Review Article

A Review on the Activity of Hormones and Growth Factors after Ovarian Tissue Transplantation

Rouhollah Fathi[1, 2], Mojtaba Rezazadeh Valojerdi[3, 4*], Mojdeh Salehnia[4], Mostafa Najar-Asl[5], Mehdi Totonchi[6], Reza Salman Yazdi[7], Bita Ebrahimi[2]

1- Ph.D., Department of Anatomy, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
2- Assistant Professor, Department of Embryology at Reproductive Biomedicine Center, Royan Institute for Reproductive Biomedicine, ACECR, Tehran, Iran
3- Professor, Department of Embryology at Reproductive Biomedicine Center, Royan Institute for Reproductive Biomedicine, ACECR, Tehran, Iran
4- Professor, Department of Anatomy, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
5- M.Sc. Student, Department of Stem Cells and Developmental Biology at Cell Science Research Center, Royan Institute for Stem Cell Biology and Technology, ACECR, Tehran, Iran
6- Assistant Professor, Department of Genetics at Reproductive Biomedicine Research Center, Royan Institute for Reproductive Biomedicine, ACECR, Tehran, Iran
7- Ph.D., Department of Endocrinology and Female Infertility at Reproductive Biomedicine Research Center, Royan Institute for Reproductive Biomedicine, ACECR, Tehran, Iran

**Corresponding Address: P.O.Code: 1665659911, Department of Embryology at Reproductive Biomedicine Center, Royan Institute for Reproductive Biomedicine, ACECR, Tehran, Iran*
Email: mr_valojerdi@royaninstitute.org

**Corresponding Address: P.O.Code: 1411713116, Department of Anatomy, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran*
Email: mr_valojerdi@modares.ac.ir

Received: 13/Jan/2014, Accepted: 17/Jun/2014

Abstract

The majority of cancer treatments are invasive. Gonadal injuries cause reductions in fertility which results in lack of hope for conception in cancer patients and frustration for their partners. Fortunately, current advancements in cryopreservation and transplantation sciences regarding fertility preservation lead to cryostorage of gonads and preservation prior to the onset of chemo- and radiotherapy treatments.

Accordingly in women, the main goal of ovarian cryopreservation is establishment of fertility and hormonal cycle restoration after auto-transplantation. Although the history of ovarian transplantation dates back to the 19th century, there are reports of live human births following ovarian tissue cryopreservation and transplantation since the past 100 years. Despite this success and additional research in the field of ovarian cryopreservation and transplantation, numerous questions remain unanswered. Among these questions, growth factors and hormonal changes because of their effects on follicular function appear to be more important during ovarian tissue transplantation. This review attempts to address hormones and growth factor functions with the specifics of ovarian cryopreservation and auto-transplantation.

Keywords: Ovarian transplantation, Gonadotropins, Steroids, Hormonal changes, Follicular maturation factors

Modares Journal of Medical Sciences: *Pathobiology*, Vol 17, No 2, Summer 2014, Pages: 1-12

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2024-11-27]

مقاله مروری

مروری بر فعالیت هورمون‌ها و عوامل رشد پس از پیوند بافت تخمدان

روح الله فتحی[۱،۲]، مجتبی رضازاده ولوجردی [۳،۴*]، مژده صالح نیا[۴]، مصطفی نجار اصل[۵]، مهدی توتونچی[۶]، رضا سلمان یزدی[۷]، بی تا ابراهیمی[۲]

۱- دکتری تخصصی، گروه آناتومی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

۲- استادیار، گروه جنین‌شناسی، مرکز تحقیقات پزشکی تولید مثل، پژوهشکده زیست‌شناسی و علوم پزشکی تولید مثل جهاد دانشگاهی، پژوهشگاه رویان، تهران، ایران

۳- استاد، گروه جنین‌شناسی، مرکز تحقیقات پزشکی تولید مثل، پژوهشکده زیست‌شناسی و علوم پزشکی تولید مثل جهاد دانشگاهی، پژوهشگاه رویان، تهران، ایران

۴- استاد، گروه آناتومی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

۵- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه سلول‌های بنیادی و زیست‌شناسی تکوینی، مرکز تحقیقات علوم سلولی، پژوهشکده زیست‌شناسی و فناوری سلول‌های بنیادی جهاد دانشگاهی، پژوهشگاه رویان، تهران، ایران

۶- استادیار، گروه ژنتیک، مرکز تحقیقات پزشکی تولید مثل، پژوهشکده زیست‌شناسی و علوم پزشکی تولید مثل جهاد دانشگاهی، پژوهشگاه رویان، تهران، ایران

۷- دکتری تخصصی، گروه اندوکرینولوژی و ناباروری زنان، مرکز تحقیقات پزشکی تولید مثل، پژوهشکده زیست‌شناسی و علوم پزشکی تولید مثل جهاد دانشگاهی، پژوهشگاه رویان، تهران، ایران

*آدرس نویسنده مسئول: ایران، تهران، کدپستی: ۱۶۶۵۶۵۹۹۱۱، پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست‌شناسی و علوم پزشکی تولید مثل جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات پزشکی تولید مثل، گروه جنین‌شناسی
Email: mr_valojerdi@royaninstitute.org

*آدرس نویسنده مسئول: ایران، تهران، کدپستی: ۱۴۱۱۷۱۳۱۱۶، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم پزشکی، گروه آناتومی
Email: mr_valojerdi@modares.ac.ir

دریافت مقاله: ۹۲/۱۰/۲۳ پذیرش مقاله: ۹۳/۰۳/۲۷

چکیده

روش‌های درمان سرطان اکثراً تهاجمی بوده و با آسیب رساندن به گنادها، توانایی باروری شخص را کاهش و امید به فرزند داشتن را در افراد سرطانی به یأس مبدل می‌سازد. با وجود این با پیشرفت علم پیوند و انجماد، حفظ توانایی باروری در زنان مبتلا به سرطان میسر شده است. هدف اصلی از انجماد تخمدان برگرداندن باروری و چرخهٔ هورمونی پس از پیوند به خودی است. اگر چه تاریخچهٔ پیوند بافت تخمدان به قرن نوزدهم بر می‌گردد، اما بیش از صد سال زمان برده است تا محققین بتوانند تولد نوزاد زندهٔ انسانی را به دنبال انجماد و پیوند بافت تخمدان در بیمار سرطانی گزارش کنند. با وجود این موفقیت و مطالعات دیگر، هنوز سئوالات بسیاری در زمینهٔ انجماد و پیوند بافت تخمدان باقی مانده است که پاسخ‌گویی آن‌ها نیاز به برنامه‌ریزی‌های دقیق و جامع دارد. از میان این سئوالات، تغییرات عوامل رشد و هورمونی به دلیل اثراتشان بر عملکرد فولیکول‌ها در طول پیوند بافت تخمدان از اهمیت بیشتری برخوردار است؛ بنابراین در این مطالعهٔ مروری، سعی شده است که نحوهٔ فعالیت هورمون‌های جنسی و عوامل رشد تخمدان پس از پیوند بافت منجمد، مورد بحث قرار گیرد.

