مراحل بحرانی تکامل جنینی و تأثیر مخرب ناهنجاری‌زاها

دکتر علیرضا فاضل[1]

چکیده

مسیر تکاملی داخل رحمی انسان، بخصوص در دوران رویانی (مورفوژنز) بسیار پیچیده است؛ به طوری که با دخالت و وارد عمل شدن تعداد بی‌شماری از عوامل شیمیایی و فیزیکی و مراکز تنظیم‌کننده قسمتهای مختلف بدن، تکامل می‌یابد. فعالیت بسیاری از موارد فوق بسیار بحرانی و علت آنها وقوع بسیار کوتاه یا عدم تکرار آنها می‌باشد؛ علاوه بر این ممکن است حساسیت نسبت به ناهنجاری‌زاهای بسیاری نیز داشته باشند. این مراحل که به نام «مراحل بحرانی تکامل» نامیده می‌شود، طی سه دهه قبل مورد توجه خاص پژوهشگران قرار گرفته و تمرکز بر روی تأثیر مواد مختلف ناهنجاری‌زا طی دورانهای بحرانی بارداری بوده است. در این مقاله مروری، برخی از وقایع مولکولی دورانهای مختلف زندگی داخل جنینی بررسی شده است و زمانهای بحرانی و مولکول‌های درگیر در برخی از قسمتهای بدن از جمله گلیکوکانجوگیت‌ها، مورفوژن‌ها و ... نیز شرح داده شده‌اند. تأکید بر این است که شناخت این مراحل بحرانی کمک خواهد کرد که به اشخاص باردار راهنماییهای لازم ارائه شود تا از مصرف بی رویه برخی داروها و مواد شیمیایی در این دوران خودداری نمایند. به این امید که از بروز بسیاری از ناهنجاریهای مادرزادی نیز جلوگیری شود.

واژه‌های کلیدی: مو رفوژنز؛ رشد رویانی؛ ناهنجاری‌زا؛ گلیکوکانجوگیت؛ بارداری

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند (دوره ۱۴؛ شماره ۴؛ زمستان سال ۱۳۸۶)

دریافت: ۱۳۸۶/۶/۲۵ اصلاح نهایی: ۱۳۸۶/۱۰/۲۰ پذیرش: ۱۳۸۶/۱۱/۲۳

[1] نویسنده مسؤول؛ استاد گروه آموزشی علوم تشریحی و ژنتیک، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد
آدرس: مشهد- دانشگاه علوم پزشکی مشهد- دانشکده پزشکی- گروه آموزشی علوم تشریحی و ژنتیک
تلفن: ۴- ۸۵۴۴۰۸۱ پست الکترونیکی: fazela@mums.ac.ir fazelalireza@hotmail.com

مقدمه

از دورانهای بسیار دور، همواره بشر در این تصور بود که جنین‌های انسانی در داخل رحم و دیگر لایه‌های بدن مادر کاملاً محافظت می‌شوند و هیچ عامل خارجی قادر به صدمه زدن به آنها نمی‌باشد. مشاهده ناهنجاریهای مادرزادی که خود نیز پیشینه بسیار قدیمی دارد، باعث حیرت، کنجکاوی، خرافات و نیز منشأ بسیاری از افسانه‌های قدیمی شد. نفوذ ارواح خبیثه، گناهکار بودن مادر، جادوگری، شیطان‌پرستی و نظایر آن را علل ناهنجاریهایی نظیر Cyclopia، دوقلوهای به هم چسبیده و بسیاری دیگر از ناهنجاریهای مادرزادی می‌دانستند و چه بسا مجازاتهایی را هم برای مادران بی‌گناه به مرحله اجرا در می‌آوردند (۱-۳). در پی وقوع وسیع چندین نوع ناهنجاری در نیمه اول قرن بیستم نظیر نابینایی نوزادان در اثر ابتلای مادران حامله به سرخجه در سه ماهه اول دوران بارداری خود (۴)، شناسایی سندرم جنینی الکل در نوزادانی که مادران آنها به مشروبات الکلی معتاد بودند (۵-۸) و وقوع ناهنجاریهای اندام‌ها و سیستم اسکلتی در نوزادانی که مادران آنها داروی تالیدومید را در دوران بارداری مصرف نموده بودند (۹،۱۰) و چند مورد دیگر، بشر متوجه شد که نه تنها جنین در داخل رحم محافظت کامل نمی‌شود بلکه بطور دائم در معرض عوامل متعدد محیطی می‌باشد و علاوه بر این به صورت روزافزون ثابت شد که بسیاری از مواد و مولکول‌هایی که در خون مادر وجود دارند، با فرایندهای متعددی از سدهای بیولوژیکی جفت عبور نموده و وارد خون جنین در حال تکامل می‌گردند (۱۱-۱۳).

امروزه تخمین زده می‌شود که تا حدود دو سوم سلول‌های لقاح یافته که وارد چرخه تکامل جنینی شده‌اند*، به طور کامل و موفق به پایان دوره آبستنی نمی‌رسند. تعداد زیادی از این جنین‌ها موفق به لانه‌گزینی نشده و یا در مدت بسیار کوتاهی پس از لانه‌گزینی به صورت خود به خود سقط می‌گردند؛ این زمانی است که حتی مادر هنوز از بارداری خود اطلاع ندارد (۱۴). در تجارب دیگر از ۱۱۲ مورد بارداری که با آزمایشهای حساس ایمونولوژی وجود HCG در خون مادر ثابت شد، از این تعداد ۶۷ مورد موفق به اتمام دوران حاملگی نشدند و حدود ۵٪ از نوزادان متولد شده، دچار نوعی ناهنجاری، برخی جزیی و برخی بسیار شدید شدند (۱۵).

