند. از طرفی افزایش سطح سرمی IL-10 فقط در زمان عفونت با عوامل باکتریایی و قارچی در مادران با زایمان زودرس و نوزادان آنها مشاهده شد و این خود یک نوع واکنش طبیعی بدن در مقابل التهاب به دنبال عفونتها (ஹوموستاز) می‌باشد. لذا به نظر می‌رسد که IL-10 می‌تواند به عنوان یک مولکول مهم در کاهش التهاب در آینده ای نزدیک جهت درمان زایمان زودرس کاربرد داشته باشد. از طرفی TGF- β سایتوکین دیگری است که نه تنها در طی زایمان زودرس بلکه در زایمان طبیعی و به موقع هم افزایش می‌یابد. این سایتوکین نقش بسیار مهمی در بازسازی بافت‌های آسیب دیده دارد و بنابراین به نظر می‌رسد که افزایش آن به دنبال زایمان نیز به علت همین نقش TGF- β باشد. لذا به نظر می‌رسد که این سایتوکین به اندازه IL-10 در ایجاد زایمان زودرس نقش ندارد. از طرفی همانگونه که ذکر شد نقش IL-4 در ایجاد زایمان زودرس هنوز مورد تردید است زیرا بعضی از مطالعات به افزایش و بعضی نیز به کاهش این مولکول در طی زایمان زودرس اشاره دارند.

مکانیسم عملکرد احتمالی IL-6 و IL-10 در طی زایمان زودرس: بر اساس نتایج مطالعات به نظر می‌رسد که سایتوکین IL-6 به عنوان یک سایتوکین التهابی و همچنین IL-10 به عنوان یک سایتوکین ضد التهابی نقش مهمی در پاتوژن زایمان زودرس می‌تواند ایفا کنند. نکته جالب اینکه IL-6 نه تنها در بیماری‌زایی زایمان زودرس نقش مهمی دارد بلکه در ایجاد بسیاری از بیماری‌های التهابی و خود ایمنی مثل دیابت نوع ۱ و ۲ و همچنین مولتیپل اسکلروزیس نقش بسزایی ایفا می‌کند (۶۶). با توجه به اینکه این سایتوکین این اعمال را عمدتاً با افزایش میزان و فعالیت فاکتور نسخه برداری STAT3 به انجام می‌رساند (۶۷)، لذا به نظر می‌رسد که شاید یکی از مکانیسمهای ایجاد زایمان زودرس با واسطه افزایش IL-6 و به دنبال آن افزایش مولکول STAT3 در سلولهای تروفوبلاست و همچنین سلولهای ایمنی مادر باشد. از طرفی IL-6 می‌تواند با اثر بر روی دیگر سلولهای سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی موج افزایش تولید سایتوکینهای التهابی دیگری مثل IL-12 و IFN- γ شود (۶۸) و همچنین می‌تواند با افزایش بیان مولکولهای چسانین بین سلولی مثل مولکولهای لانه گزینی و آدرسینگ (سلکتینها و اینتگرینها) موجب افزایش تعداد سلولهای ایمنی در موضع حاملگی و محل تلاقی جفت و مادر شود (۶۹) و از این طریق موجات ایجاد التهاب در موضع حاملگی را فراهم آورده و منجر به ایجاد زایمان زودرس شود. از طرفی IL-10 خود اثرات تنظیمی و کاهشی بر روی میزان تولید IL-6 دارد (۶۰) لذا کاهش میزان IL-10 خود می‌تواند دلیل برای افزایش میزان سایتوکینهای التهابی بالاخن IL-6 در طی زایمان زودرس باشد. مطالعات زیادی به نقش مهاری IL-10 در تولید سایتوکینها و کموکینهای التهابی دیگر که موجات ایجاد التهاب و افزایش پاسخ سیستم ایمنی را فراهم می‌آورند، اشاره دارند (۶۱)، لذا به نظر می‌رسد که کاهش بیان IL-10 در افراد دارای زایمان زودرس خود دلیلی بر افزایش سطح سرمی و عملکرد دیگر سایتوکینهای التهابی می‌شود و در نتیجه التهاب به وجود آمده می‌تواند منجر به ایجاد زایمان زودرس شود. از طرفی بررسیها نشان می‌دهد که یکی از عوامل سیستم ایمنی که می‌تواند در ایجاد زایمان زودرس دخیل باشد سلولهای کشنده طبیعی می‌باشند که در طی زایمان زودرس به میزان زیادی در موضع حاملگی افزایش می‌یابند (۶۲). IL-6 و IL-10 به ترتیب به عنوان سایتوکین التهابی و

