

## مقاله مروری

# استفاده از سلول‌های بنیادی به عنوان رویکرد جدید برای درمان سندرم تخمدان پلی کیستیک

فاطمه کوچک زاده<sup>۱</sup>، سمیه ابراهیمی باروق<sup>۲\*</sup>، سید مهدی کلانتر<sup>۳</sup>، جعفر آی<sup>۴</sup>، بهروز افلاطونیان<sup>۵</sup>

<sup>۱</sup> گروه مهندسی بافت، دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران  
<sup>۲</sup> گروه مهندسی بافت، دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران  
<sup>۳</sup> مرکز تحقیقات سقط، پژوهشکده علوم تولید مثل یزد، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران  
<sup>۴</sup> گروه مهندسی بافت، دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران  
<sup>۵</sup> مرکز تحقیقات بیولوژی سلول‌های بنیادی، پژوهشکده علوم تولید مثل یزد، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران

\* (نویسنده مسئول مکاتبات): s\_ebrahimi100@yahoo.com

تاریخ پذیرش: اسفند ۱۴۰۱

تاریخ دریافت: دی ۱۴۰۱

DOI: 10.30495/jdb.2023.1977930.1352

<https://dorl.net/dor/20.1001.1.2008692.1402.15.4.1.5>

## چکیده

سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) یک اختلال شایع در زنان است که معمولاً در سنین باروری در تعدادی از افراد در سراسر جهان رخ می‌دهد. علائم شامل اختلال در فولیکولوژنز، هیپرآندروژنیسم، بی‌نظمی قاعدگی، فولیکول‌های کیستیک کوچک متعدد، ناباروری و عدم تخمک‌گذاری مزمن است. مطالعه مروری حاضر با هدف توصیف کاربرد انواع سلول‌های بنیادی برای درمان سندرم تخمدان پلی کیستیک، ویژگی‌های بیولوژیکی و مکانیسم اثر آنها انجام شد. در این مقاله نتایج حاصل از مطالعه ۵۳ مقاله از سال ۲۰۱۲ تا ۲۰۲۲ که از پایگاه اطلاعاتی نظیر SID، Magiran، PubMed، Google Scholar، Iranmedx Scopus و clinicaltrials به دست آمده بود، جمع‌آوری گردید. تاکنون سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان انسان، بافت چربی انسان، بند ناف انسان و آگروزوم‌های مشتق از سلول‌های بنیادی برای درمان سندرم تخمدان پلی کیستیک در مدل حیوانی و سلول‌های تخمدان انسانی در مطالعات پیش بالینی استفاده شده است. در حال حاضر تنها دو مطالعه بالینی برای درمان سندرم تخمدان پلی کیستیک با استفاده از سلول‌های بنیادی صورت گرفته است. به علت عدم اطمینان از ایمنی این روش به منظور استفاده از سلول‌های بنیادی در نمونه‌های انسانی در حال حاضر مطالعات بیشتری در این زمینه باید طراحی و اجرا شود.

**کلیدواژه‌ها:** سلول‌های بنیادی، سندرم تخمدان پلی کیستیک، درمان، پزشکی بازساختی.

## ۱) مقدمه

سنین باروری در سراسر جهان رخ می‌دهد [۲-۴]. موسسه ملی بهداشت (NIH) تخمین می‌زند در ۲۵ سال گذشته موارد ابتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک سه برابر شده است و از هر ده زن در

سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) یک اختلال شایع غدد درون ریز و متابولیک است [۱] که تقریباً در ۴٪ یا ۱۸٪ از زنان در

نتایج حاصل از مطالعه مقالات نشان داد که تاکنون از سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان انسان، بافت چربی انسان، بند ناف انسان و آگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های بنیادبرای درمان سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در مدل حیوانی استفاده شده است و در حال حاضر تنها دو مطالعه بالینی برای درمان سندرم تخمدان پلی‌کیستیک با استفاده از سلول‌های بنیادی صورت گرفته است که در این مطالعه سلول‌های بنیادی مزانشیمی ژله‌ای وارتون و ترشحات آنها و سلول‌های بنیادی بندناف و آگزوزوم‌های مشتق از آنها برای درمان مقاومت به انسولین در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک استفاده شده است.

#### ۴) سلول‌های بنیادی

سلول‌های بنیادی سلول‌هایی هستند که توانایی خودنوسازی را دارند و می‌توانند انواع سلول‌های اندام‌ها و بافت‌های آسیب دیده را بازسازی کنند. در سال‌های اخیر، پیشرفت قابل توجهی در زمینه تمایز سلول‌های بنیادی پرتوان در شرایط آزمایشگاهی برای درمان بیماری‌هایی که منجر به ناباروری زنان می‌شود، حاصل شده است. برای درمان ناباروری زنان می‌توان از سلول‌های بنیادی برای بازسازی تخمدان و تولید تخمک استفاده کرد. انواع اصلی سلول‌های بنیادی عبارت هستند از سلول‌های بنیادی جنینی (ESCs)، سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs)، سلول‌های بنیادی اسپرماتوگونئال (SSCs) و سلول‌های بنیادی پرتوان القایی (iPSCs) [۷]. در سال‌های اخیر، دو نوع سلول بنیادی زایا، سلول‌های بنیادی زایای زن و سلول‌های بنیادی تخمدان گزارش شده‌اند که باعث بازسازی تخمدان و عملکرد پایدار تخمدان می‌شوند [۸]. وایت و همکاران تایید کردند که سلول‌های زایایی با قابلیت میتوز و بدست آمده از تخمدان انسان می‌توانند برای تشکیل تخمک جداسازی و کشت داده شوند [۹]. علاوه بر این، تزریق سلول‌های بنیادی از مغز استخوان می‌تواند عملکرد طبیعی تخمدان و سطح طبیعی هورمون را بازگرداند و احتمالاً امکان بارداری را فراهم کند. در سال ۲۰۱۷، لی و همکاران دریافتند که پس از پیوند سلول‌های بنیادی مزانشیمی بند ناف انسان (-UC MSCs) به تخمدان موش‌ها، تعداد فولیکول‌ها بهبود یافت، سطح FSH کاهش یافت و سطوح AMH و استرادیول افزایش یافت که منجر به بهبود ذخیره تخمدان شد [۱۰]. پیوند سلول‌های بنیادی

