

Review article

## A Mini Review on Exosomal Mediators in Endometriosis: From Pathogenesis to Diagnostic and Therapeutic Avenues

Melika Izadpanah

Department of Anatomical Sciences, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran  
\* **Corresponding author.** Tel: +984133342086, Fax: +984133342086, E-mail: [izadpanahm@tbzmed.ac.ir](mailto:izadpanahm@tbzmed.ac.ir)

### Article info

#### Article history:

Received: Aug 5, 2024

Accepted: Sep 23, 2024

#### Keywords:

Endometriosis

Exosome

Uterus

miRNA

Therapeutic

### ABSTRACT

Endometriosis is a long-term health condition that is known as a significant factor in women's infertility issues nowadays. Since many factors contribute to the development of this disease and because diagnosis is difficult and typically happens late in the progression of the disease, early detection is especially crucial. Extracellular micro vesicles called exosomes have diverse biological molecules and can alter the behavior of recipient cells, influencing angiogenesis, fibrosis, and inflammation. Exosomes are significant in cell communication and could act as new biomarkers for early detection of endometriosis. Hence, exploring and comprehending the impact of exosomes on the development of endometriosis can create opportunities for studying potential diagnostic biomarkers and targeted therapeutic interventions to prevent the advancement of the condition. This article delves into new approaches to diagnose and treat endometrial disorders by highlighting the various functions of exosomes in endometriosis.

How to cite this article: Izadpanah M. A Mini Review on Exosomal Mediators in Endometriosis: From Pathogenesis to Diagnostic and Therapeutic Avenues. J Ardabil Univ Med Sci. 2024;24 (2): 147-159.

## Extended Abstract

Endometriosis, a complex and chronic condition affecting millions of women worldwide, represents a significant challenge in the realm of women's health. Not only causes debilitating pain and discomfort, but it is also a leading cause of infertility in women of reproductive age. In endometriosis, the glands and endometrium of the uterus are seen outside the uterus, for example, in the pelvic cavity, peritoneum, and ovaries. The exact causes of this disease are not known, and its diagnosis is associated with delays and difficulties because of the variable symptoms of this disease. Recognizable symptoms of this disease include abnormal menstrual bleeding, pain during intercourse, and pain between periods in various areas such as the back, abdomen, and pelvis.

Despite its prevalence and impact on quality of life, endometriosis remains poorly understood, with a diagnosis often delayed due to nonspecific symptoms and a lack of definitive diagnostic tests. In light of these challenges, there is a growing need to explore innovative approaches that could lead to earlier detection, improved management, start treatment at the right time and ultimately better outcomes for individuals living with this condition.

So far various methods have been used to treat endometriosis. Hormonal medications, for controlling the inflammation and relieving pain, as well as regulating the production of hormones and reducing the symptoms of endometriosis have been somewhat successful in treating this disease, but these treatments are associated with many different side effects. These side effects are irreversible and in some cases, they have been lifethreatening for the patients.

One promising avenue of research in the realm of endometriosis revolves around the role of extracellular microvesicles known as exosomes. Exosomes are small membrane-bound vesicles that are released by various cell types, including endometrial cells, into the extracellular environment. These tiny vesicles contain a cargo of proteins, lipids,

nucleic acids, and other bioactive molecules that reflect the physiological state of the cells from which they originate. Importantly, exosomes have been shown to play a crucial role in the cellular homeostasis as well as intercellular communication, facilitating the transfer of information between cells and influencing various cellular processes. On top of that, it has been found that the contents of exosomes play a role in the regulation of biological processes that are vital for women's reproductive health and pregnancy.

In the context of endometriosis, exosomes have garnered attention for their potential involvement in the pathogenesis of the disease. Research indicates that exosomes derived from endometriotic lesions carry unique molecular signatures that may contribute to the development and progression of endometriosis. Specifically, these exosomes have been implicated in modulating angiogenesis, fibrosis, inflammation, and immune responses within the endometrial microenvironment. By shuttling bioactive molecules such as microRNAs, proteins, and growth factors, exosomes can exert profound effects on recipient cells, altering their behavior and function.

The discovery of the intricate interplay between exosomes and endometriosis holds immense promise for revolutionizing our understanding of the disease and transforming clinical practice. One of the most compelling implications of this research is the potential use of exosomes as diagnostic biomarkers for endometriosis. Given the challenges associated with current diagnostic methods, including laparoscopic surgery, which is invasive and costly, the identification of non-invasive biomarkers that can reliably detect endometriosis at an early stage is crucial.

Exosomes offer a unique opportunity in this regard, as their presence in various biological fluids, including blood, menstrual fluid, and peritoneal fluid, makes them accessible for minimally invasive detection. Studies have shown that the molecular cargo of exosomes derived from women with endometriosis differs significantly from that of healthy

individuals, suggesting that specific biomarkers carried by these vesicles could serve as indicators of disease presence and progression.

Moreover, the potential utility of exosomes goes beyond diagnosis and extends to therapeutic interventions in endometriosis. As carriers of bioactive molecules with the ability to influence cellular behavior, exosomes hold promise as vehicles for targeted drug delivery and precision medicine approaches. By engineering exosomes to deliver specific therapeutic agents to endometriotic lesions, researchers envision a future where tailored treatment modalities can be developed to address the underlying mechanisms driving the disease. This personalized approach to therapy could enhance treatment efficacy while minimizing side effects, representing a paradigm shift in the management of endometriosis.

To fully harness the potential of exosomes in the realm of endometriosis, further research is needed to elucidate the specific molecular mechanisms by which these vesicles contribute to disease pathogenesis. By

unraveling the intricate signaling pathways and biological processes modulated by exosomes in the context of endometriosis, researchers can identify novel therapeutic targets and develop innovative strategies for disease management.

In conclusion, the burgeoning field of exosome research offers a wealth of opportunities to advance our understanding of endometriosis and transform clinical care for individuals affected by this challenging condition. By exploring the multifaceted roles of exosomes in the diagnosis and treatment of endometriosis, we can pave the way for the development of novel diagnostic tools, targeted therapies, and personalized treatment approaches that have the potential to improve quality of life and reproductive outcomes for women living with endometriosis. Embracing this frontier of research with vigor and dedication holds the key to unlocking new possibilities and ushering in a brighter future for individuals affected by endometriosis.

