



پیشرفت‌های اخیر در انجماد شیشه‌ای بافت تخمدان و پیامدهای پیوند آن Recent Advances in Ovarian Tissue Vitrification and Transplantation Outcomes

طاهره مازوچی^۱، الهه حق پرست^{۲*}، الهام حق پرست^۳

Tahere Mazoochi¹, Elahe Haghparast^{2*}, Elham Haghparast³

^۱ مرکز تحقیقات علوم تشریحی، پژوهشکده علوم پایه، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

^۲ کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

^۳ کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

¹ Anatomy Sciences Research Center, Basic Sciences Research Institute, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran

² Medical Student, Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

³ Student Research Committee, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran

سرمقاله

انجماد شیشه‌ای بافت تخمدان (Ovarian Tissue Vitrification) یکی از روش‌های نوین حفظ باروری، به‌ویژه در زنان مبتلا به سرطان، محسوب می‌شود. در این روش، پیش از آغاز درمان‌های گنادوتوکسیک مانند شیمی‌درمانی یا پرتودرمانی، بافت تخمدان با استفاده از غلظت‌های بالای عوامل محافظت‌کننده در برابر انجماد (Cryoprotective Agents) و با سرعت بسیار زیاد منجمد می‌شود تا از تشکیل بلورهای یخ و آسیب سلولی جلوگیری شود. با وجود پیشرفت‌های چشمگیر و نتایج امیدوارکننده، این فناوری همچنان با چالش‌های مهمی روبه‌رو است. آسیب ایسکمی-ریپرفیوژن پس از پیوند، استرس اکسیداتیو، پاسخ‌های التهابی و فعال‌سازی زودرس فولیکول‌های اولیه از مهم‌ترین عواملی هستند که می‌توانند بقای بافت پیوندی، عملکرد طولانی‌مدت آن و در نهایت موفقیت پیوند را تحت تأثیر قرار دهند [۱]. با این حال، در سال‌های اخیر پیشرفت‌های چشمگیری در زمینه استفاده از نانوذرات، پلیمرهای هوشمند، پروتئین‌های متصل‌شونده به یخ، بهینه‌سازی مرحله گرم‌سازی (Warming) و داربست‌های زیستی، همراه با انتشار داده‌های بالینی انسانی، حاصل شده است که نویدبخش بهبود قابل توجه پیامدهای انجماد شیشه‌ای و پیوند بافت تخمدان هستند. از این‌رو، هدف از نگارش این نامه، ارائه مروری بر مهم‌ترین نوآوری‌های اخیر و بررسی نقش

آن‌ها در کاهش آسیب‌های ایسکمی-ریپرفیوژن، استرس اکسیداتیو و پاسخ‌های التهابی است. همچنین، تلاش می‌شود ضمن شناسایی شکاف‌های دانشی موجود، چشم‌اندازی برای جهت‌گیری پژوهش‌های آینده در این حوزه ترسیم شود. در ادامه، این پیشرفت‌ها در قالب پنج حوزه نوآورانه تشریح می‌شوند.

۱. نانوذرات (Nanoparticles)

برخی نانوذرات به دلیل خواص ذاتی آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی، به‌عنوان راه‌کاری نوین برای کاهش آسیب‌های ناشی از استرس اکسیداتیو و التهاب در پیوند بافت تخمدان پس از انجماد شیشه‌ای مطرح شده‌اند. این نانوذرات، بدون نیاز به حمل دارو، از طریق مهار گونه‌های فعال اکسیژن (Reactive Oxygen Species; ROS) و تعدیل پاسخ‌های التهابی، به حفظ بقای فولیکول‌ها و عملکرد اندوکراین بافت کمک می‌کنند. در این میان، نانوذرات اکسید سرب (CeO_2 NPs) به‌عنوان یکی از امیدبخش‌ترین نانوذرات اکسیدان‌ها شناخته می‌شوند. این نانوذرات با تقلید از عملکرد آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی درون‌زاد، از جمله سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز، گونه‌های فعال اکسیژن را خنثی کرده و از آسیب به غشای سلولی و میتوکندری جلوگیری می‌کنند. از این‌رو، نانوذرات اکسید سرب می‌توانند به‌عنوان یکی از نخستین خطوط دفاعی در برابر آسیب اکسیداتیو ناشی از ایسکمی-ریپرفیوژن عمل کرده و بقای و عملکرد بافت پیوندی را بهبود بخشند [۲].