با توجه به موارد فوق، از نیمه دوم قرن بیستم شاخه جدیدی از علم جنین شناسی به نام تراتولوژی وجود آمد که با سرعت شروع به شکل‌گیری نمود و امروزه، علاوه بر این که چند شاخه علمی دیگر را نیز در بر گرفته است، دارای انجمن‌های متعدد علمی بوده و در کلیه زمینه‌های علم پزشکی مورد مطالعه قرار می‌گیرد. در جوامع علمی بین‌المللی هیچ ماده‌ای حق ورود به بازار مصرف را ندارد مگر این که از نظر تراتولوژی مورد بررسی قرار گرفته باشد (۱۶).

تراتولوژی† از ریشه یونانی به معنی دیو، ناقص‌الخلقه‡ گرفته شده است و شاخه‌ای از علم می‌باشد که به توصیف ناهنجاری‌ها وکجروی‌های تکاملی آنها، علل ناهنجاری‌ها و سعی در درک فرایند به وجود آمدن ناهنجاری‌ها می‌پردازد. پرسش و تلاشی که امروزه در این علم مطرح است پیدا نمودن راهی جهت جلوگیری از به وقوع پیوستن ناهنجاری‌ها می‌باشد.

ناهنجاری‌زا (تراتوژن) شامل ماده‌ای است که باعث ناهنجاری جنین می‌گردد. این ماده ممکن است به صورت دارو، مواد مختلف شیمیایی، تشعشعات، عوامل عفونی و بیماریهای مادر و متابولیکی باشد (جدول ۱). امروزه تعداد بسیاری از تراتوژن‌ها شناسایی شده‌اند. در سال ۱۹۵۹ Wilson (۱۷،۱۶) موفق به ارائه اصول تراتولوژی شدکه تا به حال مورد قبول جوامع پزشکی قرار گرفته است. این اصول عبارتند از:

۱- آسیب‌پذیری§ تراتوژن‌ها بستگی به ژنوتیپ و واکنش‌های محیطی آن دارد.

* Conceptions

† Teratology
‡ Teratos
§ Succeptility

۲- آسیب‌پذیری به تراتوژن‌ها به مرحله تکاملی و زمان ورود تراتوژن‌ها به بدن جنین وابسته است.

۳- میزان تراتوژن مصرف‌شده

۴- هر تراتوژن از طریق اختصاصی بر روی بافتها و سلول‌های بدن اثر می‌گذارد و باعث ناهنجاری می‌گردد.

۵- نتیجه اثر تراتوژن‌ها ممکن است به صورت مرگ، ناهنجاری، عقب‌افتادگی ذهنی یا بدنی و اختلالات عملکردی بروز نماید.

باید توجه داشت که علاوه بر موارد فوق، داروها و ترکیبات شیمیایی دیگری نیز وجود دارد که پتانسیل ایجاد ناهنجاری مادرزادی را دارا می باشند (۱۸-۲۰).

بسیاری از مواد ظاهراً مفید مانند ویتامین A بیش از حد، که حاوی رتینوییک اسید هستند نیز ممکن است باعث ناهنجاری شوند. رتینوییک اسید همراه با سایر مورفوژن‌های دیگر در تکامل بسیاری از اعضای بدن نقش دارد و مصرف بیش از حدّ آن باعث ناهنجاری‌های متعدد جنینی خواهد شد (۲۱-۲۳). مصرف دو ماده شیمیایی یا عامل ناهنجاری‌زا مانند الکل و نیکوتین (دود ناشی از سیگار) شدیداً ناهنجاری‌زا می‌باشند (۲۵،۲۴).

مطالعات تجربی روی جنین موجوداتی نظیر موش، رت، میمون و غیره فهرست عوامل ناهنجاری‌زا را بسیار گسترده کرده است. باید توجه داشت که اگر عاملی در چند موجود آزمایشگاهی ایجاد ناهنجاری بنماید بایستی به عنوان یک ناهنجاری‌زا برای انسان نیز در نظر گرفته شود.

به طور کلی عوامل محیطی که تحت عنوان تراتوژن‌ها نامیده می‌شوند، حدود ۱۰٪ علل ناهنجاری‌های مادرزادی هستند؛ بقیه ناهنجاری‌ها به علل اختلالات کروموزومی، موتاسیون‌های ژنی و وراثت‌های چند عامله می‌باشند. تقریباً نزدیک به ۵۰٪ علت ناهنجاری‌های مادرزادی هنوز ناشناخته می‌باشند (۲۷،۲۶).

جدول ۱- برخی عوامل که در زمانهای بحرانی، موجب ناهنجاری در جنین انسان می‌شوند.

