نویسنده : کاسندرا وایلیارد »   .

منبع وتاریخ نشر :ازمنابع علمی «2025-09-25».

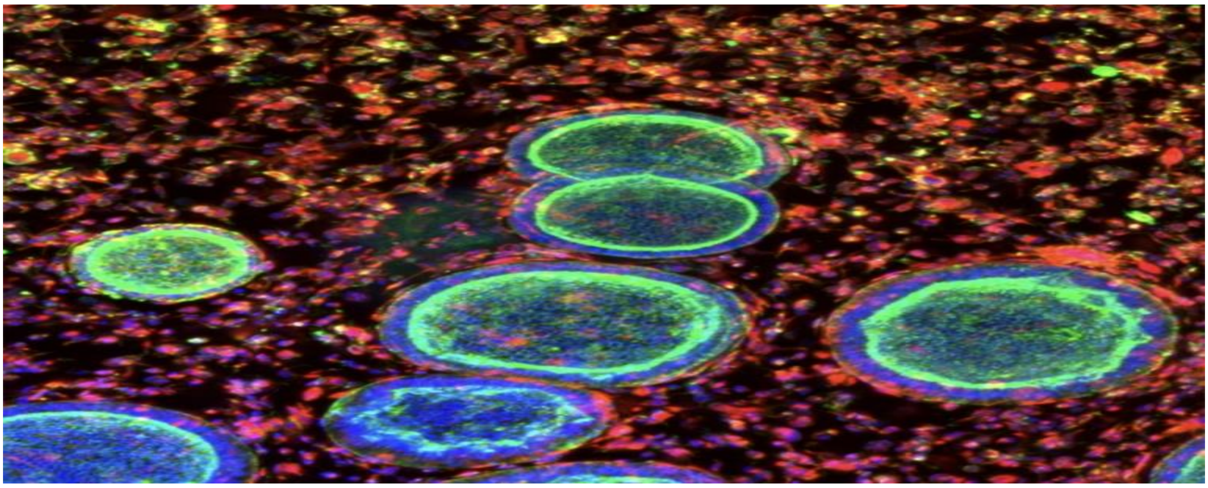
برگردان : پوهندوی دوکتور سیدحسام «ملم .

مینی جفت‌ها «جوره یا پلاسنتا » و تخمدان‌ها اصول اولیه سلامت زنان را آشکا ر می کنند

The mini placentas and ovaries revealing the basics of women's health

ارگانوئیدهای آزمایشگاهی که بافت‌های تولید مثلی را تقلیدمی‌کنند،می‌توانند به درمان‌هایی برای بیماری‌های رایج مانند پره اکلامپسی واندومتریوزاشاره کنند

Lab-made organoids that mimic reproductive tissues could point to treatments for common conditions such as pre -eclampsia and endometriosis.



خوشه‌های سلولی که شبیه پوشش رحم هستند، با سلول‌های پشتیبان در یک هیدروژل مصنوعی رشد می‌کنند. منبع: خوان گنکو، لیندا جی. گریفی

****

در سال ۲۰۱۷، اشلی موفت، متخصص ایمونولوژی تولید مثل، برای خرید یک تست بارداری به داروخانه نزدیک آزمایشگاه خود در دانشگاه کمبریج انگلستان رفت. اما این تست برای موفت نبود. دانشجوی فوق دکترای او، مارگاریتا تورکو، چیزی را ساخته بود که به نظرش ممکن است اولین خوشه سلولی باشد که قادر به تقلید از بافت جفت است - یک ارگانوئید جفتی. اما او به راهی برای اطمینان نیاز داشت.

علم جدید یائسگی: این درمان‌های نوظهور می‌توانند سلامت زنان را تغییر دهند

موفت گفت: «ما باید روی آنها آزمایش بارداری انجام دهیم.»