سراسر جهان یک نفر را تحت تاثیر قرار می‌دهد. علائم شامل اختلال در فولیکولوژنز، هیپرآندروژنیسم، بی‌نظمی قاعدگی، فولیکول‌های کیستیک کوچک متعدد، ناباروری و عدم تخمک گذاری مزمن است. علاوه بر ناهنجاری‌های تولید مثلی، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک به شدت با یک سری از اختلالات دیگر از جمله دیس لیپیدمی، مقاومت به انسولین، دیابت نوع ۲، بیماری‌های قلبی عروقی و ... مرتبط است. اگرچه پاتوفیزیولوژی سندرم تخمدان پلی‌کیستیک به طور کامل شناخته نشده است، پاسخ‌های هورمونی غیرطبیعی که توسط سلول‌های گرانولوزای تخمدان در طول پیشرفت رشد فولیکولی صورت می‌گیرد علت اصلی در نظر گرفته می‌شوند [۱]. در حال حاضر، انواع مختلفی از درمان‌ها برای سندرم تخمدان پلی‌کیستیک مانند مدیریت وزن، داروهایی که مقاومت به انسولین را هدف قرار می‌دهند، یا داروهای هورمونی مورد استفاده قرار می‌گیرند. اما این درمان‌های متنوع برای سندرم تخمدان پلی‌کیستیک علاوه بر عوارض جانبی راه حل قطعی نیز نیستند بنابراین نیاز به شناسایی یک درمان ایده‌آل برای سندرم تخمدان پلی‌کیستیک وجود دارد. سلول‌های بنیادی به دلیل ویژگی‌های بنیادی، فعالیت ضد التهابی، ترشح عوامل فعال و تمایز به انواع مختلف سلول‌های سوماتیک، به کانون تحقیقاتی درمان‌های بالینی تبدیل شده‌اند [۵ و ۶]. در این مطالعه، داده‌های اخیراً منتشر شده در مورد درمان سندرم تخمدان پلی‌کیستیک با سلول بنیادی خلاصه شد و مکانیسم‌های درگیر در روند درمان مرتبط با سلول‌های بنیادی بر سندرم تخمدان پلی‌کیستیک مورد بررسی قرار گرفت.

#### ۲) روش بررسی

اطلاعات مربوط به این مطالعه مروری، بهره‌گیری از سلول‌های بنیادی به عنوان رویکردی جدید در درمان سندرم تخمدان پلی‌کیستیک از پایگاه اطلاعاتی نظیر SID، Iranmedx، Google Scholar، PubMed، Magiran و Scopus جستجو شد. حدود ۸۹ مقاله ۲۰۱۲ تا ۲۰۲۲ به دست آمد که از بین آنها ۵۳ مورد بررسی شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها به صورت کیفی انجام شد.

#### ۳) یافته‌ها

#### ۴-۱-۲) اثرات و مکانیسم‌های سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان بر سندرم تخمدان پلی کیستیک

تحقیقات گسترده در دهه گذشته بر مکانیسم‌های محرک اثرات سرکوب‌کننده ایمنی و ضد التهابی سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان متمرکز شده است [۱۶ و ۱۷]. تماس سلول به سلول و عوامل ترشحی پاراکرین احتمالاً واسطه‌های اصلی این اثرات هستند [۱۸ و ۱۹]. این سلول‌های بنیادی مزانشیمی یک توانایی ذاتی برای مهاجرت به سمت بافت‌های آسیب‌دیده دارند [۲۰ و ۲۱]. مطالعات اخیر همچنین اثر درمانی این سلول‌های بنیادی مزانشیمی بر سندرم تخمدان پلی کیستیک را نشان داده است [۲۲]. اخیراً گزارش شده است که ترشحات سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان تولید آندروژن را در یک رده سلولی سرطان قشر آدرنال به نام H295R که مشابه سلول‌های تکا تخمدان هستند [۲۳] تنظیم می‌کند و علائم مربوط به سندرم تخمدان پلی کیستیک را در مدل موش سندرم تخمدان پلی کیستیک ناشی از لئوزول معکوس می‌کند [۲۴]. در یک مطالعه نشان داده شد که IL-10 ترشح شده توسط سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان باعث ایجاد یک مسیر تنظیمی برای درمان سندرم تخمدان پلی کیستیک می‌شود [۲۵]. پروتئین‌های مورفوژنتیک استخوان (BMPs) از جمله فاکتورهای رشد بسیاری هستند که توسط سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان ترشح می‌شوند [۲۶]. این پروتئین‌ها نقش کلیدی در باروری زنان دارند [۲۷] و در تمام مراحل فولیکولوژنز دخیل هستند. BMPها فاکتورهای رشد چند منظوره هستند که به ابرخانواده فاکتور رشد تبدیل کننده  $\beta(TGF\beta)$  تعلق دارند [۲۷]. مطالعات متعددی کاهش سطح BMP را در سندرم تخمدان پلی کیستیک در هر دو مدل حیوانی و انسانی نشان داده است [۲۸]. سلول‌های تکا در تخمدان به سرعت در سندرم تخمدان پلی کیستیک تکثیر می‌شوند [۲۹]، و نشان داده شده است که BMP-2 از تکثیر سلول‌های مختلف در شرایط کشت آزمایشگاهی جلوگیری می‌کند [۳۰] نشان داده است BMP-2، BMP-4، BMP-6 و BMP-7 ترشح آندروژن را در سلول‌های تکا گاو سرکوب می‌کنند [۳۱]. یافته‌ها نشان می‌دهد که BMP-2 یک مولکول کلیدی است که استروئیدوژنز سلول‌های تکا را در سندرم تخمدان پلی کیستیک تنظیم می‌کند و نشان می‌دهد که BMP-2 ممکن است یک مولکول کاندید برای درمان سندرم