داروها و مواد شیمیایی	سایر عوامل
Alcohol	Ionizing Radiation (X-Rays)
Aminoglycosides (Gentamycin)	Hyperthermia
Aminopterin	Infection Microorganisms
Antithyroid agents(PTU)	Coxsackie Virus
Bromine	Cytomegalovirus
Cigarette Smoke	Herpes simplex
Cocaine	Parvovirus
Cortisone	Rubella (German Measles)
Diethylstilbesterol (DES)	Toxoplasma gondii (toxoplasmosis)
Diphenylhydantoin	Treponema Pallidum (Syphilis)
Heroin	Metabolic conditions in the mother
Lead	Autoimmune disease(including Rh incompatibility)
Methylmercury	Diabetes
Penicillamine	Dietary deficiencies, Malnutrition
Retinoic acid (Isotretinoin, Accutane)	Phenylketonutia
Streptomycin	
Tetracycline	
Thalidomide	
Trimethadoine	
Valproic acid	
Warfarin	

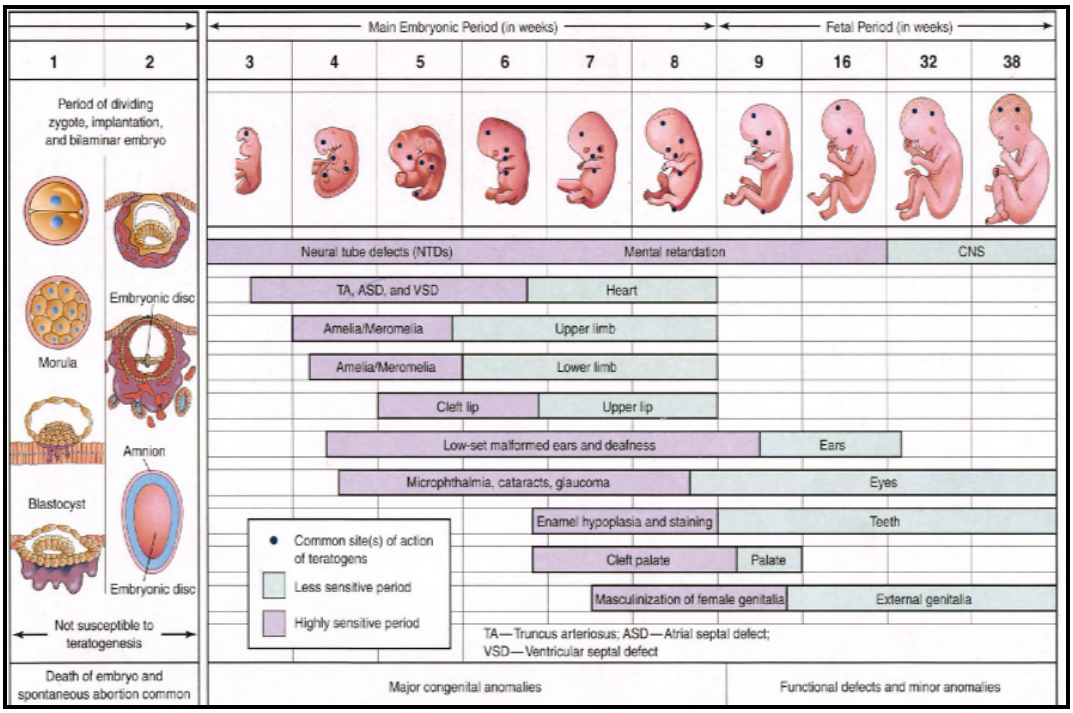
زمانهای بحرانی تکامل جنینی و تأثیر مخرب ناهنجاری‌زاها

طی سه دهه گذشته پژوهشهای بسیاری در جهت تشخیص و شناسایی زمانهای بحرانی و همچنین زمانهای حساس تکامل در دوران رویانی Embryonic Period یا مورفوژنز و جنینی Fetal periods انجام یافته است. شناخت دقیق این دورانهای تکاملی و پی‌بردن به فرایند وقایع مولکولی در طیّ تمایزات، مهاجرتهای سلولی و بسیاری از پدیده‌های دیگر تکاملی، کمک زیادی به چگونگی تأثیر عوامل محیطی و مصرف داروهای مختلف در دوران آبستنی می‌نماید. روند روز افزون شناخت ناهنجاریهای مختلف مادرزادی اهمیت زمانهای بحرانی تکامل جنینی را دو صد چندان می‌نماید. بیشترین زمان بحرانی یک عضو زمانی است که در حال رشد و تکوین ساختارهای خود می‌باشد. اعضای مختلف، زمانهای بحرانی خاص خود را دارند و حتی در درون یک عضو نیز زمانهای بحرانی متفاوتی وجود دارد؛ برای مثال زمان بحرانی تشکیل قلب از اواسط هفته سوم تا اواخر هفته ششم است. برای هر یک از ساختارهای تشریحی قلب مانند دریچه‌ها دو لتی و سه لتی، دیواره‌بندی‌ها و ... نیز زمانهای حساس خاصی وجود دارد که در قالب همان چند هفته حساس برای قلب قرار دارند.

هر ماده ناهنجاری‌زایی ممکن است روی یکی از این موارد اثر نامطلوب بگذارد (۲۹،۲۸). به طور کلی از ابتدای هفته سوم تا روز شصتم تکامل جنینی بحرانی‌ترین دوران زندگی داخل رحمی می‌باشد. در دوران مورفوژنز چندین عضو و یا قسمتهایی از چندین عضو، همزمان وارد مراحل بحرانی خود می‌شوند و به همین علت ورود حتی یک ناهنجاری‌زا در گردش خون رویانی و حتی در مدت زمان بسیار کوتاه، ممکن است باعث اختلالات تکاملی در چند عضو شود که نتیجه آن در زمان تولّد، موجب وقوع سندرم‌های متفاوت شود؛ مانند سندرم جنینی الکل، سندرم تالیدومید، سندرم جنینی هیدانتوئین و غیره ... (جدول ۲) .