عمده شواهد موجود از مدل‌های حیوانی، به‌ویژه جوندگان و گاو، به دست آمده است که به دلیل تفاوت‌های فیزیولوژیک و تولیدمثلی با انسان، تعمیم نتایج آن‌ها به کاربردهای بالینی را با احتیاط مواجه می‌سازد [۸].

۲. پلیمرهای هوشمند (Smart polymers)

پلیمرهای هوشمند به دلیل توانایی در مهار تشکیل بلورهای یخ، کاهش تنش اسمزی و برهم‌کنش با غشای سلولی، به عنوان راه‌کاری نویدبخش برای بهبود انجماد شیشه‌ای بافت تخمدان مطرح شده‌اند [۹]. این ترکیبات از طریق مکانیسم‌های متعددی، از جمله مهار رشد و تبلور مجدد بلورهای یخ، تثبیت غشای سلولی و ایجاد داربست‌های سه‌بعدی، به حفظ یکپارچگی ساختاری و عملکرد بافت پس از گرم‌سازی و پیوند کمک می‌کنند [۱۰].

در این میان، هیدروژل‌هایی مانند پلی‌اتیلن گلیکول (Polyethylene Glycol; PEG) با ایجاد شبکه‌های سه‌بعدی آب‌دوست، ریزمحیطی مشابه ماتریکس خارج‌سلولی فراهم می‌کنند که از بافت در برابر آسیب‌های ناشی از فرایند انجماد و ذوب محافظت می‌کند [۱۱]. در همین راستا، Brunette و همکاران نشان دادند که محصورسازی بافت تخمدان در هیدروژل PEG، علاوه بر حفظ معماری بافت، بقای فولیکول‌های انسانی را تا سه ماه پس از پیوند در مدل موش حفظ کرده و با کاهش غلظت عوامل محافظت‌کننده در برابر انجماد (Cryoprotective Agents; CPAs)، سمیت ناشی از آن‌ها را به‌طور قابل‌توجهی کاهش می‌دهد [۱۲].

از سوی دیگر، پلی‌آمفولیت‌های زویتریونی (Zwitterionic Polyampholytes) به عنوان نسل جدید مواد محافظ در برابر انجماد، با تعدیل فشار اسمزی و تشکیل لایه‌ای محافظ در اطراف غشای سلولی، از تشکیل و نفوذ هسته‌های یخ جلوگیری می‌کنند [۱۳]. اگرچه این پلیمرها در انجماد سلول‌های بنیادی و گلبول‌های قرمز نتایج موفقیت‌آمیزی داشته‌اند، تاکنون شواهد مستقیمی از کاربرد آن‌ها در انجماد شیشه‌ای بافت تخمدان منتشر نشده است [۱۴]. با وجود این پیشرفت‌ها، بخش عمده شواهد موجود همچنان به مطالعات پیش‌بالینی و مدل‌های حیوانی محدود است و برای ارزیابی اثربخشی و ایمنی این پلیمرها در کاربردهای بالینی، انجام مطالعات بیشتر و استانداردسازی پروتکل‌های انجماد و پیوند ضروری به نظر می‌رسد.

۳. پروتئین‌های متصل‌شونده به یخ (Ice-binding proteins)

پروتئین‌های متصل‌شونده به یخ (Ice-Binding Proteins; IBPs) که با عنوان پروتئین‌های ضدیخ (Antifreeze Proteins; AFPs) نیز شناخته می‌شوند، یکی از نوآوری‌های مهم در انجمادشناسی نوین به شمار می‌روند. برخلاف رویکردهای سنتی که عمدتاً بر مرحله انجماد تمرکز دارند، شواهد اخیر نشان می‌دهد که اثر محافظتی اصلی این پروتئین‌ها

به موازات این گروه، نانوذرات سلنیوم (Se NPs) نیز با تقویت سامانه دفاع آنتی‌اکسیدانی درون سلولی، نقش مکملی در محافظت از بافت تخمدان ایفا می‌کنند. این نانوذرات با افزایش فعالیت آنزیم‌های کلیدی آنتی‌اکسیدانی، از جمله گلوتاتیون پراکسیداز و سوپراکسید دیسموتاز، ظرفیت دفاع آنتی‌اکسیدانی سلول‌ها را در برابر آسیب‌های اکسیداتیو افزایش می‌دهند [۳]. افزون بر این، مطالعات نشان داده‌اند که سلنیوم در مقیاس نانو با کاهش سطح مالون‌دی‌آلدئید (Malondialdehyde; MDA) و افزایش ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی، به حفظ یکپارچگی ساختاری و عملکردی بافت تخمدان کمک کرده و می‌تواند آسیب‌های ناشی از انجماد شیشه‌ای و پیوند را کاهش دهد [۴].