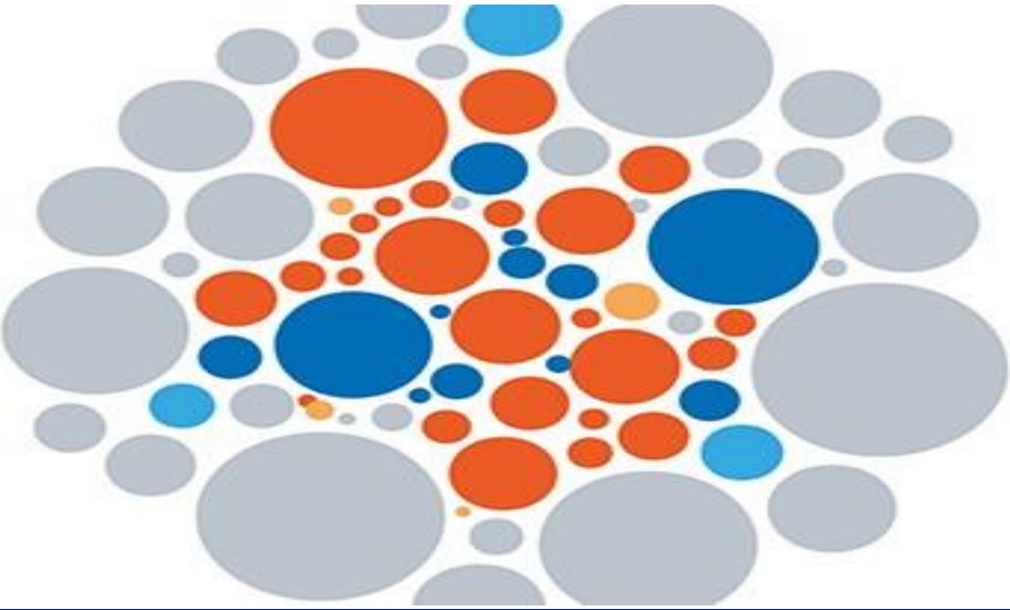
اگر تورکو درست می گفت، توپ مینیا توری سلول‌هایی که او ساخته بود، HCG ترشح می‌کرد، هورمونی که باعث مثبت شدن آزمایش بارداری می‌شود. تورکو، که اکنون زیست‌شناس تولید مثل در موسسه تحقیقات زیست‌پزشکی فریدریش میشر در بازل سوئیس است، می‌گوید: «من چوب را برداشتم، آن را داخل گذاشتم و مثبت شد. این بهترین جشن بود.»

دانشمندان با وادار کردن سلول‌های بنیادی به رشد در یک ماده ژله‌ای و خودآرایی به توده‌های بافت، ارگانوئیدهایی مانند این را می‌سازند. توپ‌های سلولی معمولاً توخالی یا جامد، هیچ شباهتی به اندام‌های واقعی ندارند. اما آنها جنبه‌های کلیدی اندامی را که قرار است نمایانگر آن باشند - مثلاً کبد، مغز، ریه یا معده - به خود می‌گیرند.

این اندام‌های مینیاتوری این مزیت را دارند که نسبت به کشت سلولی دوبعدی - که ابزارهای مرسوم آزمایشگاهی هستند - واقع‌گرایانه‌تر هستند، زیرا بیشتر شبیه بافت رفتار می‌کنند. سلول‌ها تقسیم می‌شوند، تمایز می یابند، ارتباط برقرار می‌کنند، به محیط خود پاسخ می‌دهند و درست مانند یک اندام واقعی، می میرند. و از آنجا که حاوی سلول‌های انسانی هستند، می‌توانند نسبت به بسیاری از مدل‌های حیوانی، نماینده تری باشند. لیندا

گریفیث، مهندس زیست‌شناسی در موسسه فناوری ماساچوست در کمبریج ، می‌گوید: «حیوانات در کلیات مدل‌های خوبی هستند، اما در جزئیات شروع به افت می‌کنند.»

در طول دهه گذشته، تحقیقات ارگانوئیدها به طور چشمگیری افزایش یافته است. محققان از آنها برای مطالعه رشد اولیه مغز، آزمایش درمان‌های سرطان و موارد دیگر استفاده کرده‌اند. و این مدل‌های سه‌بعدی با توجه به اینکه سازمان‌های آمریکایی، از جمله موسسات ملی بهداشت، سازمان غذا و دارو و آژانس حفاظت از محیط زیست، قصد دارند از آزمایش روی حیوانات فاصله بگیرند، اهمیت بیشتری پیدا می‌کنند.