نتیجه گیری:

و IL-10 از مهمترین فاکتورهای دخیل در این امر می باشند. از طرفی با توجه به اینکه در طی عفونتها نیز میزان تولید سایتوکینها دچار تغییر می شود لذا به نظر می رسد که عوامل عفونی خود با القاء افزایش سایتوکینهای التهابی (مثل IL-6) و کاهش سایتوکینهای ضد التهابی می تواند به طور غیر مستقیم در ایجاد زایمان زودرس دخیل باشد (شکل شماره ۱). بنابراین به نظر می رسد که در طی زایمان زودرس بایستی به عوامل دیگری همچون عفونتها نیز توجه کافی و لازم را داشت. مطالعات آینده در زمینه تنظیم فعالیت IL-6 و همچنین افزایش مقدار و عملکرد IL-10 می تواند راه درمانی جدیدی را پیش روی محققین قرار دهد.

از آنجایی که IL-6 یکی از مهمترین سایتوکینهای سیستم ایمنی ذاتی جهت ایجاد التهاب است و از طرفی IL-10 نیز مهمترین سایتوکین ضد التهابی جهت جلوگیری از ایجاد التهاب محسوب می شود و همچنین با توجه به اینکه میزان IL-6 در طی زایمان زودرس به میزان زیادی افزایش و میزان IL-10 به مقادیر فراوانی کاهش می یابد بنابراین می توان اینگونه نتیجه گیری کرد که مادران با زایمان زودرس و همچنین نوزادانشان نسبت به مادران با زایمان به موقع و نوزادان رسیده از یک نوع التهاب مزمن رنج می برند و التهاب می تواند به عنوان یک فاکتور مهم در ایجاد زایمان زودرس مطرح باشد و مولکولهای IL-6

The Roles of Cytokines in Pre-Term Delivery

F. Kamiab (BSc)¹, M. Tadaion (MSc)¹, P. Afshari (MSc)¹, M. Kazemi Arababadi (PhD)^{2*}

1. Department of Midwifery, Ahvaz Jundishapur Medical University, Ahvaz, I.R. Iran

2. Immunology of Infectious Diseases Research Center, Rafsanjan University of medical Sciences, Rafsanjan, I.R. Iran

J Babol Univ Med Sci; 16(Suppl 1); Winter 2014; PP: 55-64

Received: Mar 12th 2013, Revised: May 1st 2013, Accepted: Jul 10th 2013.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Maternal immune responses are the important factors for a successful pregnancy. The normal pregnancy will be affected if the maternal immune responses are changed. Cytokines are the main immunological agents which display either elevated or declined immune responses. Therefore, assessment of cytokine pattern can be helpful for clarifying the main mechanisms of preterm delivery. Therefore, the main of this review article was to collect recent information regarding inflammatory and anti-inflammatory cytokine patterns in preterm delivery.

METHODS: In order to perform this study and found the recent data, the key words including cytokines, delivery, preterm delivery and inflammation was searched using the common motor searches (PubMed, Scopus, Google Scholar, Iranmedex and Magiran).

FINDINGS: The results of this study showed that the mothers with preterm delivery and their neonates have suffered from a chronic inflammation and both IL-6 and IL-10 are the main involved cytokine in preterm delivery.