در این میان، نانوذرات طلا (Au NPs) عمدتاً مرحله التهابی آسیب پس از پیوند را هدف قرار می‌دهند. این نانوذرات با مهار مسیر پیام‌رسانی NF- κ B، از فعال شدن آبشار التهابی و آزادسازی سایتوکاین‌های پیش‌التهابی، از جمله TNF- α و IL-6، جلوگیری می‌کنند. افزون بر اثرات ضدالتهابی، شواهد نشان می‌دهد که نانوذرات طلا با ایجاد ریزمحیطی مناسب برای بازسازی بافت، فرایند رگ‌زایی (آنژیوژنز) را نیز تسهیل می‌کنند؛ فرایندی که برای برقراری مجدد خون‌رسانی، افزایش بقای بافت پیوندی و بهبود عملکرد آن پس از پیوند، نقشی اساسی دارد [۵].

در مجموع، شواهد موجود نشان می‌دهد که نانوذرات با برخورداری از خواص ذاتی آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی، ظرفیت قابل‌توجهی برای کاهش دو چالش اصلی پس از پیوند، یعنی استرس اکسیداتیو و التهاب، دارند. این رویکرد می‌تواند در مقایسه با برخی مداخلات دارویی متداول، مزیتی بالقوه داشته باشد؛ زیرا نانوذرات با اثرگذاری مستقیم بر مسیرهای مولکولی آسیب، بدون نیاز به سامانه‌های پیچیده انتقال دارو، قادر به تعدیل ریزمحیط بافتی هستند. در نتیجه، این فناوری می‌تواند بقای فولیکول‌ها، حفظ عملکرد اندوکراین و در نهایت موفقیت پیوند بافت تخمدان را بهبود بخشد.

با وجود نتایج امیدوارکننده مطالعات پیش‌بالینی، به‌کارگیری راهبردهای مبتنی بر نانوذرات در انجماد شیشه‌ای و پیوند بافت تخمدان همچنان با چالش‌های مهمی مواجه است. یکی از مهم‌ترین محدودیت‌ها، سمیت وابسته به دوز (Dose-dependent Toxicity) است؛ به‌گونه‌ای که تجمع نانوذرات در بافت تخمدان، بسته به ویژگی‌هایی مانند اندازه، بار سطحی و قابلیت زیست‌تخریب‌پذیری، می‌تواند پاسخ‌های التهابی، استرس اکسیداتیو و مسیرهای آپوپتوزی را القا کند [۶]. برای مثال، گزارش شده است که برخی نانوذرات فلزی در بافت تخمدان موش تجمع یافته و با افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن (Reactive Oxygen Species; ROS)، آترزی فولیکولی و آسیب میتوکندریایی را تشدید می‌کنند [۷]. افزون بر این، ناهمگونی در روش‌های سنتز، اصلاح سطح و پوشش‌دهی نانوذرات، مقایسه‌پذیری نتایج مطالعات را محدود کرده است. همچنین، بخش

پروتئین‌های طبیعی، که از سمیت سلولی ناچیزی برخوردارند [۲۱]، نتایج امیدوارکننده‌ای نشان داده‌اند. با این حال، هزینه بالای تولید و خالص‌سازی، همراه با کمبود شواهد در زمینه هزینه-اثربخشی (Cost-effectiveness)، همچنان از مهم‌ترین موانع انتقال این فناوری به کاربردهای بالینی به شمار می‌روند.

۴. داربست‌های زیستی (Biomaterial scaffolds)

در سال‌های اخیر، داربست‌های زیستی به‌عنوان یکی از راهبردهای نویدبخش برای غلبه بر مهم‌ترین چالش‌های انجماد شیشه‌ای و پیوند بافت تخمدان، یعنی آسیب ایسکمی-ریپرفیوژن و کاهش ذخیره فولیکولی، مورد توجه قرار گرفته‌اند. در میان این داربست‌ها، هیدروژل‌ها نتایج امیدوارکننده‌ای نشان داده‌اند. برای مثال، محصورسازی بافت تخمدان در هیدروژل آلژینات ۱ درصد پیش از انجماد شیشه‌ای، به‌طور معنی‌داری آسیب ناشی از فرایند انجماد-گرم‌سازی را کاهش داده و بقای فولیکول‌ها و یکپارچگی استرومای تخمدان را بهبود بخشیده است [۲۲]. همچنین، در مطالعه‌ای بر روی بافت تخمدان گوسفند، داربست آلژینات با مدول الاستیک حدود ۱۷۵۰ پاسکال و زمان ژل‌شدن ۳۰ دقیقه، ویژگی‌های مکانیکی نزدیک به بافت طبیعی را فراهم کرد و موجب افزایش معنی‌دار تراکم فولیکول‌های اولیه و ابتدایی در مقایسه با گروه کنترل شد [۲۳].