## مروری بر واسطه‌های اگزوزومی در اندومتريوز: از پاتوژنز تا راه‌های تشخیصی و درمانی

ملیکا ایزدپناه\*

گروه علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران  
\* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۲۱۳۳۳۴۲۰۸۶ فاکس: ۰۲۱۳۳۳۴۲۰۸۶ پست الکترونیک: izadpanahm@tbzmed.ac.ir

### چکیده

اندومتريوز بیماری مزمن و پیشرونده‌ای است که امروزه به عنوان یکی از دلایل مهم ناباروری در زنان محسوب می‌گردد. مطالعات نشان می‌دهد که عوامل زیادی در ایجاد اندومتريوز دخیل هستند و از آن جا که تشخیص این بیماری چالش برانگیز بوده و عموماً با تاخیر و در زمانی که بیماری پیشرفت چشمگیری داشته صورت می‌گیرد، بنابراین تشخیص زودهنگام آن از اهمیت خاصی برخوردار می‌باشد. اگزوزوم‌ها جزء میکرووزیکل‌های خارج سلولی هستند که حاوی مولکول‌های بیولوژیکی مختلفی بوده و می‌توانند رفتار سلول‌های گیرنده را تعدیل کنند و بر فرآیندهایی مانند رگ‌زایی، فیبروز و التهاب تأثیر بگذارند. اگزوزوم‌ها نقش مهمی در ارتباطات سلولی دارند و ممکن است بتوانند به عنوان نشانگرهای زیستی جدید برای تشخیص زودهنگام اندومتريوز عمل کنند. بنابراین بررسی و درک تأثیر اگزوزوم‌ها بر پاتوژنز آندومتريوز، می‌تواند رویکردهای جدیدی را در زمینه پژوهش در نشانگرهای زیستی تشخیصی بالقوه در بیماری اندومتريوز و مداخلات درمانی هدفمند برای این بیماری باز کند. مقاله مروری حاضر با برجسته کردن عملکردهای مختلف اگزوزوم‌ها در اندومتريوز، به رویکردهای جدید برای تشخیص و درمان این بیماری می‌پردازد.

**واژه‌های کلیدی:** اندومتريوز، اگزوزوم، رحم، miRNA، درمان

پذیرش: ۱۴۰۳/۷/۲

دریافت: ۱۴۰۳/۵/۱۵

### مقدمه

می‌باشند. اساساً، سلول‌های بافت‌های تولید مثلی در یک ارتباط متقابل و مداوم تحت تأثیر مسیرهای سیگنالینگ اتوکرین، اندوکرین و پاراکرین هستند [۱]. مطالعات اخیر وزیکول‌های خارج سلولی (EVs)<sup>۱</sup> را به عنوان یک واسطه ارتباط سلولی که در داخل و یا بین بافت‌ها قرار دارند، پیشنهاد کرده‌اند. وزیکول‌های خارج سلولی جمعیت ناهمگنی از نانوذرات ترشح شده

تعامل بین سلولی یک عامل حیاتی در سازماندهی رویدادهای سلولی در همه گونه‌های موجودات می‌باشد. در موجودات چند سلولی، راهبردهای مختلفی در ارتباطات متقابل سلولی و همچنین بین سلولی دیده می‌شود. این استراتژی‌ها یا از طریق برهمکنش‌های مستقیم توسط اتصالات شکاف‌دار بوده و یا از طریق یک مکانیسم غیرمستقیم هستند که در آن سیگنال‌های خارج سلولی ترشح شده دخیل

<sup>۱</sup> Extracellular Vesicles

حال عموماً از تجزیه توسط آنزیم‌های RNA ایمن می‌مانند و می‌توانند به سلول‌ها و بافت‌های گیرنده خاص رها شوند تا عملکردهای بیولوژیکی مربوطه را واسطه‌گری کنند [۶،۷].

ذکر این نکته ضروری است که اصطلاح «اگزوزوم» اغلب برای اشاره به پلت به دست آمده پس از  $100000 \text{ g}$  اولتراسانتریفیوژ اطلاق می‌گردد. اگرچه این پلت احتمالاً غنی از اگزوزوم می‌باشد، با این حال ممکن است حاوی میکرووزیکول‌های کوچک و ذرات پروتئینی نیز باشد. در واقع، اخیراً پیشنهاد شده‌است که این پلت باید به صورت وزیکول‌های خارج سلولی کوچک (sEVs)<sup>۱</sup> نامیده شود چرا که حاوی جمعیت‌های مختلف وزیکولی است. بنابراین، باید توجه داشت که تغییرات در این پلت ممکن است تنها منعکس‌کننده تغییرات در آزادسازی اگزوزوم نباشد [۸،۹].

### بیوژنر اگزوزوم

برای آزادسازی اگزوزوم‌ها، چندین مرحله سلولی باید طی شود، این مراحل به طور کلی شامل: تشکیل وزیکول‌های داخل مجرای (ILVs)<sup>۲</sup> در MVs، انتقال MVBs به غشای پلاسمایی و ادغام MVBs<sup>۳</sup> با غشای پلاسمایی می‌باشد. به عبارت دیگر، بیوژنر اگزوزوم در داخل سیستم اندوزومی شروع می‌شود. اندوزوم‌های اولیه به اندوزوم‌های نهایی یا MVB بالغ تبدیل می‌شوند و در طی این فرآیند غشای اندوزومی برای تولید ILV وارد اندامک‌ها می‌گردد [۳،۱۰].

بهترین مسیر مورد مطالعه برای تشکیل اگزوزوم، مسیر کلاسیک است. فرآیند کلاسیک تولید اگزوزوم شامل هجوم مضاعف غشای پلاسمایی و تشکیل MVB های داخل سلولی حاوی ILV است. شناخته‌شده ترین مکانیسم برای تشکیل اگزوزوم توسط پروتئین‌های Endosomal Sorting Complex Needed for ESCRT Transport (ESCRT) هدایت می‌شود.