مزانشیمی مغز استخوان انسان به موش می‌تواند وزن تخمدان را افزایش دهد، تولید هورمون تخمدان را تقویت کند و رشد فولیکولی را تحریک کند. [۱۱] علاوه بر این، پیوند سلول‌های بنیادی خون قاعدگی (hMensSCs) باعث افزایش وزن تخمدان، سطح استرادیول پلازما و تعداد فولیکول‌ها در موش می‌شوند [۱۲] سلول‌های بنیادی مایع آمنیوتیک می‌توانند به سلول‌های گرانولوزا تمایز پیدا کنند که آترزی فولیکولی را مهار کرده و فولیکول‌های سالم را حفظ می‌کنند [۱۳] به طور خلاصه، سلول‌های بنیادی به عنوان یک امید جدید برای بهبود بیماری‌هایی از قبیل سندرم تخمدان پلی کیستیک و نارسایی تخمدان که منجر به ناباروری زنان می‌شود، می‌باشد که این اثر به دلیل توانایی آنها در افزایش و تحریک بازسازی بافت اسپرم می‌باشد [۷].

#### ۴-۱-۱) سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان و ویژگی‌های سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان BM-hMSCs

سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان سلول‌های بنیادی چند توانی هستند که پتانسیل تکثیر بالا و توانایی تمایز به سلول‌های چربی، کندروسیت‌ها و استئوبلاست‌ها را دارند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان به طور گسترده برای درمان تومورها، ترمیم غضروف و انفارکتوس میوکارد مورد تحقیق قرار گرفته اند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان می‌توانند به انواع سلول‌ها از جمله استئوکلاست‌ها، میوسیت‌ها، ماکروفاژها، آدیپوسیت‌ها و کاردیومیوسیت‌ها تمایز پیدا کنند [۱۴]. سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان مارکرهای سطحی منحصر به فردی از جمله STRO-1، CD29، CD73، CD90، CD105، CD146، Octamer-4 و SSEA4 را بیان می‌کنند. اخیراً، تعداد فزاینده‌ای از شواهد نشان داده‌اند که سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان انواع سیتوکین‌ها را تولید می‌کنند و با مهار تکثیر و عملکرد چندین سلول اصلی ایمنی، مانند سلول‌های کشنده طبیعی، سلول‌های دندریتیک و لنفوسیت‌های T و B ویژگی‌های تعدیل‌کننده ایمنی مهمی را نشان می‌دهند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان بیان سیتوکین‌ها و کموکاین‌های پیش التهابی را کاهش می‌دهند [۱۵].

پلی‌کیستیک دارای تعداد فزاینده‌ای از سلول‌های T فعال و گلبول‌های سفید خون است [۳۵] و نوتروفیل‌های خون محیطی و تکثیر سلول‌های Th17 نیز افزایش می‌یابد [۳۶]. مطالعات گزارش کرده‌اند که سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌توانند در محل آسیب یا التهاب با جایگزینی سلولی موجب ترمیم بافت شود و با ترشح سیتوکین‌ها در تنظیم پاسخ ایمنی شرکت کند [۳۷].

IL-1 $\beta$ ، TNF- $\alpha$  و IFN- $\gamma$  همگی عوامل پیش التهابی هستند که می‌توانند سلول‌های ایمنی از جمله نوتروفیل‌ها و لنفوسیت‌ها را فعال کنند و در التهاب بدن شرکت کنند. IL-10 یک عامل ضد التهابی است که گزارش شده است که از چسبندگی و مهاجرت نوتروفیل‌ها جلوگیری می‌کند [۳۸] و باعث کاهش آسیب اندام به دلیل تهاجم نوتروفیل‌ها و تسکین التهاب بدن می‌شود. پیوند این سلول‌ها می‌تواند بیان فاکتورهای پیش التهابی (IFN- $\gamma$ ، TNF- $\alpha$  و IL-1 $\beta$ ) را مهار کند و بیان فاکتور ضد التهابی (IL-10) را در بافت تخمدان و رحم افزایش دهد. در موش‌های سندرم تخمدان پلی‌کیستیک القا شده با DHEA، نشان داده شد که این سلول‌ها می‌توانند حالت پیش التهابی را به حالت ضد التهابی تغییر دهند، و تغییرات پاتولوژیک و عملکرد بافت تخمدان و رحم در موش‌های سندرم تخمدان پلی‌کیستیک را کاهش دهند [۳۹].

سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بند ناف با مهار سلول‌های Th1، Th17، سلول‌های B تولید کننده فاکتورهای پیش التهابی و القای تمایز Treg در موش‌های سندرم تخمدان پلی‌کیستیک ناشی از DHEA توانست پاسخ التهابی را کاهش دهند. در نتیجه، درمان با سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بند ناف می‌تواند به طور موثر تغییرات پاتولوژیک و عملکرد سندرم تخمدان پلی‌کیستیک را با مهار پاسخ‌های التهابی موضعی (تخمدان‌ها و رحم) و سیستمیک در موش‌های سندرم تخمدان پلی‌کیستیک بهبود بخشد [۴۰].

#### ۳-۴) سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بافت چربی

۱-۳-۴) ویژگی‌های سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بافت چربی (AD-MSCs)

بافت چربی به عنوان منبع فراوان و در دسترس سلول‌های بنیادی مزانشیمی بالغ پیشنهاد می‌شود. سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بافت چربی انسانی (hAD-MSCs) از بافت چربی زیر جلدی

تخمدان پلی‌کیستیک باشد. بیان بیش از حد BMP-2 توسط سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان می‌تواند یک درمان جدید مبتنی بر سلول‌های بنیادی برای درمان بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک ارائه دهد [۳۲].

#### ۲-۴) سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بند ناف

#### ۱-۲-۴) ویژگی‌های سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بند ناف انسانی (hUC-MSCs)

سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بند ناف hUC-MSCs با برداشتن عروق بند ناف (شریان‌ها و وریدها) به دست می‌آیند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بند ناف انسانی ویژگی‌های بیولوژیکی مهمی از قبیل روش جمع‌آوری بدون درد و توانایی خود تجدیدی بی‌نهایت دارند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بند ناف نسبت به سلول‌های بنیادی مزانشیمی دیگر دارای ظرفیت تکثیر، انعطاف‌پذیری، فعالیت تعدیل‌کننده ایمنی و توانایی خود تجدیدی بالاتری دارند. این سلول‌های بنیادی مزانشیمی به دلیل ایمنی و فراوانی بالا، زمان تکثیر کوتاه ترو ایمنی‌زایی کم، کاندیدهای مناسبی برای پیوند آلوژنیک هستند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بند ناف برای نشانگرهای سطحی از جمله CD90، CD73، CD29، CD105 و CD44 مثبت هستند. آنها استرس التهابی و اکسیداتیو و همچنین بیان پروتئین‌ها و microRNAها مرتبط با پیری را کاهش می‌دهند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بند ناف بر تکثیر سلول‌های T اثر مهاری دارند. درصد مهاجرت سلول‌ها در این سلول‌ها در مقایسه با سلول‌های بنیادی مشتق از مغز استخوان به طور قابل توجهی بالاتر است. علاوه بر این، هیچ ارتباطی بین این سلول‌ها و خطر تومورزایی یافت نشده است [۱۴].

#### ۲-۲-۴) اثرات و مکانیسم‌های hUC-MSCs بر سندرم تخمدان پلی‌کیستیک

التهاب مزمن درجه پایین نقش مهمی در پاتوژنز سندرم تخمدان پلی‌کیستیک ایفا می‌کند [۳۳]. زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک دارای پروتئین واکنشی C سرم (CRP) و سطح سیتوکین‌های پیش التهابی از جمله TNF- $\alpha$ ، IL-6 و IL-18 هستند [۳۴]. مایع فولیکولی تخمدان بیماران سندرم تخمدان

هدایت می‌کند [۴۱]. سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بافت چربی کشت شده در پاساژهای نسبتاً اولیه، علاوه بر سیتوکین‌ها و فاکتورهای رشد، فاکتورهای خونساز، رگ‌زایی و ضد آپوپتوز ترشح می‌کنند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بافت چربی باعث بهبود سطح آنتی بادی Ki67 (برای آزمایش تکثیر سلول‌های گرانولوزا) در لایه گرانولوزا و تعداد سلول‌های گرانولوزا می‌شود [۴۲].

#### ۴-۴) آگروزوم‌ها

میکروویزیکول‌های خارج سلولی نانوذرات وزیکولی کوچکی هستند که توسط سلول‌ها ترشح می‌شوند و برای اولین بار تصور می‌شد مکانیسمی برای سلول‌ها برای حذف ضایعات متابولیک و حفظ هموستاز سلولی باشد. مطالعات نشان داده است که آنها بخش مهمی از ارتباطات سلول به سلول هستند [۴۳]. آگروزوم‌ها نقش مهمی در عملکرد پاراکرین سلول‌های بنیادی و بازسازی بافت آسیب دیده دارند. اخیراً آگروزوم‌های خارج سلولی مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیمی پتانسیل‌های خود را به دلیل پایداری بیولوژیکی بالاتر و ایمنی‌زایی پایین‌تر در مقایسه با سلول‌های بنیادی مزانشیمی برای درمان این بیماری‌ها ارائه کرده‌اند. آگروزوم‌ها واسطه‌های عملکردی با انتقال چندین مولکول به سلول‌های گیرنده مانند پروتئین‌ها، microRNA، لیپیدها و سیتوکین‌ها هستند. به نظر می‌رسد که آگروزوم‌ها تأثیر درمانی در بیماری‌های تولید مثلی زنان مانند ترمیم آندومتر آسیب دیده، سرکوب فیروز آندومتر، تنظیم ایمنی و ضد التهاب، و سرکوب آپوپتوز سلول‌های گرانولوزا در تخمدان‌ها دارند. نظریه‌های متعددی در مورد عملکرد آگروزوم‌های خارج سلولی مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیمی از جمله ترویج رگ‌زایی، تنظیم ایمنی و کاهش سطح استرس اکسیداتیو ارائه شده است. به نظر می‌رسد آگروزوم‌های خارج سلولی مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بافت چربی می‌توانند برای درمان بیماری‌های مختلف از جمله ناباروری، ناهنجاری‌های متابولیک و تخمدان پلی‌کیستیک در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک استفاده شوند [۴۴-۴۶]. آگروزوم‌های خارج سلولی مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیمی بافت چربی با هدف قرار دادن Btg2 در بافت کبد از طریق عمل miR-21-5p، هموستاز گلوکز را در

