DOI: 10.48305/jims.v44.i877.2284

مجله دانشکده پزشکی اصفهان — سال چهل و چهارم/شماره‌ی ۸۷۷/هفته‌ی چهارم مهر ۱۴۰۵

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۵/۰۷ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۵/۰۳ تاریخ چاپ: ۱۴۰۵/۰۷/۳۰

نقش اگزوزوم‌ها در باروری و بیماری‌های مرتبط با بارداری در زنان

بهناز حمامی[۱]، زهرا چگنی نژاد[۲]، محمد کاظمی[۳]

مقاله مروری

چکیده

مقدمه: اگزوزوم‌ها، زیرگروهی از وزیکول‌های خارج سلولی (EVs) با اندازه ۳۰ تا ۱۵۰ نانومتر، توسط انواع سلول‌ها ترشح شده و در مایعات بیولوژیکی مانند خون، بزاق، ادرار، شیر مادر، مایع فولیکولی و مایع حفره‌ی رحم یافت می‌شوند. این وزیکول‌ها به‌عنوان واسطه‌های ارتباط سلول به سلول عمل کرده و با انتقال پروتئین‌ها، لیپیدها و اسیدهای نوکلئیک، بر بیان ژن و سرنوشت سلول‌های هدف تأثیر می‌گذارند. اگزوزوم‌ها در فرایندهای فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی، از جمله در سیستم تولیدمثل زنان (مانند لقاح، لانه‌گزینی، تشکیل جفت و رشد جنین)، نقش کلیدی ایفا می‌کنند.

روش‌ها: این مطالعه‌ی مروری با هدف جمع‌آوری و تحلیل اطلاعات موجود در مورد نقش اگزوزوم‌ها و اجزای مولکولی آن‌ها در بیماری‌های تولیدمثلی زنان انجام شد. داده‌ها از مقالات علمی منتشرشده در پایگاه‌های معتبر استخراج و بررسی شدند تا ارتباط اگزوزوم‌ها با پاتوژنز این اختلالات و کاربردهای تشخیصی و درمانی آن‌ها ارزیابی شود.

یافته‌ها: اگزوزوم‌ها در بیوژنز وابسته به ESCRT و مستقل از آن تشکیل می‌شوند و حاوی پروتئین‌هایی مانند تتراسپانین‌ها (CD9،CD63،CD81)، HSP70، TSG101، لیپیدها و RNAهایی مانند miRNAها هستند. آن‌ها در تولید مثل، رشد فولیکول، لقاح (از طریق CD9 و CD81)، لانه‌گزینی (با تنظیم miR-30d و MMPها) و تشکیل جفت (از طریق VEGFA و miRNAهای رگ‌زایی) را تسهیل می‌کنند. در بیماری‌ها، بیان غیرطبیعی miRNAهایی مانند miR-27a-5p در PCOS آپوپتوز و تکثیر را مختل می‌کند؛ در POF، miR-127-5p ترمیم DNA را کاهش می‌دهد؛ در اندومتریوز، miR-22-3p و miR-320a التهاب و فیبروز را افزایش می‌دهند؛ و در سندرم آشرمن، اگزوزوم‌های MSC فیبروز را کاهش می‌دهند.

نتیجه‌گیری: اگزوزوم‌ها به عنوان واسطه‌های کلیدی در سلامت و اختلالات تولید مثلی عمل می‌کنند و تغییرات در محتوای آن‌ها می‌تواند به تشخیص زودهنگام و درمان هدفمند بیماری‌هایی مانند PCOS، POF، اندومتریوز و سندرم آشرمن کمک کند. تحقیقات آینده بر کاربردهای بالینی اگزوزوم‌ها به عنوان نشانگرهای زیستی و ابزارهای درمانی تمرکز می‌کند تا باروری زنان بهبود یابد.

واژگان کلیدی: وزیکول‌های خارج سلولی؛ لقاح؛ لانه‌گزینی جنین؛ اندومتر؛ نشانگرهای زیستی

ارجاع: حمامی بهناز، چگنی‌نژاد زهرا، کاظمی محمد. **نقش اگزوزوم‌ها در باروری و بیماری‌های مرتبط با بارداری در زنان.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۵؛ ۴۴ (۸۷۷): ۲۲۸۴- ۲۲۹۸.

مقدمه

تعامل بین سلولی یک عامل حیاتی در سازمان‌دهی رویدادهای سلولی در همه موجودات است (۱). وزیکول‌های خارج سلولی (EVs) به عنوان وسیله ای برای ارتباطات سلولی عمل می‌کنند (۲). EVها توسط سلول‌ها به فضای خارج سلولی ترشح می‌شوند (۳) و به طور گسترده در مایعات بیولوژیکی مختلف مانند خون، بزاق، ادرار، شیر مادر، مایع فولیکولی (FF)، مایع حفره‌ی رحم و مایع واژن یافت می‌شوند (۴-۶). با توجه به اندازه، نشانگرهای سطحی ویژه، بیوژنز و محتوا، انواع مختلفی از EVها از جمله اگزوزوم‌ها، میکروزیکول‌ها (MVs) و اجسام آپوپتوتیک (Abs) وجود دارند (۳). در حال حاضر، توجه بیشتر بر روی اگزوزوم‌ها متمرکز شده است، که میکرو وزیکول‌های غشای خارج سلولی دولایه هستند و توسط اکثر سلول‌های یوکاریوتی مشتق از جسم چندگانه وزیکولی (MVB) ترشح می شوند (۲). اگزوزوم‌ها در طی اگزوسیتوز آزاد می شوند، که

۱- گروه ژنتیک و بیولوژی مولکولی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- مرکز تحقیقات علوم باروری و سلامت جنسی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- استادیار، دکترای تخصصی پزشکی مولکولی، مرکز تحقیقات ژنتیک و بیولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: محمد کاظمی: استادیار، دکترای تخصصی پزشکی مولکولی، مرکز تحقیقات ژنتیک و بیولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: kazemigenetics@gmail.com

طی آن اجسام چندوزیکولی با غشای سلولی ترکیب می‌شوند (۷).

با پیشرفت علم و تکنیک‌های تحقیقاتی، مشخص شده است که اگزوزوم‌ها نوعی ارتباط بین سلولی را در بسیاری از فرایندهای فیزیولوژیکی و پاتولوژیک تشکیل می دهند و به حفظ هموستاز بدن کمک می کنند و در انتقال مولکول های زیستی نیز نقش دارند. اگزوزوم‌ها محتوای زیستی مانند اسیدهای نوکلئیک، از جمله RNA و DNA، پروتئین ها، لیپیدها و آنزیم‌ها را حمل می کنند (۲، ۸). آن‌ها همچنین با پاسخ‌های ایمنی، پاتوژنز ویروسی، بارداری، بیماری عصبی و پیشرفت سرطان مرتبط هستند (۹، ۱۰).

تبادل اطلاعات مادر و جنین برای برقراری و حفظ یک بارداری سالم مورد نیاز است (۱۱). ترشح اگزوزوم‌ها در انواع سلول‌های تولیدمثلی، مانند سلول‌های اندومتر (۴)، سلول‌های فولیکولار (۵)، جنین‌های تولید شده در شرایط آزمایشگاهی (in vitro) (۱۲) و سلول‌های مجرای تخمک (۱۳) مورد بررسی قرار گرفته است. اگزوزوم‌ها حامل اجزا مختلفی هستند و بنابراین، نقش مهمی در تنظیم بیان ژن، تکثیر و تمایز سلول‌ها و فولیکول‌های گرانولوزا، رشد تخمک، لقاح، لانه‌گزینی، رشد جنین و بارداری موفق ایفا می‌کنند (۱۴، ۱۵). با توجه به پتانسیل تشخیصی و درمانی اگزوزوم‌ها در اختلالات تولید مثلی، توجه زیادی به نقش آن‌ها در دو دهه گذشته معطوف شده است (۱۶). از این‌رو، در این مقاله، ابتدا به توصیف خصوصیات، شکل‌گیری و عملکرد اگزوزوم‌ها در دستگاه تناسلی زنان می‌پردازیم. همچنین، نقش اگزوزوم‌ها و محتوای مهم آن‌ها مانند miRNAها را در پیشرفت اختلالات مختلف تولید مثلی از جمله سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS)، نارسایی زودرس تخمدان (POF)، سندرم آشرمن و اندومتریوز مورد بررسی قرار می‌دهیم.

بیوژنز، محتوا و عملکرد اگزوزوم‌ها

اگزوزوم‌ها نوعی وزیکول با غشای دولایه فسفولیپیدی هستند که توسط سلول‌ها در فضای خارج سلولی ترشح می شوند و در شرایط فیزیولوژیکی یا پاتولوژیک به محرک خاصی پاسخ می‌دهند (۱۷، ۱۸). این ذرات یک زیرگروه از EVها هستند که معمولاً ۳۰ تا ۱۵۰ نانومتر قطر دارند (۳). آن ها حاوی اجزایی از جمله DNA ها، RNA ها، پروتئین‌ها و لیپیدها هستند و می‌توانند آن‌ها را بین سلول‌ها مبادله کنند (۱۹، ۲۰). انتقال نوکلئیک اسید با واسطه اگزوزوم بین سلول‌ها منجر به یک فرایند «تبادل ژنتیکی» جدید می‌شود (۲۱).

اگزوزوم‌ها به عنوان وزیکول‌های داخلی (ILVs) در داخل جسم چندگانه وزیکولی (MVB) تشکیل می‌شوند (۲۲، ۲۳). ILVs در نهایت به عنوان اگزوزوم از طریق ادغام MVB با غشای پلاسمایی و اگزوسیتوز ترشح می‌شود (۲۴). ابتدا، غشای سلولی به شکل فنجانی درمی‌آید و پروتئین‌های سطحی و محلول موجود در محیط خارج سلول را در خود جای می‌دهد (۲۰). این ساختار به یک اندوزوم اولیه (ESE) تبدیل می‌شود که گاهی با اندوزوم‌های موجود در سلول ادغام می‌گردد (۲۵). شبکه ترانس‌گلژی و شبکه اندوپلاسمی نیز به تشکیل این اندوزوم‌ها کمک می‌کنند (۲۰). در مرحله‌ی بعد، اندوزوم‌های اولیه به اندوزوم‌های ثانویه (LSE) تبدیل شده و به اجسام چندوزیکولی می‌پیوندند که حاوی ILVs هستند (۲۶). تشکیل اگزوزوم‌ها به دو روش اصلی انجام می‌شود: ۱) روش وابسته به ESCRT، که در آن پروتئین‌های غشایی با افزودن مولکول یوبی‌کوئیتین علامت‌گذاری شده و توسط پروتئین‌هایی مانند ALIX، TSG101، Chmp4 و SKD1 شناسایی می شوند تا MVB شکل گیرد (۲۷) ؛ ۲) روش مستقل از ESCRT، که با کمک آنزیم اسفنگومیلیناز خنثی (nSMase) وزیکول‌های داخلی را تولید می‌کند (۲۲). در نهایت، MVBها یا با لیزوزوم‌ها ترکیب شده و تجزیه می شوند و یا با غشای سلولی ادغام می‌گردند تا وزیکول‌های داخلی را به صورت اگزوزوم به خارج سلول آزاد کنند (۲۵).

اگزوزوم‌ها حاوی پروتئین‌هایی مانند تتراسپانین‌ها (CD9،CD63،CD81،CD82)، پروتئین‌های Rab، و پروتئین‌های شوک حرارتی (HSP90،HSP70) هستند که در فرایندهایی مانند نفوذ سلولی، بیوژنز و پاسخ استرسی نقش دارند. همچنین، آنزیم‌های متابولیکی مانند ATPase، گلیسر آلدهید فسفات دهیدروژناز (GAPDH)، و پیروات کیناز نوع M2 (PKM2) و نشانگرهایی مانند TSG101 در آن‌ها یافت می‌شوند (۲۸-۳۰). غشای اگزوزوم‌ها عمدتاً از اسفنگولیپیدها، گانگلیوزیدها (مانند GM3) و فسفاتیدیل‌سرین تشکیل شده و ترکیب آن‌ها با شرایط محیطی تغییر می‌کند (۲۰، ۳۱). علاوه بر این، اگزوزوم ها شامل RNA هایی مانند miRNA ها، lncRNAها، و circRNAها هستند که در فرایندهای زیستی مانند توسعه تومور نقش دارند (۲۸).