در حوزه داربست‌های طبیعی، استفاده از ماتریکس خارج‌سلولی سلول‌زدایی‌شده (Decellularized Extracellular Matrix; dECM) با هدف حفظ معماری و ترکیب زیستی بافت تخمدان مورد توجه قرار گرفته است. روش‌های نوین سلول‌زدایی، از جمله به‌کارگیری چرخه‌های انجماد-ذوب با نیتروژن مایع پیش از تیمارهای شیمیایی، ضمن حذف مؤثر DNA و اجزای سلولی، حفظ کلاژن و گلیکوزآمینوگلیکان‌های ماتریکس را نیز بهبود می‌بخشد [۲۴].

پیشرفته‌ترین رویکرد در این زمینه، توسعه تخمدان زیست‌مهندسی‌شده (Bioprosthetic Ovary) با استفاده از فناوری چاپ زیستی سه‌بعدی و داربست‌های زیست‌سازگار است. در این روش، فولیکول‌های جداشده از بافت انجمادشده درون داربست‌های زیستی محصور می‌شوند که علاوه بر کاهش خطر انتقال مجدد سلول‌های بدخیم، امکان بازیابی عملکرد هورمونی و ظرفیت باروری را نیز فراهم می‌کند [۲۵].

با وجود این پیشرفت‌ها، انتقال این فناوری‌ها از مرحله آزمایشگاهی به کاربرد بالینی همچنان با چالش‌های مهمی روبه‌رو است. توسعه فرایندهای تولید در مقیاس صنعتی (Scale-up) و رعایت الزامات اصول تولید خوب (Good Manufacturing Practice; GMP)، به‌ویژه برای داربست‌های مشتق از ماتریکس خارج‌سلولی، از مهم‌ترین موانع به شمار می‌رود. افزون بر این، خطر بالقوه انتقال عوامل بیماری‌زای بین‌گونه‌ای (Xenozoonosis) در داربست‌های مشتق از منابع حیوانی [۲۶]،

در مرحله گرم‌سازی (Warming) اعمال می‌شود. در این مرحله، تبلور مجدد بلورهای یخ (Ice Recrystallization) یا پدیده Devitrification می‌تواند آسیب سلولی بیشتری نسبت به کریستالیزاسیون اولیه ایجاد کند؛ از این‌رو، مهار این فرایند نقش مهمی در حفظ یکپارچگی بافت ایفا می‌کند [۱۵].

در میان این پروتئین‌ها، LeIBP مشتق از مخمر *Leucosporidium* به‌عنوان یکی از امیدبخش‌ترین گزینه‌ها شناخته شده است. در یک مطالعه کلیدی، افزودن 10 mg/mL از LeIBP به محلول گرم‌سازی بافت تخمدان گاو، به‌طور معنی‌داری موجب افزایش درصد فولیکول‌های با مورفولوژی طبیعی، کاهش فولیکول‌های آپوپتوتیک، بهبود تراکم میکروواسکولار و کاهش فیبروز بافتی شد [۱۶]. همچنین، پژوهشگران این مطالعه تأکید کردند که به دلیل شباهت بیشتر بافت تخمدان گاو به بافت تخمدان انسان از نظر اندازه، معماری بافتی و تراکم فولیکولی، این مدل می‌تواند شواهد ارزشمندی برای ارزیابی قابلیت انتقال این فناوری به کاربردهای بالینی فراهم کند [۱۶].

پیشرفت‌های اخیر فراتر از کاربرد مستقیم پروتئین‌های متصل‌شونده به یخ بوده و به توسعه سامانه‌های زیست‌الهام‌گرفته برای بهبود فرایند انجماد شیشه‌ای منجر شده است. برای مثال، در سال ۲۰۲۴، یک نانوتظیم‌گر (Nanoregulator) مبتنی بر پروتئین‌های متصل‌شونده به یخ معرفی شد که با مهار تشکیل و رشد بلورهای یخ، کارایی فرایند انجماد را بهبود می‌بخشد [۱۷]. همچنین، مطالعات نشان داده‌اند که پروتئین مهندسی‌شده FfIBP جهش‌یافته (FfIBP_CC1) در مقایسه با نوع طبیعی، از پایداری حرارتی و شیمیایی بیشتری برخوردار است. این پروتئین حتی در حضور عوامل محافظت‌کننده در برابر انجماد (Cryoprotective Agents; CPAs)، از جمله دی‌متیل سولفوکسید (Dimethyl Sulfoxide; DMSO) و اتیلن گلیکول، که معمولاً موجب کاهش فعالیت پروتئین‌های طبیعی می‌شوند، توانایی خود را در اتصال به یخ و مهار رشد بلورهای یخ حفظ می‌کند [۱۸]. این یافته گامی مهم در توسعه محافظ‌های زیستی پایدارتر و کاربردی‌تر برای فرایند انجماد شیشه‌ای محسوب می‌شود.