CONCLUSION: Based on the results of the collected data it seems that increased IL-6 and decreased IL-10 can be considered as important factors in inducing preterm delivery.

KEY WORDS: *Cytokines, Preterm delivery, Inflammation, Immune system.*

Please cite this article as follows:

Kamiab F, Tadaion M, Afshari P, Kazemi Arababadi M. The roles of cytokines in pre-term delivery. J Babol Univ Med Sci 2014;16(Suppl 1):55-64.

*Corresponding Author; **M. Kazemi Arababadi (PhD)**

Address: Immunology of Infectious Diseases Research Center, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, I.R. Iran

Tel: +98 391 5234003-5

E-mail:dr.kazemi@rums.ac.ir

References

1. Shojaeian J, Moazzeni SM, Nikoo S, Bozorgmehr M, Nikougoftar M, Zarnani AH. Immunosuppressive effect of pregnant mouse serum on allostimulatory activity of dendritic cells. *J Reprod Immunol* 2007;75(1):23-31.
2. Zarnani AH, Moazzeni SM, Shokri F, et al. Microenvironment of the feto-maternal interface protects the semiallogenic fetus through its immunomodulatory activity on dendritic cells. *Fertil Steril* 2008;90(3):781-8.
3. Egan LA, Gutierrez AK, Cuevas MP, Lucio JR. Epidemiological profile of premature labor. *Ginecol Obstet Mex* 2008;76(9):542-8.
4. Ramenghi LA, Ricci D, Mercuri E, et al. Visual performance and brain structures in the developing brain of pre-term infants. *Early Hum Dev* 2010;86 (Suppl 1):73-5.
5. Kuperman AA, Brenner B, Kenet G. Intraventricular hemorrhage in preterm infants and coagulation--ambivalent perspectives? *Thromb Res* 2013;131 (Suppl 1):S35-8.
6. Mehler K, Oberthuer A, Weisshaar G, Valter M, Vierzig A, Eifinger F. Hemolytic anemia and methemoglobinemia in a preterm baby as a complication of antenatal intraamniotic injection of toluidine blue. *Klin Padiatr* 2013 Mar 21. [Epub ahead of print]
7. Landry JS, Menzies D. Occurrence and severity of bronchopulmonary dysplasia and respiratory distress syndrome after a preterm birth. *Paediatr Child Health* 2011;16(7):399-403.
8. Gwin KM, Schrader R, Peters K, Moreno A, Thiel KW, Leslie KK. An exploratory study of the variables impacting preterm birth rates in New Mexico. *BMC Pregnancy Childbirth* 2012;12:53.
9. Auger N, Fon Sing M, Park AL, Lo E, Trempe N, Luo ZC. Preterm birth in the Inuit and First Nations populations of Quebec, Canada, 1981-2008. *Int J Circumpolar Health* 2012;71:17520.
10. Alio AP, Mbah AK, Grunsten RA, Salihu HM. Teenage pregnancy and the influence of paternal involvement on fetal outcomes. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2011;24(6):404-9.
11. Dolatian M, Mirabzadeh A, Forouzan AS, Sajjadi H, Alavi Majd H, Moafi F. Preterm delivery and psycho-social determinants of health based on World Health Organization model in Iran: a narrative review. *Glob J Health Sci* 2013;5(1):52-64.
12. Golestan M, Akhavan Karbasi S, Fallah R. Prevalence and risk factors for low birth weight in Yazd, Iran. *Singapore Med J* 2011;52(10):730-3.
13. Gleicher N. Does the immune system induce labor? Lessons from preterm deliveries in women with autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010;39(3):194-206.
14. Hagberg H, Mallard C, Jacobsson B. Role of cytokines in preterm labour and brain injury. *BJOG* 2005;112(Suppl 1):16-8.
15. Ida A, Tsuji Y, Muranaka J, et al. IL-18 in pregnancy; the elevation of IL-18 in maternal peripheral blood during labour and complicated pregnancies. *J Reprod Immunol* 2000;47(1):65-74.
16. Neufeld G, Kessler O. Pro-angiogenic cytokines and their role in tumor angiogenesis. *Cancer Metastasis Rev* 2006;25(3):373-85.
17. DosReis GA, Ribeiro-Gomes FL, Guillermo LV, Lopes MF. Cross-talk between apoptosis and cytokines in the regulation of parasitic infection. *Cytokine Growth Factor Rev* 2007;18(1-2):97-105.
18. Martinez-Moczygemb M, Huston DP. Biology of common beta receptor-signaling cytokines: IL-3, IL-5, and GM-CSF. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112(4):653-65.
19. Arababadi MK, Pourfathollah AA, Jafarzadeh AA, Hassanshahi G. Serum levels of Interleukin (IL)-10 and IL-17A in occult HBV infected south-east Iranian patients. *Hepat Mon* 2010;10(1):31-5.
20. Lan RY, Selmi C, Gershwin ME. The regulatory, inflammatory, and T cell programming roles of interleukin-2 (IL-2). *J Autoimmun* 2008;31(1):7-12.