اگزوزوم ها در انواع مختلف فرایندهای بیولوژیکی سلول نقش دارند. آن‌ها براساس سلولی که از آن منشا گرفته اند، عملکردهای متفاوتی ایفا می‌کنند (۳۲). مطالعات نشان داده‌اند که ارتباط سلولی توسط اگزوزوم‌ها از طریق انتقال miRNAها، mRNAها و پروتئین‌ها در بین سلول‌ها افزایش می‌یابد. اگزوزوم‌ها به صورت موضعی در جریان خون آزاد می‌شوند تا با مجموعه‌ای از سلول‌های هدف ارتباط برقرار کنند (۳۳). این فرایند نیاز به جذب کنترل شده، ورود و انتقال Evs به سلول‌های هدف دارد (۳۴). مکانیسم‌های جذب متعددی برای اگزوزوم از جمله همجوشی غشایی، برهمکنش لیگاند با گیرنده، و اندوسیتوز پیشنهاد شده‌اند. اگزوزوم‌ها پس از آزاد شدن با غشای پلاسمایی سلول‌های گیرنده ترکیب می‌شوند تا محتویات خود را تحویل دهند. از طرف دیگر، پروتئین‌های سطح آن‌ها می‌توانند گیرنده‌های سطح

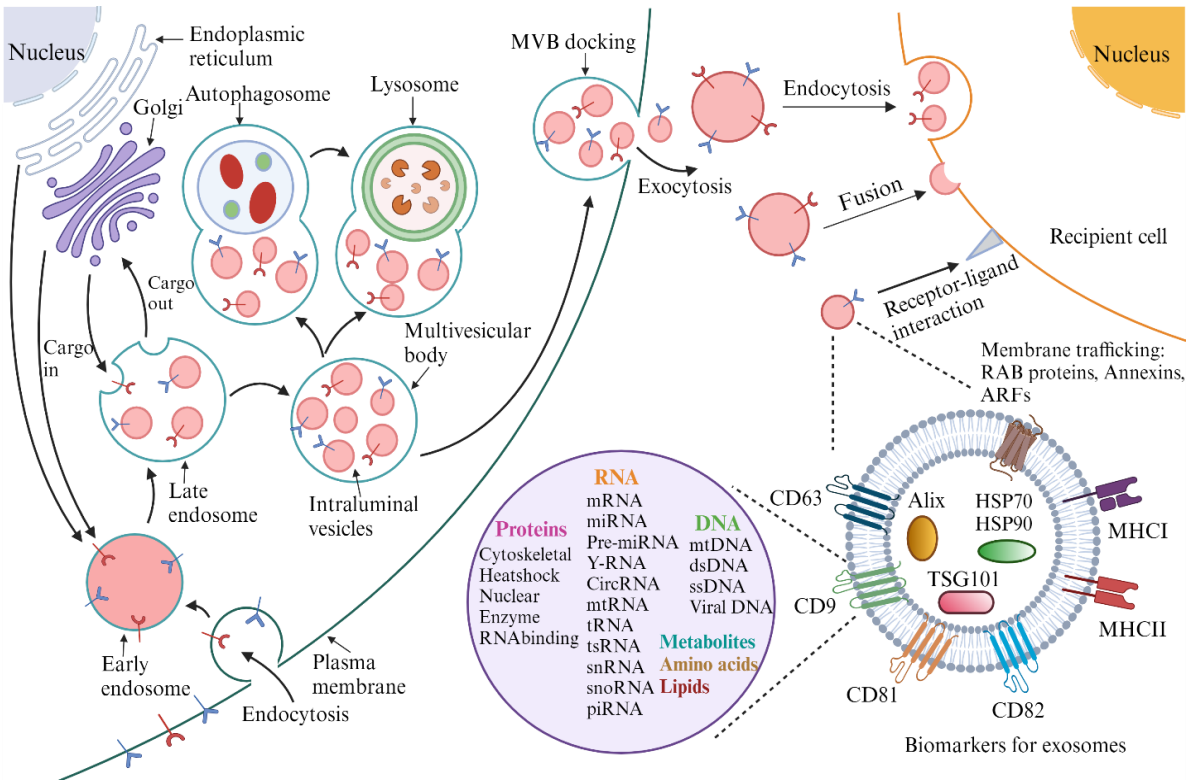
سلول‌های گیرنده را درگیر کنند تا سیگنال‌دهی درون سلولی را القا کنند (۳۵، ۳۶). مکانیسم‌های دیگر عبارتند از: فاگوسیتوز، میکروپینوسیتوز و انواع مختلف اندوسیتوز با واسطه‌ی کلاترین و کاویئولین، به این معنی که اگزوزوم‌ها ممکن است از طریق روش‌های مختلف توسط سلول دریافت کننده جذب شوند (۳۷) (شکل ۱).

لازم به ذکر است که اگزوزوم‌ها در هر دو موقعیت فیزیولوژیکی و پاتولوژیک ترشح می‌شوند (۳۸). وزیکول‌های خارج سلولی از نظر ماهیت سلولی دارای ویژگی‌های متفاوتی مانند قطبیت سلول، مهاجرت و تمایز و به ویژه تنظیم سیستم ایمنی هستند. اگزوزوم‌های مشتق شده از سلول‌های دندریتیک نقش مهمی در ارائه‌ی آنتی‌ژن ایفا می‌کنند. ماست‌سل‌ها نیز RNA خود را به عنوان پروتئین ترجمه شده توسط اگزوزوم به سلول‌های گیرنده تحویل می‌دهند (۱۹، ۳۹). EVs همچنین در تهاجم سلولی، مهاجرت، گذار از اپیتلیال به مزانشیم (EMT)، تحریک آنژیوژنز، و تشکیل عروق لنفاوی نقش دارند (۴۰).

این مطالعات نشان می‌دهد که اگزوزوم‌ها و سایر EVs واسطه‌هایی بین سرطان و سلول‌های استرومایی هستند که متاستاز را تحریک می‌کنند (۴۱). EVهای جنینی، جفتی و رحمی نیز در زمینه بارداری و لانه‌گزینی برای درک بهتر پذیرش رحم، تشکیل جفت و حاملگی مورد مطالعه قرار می‌گیرند (۴۲). محتویات اگزوزوم می‌تواند منعکس‌کننده وضعیت سلول دهنده آن‌ها باشد. در این زمینه، با توجه به وضعیت پاتوفیزیولوژیک سلول، اگزوزوم‌ها ممکن است اجزای خاصی را نشان دهند. این ویژگی آن‌ها را به مولکول‌های پیش آگهی و تشخیصی برای اختلالات مختلف تبدیل می‌کند (۳۸).

تأثیر اگزوزوم‌ها در بارداری زنان

اگزوزوم‌ها از طریق بسیاری از عملکردهای مختلف می‌توانند منجر به نتایج مثبت در طی بارداری شوند (۴۳). آن‌ها در مراحل اولیه تولید مثل و چرخه‌ی قاعدگی، به وفور در مایع مجرای رحم یافت می‌شوند. از آن‌جایی که سیگنال‌دهی سلول به سلول در دوران



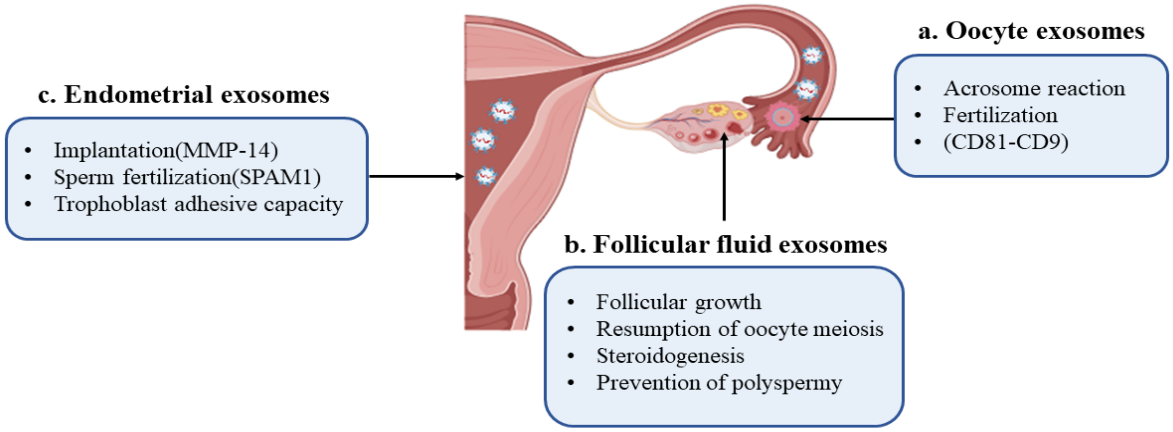
شکل ۱. بیوژنز و محتوای اگزوزوم‌ها. غشای سلولی ساختاری را تشکیل می‌دهد که منجر به ایجاد یک ESE می‌شود و ممکن است مستقیما با یک ESE از قبل موجود ادغام شود. شبکه ترانس گلژی و شبکه اندوپلاسمی نیز می‌توانند در تشکیل و محتوای ESE کمک کنند. ESEs می‌توانند به صورت اندوزوم‌های ثانویه بالغ شوند و در نهایت MVB یا اندوزوم چندگانه وزیکولی را ایجاد کنند. این فرایند باعث تشکیل MVBهای حاوی چندین ILV می‌شود. در نهایت، MVB می‌تواند با لیزوزوم‌ها یا اتوفاگوزوم‌ها ترکیب و تجزیه شود و یا با غشای سلولی ترکیب شود تا ILVهای موجود را به عنوان اگزوزوم آزاد کند. پس از آن، اگزوزوم‌ها می‌توانند از طریق مکانیسم‌های متعددی از جمله همجوشی غشایی، برهمکنش لیگاند با گیرنده و اندوسیتوز جذب سلول‌های گیرنده شوند. اگزوزوم‌ها شامل پروتئین‌هایی مانند تتراسپانین‌ها (CD9, CD63, CD81, CD82) هستند که در نفوذ سلولی، تهاجم و هم‌جوشی نقش دارند. از پروتئین‌های نشانگر اگزوزوم، TSG101، HSP70 را می‌توان نام برد. آن‌ها می توانند حاوی انواع مختلفی از پروتئین‌های سطح سلولی، پروتئین درون سلولی، RNA، DNA، اسیدهای آمینه و متابولیت‌ها باشند.

بارداری بسیار مهم‌تر می‌شود، اگزوزوم‌ها نقش‌های خاص مختلفی را در تنظیم مکانیسم‌های سلولی قبل از بارداری از خود نشان می‌دهند (۴۴). مولکول های زیستی اگزوزومی، از جمله RNA های غیر کدکننده، هورمون ها و پروتئین ها در تنظیم تولید مثل نقش دارند و می‌توانند عملکرد های فیزیولوژیکی خود را با عمل بر روی بافت های هدف مربوطه تنظیم کنند (۴۵). علاوه بر این، آن ها از رحم، اپیتلیوم مجرای تخمک، اندومتر و جنین‌های قبل از لانه گزینی آزاد می شوند و به عنوان تنظیم کننده رشد فولیکول، رشد جنین و لانه‌گزینی شناخته می شوند (۴۶). اندومتر می‌تواند با ترشح اگزوزوم‌ها در مایع حفره رحم، فرایند لانه‌گزینی جنین را تنظیم کند. گزارش شده است که اگزوزوم‌های ترشح شده توسط جنین، مورفولوژی اندومتر و پروفایل بیان ژن آن را تغییر می‌دهند، در نتیجه موقعیت جنین برای لانه‌گزینی را تنظیم می‌کنند (۴۷). علاوه بر این، miRNAها و پروتئین‌های اگزوزومی در جفت به عنوان تنظیم‌کننده پاسخ التهابی و تهاجم تروفوبلاست شناخته شده‌اند (۴۸). اگزوزوم های مشتق شده از جنین و رحم می‌توانند تحمل ایمنی (Immune tolerance) را از طریق ارتباط متقابل با مادر، افزایش دهند و لانه‌گزینی جنین را تسهیل کنند (۴۹). مولکول‌های زیستی اگزوزومی در سیستم تولید مثل ارتباط دو طرفه بین سلول‌ها و بافت‌ها و تنظیم رویدادهای فیزیولوژیکی مختلف را برعهده دارند. در این بین، اگزوزوم‌های تنظیم کننده رشد فولیکولی و جنینی و لانه‌گزینی جنین بیشترین توجه محققان را به خود جلب کرده است (۵۰) (شکل ۲).