جدول ۲- زمانهای بحرانی و حساس تکامل جنینی

خطوط پررنگ زمانهای بحرانی و خطوط کم‌رنگتر، زمانهای حساس و قسمتهای سفید، زمانهای بی‌تأثیر برای تراتوژن‌ها می باشند (۲۶).



در این زمانهای بحرانی، اعمال مولکولی و بیولوژیکی و کلیدی تعیین‌کننده، برای ادامه تکامل طبیعی به وقوع می‌پیوندند. مرحله یا زمان فعالیت این پدیده‌های مولکولی، اغلب بسیارکوتاه بوده و از طرفی غیر قابل برگشت می‌باشد. در سیستم‌های بیولوژیکی بدن جنین، این وقایع باید به صورت پی در پی ادامه یابد و تسلسل آنها باعث شکل‌گیری مناسب یک عضو یا قسمتی از یک عضو بدن می‌شود. برخورد تراتوژن‌ها بلافاصله قبل و یا در ضمن این وقایع، باعث توقف و یا کجروی تکاملی آنها می‌گردد که نتیجه نهایی آن نوعی ناهنجاری در زمان تولد خواهد بود.

از جمله این وقایع بحرانی در دوران مورفوژنز، مرگ برنامه‌ریزی شده سلول‌های جنینی (۳۰-۳۲) و پدیده بسیار با اهمیت دیگر، یعنی میان کنش‌های سلولی* می‌باشد که با واسطه مواد شیمیایی در سطح سلول‌ها و نیز ماده خارج سلولی انجام می‌پذیرد. در این میان کنش‌ها پدیده القا† اتفاق می‌افتد که باعث تغییر مسیر تکاملی سلول‌های القا شده می‌گردد که خود باعث مهاجرتهای سلولی، تمایزات سلول‌ها و بسیاری دیگر از وقایع تکاملی می‌شود. پدیده‌های فوق پی‌در پی اتفاق می‌افتند و برخی از آنها در تکامل جنینی بسیار کلیدی می‌باشند و عدم فعالیت آنها باعث پیامدهای ناگواری برای جنین می‌شود. بسیاری از مواد ناهنجاری‌زا در این پدیده‌های تکاملی اثرات سوء دارند. برای مثال داروی دیلانتین (ضد تشنج) در میان کنش‌های زوائد صورت و قلب دخالت کرده، باعث ناهنجاری می‌شود (۳۳-۳۶).

مولکول‌هایی که در پدیده‌های تکاملی درگیر می‌شوند، توسط DNA سلول‌ها کد داده می‌شوند و سپس طی مراحل سنتز پروتئین یا در سطح سلول‌های جنینی قرار می‌گیرند؛ مانند آنتی‌ژن‌های مختلف و گلیکوکانجوگیت‌های مختلف یا به صورت نوعی مورفوژن وارد ماده خارج سلولی گشته و روی سلول‌های دیگر اثر می‌گذارند. هر نوع مولکولی طی دوران آمبریوژنز، وقایع خاص مربوط به خود را دارد. هرکدام می‌بایستی بموقع سنتز شوند و زمانهای فعال و غیر فعال خود را طی نمایند و بسیاری از آنها پس از انجام وظایف خود، توسط سلول‌های مجاور جذب و سپس از بین می‌روند. از جمله این مولکول‌ها که بیشتر در مراحل بحرانی تکامل نقش کلیدی و بارزی را ایفا می‌نمایند، گلیکوکانجوگیت‌ها می‌باشند. زنجیره‌های قندی آنها در سطح سلول‌های جنینی و یا در ماده خارج سلولی قرار می‌گیرند و توسط قند انتهایی خود و اتصال اختصاصی به قند ماقبل آخر در زنجیره قندی در موارد تکاملی نظیر حرکت سلول‌های مختلف در مهاجرتهای سلولی (۳۷-۴۰)، تمایزات سلولی و به طور کلی شکل‌گیری بافتها سهیم می‌شوند. تغییرات این مولکول‌ها در ضمن نشر خود و یا جابه‌جایی قندهای انتهایی ارتباط مستقیمی با بسیاری از ناهنجاری‌های جنینی دارد (۴۱). جهت روشن‌تر شدن پدیده‌های فوق به چند مثال توجه نمایید:

تکامل انسان از لقاح یعنی بارور شدن سلول تخم (Ovum) توسط اسپرماتوزوئید و تولید یک سلول دیپلوییید به نام زیگوت، آغاز می‌گردد و تکامل انسان بعد از تولد نیز مسیر خود را تا زمان مرگ طی می‌نماید. دوران زندگی داخل رحمی انسان به صورت طبیعی ۳۸ هفته است و در این مدت (از زیگوت تا تولد) شمار وسیعی از پدیده‌های بسیار پیچیده تکاملی، بیوشیمیایی، فیزیکی و سازواره‡ به صورتی هماهنگ و بسیار منظم به وقوع پیوسته که در نهایت منجر به تشکیل جنین انسان به صورت کامل می‌شود که دارای میلیاردها سلول تخصص‌یافته می‌باشد؛ به دلیل همین پیچیدگی عملکرد عوامل متعدد تکاملی در مدت ۳۸ هفته تکامل و در معرض قرار گرفتن سلول‌های در حال تحول جنینی با عوامل محیطی متعدد، شناخت این موارد ضروری به نظر می‌رسد (۳۵).