کلیدواژگان: پیوند تخمدان، تغییرات هورمونی، عوامل رشد فولیکول

مجله علوم پزشکی مدرس: آسیب شناسی زیستی، دوره ۱۷، شماره ۲، تابستان ۱۳۹۳، صفحات: ۱-۱۲

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2024-11-27]

مقدمه

پیوند به خودی (Autograft) بافت تخمدان انسان که از درجه اهمیت بسیار بالایی برخوردار است، اولین بار در سال ۱۹۹۸ توسط اوبارد (Aubard) و همکارانش انجام شد [۱]. تلاش محققین در نهایت در سال ۲۰۰٤ به‌دست دونز (Donnez) و همکارانش به بار نشست و پیوند بافت تخمدان منجمد- ذوب شده انسان در بیمار سرطانی منجر به تولد نوزاد زنده شد [۲]. پس از آن تلاش‌های دیگری نیز در راستای پیوند به خودی بافت تخمدان منجمد- ذوب شده انسان صورت گرفته [۳] که تعداد انگشت شماری تولد نوزاد زنده را به دنبال داشته است. این روند رو به رشد هر چند که از سرعت بالایی برخوردار نیست اما می‌تواند نوید خوبی برای محققینی باشد که تلاش می‌کنند تا در تسکین گوشه‌ای از آلام بشر سهیم باشند.

تغییرات گنادوتروپین‌ها و استرویدها در پیوند تخمدان

در صورتی که به دنبال برنامهٔ درمان ناباروری و پس از پیوند تخمدان، جمع‌آوری تخمک و تولید جنین به روش‌های آزمایشگاهی مورد نظر باشد، افزایش تعداد تخمک‌های بالغ از اهمیت بیشتری برخوردار خواهد بود. بنابراین تعداد تخمک‌های بالغ در تخمدان پیوند زده شده، تنها به طول مدت فعالیت بافت بستگی ندارد بلکه به استفاده از برخی عوامل کمک کننده به بافت پیوندی از جمله ایجاد بستر پر خون در ناحیه پیوند [٤] یا استفاده از گنادوتروپین‌ها (Gonadotropins) نیز مرتبط می‌شود. تزریق گنادوتروپین در موشی که تخمدان‌هایش در زیر کپسول کلیه پیوند زده شده بود، نتوانست به افزایش تخمک‌های بالغ کمک شایانی نماید [۵]. همچنین اثربخشی گنادوتروپین‌ها در پیوند تخمدان زیر پوستی، هنوز به خوبی اثبات نشده است. اما در پیوند تخمدان‌های انسانی تحریک به وسیلهٔ گنادوتروپین‌ها، روشی متداول برای حمایت از بافت پیوندی محسوب می‌شود [٦]. در مطالعهٔ یانگ (Yang) و همکارانش در سال ۲۰۰٦ [۷]، در انتهای هفتهٔ سوم پیوند، ۵ واحد بین‌المللی (IU) از PMSG (Pregnant Mare Serum Gonadotropin) و به همان میزان نیز HCG (Human Chorionic Gonadotropin) با فاصلهٔ ٤۸ ساعت تزریق شد. در مطالعهٔ فوق تخمدان موش به دو صورت ارتوتوپیک (Orthotopic: پیوند بافت در جایگاه اولیهٔ خود در بدن) و هتروتوپیک (Heterotopic: پیوند بافت در جایی غیر از جایگاه اولیهٔ خود در بدن) پیوند زده شد و اثر تزریق گنادوتروپین بر هر دو بافت تخمدان پیوند زده شده ارزیابی شد. در نهایت گزارش شد که استفاده از گنادوتروپین‌ها منجر به القای تقسیم میوز در بافت پیوندی شده اما در تعداد تخمک‌های بالغ گرفته شده از بافت، افزایش معنی‌داری را ایجاد نکرد.

اگر چه آثار متفاوتی از پیوند تخمدان به حیواناتی که تخمدان‌های آن‌ها پیش از پیوند از بدن خارج شده است، در مطالعات مختلف وجود دارد، اما دیسن (Dissen) و همکارانش [۸] نشان دادند که به دلیل حذف عوامل مهار کننده از تخمدان‌ها، سطح گنادوتروپین‌ها به‌خصوص FSH افزایش می‌یابد. این امر منجر به تکثیر و رشد سلول‌های گرانولوزا (Granulosa Cells) شده و حتی میزان رگ‌زایی در بافت را افزایش می‌دهد [۹].

شاید آثار مختلف FSH و LH در بافت پیوندی گونه‌های جانوری ناشی از نحوهٔ اثر آن‌ها در شرایط طبیعی باشد. به عبارت دیگر؛ اگر چه FSH اولین تنظیم کننده رشد فولیکول است، اما عوامل رشد که توسط خود سلول‌های فولیکولی ترشح و تولید می‌شود، می‌تواند به شیوه پاراکرین و اتوکرین بر عملکرد FSH، چه در شدت بخشیدن و چه در تقلیل عملکرد آن، اثر بگذارد. بنابراین عوامل رشد (Growth Hormone) تخمدان در تغییر نتایج پیوند بسیار مؤثر است [۷]. از طرفی ثابت شده است که مرحلهٔ اثرگذاری هر عامل رشد در گونه‌های مختلف، متفاوت است. این مسئله شاید کلید حل این

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2024-11-27]

معما باشد که چرا استفاده از گنادوتروپین‌ها در یک گونه جواب مثبت می‌دهد اما در گونه‌ای دیگر چندان اثر بخش نیست [۷].

