

Innovative Therapien bei POI und Kinderwunsch

Neueste Ansätze in der Entwicklung

Frauen, bei welchen eine prämatüre Ovarialinsuffizienz (POI) diagnostiziert wurde, haben nur begrenzte therapeutische Möglichkeiten, ihren Kinderwunsch mit eigenen genetischen Nachkommen zu erfüllen. Aus diesem Grund wurde eine neue Generation möglicher Therapien in der Reproduktionsmedizin entwickelt, die aber noch als experimentell gelten.

ANGELA VIDAL, FABIENNE LAUBER



Angela Vidal



Fabienne Lauber

Bei der prämaturen Ovarialinsuffizienz (POI), auch als vorzeitige Ovarialinsuffizienz (POF) bezeichnet, handelt es sich um den Verlust der Ovarialreserve im Alter von unter 40 Jahren (1, 2). Bezüglich der Inzidenz von POI schätzt eine kürzlich von Golezar und Kollegen durchgeführte Metaanalyse, dass weltweit 3,7% der Frauen betroffen sind. Somit ist eine Schwangerschaft mit POI sehr selten und wird mit $< 1 : 9200$ angegeben (3). Zu den diagnostischen Kriterien für POI gehören Oligo-/Amenorrhö seit mindestens 4 Monaten sowie zwei erhöhte Werte des follikelstimulierenden Hormons (FSH) (> 25 IU/L) im Abstand von mehr als 4 Wochen (2). Eine Verzögerung der Diagnose kann die Fertilität der Patientinnen irreversibel beeinträchtigen. Das Anti-Müller-Hormon (AMH) und der antrale Follikelcount (AFC) sind weitere empfindliche Indikatoren, die zur Beurteilung der ovariellen Reserve verwendet werden.

Die POI ist eine heterogene Erkrankung, die durch genetische Faktoren, Autoimmunerkrankungen, mitochondriale Anomalien, iatrogene Faktoren (einschliesslich Chemotherapie, Radiotherapie und chirurgische Eingriffe) und Umweltfaktoren verursacht wird. Darü-

ber hinaus ist ein grosser Anteil idiopathisch (4). POI-Patientinnen leiden unter langfristigen Komplikationen wie Osteoporose, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und/oder Depressionen (5).

Neueste Ansätze bei Wunsch nach genetisch eigenem Kind

Ausserdem kann diese Krankheit aufgrund der fehlenden ovariellen Reserven die Hoffnungen und Träume von einem zukünftigen eigenen Kind zerstören. Derzeit ist die Eizellspende die einzige etablierte Behandlungsmethode bei Kinderwunsch für Frauen mit POI (5). Während die Inanspruchnahme der Eizellspende weiter zunimmt, äussern viele Frauen, dass sie sich nur schwer mit dem Gedanken anfreunden können, kein genetisch eigenes Kind zu haben. Ein weiteres Hindernis für die Eizellspende besteht darin, dass einige Länder aufgrund legaler, ethischer oder religiöser Bedenken Beschränkungen für die Verwendung von Spendereizellen haben. Somit nehmen viele Frauen als einzige Möglichkeit experimentelle Therapien in Anspruch.

Innovative therapeutische Optionen

Zu den aktuell angewandten und zukünftigen therapeutischen Möglichkeiten für die Reaktivierung der ovariellen Reserven bei Frauen mit POI, welche ein genetisch eigenes Kind wünschen, gehören sechs verschiedene innovative Therapieansätze:

1. die intraovarielle Infusion von autologem thrombozytenreichen Plasma (PRP)
2. die In-vitro-Aktivierung (IVA)
3. die mitochondriale Aktivierung
4. die Stammzelltherapie
5. Biomaterialien und
6. die Anwendung von MicroRNA.

Diese neuen Therapiekonzepte befinden sich jedoch noch in der Forschungsphase. Ihre Wirksamkeit und Sicherheit müssen erst nachgewiesen werden, bevor

Merkmale

- **Der aktuell vielversprechendste Therapieansatz** bei prämaturer Ovarialinsuffizienz (POI) und bei Wunsch nach einem genetischen eigenen Kind ist die intraovarielle Behandlung mit **PRP (platelet-rich plasma)**.
- **PRP besteht aus Thrombozyten in einer hohen Konzentration**, die durch Zentrifugation aus dem eigenen peripheren Blut gewonnen werden.
- **PRP ist reich an bioaktiven Proteinen, Hormonen und Wachstumsfaktoren**, welche die Zellproliferation, die Angiogenese und die Regeneration von Gewebe fördern, was zu einer verbesserten Entwicklung von primordialen und primären präantralen Follikeln führt.
- **Weitere Therapieansätze** sind In-vitro-Aktivierung, Mitochondrien-Transfer-Therapie, Stammzellen, Biomaterialien und MicroRNA. Für eine abschliessende Beurteilung bedarf es aber noch weiterer Forschung.

sie als routinemässig bei den klinischen Anwendungen akzeptiert werden können.