نقش اگزوزوم‌ها در فرایند لقاح

اسپرم باید قبل از رسیدن به محل لقاح از واژن، رحم و لوله فالوپ عبور کند، سپس با تخمک مواجه شود و واکنش آکروزومی را تحریک کند و در نهایت لقاح تکمیل شود (۵۱). تحقیقات قبلی نشان داده است که مایعات رحمی غنی از اجزای سلولی مانند پروتئین‌ها، انواع RNA و لیپیدها هستند که بیشتر آن‌ها در اگزوزوم‌ها وجود دارند (۴۴). مشخص شده است که EVs موجود در مایع فولیکولی زنان حاوی miRNAها با عملکرد در رشد فولیکولی، میوز تخمک، استروئیدوژنز و جلوگیری از پلی‌اسپرمی پس از لقاح می‌باشند (۴۶). اگزوزوم‌های مشتق از سلول رحم حامل پروتئین‌های غشایی و پروتئین پیوندی گلیکوزیل فسفاتیدیل اینوزیتول (SPAM1) هستند که برای لقاح اسپرم ضروری می‌باشند و توانایی عبور از سلول کومولوس را افزایش می‌دهند (۵۲). اگزوزوم‌های مشتق از تخمک (Oo-Exo) نیز نقش مهمی در واکنش آکروزوم ایفا می‌کنند که هنگام تماس اسپرم با تخمک‌ها رخ می‌دهد. Oo-Exo که حامل CD81 هستند، مسئول انتقال CD9 می‌باشند. هر دو این ترا سپانین‌ها در لقاح اسپرم و تخمک نقش دارند و مستقل از یکدیگر عمل می‌کنند (۵۳). EVهای CD9 مثبت بر روی غشای پلاسمایی تخمک، به ویژه در ناحیه میکروویلی در محل اتصال اسپرم یافت می‌شوند. تخمک های بدون CD9 میکروویلی ها را تغییر داده و نمی‌توانند با اسپرم ترکیب شوند (۵۴).

در یک مطالعه بر روی موش، ادغام اسپرم و تخمک بدون CD9 زمانی که با تخمک‌های نوع وحشی انکوبه شدند انجام گرفت. این مطالعه نشان داد که لقاح بین اسپرم و تخمک توسط وزیکول‌های اگزوزوم مانند حاوی CD9 انجام می شود که از تخمک به داخل پری ویتلین آزاد و سپس به اسپرم منتقل می‌شود (۵۵). با این حال، دو مطالعه‌ی دیگر بر روی همستر و موش هیچ افزایشی در توانایی تخمک‌های بدون CD9 در ترکیب با اسپرم در حضور



شکل ۲. نقش اگزوزوم‌های مشتق از تخمک، مایع فولیکولی و اندومتر. A) اگزوزوم‌های مشتق از تخمک (Oo-Exo) نقش مهمی در واکنش آکروزوم ایفا می‌کنند و با انتقال CD9 و CD81 در لقاح اسپرم و تخمک نقش دارند. B) اگزوزوم‌های مایع فولیکولی حاوی miRNAهایی هستند که در رشد فولیکولی، میوز تخمک، استروئیدوژنز و جلوگیری از پلی‌اسپرمی مؤثرند. C) اگزوزوم‌های اندومتر حاوی MMP-14، ماتریکس خارج سلولی را تخریب کرده و لانه‌گزینی جنین را تقویت می‌کنند. اگزوزوم‌های رحمی با پروتئین SPAM1 به لقاح و عبور اسپرم از سلول کومولوس کمک می‌کنند. اگزوزوم‌های سلول‌های اپیتلیال اندومتر نیز با ترشح پروتئین‌های خاص، چسبندگی تروفوبلاست به اندومتر را در لانه‌گزینی افزایش می‌دهند.

تخمک‌های نوع وحشی یا محیط حاوی EVs مرتبط با CD9 پیدا نکردند (۵۶، ۵۷). تتراسپانین دیگر، CD81، که عمدتاً توسط سلول‌های کومولوس تولید می شود و در ناحیه‌ی داخلی زوناپلوسیدا قرار دارد، ممکن است در لقاح و به‌ویژه در واکنش آکروزوم شرکت کند (۵۸). CD81 ممکن است پیش از ترکیب اسپرم با تخمک به انتقال CD9 از تخمک به غشای اسپرم کمک کند (۵۹).

نقش اگزوزوم‌ها در لانه‌گزینی جنین

لانه‌گزینی جنین را می‌توان به سه فرایند پذیرش اندومتر، decidualization اندومتر و تهاجم تروفوبلاست تقسیم کرد (۶۰). واکنش اندومتر و آمادگی برای لانه‌گزینی جنین نیز از مشارکت اگزوزوم‌ها در فرایند ارتباطی اندومتر و جنین ناشی می‌شود (۶۱). اگزوزوم‌های مشتق شده از سلول‌های اپیتلیال اندومتر (EECs) توسط سلول‌های تروفوبلاست جنینی در طول لانه‌گزینی جنین جذب می‌شوند و پروتئین‌های خاصی را ترشح می‌کنند، در نتیجه چسبندگی سلول‌های تروفوبلاست به اندومتر را افزایش می‌دهند (۶۲). علاوه بر این، تغییرات در پروتئین های اگزوزومی میزان پذیرش اندومتر را تنظیم می‌کند (۶۳). اگزوزوم‌های حاوی MMP-14 مشتق از اندومتر می‌توانند ماتریکس خارج سلولی را در جنین- اندومتر تخریب کرده و لانه‌گزینی جنین را تقویت کنند (۶۴). اگزوزوم‌های حاوی پروتئین‌هایی مانند فیبولین (FBLN1)، CYR61، فاکتور تسریع کننده تخریب مکمل (CD55) و هپاران سولفات پروتئوگلیکان ۲ (HSPG2) نقش مهمی در لانه‌گزینی جنین دارند (۶۵).

همچنین، افزایش قابلیت چسبندگی سلول‌های تروفوبلاست در پاسخ به اگزوزوم‌های مشتق از EECs نیز با افزایش قابل‌توجهی در بیان و فسفوریلاسیون کیناز چسبندگی کانونی و فیبرونکتین بالاتر همراه است (۶۵). علاوه بر این، در خوک‌ها، مطالعات اخیر نشان داده‌اند که miR-92b-3p، مربوط به این نوع اگزوزوم‌ها با هدف قرار دادن TSC1 و DKK3، تکثیر، مهاجرت و چسبندگی سلول‌های تروفوبلاست را تنظیم می‌کند (۶۶). آنالیز بیوانفورماتیک نشان داد که ۳۴۸ miRNAs اگزوزومی اندومتر، به عنوان نشانگرهای زیستی احتمالی پذیرش اندومتر و باروری در پستانداران وجود دارد (۶۷). miR-30d اگزوزومی توسط اندومتر انسان ترشح می شود و ژن‌هایی را که در لانه‌گزینی جنین شرکت می‌کنند، از جمله اینتگرین آلفا-۷، کادهرین-۵، و اینتگرین بتا-۳ را تنظیم می‌کند (۶۸).

چندین مطالعه نشان داده‌اند که miRNAهای مادر ممکن است به‌عنوان یک اصلاح‌کننده رونویسی قبل از لانه‌گزینی جنین عمل کنند. علاوه بر این، مطالعه دیگری گزارش کرد که اگزوزوم‌های مشتق شده از EECs بر فیزیولوژی رحم تأثیر می گذارد و لانه‌گزینی جنین را به شیوه‌ی اتوکراین تنظیم می‌کند. پیش‌بینی می‌شود که miRNAهای اگزوزومی با هدف قرار دادن اعضای خانواده پروتئین اتصالی، ماتریکس خارج سلولی (ECM)، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)، JAK-STAT و مسیرهای سیگنال‌دهی گیرنده Toll، پذیرش اندومتر را تعدیل کنند (۶۹). اینترفرون tau (IFNT) به عنوان فاکتور اصلی تروفوبلاست شناخته می‌شود که بر روی اندومتر اثر می‌کند و ترشح پروژسترون را حفظ می‌کند (۷۰). گزارش شده است که اگزوزوم‌های مشتق از سلول تروفوبلاست با فعال کردن بیان متالوپروتئیناز‌های ماتریکس (MMPs) و مسیرهای سیگنالینگ پروتئین کیناز MAPK، لانه‌گزینی جنینی را افزایش می‌دهند. miR-1290 اگزوزومی می‌تواند بیان LHX6 را سرکوب کند و EMT را تقویت کند و در نتیجه پذیرش اندومتر را افزایش دهد (۷۱). مقایسه‌ی miRNAهای اگزوزوم‌ها و سلول‌های سازنده آن‌ها نشان داد که ۱۳ مورد از ۲۲۷ miRNA برای اگزوزوم‌ها اختصاصی بوده و باعث افزایش لانه‌گزینی جنین می‌شود (۴). آنالیز پروتئوم تأیید کرد که اگزوزوم‌های مشتق شده از مایع رحمی زنان بارور در مقایسه با زنان نابارور دارای فاکتورهای پیش‌بینی کننده شناخته شده لانه‌گزینی جنین (PRDX2 و IDHC)، پذیرش اندومتر (S100A4، FGB، SERPING1، CLU و ANXA2) و موفقیت لانه‌گزینی (CAT، YWHAE و PPIA) هستند (۷۲). گزارش شده است که miRNAهای اگزوزومی جدا شده از مایع رویی رده‌های سلولی اندوتلیال خوک کشت داده شده، عملکرد سلول‌های تروفوبلاست را تنظیم می‌کنند (۶۲). در سال ۲۰۲۰، Zhou و همکاران بیان کردند که miRNA های خاص اگزوزوم در خون محیطی ابزار های بالقوه‌ای برای تعیین لانه‌گزینی جنین هستند (۷۳).

علاوه بر این، Zeng و همکاران گزارش کردند که miR-150-5p، miR-150-3p، miR-146b-3p، و miR-342-3p در اگزوزوم‌های پلاسما در لانه‌گزینی جنین نقش دارند، در حالی که miR-146b-3p و miR-150-5p به عنوان اهداف تشخیصی لانه‌گزینی عمل می کنند (۷۴). در نتیجه، انواع پروتئین‌ها و miRNAهای موجود در اگزوزوم‌ها با فرایندهای بیولوژیکی مانند پذیرش اندومتر و لانه‌گزینی جنین مرتبط هستند و به نشانگرهای زیستی جدیدی تبدیل شده‌اند (۵۲).

نقش اگزوزوم‌ها در تشکیل جفت

جفت عضوی موقت برای تبادل مواد مغذی بین جنین و مادر است. در دوران بارداری، اگزوزوم‌های مشتق از جفت (p-Exo) توسط انواع مختلف سلول‌های جفت ترشح می‌شوند که غنی از فاکتورهای رشد مختلف، قطعات DNA، miRNA و mRNA هستند و در تنظیم عملکرد فیزیولوژیکی رحم مادر و رشد جنین نقش دارند (۷۵). p-Exo را می‌توان در اوایل هفته ششم بارداری در خون مادر تشخیص داد و سطح آن با سن حاملگی افزایش می‌یابد (۷۶). در

حالی که نشـــانگرهای اگزوزومی مانند CD63 حفظ می‌شـــوند، اگزوزوم‌های جفت نیز حامل آنزیم خاص «آلکالین فســـفاتاز جفت» هســـتند که نشـــان‌دهنده‌ی منشـــا آن‌ها می‌باشـــد (۷۷). علاوه بر این، اگزوزوم‌های جفت، حامل مولکول‌های MHC که معمولاً در تحریک تکثیر ســـلول‌های T نقش دارد و منجر به تحریک ایمنی می‌شـــود، نیســـتند (۴۳). این اگزوزوم‌ها در عوض، مولکول‌های مرتبط با MHC مانند MICA/MICB، RAET1 و ULBP1-5 را در ســـطح بیرونی خود نشان می‌دهند که لیگاندهای NKG2D، یک گیرنده سلول NK فعال، می‌باشند (۷۸). همچنین نشان داده شده است که اگزوزوم‌های جفتی مولکول‌های پروآپوپتوتیک مانند لیگاند Fas (FasL) و لیگاند القاکننده آپوپتوز مرتبط با فاکتور نکروز تومور (TRAIL) را بیان می‌کنند که در پاســـخ‌های ایمنی پرولیفراتیو نقش دارند (۷۹). در طول بارداری، جفت مکانیســـم‌های مختلف مربوط به تحمل ایمنی، تعادل تغذیه‌ای و التهاب را تنظیم می‌کند (۸۰).