21. Abbas AK, Litchman AHH, Pillai H. Cellular and Molecular Immunology. 7th ed. USA: Elsevier 2009; pp:268-9.
22. Sajadi SMA, Mirzaei V, Hassanshahi G, et al. Decreased expressions of Toll like receptor 9 and its signaling molecules in chronic HBV infected patients. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137(11):1674-9.
23. Lappas M, Rice GE. Transcriptional regulation of the processes of human labour and delivery. *Placenta* 2009;30 (Suppl A):S90-5.
24. Sharma R, Sung SS, Gaskin F, Fu SM, Ju ST. A novel function of IL-2: chemokine/chemoattractant/retention receptor genes induction in Th subsets for skin and lung inflammation. *J Autoimmun* 2012;38(4):322-31.
25. Gilmour J, Lavender P. Control of IL-4 expression in T helper 1 and 2 cells. *Immunology* 2008;124(4):437-44.
26. Min B, Prout M, Hu-Li J, et al. Basophils produce IL-4 and accumulate in tissues after infection with a Th2-inducing parasite. *J Exp Med* 2004;200(4):507-17.
27. Arababadi MK, Mosavi R, Khorramdelazad H, et al. Cytokine patterns after therapy with Avonex®, Rebif®, Betaferon® and CinnoVex™ in relapsing-remitting multiple sclerosis in Iranian patients. *Biomark Med* 2010;4(5):755-9.
28. Arababadi MK, Pourfathollah AA, Jafarzadeh A, et al. Non-association of IL-12 +1188 and IFN-gamma +874 polymorphisms with cytokines serum level in occult HBV infected patients. *Saudi J Gastroenterol* 2011;17(1):30-5.
29. Arababadi MK, Aminzadeh F, Hassanshahi G, et al. Cytokines in Preterm Delivery. *LabMedicine* 2012;43(4):27-30.
30. Fukuda H, Masuzaki H, Ishimaru T. Interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonist in amniotic fluid and cord blood in patients with pre-term, premature rupture of the membranes. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;77(2):123-9.
31. Yang Q, El-Sayed Y, Rosenberg-Hasson Y, et al. Multiple cytokine profile in plasma and amniotic fluid in a mouse model of pre-term labor. *Am J Reprod Immunol* 2009;62(5):339-47.
32. Wei SQ, Fraser W, Luo ZC. Inflammatory cytokines and spontaneous preterm birth in asymptomatic women: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2010;116(2 Pt 1):393-401.
33. Jarocki S, Redzko S, Przepiesc J, Urban J. Maternal serum Th1 and Th2 cytokines in preterm and term delivery. *Ginekol Pol* 2007;78(4):284-7.
34. Sorokin Y, Romero R, Mele L, et al. Maternal serum interleukin-6, C-reactive protein, and matrix metalloproteinase-9 concentrations as risk factors for preterm birth <32 weeks and adverse neonatal outcomes. *Am J Perinatol* 2010;27(8):631-40.
35. Torbe A, Czajka R, Kordek A, Rzepka R, Kwiatkowski S, Rudnicki J. Maternal serum proinflammatory cytokines in preterm labor with intact membranes: neonatal outcome and histological associations. *Eur Cytokine Netw* 2007;18(2):102-7.
36. Skrablin S, Lovric H, Banovic V, Kralik S, Dijakovic A, Kalafatic D. Maternal plasma interleukin-6, interleukin-1beta and C-reactive protein as indicators of tocolysis failure and neonatal outcome after preterm delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007;20(4):335-41.
37. Taylor BD, Holzman CB, Fichorova RN, et al. Inflammation biomarkers in vaginal fluid and preterm delivery. *Hum Reprod* 2013;28(4):942-52.
38. Lemancewicz A, Urban R, Urban J, Skotnicki M, Kretowska M, Sierakowski S. Evaluation of interleukin concentrations in amniotic fluid in preterm and term parturition and in oligohydramnios. *Med Sci Monit* 2001;7(5):924-7.
39. Dubicke A, Fransson E, Centini G, et al. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in human preterm and term cervical ripening. *J Reprod Immunol* 2010;84(2):176-85.