از سلول‌های مختلفی هستند که در طی تکامل حفظ شده‌اند. وزیکول‌های خارج سلولی در تشخیص و درمان بیماری‌های مختلف در بسیاری از مطالعات مورد استفاده قرار گرفته‌اند و علاوه بر آن، به دلیل توانایی این ذرات در انتقال مولکول‌های مختلف چه در شرایط عادی و چه غیرطبیعی، موضوع جالبی در درمان اختلالات تولید مثل هستند [۲]. علاوه بر آن داده‌های بسیاری نقش اگزوزوم را در دستگاه تناسلی مونث نشان داده‌اند. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که اگزوزوم می‌تواند از طریق اپیتلیوم لوله رحمی، آندومتر، جنین‌های قبل از مرحله لانه گزینی و همچنین سلول‌های تروفوبلاست جفت تولید و دفع گردد که می‌تواند نقش مهمی در طی لقاح و همینطور بعد از آن داشته باشد. مطالعات بسیاری اگزوزوم را به عنوان نشانگرهای زیستی معتبر برای نظارت بر بارداری و شرایط پاتولوژیک در سیستم تولید مثل زنان معرفی کرده‌اند [۳].

### ساختار و عملکرد اگزوزوم‌ها

اگزوزوم‌ها به عنوان نانوزیکول‌های ترشح شده متصل به غشاء تعریف می‌شوند و دارای ویژگی‌های مشترک زیر می‌باشند: (۱) فنجان‌ی شکل، (۲) اندازه ۳۰ تا ۱۰۰ نانومتر، (۳) منشأ اندوزومی، و (۴) وجود تتراسپانین‌ها در غشای غنی از رافت لیپیدی آن‌ها. اگزوزوم‌ها که ساختار دو لایه مولکولی لیپیدی دارند در ابتدا در رتیکیلوسیت‌ها کشف شدند و عمدتاً به عنوان محصولات مسیر اندوسیتوزی- اندوزومی شناخته شده‌اند. اگزوزوم‌ها قادر به انتقال مولکول‌های فعال بیولوژیکی مانند RNAها (شامل RNAهای کد کننده و غیر کد کننده)، پروتئین‌ها، لیپیدها و کربوهیدرات‌ها به سلول‌های هدف هستند. شواهد بسیاری نشان می‌دهد که اگزوزوم‌ها نقش بسیار مهمی در ارائه آنتی ژن، پاسخ ایمنی، متابولیسم پروتئین و اسید نوکلئیک، ارتباطات بین سلولی و حفظ هموستاز در محیط داخلی دارند [۵-۲]. درون اگزوزوم‌ها انواع miRNAها وجود دارند اما با این

<sup>1</sup> Small Extracellular Vesicles

<sup>2</sup> Intraluminal Vesicles

<sup>3</sup> Multivesicular Bodies

خانواده‌ای از پروتئین‌ها است که در کمپلکس‌های متوالی در غشای MVBs برای مرتب کردن محتویات و تشکیل ILVs که در نهایت به عنوان اگزوزوم از طریق همجوشی MVB به غشای پلاسما و اگزوسیتوز ترشح می‌شوند، مرتبط می‌شوند. در واقع ESCRT از چهار کمپلکس پروتئینی مختلف تشکیل شده است که شامل: III - I - II - ESCRT-0 و کمپلکس Vps4 AAA ATPase مرتبط با آن می‌باشد. برخی از اجزای ESCRT می‌توانند به طور انتخابی بر روی MVB و ILVs برای ترشح اگزوزوم عمل کنند. علاوه بر ESCRT، در یک مطالعه اخیر اهمیت پروتئوگلیکان‌های «سیندکان» نیز در تنظیم تشکیل اگزوزوم نشان داده شده است. گزارش شده است که یوژنز اگزوزوم شامل اسیدی شدن MVB نیز می‌گردد، در واقع اسیدی شدن پیشرونده در طول مسیر اندوسیتی برای تخریب و بازیافت اجزای درونی ضروری است [۱۱-۱۳،۳].

#### اندومتریوزیس و علل ایجاد آن

اندومتریوز یا نابجایی بافت اندومتر رحم یک بیماری خوش خیم مرتبط با ناباروری در زنان می‌باشد و به شرایطی گفته می‌شود که غدد و اندومتر رحم در بیرون از رحم برای مثال در حفره لگن، صفاق، تخمدان‌ها و سپتوم رکتوواژینال وجود داشته باشند، اگرچه شیوع آن در تخمدان بیش از سایر محل‌ها می‌باشد. بررسی‌ها حاکی از آن است که جریان برعکس خون قاعدگی در ۹۰ درصد زنان رخ می‌دهد، اما فقط ۵/۰ تا ۵ درصد از زنان در سنین باروری دچار بیماری اندومتریوز می‌گردند [۱۴].

بیماران مبتلا به اندومتریوز اغلب با تأخیر (۶ تا ۱۱ سال) تشخیص داده می‌شوند زیرا علائم این بیماری متغیر می‌باشد و اغلب مشابه علائم سایر بیماری‌های زنان هستند. از علائم قابل تشخیص این بیماری می‌توان به درد حین مقاربت، درد در هنگام ادرار، خونریزی قاعدگی غیرطبیعی و درد بین قاعدگی در نواحی متعددی مانند کمر، شکم و لگن اشاره کرد.