Die folgende Übersicht fasst die aktuellen und zukünftigen therapeutischen Strategien für POI-Patientinnen mit Wunsch nach genetisch eigenem Kind zusammen.

Intraovarielle Infusion von autologem thrombozytenreichem Plasma (PRP)

Eine vielversprechende Therapie ist die intraovarielle Injektion von autologem thrombozytenreichem Plasma (*platelet-rich plasma*, PRP). Das PRP besteht aus Thrombozyten in einer hohen Konzentration, die durch Zentrifugation aus dem eigenen peripheren Blut gewonnen werden (6) (Abbildung).

Die Wirksamkeit von PRP wird hauptsächlich durch seinen Gehalt an α -Granula erklärt. Die α -Granula bestehen aus mehr als 800 verschiedenen bioaktiven Proteinen, welche nach der Aktivierung der Thrombozyten eine Zellproliferation und eine schnelle Geweberegeneration fördern (7). Die wichtigsten Wachstumsfaktoren sind *platelet-derived* (PDGF-AB und PDGF-BB), *insulin-like* (IGF), *vascular endothelial* (VEGFs), *epidermal* (EGFs) und *fibroblast growth factors* (FGF) (9–11). In zahlreichen Veröffentlichungen wurde berichtet, dass PRP die Neoangiogenese in verschiedenen klinischen Situationen, wie zum Beispiel bei der Arthrosebehandlung, der Wundheilung, dem Haarwachstum und der Hautalterung, verbessert (18, 19).

Bioaktive Faktoren im PRP und ihre Rolle bei der Follikulogenese

Die intraovarielle Anwendung von PRP führt zu einer Reaktivierung der Follikulogenese, was die Entwicklung der primordialen und primären präantralen Follikel verbessern kann.

Diese oben genannten Wachstumsfaktoren spielen eine entscheidende Rolle bei der Modulation der Follikulogenese von frühen Phasen wie der Rekrutierung von Primordialfollikeln, der Aktivierung der präantralen Follikel sowie der Unterstützung der Ovulation und der Bildung des Corpus luteum (13, 14). Eine Dysregulation dieser Wachstumsfaktoren wird mit Unfruchtbarkeit einschliesslich einer verminderten ovariellen Reserve in Verbindung gebracht (12, 13).

Die Wirksamkeit wurde auch bei Tieren (Ratten) nachgewiesen. In einer von Ahmadian im Jahr 2020 durchgeführten Studie wurde bei diesen Tieren mithilfe eines gonadotoxischen chemischen Mittels eine POI ausgelöst, die Diagnose wurde durch eine histopathologische Untersuchung des Ovars bestätigt. Die Studie zeigte eine deutliche Erhöhung der Anzahl von Nachkommen bei den POI-Ratten, welche mit PRP behandelt wurden, im Vergleich zu den «Kontroll-POI-Ratten» ohne PRP-Behandlung (15). In einer anderen Studie an Ratten mit Cyclophosphat

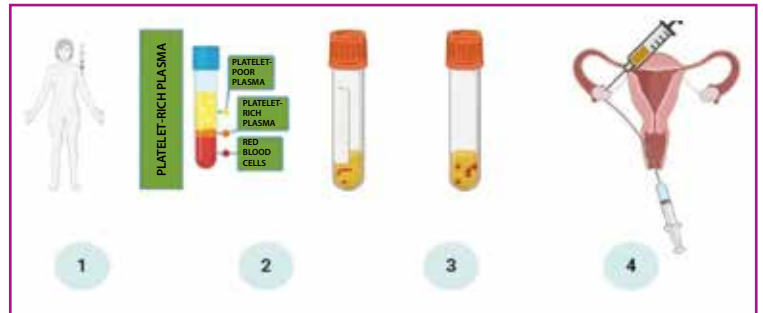


Abbildung: Das Verfahren der PRP-Zubereitung und der intraovariellen Injektion:
 1. Zuerst wird der Patientin peripheres Blut entnommen.
 2. Das Blut wird zentrifugiert, um das PRP zu extrahieren.
 3. Dann werden die Thrombozyten im PRP aktiviert, um die Wachstumsfaktoren freizusetzen.
 4. Die intraovarielle PRP-Injektion wird in der Regel unter transvaginalen Ultraschall durchgeführt.

mid-induzierter Ovarialinsuffizienz erhöhte die PRP-Behandlung das Volumen des ovariellen Kortex, die Anzahl der präantralen Follikel und den Durchmesser der Antralfollikel (16).