هفتاد سال است که مشخص شده گنادوتروپین‌ها به‌خصوص FSH برای رشد فولیکول و انتخاب شایسته‌ترین آن‌ها نقش ضروری دارد. افزایش میزان FSH خون در انتهای مرحله لوتئال و ابتدای مرحله فولیکولار، اساس نقش FSH در انتخاب فولیکول برجسته (Dominant Follicle) در جنس ماده است. این مسئله زمانی کشف شد که بدون حضور FSH هیچ فولیکول برجسته‌ای رشد نکرد و تخمک‌گذاری نیز صورت نگرفت [۱۰]. با توجه به این‌که سطح آستانه FSH خون موجب ترشح استروژن (Esteradiol 17ß) شده و این امر خود باعث کاهش سطح FSH پلاسما و تجمع آن در گروه‌های فولیکولی در حال رشد می‌شود تا میزان FSH خون به زیر سطح آستانه بیاید، ثابت شده است که این مهم یعنی "باز پس‌گیری FSH" توسط فولیکول‌ها با مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده (Apoptosis) وسیع در سلول‌های گرانولوزا و در نهایت آترزی شدن فولیکول (Atretic Follicle) رابطه مستقیم دارد. تیمار تخمدان‌ها با HMG (Human Menopausal Gonadotropin) منجر به تکثیر سلولی در گروه‌های فولیکولی به‌خصوص در ابتدای مرحله فولیکولار می‌شود [۱۱]. از طرفی تیمار با HMG نیز تعداد فولیکول‌های برجسته را از طریق نجات بخشیدن فولیکول‌ها از آترزی افزایش می‌دهد. مکانیسم اثر LH نیز به همین صورت بوده و این مسئله باعث می‌شود که در تخمدان انسان همیشه فولیکول‌های گراآف (Graafian Follicles) کوچک وجود داشته باشند، اگر چه تعداد واقعی آن‌ها مشخص نیست. گوگئون (Gougeon) [۱۲] گزارش کرد که تخمدان یک زن جوان حاوی گروهی از فولیکول‌های گراآف به تعداد ٤ تا ٥ عدد است که اندازه این مجموعه بسته به سن و ذخیره تخمدان متفاوت است. این مسئله که سلول‌های گرانولوزا تنها سلول‌هایی هستند که گیرنده FSH را روی سطح خود بیان می‌کنند برای فهم عملکرد FSH در تخمدان ضروری است. ظهور گیرنده FSH روی سطح سلول‌های گرانولوزا به‌منظور تمایز سلولی، بلوغ فولیکول برجسته و عملکرد ترشحی آن، تولید مایع فولیکولی (FF)، تولید استروژن و بیان گیرنده‌های LH امری حیاتی است [۱۱]. با توجه به عملکرد LH می‌توان گفت تا زمانی که فولیکول به مرحله پیش از تخمک‌گذاری نرسیده، گیرنده‌های LH روی سلول‌های گرانولوزا بیان نمی‌شود [۱۰].

استفاده از گنادوتروپین‌ها برای حمایت از بافت پیوندی و نیز کشت تخمدان یا فولیکول کمک شایانی به تداوم رشد آن‌ها می‌نماید [۷، ۱۳]. اثر FSH در کشت بافت تخمدان و فولیکول‌های جداسازی شدهٔ آن به اثبات رسیده و امروزه به ندرت محلول کشت بافت تخمدان یا فولیکول را می‌توان یافت که فاقد FSH باشد، اگرچه استفاده از LH به‌صورت متداول صورت نمی‌گیرد [١٤]. از FSH به سه شکل استفاده می‌شود: ۱- rFSH (Recombinant FSH) یا FSH نوترکیب ۲- FSH فرآوری شده از ادرار (Urinary Purified FSH: uFSH) و ۳- گنادوتروپین منوپوز انسانی (HMG). نشان داده شده است که HMG در افزایش قطر فولیکول‌ها و نیز میزان ترشح استرویدها موفق‌تر بوده است [۱۵]. استفاده از تزریق گنادوتروپین‌ها در خانم‌هایی که دچار نقص تخمدان زودرس یا فیزیولوژیک شده‌اند نیز صورت می‌گیرد که البته بدون عوارض جانبی نخواهد بود [١٦].

تحریک تخمدان پیوندی با استفاده از گنادوتروپین‌ها ۱۵ روز پس از پیوند، منجر به افزایش رشد فولیکول‌های انسانی و تخمک‌گذاری آن‌ها و نیز افزایش سطح هورمون‌های استروژن و به دنبال آن پروژسترون خون شد و رشد جسم زرد ناشی از تخمک‌گذاری فولیکول نیز با سونوگرافی به اثبات رسید [۱۷]. همچنین اندومتر رحم، تغییرات ناشی از مرحلهٔ فولیکولی و فعالیت جسم زرد چرخهٔ جنسی را نشان داد و بیمار ۲ هفته پس از تخمک‌گذاری، دچار خون‌ریزی ناشی از اتمام دورهٔ جنسی شد. در مطالعه‌ای که نتایج آن توسط دونز و همکارانش

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2024-11-27]

به چاپ رسیده است، تغییرات هورمونی، چرخهٔ جنسی و نتیجهٔ پیوند تخمدان به تفکیک در ۱۳ بیمار گزارش شده است [۱۸]. این تحقیق نشان می‌دهد که علاوه بر استفاده از گنادوتروپین‌ها و کنترل مرحله‌ای ترشح استرویید‌ها، سن بیمار عامل مهمی در حصول نتیجه مطلوب از پیوند تخمدان به شمار می‌رود، به‌طوری که طبق گزارش "جمعیت سرطان‌شناسی بالینی آمریکا" (American Society of Clinical Oncology) پیوند بافت تخمدان در بیماران بالاتر از ٤٠ سال، به دلیل اثر گذر سن بر کاهش تعداد فولیکول‌ها، چندان مطمئن به‌نظر نمی‌رسد [۱۹].

در مطالعه دیگری که مجدداً توسط دونز و همکارانش صورت گرفت، گزارش شده است که بازگشت فعالیت تخمدان پیوند زده شدهٔ انجمادی، در اکثر بیماران با افزایش سطح هورمون استروژن و کاهش میزان گنادوتروپین‌ها، ۳/۵ تا ٦/۵ ماه پس از پیوند مشاهده می‌شود [۱۸]. در مطالعهٔ آن‌ها قطعات تخمدان در اکثر موارد در حفرهٔ لگن و در یک بن بست صفاقی یا درون مدولای تخمدان پیوند زده شد. در تمام موارد، انجماد آهسته منجر به فعالیت مجدد تخمدان پیوندی شد و قطعات نیز به دو صورت اندازه بزرگ (۸ تا ۱۰ در ۵ میلی‌متر) یا قطعات کوچک (۲ در ۲ میلی‌متر) در جایگاه پیوند قرار گرفت. در مطالعهٔ دونز بیشتر از ۵۰ درصد بیماران به‌صورت طبیعی باردار شده و تعداد کمی نیز برای لقاح به روش‌های آزمایشگاهی نیاز پیدا کردند.