علاوه بر آن در بیماری اندومتریوز، چسبندگی لوله‌های رحمی، تغییر در آناتومی لگن و اختلالات هورمونی دیده می‌شود که تغییر در کیفیت تخمک‌ها، اختلال در لانه‌گزینی جنین و در نتیجه ناباروری را به دنبال خواهد داشت [۱۵]. به علت آنکه در بیماری اندومتریوز درگیری همزمان لگن و شکم وجود دارد که ممکن است منجر به نازایی ثانویه و کاشته شدن مجدد بافت اندومتريال در محل‌های خارج لگنی گردد بنابراین تشخیص زودهنگام آن اهمیت بالینی به‌سزایی دارد. طبق مطالعات تاکنون فرضیه‌های متعددی در خصوص ایجاد اندومتریوز مورد بحث قرار گرفته است، قابل قبول‌ترین فرضیه بازگشت خون قاعدگی به لوله‌های فالوپ و همچنین انتقال به حفره صفاقی می‌باشد، اگرچه این فرضیه تمام انواع اندومتریوز را نمی‌تواند توجیه کند [۱۶]. در سال ۱۹۹۱ تئوری دیگری مطرح شد مبنی بر وجود سلول‌های جنینی که قادر به تمایز هستند مانند سلول‌های مزودرمی پیش ساز اپیتلیوم تخمدان و صفاق لگن، که این‌ها تحت تأثیر هورمون‌ها به سلول‌های مولر تبدیل می‌شوند [۱۷].

از دیگر علل دخیل در ایجاد اندومتریوز می‌توان به تغییرات سطح هورمونی در اثر عوامل مختلفی مانند عوامل مولکولی، فیزیولوژیکی و همچنین عوامل محیطی اشاره کرد. این تغییرات اختلالاتی را در مسیرهای سیگنال دهی ایجاد می‌کند که می‌تواند در ایجاد بیماری اندومتریوز موثر باشد. مطالعات بسیاری نقش استروژن و گیرنده‌های آن را در بقا و توسعه بافت اندومتریوتیک مورد بررسی قرار داده اند [۱۴]. در یک مطالعه نشان داده شد که با غیرفعال کردن گیرنده آلفا یا بتای استروژن، بافت‌های نابجا در موش رشد نکردند. همچنین در مطالعه دیگری توسط هان<sup>۱</sup> و همکاران رشد بافت اندومتریوز از طریق مهار گیرنده‌های آلفا و بتا استروژن، مهار شد [۱۸].

<sup>۱</sup> Han

از علل دیگر بیماری اندومتريوز عوامل ژنتیکی، هورمونی، ایمونولوژیکی و محیطی را می‌توان نام برد. در مطالعه‌ای نشان داده‌شد که میزان ابتلا به بیماری اندومتريوز در بستگان درجه یک زنان مبتلا به این بیماری ۶ برابر بیشتر از بستگان زنان سالم بود، که این نتایج نقش ژنتیک را در ایجاد بیماری اندومتريوز برجسته می‌کند [۱۴]. مطالعات نشان می‌دهد که در مایع صفاقی زنان مبتلا به اندومتريوز سطوح پروستاتین‌ها، سیتوکین‌ها، فاکتورهای رشد و اینترلوکین‌ها تغییر پیدا کرده‌است، اما دقیقاً مشخص نیست که آیا این تغییرات موجب ایجاد اندومتريوز گشته و یا روند بیماری این تغییرات را به دنبال داشته است [۱۹]. ذکر این نکته حایز اهمیت است که این بیماری معمولاً جزء بیماری‌های چندعاملی دسته‌بندی می‌گردد و نمی‌توان به طور قطع تنها یک عامل را برای ایجاد آن ذکر کرد [۲۰]. در حال حاضر، تشخیص اندومتريوز به شرح حال و معاینه بالینی بیمار، انجام سونوگرافی و در نهایت جراحی لاپاراسکوپی و بیوپسی بستگی دارد. بنابراین به نظر می‌رسد که توسعه روش‌های جدید تشخیصی با استفاده از نشانگرهای زیستی اگزوزومی ممکن است بتواند تشخیص زودهنگام بیماری را امکان پذیر سازد.

### نقش اگزوزوم‌ها در ایجاد اندومتريوز و کاربرد تشخیصی آن‌ها

مطالعات اولیه اگزوزوم‌ها در اندومتريوز بر کاربرد بالقوه آن‌ها به عنوان نشانگرهای زیستی بیماری متمرکز بود. در ماکاک‌ها، یک گزارش موردی نشان داد که جمعیت وزیکول خارج سلولی (EV) از نمونه‌های گردنی واژینال یک ماکاک مبتلا به اندومتريوز کاهش یافته‌است، که نشان دهنده تغییرات در مسیر سنتز اگزوزوم است [۲۱]. از طرفی مشخص شده‌است، اگزوزوم‌های مشتق‌شده از سلول‌های استرومایی اندومتر، نقش‌های اتوکرین/پاراکرین را در ایجاد اندومتريوز بازی می‌کنند و به طور بالقوه رگ‌زایی را تنظیم می‌کنند [۲۲]. تحقیقات متعدد

نشانه‌های ژنتیکی خاصی (miRNA ها و RNA های طولانی غیر کدکننده) در اگزوزوم رحم و پلاسمای جمع‌آوری شده از بیماران مبتلا به اندومتريوز را تایید کرده‌اند [۲۳-۲۴].

علاوه بر این، اگزوزوم‌های جدا شده از آسپیراسیون کیست شکلاتی تخمدان در بیماران اندومتريوز در مقایسه با کیست‌های ساده تخمدان، سطوح بالایی از اکتونو کلتوتیدازها را بیان می‌کنند. فرض بر این است که اکتونو کلتوتیدازها با تنظیم ATP خارج سلولی و افزایش سطح آدنوزین خارج سلولی به تعدیل ایمنی کمک می‌کنند و بنابراین ممکن است با کاهش پاسخ ایمنی به پیشرفت بیماری کمک کنند [۲۵].

مطالعات اخیر نشان می‌دهد که سلول‌های اندومتر نابجا تعداد زیادی اگزوزوم در بیماران مبتلا به اندومتريوز ترشح می‌کنند که حاوی بسیاری از miRNA های مرتبط با ایجاد اندومتريوز هستند [۲۶-۲۸]. در مطالعه‌ای Harp و همکاران، تفاوت‌های قابل توجهی در محتوای miRNA اگزوزوم‌های جدا شده از بیماران اندومتريوز در مقایسه با افراد کنترل گزارش کردند. به عنوان مثال، بیان miRNA-21 در اگزوزوم‌های بیماران اندومتريوز ۱۱ برابر بیشتر از گروه کنترل طبیعی بود و مشخص شد که این miRNA به رشد، تکثیر و رگ‌زایی سلول‌های استرومایی نابجا کمک می‌کند [۲۲].