Die Wirksamkeit von PRP bei der Wiederherstellung der ovariellen Reserve bezieht sich auf In-vitro-Studien zum Wachstum und Überleben von isolierten frühen humanen Follikeln in einem Kultursystem. Eine Studie von Hosseini aus dem Jahr 2017 zeigt, dass PRP die Lebensfähigkeit und das Wachstum von menschlichen Primordial- und Primärfollikeln in einer In-vitro-Kultur unterstützt. PRP gilt als potenzielles Reservoir für Wachstumsfaktoren und ist damit eine vielversprechende Therapie zur Erhaltung der ovariellen Reserve (17).

Anwendung der PRP-Therapie bei POI

Die klinische Anwendung von PRP bei humanen Ovarien wurde erstmals von Pantos und Kollegen vorgestellt (20). In dieser Studie wurden 8 Frauen in der Perimenopause mit intraovariellen PRP-Injektionen behandelt. Die Ergebnisse zeigten, dass sich unter dieser Therapie der Menstruationszyklus normalisierte und die Gewinnung von Eizellen bei allen Patientinnen nach der In-vitro-Fertilisationsbehandlung (IVF) möglich war.

Sfakianoudis und Kollegen berichteten 2018, dass eine Patientin mit POI, die mit PRP behandelt wurde, danach im natürlichen IVF-Zyklus schwanger wurde (21). In einer Folgestudie wurden Frauen mit folgenden Kriterien in die Studie eingeschlossen: POI, schlechtes ovarielles Ansprechen (poor ovarian response, POR), perimenopausale und menopausale Frauen (7): Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass die Werte von AMH und AFC bei allen Patientinnen erhöht werden konnten, während die Werte von FSH und dem luteinisierenden Hormon (LH) gesenkt wurden. Diese Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass die PRP-Therapie die Funktionalität der Ovarien und das Hormonprofil wirksam wieder-

herstellt. In einer anderen Studie wurden die Auswirkungen dieser Therapie auf die ovarielle Reserve und die IVF-Ergebnisse bei 311 Patientinnen mit POI untersucht (8): 23 Patientinnen (7,4%) wurden nach der Behandlung mit PRP spontan schwanger.

Insgesamt zeigen die veröffentlichten Arbeiten, dass die intraovarielle PRP-Injektion die ovarielle Reserve verbessert (Tabelle). PRP kann als eine mögliche Alternative zur Behandlung von POI in Betracht gezogen werden. Randomisierte, klinische Studien vor dem klinischen Einsatz sind von entscheidender Bedeutung, bevor es als Routinetherapie praktiziert wird.

Andere Therapien in der Forschungspipeline

Weitere innovative Therapien, die derzeit untersucht werden, sind:

In-vitro-Aktivierung (IVA)

Die IVA ist eine neuartige Technik, die das Wachstum von Primärfollikeln (PF) stimuliert und diese dazu bringt, sich zu funktionsfähigen Oozyten zu entwickeln. Eine Studie von Laven und Kollegen hat gezeigt, dass etwa 75% der POI-Patientinnen noch schlafende PF in den Ovarien haben (22). Die gespeicherten PF dieser Patientinnen können wirksam zu einer möglichen Therapie bei POI und bestehendem Kinderwunsch eingesetzt werden. Die konventionelle IVA besteht aus der zunächst laparoskopischen Entfernung der Ovarien mit nachfolgender Fragmentierung. Anschliessend werden die PF mit einer Kombination von PTEN-Inhibitoren und PI3K-Aktivatoren aktiviert. Abschliessend erfolgt die laparoskopische Autotransplantation von Kortikalisstreifen. Die Patientin kann nun versuchen, spontan schwanger zu werden oder eine Schwangerschaft durch IVF anzustreben.