فعالیت مشابهی در تحقیقات قبلی توصیف شده است که در آن اگزوزوم‌های جفت از طریق پروتئین syncytin-1 اثر ســـرکوب‌کننده بر ســـیســـتم ایمنی اعمـال می‌کننـد (۲۶). از طریق این پروتئین، اگزوزوم‌های جفت نقش برجسته‌ای در سرکوب تولید سیتوکین‌های Th1، TNF-α، CXCL10 و IFN-γ دارند. این ســـیتوکین‌ها به دلیل ایجاد اثرات پیش‌التهابی و القای پاســـخ های ایمنی به خوبی شـــناخته شـــده‌اند. از آن‌جایی که Th1 در دوران بارداری کاهش می‌یابد، یک تغییر فیزیولوژیکی در پاســـخ های ایمنی بیشـــتر از نوع Th2 برای جلوگیری از هرگونه آسیب احتمالی به جنین وجود دارد. miR-486-5p در اگزوزوم مشتق از سلول‌های اندوتلیال میکروواسکولار جفت، تکثیر و تهاجم ســـلول‌های تروفوبلاســـت را با هدف قرار دادن فاکتور رشد شبه انسولین ۱ (IGF1) تنظیم می‌کند (۸۱).

همچنین، در طول سه ماهه سوم بارداری، p-Exo می‌تواند جریان خون جنین را با ارائه فاکتور رشـــد اندوتلیال عروقی A (VEGFA)، محرک‌های رگ‌زایی و فاکتورهای رشـــد عروقی و miRNAها تنظیم کند (۸۲). اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های تروفوبلاست (Tc-Exo) می‌توانند با فعال کردن مسیرهای سیگنالینگ مرتبط با واسطه MMPs و MAPK، تهاجم سلول‌های تروفوبلاست را افزایش دهند (۸۳). به طور مشابه، اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های تروفوبلاست اکتودرم خوک (PTEs) نیز چندین miRNA را که نقش اصـــلی در رگ‌زایی دارند، مانند miR-126-5p، miR-296-5p، miR-16 و miR-17-5p ارائه می‌کنند (۸۲). مطالعات دیگر نشـــان داده‌اند که اگزوزوم‌های مشـــتق شـــده از ســـرم مادر می‌توانند تکثیر، مهاجرت و رگ‌زایی ســـلول‌های اندوتلیال را با انتقال miRNAهای مرتبط با رگ‌زایی، از جـــمـــلـــه miR-210-3p، miR-376c-3p، miR-151a-5p، miR-122–5p miR-296–5p و miR-550a-5p افزایش دهند (۸۴).

نقش اگزوزوم‌ها در رشد جنین

رشد مداوم جنین به شدت به ارتباط جنین و مادر بستگی دارد. با نزدیک شدن به مراحل نهایی رشد جفت، سیستم گردش خون جنین–جفت همچنان به عنوان مسیری برای تبادلات اکسیژن، مواد مغذی، هورمون‌ها، سیتوکین‌ها و EVها مانند اگزوزوم‌ها عمل می‌کند (۴۴). در مراحل بعدی رشد جنین، اگزوزوم‌ها در تنظیم ایمنی و محافظت از جنین در حال رشد از سیستم ایمنی ذاتی نقش دارند. در همین رابطه، یک مطالعه نشـــان داد که اگزوزوم‌ها می‌توانند پاســـخ ایمنی مادر را از طریق بیان فاکتورهای تنظیم‌کننده‌ی ایمنی منفی PD-L1/L2 تنظیم کنند. اثرات بالقوه این اگزوزوم‌ها به کاهش ســـیســـتم ایمنی مادر از طریق تنظیم عملکرد ایمنی و رشـــد عروقی در طی تخمک‌گذاری و رشـــد فولیکول اشـــاره دارد (۸۵). علاوه بر این، اگزوزوم‌های مایع فولیکولی می‌توانند تقسیم زیگوت و توسعه بلاستوسیست را افزایش دهند. اگزوزوم‌ها باعث افزایش تکثیر ســـلول‌های کومولوس و رشـــد جنین می شوند. همچنین، miRNA-21 اگزوزومی برای تنظیم رشد و تکامل زیگوت و جلوگیری از مرگ جنین شناخته شده است (۸۶).

اگزوزوم‌ها و بیماری‌های مرتبط با بارداری

اگرچه اگزوزوم برای بارداری مورد نیاز اســـت، اما تغییرات در محتوای اگزوزوم‌ها می تواند چندین بیماری مرتبط با بارداری را ایجاد کند. اخیراً گزارش شـــده اســـت که بیان غیرطبیعی پروتئین‌ها و RNAهای غیر کدکننده اگزوزومی با بیماری‌های مرتبط با بارداری در ارتباط هستند (۸۷). در حالی که تحقیقات بسیاری در این زمینه انجام شده است، بسیاری از مطالعات دارای محدودیت‌های مختلف از جمله حجم نمونه کوچکتر و نتایج محدود یا غیرقطعی بوده‌اند و بسیاری از تحقیقات قابل تکرار با اســـتاندارد قابل قبولی نیســـتند. علاوه بر این، می‌توان شـــکاف‌های تحقیقاتی مربوط به مارکرهای زیســـتی مختلف اگزوزومی و نحوه اســـتفاده از آن‌ها را در یک محیط بالینی، مانند اهداف تشـــخیصـــی یا مداخله‌ای، شـــناســـایی کرد. از این رو، در مورد چگونگی اثرگذاری اگزوزوم‌ها بر اختلالات تولید مثل بررسی بیشتری باید انجام شـــود (۸۸، ۸۹). با توجه به نقش کلیدی اگزوزوم‌ها در پاتوفیزیولوژی تولید مثل، مطالعه آن‌ها می‌تواند تا حدودی بر توســـعه ابزارهای تشـــخیصـــی و درمانی جدید بیافزایند (۳۸). در اینجا، ما یافته‌هایی را در مورد سهم بالقوه اگزوزوم در اختلالات شایع بارداری، از جمله ســـندرم تخمدان پلی‌کیســـتیک، نارســـایی زودرس تخمدان و همچنین اندومتریوز و سندرم آشرمن بیان می‌کنیم.

اگزوزوم و سندرم تخمدان پلی‌کیستیک

PCOS شـــایع‌ترین اختلال مربوط به غدد درون ریز اســـت که زنان در ســـنین باروری را تحت تأثیر قرار می‌دهد و علت اصـــلی

ناباروری با عدم تخمک‌گذاری در زنان می‌باشد. این بیماری ۵ تا ۱۵ درصد زنان را در سراسر جهان تحت تأثیر قرار می‌دهد (۹۰).

علاوه بر ناهنجاری‌های تولید مثلی، PCOS با چاقی، مقاومت به انسولین، دیابت و بیماری‌های قلبی- عروقی نیز مرتبط است. با این وجود، مکانیسم اساسی پاتوژنز PCOS به طور کامل مشخص نشده است (۹۱). برای شناسایی نقش RNAها و پروتئین‌های اگزوزومی در طی پیشرفت PCOS، مطالعات متعددی بر روی نمونه‌های انسانی و مدل‌های تجربی مختلف انجام شده است. مطالعات، سطح بالاتری از بیان miRNAها مانند miR-25-3p، miR-143-3p، miR-193b-3p و سطح بیان پایین‌تر miR-10a-5p، miR-23b-3p را در اگزوزوم‌های انسانی مایع فولیکولی بیماران PCOS در مقایسه با افراد سالم نشان داده‌اند. miRNAهای ذکر شده مربوط به مسیرهای متابولیسم اسیدهای آمینه می‌باشند (۹۲). همچنین، گزارش شده است که miR-323-3p با هدف قرار دادن PDCD4، آپوپتوز سلول‌های کومولوس را در بیماران PCOS مهار می‌کند و تکثیر را افزایش می‌دهد (۹۳).

مطالعه‌ای در سال ۲۰۲۱ نشان داد که miRNA اگزوزوم‌های در حال گردش در مایع فولیکولی افراد PCOS بیان متفاوتی دارند. آن‌ها گزارش کردند که سطح بیان miR-146a-5p و miR-126-3p افزایش یافته است درحالی که بیان miR-20b-5p، miR-106a-5p و miR-18a-3p در بیماران PCOS در مقایسه با افراد کنترل کاهش یافته است. بیان افتراقی این miRNA ها برای هدف قرار دادن عملکردهایی از جمله مسیر سیگنالینگ MAPK، اندوسیتوز و مسیرهای تومورزایی پیشنهاد شده است. بنابراین، این miRNAهای اگزوزومی ممکن است خطر ابتلا به PCOS را به همراه داشته باشند (۹۴). علاوه بر این، مطالعه دیگری توضیح داد که اگزوزوم‌های مشتق از مایع فولیکولی بیماران PCOS که حامل miR-424-5p هستند، سلول‌های گرانولوزا را از طریق هدف‌گیری مستقیم ژن CDCA4 تنظیم می‌کنند، که منجر به کاهش تکثیر سلولی می‌شود (۹۵).

تحقیقات همچنین نشان داده است که پروتئین DENND1A.V2 در سلول‌های تکا PCOS در مقایسه با گروه شاهد بالاتر بود، که ممکن است تأثیر غیرمستقیم بر انسولین و هورمون لوتئینه کننده از طریق سیستم RAB5B داشته باشد (۹۶). به طور مشابه، یک مطالعه نشان داد که سطوح بسیار بالاتری از بیان mRNA مربوط به پروتئین‌های CYP11A، CYP19A و HSD17b1 در مایع فولیکولی بیماران PCOS در مقایسه با گروه کنترل وجود دارد (۹۷). علاوه بر این،گزارش شد که اگزوزوم‌های سرم بیماران PCOS سطوح بسیار بالایی از miR-590-3p و miR-27a-5p را بیان می‌کنند. از نظر عملکردی، miR-27a-5p در اگزوزوم‌های مشتق شده از بیماران PCOS باعث افزایش تکثیر و مهاجرت در سرطان های اندومتر می شود، که ممکن است با پیشرفت PCOS از طریق ژن SMAD4 مرتبط باشد. مشخص شد که این مسیر از طریق هدف قرار دادن ژن SMAD4 توسط miR-27a-5p رخ می دهد، که در آن بیان این ژن و مهاجرت و تکثیر افزایش می‌یابد (۹۸).

با کنار هم قرار دادن این یافته‌ها، اگزوزوم‌ها نقش مهمی به عنوان تنظیم‌کننده‌های خارج سلولی در پاتوفیزیولوژی PCOS با انتقال RNAها و پروتئین‌های تنظیم‌کننده ایفا می‌کنند. با این حال، تحقیقات بیشتری برای درک بهتر اگزوزوم‌ها به عنوان اهداف تشخیصی و درمانی بالقوه مورد نیاز است.

اگزوزوم و نارسایی زودرس تخمدان

نارسایی زودرس تخمدان (POF) با اختلالات قاعدگی، کمبود استروژن و ناباروری همراه است (۹۹). گزارش شده است که حدود ۱ درصد از زنان ۳۰ تا ۳۹ سال مبتلا به این بیماری هستند (۱۰۰). با این وجود، شیوع آن در سال‌های اخیر روند رو به رشدی را نشان می‌دهد (۹۹). POF یک بیماری ناهمگن است که تحت تأثیر عوامل ژنتیکی و محیطی قرار می‌گیرد. با این حال، علت دقیق آن هنوز به طور کامل شناخته نشده است (۲۵). نارسایی زودرس تخمدان یک بیماری مربوط به سلامت باروری زنان است که منجر به توقف زودرس عملکرد تخمدان قبل از سن ۴۰ سالگی می‌شود. افراد معمولاً با علائم آمنوره، کاهش فولیکول‌های بالغ و سطوح بالای گنادوتروپین مشخص می‌شوند (۱۰۱).