در یک مطالعه بر روی ۸۵ بیمار و ۸۵ کنترل، RP3-399L15.2<sup>۱</sup> lncRNA مشتق از میکروویزیکل های سرم را به عنوان نشانگر زیستی با حساسیت ۶۷ درصد و اختصاصیت ۹۸ درصد برای اندومتريوز گزارش کرد [۲۹]. بنابراین، در زمینه اندومتريوز، سیگنال‌دهی با واسطه اگزوزوم می‌تواند تأثیر عمیقی بر پیشرفت بیماری داشته‌باشد، زیرا مطالعات نشان داده‌اند که وزیکول‌های خارج سلولی می‌توانند بر ایجاد بیماری تأثیر بگذارند و همچنین توسعه بیماری

<sup>۱</sup> Long Noncoding RNA

را تنظیم کنند [۳۰]. به هر حال به نظر می‌رسد با بررسی اگزوزوم‌های افراد مبتلا به اندومتريوز و همینطور محتویات آن‌ها بتوان گام بزرگی در تشخیص زود هنگام این بیماری و جلوگیری از پیشرفت آن برداشت. نکته حایز اهمیت در استفاده از اگزوزوم‌ها در تشخیص بیماری اندومتريوز این است که اگزوزوم‌ها باید هم برای فرآیند اندومتريوز منحصر به فرد بوده و هم در نمونه‌های غیرتهاجمی (مانند خون، ادرار، ترشحات دهانه رحم یا حتی مدفوع) به راحتی قابل تشخیص باشند [۳۱].

### روش‌های درمانی اندومتريوز

درمان‌های اولیه پزشکی برای آندومتريوز بر تغییرات هورمونی چرخه قاعدگی که باعث ایجاد حاملگی کاذب، یائسگی کاذب یا عدم تخمک‌گذاری مزمن می‌شود، متمرکز شده‌اند. اعتقاد بر این است که هر یک از این موقعیت‌ها باعث ایجاد یک محیط نامناسب برای رشد و توسعه بافت آندومتر و در نتیجه ایجاد بیماری اندومتريوز می‌گردد [۳۲].

از درمان‌های دارویی مورد استفاده در بیماری اندومتريوز می‌توان به دانازول<sup>۱</sup> اشاره کرد. دانازول مشتق از ایزوکسازول α-۱۷-اتینیل تستوسترون، با تضعیف موج میانی چرخه ترشح هورمون LH، مهار آنزیم‌های متعدد در مسیر استروئیدزایی و افزایش غلظت تستوسترون آزاد سرم، باعث عدم تخمک‌گذاری می‌گردد. دوز توصیه شده دانازول برای درمان اندومتريوز ۶۰۰ تا ۸۰۰ میلی‌گرم در روز است. با این حال، این دوزها دارای عوارض جانبی آندروژنی قابل توجهی مانند افزایش رشد مو، تغییرات خلق و خو، عمیق شدن صدا که ممکن است غیرقابل برگشت باشد، اثرات نامطلوب بر روی لیپیدهای سرم، و به ندرت، آسیب کبدی که ممکن است غیرقابل برگشت و تهدید کننده زندگی باشد، دارند. مطالعات مربوط به دوزهای کمتر معمولاً

کنترل نشده یا کم بوده است [۳۳، ۳۴]. از موارد دارویی دیگری که بیشتر در درمان بیماری اندومتريوز استفاده می‌شود داروهای پروژسترونی می‌باشد. عملکرد این داروها درواقع به گونه‌ای است که جداسازی بافت آندومتر و در نهایت آتروفی را به همراه دارند. از عوارض جانبی این داروها می‌توان به: خونریزی غیرطبیعی رحم، حالت تهوع، حساسیت پستان، احتباس مایعات و افسردگی اشاره کرد. خوشبختانه، همه این عوارض پس از قطع دارو برطرف می‌شوند. پروژستینی که بیشتر برای اندومتريوز استفاده می‌شود مدروکسی پروژسترون است. در ایالات متحده، دوز پیشنهادی معمولاً ۲۰ تا ۳۰ میلی‌گرم در روز تا شش ماه است [۳۵، ۳۶]. مصرف ژسترون<sup>۲</sup> نیز از موارد مصرف دارویی در درمان اندومتريوز می‌باشد. ژسترون یک استروئید ضد پروژسترون است که باعث کاهش غلظت گیرنده‌های استروژن و پروژسترون و کاهش ۵۰ درصدی غلظت سرمی استرادیول می‌گردد. در یک مطالعه متاآنالیز، ۱۲۸۶ زن که تحت درمان‌های مختلف دارویی برای درمان اندومتريوز قرار گرفته بودند، مورد بررسی قرار گرفت و ژسترون با سایر درمان‌های دارویی (دارونما، دانازول، قرص میفپریستون، لوپروئید استات و غیره) در طول ۶ ماه مقایسه شد. نتایج نشان داد که در موارد استفاده از ژسترون در مقایسه با سایر درمان‌های دارویی، درد لگن به میزان قابل توجهی تسکین پیدا کرده بود و همینطور افزایش در میزان بارداری مشاهده شد. به طور کلی با توجه به عوارض جانبی گزارش شده، ژسترون عوارض جانبی یکسانی را نشان داده و خطر آکنه و سبوره را در مقایسه با سایر درمان‌ها افزایش داد [۳۶]. با بررسی مطالعات مسجل است که این داروها بیشتر برای کاهش درد و علائم مورد استفاده قرار می‌گیرند، تا درمان قطعی بیماری (جدول ۱).