تحقیقات سلامت زنان فاقد بودجه است - این نمودارها نشان می‌دهند که چگونه

اکنون محققان از ارگانوئیدها برای مطالعه تولید مثل ماده استفاده می‌کنند، حوزه‌ای که مدل‌های حیوانی در آن می‌توانند به طور ویژه محدود باشند. به عنوان مثال، موش‌های آزمایشگاهی قاعدگی ندارند. و جفت آنها به همان روشی که جفت انسان رشد می‌کند، رشد نمی‌کند. این چالش، همراه با کمبود تاریخی بودجه برای تحقیقات سلامت زنان، سوالات اساسی را بی‌پاسخ گذاشته است.

میریانا کسلر، زیست‌شناس سلولی در دانشگاه لودویگ ماکسیمیلیان مونیخ در آلمان، که ارگانوئیدی را توسعه داده است که لوله فالوپ 1 و یک بانک زیستی از ارگانوئیدهای سرطان تخمدان2 را تقلید می‌کند، می‌گوید: "من واقعاً آن را به عنوان یک مدل قدرتمند برای انجام علم می‌بینم."

ارگانوئیدهای جفت، آندومتر، تخمدان و واژن می‌توانند به آشکار کردن نحوه عملکرد این اندام‌ها و آنچه هنگام بروز مشکل اتفاق می‌افتد، کمک کنند.

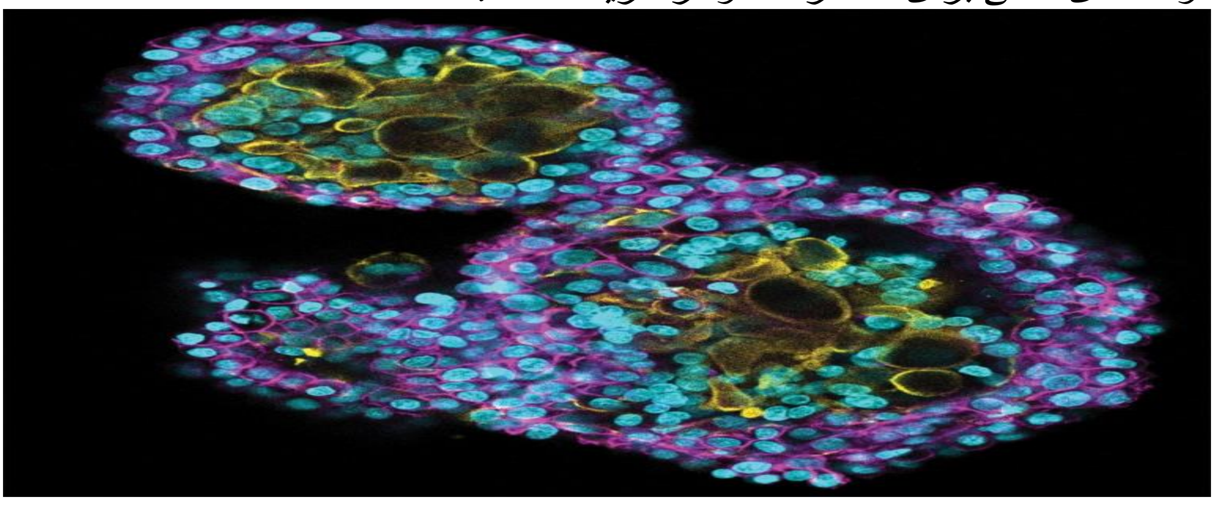
تورکو می‌گوید: "کارهای زیادی برای درک زیست‌شناسی طبیعی باید انجام شود."

جفت به جفت حمله می‌کند

جفت نقش کلیدی در سلامت مادر در دوران بارداری دارد. انسان‌ها تنها گونه‌ای نیستند که جفت جنینی ایجاد می کنند، اما مافت می گوید: «جفت جنینی انسان کاملاً با اکثر گونه‌های دیگر، حتی نخستی سا نا ن، به جز میمون‌ها، متفاوت ا ست». به عنوان مثال، موش‌ها و انسان‌ها هر دو جفت‌هایی دارند که به پوشش رحم حمله می کنند ، اما زمان توسعه و عمق تهاجم متفاوت است . اینکه دقیقاً در روزهای اولیه توسعه جفت چه اتفاقی می‌افتد، هنوز مشخص نیست، اما مشکلات در این مرحله می‌تواند عواقب جدی در آینده داشته باشد.