به طور کلی می‌توان دوران تکامل داخل رحمی را به سه گروه تقسیم کرد (جدول ۲):

۱- مرحله قبل رویانی§ که از مرحله زیگوت تا ابتدای

* Cell Interactions
† Induction
‡ Organization Process
§ Pre-embryonic Period

هفته سوم می‌باشد. در این مرحله زیگوت وارد مرحله تقسیمات پی در پی و بسیار سریع می‌شود و پس از حدود شش روز در دیواره رحم و در واقع در داخل آندومتریوم شروع به لانه‌گزینی می‌کند و سپس با سرعت لایه‌های پشتیبان سلول‌های تولیدکننده بافتهای جنینی* شروع به شکل‌گیری می‌نمایند. طی این مرحله در صورت ورود ناهنجاری‌زا، هیچ‌گونه ناهنجاری تولید نخواهد شد، اما باعث اختلال کامل در سلول‌های در حال تکامل شده و در نهایت سقط خود به خود انجام می‌پذیرد.

۲- مرحله رویانی† از ابتدای هفته سوم شروع شده و تا پایان هفته هشتم ادامه دارد. در ابتدای این دوران سه لایه زاینده جنینی یعنی اکتودرم، مزودرم و آندودرم کاملاً شکل گرفته و اساس آناتومی اندام بدن شکل می‌گیرد و به همین علت به نام دوران مورفوژنز نامیده می‌شود. بسیاری از سلول‌ها بخصوص سلول‌های اکتودرمی و مزودرمی در اوایل مرحله رویانی و بعد از وقایع فوق برای انجام مأموریتهای سلولی دیگر از محل اصلی خود حرکت کرده و در مسیرهای مشخصی و به سمت هدف معینی شروع به مهاجرت می‌نمایند. پیش از مهاجرت، بایستی مسیرها توسط مولکول‌های معینی که از سلول‌های لایه‌های مختلف مجاور ترشح می‌گردد، آماده باشد. در اینجا از سلول‌های مهاجر نورال کرست که از جمله مهمترین سلول‌های سازنده جنین می‌باشد بایستی نام برد (۴۲،۴۱). اختلال در مهاجرت آنها برای شکل‌گیری صورت، قلب، گانگلیون‌های عصبی و بسیاری موارد دیگر بحرانی است (۴۳).

طی انجام کلیه مراحل فوق، سلول‌ها با نظم خاصی و البته با سرعتهای متناسب با عضو در حال تشکیل، شروع به تکثیر نیز می‌کنند. کلیه وقایع فوق که از ابتدای مرحله رویانی تا پایان آن و با شتابهای متفاوتی در حال انجام است، همان طور که قبلاً نیز اشاره شد، بسیار مهم و کلیدی و بیشتر تکرارپذیر نیستند و از این رو برای تکامل جنین بسیار بحرانی می‌باشد. ناهنجاری‌زاها ممکن است باعث توقف، کجروی، انهدام یا کند شدن آنها و در نهایت منجر به ناهنجاری در زمان تولد شود.

همان طور که در جدول ۲ مشخص است، این مرحله بسیار حساس بوده و بیشتر تراتوژن‌ها تأثیرگذار هستند. نکته بسیار مهم در مرحله رویانی و بحرانی، عدم تکرار بسیاری از وقایع تکاملی می‌باشد؛ برای مثال شکل‌گیری زوائد صورت و دهان، اتصال بموقع این زوائد، دیواره‌بندی قلب، شکل‌گیری اندامها در محورهای مناسب را می‌توان نام برد (۲۶).

۳- مرحله جنینی (Fetal Period) از ابتدای هفته نهم تا زمان تولد می‌باشد. این مرحله دوران رشد و تکامل بیشتر سیستم‌های بدنی می‌باشد و در این مرحله شکل ظاهری جنینی کم‌کم به انسان شباهت بیشتری پیدا می‌کند. باید توجه داشت که گذر از مرحله رویانی به مرحله جنینی بسیار بطئی است و واقعاً مرز و حدّ مشخصی بین این دو مرحله وجود ندارد. زمانهای بحرانی در مرحله جنینی کمتر هستند. سیستم عصبی مرکزی بخصوص میلینه شدن، شکل‌گیری سیناپس‌های عصبی و تغییرات مولکولی آنها، جوانه‌های دندانها و سیستم جنسی از جمله مواردی هستند که در مرحله جنینی مراحل حساس خود را طی می‌نمایند. بر اساس مطالعات تجربی، تکامل برخی از قسمتهای بدن از جمله سلول‌های حساس به نور شبکیه چشم، صورت و قسمتهای وسیعی از مغز تکامل خود را بعد از تولد نیز ادامه می‌دهند.

برخی وقایع بحرانی در شکل‌گیری سیستم عصبی مرکزی

تکامل سیستم عصبی از ابتدای مرحله رویانی آغاز و تا زمان تولد ادامه دارد. تکامل برخی از قسمتها مانند تمایزات سیناپس‌ها، ادامه میلینه شدن رشته‌های عصبی و بسیاری از موارد پیچیده دیگر بعد از تولّد ادامه داشته و تا زمان مرگ تداوم دارد. زمانهای بحرانی شکل‌گیری سیستم عصبی از هفته سوم تا اواخر هفته شانزدهم ادامه داشته و بعد از آن از حساسیت‌های نسبتاً کمتری برخوردار است. در آغاز