Xiao و همکاران نشان دادند که miR-10a یک عامل درمانی جدید برای درمان این بیماری است (۱۰۲). علاوه بر این، مطالعه دیگری نشان داد که فاکتور رونویسی YY2 به طور قابل توجهی در بیماران مبتلا به POF کاهش می یابد. این مطالعه بر روی اگزوزوم های مشتق‌شده از خون محیطی بیماران متمرکز بود و نشان‌دهنده‌ی همبستگی مثبت بین سطوح پروژسترون/استرادیول و YY2 بود که معمولاً در بیماران مبتلا به POF کاهش می‌یابد. از این‌رو، مشخص شد که YY2 با نوسانات سطح هورمون‌ها در طی پیشرفت بیماری در POF مرتبط است و آن را به یک هدف احتمالی برای تشخیص زودهنگام و درمان تبدیل می‌کند (۱۰۳). مطالعه‌ی اخیر دیگری نشان داد که miR-127-5p اگزوزومی، یک miRNA درگیر در مسیر کاهش مکانیسم‌های ترمیم DNA، در این بیماران بیش از حد بیان می‌شود (۱۰۴).

همچنین، یک مطالعه‌ی مشابه به وجود چندین پروتئین با تغییر بیان در بیماران مبتلا به POF اشاره کرد. این‌ها شامل پروتئین‌های درگیر در فرایند تولید مثل مانند سرولوپلاسمین (CP)، CC3، فیبرینوژن و گلوبولین متصل به هورمون جنسی (SHBG) بود. این مارکرهای زیستی پروتئینی در این بیماران در مقایسه با گروه کنترل دو برابر افزایش یافته است. ارتباط آن‌ها را می‌توان به عملکردهای خاصی مرتبط کرد، مانند

CP که برای انتقال مس در سراسر بدن، به ویژه در دوران بارداری مهم است. به همین ترتیب، CC3 بخشی از چرخه تنظیم سیستم ایمنی و فاگوسیتوز است. در نهایت، فیبرینوژن نقش اساسی در فاکتورهای انعقادی برای توقف خونریزی دارد و SHBG به آندروژن‌ها و استروژن‌ها متصل است و معمولاً در زنان یائسه افزایش می‌یابد. از این رو، اختلال در تنظیم این پروتئین‌ها ممکن است به درک انواع فاکتورهای بیماری قبل، در طول و بعد از POF کمک کند (۱۰۵).

اگزوزوم و اندومتریوز

اندومتریوز (EMs) به عنوان رشد بافت اندومتر در خارج از رحم تعریف می‌شود که ۲۰ تا ۵۰ درصد زنان را در سنین باروری تحت تأثیر قرار می‌دهد (۱۰۶). اگرچه EMها خوش خیم هستند، اما رفتارهای بیولوژیکی بدخیم مانند تهاجم و متاستاز را نشان می‌دهند که بر سلامت و کیفیت زندگی زنان تأثیر می‌گذارد. در سال‌های اخیر، چندین مطالعه نشان داد که اگزوزوم‌ها و فاکتورهای مربوطه ممکن است با رگزایی، تکثیر سلولی و جهش ژنی در Ems مرتبط باشند (۱۰۹-۱۰۷). علاوه بر این، یک مطالعه‌ی جدید نشان داد که miR-22-3p و miR-320a اگزوزومی با سطح بالاتر در سرم بیماران اندومتریوز ممکن است نشانگرهای زیستی برای تشخیص اندومتریوز در نظر گرفته شوند (۱۱۰).

همچنین، یک مطالعه نشان داد که miRNAهای اگزوزومی، از جمله hsa-miR-494-3p، hsa-miR-10b-3p، hsa-125b-2-3p، و hsa-miR-1343-3p مشتق شده از سلول‌های استرومایی اندومتر بیماران اندومتریوز سطوح بالاتری داشتند و پیش‌بینی می‌شد که ژن‌های HOXA10 و فاکتور مهارکننده لوسمی (LIF) مرتبط با پذیرش اندومتر را هدف قرار می‌دهند (۷۳).

مطالعه دیگری اگزوزوم‌های مشتق شده از نمونه‌های مایع صفاقی را بر اساس مرحله بیماری اندومتریوز و فاز چرخه‌ی بررسی کرد. آن ها وجود برخی از پروتئین های اگزوزومی خاص را به عنوان نشانگرهای زیستی، مانند هیستون H2A نوع 2-C، PRDX1، ITIH4، ANXA2 و زنجیره توبولین در بیماران گزارش کردند که در افراد سالم وجود نداشت (۱۱۱).

مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۹ نشان داد که ارتباط پیچیده‌ای بین miRNA های اگزوزومی، از جمله miR-130b، miR-145، miR-342، miR-365، miR-425، miR-432، miR-451a، miR-486-5p، miR-505 ، miR-1908، miR-4488 و miR-6508 و التهاب در این بیماران وجود دارد (۱۱۲).

علاوه بر این، مطالعه‌ای توسط Wu و همکاران پیشنهاد کرد، که انتقال miR-214 اگزوزومی به دست آمده از سلول‌های استروما-اکتوپیک منجر به سرکوب فیبروز و بهبود ضایعات اندومتریوز می‌شود (۱۱۳). همچنین، مشخص شد که بیان miR-214-3p اگزوزومی در ضایعات اکتوپیک اندومتریوز کمتر بود. آن‌ها گزارش دادند که miR-214-3p اگزوزومی، فیبروز اندومتریوز را با تنظیم فاکتور رشد بافت همبند (CCN2) به عنوان یک عامل مهم در فیبروژنز سرکوب می‌کند (۱۱۴). به طور مشابه، مطالعه‌ی اخیر دیگری نشانگرهای زیستی مختلف اگزوزومی را در رابطه با پیشرفت اندومتریوز نشان داد. نشانگرهای circular RNA_0026129، miRNA-15a-5p، و نشانگر ژنومی ATP6V1A ارتباط زیادی با شبکه RNA درونی اگزوزومی مرتبط با اندومتریوز داشتند (۱۱۵).

اگزوزوم و سندرم آشرمن

چسبندگی داخل رحمی (IUA) که به عنوان سندرم آشرمن نیز شناخته می‌شود، در اثر تغییرات فیبروز اندومتر ناشی از تروما، عفونت و سایر عوامل ایجاد می‌گردد که منجر به انسداد جزئی یا کامل کانال دهانه رحم و حفره رحم می‌شود. تظاهرات بالینی اصلی شامل درد دوره‌ای زیر شکم، کاهش حجم قاعدگی یا آمنوره، ناباروری و افزایش خطر عوارض بارداری مانند سقط مکرر، زایمان زودرس و خونریزی پس از زایمان می‌باشند (۱۱۶). miRNAهای ضد فیبروز که توسط اگزوزوم‌ها حمل می‌شوند به عنوان یک هدف درمانی برای کاهش فیبروز عمل می‌کنند که به پیشگیری و درمان IUA کمک می‌کند (۱۱۷). یک مطالعه گزارش داد که درمان اگزوزومی ممکن است فوایدی را در سندرم آشرمن نشان دهد. در این مطالعه، از سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) برای بررسی اثر اگزوزوم‌ها بر موش‌های صحرایی مبتلا به سندرم آشرمن استفاده شد. آن‌ها مشاهده کردند که فیبروز کاهش یافته و تکثیر و رگزایی در بافت رحم القا شده است. سطح بیان ماتریکس متالوپروتئیناز-۲ (MMP-2)، MMP-9، آنتی‌ژن تکثیر هسته ای (PCNA)، خوشه تمایز ۳۱ (CD31) و گیرنده فاکتور رشد اندوتلیال عروقی-۱ (VEGFR1) بالاتر بود، و سطح بیان یک مهارکننده بافت، متالوپروتئیناز-۲ (TIMP-2) در اگزوزوم سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از رحم در مقایسه با گروه کنترل کمتر بود (۱۱۸).

کاربردهای آزمایشگاهی اگزوزوم‌ها در باروری

اگزوزوم ها به دلیل توانایی انتقال مولکول های زیستی مانند miRNAها، پروتئین‌ها و لیپیدها، در آزمایشگاه‌های باروری به‌عنوان ابزارهای تشخیصی و درمانی غیرتهاجمی کاربرد گسترده‌ای دارند (۱۱۹). در فناوری‌های کمک‌باروری مانند لقاح آزمایشگاهی (IVF)، اگزوزوم‌های موجود در مایع فولیکولی و مایع رحمی می‌توانند به‌عنوان نشانگرهای زیستی برای پیش‌بینی موفقیت بارداری استفاده شوند. برای مثال، آنالیز RNAهای غیرکدکننده مانند miR-378a-3p، miR-16-2-3p، miR-483-5p موجود در وزیکول‌های خارج سلولی کوچک مایع فولیکولی می‌توانند نتایج بارداری در IVF را با دقت بالا پیش‌بینی کنند

و به انتخاب بهتر جنین‌ها در آزمایشگاه کمک کنند (۱۲۰). این نشانگرها با تنظیم ژن‌های مرتبط با رشد فولیکول، میوز تخمک و استروئیدوژنز، به انتخاب جنین‌های باکیفیت در آزمایشگاه کمک می‌کنند (۱۲۱).

miRNAهای اگزوزومی (ex-miRs)، نقش حیاتی در تسهیل ارتباط پاراکرین بین سلول‌های گرانولوزا، سلول‌های کومولوس و اووسیت درون مایع فولیکولی ایفا می‌کنند. این RNAهای کوچک غیرکدکننده برای تنظیم فولیکولوژنز، بلوغ اووسیت و رشد اولیه جنین از طریق تعدیل شبکه‌های سیگنالینگ درون‌سلولی بسیار مهم هستند. Ex-miRها مانند miR-339-5p ، miR-155-5p و miR-143-3p، آپوپتوز، گلیکولیز و عملکرد میتوکندری را تنظیم می‌کنند تا بر صلاحیت تخمک تأثیر بگذارند. مطالعات با استفاده از مدل‌های حیوانی تایید کرد که تغییرات در miRNA های مرتبط با EVs بر کارایی بلوغ آزمایشگاهی (IVM) و کیفیت بلاستوسیست تأثیر می‌گذارد (۱۲۲).

اگزوزوم‌ها همچنین به عنوان حامل‌های دارویی (Drug delivery) در آزمایشگاه‌های باروری استفاده می‌شوند. آن‌ها می‌توانند از موانع بیولوژیکی عبور کرده و دارو را به سلول‌های هدف منتقل کنند. مطالعات متعددی نشان داده‌اند که اگزوزوم‌های حامل مولکول‌های عملکردی می‌توانند رویدادهای فیزیولوژیکی مختلفی مانند رشد فولیکول، بلوغ تخمک، عملکرد سلول‌های گرانولوزا و لانه‌گزینی جنین را تنظیم کنند (۸۷). میکروRNAهایی مانند miR-21 ، miR-29a و miR-126-3p در هدایت ترشح استروژن، تکثیر سلولی و مقاومت در برابر آپوپتوز نقش دارند. یافته‌های کنونی بر اهمیت درمانی بالقوه وزیکول‌های خارج سلولی وmRNAهای محصور در آن‌ها که از سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) مشتق شده‌اند، در زمینه عملکرد تخمدان و سلامت سلول‌های گرانولوزا تأکید دارند (۱۲۳).