یکی از اولین وظایف جفت، ایجاد ارتباط بین مادر و جنین در حال رشد است. برای انجام این کار، جفت به شریان‌های مارپیچی که رحم را تغذ یه می کنند، حمله می کند. ویکتوریا رابرتز، زیست شناس رشدی در مرکز تحقیقات ملی نخستی‌سانان اورگان در بیورتون، می‌گوید: «سلول‌های مهاجم شریان‌ها را باز می‌کنند و اساساً کانالی ایجاد می‌کنند تا مادر بتواند از طریق خون رسانی خود آنچه را که نیاز دارد، تأ مین کند.» (طبیعت تشخیص می‌دهد که مردان ترنس و افراد غیرباینری ممکن است اندام‌های تولید مثلی زنانه داشته باشند و باردار شوند. در این مقاله از کلمه «مادر» برای انعکاس زبان مورد استفاده در این زمینه استفاده شده است.)

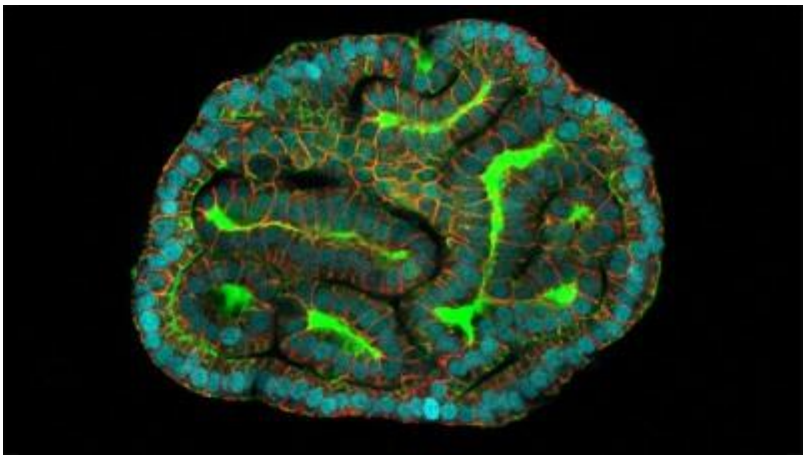
اگر این فرآیند اشتباه پیش برود، می‌تواند کشنده باشد. اگر جفت خیلی عمیق نفوذ کند، وضعیتی که چسبندگی جفت نامیده می‌شود ، مادر باردار می‌تواند در حین زایمان خون زیادی از دست بدهد. و اگر این عضو به اندازه کافی عمیق نفوذ نکند، ممکن است جنین مواد مغذی کا فی برای حفظ رشد خود را دریافت نکند.



اورگانوئیدهای ساخته شده از سلول‌های جفت می توانند به آشکار شد ن چگونگی تهاجم این اندام به پوشش رحم کمک کنند. منبع: آزمایشگاه تورکو، موسسه تحقیقات زیست‌پزشکی فریدریش میشر

جم سطحی همچنین می‌تواند بر سلامت مادر تأثیر بگذارد. تحقیقات نشان می‌دهد که وقتی جفت خون کافی دریافت نمی‌کند، می‌تواند ملتهب شود و عوامل مضری را به خون مادر ترشح کند که باعث پره اکلامپسی می‌شود، وضعیتی که با تجمع پروتئین در خون و فشار خون بسیار بالا مشخص می‌شود. در سراسر جهان، ۲ تا ۸ درصد از افراد باردار به این بیماری مبتلا می‌شوند. کوینتون اسمیت، مهندس شیمی در دانشگاه کالیفرنیا، ایروین، می‌گوید: «این یک عارضه بسیار جدی بارداری است که تا اواخر بارداری خاموش و ناشناخته می‌ماند.» «تنها راه درمان این بیماری، زایمان نوزاد است، حتی اگر این به معنای زایمان زودرس باشد.

برای درک بهتر این بیماری، اسمیت، تورکو و سایر محققان از ارگانوئیدهای ساخته شده از سلول‌های جفت به نام تروفوبلاست برای مدل‌سازی فرآیندهای مولکولی درگیر استفاده می‌کنند. تورکو بر زیست‌شناسی پایه نحوه تنظیم تهاجم تمرکز دارد، فرآیندی که به نظر می‌رسد توسط جنین و مادر کنترل می‌شود. موفت می‌گوید: « باید یک مصالحه وجود داشته باشد. این یک گفتگوی مطلق است.