از جملهٔ عوامل مهم در ادامهٔ فعالیت یک تخمدان پیوند زده شده، هورمون‌های استرویید‌ی به‌خصوص استرادیول (Estradiol) (E2) است. استرادیول تنها یک عامل تنظیم کننده در محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- تخمدان نیست، بلکه نقش بسیار مهمی در زنده ماندن سلول‌های گرانولوزا دارد. سلول‌های گرانولوزا منبع اصلی استرادیول بوده و زمانی که گیرنده‌های استروژن (ERα و ERß) را روی سطح خود بیان می‌کنند، هدف اصلی این هورمون در پستاندارانی چون موش، موش صحرایی، گوسفند، خوک، گاو و انسان [۲۰-۲۲] خواهند بود. همچنین استرادیول در سلول‌های گرانولوزا نقش های متعددی نظیر پیشبرد فولیکولوژنز (Folliculogenesis)، افزایش بیان گیرنده‌های گنادوتروپین‌ها و مهار مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده بازی می‌کند [۲۰]. ماتسودا (Matsuda) و همکارانش نشان دادند که در موش‌های Cyp19 که از لحاظ آنزیم آروماتاز (Aromatase Enzyme)، سرکوب شده‌اند، توانایی ترشح استرادیول وجود ندارد و در تخمدان این موش‌ها نیز آنترال فولیکول‌های (Antral Follicles) غیر طبیعی با تعداد سلول گرانولوزای متفاوت، قابل مشاهده است [۲۳]. همچنین در تخمدان این موش‌های عقیم، فولیکول آنترال مناسبی به دلیل حذف بیان گیرنده‌های استرادیول دیده نشد. بنابراین در پیوند بافت تخمدان نیز ترشح استرادیول برای پیشبرد روند فولیکولوژنز بسیار مهم است و هدف اصلی آن سلول‌های گرانولوزا است. به هر حال باید اذعان نمود که انطباق عملکرد بافت پیوندی با ترشح استرادیول به دلیل تعداد متفاوت سلول‌های گرانولوزا در فولیکول‌های آنترال تخمدان‌های پیوندی بسیار سخت است و در افراد مختلف نیز سطح آن متفاوت خواهد بود [٢٤].

در مطالعهٔ دنگ (Deng) و همکارانش در سال ۲۰۰۹ روی موش صحرایی، فعالیت تخمدان پیوندی منجمد- ذوب شده به‌مدت طولانی (۱۸ ماه) بررسی شد. در مطالعهٔ فوق تخمدان‌های غیر منجمد و منجمد شدهٔ موش صحرایی زیر کپسول کلیه پیوند زده شدند. ۵، ۸ و ۱۰ ماه پس از پیوند، تخمدان‌ها از بدن خارج شد و حیوانات از نظر سلول‌شناسی واژن، ترشح هورمون‌های استروژن و پروژسترون و نیز ساختار تخمدان و مجاری تناسلی بررسی شدند. پس از شمارش فولیکول‌های زنده و مرده مشخص شد که با وجود کاهش در تعداد فولیکول‌های بدوی در گروه انجمادی پیوندی نسبت به گروه کنترل، میزان موفقیت پیوند و نیز سطح ترشح استرویید‌ها در هر سه زمان باز کردن پیوند با یکدیگر و گروه کنترل برابر بوده است [۲۵]. این نتایج نشان می‌دهد که تخمدان پیوندی ممکن است توانایی فعالیت طولانی مدت حتی در جوندگان را

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2024-11-27]

داشته باشد.

اگر چه منبع اولیهٔ ترشح استروژن تخمدان است، اما در انسان تومور سینه‌ای نیز می‌تواند با شدت بالایی این هورمون را ترشح کند. تومور سینه حاوی آنزیم‌های لازم مانند HSD (Hydroxysteroid Dehydrogenase) برای تبدیل استرون سولفات به استرادیول بوده و مطالعات انجام شده نشان داده است که این مسیر می‌تواند حتی بسیار پر رنگ‌تر از سایر مسیرهای زیستی عمل نماید (جمعیت منوپوز آمریکای شمالی (North American Menopause Society: NAMS). استروژن به‌عنوان مهم‌ترین هورمون در حفظ سلامتی و رشد اندام تناسلی، آبکی شدن غدد سرویکس (Cervical Glands) و ارتجاعی شدن واژن به شمار رفته و به خوبی در خون گردش می‌نماید. استروژن در طول منوپوز به‌طور طبیعی کاهش می‌یابد، اما به تدریج به حالت معمولی باز می‌گردد. گاهی ترشح استروژن در طول دوره پیش از منوپوز (Perimenopause) بیشتر از گذشته خواهد بود اما به‌طور معمول در این دوره به حداقل کاهش می‌یابد. کاهش تولید استروژن با شروع دوره پیش از منوپوز آغاز می‌شود و بر رفتارهای جنسی اثر مستقیم دارد مانند خشک شدن واژن و به‌صورت غیر مستقیم نیز بر حالاتی چون تعریق شبانه، ایجاد چهره گُر گرفته (Hot Flashes) یا تمایل به همسر اثر غیر مستقیم دارد.

دو هورمون پروژسترون و تستوسترون هم در طول منوپوز کاهش می‌یابند. کاهش در میزان تولید پروژسترون بر چرخهٔ جنسی تأثیر بیشتری دارد تا بر رفتارهای جنسی. کاهش در میزان تولید تستوسترون وابسته به افزایش سن است نه منوپوز، بنابراین این کاهش ممکن است قبل از منوپوز آغاز شود ولی کمتر از استروژن خواهد بود. بیشترین حد ترشح این هورمون در سن ۲۰ سالگی است و به تدریج کاهش می‌یابد. تستوسترون حتی زمانی که تولید استروژن متوقف شده باشد، تولید می‌شود و ترشح آن توسط غده فوق کلیه (Adrenal Gland) حتی پس از منوپوز هم ادامه دارد، اگر چه میزان آن کاهش می‌یابد. بنابراین در ارزیابی هورمون تستوسترون باید به منبع دیگر و بسیار مهم آن یعنی غدهٔ فوق کلیه نیز توجه داشت [۲۶]. اما همان‌طور که اشاره شد، یکی از مهم‌ترین موارد استفاده از تزریق گنادوتروپین در حمایت از بافت تخمدان پیوندی است [۷، ۱۳]. تقریباً در تمامی پیوندهای تخمدان انسانی تزریق FSH یا ترکیبات اشاره شدهٔ آن مورد استفاده قرار می‌گیرد. بازگشت فعالیت هورمونی تقریباً در مادران تمامی ۱۳ نوزاد متولد شدهٔ در نتیجهٔ فرآیند انجماد و پیوند بافت تخمدان دیده شده است. شروع فعالیت مجدد تخمدان ۳/۵ تا ٦/۵ ماه پس از پیوند با یک افزایش در میزان E2 و نیز کاهش در سطح FSH بوده است [۱۸]. اگر چه به‌طور عمده در زمان بازگشت چرخهٔ تخمدانی، افزایش در میزان E2 رخ می‌دهد و در انسان [۲۷] و گوسفند [۲۸] نیز گزارش شده، اما گاهاً نتایج متفاوتی نیز ارایه شده است. بازگشت فعالیت هورمونی در بیمارانی که قبل از پیوند، دورهٔ شیمی درمانی داشته‌اند ۱/۵ تا ۲ ماه دیرتر از بیمارانی بوده است که این دوره درمانی را تجربه نکرده‌اند [۱۸]. میروو (Meirow) و همکارانش در گزارش خود دلیل این مسئله را آسیب به عروق ناحیهٔ پیوند در نتیجهٔ شیمی‌درمانی یا رادیوتراپی دانسته‌اند [۲۹].