برداشته شده در طی جراحی‌های لیپوساکشن یا ابدومینوپلاستی به دست می‌آید. علاوه بر این، محتوای بالای سلول‌های بنیادی مزانشیمی در بافت چربی نیاز به کشت طولانی مدت در شرایط آزمایشگاهی را از بین می‌برد و خطر ناهنجاری‌های کروموزومی را کاهش می‌دهد. در مقایسه با سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان، سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بافت چربی توانایی تکثیر و خود تجدیدی بالاتری داشتند و ثبات ژنتیکی بالاتری را در کشت طولانی مدت نشان می‌دهند. یک نشانگر منحصر به فرد در سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بافت چربی شناسایی نشده است اما این سلول‌ها مارکرهای CD14، CD34 و CD45 را بیان می‌کنند. این سلول‌ها با ترشح انواع واسطه‌های محلول، از جمله پروستاگلاندین (E2 (PGE2، IFN- $\gamma$ ، ایندول آمین ۲، ۳-دی‌اکسیژناز و مهار مسیر NF-kB، تکثیر سلول‌های T را مهار می‌کنند. آگروزوم‌های مشتق شده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بافت چربی، رگ‌زایی را با فعال کردن مسیر سیگنالینگ پروتئین کیناز A و ترویج بیان VEGF بهبود می‌بخشند [۱۴].

#### ۴-۳-۲) اثرات و مکانیسم‌های سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بافت چربی بر سندرم تخمدان پلی‌کیستیک

در حال حاضر تعداد فزاینده‌ای از مطالعات نیز بر روی سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بافت چربی در بیماری‌های تخمدان در حال انجام است. درمان با سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بافت چربی می‌تواند ترمیم فولیکول‌ها را در گاوهای مبتلا به نارسایی زودرس تخمدان تقویت کند و منجر به افزایش نرخ فعلی و نرخ باروری به طور قابل توجهی در گاوهای درمان شده نسبت به گاوهای درمان نشده شود [۳۹]. مطالعات دیگر همچنین نشان داده‌اند که سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بافت چربی می‌توانند برای درمان نارسایی زودرس تخمدان استفاده شوند. تزریق سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بافت چربی ترشح فاکتورهای رشد را افزایش داده است، رگ‌زایی را القا می‌کند و تعداد فولیکول‌های تخمدان و جسم زرد را در تخمدان بهبود بخشیده است [۴۰]. افزایش غلظت کموکاین در محل‌های ملتهب یا آسیب دیده تخمدان در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک احتمالاً سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بافت چربی را به این مکان

درمانی سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در زنان موجب بهبود علائم بیماری و حتی تخمک‌گذاری و باروری شده است اما با عوارض جانبی متعددی همراه بوده اند. به همین علت در سال‌های اخیر محققان برای درمان سندرم تخمدان پلی‌کیستیک به دنبال روشی با عوارض جانبی کم تر مانند درمان با سلول‌های بنیادی هستند. در حال حاضر تنها مطالعه انجام شده در زمینه درمان سندرم تخمدان پلی‌کیستیک با سلول‌های بنیادی توسط مرکز PT. Prodia Stem Cell Indonesia در سال ۲۰۲۲ صورت گرفته است. هدف از این مطالعه بررسی تأثیر سلول‌های بنیادی مزانشیمی ژله ای و ارتون انسان و ترشحات آنها بر مقاومت به انسولین در ۲۰ زن ۲۰ تا ۴۰ ساله مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک می‌باشد. نتیجه نهایی این مطالعه هنوز مشخص نیست [۵۱-۵۳].

موش‌های مدل سندرم تخمدان پلی‌کیستیک منجر شدند [۴۴-۴۷]. آگزوزوم‌های حاوی miR-323-3p ترشح شده توسط سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بافت چربی می‌توانند تکثیر سلول‌های کومولوس را از طریق هدف قرار دادن PDCD4 در موش‌های مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک افزایش دهند و آپوپتوز سلول‌های کومولوس را مهار کنند و این امر یک رویکرد موثر برای تنظیم پیشرفت سندرم تخمدان پلی‌کیستیک است. [۴۸-۵۰]

### ۵) مطالعات بالینی انجام شده با سلول‌های بنیادی در درمان سندرم تخمدان پلی‌کیستیک

با توجه به این که در زمینه ی درمان سندرم تخمدان پلی‌کیستیک مطالعات کلینیکی متعددی صورت گرفته است و اغلب روش‌های