اگزوزوم هایی که دارو های هدفمند خاص را تحویل می‌دهند، کاربردهای بالینی بالقوه‌ای را در درمان بیماری‌های مرتبط با بارداری نشان داده‌ند (۸۷). اخیرا، وزیکول‌های خارج سلولی مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSC-EVs) پتانسیل خود را برای درمان بیماری‌های PCOS و POF نشان داده‌اند. این پتانسیل نه‌تنها به دلیل قابلیت‌هایی است که از سلول‌های والد به ارث برده‌اند، بلکه به دلیل پایداری زیستی بالاتر و ایمونوژنیسیته پایین‌تر در مقایسه با سلول‌های بنیادی مزانشیمی نیز می‌باشد. به نظر می‌رسد این وزیکول‌ها اثرات درمانی بر اختلالات تولیدمثلی زنان از جمله ترمیم اندومتر آسیب‌دیده، مهار فیبروز اندومتر، تنظیم ایمنی و اثرات ضدالتهابی دارند (۱۲۴). وزیکول‌های خارج سلولی امکانات زیادی برای درمان ناباروری ارائه می‌دهند و درک مکانیسم‌های مولکولی آنها برای به حداکثر رساندن پتانسیل درمانی EVs در رفع اختلالات تخمدانی و ارتقای سلامت تولیدمثلی حیاتی است (۱۲۳). MSCs به دلیل توانایی تمایز، ترشح فاکتورهای تغذیه‌ای، و دارا بودن خواص تنظیم ایمنی و ضدالتهابی، پتانسیل درمانی نشان داده‌اند. این سلول‌ها در مدل‌های پیش‌بالینی مختلف مرتبط با ناباروری، توانایی ترمیم و بازسازی اندام‌های تولیدمثلی را نشان داده‌اند. برخی مطالعات بالینی و پیش‌بالینی بهبود نتایج را با درمان MSC در بیماران مبتلا به اندومتریوز نیزگزارش کرده‌اند (۱۲۵).

جنبه‌های خاصی که استفاده از آن‌ها را به عنوان حامل دارو محدود می‌کند به شرح زیر است: اول، اگزوزوم‌ها را نمی‌توان به طور نامحدود ذخیره کرد و اقدامات حفاظتی فعلی می‌تواند مورفولوژی اگزوزوم را تغییر داده و عملکرد آن‌ها را مختل کند. بنابراین، مطالعات آینده باید بر توسعه رویکردهای موثرتر برای حفظ فعالیت بیولوژیکی اگزوزوم تمرکز کنند. دوم، توانایی هدف‌گیری اگزوزوم های طبیعی ضعیف است. این مشکل را می‌توان با استفاده از تکنیک‌های مهندسی ژنتیک یا اتصال شیمیایی پپتیدهای هدفگیری برطرف کرد. سوم، اکثر مطالعات روی اگزوزوم‌ها به دلیل فقدان مدل‌های حیوانی مناسب، در in vitro انجام می‌شوند. بنابراین، ایجاد مدل‌های حیوانی مناسب برای بیماری‌های خاص به انجام مطالعات بیشتر روی اگزوزوم‌ها کمک خواهد کرد. چهارم، تکنیک‌های جدا سازی و خالص سازی اگزوزوم، کاربرد بالینی آن را به شدت محدود کرده است. با این حال، فناوری میکروفلوئیدیک پتانسیل ساده سازی و بهبود جدا سازی و تشخیص اگزوزوم را دارد. اگرچه در حال حاضر نمی‌توان برخی از کاستی‌های تحقیقات اگزوزوم را به طور مؤثر حل کرد، اما اعتقاد بر این است که ارزش تحقیقات اگزوزوم‌ها در تنظیم تولیدمثل و تشخیص و درمان بیماری‌های مرتبط با بارداری پستانداران با توسعه فناوری‌های تحقیقاتی به طرز چشمگیری افزایش خواهد یافت (۸۷).

نتیجه‌گیری

اگزوزوم‌ها، نقش مهمی در بارداری، لانه‌گزینی و تشکیل جنین دارند. در بررسی حاضر، یافته‌های حاصل از مطالعات اگزوزوم را با تمرکز بر اجزای اصلی، از جمله RNAها و پروتئین‌های مختلف، که با القای لیگاندهای سطحی یا انتقال عوامل مرتبط با مسیرهای بیولوژیکی مختلف، عملکرد سلول‌های هدف را تنظیم می‌کنند، خلاصه کردیم. انتقال mRNAها می‌تواند منجر به انتقال اطلاعات ژنتیکی و سنتز پروتئین های مختلف شود. تغییرات در غلظت، ترکیب، و فعالیت زیستی اگزوزوم‌ها، مانند تعامل با سلول‌های مادر، ممکن است در ایجاد حالات پاتولوژیک نقش داشته باشد. بنابراین، اگزوزوم‌ها می‌توانند به‌عنوان نشانگرهای زیستی تشخیصی و اهداف درمانی در زمینه‌ی اختلالات تولید مثلی در نظر گرفته شوند.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پایان‌نامه‌ی مقطع کارشناسی ارشد رشته‌ی ژنتیک انسانی با کد ۶۵۳۲۵ می‌باشد که در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به تصویب رسیده و با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به انجام رسیده است. بدین‌وسیله از زحمات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تقدیر و تشکر می‌شود.

References

1. Di Pietro C. Exosome-mediated communication in the ovarian follicle. Vol. 33, Journal of Assisted Reproduction and Genetics. J Assist Reprod Genet 2016; 33(3): 303-11.
2. Gurunathan S, Kang MH, Jeyaraj M, Qasim M, Kim JH. Review of the isolation, characterization, biological function, and multifarious therapeutic approaches of exosomes. Cells 2019; 8(4): 307.
3. Doyle LM, Wang MZ. Overview of extracellular vesicles, their origin, composition, purpose, and methods for exosome isolation and analysis. Cells 2019; 8(7): 727.
4. Ng YH, Rome S, Jalabert A, Forterre A, Singh H, Hincks CL, et al. Endometrial Exosomes/Microvesicles in the Uterine Microenvironment: A New Paradigm for Embryo-Endometrial Cross Talk at Implantation. PLoS One 2013; 8(3): e58502.
5. da Silveira JC, Veeramachaneni DNR, Winger QA, Carnevale EM, Bouma GJ. Cell-secreted vesicles in equine ovarian follicular fluid contain mirnas and proteins: A possible new form of cell communication within the ovarian follicle. Biol Reprod 2012; 86(3): 71.
6. Fereshteh Z, Bathala P, Galileo DS, Martin-DeLeon PA. Detection of extracellular vesicles in the mouse vaginal fluid: Their delivery of sperm proteins that stimulate capacitation and modulate fertility. J Cell Physiol 2019; 234(8): 12745–56.
7. Baskaran S, Panner Selvam MK, Agarwal A. Exosomes of male reproduction. In: Advances in Clinical Chemistry. Elsevier; 2020. p. 149–63.
8. Dai J, Su Y, Zhong S, Cong L, Liu B, Yang J, et al. Exosomes: key players in cancer and potential therapeutic strategy. Vol. 5, Signal Transduction and Targeted Therapy. Signal Transduct Target Ther 2020; 5(1): 145.
9. Hoshino A, Costa-Silva B, Shen TL, Rodrigues G, Hashimoto A, Tesic Mark M, et al. Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis. Nature 2015; 527(7578): 329–35.
10. Asai H, Ikezu S, Tsunoda S, Medalla M, Luebke J, Haydar T, et al. Depletion of microglia and inhibition of exosome synthesis halt tau propagation. Nat Neurosci 2015; 18(11): 1584–93.
11. McNanley T, Woods J. Placental Physiology. Glob Libr Women's Med 2009.
12. Mellisho EA, Velásquez AE, Nuñez MJ, Cabezas JG, Cueto JA, Fader C, et al. Identification and characteristics of extracellular vesicles from bovine blastocysts produced in vitro. PLoS One 2017; 12(5): e0178306.
13. Al-Dossary AA, Strehler EE, Martin-DeLeon PA. Expression and Secretion of Plasma Membrane Ca2+-ATPase 4a (PMCA4a) during Murine Estrus: Association with Oviductal Exosomes and Uptake in Sperm. PLoS One 2013; 8(11): e80181.
14. Patton AL, McCallie B, Parks JC, Schoolcraft WB, Katz-Jaffe M. Exosome bound microRNAs transcriptionally regulate embryo-endometrial dialogue impacting implantation potential for AMA patients. Fertil Steril 2015; 104(3): e308.
15. Qu P, Qing S, Liu R, Qin H, Wang W, Qiao F, et al. Effects of embryo-derived exosomes on the development of bovine cloned embryos. PLoS One 2017; 12(3): e0174535.
16. Conlan RS, Pisano S, Oliveira MI, Ferrari M, Mendes Pinto I. Exosomes as Reconfigurable Therapeutic Systems. Vol. 23, Trends in Molecular Medicine. Trends Mol Med 2017; 23(7): 636-650.
17. Cocucci E, Racchetti G, Meldolesi J. Shedding microvesicles: artefacts no more. Vol. 19, Trends in Cell Biology. Elsevier Current Trends; 2009. p. 43–51.
18. Tannetta D, Dragovic R, Alyahyaei Z, Southcombe J. Extracellular vesicles and reproduction-promotion of successful pregnancy. Cell Mol Immunol 2014; 11(6): 548-63.
19. Valadi H, Ekström K, Bossios A, Sjöstrand M, Lee JJ, Lötvall JO. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. Nat Cell Biol 2007; 9(6): 654–9.
20. Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. Science 367(6478): eaau6977.
21. Ding S, Zhang J, Dai Q, Zhao M, Huang H, Xu Y, et al. Cardioprotective effects of exosomes and their potential therapeutic use. Adv Exp Med Biol 2017: 998: 163-77.
22. Abels ER, Breakefield XO. Introduction to Extracellular Vesicles: Biogenesis, RNA Cargo Selection, Content, Release, and Uptake. Cell Mol Neurobiol 2016; 36(3): 301-12.
23. Gurung S, Perocheau D, Touramanidou L, Baruteau J. The exosome journey: from biogenesis to uptake and intracellular signalling. Cell Commun Signal 2021; 19(1): 47.
24. Hessvik NP, Llorente A. Current knowledge on exosome biogenesis and release. Cell Mol Life Sci 2018; 75(2): 193-208.
25. Aghabozorgi AS, Ahangari N, Eftekhaari TE, Torbati PN, Bahiraee A, Ebrahimi R, et al. Circulating exosomal miRNAs in cardiovascular disease pathogenesis: New emerging hopes. J Cell Physiol 2019; 234(12): 21796-809.
26. Dimik M, Abeysinghe P, Logan J, Mitchell M. The exosome: a review of current therapeutic roles and capabilities in human reproduction. Drug Deliv Transl Res; 2023. p. 473–502.
27. Van Niel G, D'Angelo G, Raposo G. Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles. Vol. 19,