* Embryo Blasts
† Embryonic Period

شکل‌گیری سیستم عصبی نوتوکورد (از لایه مزودرم) ماده‌ای به نام Sonic Hedgehog ترشح می‌کند که اختصاراً SHH نامیده می‌شود و یک مورفوژن است (۴۳-۴۶). این ماده یک گلیکوپروتئین است که در القای بعدی سیستم حرکتی لوله عصبی نیز دخیل می‌باشد (۴۵-۴۷)؛ همچنین این ماده می‌تواند قسمتهایی از لایه اکتودرم را القا نموده، آن را تبدیل به نورواکتودرم نماید. تمام سیستم عصبی از این ناحیه نورواکتودرم به وجود می‌آید. علاوه بر SHH، مورفوژن‌های دیگری نیز شناسایی شده‌اندکه علاوه بر تکامل سیستم عصبی در سایر اندام بدن نیز واسطه میان کنش‌های سلولی شده و باعث القای سلول‌های خاص دیگری می‌شوند. اختلال در کار هر یک از آنها باعث ناهنجاری سیستم عصبی خواهد شد. برای مثال (SHH) نه تنها در القای لوله عصبی دخیل است بلکه در تکامل بسیاری از مناطق حرکتی سیستم عصبی نیز نقش کلیدی دارد. این مورفوژن در سایر سیستم‌های بیولوژیکی بدن از جمله تکامل اندامها، عضلات و صورت نیز نقش اساسی ایفا می‌نماید (۴۸-۵۰).

برخی وقایع بحرانی در تکامل سیستم قلبی- عروقی

قلب از لوله آندوکاردی بسیار ساده‌ای به وجود می‌آید. در ادامه تشکیل این لوله یکی از وقایع بسیار بحرانی که مدت انجام آن بسیار کوتاه است، میان‌کنش بین لایه ابتدای میوکارد با لایه ابتدایی آندوکارد قلب می‌باشد. این میان کنش توسط گلیکوپروتئین انجام می‌پذیرد که مرحله کوتاهی در اواخر هفته چهارم رویانی از میوکارد ترشح شده و پس از گذر از ماده خارج سلولی نسبتاً وسیع قلب رویان به نام ژله قلبی (Cardiac Jelly) عبور می‌نماید و سپس با سلول‌های آندوکارد برخورد کرده و باعث القای آنها می‌شود. پس از این القا، سلول‌های آندوکارد شروع به تولید سلول‌های مزانشیمی کرده که تمام فضای خارج سلولی قلب را پر می‌کند. این سلول‌ها پس از تکثیر و تمایز و مهاجرتهای کوتاه، در نهایت باعث دیواربندی قلب و تولید دریچه‌های قلبی (میترال، تری‌آئورت و بولمونای) می‌گردند (۵۱-۵۳).

در این واقعه سلول‌های دیگری نیز وارد عمل می‌گردند که ازکناره‌های لوله عصبی ناحیه اکسی پتال رویان منشأ می‌گیرند و به نام سلول‌های ستیغ عصبی مشهور هستند. این سلول‌ها پس از شرکت در شکل‌گیری زوائد صورت وارد پیش‌ساز تیموس شده و در تشکیل بافت همبند تیموس شرکت کرده و سپس در ادامه مسیر مهاجرت خود وارد ژله قلبی شده و در تشکیل دیواره بین آئورت و شریان ریوی سهیم می‌گردند که این عمل در نتیجه میان کنش‌های چندی با سلول های مزانشیمی ناشی از آندوکارد می‌باشد.

رویارویی ناهنجاری‌زاها طی این زمانهای بحرانی (اواسط هفته چهارم تا اواخر هفته ششم) با سلول‌های در حال تحول و تکامل و یا ماده خارج سلولی آنها، ممکن است منجر به انواع ناهنجاری‌های قلبی شود. برخی از این ناهنجاری‌ها ممکن است همراه با ناهنجاری‌های صورت و تیموس نیز باشد که علت آن شرکت جمعیت واحدی از سلول‌های مهاجر نورال کرست می‌باشد (۵۴).

یکی از مواردی که باعث اختلالات قلبی می‌شود نیکوتین است که از دو طریق وارد عمل می‌شود. در اثر رسوب روی لایه میوکارد باعث اختلال عملکرد آن می‌شود و دوم این که در ژله قلبی روی مواد گلیکوآمینوگلیکان‌ها اثر گذاشته و با اختلال این مولکول، مهاجرت کوتاه سلول‌های مزانشیمی را دچار اختلال می‌نماید و در نهایت ممکن است باعث ناهنجاری قلبی گردد (۵۴).

در شکل‌گیری اندامها نیز وقایع مولکولی بسیاری درگیر هستند که باعث به وجود آمدن زمانهای بحرانی در تشکیل دست‌ها و پاها می‌گردند. زمانهای بحرانی برای این اندامها از اواسط هفته چهارم تا انتهای هفته چهارم تا انتهای مرحله رویانی ادامه دارد. مورفوژن‌های زیادی مانند SHH، FGF، گلیکو پروتئین‌های مختلف و ... در تشکیل بموقع اندامها دخیل هستند. زمانهای تولید و عملکرد این مواد مولکولی برای تشکیل اندامها بسیار مهم است. توقف و یا اختلال آنها

باعث به وجود آمدن ناهنجاری در اندام می‌گردد مانند آنچه در واقعه تالیدومید به وقوع پیوست که باعث توقف و اختلال میان‌کنش بین Apical Ectodermal Ridge (AER) و مزانشیم زیر آن شد (۵۵). امروزه در فعالیتهای مربوط به علم تراتولوژی با استفاده از دانش وقایع مولکولی که در حین تکامل اعضای بدن به وقوع می‌پیوندد، سعی بر پیدا کردن فرایند عملکرد تراتوژن‌ها و ثانیاً یافتن راهی جهت جلوگیری از ناهنجاری‌ها می‌باشد. از جمله این موارد مصرف اسید فولیک می‌باشد؛ به طوری که سازمان بهداشت آمریکا در سال ۱۹۹۲ اعلام داشت، میزان ۴۰۰ میلی‌گرم مصرف روزانه اسید فولیک، خطر ابتلای جنین به برخی ناهنجاری‌ها از جمله نقص‌های لوله عصبی و یا نقص‌های صورت کاهش می‌یابد (۵۶).