جدول ۱- مطالعات حیوانی انجام شده با استفاده از سلول‌های بنیادی در درمان PCOS

رفرنس	نتیجه آزمایش	نوع تزریق	دوز سلول تزریق شده	مدل	منبع سلول بنیادی
48	تعداد فولیکول‌های کیستیک را کاهش داد و تعداد فولیکول‌های بالغ و جسم زرد را افزایش داد و چرخه منظم قاعدگی را بازیابی کرد	زیر جلدی	$2 \times 10^6$	موش	سلول‌های بنیادی مشتق از بند ناف انسان
۵	افزایش سطح استرادیول و پروژسترون سرم، کاهش سطوح گنادوتروپین (LH/FSH)، تستوسترون و $TGF-\beta 1$ ، بازسازی چرخه فحلی، افزایش تعداد سلول‌های گرانولوزا، کاهش تعداد فولیکول‌های کیستیک نابالغ، افزایش اندازه و وزن تخمدان	تزریق داخل تخمدان	$1 \times 10^6$	موش صحرایی	سلول‌های بنیادی مشتق از بند ناف انسان
49	کاهش بیان ژن استروئیدوژنر، مهار التهاب، بازیابی باروری بهبود التهاب ناشی از ترشح IL-10	تزریق داخل تخمدان	$0.5 \times 10^5$	موش	سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان
50	بهبود فولیکولوژنر، بهبود سطح سرمی $TNF \alpha$ و آندروژن	داخل دمی	$1 \times 10^6$	موش	سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان موش صحرایی
۴۲	بهبود سطح هورمون GnRH، افزایش ترشح FSH، ترمیم و بازسازی تخمدان	تزریق داخل تخمدان	$1 \times 10^6$	موش صحرایی	سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بافت چربی موش صحرایی
۴۴	کاهش بیان B-cell translocation gene 2 فعالسازی مسیر سیگنالینگ IRS1/AKT افزایش فعالیت کبد	داخل دمی	هر موش صحرایی	موش صحرایی دیابتی شده دارای PCOS	آگزوزوم‌های ترشح شده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از چربی موش صحرایی
۵۲	کاهش بیان ژن‌های CYP11A1 و CYP17A1 که در تولید آندروژن نقش دارند	-	-	سلول‌های نکا انسان	سلول‌های بنیادی مشتق از بند ناف

جدول ۲- مطالعات بالینی انجام شده در فازهای مختلف کلینیکیال ترایال با سلول‌های بنیادی در درمان سندرم پلی‌کیستیک

منبع سلول بنیادی	دوز سلول تزریق شده	نوع تزریق	تعداد بیماران	فاز بالینی	نتیجه آزمایش	رفرنس
سلول های بنیادی مشتق از بند ناف و سکروتوم	$0.3 \times 10^6$ - سلول به ازای یک کیلوگرم با یک بار تزریق - ۰/۵ میلی لیتر سکروتوم روزانه به مدت سی روز	-تزریق داخل صفاقی برای سلول - قطره داخل بینی برای سکروتوم	۴۰ نفر	فاز ۱ و ۲	در حال انجام (شروع سپتامبر ۲۰۲۲)	51
اگزوزوم های مشتق از سلول های بنیادی مشتق از بند ناف	-	-	۶۹ نفر	فاز ۱	افزایش بیان IL-10، کاهش بیان TNF- $\alpha$ ، کاهش بیان IFN- $\gamma$ ، مهار آپوپتوز و مهار تولید پروژسترون	53

## ۶) نتیجه گیری

در حال حاضر فقط مطالعات در حد مطالعات پیش بالینی می باشد و تنها یک مقاله بالینی و مطالعه بر روی سایت Clinicaltrials.gov وجود دارد که هنوز نتایج منتشر نشده است. به علت عدم اطمینان از ایمنی این روش به منظور استفاده از سلول های بنیادی در نمونه های انسانی در حال حاضر مطالعات بیشتری در این زمینه باید طراحی و اجرا شود. در صورت موفقیت آمیز بودن این روش تحول عظیم در درمان ناباروری به وجود می آید.

## سپاسگزاری

از تمام دوستان و اساتیدی که ما را در امر نوشتن و چاپ این مقاله یاری نموده اند تشکر می کنیم و سپاس گزاریم.

## تعارض در منافع

وجود ندارد.

## منابع

- pathogenesis. *Curr Opin Pediatr* 2020;32(5):698-706.
- [4] Khan MJ, Ullah A, Basit S. *Appl Clin Genet. Genetic Basis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Current Perspectives. Appl Clin Genet.* 2019;12:249-260.
- [5] Yuanyuan Li, Jia Guo, Shoulong Deng, Zili Gao, Yixun Liu and Qi Gu, *Appl. Sci. Fibrin Facilitates Mesenchymal Stem Cells to Ameliorate Rats with Polycystic Ovary Syndrome Appli Sci.* 2020; 10(10): 3598.
- [6] Maas K, Mirabal S, Penzias A, Sweetnam PM, Eggan KC, Sakkas D. J. Hippo signaling in the ovary and polycystic ovarian syndrome. *Assist Reprod Genet.* 2018;35(10):1763-1771.
- [7] Diamanti-Kandarakis EDA. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocrinol.* 2012;33:981-1030
- [8] Woods DC, Tilly JL. Autologous germline mitochondrial energy transfer (AUGMENT) in Human assisted reproduction. *Semin. Reprod. Med.* 2015;33(6):410-421.
- [9] White YA., Woods DC, Takai Y, Ishihara O, Seki H, Tilly JL. Oocyte formation by mitotically active germ cells purified from ovaries of reproductive-age women. *Nat. Med.* 2012;18(3):413-421.
- [10] Li J, Mao Q, He J, She H, Zhang Z, Yin C. Human umbilical cord mesenchymal stem cells improve the reserve function of perimenopausal ovary via a paracrine mechanism. *Stem Cell Res. Ther.* 2017;8(1):55.
- [11] Mohamed SA, Shalaby SM, Abdelaziz M. Human mesenchymal stem cells partially
- [1] Vezza T, Rocha M, Víctor VM. *EBioMedicine. PGK1-AR axis: Benefits of a novel actor in PCOS pathology. EBioMedicine.* 2020;62:103110.
- [2] Li X, Feng Y, Lin JF, Billig H, Shao R. J *Biomed Sci. Endometrial progesterone resistance and PCOS. EBioMedicine.* 2014; 21(1):2.
- [3] Rosenfield RL. *Curr Opin Pediatr. Current concepts of polycystic ovary syndrome*