Die IVA wurde in der klinischen Praxis erfolgreich angewendet. Dieses Verfahren führte bereits zu zwei Schwangerschaften und einer gesunden Geburt (23).

Mitochondrien-Transfer-Therapie

Mitochondrien sind die Energiequellen der Zellen und die einzigen Organellen, die ein eigenes Genom, die sogenannte *mitochondriale DNA* (mtDNA), enthalten. Die Hauptfunktion der Mitochondrien ist die Produktion von Adenosintriphosphat (ATP) durch oxidative Phosphorylierung (24). Darüber hinaus regulieren Mitochondrien andere Stoffwechselwege, darunter die Kalziumsignalübertragung, das intrazelluläre Redoxpotenzial und die Apoptose (25). Eine mitochondriale Dysfunktion kann eine Alterung der Eierstöcke verursachen (25).

Die mitochondriale Transfertherapie wird derzeit erforscht. Ein besseres Verständnis der Mechanismen, die der Rolle der mitochondrialen Dysfunktion bei der Alterung der Eierstöcke zugrunde liegen, soll

durch weitere Forschung erlangt werden. Die Aufdeckung der Determinanten der mitochondrialen Dysfunktion könnte die Entwicklung gezielter Interventionen fördern. In einer Studie von Cohen und Kollegen wurde berichtet, dass der allogene mitochondriale Transfer zu einer erfolgreichen Schwangerschaft und Lebendgeburt führte (26).

Stammzelltherapie

Stammzellen sind frühe undifferenzierte Zellen mit der Fähigkeit zur Selbsterneuerung, zu unbegrenzter Vermehrung und zur Mehrfachdifferenzierung. Mesenchymale Stammzellen können aus verschiedenen Geweben wie Knochenmark, Fettgewebe, Menstruationsblut, Nabelschnur, Fruchtwasser und Plazenta isoliert werden (28). Die Stammzellen entfalten ihre therapeutische Wirkung durch Mechanismen der Differenzierung und der parakrinen Stimulation.

Ein neuartiger Mechanismus, der in den letzten Jahren entwickelt wurde, ist der stammzellvermittelte mitochondriale Transfer: Mitochondrien werden von Stammzellen auf benachbarte Zellen übertragen. Kürzlich wurde berichtet, dass ein solcher Transfer die Qualität der Eizellen und die Embryonalentwicklung verbessern kann (29, 30). Die Sicherheit von Stammzellen muss jedoch weiter untersucht werden, bevor sie für die klinische Anwendung standardisiert werden. Tumorigenität, Immunogenität und Heterogenität von Stammzellen schränken ihre Anwendung in der Regel ein.

Biomaterialstrategien für POI nach Stammzelltransplantation

Die Transplantation von Stammzellen führt zu einem extremen Zellverlust. Folglich müssen Biomaterialien wie Kollagen, Alginat und Hyaluronsäure (HA) eingesetzt werden, um eine weitere Entwicklung der Stammzellen zu ermöglichen. HA ist ein häufig verwendetes biologisches Material. Bestimmte Gewebe, wie die Gebärmutter und Eierstöcke, die HA-Rezeptoren haben, eignen sich für eine gezielte Therapie (31). Wichtig ist, dass der HA-Spiegel bei POI-Patientinnen zunächst relativ niedrig ist, sodass eine HA-Supplementierung wirksam eingesetzt werden kann, um chemisch induzierte Schäden zu verhindern und die ovarielle Funktion zu verbessern (32). Die Biosicherheit, der biologische Abbau und die Biokompatibilität neuer Materialien darf jedoch nicht ausser Acht gelassen werden.

Die zukünftige Richtung der POI-Behandlung: MicroRNA

MicroRNA (miRNA) sind kurze, 18 bis 24 Nukleotide lange, nicht kodierende RNA. Sie regulieren die Zellproduktion, die Differenzierung und die Apoptose in normalen und pathologischen Prozessen (33). Die Expressionsniveaus von miRNA in reproduktiven Geweben scheinen mit dem Fruchtbarkeitspotenzial

Tabelle:

Zusammenfassung der veröffentlichten klinischen Studien zur intraovariellen Injektion von PRP