LH و FSH گلیکوپروتئین‌های هیپوفیزی بوده که دارای سه زیر واحد (زیر واحد آلفای مشترک و زیر واحد بتای متفاوت) هستند. در موش صحرایی، ژن کد کننده مربوط به هر زیر واحد روی کروموزوم مجزایی قرار دارد. یعنی برای سه زیر واحد، سه ژن روی سه کروموزوم دیده می‌شود. در موش‌های صحرایی ماده، اگرچه اولین تنظیم کننده گنادوتروپین‌ها، دکاپپتید GnRH (Gonadotropin-Releasing Hormone) است ولی سه هورمون Activin، Inhibin و Follistatin تنظیم کننده‌های اصلی ترشح FSH بتا محسوب می‌شوند. Activin از دو منبع گناد و سلول‌های گنادوتروپ هیپوفیز که خود ترشح کننده گنادوتروپین‌ها هستند، ترشح می‌شود. اما Inhibin فقط منشأ گنادی دارد؛ بنابراین در صورت فقدان گناد، مهار کنندهٔ Inhibin که

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2024-11-27]

مهم‌ترین عامل است، حذف می‌شود و از طرفی Activin همچنان به فعالیت خود ادامه داده و این می‌تواند منجر به افزایش میزان FSH شود.

ترشح گنادوتروپین‌ها به‌صورت متفاوتی پس از گنادکتومی (Gonadectomy) تنظیم می‌شود:

۱- پس از برداشتن تخمدان‌ها و در نتیجه افزایش GnRH، LH سرم خون به آرامی بالا می‌رود. بیان mRNA ی زیر واحدهای آلفا و بتای LH، ۳ تا ٤ روز پس از برداشت تخمدان‌ها افزایش می‌یابد که البته با تزریق GnRH می‌توان از آن جلوگیری کرد [۳۰].

۲- برخلاف LH، FSH خون و بیان mRNA ی مربوط به FSH بتا، به سرعت پس از برداشتن گنادها افزایش می‌یابد. به‌طوری که بیان mRNA ی مربوط به FSH بتا، یک ساعت پس از برداشتن تخمدان‌ها و سطح FSH سرم خون پس از ۸ ساعت حتی در حضور آنتاگونیست (Antagonist) GnRH افزایش را نشان می‌دهد [۳۰]. این افزایش غیر وابسته به GnRH در اصل در نتیجه از دست رفتن Inhibin است که در تخمدان بیان می‌شود.

۳- در افزایش میزان بیان mRNA ی مربوط به FSH بتا و نیز ترشح FSH (منطبق با افزایش زیر واحدهای LH)، یک افزایش ثانویه نیز وجود دارد. زمانی که سطح بیان mRNA و ترشح LH بتا و آلفا توسط آنتاگونیست GnRH پایین می‌آید، سطح بیان mRNA و ترشح FSH بالا می‌رود. این تغییر انتخابی در بیان mRNA ی گنادوتروپینی به تغییر در ترجمه یا ثبات mRNA گنادوتروپین‌ها نسبت داده می‌شود. یعنی در صورت عدم بیان mRNA ی یک گنادوتروپین (مثل LH)، سلول‌های گنادوتروپ هیپوفیز می‌توانند بیان mRNA ی نوع دیگر (مثل FSH) را به‌صورت جبرانی افزایش دهند [۳۱].

نقش اصلی GnRH در تنظیم بیان ژن‌های گنادوتروپین‌ها با تنظیم سنتز mRNA ی آن‌ها است. نسخه‌برداری از ژن‌های زیر واحدها در موش صحرایی گنادکتومی شده به‌صورت بلند مدت افزایش می‌یابد و این افزایش بلافاصله پس از برداشت تخمدان‌ها کاملا وابسته به GnRH است. همان‌طور که گفته شد، بیان زیر واحدهای LH وابسته به GnRH بوده اما ترشح FSH به GnRH وابسته نیست. یعنی استفاده از آنتاگونیست GnRH می‌تواند میزان سنتز زیر واحدهای LH را کاهش دهد اما در تنظیم ساخت زیر واحدهای FSH اثر چندانی ندارد. این مسئله نشان دهنده آن است که تنظیم کننده‌های FSH بیشتر همان Activin، Inhibin و Follistatin بوده اما مکانیسم دقیق این تنظیم هنوز نامعلوم است [۳۰].

تغییرات و نقش عوامل رشد موضعی در پیوند تخمدان

در اصل نحوه عملکرد اعضای خانواده TGF-ß (Transforming Growth Factor-Beta) به این صورت است که به گیرنده‌های سطح سلولی سرین- ترئونین کیناز (Serine-Threonin kinase) متصل شده و آن‌ها را فعال کرده و به دنبال آن نیز بسیاری از مسیرهای داخل سلولی فعال می‌شود [۳۲]. هر عضو این خانواده ۷ بخش سیستئینی و ساختار مولکولی دوم (Secondary) و سوم (Tertiary) دارند که به نام گره سیستئینی (Cystein Knot) خوانده می‌شوند. این ساختارها در استحکام بخشیدن به ساختمان پروتئین بالغ نقش بسیار مهمی دارد. BMPs به همراه عوامل رشد و تمایز (Growth Differentiation Factor: GDF) که اصلی‌ترین اعضای این خانواده را شامل شده، در بیست گروه طبقه‌بندی می‌شود. از کشفیات مهم در سال‌های اخیر این است که رشد فولیکول و اووژنز (Oogenesis) به‌وسیله عوامل رشد مترشحه از تخمک کنترل می‌شود [۳۲-۳٤]. امروزه پنج عامل رشد بسیار مهم در تخمک پستانداران شناسایی شده است: ۱- عامل تمایز و رشد ۹ (GDF-9) [۳۵] ۲- پروتئین شکل‌دهی استخوان ۱۵ [BMP-15 /GDF-9B (Bone Morphogenetic Protein-15)] [۳٦] ۳- پروتئین شکل‌دهی استخوان ٦ (BMP-6) [۳۷] ٤- عامل رشد تغییر شکل B_2 ($TGF-B_2$) [۳۸] ٥- عامل رشد فیبروبلاست ۸ (Fibroblast Growth Factor: FGF-8) [۳۹].