Nature Reviews Molecular Cell Biology. Nat Rev Mol Cell Biol 2023; 13(2): 473-502.
28. Zhang Y, Liu Y, Liu H, Tang WH. Exosomes: Biogenesis, biologic function and clinical potential. Cell Biosci 2019; 9.
29. Salarpour S, Barani M, Pardakhty A, Khatami M, Pal Singh Chauhan N. The application of exosomes and Exosome-nanoparticle in treating brain disorders. Journal of Molecular Liquids 2022; 350: 118549.
30. Poliakov A, Spilman M, Dokland T, Amling CL, Mobley JA. Structural heterogeneity and protein composition of exosome-like vesicles (prostasomes) in human semen. Prostate 2009; 69(2): 159–67.
31. Llorente A, Skotland T, Sylvänne T, Kauhanen D, Róg T, Orłowski A, et al. Molecular lipidomics of exosomes released by PC-3 prostate cancer cells. Biochim Biophys Acta 2013; 1831(7): 1302–9.
32. Jahangard Y, Moradi A, Mowla SJ. Exosomes: Characteristics, Function, and Clinical Aspects. Modares Journal of Biotechnology 2019; 10(1): 159-64.
33. Raposo G, Stoorvogel W. Extracellular vesicles: Exosomes, microvesicles, and friends. J Cell Biol 2013; 200(4): 373-83.
34. Colombo M, Raposo G, Théry C. Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles. Annu Rev Cell Dev Biol 2014; 30: 255-89.
35. Wei H, Chen Q, Lin L, Sha C, Li T, Liu Y, et al. Regulation of exosome production and cargo sorting. Int J Biol Sci 2020; 17(1): 163–77.
36. Emanueli C, Shearn AIU, Angelini GD, Sahoo S. Exosomes and exosomal miRNAs in cardiovascular protection and repair. Vascul Pharmacol 2015;71: 24-30.
37. Mulcahy LA, Pink RC, Carter DRF. Routes and mechanisms of extracellular vesicle uptake. J Extracell Vesicles 2014: 3.
38. Lötvall J, Hill AF, Hochberg F, Buzás EI, Vizio D Di, Gardiner C, et al. Minimal experimental requirements for definition of extracellular vesicles and their functions: A position statement from the International Society for Extracellular Vesicles. J Extracell Vesicles 2014; 3: 10.
39. Théry C, Duban L, Segura E, Væron P, Lantz O, Amigorena S. Indirect activation of naïve CD4+ T cells by dendritic cell-derived exosomes. Nat Immunol 2002; 3(12): 1156–62.
40. Greening DW, Gopal SK, Mathias RA, Liu L, Sheng J, Zhu HJ, et al. Emerging roles of exosomes during epithelial-mesenchymal transition and cancer progression. Semin Cell Dev Biol 2015; 40: 60-71.
41. Greening DW, Gopal SK, Xu R, Simpson RJ, Chen W. Exosomes and their roles in immune regulation and cancer. Vol. 40, Seminars in Cell and Developmental Biology. Semin Cell Dev Biol 2015; 40: 72–81.
42. Nguyen HPT, Simpson RJ, Salamonsen LA, Greening DW. Extracellular vesicles in the intrauterine environment: Challenges and potential functions. Biol Reprod 2016; 95(5): 109.
43. Sarker S, Scholz-Romero K, Perez A, Illanes SE, Mitchell MD, Rice GE, et al. Placenta-derived exosomes continuously increase in maternal circulation over the first trimester of pregnancy. J Transl Med 2014; 12: 204.
44. Das M, Kale V. Extracellular vesicles: Mediators of embryo-maternal crosstalk during pregnancy and a new weapon to fight against infertility. Eur J Cell Biol 2020; 99(8): 151125.
45. Yuan C, Li Z, Zhao Y, Wang X, Chen L, Zhao Z, et al. Follicular fluid exosomes: Important modulator in proliferation and steroid synthesis of porcine granulosa cells. FASEB J 2021; 35(5): e21610.
46. Machtinger R, Laurent LC, Baccarelli AA. Extracellular vesicles: Roles in gamete maturation, fertilization and embryo implantation. Hum Reprod Update 2016; 22(2): 182-93.
47. Kusama K, Nakamura K, Bai R, Nagaoka K, Sakurai T, Imakawa K. Intrauterine exosomes are required for bovine conceptus implantation. Biochem Biophys Res Commun 2018; 495(1): 1370–5.
48. Gurunathan S, Kang MH, Song H, Kim NH, Kim JH. The role of extracellular vesicles in animal reproduction and diseases. J Anim Sci Biotechnol 2022; 13(1): 62.
49. Wu Y, Yuan W, Ding H, Wu X. Serum exosomal miRNA from endometriosis patients correlates with disease severity. Arch Gynecol Obstet 2022; 305(1): 117–27.
50. Ma Y, Zhou Y, Zou SS, Sun Y, Chen XF. Exosomes released from Sertoli cells contribute to the survival of Leydig cells through CCL20 in rats. Mol Hum Reprod 2022; 28(2): gaac002.
51. Rickard JP, Pool KR, Druart X, de Graaf SP. The fate of spermatozoa in the female reproductive tract: A comparative review. Theriogenology 2019: 137: 104-12.
52. Chen C, Zhang Z, Gu X, Sheng X, Xiao L, Wang X. Exosomes: New regulators of reproductive development. Mater Today Bio 2023;19: 100608.
53. Kharazi U, Badalzadeh R. A review on the stem cell therapy and an introduction to exosomes as a new tool in reproductive medicine. Reprod Biol 2020; 20(4): 447-59.
54. Runge KE, Evans JE, He ZY, Gupta S, McDonald KL, Stahlberg H, et al. Oocyte CD9 is enriched on the microvillar membrane and required for normal microvillar shape and distribution. Dev Biol 2007; 304(1): 317–25.
55. Miyado K, Yoshida K, Yamagata K, Sakakibara K, Okabe M, Wang X, et al. The fusing ability of sperm is bestowed by CD9-containing vesicles released from eggs in mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008; 105(35): 12921–6.
56. Gupta S, Primakoff P, Myles DG. Can the presence of wild-type oocytes during insemination rescue the fusion defect of CD9 null oocytes? Mol Reprod Dev 2009; 76(7): 602.
57. Barraud-Lange V, Boissonnas CC, Serres C, Auer J, Schmitt A, Lefèvre B, et al. Membrane transfer from oocyte to sperm occurs in two CD9-independent ways that do not supply the fertilising ability of Cd9-deleted oocytes. Reproduction 2012; 144(1): 53–66.
58. Tanigawa M, Miyamoto K, Kobayashi S, Sato M, Akutsu H, Okabe M, et al. Possible involvement of CD81 in acrosome reaction of sperm in mice. Mol Reprod Dev 2008; 75(1): 150–5.

59. Ohnami N, Nakamura A, Miyado M, Sato M, Kawano N, Yoshida K, et al. CD81 and CD9 work independently as extracellular components upon fusion of sperm and oocyte. Biol Open 2012; 1(7): 640–7.
60. Mishra A, Ashary N, Sharma R, Modi D. Extracellular vesicles in embryo implantation and disorders of the endometrium. Am J Reprod Immunol 2021; 85(2): e13360.
61. Desrochers LM, Bordeleau F, Reinhart-King CA, Cerione RA, Antonyak MA. Microvesicles provide a mechanism for intercellular communication by embryonic stem cells during embryo implantation. Nat Commun 2016; 7: 11958.
62. Bidarimath M, Tayade C. Pregnancy and spontaneous fetal loss: A pig perspective. Mol Reprod Dev 2017; 84(9): 856-69.
63. Su Y, Li Q, Zhang Q, Li Z, Yao X, Guo Y, et al. Exosomes derived from placental trophoblast cells regulate endometrial epithelial receptivity in dairy cows during pregnancy. J Reprod Dev 2022; 68(1): 21–9.
64. Latifi Z, Fattahi A, Ranjbaran A, Nejabati HR, Imakawa K. Potential roles of metalloproteinases of endometrium-derived exosomes in embryo-maternal crosstalk during implantation. J Cell Physiol 2018; 233(6): 4530-45.
65. Greening DW, Nguyen HPT, Elgass K, Simpson RJ, Salamonsen LA. Human endometrial exosomes contain hormone-specific cargo modulating trophoblast adhesive capacity: Insights into endometrial-embryo interactions. Biol Reprod 2016; 94(2): 38.
66. Hua R, Liu Q, Lian W, Kang T ting, Gao D, Huang C, et al. Extracellular vesicles derived from endometrial epithelial cells deliver exogenous miR-92b-3p to affect the function of embryonic trophoblast cells via targeting TSC1 and DKK3. Reprod Biol Endocrinol 2022; 20(1): 152.
67. Altmäe S, Koel M, Võsa U, Adler P, Suhorutšenko M, Laisk-Podar T, et al. Meta-signature of human endometrial receptivity: a meta-analysis and validation study of transcriptomic biomarkers. Sci Rep 2017; 7(1): 10077.
68. Vilella F, Moreno-Moya JM, Balaguer N, Grasso A, Herrero M, Martínez S, et al. Hsa-miR-30d, secreted by the human endometrium, is taken up by the pre-implantation embryo and might modify its transcriptome. Development 2015; 142(18): 3210–21.
69. Nguyen MA, Karunakaran D, Geoffrion M, Cheng HS, Tandoc K, Perisic Matic L, et al. Extracellular Vesicles Secreted by Atherogenic Macrophages Transfer MicroRNA to Inhibit Cell Migration. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2018; 38(1): 49–63.
70. Imakawa K, Bai R, Nakamura K, Kusama K. Thirty years of interferon-tau research; Past, present and future perspective. Anim Sci J 2017; 88(7): 927–36.
71. Shi S, Tan Q, Liang J, Cao D, Wang S, Liang J, et al. Placental trophoblast cell-derived exosomal microRNA-1290 promotes the interaction between endometrium and embryo by targeting LHX6. Mol Ther Nucleic Acids 2021; 26: 760–72.
72. Rai A, Poh QH, Fatmous M, Fang H, Gurung S, Vollenhoven B, et al. Proteomic profiling of human uterine extracellular vesicles reveal dynamic regulation of key players of embryo implantation and fertility during menstrual cycle. Proteomics 2021; 21(13–14): e2000211.
73. Zhou W, Lian Y, Jiang J, Wang L, Ren L, Li Y, et al. Differential expression of microRNA in exosomes derived from endometrial stromal cells of women with endometriosis-associated infertility. Reprod Biomed Online 2020; 41(2): 170–81.
74. Zeng H, Fu Y, Shen L, Quan S. MicroRNA signatures in plasma and plasma exosome during window of implantation for implantation failure following in-vitro fertilization and embryo transfer. Reprod Biol Endocrinol 2021; 19(1): 180.
75. Hedlund M, Stenqvist A-C, Nagaeva O, Kjellberg L, Wulff M, Baranov V, et al. Human Placenta Expresses and Secretes NKG2D Ligands via Exosomes that Down-Modulate the Cognate Receptor Expression: Evidence for Immunosuppressive Function. J Immunol. 2009; 183(1): 340–51.
76. Atay S, Gercel-Taylor C, Kesimer M, Taylor DD. Morphologic and proteomic characterization of exosomes released by cultured extravillous trophoblast cells. Exp Cell Res 2011; 317(8): 1192–202.
77. Lv CX, Duan H, Wang S, Gan L, Xu Q. Exosomes Derived from Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Promote Proliferation of Allogeneic Endometrial Stromal Cells. Reprod Sci 2020; 27(6): 1372–81.
78. Ravichandran R, Itabashi Y, Liu W, Bansal S, Rahman M, Poulson C, et al. A decline in club cell secretory proteins in lung transplantation is associated with release of natural killer cells exosomes leading to chronic rejection. J Hear Lung Transplant 2021; 40(12): 1517–28.
79. Stenqvist A-C, Nagaeva O, Baranov V, Mincheva-Nilsson L. Exosomes Secreted by Human Placenta Carry Functional Fas Ligand and TRAIL Molecules and Convey Apoptosis in Activated Immune Cells, Suggesting Exosome-Mediated Immune Privilege of the Fetus. J Immunol 2013; 191(11): 5515–23.
80. Bai K, Li X, Zhong J, Ng EHY, Yeung WSB, Lee CL, et al. Placenta-Derived Exosomes as a Modulator in Maternal Immune Tolerance During Pregnancy. Front Immunol. 2021; 12: 671093.
81. Ma R, Liang Z, Shi X, Xu L, Li X, Wu J, et al. Exosomal miR-486-5p derived from human placental microvascular endothelial cells regulates proliferation and invasion of trophoblasts via targeting IGF1. Hum Cell 2021; 34(5): 1310–23.
82. Czernek L, Düchler M. Exosomes as Messengers between Mother and Fetus in Pregnancy. Int J Mol Sci. 2020 Jun 2;21(12):1–16.
83. Salomon C, Rice GE. Role of Exosomes in Placental Homeostasis and Pregnancy Disorders. In: Progress in Molecular Biology and Translational Science. Prog Mol Biol Transl Sci 2017; 145: 163-79.
84. Jia L, Zhou X, Huang X, Xu X, Jia Y, Wu Y, et al. Maternal and umbilical cord serum-derived exosomes enhance endothelial cell proliferation and migration. FASEB J 2018; 32(8): 4534–43.