مطالبی که به صورت اجمالی در چند صفحه بیان شد، نیاز به بررسی دقیق‌تر دانش‌پژوهان محترم دارد. با توجه به اطلاع‌رسانی‌های مفید و مختلف بخصوص وجود پایگاههای اطلاعاتی مفید و متنوع علمی در خصوص معرفی تراتوژن‌ها و مشخص بودن بیشتر و دقیق‌تر زمانهای بحرانی تکامل جنینی، توجه پژوهشگران محترم را به این منابع جلب می‌نمایم.

منابع:

1- Schumacher G, Gill H. The history of congenital malformations with special reference to conjoined twins. I. From ancient times to the 18 century. Anat Anz. 1987; 164 (3): 225-35.

2- Schumacher G. Teratology in cultural documents and today. Ann Anat. 2004; 186(5-6): 539-46.

3- Savona-Ventura C. Congenital malformations: A historical perspective in a Mediterranean community. Malta Med J. 2007; 19: 51-55.

4- Atreya C, Mohan K, Kulkani S. Rubella virus and birth defects: Molecular into the viral teratogenesis at the cellular level. Birth Defects Res. 2004; 70 (7): 431-7.

5- McBride W. Thalidomide and congenital abnormalities. Lancet. 1961; 2: 1358-61.

6- Peetrantoni M, Knuppel R. Alcohol use in pregnancy. 1991; 18 (1): 93-111.

7- Sant Anna L, Tosello D. Fetal alcohol syndrome and developing craniofacial and dental structures. A review. Orthod Craniofac Res. 2006; 9 (4): 72-85.

8- Ithagrum A, Nair R, Epstein J, King N. Fetal alcohol syndrome: case report and review of the literature. Oral Surg Oral Med. 2007; 103 (3): 20-25.

9- Miller M, Stromland K. Thalidomide: a review with a focus on ocular findings and new potential user. Teratology. 1999; 60: 306-21.

10- Franks M, McPherson G, Figg W. Thalidomide. Lancet .2004; 263 (9423): 1802-11.

11- Syme M, Paxton J, Keelan J. Drug transfer and metabolism by the human placenta. Clin Pharmacokinet. 2004; 43 (8): 487-511.

12- Ganapathy V, Prasad P. Role of transporters in placenta transfer of drugs Toxicol Apple Pharmacol. 2005; 207(2): 381-87.

13- Evseenko D, Paxton J, Keelan J. Active transport across the human placenta: impact on drug efficacy and toxicity. Expert Opin Drug Meta Toxicol .2006; 2 (1): 51-69.

14- Boue A, Boue J, Gropp A. Cytogenetics of pregnancy wastage. Adv Hum Genet. 1985; 38: 447-53.

15- Edmonds D, Lindsay K, Miller J, Williamson E, Wood P. Early embryonic mortality in women. Fertil.Stril. 1985; 38: 447-53.

16- Wilson J. Current status of teratology: general principles and mechanisms derived from animal studies. In: Wilson JG, Fraser FC, editors. Hand book of teratology. New York: Plenum; 1977. Vol. 1: 3-74.

17- Dicks J. Teratology: principles and practice. Med Clin North Am. 1989; 73 (3): 567- 82.

18- Persaud T. Environmental causes of human birth defects. Springfield: Charles C. Thomas; 1990.

19- Shepard T, Bernet R, Friedman J. Update on new developments in the study of human teratogens. Teratology 2002; 65: 153-57.

20- Briggs G, Freeman R, Yaffe S. Drugs in pregnancy and lactation. 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 2000.

21- Sucov HM, Evans RM. Retinoic acid and retinoic acid receptors in development. Mol Neurobiol. 1995; 10 (2-3): 169-84.

22- Jalalie M, Fazel A. Hypervitaminosis A-induced central nervous system defects. Med J Islam Rep Iran. 2002; 12 (3): 289-83.

23- Fazel A, Jalali M. Experimental-induced exencephaly and spina bifida in mice. Arch Iranian Med. 2002; 5 (3): 19-23.

24- Chaudhuri J. Prenatal alcohol exposure: review. Frontiers Fetal Health. 2001; 5: 107-111.

25- Fazel A. Cigarette smoke/ethanol induced limb defects in mouse embryos. Med J Islam Rep Iran. 1996; 9 (4): 33-36.

26- Moore K, Persaud T. The developing human. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2003.

27- O'Rahilly R, Muller F. Human embryology and teratology. New York: Wiley-Liss; 1992.

28- Hill M. Early human development. Clin Obstet Gynecol. 2007; 50 (1): 2-9.

29- Crofts F, Rohatagi S, Pino M, Delise B, Zhang J. Critical periods for a teratogenic VLA-4 antigonist. Birth Defects Res. 2004; 71: 69-79.

30- Katz L. What is critical for the critical period in the visual cortex? Cell. 1999; 99: 673-76.