اکثر اطلاعات محققان، در رابطه با عملکرد ژن‌ها و

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2024-11-27]

پروتئین‌های فوق به‌خصوص در مورد GDF-9 و BMP-15، بیشتر در نتیجهٔ مطالعاتی است که روی موش و گوسفند انجام شده است [۳٤]. نتیجه این مطالعات نشان می‌دهد که GDF-9 و BMP-15 برای فولیکولوژنز طبیعی و باروری جنس ماده ضروری است. تأیید بالینی این مطلب این است که در فولیکول‌های انسانی در حال رشد GDF-9 و BMP-15 به شدت بیان می‌شود [۳٤]. نکته مهم دیگر این‌که در تخمدان پستاندارانی که تاکنون بررسی شده‌اند، تخمک تنها سلولی است که این دو ژن را بیان می‌کند [٤۰]. در موشی که ژن GDF-9 مختل شده بود، فولیکولوژنز در مراحل ابتدایی پرآنترال متوقف شد [٤۱]. بنابراین هیچ‌گونه فولیکول گراآف، تخمک‌گذاری و بارداری دیده نشد. فنوتیپ مشابهی نیز در موش‌هایی که ژن BMP-15 در آن‌ها سرکوب شده بود، مشاهده شد [٤۲]. بنابراین اگر چه در بافت تخمدان، تعداد تخمک‌ها بسیار کمتر از سلول‌های گرانولوزا است، اما اثر تنظیمی آن‌ها بر روند رشد و بلوغ فولیکول بسیار بیشتر و مهم‌تر است. بنابراین از آن‌جایی که پس از پیوند بافت تخمدان، در مجموع نسبت به سلول‌های گرانولوزا، تخمک‌های کمی باقی می‌مانند، تحریک فرآیند رشد فولیکول‌ها با واسطهٔ تخمک نیز به کندی و با مشکل مواجه می‌شود [۲٤].

سؤال مهم دیگر برای فهم عملکرد GDF-9 و BMP-15، سلول‌های هدف آن‌ها است. مدارک زیادی وجود دارد که سلول‌های گرانولوزا هدف این ژن‌ها هستند. ثابت شده است که GDF-9 نقش بسیار اساسی در تکثیر سلول‌های گرانولوزا در مرحله غیر وابسته به گنادوتروپین‌ها داشته و عامل مهمی در انتقال فولیکول به مرحله ثانویه (Secondary Stage) است [٤۳]. GDF-9 به‌طور مستقیم بر فولیکول‌های پرآنترال تا مرحله برجسته شدن اثر گذاشته و باعث تحریک ساخت DNA در سلول‌های گرانولوزا می‌شود [٤٤]. در مورد BMP-15 نیز ثابت شده است که در شرایط آزمایشگاهی (In vitro) موجب تحریک میتوز در سلول‌های گرانولوزا می‌شود [٤٥]. اما جنبه مهم میتوژنیک بودن این دو پروتئین، غیر وابسته بودن آن‌ها به FSH است.

اگرچه GDF-9 و BMP-15 به تنهایی اثر کمی بر تمایز سلول‌های گرانولوزای فولیکول‌های پرآنترال کشت داده شده دارند، اما هر دو عامل عملکرد FSH را در این سلول‌ها تحت‌الشعاع خود قرار می‌دهند. ویت (Vitt) و همکارانش [٤٤] ثابت کردند که GDF-9، گیرنده‌های LH تحریک شده با FSH و همچنین تولید استرادیول (E_2) و پروژسترون (P4) را در سلول‌های گرانولوزا مهار می‌کند. بنابراین به‌نظر می‌رسد که GDF-9 در سلول‌های گرانولوزای تمایز نیافته، در توقف عملکرد FSH دخالت دارد. BMP-15 نیز مانند GDF-9، تولید P4 وابسته به FSH را کاهش می‌دهد اما روی E_2 وابسته به FSH اثری ندارد [٤٥]. نتیجه این‌که در مرحله فولیکولی، قدرت انتخابی FSH با واسطه E_2 صورت می‌گیرد و P4 در آن نقشی ندارد. همچنین اخیراً ثابت شده است که BMP-15 اثر مهاری در بیان گیرنده FSH دارد. این نتایج این فرضیه را تقویت می‌کند که ممکن است GDF-9 و BMP-15 کنترل کننده‌های اصلی FSH در طول فولیکولوژنز باشند.

مدارک قوی وجود دارد که GDF-9 با تمایز سلول‌های گرانولوزا رابطه مستقیم دارد به‌طوری که در سلول‌های تمایز نیافتهٔ فولیکول‌های پیش از تخمک‌گذاری و تحریک شده با FSH/LH تأثیرات مهمی از جمله بیان هیالورونان سنتز ۲ (Hyaluronan Synthase-2: HAS2)، سیکلو اکسیژناز ۲ (Cyclooxygenase-2: COX-2) و پروتئین تنظیم حاد استرویید (Steroid Acute Regulatory Protein: StAR) [٤٦] می گذارد.

در موش‌هایی که از نظر GDF-9 سرکوب شده‌اند، تشکیل سلول‌های تکا (Theca Cells) مختل می‌شود [٤۱]. این مسئله این فرضیه را تقویت می‌کند که GDF-9 یک اثرگذار قوی بر رشد سلول‌های تکا نیز هست. در واقع از کشت سلول‌های تکا مشخص شده است که GDF-9، ساخت آندروژن وابسته به LH را افزایش می‌دهد. بنابراین سلول‌های تکا هدف اصلی GDF-9 بوده و این پروتئین تعیین کننده مهم تولید آندروژن توسط فولیکول‌های تخمدان است. در نهایت GDF-9 نقش

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2024-11-27]

مهمی در رشد تخمک به‌خصوص در تنظیم اندازهٔ تخمک و تشکیل گرانول‌های قشری آن بازی می‌کند [٤٧].

