

اگزوزوم درمانی باعث بهبود عملکرد تخمدان در مدل موش بزرگ آزمایشگاهی با نارسایی زودرس تخمدان گردید

ناهیده نزدیک‌بین^۱، یامچی^۱، شاهین احمدیان^۱، حلیمه مبارک^۱، فرهاد امجدی^۱، رحیم بهشتی^۲، امین تمدن^۳، رضا رهبرقاضی^۴، مهدی مهدی‌پور^{۵،۶،۷}

۱- مرکز تحقیقات سلولهای بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۲- دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی شبستر، شبستر، ایران

۳- شرکت پرشیاویستا، شیراز، ایران

۴- دپارتمان ساینترفیک وورک، دانشگاه پزشکی مارات اوسپانوف قزاقستان غربی، آکتوبه، قزاقستان

۵- مرکز تحقیقات قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۶- گروه علوم سلولی کاربردی، دانشکده علوم نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۷- گروه بیولوژی تولید مثل، دانشکده علوم نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

مهدی مهدی‌پور: mahdi.mahdipour@gmail.com

چکیده

هدف: نارسایی زودرس تخمدان (POI)، یک عارضه در دستگاه تناسلی است که با تغییر در هورمون‌های جنسی و اختلال در عملکرد بافت تخمدان در سنین زیر چهل سال مشخص می‌شود. علاوه بر زمینه ژنتیکی، چندین دلیل دیگر مانند عوامل فیزیولوژیکی و محیطی برای ایجاد شرایط POI ذکر شده‌اند. نسل جدید درمان‌ها با استفاده از سلول و محصولات سلولی، پتانسیل ترمیم را برای طیف وسیعی از نارسایی‌های مرتبط با سلامتی از جمله ناباروری به ارمغان آورده‌اند. اگزوزوم‌ها وزیکول‌های خارج سلولی در ابعاد نانو هستند که توسط انواع مختلف سلول‌ها ترشح شده و حاوی مولکول‌های بیولوژیکی متعددی هستند که می‌توانند آبهش‌های سیگنال‌دهی متنوعی را به‌روشی پاراکرینی به سلول‌های گیرنده منتقل نمایند. در این مطالعه، مدل آزمایشگاهی موش POI تولید و با استفاده از تجزیه و تحلیل‌های هیستوپاتولوژیکی مورد تأیید قرار گرفت. پس از آن، اگزوزوم‌های مشتق از مایع آمنیوتیک (AF-Exos) استخراج و مستقیماً به بافت تخمدان پیوند زده شدند. چهار هفته پس از درمان، موش‌ها تحت ارزیابی هیستوپاتولوژیکی و باروری قرار گرفتند. یافته‌های میکروسکوپی نشان داد که متعاقب مدل‌سازی حیوانی در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی تعداد کل فولیکول‌های آنترتیک افزایش یافته و در مقابل تعداد فولیکول‌ها با شاخص‌های مورفولوژیکی سالم کاهش یافته بود. با این حال، پس از پیوند AF-Exos، بهبود کلی در تعداد فولیکول‌های سالم در مراحل مختلف رشد در مقایسه با موش‌های کنترل POI ثبت گردید که هم‌زمان با الگوی کاهش تعداد فولیکول‌های آنترتیک همراه بود. بررسی باروری متعاقب جفت‌گیری بعد از درمان، تعداد بیش‌تری از تولدها را در موش‌های پیوند شده با AF-Exos در مقایسه با گروه کنترل نشان داد. به نظر می‌رسد تجویز AF-Exos به‌عنوان گزینه درمانی جایگزین برای جوان‌سازی بافت تخمدان مورد استفاده قرار گیرد. تحقیقات آتی باید مکانیسم‌های اساسی و ایمنی درمان اگزوزوم را در محیط‌های بالینی مورد تأیید قرار دهند.

واژه‌های کلیدی: نارسایی زودرس تخمدان، اگزوزوم، تخمدان، حفظ باروری



Exosome therapy improved ovarian function in the rat model of premature ovarian insufficiency

Nahideh Nazdikbin Yamchi¹, Shahin Ahmadian¹, Halimeh mobarak¹, Farhad Amjadi¹, Rahim Beheshti², Amin Tamadon^{3,4}, Reza Rahbarghazi^{5,6}, Mahdi Mahdipour^{1,7*}

1- Stem Cell Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

2- Faculty of Veterinary Medicine, Shabestar Islamic Azad University, Shabestar, Iran

3- PerciaVista R&D Co. Shiraz, Iran

4- Department for Scientific Work, West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Kazakhstan

5- Cardiovascular Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

6- Department of Applied Cell Sciences, Faculty of Advanced Medical Sciences, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

7- Department of Reproductive Biology, Faculty of Advanced Medical Sciences, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Mahdi Mahdipour: mahdi.mahdipour@gmail.com

Introduction: Premature ovarian insufficiency (POI), is a reproductive system complication and characterized by alteration in sex hormones and ovarian tissue mis-function under the age of forty. Beside genetic background, several other reasons such as physiological and environmental factors were noted to promote POI conditions. New generation of therapeutics using cell and cell free products have brought regenerative potentials for vast ranges of health complexities including infertility. Exosomes are nano-sized extracellular vesicles secreted by different type of cells, contain numerous biological molecules that can harbor diverse signaling cascades in a paracrine manner to the recipient cells. In this investigation, rat model of POI was produced and confirmed using histopathological analysis. Subsequently, amniotic-fluid derived exosomes (AF-Exos) were enriched and transplanted directly into the ovarian tissue. Four weeks post treatment, rats were subjected to histopathological evaluation and mating trial. Microscopic findings illustrated that in POI rats, total number of atretic follicles were increased and in contrast the number of morphologically healthy follicles were decreased. After AF-Exos transplantation, however, general improvement in the number of follicles at different developmental stages were registered compared to the control POI rats coincided with the decrease pattern in the number of atretic follicles. Mating trial revealed higher numbers of births in the AF-Exos transplanted rats compared to the control group. Administration of AF-Exos seems to have rejuvenating properties in ovarian tissue of POI rats. Further investigations should elucidate the underlying mechanisms and safety of exosome therapy in clinical settings.

Keywords: Premature ovarian insufficiency, Exosome, Ovarian, Fertility preservation