علاوه بر این، مطالعه‌ای در سال ۲۰۲۴ نقش پروتئین ضدیخ نوع I را در انجماد شیشه‌ای بافت تخمدان گربه‌سانان بررسی کرد که بیانگر گسترش دامنه پژوهش‌ها به مدل‌های جانوری جدید و نزدیک‌تر به شرایط بالینی است [۱۹]. با وجود این پیشرفت‌ها، چالش‌هایی همچنان بر سر راه کاربرد بالینی گسترده IBPs وجود دارد که مهم‌ترین آن‌ها ایمنی‌زایی (Immunogenicity) است. در این زمینه، راه‌کارهایی نظیر افزایش آبدوستی پروتئین‌ها، که می‌تواند ایمنی‌زایی را تا بیش از ۴۰ درصد کاهش دهد [۲۰]، و طراحی پپتیدهای کوتاه ضدیخ بر پایه موتیف‌های عملکردی

در مجموع، اگرچه انجماد شیشه‌ای به واسطه سرعت بالا، سهولت اجرا و پیشرفت‌های اخیر، به‌ویژه در حوزه مواد زیستی و فناوری‌های نوین، به‌عنوان رویکردی بسیار امیدبخش مطرح شده است، شواهد موجود نشان می‌دهد که انجماد آهسته همچنان از نظر حفظ عملکرد طولانی‌مدت سلول‌های استروما، یکپارچگی بافتی و نئوواسکولاریزاسیون پس از پیوند، برتری نسبی دارد [۳۲]. از این رو، انجام مطالعات بالینی چندمرکزی با پروتکل‌های استاندارد برای تعیین جایگاه نهایی هر یک از این دو روش در حفظ باروری، ضروری به نظر می‌رسد.

نتیجه‌گیری

با وجود پیشرفت‌های چشمگیر در انجماد شیشه‌ای بافت تخمدان، شواهد موجود همچنان با محدودیت‌های مهمی همراه است. نبود پروتکل استاندارد جهانی، ناهمگونی روش‌های انجماد و گرم‌سازی، و اتکای بخش عمده شواهد به مطالعات پیش‌بالینی، تفسیر و تعمیم نتایج را با چالش مواجه کرده است. افزون بر این، داده‌های بالینی درباره فناوری‌های نوظهوری مانند نانوذرات، پلیمرهای هوشمند و پروتئین‌های متصل‌شونده به یخ هنوز محدود است و پیامدهای بلندمدت آن‌ها، از جمله ایمنی، سلامت باروری و خطر انتقال سلول‌های بدخیم، نیازمند بررسی بیشتر است. از این رو، انجام مطالعات بالینی چندمرکزی با پروتکل‌های استاندارد و پیگیری طولانی‌مدت بیماران، برای تعیین جایگاه واقعی این فناوری‌ها در حفظ باروری و کاربرد گسترده آن‌ها در بالین ضروری به نظر می‌رسد.

ملاحظات اخلاقی

این مقاله حاصل بخشی از تحقیقات طرح پژوهشی با شماره ۹۹۰۳۰ و کد اخلاق کمیته مصوب IR.KAUMS.MEDNT.REC.1399.018 اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی کاشان بوده و اصول و ملاحظات اخلاقی مرتبط با پژوهش‌های زیست پزشکی در تمامی مراحل مطالعه رعایت شده است.

تشکر و قدردانی: نویسندگان بر خود لازم می‌دانند از

واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان شهید بهشتی کاشان به‌دلیل حمایت و همکاری در انجام این پژوهش، صمیمانه قدردانی کنند.

نقش نویسندگان: همه نویسندگان در نگارش اولیه مقاله

یا بازنگری آن سهیم بودند و همه با تایید نهایی مقاله حاضر، مسئولیت دقت و صحت مطالب مندرج در آن را می‌پذیرند.

ایمنی‌زایی ناشی از باقی‌ماندن اجزای سلولی [۲۷] و الزامات سخت‌گیرانه نهادهای نظارتی برای محصولات زیستی، از دیگر عواملی هستند که مسیر انتقال این فناوری به عرصه بالین را با چالش‌های قابل‌توجهی مواجه ساخته‌اند.