40. El-Shazly S, Makhseed M, Azizieh F, Raghupathy R. Increased expression of pro-inflammatory cytokines in placentas of women undergoing spontaneous preterm delivery or premature rupture of membranes. *Am J Reprod Immunol* 2004;52(1):45-52.
41. Gargano JW, Holzman C, Senagore P, et al. Mid-pregnancy circulating cytokine levels, histologic chorioamnionitis and spontaneous preterm birth. *J Reprod Immunol* 2008;79(1):100-10.
42. Skogstrand K, Hougaard DM, Schendel DE, Bent NP, Svaerke C, Thorsen P. Association of preterm birth with sustained postnatal inflammatory response. *Obstet Gynecol* 2008;111(5):1118-28.
43. Weissenbacher T, Laubender RP, Witkin SS, et al. Diagnostic biomarkers of pro-inflammatory immune-mediated preterm birth. *Arch Gynecol Obstet* 2013;287(4):673-85.
44. Curry AE, Thorsen P, Drews C, et al. First-trimester maternal plasma cytokine levels, pre-pregnancy body mass index, and spontaneous preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88(3):332-42.
45. Wilke C, Renz H, Tekesin I, Hellmeyer L, Herz U, Schmidt S. Suppression of IL-2 and IFN-gamma production in women with spontaneous preterm labor. *J Perinat Med* 2006;34(1):20-7.
46. Fransson E, Dubicke A, Byström B, Ekman-Ordeberg G, Hjelmstedt A, Lekander M. Negative emotions and cytokines in maternal and cord serum at preterm birth. *Am J Reprod Immunol* 2012;67(6):506-14.
47. Daskalakis G, Thomakos N, Papapanagiotou A, Papantoniou N, Mesogitis S, Antsaklis A. Amniotic fluid interleukin-18 at mid-trimester genetic amniocentesis: relationship to intraamniotic microbial invasion and preterm delivery. *BJOG* 2009;116(13):1743-8.
48. Takahata Y, Takada H, Nomura A, et al. Interleukin-18 in human milk. *Pediatr Res* 2001;50(2):268-72.
49. Puchner K, Iavazzo C, Gourgiotis D, et al. Mid-trimester amniotic fluid interleukins (IL-1beta, IL-10 and IL-18) as possible predictors of preterm delivery. *In Vivo* 2011;25(1):141-8.
50. Ekelund CK, Vogel I, Skogstrand K, et al. Interleukin-18 and interleukin-12 in maternal serum and spontaneous preterm delivery. *J Reprod Immunol* 2008;77(2):179-85.
51. Iyer SS, Cheng G. Role of interleukin 10 transcriptional regulation in inflammation and autoimmune disease. *Crit Rev Immunol* 2012;32(1):23-63.
52. Skeen VR, Paterson I, Paraskeva C, Williams AC. TGF-beta1 signalling, connecting aberrant inflammation and colorectal tumorigenesis. *Curr Pharm Des* 2012;18(26):3874-88.
53. Ruiz RJ, Jallo N, Murphey C, Marti CN, Godbold E, Pickler RH. Second trimester maternal plasma levels of cytokines IL-1Ra, IL-6 and IL-10 and preterm birth. *J Perinatol* 2012;32(7):483-90.
54. Wommack JC, Ruiz RJ, Marti CN, Stowe RP, Brown CE, Murphey C. Interleukin-10 predicts preterm birth in acculturated hispanics. *Biol Res Nurs* 2013;15(1):78-85.
55. Robertson SA, Skinner RJ, Care AS. Essential role for IL-10 in resistance to lipopolysaccharide-induced preterm labor in mice. *J Immunol* 2006;177(7):4888-96.
56. Troger B, Muller T, Faust K, et al. Intrauterine growth restriction and the innate immune system in preterm infants of </=32 weeks gestation. *Neonatology* 2012;103(3):199-204.
57. Peltier MR, Drobek CO, Bhat G, Saade G, Fortunato SJ, Menon R. Amniotic fluid and maternal race influence responsiveness of fetal membranes to bacteria. *J Reprod Immunol* 2012;96(1-2):68-78.
58. Sood BG, Shankaran S, Schelonka RL, et al. Cytokine profiles of preterm neonates with fungal and bacterial sepsis. *Pediatr Res* 2012;72(2):212-20.
59. Tuttidi E, Hunecke A, Lindner U, Monz D, Gortner L. Levels of cytokines in umbilical cord blood in relation to spontaneous term labor. *J Perinat Med* 2012;40(5):527-32.
60. Bogavac M, Brkic S, Simin N, Celic D. Mid-pregnancy interleukins levels in serum and amniotic fluid as predictors of preterm delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012 Dec 4. [Epub ahead of Print]