Studie (Jahr)	Design der Studie	Patientinnen (n)	Alter (Jahre)	Verabreichtes PRP in ml	Ovarielle Reserve Parameter: FSH (IU/L) prior vs. post	Ovarielle Reserve Parameter: AMH (ng/ml)	Schwangerschaftsrate, spontan	Schwangerschaftsrate, IVF	Geburtsrate
Callejo et al. (2013)	Fallbericht	Mensch (1)	30	5 ml	42 vs. 7,0	< 0,01 vs. < 0,01	0	1	1
Stakianoudis et al. (2018)	Fallbericht	Menschen (3)	37–40	1 ml	24 vs. 9,8	0,76 vs. 0,9	0	3	1
Sills et al. (2018)	Fallbericht	Menschen (4)	42 ± 4	5 ml	–	–	0	1	–
Sills et al. (2019)	Fallbericht	Mensch (1)	42	5 ml	52,67 ± 4,64 vs. 64,68 ± 5,5	0,18 ± 0,25 vs. 1,26 ± 0,05	0	1	1
Pantos et al. (2019)	Fallbericht	Menschen (3)	27, 40, 46	4 ml	76 vs. 19	0,18 vs. 0,24	3	0	–
Hsu et al. (2020)	Fallbericht	Mensch (1)	37	4 ml	63,65 vs. 17,84	–	0	1	1
De Miguel-Gómez et al. (2020)	Grundlagenforschung	In vitro (5)	34–49	–	–	–	–	–	–
Pacu (2021)	Retrospektive Studie	Menschen (20)	31–44	2–4 ml	11,50 ± 4,05 vs. 1,05 ± 1,43	0,69 ± 0,32 vs. 0,99 ± 0,36	–	–	–
Cakiroglu et al. (2020)	Nicht randomisierte, interventionale, klinische Studie	Menschen (311)	34,8 ± 4,3	2–4 ml	41,9 ± 24,7 vs. 41,6 ± 24,7	0,13 (± 0,16) vs. 0,18 (± 0,18)	23	13	25
Fairmani et al. (2019)	Nicht randomisierte, klinische Studie	Menschen (19)	35,57 ± 3,8	2 ml	–	–	2	1	3
Petyk et al. (2020)	Nicht randomisierte, klinische Studie	Menschen (38)	31–45	0,7 ml	30 vs. 18	0,08 vs. 1,1	4	6	6
Aflatoonian et al. (2021)	Nicht randomisierte, klinische Studie	Menschen (26)	33,66 ± 4,84	1,5	20,06 ± 22,62 vs. 19,92 ± 22,90	0,34 ± 0,24 vs. 0,51 ± 0,43	8	0	5
Stojkowska et al. (2019)	Prospektiv kontrollierte, nicht randomisierte, vergleichende Studie	Menschen (40)	35–42	3–5 ml	Post: 19,27 ± 2,29	Post: 0,35 ± 0,19	0	40 (20 mit PRP, 20 ohne)	11 (8 PRP-Gruppe)
Melo et al. (2020)	Prospektiv kontrollierte, nicht randomisierte, vergleichende Studie	Menschen (83)	39–44	200 µl	13,6 (12,9–17,5) vs. 9,07 (8,3–10,5)	0,62 (0,47–0,76) vs. 1,01 (0,9–1,3)	5	8	6 (5 mit PRP)
Stakianoudis et al. (2020)	Prospektive beobachtende Kohortenstudien	Menschen (120)	38,4 ± 2,01	4 ml	10,71 ± 1,62 vs. 8,95 ± 1,40	0,66 ± 0,20 vs. 1,14 ± 0,26	8	14 (30)	19

und den Entwicklungskapazitäten des Embryos in Verbindung zu stehen. Darüber hinaus haben miRNA eine regulatorische Funktion bei der Follikulogenese und der Eizellreifung (34). Eine miRNA-Microarray-Analyse, die in einer früheren Studie von Dhang und Kollegen durchgeführt wurde, zeigte, dass 22 miRNA bei POI-Patientinnen signifikant hochreguliert waren, während 29 signifikant herunterreguliert waren (35). So ist die Idee entstanden, dass man die miRNA steigert, welche die Follikulogenese anregen, und andere herunterreguliert werden, um den POI-Prozess zu verlangsamen.