<sup>۲</sup> Gestrinone (Ethlynorgestrienone)

<sup>۱</sup> Danazol

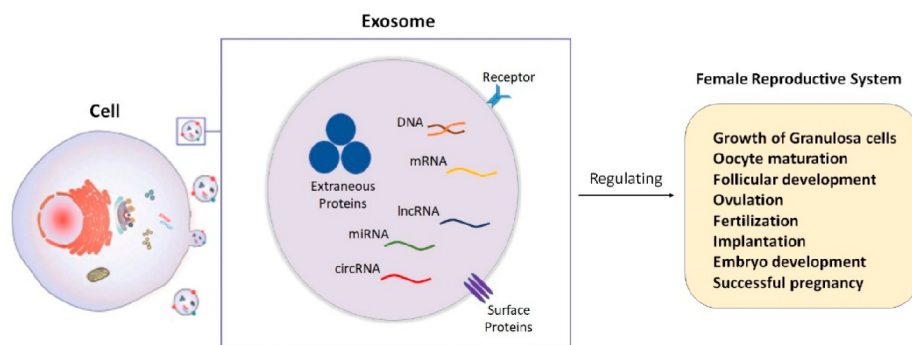
جدول ۱. انواع درمان‌های دارویی در بیماری اندومتریوز

| نام دارو           | دوز مصرفی                          | مکانیسم اثر                                                                                                                             | عوارض                                                                                          | رفرنس |
|--------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| دانازول            | ۶۰۰ تا ۸۰۰ میلی گرم در روز         | مهار تخمک گذاری از طریق تضعیف موج میانی چرخه ترشح هورمون LH، مهار آنزیم‌های متعدد در مسیر استروئیدزایی و افزایش غلظت تستوسترون آزاد سرم | افزایش رشد مو تغییرات خلق و خو، عمیق شدن صدا<br>اثرات نامطلوب بر روی لیپیدهای سرم<br>آسیب کبدی | [۳۳]  |
| داروهای پروژسترونی | ۲۰ تا ۳۰ میلی گرم در روز تا شش ماه | جداسازی و آتروفی بافت آندومتر                                                                                                           | خونریزی غیرطبیعی رحم<br>حالت تهوع<br>حساسیت پستان<br>احتباس مایعات و افسردگی                   | [۳۵]  |
| ژسترینون           | ۲،۵ میلی گرم ۲ بار در هفته         | کاهش غلظت گیرنده‌های استروژن و پروژسترون و کاهش ۵۰ درصدی غلظت سرمی استرادیول                                                            | ایجاد آکنه و سبوره                                                                             | [۳۶]  |

### نقش درمانی اگزوزوم‌ها در اندومتریوز

محتویات اگزوزوم‌ها در تنظیم فرآیندهای بیولوژیکی حیاتی برای سلامت باروری و بارداری زنان نقش دارند [۳۷]. به عنوان مثال، مارکرهای سطحی اگزوزوم و محتویات آن در طول چرخه قاعدگی تفاوت‌هایی را از خود نشان می‌دهند. مطالعات نشان می‌دهد که اگزوزوم‌های آندومتر انسانی چسبندگی سلول تروفوبلاست، مهاجرت، تهاجم و بازسازی ماتریکس خارج سلولی را تعدیل می‌کنند [۳۸]. علاوه

بر آن مشخص شده است که اگزوزوم‌های پلاسمای خون در بلوغ اووسیت و تکامل جنین دخیل هستند [۳۷، ۳۹] (شکل ۱). از طرفی اختلال در تعداد یا محتوای اگزوزوم‌هایی که در گردش خون آزاد می‌شوند نیز با بیماری‌های زنانه از جمله پره اکلامپسی، دیابت بارداری و سندرم تخمدان پلی کیستیک مرتبط است [۴۰، ۴۱].



شکل ۱. نقش اگزوزوم‌ها در فعالیت‌های بیولوژیکی مختلف در سیستم تولید مثل زن [۱]

اخیراً، استفاده درمانی از اگزوزوم‌ها برای تعدیل پیشرفت ضایعات آندومتريوز مورد بررسی قرار گرفته است. تنظیم مثبت فاکتور رشد بافت همبند (CTGF)<sup>۱</sup> و نشانگرهای فیروتیک در اندومتريوز با

کاهش میزان miR-214 همراه است و افزایش تولید miR-214 باعث کاهش بیان CTGF در سلول‌های استرومایی اندومتريوز و همین‌طور اپیتلیوم آندومتر در پاسخ به محرک‌های القا کننده فیبروز می‌گردد. در یک مطالعه توسط Wu و همکاران، با تزریق

<sup>۱</sup> Connective Tissue Growth Factor

اگزوزوم‌های غنی از miR-214 به مدل آزمایشی موش آندومتریوز کاهش بیان پروتئین‌های مرتبط با فیبروز مشاهده شد [۴۲].

در مطالعه‌ای توسط اصل و همکاران، اگزوزوم‌های ترشح شده از سلول‌های بنیادی خون قاعدگی (MenSCs)<sup>۱</sup> جدا شده از فرد نرمال برای درمان سلول‌های آندومتریوز مورد استفاده قرار گرفت. ۷۲ ساعت پس از درمان، مکانیسم‌ها و مسیرهای مختلف شامل تکثیر، آپوپتوز، التهاب، مهاجرت و رگزایی بررسی شد. نتایج نشان داد که سطح بیان مارکرهای مربوط به التهاب، تکثیر، مهاجرت و رگزایی که به طور نابجا در آندومتریوز بیان می‌شوند، در گروه‌های تحت درمان کاهش یافته‌است. آن‌ها پیشنهاد کردند که اگزوزوم‌های مشتق از MenSCs را می‌توان به عنوان گزینه درمانی بهتری برای بهبود آندومتریوز در مقایسه با درمان‌های رایج و معمولی در نظر گرفت [۴۳].