نتیجه‌گیری

اگر چه تاکنون در رابطه با پیوند بافت تخمدان و بازگرداندن آن به بدن، مطالعات گسترده‌ای صورت پذیرفته و این تحقیقات پیشینه‌ای بیش از یک قرن دارد، اما هنوز مسایل زیادی به‌خصوص در رابطه با عملکرد محورهای هورمونی و عوامل رشد و بلوغ در تخمدان بی‌پاسخ مانده است: اثر بافت‌های پذیرنده بر بافت میهمان چگونه است [٤]؟ تغییرات هورمون‌های جنسی و گنادوتروپین‌ها در نتیجهٔ پیوند چگونه خواهد بود؟ محورهای هیپوتالاموس- هیپوفیز- تخمدان تا چه حدی تحت تأثیر بازگشت بافت تناسلی به بدن قرار خواهند گرفت؟ خارج کردن تخمدان طرف مقابل تأثیر کمکی در بهبود نتیجهٔ پیوند خواهد داشت یا برعکس، از روند رو به رشد جلوگیری خواهد نمود؟ نقش عوامل رشد موضعی مانند عوامل بلوغ فولیکول، رگزایی و مرگ سلولی و اثر گذاری آن‌ها بر بافت و روند پاسخ‌گویی بدن به پذیرش بافت پیوندی چگونه خواهد بود؟ و در نهایت این‌که آیا پیوند بافت راهی مطمئن برای برگرداندن توانایی تولید گامت در انسان محسوب می‌شود یا باید به سراغ روش‌های دیگری نظیر کشت فولیکول و تخمک جداسازی شده رفت [٣٤، ٤٨]؟ این‌ها سؤالات متعددی است که محققین به‌صورت روزانه در پژوهش های خود به دنبال یافتن پاسخ‌های قانع کننده برای آن‌ها، آزمون‌های زیادی را طراحی می‌کنند تا شاید روزی بتوان به روشی کارآمد و مؤثر برای تمامی گونه‌های جانوری در زمینهٔ "انجماد و پیوند بافت تخمدان" دست یافت. به هر حال از آن‌جایی که تخمدان را می‌توان به‌صورت یک غدهٔ ترشحی فعال به‌عنوان بخش بسیار مهمی از دستگاه تولید مثل معرفی کرد، بنابراین تأثیر تغییرات هورمونی پس از پیوند بر روند رشد فولیکول‌ها دارای اهمیت است. اگرچه نکات بسیار مهمی از این تغییرات کشف و گزارش شده است، اما هنوز موارد مهمی بدون پاسخ مانده است. بنابراین ضرورت تحقیق و مطالعه در این زمینه همچنان بر قوت خود باقی است.

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله از حمایت‌های مالی و معنوی دانشگاه تربیت مدرس و پژوهشگاه رویان کمال تشکر را دارند.

منابع

[1] Aubard Y. Indications for the cryopreservation of ovarian tissue. Study Group for the Cryopreservation of Ovarian Tissue. Contracept Fertil Sex 1998; 26(7-8): 580-3.

[2] Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, Martinez-Madrid B, van Langendonckt A. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. Lancet 2004; 364(9443): 1405-10.

[3] Silber SJ. Ovary cryopreservation and transplantation for fertility preservation. Mol Hum Reprod 2012; 18(2): 59-67.

[4] Eimani H, Siadat SF, Eftekhari-Yazdi P, Parivar K, Rezazadeh Valojerdi M, Shahverdi A. Comparative study between intact and non-intact intramuscular auto-grafted mouse ovaries. Reprod Biomed Online 2009; 18(1): 53-60.

[5] Waterhouse T, Cox SL, Snow M, Jenkin G, Shaw J. Offspring produced from heterotopic ovarian allografts in male and female recipient mice. Reproduction 2004; 127(6): 689-94.

[6] Oktay KH, Yih M. Preliminary experience with orthotopic and heterotopic transplantation

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2024-11-27]

of ovarian cortical strips. Semin Reprod Med 2002; 20(1): 63-74.

[7] Yang HY, Cox SL, Jenkin G, Findlay J, Trounson A, Shaw J. Graft site and gonadotrophin stimulation influences the number and quality of oocytes from murine ovarian tissue grafts. Reproduction 2006; 131(5): 851-9.

[8] Dissen GA, Lara HE, Fahrenbach WH, Costa ME, Ojeda SR. Immature rat ovaries become revascularized rapidly after autotransplantation and show a gonadotropin-dependent increase in angiogenic factor gene expression. Endocrinology 1994; 134(3): 1146-54.

[9] Liu J, Van der Elst J, Van den Broecke R, Dhont M. Early massive follicle loss and apoptosis in heterotopically grafted newborn mouse ovaries. Hum Reprod 2002; 17(3): 605-11.

[10] Sirotkin AV, Chrenek P, Darlak K, Valenzuela F, Kuklová Z. me endocrine traits of transgenic rabbits. II. Changes in hormone secretion and response of isolated ovarian tissue to FSH and ghrelin. Physiol Res 2008; 57(5): 745-51.

[11] Drummond AE. The role of steroids in follicular growth. Reprod Biol Endocrinol 2006; 4: 16.

[12] Gougeon A. Regulation of resting follicle activation. Gynecol Obstet Fertil 2011; 39(9): 511-3.

[13] Yuan JH, Gao JS, Zhan ZF, Liu HW, Jin WJ, Li ZD. Development-promoting effect of chicken embryo membrane on chicken ovarian cortical pieces of different age. Poult Sci 2009; 88(11): 2415-21.

[14] Fabbri R, Pasquinelli G, Keane D, Mozzanega B, Magnani V, Tamburini F, Venturoli S. Culture of cryopreserved ovarian tissue: state of the art in 2008. Fertil Steril 2009; 91(5): 1619-29.

[15] Demeestere I, Centner J, Gervy C, Englert Y, Delbaere A. Impact of various endocrine and paracrine factors on in vitro culture of preantral follicles in rodents. Reproduction 2005; 130(2): 147-56.

[16] Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM, Hammar M, Kumpulainen E, Jaskiewicz J, Jassem J, Dobaczewska D, Fjosne HE, Peralta O, Arriagada R, Holmqvist M, Maenpaa J; HABITS Study Group. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. J Natl Cancer Inst 2008; 100(7): 475-82.

[17] Rodriguez-Wallberg KA, Oktay K. Recent advances in oocyte and ovarian tissue cryopreservation and transplantation. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2012; 26(3): 391-405.

[18] Donnez J, Silber S, Andersen CY, Demeestere I, Piver P, Meirow D, Pellicer A, Dolmans MM. Children born after autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue. a review of 13 live births. Ann Med 2011; 43(6): 437-50.

[19] Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, Beck LN, Brennan LV, Oktay K; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. J Clin Oncol 2006; 24(18): 2917-31.

[20] Rosenfeld CS, Wagner JS, Roberts RM,

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2024-11-27]

Lubahn DB. Intraovarian actions of oestrogen. Reproduction 2001; 122(2): 215-26.

[21] Berisha B, Pfaffl MW, Schams D. Expression of estrogen and progesterone receptors in the bovine ovary during estrous cycle and pregnancy. Endocrine 2002; 17(3): 207-14.