۵. داده‌های بالینی (Clinical data)

یکی از مهم‌ترین پیشرفت‌های اخیر در حوزه انجماد شیشه‌ای بافت تخمدان، انتشار نخستین گزارش بالینی موفق از ژاپن در دو بیمار مبتلا به نارسایی تخمدان ناشی از درمان سرطان است که تحت پیوند بافت تخمدان با استفاده از تکنیک «آرایش ریسمان دایره‌ای» (Circular String Arrangement) قرار گرفتند. در این روش، نوارهای قشر تخمدان به‌وسیله نخ جراحی به‌صورت حلقوی در زیر صفاق تثبیت می‌شوند. این آرایش با افزایش سطح تماس بافت پیوندی با بستر عروقی، خون‌رسانی مجدد را تسهیل کرده، دوره ایسکمی پس از پیوند را کاهش می‌دهد و در نهایت بقای فولیکول‌ها و بازگشت عملکرد اندوکراین را بهبود می‌بخشد. هر دو بیمار تحت این روش موفق به تولد نوزادان سالم در ترم شدند [۲۸].

علاوه بر این، یک مرور نظام‌مند و فراتحلیل اخیر نشان داد که انجماد شیشه‌ای، در مقایسه با انجماد آهسته، از نظر حفظ کیفیت بافت تخمدان نتایج امیدوارکننده‌ای دارد؛ هرچند به دلیل ناهمگونی پروتکل‌ها، هنوز اجماعی درباره یک روش استاندارد جهانی وجود ندارد [۲۹]. با این حال، انجماد آهسته همچنان در بسیاری از مراکز درمانی به‌عنوان روش استاندارد انجماد بافت تخمدان مورد استفاده قرار می‌گیرد؛ موضوعی که عمدتاً به شواهد بالینی قوی‌تر در زمینه عملکرد بافت پس از پیوند و حفظ سلول‌های استروما مربوط می‌شود.

در همین راستا، یک مطالعه پیشگام در سال ۲۰۲۵ با استفاده از مدل پیوند بیگانه (Xenotransplantation) بافت تخمدان انسان نشان داد که میزان بقای فولیکول‌ها پس از انجماد آهسته به‌طور معنی‌داری بیشتر از انجماد شیشه‌ای است (۹۰/۹٪ در برابر ۸۲/۶٪). همچنین، این روش با نئوواسکولاریزاسیون مطلوب‌تری همراه بود (۶۱٪ در برابر ۴۷٪) [۳۰]. شواهد تکمیلی نیز نشان می‌دهد که این برتری تا حد زیادی ناشی از حفظ بهتر سلول‌های استروما است؛ سلول‌هایی که نقش اساسی در حفظ معماری بافت، حمایت متابولیک از فولیکول‌ها و تسهیل خون‌رسانی مجدد پس از پیوند ایفا می‌کنند. در تأیید این موضوع، مطالعه‌ای در سال ۲۰۲۶ بر روی بافت تخمدان گوسفند نشان داد که پس از پنج روز کشت، انجماد آهسته یکپارچگی DNA سلول‌های استروما را به‌طور معنی‌داری بهتر از انجماد شیشه‌ای حفظ می‌کند [۳۱]. احتمالاً استفاده از غلظت‌های کمتر عوامل محافظت‌کننده در برابر انجماد (Cryoprotective Agents; CPAs) و کاهش تنش‌های اسمزی و شیمیایی در این روش، در ایجاد این مزیت نقش دارد.