31- Lonai P. Epithelial mesenchymal interactions, the ECM and limb development. J Anat. 2003; 202 (1): 43-50.

32- Torchinsky A, Fein A, Toder V. Teratogen-induced apoptotic cell death: does the apoptotic machinery act as a protector of embryos exposed to teratogens? Birth Defects Res C Embryo Today. 2005; 75 (4): 353-61.

33- Finnel R. Phenytoin- induced teratogenesis: A mouse model. Science. 1981; 211: 483-86.

34- Fazel A, Sulik K. Phenytoin- induced cardiac malformations in A/J mice. Teratology. 1980; 21: 37-40.

35- Fazel A, Sulik K, Goeringer G, Hepner S. Effects of phenytoin and nicotine on mesenchymal cells of cardiac jelly. Pediatric Res. 1981; 15: 64. A

36- Karmofsky D. Drugs as teratogens in animals and man. Ann Rev Pharmacol. 1965; 10: 447-72.

37- Fazel A, Schulte B, Spicer S. Glycoconjugates unique to migrating primordial germ cells differs with genera. Anat Rec. 1990; 228: 177-84.

38- Fazel A, Schulte B, Thompson R, Spicer S. Presence of unique glycoconjugate on the surface of rat primordial germ cells during migration. Cell Differentiation. 1987; 21: 199-211.

39- Fazel A, Thompson R, Sumida H, Schulte B. Lectin histochemistry of the embryonic heart: expression of terminal and penultimate galactose residues in developing rats and chicken. Am J Anat. 1989; 184: 85-94.

40- Mioseg N, Gotz W, Quondamatteo F, Herken R. Comparison of lectin binding patterns in malformed and normal human embryos and fetuses. Teratology. 1998; 57: 85-92.

41- Martin L, Garcia-Castro M, Brommer-Fraser M. Molecular mechanisms of neural crest induction. Birth defects Res. 2004; 72: 109-23.

42- Noden D, Trainor P. Relations and interactions between cranial mesoderm and neural crest populations. J Anat. 2005; 207(5):575-601.

43- Tiedemann H, Asahima M, Grus H, Knochel W. Neural Induction in embryos. Dev Growth Differ 1998; 40 (4): 363-76.

44- Nasraliah I, Golden A. Brain, eye and face defects as a result of ectopic localization of sonic hedgehog protein in the developing rostral neural tube. Teratology. 2001; 64: 107-13.

45- Schmidt C, Patel K. Wnts and the neural crest. Anat Embryol. 2005; 209 (5): 349-55.

46- Nikravesh M, Jalali M, Fazel A. Unique carbohydrate appearances of the floor plate during early neurolation. Iran Bio Med J. 2003; 7 (3): 133-37.

47- Schlosser G. Induction and specifications of cranial placodes. Dev Biol. 2006; 294 (2): 303-51.

48- Bell S, Schreiner C, Goetz J. Shh signaling in limb bud ectoderm: Potential role in teratogen-induced post axial ectridactyly. Dev Dyn. 2005; 233: 313-25.

49- Gritili-Linde A. Molecular control of secondary palate development. Dev Biol. 2007; 301: 309-26.

50- Ehlen H, Buelens L, Vortkamp A. Hedgehog signaling in skeletal development. Birth Defects Res. 2006; 78: 267-79.

51- Foley A, Gupta R, Guzzo R, Korol O, Mercola M. Embryonic heart induction. Ann N Y Acad Sci. 2006; 1080: 85-96.

52- Lu M, Schviarty R, Martin J. BMP2 in essential for cardiac cushion epithelial- mesenchyme transition and myocardial patterning. Develop. 2005; 132: 5601-11.

53- Sugi Y, Yamamura H, Okagama H, Markwald R. Bone morphogenic protein 2 can mediate myocardial regulation of atrioventricular cushion mesenchymal cell formation in mice. Dev Biol. 2004; 269: 505-18.

54- Fazel A. Association of craniofacial and cardiac defects in phenytoin treated mouse embryo. Iranian J Basic Med Sci. 1995; 20 (3&4): 146-51.

55- Lonai P. Epithelial mesenchynal interactions, the ECM and limb development. J Anat. 2003; 202 (1): 43-50.

56- Yazdy M, Honein M, Xing J. Reduction in orofacial clefts following folic acid fortification of the US grain supply. Birth Defects Res. 2007; 79: 16-23.

Title: Critical periods of embryonic development and effects of teratogens: reviews

Authors: A. Fazel[1]

Abstract

The course of human development during intrauterine life, particularly during embryonic development is extremely complex. A huge number of biochemical, physical and organizational processes must be precisely coordinated to assure normal development. Many of these events are very critical due to their irreversible nature and their short duration; besides, they may be sensitive to a lot of teratogens .These stages, which are called" critical developmental stages" have attracted special attention of the researchers to the effect of different teratogenic agents during the critical stages of conception. This paper reviews some molecular events of various stages in human development during embryonic as well as fetal development; besides, critical periods, involved molecules in some body organs-including glycoconjugates, morphogens, etc. have also been explained. It is emphasized that identifying these critical processes would help our colleagues to offer the requisite points to pregnant women so that they would avoid undue taking of specific drugs and chemicals. This will hopefully prevent many of inborn teratogeneses.

Key Words: Morphogenesis; Embryonic development; Teratogen; Glycoconjugate; Pregnancy

[1] Corresponding author, Professor, Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences. Mashhad, Iran fazelalireza@hotmail.com