61. Gomes CP, Torloni MR, Gueuvoghlanian-Silva BY, Alexandre SM, Mattar R, Daher S. Cytokine levels in gestational diabetes mellitus: a systematic review of the literature. *Am J Reprod Immunol* 2013;69(6):545-57.
62. Schneider A, Long SA, Cerosaletti K, et al. In active relapsing-remitting multiple sclerosis, effector t cell resistance to adaptive tregs involves il-6-mediated signaling. *Sci Transl Med* 2013;5(170):170ra15.
63. Johnson MR, Anim-Nyame N, Johnson P, Sooranna SR, Steer PJ. Does endothelial cell activation occur with intrauterine growth restriction? *BJOG* 2002;109(7):836-9.
64. Perez A, Gurbindo MD, Resino S, Aguaron A, Munoz-Fernandez MA. NK cell increase in neonates from the preterm to the full-term period of gestation. *Neonatology* 2007;92(3):158-63.
65. Christiaens I, Zaragoza DB, Guilbert L, Robertson SA, Mitchell BF, Olson DM. Inflammatory processes in preterm and term parturition. *J Reprod Immunol* 2008;79(1):50-7.
66. Keelan JA, Blumenstein M, Helliwell RJ, Sato TA, Marvin KW, Mitchell MD. Cytokines, prostaglandins and parturition--a review. *Placenta* 2003;24 (Suppl A):S33-46.
67. Sugita N, Kobayashi T, Kikuchi A, et al. Immunoregulatory gene polymorphisms in Japanese women with preterm births and periodontitis. *J Reprod Immunol* 2012;93(2):94-101.
68. Savage CD, Lopez-Castejon G, Denes A, Brough D. NLRP3-inflammasome activating DAMPs stimulate an inflammatory response in Glia in the absence of priming which contributes to brain inflammation after injury. *Front Immunol* 2012;3:288.