منابع

1. Cacciottola L, Donnez J, Dolmans MM. Ovarian tissue damage after grafting: systematic review of strategies to improve follicle outcomes. *Reprod Biomed Online*. 2021;43(3):351-369. doi:10.1016/j.rbmo.2021.06.019 PMID:34384692
2. Lakshmanan M, Saini M, Nune M. Exploring the innovative application of cerium oxide nanoparticles for addressing oxidative stress in ovarian tissue regeneration. *J Ovarian Res*. 2024;17(1):241. doi:10.1186/s13048-024-01566-2 PMID:39633503 PMCID:PMC11619646
3. Guo H, Yang T, Xia C, Ni Z, Lou Y, Pan J, et al. Glutathione selenium nanoparticles alleviate oxidative stress-induced reproductive dysfunction by regulating mitochondrial dynamics. *Free Radic Biol Med*. 2025. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2025.10.277
4. Shalaby OE, Ahmed YH, Mekkawy AM, Mahmoud MY, Elbargesy GA. The ameliorative effect of selenium-loaded chitosan nanoparticles against silver nanoparticles-induced ovarian toxicity in female albino rats. *J Ovarian Res*. 2025;18(1):4. doi:10.1186/s13048-024-01577-z PMID:39773284 PMCID:PMC11706040
5. Zhang D, Wang L, Tian L, Chen W, El-kott AF, et al. Bio-inspired deposition of gold nanoparticles onto the surface of kaolin for in vitro management of human ovarian cancer and modulation of the inflammatory response in adenomyosis-induced mice in vivo via the MAPK signaling pathway. *J Sci Adv Mater Dev*. 2024;9(2):100714. doi:10.1016/j.jsam.2024.100714
6. Brohi RD, Wang L, Talpur HS, Wu D, Khan FA, et al. Toxicity of nanoparticles on the reproductive system in animal models: a review. *Front Pharmacol*. 2017;8:606. doi:10.3389/fphar.2017.00606 PMID:28928662 PMCID:PMC5591883
7. Samrot AV, Noel Richard Prakash LX. Nanoparticles induced oxidative damage in reproductive system and role of antioxidants on the induced toxicity. *Life*. 2023;13(3):767. doi:10.3390/life13030767 PMID:36983922 PMCID:PMC10059981
8. Hua S, De Matos MB, Metselaar JM, Storm G. Current trends and challenges in the clinical translation of nanoparticulate nanomedicines: pathways for translational development and commercialization. *Front Pharmacol*. 2018;9:790. doi:10.3389/fphar.2018.00790 PMID:30065653 PMCID:PMC6056679
9. Uğur H, Pabuccuoğlu SK, Pabuccuoğlu S. The basic principles of cryopreservation and the importance of polyampholytes as a cryoprotectant. *J Istanbul Vet Sci*. 2025;9(1):47-56. doi:10.30704/http-www-jivs-net.1674387
10. Eberhart S, Khalifa H, Rafensteiner L, Lehner J, Hancke K, et al. Cryopreservation of ovarian tissue-what's known so far and future perspectives. *Front Reprod Health*. 2026;8:1768400. doi:10.3389/frph.2026.1768400 PMID:41987942 PMCID:PMC13076554
11. Rionda M. Engineering Poly(ethylene glycol) Hydrogels to Facilitate Ovarian Tissue Transplantation [doctoral dissertation]. University of Michigan.
12. Brunette MA, Kinnear HM, Hashim PH, Flanagan CL, Day JR, et al. Human ovarian follicles xenografted in immunisolating capsules survive long term implantation in mice. *Front Endocrinol*. 2022;13:886678. doi:10.3389/fendo.2022.886678 PMID:35721740 PMCID:PMC9205207
13. Rajan R, Hayashi F, Nagashima T, Matsumura K. Toward a molecular understanding of the mechanism of cryopreservation by polyampholytes: cell membrane interactions and hydrophobicity. *Biomacromolecules*. 2016;17(5):1882-93. doi:10.1021/acs.biomac.6b00343 PMID:27077533
14. Stubbs C, Bailey TL, Murray K, Gibson MI. Polyampholytes as emerging macromolecular cryoprotectants. *Biomacromolecules*. 2019;21(1):7-17. doi:10.1021/acs.biomac.9b01053 PMID:31418266 PMCID:PMC6960013
15. Delesky EA, Srubar WV. Ice-binding proteins and bioinspired synthetic mimics in non-physiological environments. *iScience*. 2022;25(5). doi:10.1016/j.isci.2022.104286 PMID:35573196 PMCID:PMC9097698
16. Kong HS, Hong YH, Lee J, Youm HW, Lee JR, et al. Antifreeze protein supplementation during the warming of vitrified bovine ovarian tissue can improve the ovarian tissue quality after xenotransplantation. *Front Endocrinol*. 2021;12:672619. doi:10.3389/fendo.2021.672619 PMID:34122348 PMCID:PMC8194858
17. Jiang M, Zhang GH, Yu Y, Zhao YH, Liu J, et al. De novo design of a nanoregulator for the dynamic restoration of ovarian tissue in cryopreservation and transplantation. *J Nanobiotechnol*. 2024;22(1):330. doi:10.1186/s12951-024-02602-5
18. Nam Y, Nguyen DL, Hoang T, Kim B, Lee JH, et al. Engineered ice-binding protein (Ff IBP) shows increased stability and resistance to thermal and chemical denaturation compared to the wildtype. *Sci Rep*. 2024; 14(1):3234. doi:10.1038/s41598-024-53864-w PMID:38331970 PMCID:PMC10853241
19. Correia LF, Rocha NO, Lessa GP, Braga RF, Souza-Fabjan JM. Role of antifreeze protein type I in feline ovarian tissue cryopreservation. *Reprod Fertil Dev*. 2024;37(1). doi:10.1071/RDv37n1Ab39
20. Shen F, Jiang X, Zhu AB, Yang H, Zhang X, et al. Development of low-immunogenic AFPs for cell cryopreservation by hydrophilic modification. *Langmuir*. 2025;41(30):20154-60. doi:10.1021/acs.langmuir.5c02398 PMID:40694604
21. Zhang X, Qi H, Yang J, Chen X, Zhang L. Development of low immunogenic antifreeze peptides for cryopreservation. *Ind Eng Chem Res*. 2023;62(31):12063-72. doi:10.1021/acs.iecr.3c01054
22. Aminian S, Mazoochi T, Hosseini ES, Jamalzaei P, Taheri MA. Protective effect of bio-scaffold