- reverse infertility in chemotherapy-induced ovarian failure. *Reprod Sci*. 2018;25(1):51–63.
- [12] Liu T, Huang Y, Zhang J. Transplantation of human menstrual blood stem cells to treat premature ovarian failure in mouse model. *Stem Cells Dev*. 2014;23(13):1548–1557.
- [13] Xiao GY, Cheng CC, Chiang YS, Cheng WT, Liu IH, Wu SC. Exosomal miR-10a derived from amniotic fluid stem cells preserves ovarian follicles after chemotherapy. *Sci Rep*. 2016;6:23120.
- [14] Yun-Xing F, Jing J, Fang S, Jialing L and Rong H, Fu. Human mesenchymal stem cell treatment of premature ovarian failure: new challenges and opportunities. *Stem Cell Res Ther*. 2021; 3;12(1):161.
- [15] Akiyama K, You YO, Yamaza T, Chen C, Tang L, Jin Y, Chen XD, Gronthos S, Shi S. Characterization of bone marrow derived mesenchymal stem cells in suspension. *Stem Cell Res Ther*. 2012 ; 3(5):40.
- [16] Han Y, Li X, Zhang Y, Han Y, Chang F, Ding J. Mesenchymal Stem Cells for Regenerative Medicine. *Cells* 2019, 8: 886.
- [17] Zhang J, Huang X, Wang H, Liu X, Zhang T, Wang Y, Hu D. The challenges and promises of allogeneic mesenchymal stem cells for use as a cell-based therapy. *Stem Cell Res Ther*. 2015; 6: 234.
- [18] Fan, X-L, Zhang Y, Li X, Fu Q-L. Mechanisms underlying the protective effects of mesenchymal stem cell-based therapy. *Cell Mol Life Sci*. 2020; 77: 2771–2794
- [19] Harrell CR., Fellbaum C, Jovicic N, Djonov V, Arsenijevic N, Volarevic V. Molecular Mechanisms Responsible for Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cell-Derived Secretome. *Cells* 2019; 8: 467.
- [20] Chapel A, Bertho JM, Bensidhoum M, Fouillard L, Young RG, Frick J, Demarquay C, Cuvelier F, Mathieu E, Tromprier F. Mesenchymal stem cells home to injured tissues when co-infused with hematopoietic cells to treat a radiation-induced multi-organ failure syndrome. *J Gene Med*. 2003; 5: 1028–1038.
- [21] Salgado AJ, Reis RL, Sousa NJ, Gimble JM. Adipose tissue derived stem cells secretome: Soluble factors and their roles in regenerative medicine. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2010; 5: 103–110.
- [22] Xie Q, Xiong X, Xiao N, He K, Chen M, Peng J, Su X, Mei H, Dai Y, Wei D. Mesenchymal Stem Cells Alleviate DHEA-Induced Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) by Inhibiting Inflammation in Mice. *Stem Cells Int*. 2019; 9782373.
- [23] Marti N, Bouchoucha N, Sauter KS, Flück CE. Resveratrol inhibits androgen production of human adrenocortical H295R cells by lowering CYP17 and CYP21 expression and activities. *PLoS ONE* 2017; 1: e0174224.
- [24] Chugh RM, Park HS, Andaloussi A, Elsharoud A, Esfandiyari S, Ulin M, Bakir L, Aboalsoud A, Ali M, Ashour D. Mesenchymal stem cell therapy ameliorates metabolic dysfunction and restores fertility in a PCOS mouse model through interleukin-10. *Stem Cell Res Ther*. 2021; 12: 388. .
- [25] Dilogo I.H, Fiolin J, Aprianto P. Osteogenic Potency of Secretome Bone Marrow Derived Mesenchymal Stem Cells: *Adv Sci Lett*. 2018; 24:6206–6208.
- [26] Yoshino O, Shi J, Osuga Y, Harada M, Nishii O, Yano T, Taketani Y. The function of bone morphogenetic proteins in the human ovary. *Reprod Med Biol*. 2011; 10:1–7.
- [27] Otsuka F, Inagaki K. Unique bioactivities of bone morphogenetic proteins in regulation of reproductive endocrine functions. *Reprod Med Biol*. 2011; 10: 131–142.
- [28] Houten V, Laven E.L, Louwers JS, McLuskey YV, Themmen A, Visser AP. Bone morphogenetic proteins and the polycystic ovary syndrome. *J Ovarian.Res*. 2013; 6: 32.
- [29] Bremer, AA. Polycystic Ovary Syndrome in the Pediatric Population. *Metab Syndr Relat Disord*. 2010; 8: 375–394.
- [30] Zhang J, Ge Y, Sun L, Cao J, Wu Q, Guo L, Wang Z. Effect of bone morphogenetic protein-2 on proliferation and apoptosis of gastric cancer cells. *Int J Med Sci*. 2012; 9: 184–192.
- [31] Glister C, Satchell L, Bathgate RAD, Wade JD, Dai Y, Ivell R., Anand-Ivell R, Rodgers