به نظر می‌رسد این گفتگو بین جفت و پوشش رحم در حال وقوع است. به عنوان مثال، وقتی جنین در جایی که پوشش وجود ندارد - مثلاً روی جای زخمی که از سزارین قبلی یا در لوله فالوپ به جا مانده است - لانه‌گزینی می‌کند، تورکو می‌گوید: «اصلاً هیچ کنترلی بر تهاجم وجود ندارد.»

تحقیقات نشان می‌دهد که سلول‌های ایمنی به نام سلول‌های کشنده طبیعی رحم نقش کلیدی در این گفتگو دارند. این سلول‌ها نمی‌کشند، بلکه در عوض سیگنال‌های شیمیایی ارسال می‌کنند که به تنظیم تهاجم به پوشش رحم کمک می‌کنند.

وقتی تورکو، موفت و همکارانشان جفت‌های کوچک را در معرض این سیگنال‌های شیمیایی قرار دادند و ژن‌هایی را که سلول‌ها بیان می‌کردند تجزیه و تحلیل کردند، دریافتند که بسیاری از آنها با پره اکلامپسی مرتبط هستند.

موفت می‌گوید: «مطمئنم که این تمام داستان نیست. اما به شما نشان می‌دهد که چگونه می‌توانید از آن ارگانوئیدها برای پرسیدن این سؤالات اساسی در مورد بارداری انسان استفاده کنید.»

تقلید از قاعدگی

اولین تلاش تورکو برای ایجاد یک جفت کوچک در سال ۲۰۱۶ طبق برنامه پیش نرفت. بافت جفتی که او با آن کار می‌کرد، نه تنها شامل تروفوبلاست‌ها، بلکه شامل چند سلول مادری سرکش از آندومتر، لایه داخلی رحم که هر ماه در طول قاعدگی ساخته و سپس ریخته می‌شود، نیز بود. او می‌گوید این سلول‌های مادری «به رشد و تسلط خود ادامه دادند». «در آن زمان یک شکست بود.»

اما اکنون تورکو آن را یک کشف فوق‌العاده می‌داند، زیرا او در عوض ارگانوئیدهایی را پرورش داد که نمایانگر آندومتر هستند.

6. گریفیت می‌گوید این، همراه با یک مدل آندومتر دیگر که در همان سال منتشر شد، 7، واقعاً در را برای همه باز کرد.

گریفیت بیش از یک دهه است که در حال مطالعه آندومتر است. این تحقیق شخصی است. وقتی گریفیت به بلوغ رسید، به یک بیماری ناتوان‌کننده به نام آندومتریوز مبتلا شد. این بیماری که حدود 10٪ از افراد دارای رحم را که در سن باروری هستند، تحت تأثیر قرار می‌دهد، زمانی رخ می‌دهد که بافت شبیه آندومتر در مکان‌هایی که به آن تعلق ندارد، رشد می‌کند.

از آنجا که این بافت در داخل بدن به دام می‌افتد، نمی‌تواند به درستی ریخته شود. در عوض، می‌تواند بافت سالم اطراف را تحریک کند و باعث التهاب ، درد و بافت اسکار شود. اگرچه درمان‌های موجود برخی از علائم را برطرف می‌کنند، اما درمانی ارائه نمی‌دهند.

ارگانوئیدها معمولاً در ماتریژل، ماده‌ای ژله‌ای شکل که از سلول‌های تومور موش استخراج می‌شود و به سلول‌ها اجازه می‌دهد تا در ساختارهای سه‌بعدی جمع شوند، رشد می‌کنند. گریفیت می‌خواست سلول‌های اپیتلیال، که پوشش رحم را تشکیل می‌دهند، را با سلول‌های استرومایی که از آن پوشش پشتیبانی می‌کنند، قرار دهد. در بدن، این سلول‌ها باید با یکدیگر ارتباط برقرار کنند تا تغییراتی را که با چرخه ماهانه رخ می دهد، ایجاد کنند. اما ماتریژل مملو از پروتئین‌هایی است که می‌توانند ارتباط سلول به سلول را مختل کنند. بنابراین گریفیت و همکارانش یک هیدروژل کاملاً مصنوعی ساختند.