against vitrification damage in mouse ovarian tissue. *Reprod Sci.* 2024;31(11):3512-20. doi:10.1007/s43032-024-01680-y PMID:39210236

23. Sobhani K, Farzinpour A, Amorim C, Amidi F. Alginate Biomimetic Hydrogel: A Novel Matrix for the Preservation of Encapsulated Ovarian Tissue in an Animal Model. *IJOGI.* 2025;28(10):36-48.

24. Wu T, Huang KC, Yan JF, Zhang JJ, Wang SX. Extracellular matrix-derived scaffolds in constructing artificial ovaries for ovarian failure: a systematic methodological review. *Hum Reprod Open.* 2023;2023(2):hoad014. doi:10.1093/hropen/hoad014 PMID:37180603 PMCID:PMC10174707

25. Nikhila SK, Menon SS, Vanishree VM, Kalthur G, Kalthur SG, et al. development of a biomimetic 3d ovarian scaffold using decellularized extracellular matrix and mechanically tuned hydrogels. *bioRxiv.* 2026. doi:10.64898/2026.03.07.709996

26. van Hengel EVA, Drabek D, Roest HP, Willemse J, Reniers LJ, et al. Removal of Porcine Endogenous Retroviruses in Decellularized Liver Bioscaffolds. *Xenotransplantation.* 2025;32(6):e70097. doi:10.1111/xen.70097 PMID:41293918 PMCID:PMC12679514

27. Romero DJ, Hussey G, Capella-Monsonís H. Immune response to extracellular matrix bioscaffolds: A comprehensive review. *Biologics.* 2025;5(3):28. doi:10.3390/biologics5030028

28. Sako Y, Shioda K, Akitani F, Kikuchi I, Kitano T, et al. First live births after non-fixation cryopreserved ovarian tissue transplantation in Japan. *Climacteric.* 2026;29(1):129-33. doi:10.1080/13697137.2025.2579658 PMID:41358628

29. Kong Q, Pei C, Rahimi G, Mallmann P, Isachenko V. Comparison of the quality of ovarian tissue cryopreservation by conventional slow cryopreservation and vitrification-a systematic review and meta-analysis. *J Ovarian Res.* 2025;18(1):62. doi:10.1186/s13048-024-01561-7 PMID:40140886 PMCID:PMC11948982

30. Le TM, Tran TH, Pham VP, Dang TL, Duong KT, et al. The first comparative study on the effectiveness of slow freezing and vitrification of human ovarian tissue by xenotransplantation model in Vietnam. *J Assist Reprod Genet.* 2025;42(5):1473-84. doi:10.1007/s10815-025-03439-z PMID:40029565 PMCID:PMC12167403

31. Zhang Y, Horta F, Beilby K, Catt S, Pangestu M. Viability of ovarian tissue after cryopreservation by slow freezing or vitrification in sheep. *Cryobiology.* 2026;122:105591. doi:10.1016/j.cryobiol.2026.105591 PMID:41691733

32. Behl S, Joshi VB, Larson NB, Young MC, Bilal M, et al. Vitrification versus slow freezing of human ovarian tissue: a systematic review and meta-analysis of histological outcomes. *J Assist Reprod Genet.* 2023;40(3):455-64. doi:10.1007/s10815-022-02692-w PMID:36542310 PMCID:PMC10033773

How to Cite this Article:

Mazoochi T, Haghparast E, Haghparast E. Recent Advances in Ovarian Tissue Vitrification and Transplantation Outcomes. *Feyz Med Sci J* 2026; 30(3):260-265. doi:10.48307/FMSJ.2026.30.3.260