[22] Juengel JL, Heath DA, Quirke LD, McNatty KP. Oestrogen receptor alpha and beta, androgen receptor and progesterone receptor mRNA and protein localisation within the developing ovary and in small growing follicles of sheep. Reproduction 2006; 131(1): 81-92.

[23] Matsuda F, Inoue N, Manabe N, Ohkura S. Follicular growth and atresia in mammalian ovaries: regulation by survival and death of granulosa cells. J Reprod Dev 2012; 58(1): 44-50.

[24] Schubert B, Canis M, Darcha C, Artonne C, Smitz J, Grizard G. Follicular growth and estradiol follow-up after subcutaneous xenografting of fresh and cryopreserved human ovarian tissue. Fertil Steril 2008; 89(6): 1787-94.

[25] Deng X, Zheng H, Yu X, Yu H, Zhang C, Chao L, Li R, Liu W. Cryopreserved ovarian tissues can maintain a long-term function after heterotopic autotransplantation in rat. Reproduction 2009; 138(3): 519-25.

[26] Gore AC, Attardi B, DeFranco DB. Glucocorticoid repression of the reproductive axis: effects on GnRH and gonadotropin subunit mRNA levels. Mol Cell Endocrinol 2006; 256(1-2): 40-8.

[27] Jeruss JS, Woodruff TK. Preservation of fertility in patients with cancer. N Engl J Med 2009; 360(9): 902-11.

[28] Baird DT, Campbell B, de Souza C, Telfer E. Long-term ovarian function in sheep after ovariectomy and autotransplantation of cryopreserved cortical strips. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004; 113 Suppl 1: S55-9.

[29] Meirow D, Baum M, Yaron R, Levron J, Hardan I, Schiff E, Nagler A, Yehuda DB, Raanani H, Hourvitz A, Dor J. Ovarian tissue cryopreservation in hematologic malignancy: ten years' experience. Leuk Lymphoma 2007; 48(8): 1569-76.

[30] Burger LL, Dalkin AC, Aylor KW, Workman LJ, Haisenleder DJ, Marshall JC. Regulation of gonadotropin subunit transcription after ovariectomy in the rat: measurement of subunit primary transcripts reveals differential roles of GnRH and inhibin. Endocrinology 2001; 142(8): 3435-42.

[31] Dorsch M, Wedekind D, Kamino K, Hedrich HJ. Orthotopic transplantation of rat ovaries as a tool for strain rescue. Lab Anim 2004; 38(3): 307-12.

[32] Knight PG, Glister C. TGF-beta superfamily members and ovarian follicle development. Reproduction 2006; 132(2): 191-206.

[33] Erickson GF, Shimasaki S. The physiology of folliculogenesis: the role of novel growth factors. Fertil Steril 2001; 76(5): 943-9.

[34] Ebrahimi B, Valojerdi MR, Eftekhari-Yazdi P, Baharvand H, Farrokhi A. IVM and gene expression of sheep cumulus-oocyte complexes following different methods of vitrification. Reprod Biomed Online 2010; 20(1): 26-34.

[35] McGrath SA, Esquela AF, Lee SJ. Oocyte-specific expression of growth/differentiation factor-9. Mol Endocrinol 1995; 9(1): 131-6.

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2024-11-27]

[36] Dube JL, Wang P, Elvin J, Lyons KM, Celeste AJ, Matzuk MM. The bone morphogenetic protein 15 gene is X-linked and expressed in oocytes. Mol Endocrinol 1998; 12(12): 1809-17.

[37] Lyons KM, Pelton RW, Hogan BL. Patterns of expression of murine Vgr-1 and BMP-2a RNA suggest that transforming growth factor-beta-like genes coordinately regulate aspects of embryonic development. Genes Dev 1989; 3(11): 1657-68.

[38] Schmid P, Cox D, van der Putten H, McMaster GK, Bilbe G. Expression of TGF-beta s and TGF-beta type II receptor mRNAs in mouse folliculogenesis: stored maternal TGF-beta 2 message in oocytes. Biochem Biophys Res Commun 1994; 201(2): 649-56.

[39] Valve E, Penttilä TL, Paranko J, Härkönen P. FGF-8 is expressed during specific phases of rodent oocyte and spermatogonium development. Biochem Biophys Res Commun 1997; 232(1): 173-7.

[40] Erickson GF, Shimasaki S. The role of the oocyte in folliculogenesis. Trends Endocrinol Metab 2000; 11(5): 193-8.

[41] Dong J, Albertini DF, Nishimori K, Kumar TR, Lu N, Matzuk MM. Growth differentiation factor-9 is required during early ovarian folliculogenesis. Nature 1996; 383(6600): 531-5.

[42] Galloway SM, McNatty KP, Cambridge LM, Laitinen MP, Juengel JL, Jokiranta TS, McLaren RJ, Luiro K, Dodds KG, Montgomery GW, Beattie AE, Davis GH, Ritvos O. Mutations in an oocyte-derived growth factor gene (BMP15) cause increased ovulation rate and infertility in a dosage-sensitive manner. Nat Genet 2000; 25(3): 279-83.

[43] Elvin JA, Yan C, Wang P, Nishimori K, Matzuk MM. Molecular characterization of the follicle defects in the growth differentiation factor 9-deficient ovary. Mol Endocrinol 1999; 13(6): 1018-34.

[44] Vitt UA, Hayashi M, Klein C, Hsueh AJ. Growth differentiation factor-9 stimulates proliferation but suppresses the follicle-stimulating hormone-induced differentiation of cultured granulosa cells from small antral and preovulatory rat follicles. Biol Reprod 2000; 62(2): 370-7.

[45] Hayashi M, McGee EA, Min G, Klein C, Rose UM, van Duin M, Hsueh AJ. Recombinant growth differentiation factor-9 (GDF-9) enhances growth and differentiation of cultured early ovarian follicles. Endocrinology 1999; 140(3): 1236-44.

[46] Elvin JA, Clark AT, Wang P, Wolfman NM, Matzuk MM. Paracrine actions of growth differentiation factor-9 in the mammalian ovary. Mol Endocrinol 1999; 13(6): 1035-48.

[47] Carabatsos MJ, Elvin J, Matzuk MM, Albertini DF. Characterization of oocyte and follicle development in growth differentiation factor-9-deficient mice. Dev Biol 1998; 204(2): 373-84.

[48] Ebrahimi B, Valojerdi MR, Eftekhari-Yazdi P, Baharvand H. Ultrastructural changes of sheep cumulus-oocyte complexes following different methods of vitrification. Zygote 2012; 20(2): 103-15.

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2024-11-27]