85. Luu TH, Llerena Cari EM, Rushing J, Nel-Themaat L, Polotsky AJ, Johnson J. PD-1 receptor and ligands are concentrated in the exosome fraction of human ovarian follicular fluid. Fertil Steril 2020; 114(3): e104.
86. Lv C, Yu WX, Wang Y, Yi DJ, Zeng MH, Xiao HM. MiR-21 in extracellular vesicles contributes to the growth of fertilized eggs and embryo development in mice. Biosci Rep 2018; 38(4): BSR20180036.
87. Guo XR, Ma Y, Ma ZM, Dai TS, Wei SH, Chu YK, et al. Exosomes: The role in mammalian reproductive regulation and pregnancy-related diseases. Front Physiol 2023; 14: 1056905.
88. James-Allan LB, Rosario FJ, Barner K, Lai A, Guanzon D, McIntyre HD, et al. Regulation of glucose homeostasis by small extracellular vesicles in normal pregnancy and in gestational diabetes. FASEB J 2020; 34(4): 5724–39.
89. Prattichizzo F, Micolucci L, Cricca M, De Carolis S, Mensà E, Ceriello A, et al. Exosome-based immunomodulation during aging: A nano-perspective on inflamm-aging. Mech Ageing Dev 2017; 168: 44-53.
90. Najafi A, Ghazvini K, Sankian M, Gholami L, Zare S, Arvand AY, et al. Evaluation of the expression profile of mRNAs and lncRNAs in cumulus cells associated with polycystic ovary syndrome and pregnancy. Iran J Basic Med Sci 2023; 26(10): 1162–7.
91. Rashidi Z, Khosravizadeh Z, Talebi A, Khodamoradi K, Ebrahimi R, Amidi F. Overview of biological effects of Quercetin on ovary. Vol. 35, Phytotherapy Research. Phytother Res 2021; 33–49.
92. Hu J, Tang T, Zeng Z, Wu J, Tan X, Yan J. The expression of small RNAs in exosomes of follicular fluid altered in human polycystic ovarian syndrome. PeerJ 2020; 8: e8640.
93. Zhao Y, Tao M, Wei M, Du S, Wang H, Wang X. Mesenchymal stem cells derived exosomal miR-323-3p promotes proliferation and inhibits apoptosis of cumulus cells in polycystic ovary syndrome (PCOS). Artif Cells, Nanomedicine, Biotechnol 2019; 47(1): 3804–13.
94. Jiang X, Li J, Zhang B, Hu J, Ma J, Cui L, et al. Differential expression profile of plasma exosomal microRNAs in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2021; 115(3): 782–92.
95. Yuan D, Luo J, Sun Y, Hao L, Zheng J, Yang Z. PCOS follicular fluid derived exosomal miR-424-5p induces granulosa cells senescence by targeting CDCA4 expression. Cell Signal 2021; 85: 110030.
96. McAllister JM, Modi B, Miller BA, Biegler J, Bruggeman R, Legro RS, et al. Overexpression of a DENND1A isoform produces a polycystic ovary syndrome theca phenotype. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014; 111(15): E1519-27.
97. Yu L, Liu M, Wang Z, Liu T, Liu S, Wang B, et al. Correlation between steroid levels in follicular fluid and hormone synthesis related substances in its exosomes and embryo quality in patients with polycystic ovary syndrome. Reprod Biol Endocrinol 2021; 19(1): 74.
98. Che X, Jian F, Chen C, Liu C, Liu G, Feng W. PCOS serum-derived exosomal miR-27a-5p stimulates endometrial cancer cells migration and invasion. J Mol Endocrinol 2020; 64(1): 1–12.
99. Chen L, Guo S, Wei C, Li H, Wang H, Xu Y. Effect of stem cell transplantation of premature ovarian failure in animal models and patients: A meta-analysis and case report. Exp Ther Med 2018; 15(5): 4105–18.
100. Zhang C. The roles of different stem cells in premature ovarian failure. Curr Stem Cell Res Ther 2019; 15(6): 473–81.
101. Shareghi-oskoue O, Aghebati-Maleki L, Yousefi M. Transplantation of human umbilical cord mesenchymal stem cells to treat premature ovarian failure. Stem Cell Res Ther 2021; 12(1): 454.
102. Xiao GY, Cheng CC, Chiang YS, Cheng WTK, Liu IH, Wu SC. Exosomal miR-10a derived from amniotic fluid stem cells preserves ovarian follicles after chemotherapy. Sci Rep 2016; 6: 23120.
103. Liu T, Jing F, Huang P, Geng Z, Xu J, Li J, et al. Thymopentin alleviates premature ovarian failure in mice by activating YY2/Lin28A and inhibiting the expression of let-7 family microRNAs. Cell Prolif 2021; 54(8): e13089.
104. Zhang X, Dang Y, Liu R, Zhao S, Ma J, Qin Y. MicroRNA-127-5p impairs function of granulosa cells via HMGB2 gene in premature ovarian insufficiency. J Cell Physiol 2020; 235(11): 8826–38.
105. Lee DH, Pei CZ, Song JY, Lee KJ, Yun BS, Kwack KB, et al. Identification of serum biomarkers for premature ovarian failure. Biochim Biophys Acta - Proteins Proteomics. 2019; 1867(3): 219–26.
106. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. Acta Obstet Gynecol Scand 2017; 96(6): 659–67.
107. Harp D, Driss A, Mehrabi S, Chowdhury I, Xu W, Liu D, et al. Exosomes derived from endometriotic stromal cells have enhanced angiogenic effects in vitro. Cell Tissue Res 2016; 365(1): 187–96.
108. Shi XY, Gu L, Chen J, Guo XR, Shi YL. Downregulation of miR-183 inhibits apoptosis and enhances the invasive potential of endometrial stromal cells in endometriosis. Int J Mol Med 2014; 33(1): 59–67.
109. Zhao L, Gu C, Ye M, Zhang Z, Li L, Fan W, et al. Integration analysis of microRNA and mRNA paired expression profiling identifies deregulated microRNA-transcription factor-gene regulatory networks in ovarian endometriosis. Reprod Biol Endocrinol 2018; 16(1): 4.
110. Zhang L, Li H, Yuan M, Li D, Sun C, Wang G. Serum Exosomal MicroRNAs as Potential Circulating Biomarkers for Endometriosis. Dis Markers 2020; 2020: 2456340.
111. Nazri HM, Imran M, Fischer R, Heilig R, Manek S, Dragovic RA, et al. Characterization of exosomes in peritoneal fluid of endometriosis patients. Fertil Steril 2020; 113(2): 364-373.e2.
112. Chen Y, Wang K, Xu Y, Guo P, Hong B, Cao Y, et al. Alteration of Myeloid-Derived Suppressor Cells, Chronic Inflammatory Cytokines, and Exosomal miRNA Contribute to the Peritoneal Immune Disorder of Patients With Endometriosis. Reprod Sci 2019; 26(8): 1130–8.

113. Wu D, Lu P, Mi X, Miao J. Exosomal miR-214 from endometrial stromal cells inhibits endometriosis fibrosis. Mol Hum Reprod 2018; 24(7): 357–65.
114. Zhang Y, Chang X, Wu D, Deng M, Miao J, Jin Z. Down-regulation of Exosomal miR-214-3p Targeting CCN2 Contributes to Endometriosis Fibrosis and the Role of Exosomes in the Horizontal Transfer of miR-214-3p. Reprod Sci 2021; 28(3): 715–27.
115. Wu J, Fang X, Huang H, Huang W, Wang L, Xia X. Construction and topological analysis of an endometriosis-related exosomal circRNA-miRNA-mRNA regulatory network. Aging (Albany NY). 2021; 13(9): 12607–30.
116. Hrazdirová L, Kužel D, Žižka Z. Asherman's syndrome i - History, prevalence, histopathology, classification, ethiology, symtomatology and investigations. Ces Gynekol 2010; 75(6): 492–8.
117. Nakamura K, Jinnin M, Harada M, Kudo H, Nakayama W, Inoue K, et al. Altered expression of CD63 and exosomes in scleroderma dermal fibroblasts. J Dermatol Sci 2016; 84(1): 30–9.
118. Saribas GS, Ozogul C, Tiryaki M, Alpaslan Pinarli F, Hamdemir Kilic S. Effects of uterus derived mesenchymal stem cells and their exosomes on asherman's syndrome. Acta Histochem 2020; 122(1): 151465 .
119. Wang Y, Sun H, Ye F, Li Z, Fan Z, Fu X, et al. Systematic review on the Extracellular Vesicles in Reproductive Medicine and Gamete Union. J Pharm Anal 2025; 15(10): 101261.
120. Muraoka A, Yokoi A, Yoshida K, Kitagawa M, Asano-Inami E, Murakami M, et al. Small extracellular vesicles in follicular fluids for predicting reproductive outcomes in assisted reproductive technology. Commun Med (Lond) 2024; 4(1): 33.
121. Saadeldin IM, Ehab S, Swelum AA. Potential roles of extracellular vesicles as a noninvasive tool for prenatal genetic diagnosis. F S Sci 2023; 4(2): 36–43.
122. Voros C, Athanasiou D, Mavrogianni D, Varthaliti A, Bananis K, Athanasiou A, et al. Exosomal Communication Between Cumulus–Oocyte Complexes and Granulosa Cells: A New Molecular Axis for Oocyte Competence in Human-Assisted Reproduction. Vol. 26, International Journal of Molecular Sciences. Int J Mol Sci 2025; 26(11): 5363.
123. Martirosyan YO, Silachev DN, Nazarenko TA, Birukova AM, Vishnyakova PA, Sukhikh GT. Stem-Cell-Derived Extracellular Vesicles: Unlocking New Possibilities for Treating Diminished Ovarian Reserve and Premature Ovarian Insufficiency. Life (Basel) 2023; 13(12): 2247.
124. Liao Z, Liu C, Wang L, Sui C, Zhang H. Therapeutic role of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles in female reproductive diseases. Front Endocrinol (Lausanne). 2021; 12: 665645.
125. Vakili S, Jafarinia M. Advances in mesenchymal stem cell research applications for female infertility-mechanisms, efficacy parameters, challenges and future roadmap. Galen Med J 2024; 13: e3376.

DOI: *10.48305/jims.v44.i877.2284*

Journal of Isfahan Medical School **Vol. 44, No. 877, 4th Week, October 2026**

Received: 29.07.2025 Accepted: 25.07.2026 Published: 22.10.2026

The Role of Exosomes in Fertility and Pregnancy-Related Disease in Women

Behnaz Hamami [1], Zahra Chegeninezhad[2], Mohammad Kazemi [3]

Review Article

Abstract

Background: Exosomes, a subgroup of extracellular vesicles (EVs) ranging from 30 to 150 nanometers, are secreted by various cell types and found in biological fluids such as blood, saliva, urine, breast milk, follicular fluid, and uterine cavity fluid. These vesicles act as mediators of cell-to-cell communication, influencing gene expression and the fate of target cells by transferring proteins, lipids, and nucleic acids. Exosomes play a critical role in physiological and pathological processes, including the female reproductive system (e.g., fertilization, implantation, placental formation, and embryo development).

Methods: This review study aimed to collect and analyze existing data on the role of exosomes and their molecular components in female reproductive disorders. Data were extracted and evaluated from scientific articles published in reputable databases to assess the association of exosomes with the pathogenesis of these disorders and their diagnostic and therapeutic applications.

Findings: Exosomes are formed through ESCRT-dependent and -independent biogenesis pathways and contain proteins such as tetraspanins (CD9, CD63, CD81), HSP70, TSG101, lipids, and RNAs like miRNAs. They facilitate follicle growth, fertilization (via CD9 and CD81), implantation (through regulation of miR-30d and MMPs), and placental formation (via VEGFA and angiogenic miRNAs) in reproduction. In diseases, aberrant miRNA expression, such as miR-27a-5p in PCOS, disrupts apoptosis and proliferation; miR-127-5p in POF reduces DNA repair; miR-22-3p and miR-320a in endometriosis increase inflammation and fibrosis; and MSC-derived exosomes in Asherman's syndrome reduce fibrosis.

Conclusion: Exosomes serve as key mediators in reproductive health and disorders, and alterations in their content can aid in the early diagnosis and targeted treatment of conditions such as PCOS, POF, endometriosis, and Asherman's syndrome. Future research should focus on the clinical applications of exosomes as biomarkers and therapeutic tools to improve female fertility.

Keywords: Extracellular Vesicles, Fertilization, Embryo Implantation, Endometrium, Biomarkers

Citation: Hamami B, Chegeninezhad Z, Kazemi M. **The Role of Exosomes in Fertility and Pregnancy-Related Disease in Women.** J Isfahan Med Sch 2026; 44(877): 2284- 98.

1- Department of Genetics and Molecular Biology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- Reproductive Sciences and Sexual Health Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
3- Assistant Professor of Molecular Medicine, Department of Genetics and Molecular Biology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Mohammad Kazemi, Assistant Professor of Molecular Medicine, Department of Genetics and Molecular Biology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: kazemigenetics@gmail.com