- RJ, Knight PG. Functional link between bone morphogenetic proteins and insulin-like peptide 3 signaling in modulating ovarian androgen production. *Proc Natl Acad Sci.* 2013; 110: E1426–E1435.
- [32] Chugh RM, Park H, Esfandyari S, Amro Elsharoud, Mara Ulin and Ayman Al-Hendy, *Int. Mesenchymal Stem Cell-Conditioned Media Regulate Steroidogenesis and Inhibit Androgen Secretion in a PCOS Cell Model via BMP-2*, *J. Mol. Sci.* 2021.
- [33] F. González, “Inflammation in polycystic ovary syndrome: underpinning of insulin resistance and ovarian dysfunction”, *Steroids*, vol. 77, no. 4, pp. 300–305, 2012.
- [34] Y. Yang, J. Qiao, R. Li, and M. Z. Li, “Is interleukin-18 associated with polycystic ovary syndrome?”, *Reproductive Biology and Endocrinology*, vol. 9, no. 1, p. 7, 2011.
- [35] A. Gallinelli, I. Ciaccio, L. Giannella, M. Salvatori, T. Marsella, and A. Volpe, “Correlations between concentrations of interleukin-12 and interleukin-13 and lymphocyte subsets in the follicular fluid of women with and without polycystic ovary syndrome,” *Fertility and Sterility*, vol. 79, no. 6, pp. 1365–1372, 2003.
- [36] A. C. Herlihy, R. E. Kelly, J. L. Hogan, N. O'Connor, N. Farah, and M. J. Turner, “Polycystic ovary syndrome and the peripheral blood white cell count,” *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, vol. 31, no. 3, pp. 2011.
- [37] H. Lu, F. Wang, H. Mei, S. Wang, and L. Cheng, “Human adipose mesenchymal stem cells show more efficient angiogenesis promotion on endothelial colony-forming cells than umbilical cord and endometrium,” *Stem Cells International*, vol. 2018, Article ID 7537589, 15 pages, 2018.
- [38] M. Ajuebor, A. Das, L. Virág, R. J. Flower, C. Szabó, and M. Perretti, “Role of resident peritoneal macrophages and mast cells in chemokine production and neutrophil migration in acute inflammation: evidence for an inhibitory loop involving endogenous IL-10,” *The Journal of Immunology*, vol. 162, no. 3, pp. 1685–1691, 1999.
- [39] Dash B C, Xu Z, Lin L, Koo A, Ndon S, Berthiaume F, Dardik A and Hsia H. (2018) Stem Cells and Engineered Scaffolds for Regenerative Wound Healing *Bioengineering*, 5 (23): 1-12.
- [40] Li H, Xu Y, Fu Q and Li C. Effects of multiple agents on epithelial differentiation of rabbit adipose-derived stem cells in 3D culture. *Tissue Engin.* 2012;18(17): 1760–70.
- [41] DiMarino A M, Caplan A I, and Bonfield T L. Mesenchymal Stem Cells in Tissue Repair *Front Immunol.* 2013; 4: 201.
- [42] Tadros J, Dina H, Marwa M S, Hefney AH. Effect of Adipose-derived stem cells versus clomiphene on treatment of experimental polycystic ovary in rats: Histological and Immunohistochemistry study. *Histol.* 2018 ; 41 (4) : 373-385
- [43] 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.
- [44] Cao M, Zhao Y, Chen T, Zhao Z, Zhang B, Yuan C, Wang X, Chen L, Wang N, Li C, Zhou X. Adipose mesenchymal stem cell-derived exosomal microRNAs ameliorate polycystic ovary syndrome by protecting against metabolic disturbances. *Biomaterials.* 2022. 288:121739
- [45] Zhao Y, Tao M, Wei M, Du, Hongping 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 Nanomed Biotechnol.* 2019; 47(1):3804-3813/
- [46] Zhang M, Jin K, Gao L, Zhang Z, Li F, Zhou F, Zhang L. Methods and technologies for exosome isolation and characterization. *Small Methods.* 2018; 2(9): 1800021
- [47] Cuiffò BG, Karnoub AE. Mesenchymal stem cells in tumor development emerging roles and concepts. *Cell Adh Migr.* 2012; 6(3): 220–230.
- [48] Qi X, Xiong X, Xiao N, He K, Chen M, Peng J, Xian S, Mei H, Dai Y, Wei D, Lin G, Cheng L. Mesenchymal Stem Cells Alleviate DHEA-Induced Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) by Inhibiting Inflammation in Mice. *Stem cell int.* 2019; 9782373.

- [49] 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; 23:12:665645.
- [50] Budi S, Agus S, Salmon Charles S, Widjiati, *Majalah Obstetri & Ginekologi*, Therapeutic effectiveness of rat bone marrow stem cells in Poly Cystic Ovary Syndrome Mice Model on folliculogenesis, TGF- $\beta$ , GDF-9 expression, and estrogen, TNF-a and androgen Levels. *Majalah Obstetri & Ginekologi*. 2016; 24(3):90-93
- [51] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05279768>
- [52] Chugh R, Ashour D, Garcia G, Takala H, Ismail N, McAllister J, Al-Hendy A, El Andaloussi A. [Towards cell therapy of polycystic ovary syndrome \(PCOS\): human mesenchymal stem cells secretome inhibits androgen production by pcos theca cells](#). *Cytotherapy*. 2019; 21(5):s81
- [53] Zhao Y, Pan S, Wu X. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes inhibit ovarian granulosa cells inflammatory response through inhibition of NF- $\kappa$ B signaling in polycystic ovary syndrome. *J Reproduct Immunol*. 2011; 152:103638.