شواهد در مطالعه‌ای دیگر بیانگر آن بود که miR-30c، که در اگزوزوم‌های سلول‌های آندومتر طبیعی موجود است، می‌تواند با هدف قرار دادن BCL9 و مهار مسیر سیگنالینگ Wnt/ $\beta$ -catenin، رفتارهای تومور مانند سلول‌های اپی تلیالی آندومتر در آندومتریوز را سرکوب کند. در این مطالعه پیشنهاد شد که miR-30c به طور بالقوه می‌تواند به عنوان یک هدف درمانی برای درمان آندومتریوز استفاده شود [۴۴]. در مطالعه‌ای از اگزوزوم‌های مشتق شده از سلول‌های بنیادی مزانشیمال بندناف انسان برای درمان مدل موش آندومتر با ضخامت کم مورد استفاده قرار گرفت. پس از درمان مشخص شد که ضخامت آندومتر، تعداد غدد و میزان میکروآنژیوژنیز در زیر آندومتر به وضوح

افزایش یافته‌است، علاوه بر آن یافته‌های این پژوهش نشان داد که میزان مهار فیبروز آندومتر، نشانگرهای مولکولی پذیرش آندومتر و همینطور میزان بارداری نیز به طور قابل توجهی بهبود یافته است [۴۵]. در مطالعه دیگری نیز داربست لود شده با اگزوزوم، ترمیم آندومتر، بازسازی کلاژن، افزایش بیان گیرنده استروژن  $\alpha$ / پروژسترون را در آندومتریوز به همراه داشت [۴۶].

### نتیجه‌گیری

تاکنون درمان‌های دارویی در آندومتریوز به منظور کنترل التهاب و تسکین درد و همینطور برای تنظیم تولید هورمون‌ها و کاهش علائم آندومتریوز مورد استفاده قرار می‌گرفته است. اگرچه این نوع درمان برای آندومتریوز تاحدودی موفقیت‌آمیز بوده اما عوارض جانبی متعددی را به همراه داشته‌است. شناسایی محتویات اگزوزومی خاص مانند miRNAها و پروتئین‌ها، به عنوان نشانگرهای زیستی بالقوه، فرصت‌های جدیدی را برای تشخیص زودهنگام و درمان شخصی بیماری پیچیده آندومتریوز ارائه می‌دهد. بنابراین به نظر می‌رسد پتانسیل درمانی اگزوزوم‌ها، چه از طریق قابلیت‌های سیگنال دهی طبیعی آن‌ها یا از طریق تحویل عوامل درمانی، یک راه امیدوارکننده برای تحقیقات آینده و کاربردهای بالینی در مدیریت آندومتریوز است.

### تشکر و قدردانی

نویسنده مقاله مراتب تشکر صمیمانه خود را از اعضای گروه علوم تشریحی دانشگاه علوم پزشکی تبریز ابراز می‌دارد.

### تضاد منافع

تضاد منافعی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

<sup>۱</sup> Menstrual Blood-derived Mesenchymal Stem Cells

## References

- 1-Esfandyari S, Elkafas H, Chugh RM, Park H-S, Navarro A, Al-Hendy A. Exosomes as biomarkers for female reproductive diseases diagnosis and therapy. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):2165.
- 2-Alemi F, Sadeghsoltani F, Fattah K, Hassanpour P, Malakoti F, Kardeh S, et al. Applications of engineered exosomes in drugging noncoding RNAs for cancer therapy. *Chem Biol Drug*. 2023;102(5):1257-75.
- 3-Izadpanah M, Yalameha B, Sani MZ, Cheragh PK, Mahdipour M, Rezabakhsh A, et al. Exosomes as theranostic agents in reproduction system. *Adv Biol*. 2024;8(2):2300258.
- 4-Vahidinia Z, Azami Tameh A, Barati S, Izadpanah M, Seyed Hosseini E. Nrf2 activation: a key mechanism in stem cell exosomes-mediated therapies. *Cell Mol Biol Lett*. 2024;29(1):30.
- 5-Pegtel DM, Gould SJ. Exosomes. *Annu Rev Biochem*. 2019;88:487-514.
- 6-Chaput N, Théry C. Exosomes: immune properties and potential clinical implementations. *Semin Immunopathol*. 2011;33(5):419-40.
- 7-Pegtel DM, van de Garde MD, Middeldorp JM. Viral miRNAs exploiting the endosomal–exosomal pathway for intercellular cross-talk and immune evasion. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*. 2011;1809(11-12):715-21.
- 8-Hessvik NP, Llorente A. Current knowledge on exosome biogenesis and release. *Cell Mol Life Sci*. 2018;75:193-208.
- 9-Negahdaripour M, Owji H, Eskandari S, Zamani M, Vakili B, Nezafat N. Small extracellular vesicles (sEVs): Discovery, functions, applications, detection methods and various engineered forms. *Expert Opin Biol Ther*. 2021;21(3):371-94.
- 10-Mobarak H, Heidarpour M, Lolicato F, Nouri M, Rahbarghazi R, Mahdipour M. Physiological impact of extracellular vesicles on female reproductive system; highlights to possible restorative effects on female age-related fertility. *Biofactors*. 2019;45(3):293-303.
- 11-Hasegawa T, Konno M, Baba T, Sugeno N, Kikuchi A, Kobayashi M, et al. The AAA-ATPase VPS4 regulates extracellular secretion and lysosomal targeting of  $\alpha$ -synuclein. *PloS one*. 2011;6(12):e29460.
- 12-Colombo M, Raposo G, Théry C. Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2014;30(1):255-89.
- 13-D'Souza-Schorey C, Schorey JS. Regulation and mechanisms of extracellular vesicle biogenesis and secretion. *Essays Biochem*. 2018;62(2):125-33.
- 14-Child TJ, Tan SL. Endometriosis: aetiology, pathogenesis and treatment. *Drugs*. 2001;61:1735-50.
- 15-Miraboutalebi SA, Dehghani Ashkezari M, Seifati SM. Endometriosis and the potential role of biomarkers in its diagnosis and treatment: A narrative review. *Feyz Med Sci J*. 2023;27(5):566-78. [Full text in Persian]
- 16-JA S. Benign and malignant endometrial implants in peritoneal cavity, and their relation to certain ovarian tumors. *Surg Gynecol Obstet*. 1924;38:287-311.
- 17-Mahmood TA, Templeton A. Prevalence and genesis of endometriosis. *Hum Reprod*. 1991;6(4):544-9.
- 18-Chung MS, Han SJ. Endometriosis-associated angiogenesis and anti-angiogenic therapy for endometriosis. *Front Glob Womens Health*. 2022;3:856316.
- 19-Kim JG, Suh CS, Kim SH, Choi YM, Moon SY, Lee JY. Insulin-like growth factors (IGFs), IGF-binding proteins (IGFBPs), and IGFBP-3 protease activity in the peritoneal fluid of patients with and without endometriosis. *Fertil Steril*. 2000;73(5):996-1000.
- 20-Malvezzi H, Marengo EB, Podgaec S, Piccinato CdA. Endometriosis: current challenges in modeling a multifactorial disease of unknown etiology. *J Transl Med*. 2020;18:1-21.
- 21-Muth DC, McAlexander MA, Ostrenga LJ, Pate NM, Izzi JM, Adams RJ, et al. Potential role of cervicovaginal extracellular particles in diagnosis of endometriosis. *BMC Vet Res*. 2015;11:1-6.
- 22-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;365:187-96.