تیم گریفیت همچنین روی مرحله بعدی کار کرده است، مدلی از بافت آندومتر غیرطبیعی که محققان می‌توانند از آن برای آزمایش درمان‌های این بیماری استفاده کنند. از آنجا که رگ‌های خونی برای حفظ این بافت بسیار مهم هستند، گریفیت می‌دانست که می‌خواهد آنها را نیز در نظر بگیرد. برای انجام این کار، او و همکارانش ارگانوئید را روی یک تراشه میکروفلوئیدیک قرار دادند که توسط سلول‌هایی احاطه شده بود که رگ‌های خونی را تشکیل می‌دهند. او می‌گوید: «ما همه این سلول‌ها را از ابتدا در یک ژل کنار هم قرار می‌دهیم و رگ‌های خونی خود به خود تشکیل می شوند. بنا براین ارگانوئیدها به ساختارهایی شبیه به زخم تبدیل می‌شوند.درواقع این کارکمی عجیب است.»

گریفیت و تیمش این سیستم‌های مدل را از سلول‌های حدود دوازده فرد مبتلا به اندومتریوز ایجاد کرده‌اند و شروع به استفاده از آنها برای آزمایش ترکیباتی کرده‌اند که می‌توانند درمان‌های امیدوارکننده‌ای برای این بیماری باشد.

در همین حال، تورکو، ارگانوئید آندومتر خود را به مدلی از قاعدگی تبدیل کرده است. تیم او ارگانوئیدهای آندومتر را با هورمون‌ها تیمار کرد تا آنچه را که هنگام بازسازی پوشش آندومتر اتفاق می‌افتد، تقلید کند. سپس محققان هورمون‌ها را متوقف کردند تا شروع قاعدگی را شبیه‌سازی کنند. در رحم، پوشش به طور طبیعی تجزیه می‌شود. با این حال، در این مدل، محققان ارگانوئیدها را به صورت مکانیکی تجزیه می‌کنند. وقتی سلول‌ها دوباره در ژل قرار می‌گیرند، ارگانوئیدها اصلاح می‌شوند. او می‌گوید: «و می‌توانید این کار را بارها و بارها انجام دهید.»

References

1. Kessler, M. *et al. Nature Commun.* **6**, 8989 (2015).

Article PubMed Google Scholar

2. Hoffmann, K. *et al. EMBO J.* **39**, e104013 (2020).

Article PubMed Google Scholar

3. Lyall, F. *et al. Am. J. Pathol.* **158**, 1713–1721 (2001).

Article PubMed Google Scholar

4. Roberts, J. M. & Escudero, C. *Pregnancy Hypertens*. **2**, 72–83 (2012).

Article PubMed Google Scholar

5. Li, Q. *et al. Cell Stem Cell* **31**, 181–195 (2024).

Article PubMed Google Scholar

6. Turco, M. Y. *et al. Nature Cell Biol.* **19**, 568–577 (2017).

Article PubMed Google Scholar

7. Boretto, M. *et al. Development* **144**, 1775–1786 (2017).

Article PubMed Google Scholar

8. Gnecco, J. S. *et al. Med* **4**, 554–579 (2023).

Article PubMed Google Scholar

9. Nikolakopoulou, K. *et al.* Preprint at bioRxiv https://doi.org/10.1101/2025.07.03.663000 (2025).

10. Naji, A. *et al. Open Forum Infect. Dis.* **11**, ofae471 (2024).

Article PubMed Google Scholar

11. Briley, S. M. *et al*. *Reproduction* **152**, 245–260 (2016).

Article PubMed Google Scholar

12. Dipali, S. S. *et al.* Preprint at bioRxiv https://doi.org/10.1101/2024.08.10.607456 (2024).

13. Yu, B. *et al. Reprod. Sci.* **31**, 505–513 (2024).

Article PubMed Google Scholar

14. Cai, Y., Li, N. & Li, H. *Stem Cell Rev. Rep.* **19**, 1268–1282 (2023).

------------- با تقدیم احترامات«2025-09-24»