- 23-Pabona JMP, Simmen FA, Nikiforov MA, Zhuang D, Shankar K, Velarde MC, et al. Krüppel-like factor 9 and progesterone receptor coregulation of decidualizing endometrial stromal cells: implications for the pathogenesis of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(3):E376-E92.
- 24-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(1):2456340.
- 25-TeXidó L, Romero C, Vidal A, García-Valero J, Fernandez Montoli ME, Baixeras N, et al. Ecto-nucleotidases activities in the contents of ovarian endometriomas: Potential biomarkers of endometriosis. *Mediat Inflamm*. 2014;2014(1):120673.
- 26-Chen J, Zhou C, Li J, Xiang X, Zhang L, Deng J, et al. miR-21-5p confers doxorubicin resistance in gastric cancer cells by targeting PTEN and TIMP3. *Int J Mol Med*. 2018;41(4):1855-66.
- 27-Wu Y, Yuan W, Ding H, Wu X. Serum exosomal miRNA from endometriosis patients correlates with disease severity. *Arch Gynecol Obstet*. 2022;1-11.
- 28-Wu J, Huang H, Huang W, Wang L, Xia X, Fang X. Analysis of exosomal lncRNA, miRNA and mRNA expression profiles and ceRNA network construction in endometriosis *Epigenomics*. 2020;12(14):1193-1213.
- 29-Shan S, Yang Y, Jiang J, Yang B, Yang Y, Sun F, et al. Extracellular vesicle-derived long non-coding RNA as circulating biomarkers for endometriosis. *Reprod Biomed Online*. 2022;44(5):923-33.
- 30-Lobb RJ, Lima LG, Möller A. Exosomes: Key mediators of metastasis and pre-metastatic niche formation. *Semin Cell Dev Biol*. 2017;67:3-10.
- 31-Scheck S, Paterson ES, Henry CE. A promising future for endometriosis diagnosis and therapy: extracellular vesicles-a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2022;20(1):174.
- 32-Olive DL, Pritts EA. Treatment of endometriosis. *N Engl J Med*. 2001;345(4):266-75.
- 33-Barbieri RL, Evans S, Kistner RW. Danazol in the treatment of endometriosis: analysis of 100 cases with a 4-year follow-up. *Fertil Steril*. 1982;37(6):737-46.
- 34-Biberoglu K, Behrman S. Dosage aspects of danazol therapy in endometriosis: short-term and long-term effectiveness. *Am J Obstet Gynecol*. 1981;139(6):645-54.
- 35-Valle RF, Sciarra JJ. Endometriosis: treatment strategies. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;997(1):229-39.
- 36-de Souza Pinto LP, Ferrari G, Dos Santos IK, de Mello Roesler CR, de Mello Gindri I. Evaluation of safety and effectiveness of gestrinone in the treatment of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2023;307(1):21-37.
- 37-Javadi M, Rad JS, Pashaiasl M, Farashah MSG, Roshangar L. The effects of plasma-derived extracellular vesicles on cumulus expansion and oocyte maturation in mice. *Reprod Biol*. 2022;22(1):100593.
- 38-Freger S, Leonardi M, Foster WG. Exosomes and their cargo are important regulators of cell function in endometriosis. *Reprod Biomed Online*. 2021;43(3):370-8.
- 39-Javadi M, Gholami Farashah MS, Roshangar L, Soleimani JR. Plasma-derived extracellular vesicles improve mice embryo development. *Mol Biol Rep*. 2024;51(1):621.
- 40-Javadi M, Rad JS, Farashah MSG, Roshangar L. An insight on the role of altered function and expression of exosomes and microRNAs in female reproductive diseases. *Reprod Sci*. 2022;29(5):1395-407.
- 41-Chen Z, Wang X. The role and application of exosomes and their cargos in reproductive diseases: A systematic review. *Vet Sci*. 2022;9(12):706.
- 42-Wu D, Lu P, Mi X, Miao J. Exosomal miR-214 from endometrial stromal cells inhibits endometriosis fibrosis. *Mol Hum Reprod*. 2018;24(7):357-365.
- 43-Asl FD, Sahraei SS, Kalhor N, Fazaeli H, Sheykhasan M, Moud SS, et al. Promising effects of exosomes from menstrual blood-derived mesenchymal stem cells on endometriosis. *Reprod Biol*. 2023;23(3):100788.
- 44-Zhang M, Wang X, Xia X, Fang X, Zhang T, Huang F. Endometrial epithelial cells-derived exosomes deliver microRNA-30c to block the BCL9/Wnt/CD44 signaling and inhibit cell invasion and migration in ovarian endometriosis. *Cell Death Discov*. 2022;8(1):151.

- 45-Zhang S, Wang D, Yang F, Shen Y, Li D, Deng X. Intrauterine injection of umbilical cord mesenchymal stem cell exosome gel significantly improves the pregnancy rate in thin endometrium rats. *Cell Transplant*. 2022;31:09636897221133345.
- 46-Xin L, Lin X, Zhou F, Li C, Wang X, Yu H, et al. A scaffold laden with mesenchymal stem cell-derived exosomes for promoting endometrium regeneration and fertility restoration through macrophage immunomodulation. *Acta Biomater*. 2020;113:252-66.