Schlussfolgerung

Unterschiedliche therapeutische Strategien, die sich auf die Wiederherstellung der ovariellen Funktion konzentrieren, eröffnen neue Möglichkeiten für Frauen mit POI. Das Wissen über verschiedene Aspekte der Fertilität und des Verlustes der ovariellen Reserve wird die Möglichkeiten zur Behandlung dieser Krankheit verbessern. ■

Angela Vidal

E-Mail: angela.vidal@luks.ch

Fabienne Lauber

E-Mail: fabienne.lauber@luks.ch

Luzerner Kantonsspital
Reproduktionsmedizin und gynäkologische Endokrinologie
6000 Luzern 16

Interessenkonflikte: keine

Quellen:

- Beck-Peccoz P, Persani L: Premature ovarian failure. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:9.
doi:10.1186/1750-1172-1-9
- European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI, Webber L, Davies M, et al.: ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 2016;31:926-937.
doi:10.1093/humrep/dew027
- Golezar S, Ramezani Tehrani F, Khazaei S, et al.: The global prevalence of primary ovarian insufficiency and early menopause: a meta-analysis. *Climacteric* 2019;22:403-411.
doi:10.1080/13697137.2019.1574738
- Rudnicka E, Kruszewska J, Klicka K, et al.: Premature ovarian insufficiency – aetiopathology, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Prz Menopauzalny* 2018;17:105-108.
doi:10.5114/pm.2018.78550
- Oyesanya OA, Olufowobi O, Ross W, et al.: Prognosis of oocyte donation cycles: a prospective comparison of the in vitro fertilization-embryo transfer cycles of recipients who used shared oocytes versus those who used altruistic donors. *Fertil Steril* 2009;92:930-936.
doi:10.1016/j.fertnstert.2008.07.1769
- Bos-Mikich A, de Oliveira R, Frantz N.: Platelet-rich plasma therapy and reproductive medicine. *J Assist Reprod Genet* 2018;35:753-756.
doi:10.1007/s10815-018-1159-8
- Sfakianoudis K, Simopoulou M, Grigoriadis S, et al.: Reactivating Ovarian Function through Autologous Platelet-Rich Plasma Intraovarian Infusion: Pilot Data on Premature Ovarian Insufficiency, Perimenopausal, Menopausal, and Poor Responder Women. *J Clin Med* 2020;9.
doi:10.3390/jcm9061809
- Kakiroglu Y, Saltik A, Yuceturk A, et al.: Effects of intraovarian injection of autologous platelet rich plasma on ovarian reserve and IVF outcome parameters in women with primary ovarian insufficiency. *Aging (Albany NY)* 2020;12:10211-22.
doi:10.18632/aging.103403
- Mussano F, Genova T, Munaron L, et al.: Cytokine, chemokine, and growth factor profile of platelet-rich plasma. *Platelets* 2016;27:467-471.
doi:10.3109/09537104.2016.1143922
- Noh K-C, Liu XN, Zhuan Z, et al.: Leukocyte-Poor Platelet-Rich Plasma-Derived Growth Factors Enhance Human Fibroblast Proliferation In Vitro. *Clin Orthop Surg* 2018;10:240-247.
doi:10.4055/cios.2018.10.2.240
- Sundman EA, Cole BJ, Fortier LA.: Growth factor and catabolic cytokine concentrations are influenced by the cellular composition of platelet-rich plasma. *Am J Sports Med* 2011;39:2135-2140.
doi:10.1177/0363546511417792
- Krüger JP, Freymann U, Vetterlein S, et al.: Bioactive Factors in Platelet-Rich Plasma Obtained by Apheresis. *Transfus Med Hemother* 2013;40:4.
doi:10.1159/000356329
- Vo TKC, Tanaka Y, Kawamura K.: Ovarian Rejuvenation Using Autologous Platelet-Rich Plasma. *Endocrines* 2021;2:15-27.
doi:10.3390/endocrines2010002
- Sanfins A, Rodrigues P, Albertini DF.: GDF-9 and BMP-15 direct the follicle symphony. *J Assist Reprod Genet* 2018;35:1741-1750.
doi:10.1007/s10815-018-1268-4
- Ahmadian S, Sheshpari S, Pazhang M, et al.: Intra-ovarian injection of platelet-rich plasma into ovarian tissue promoted rejuvenation in the rat model of premature ovarian insufficiency and restored ovulation rate via angiogenesis modulation. *Reprod Biol Endocrinol* 2020;18:78.
doi:10.1186/s12958-020-00638-4
- Dehghani F, Aboutaleb H, Esmailpour T, et al.: Effect of platelet-rich plasma (PRP) on ovarian structures in cyclophosphamide-induced ovarian failure in female rats: a stereological study. *Toxicology Mechanisms and Methods* 2018;28:653-659.
doi:10.1080/15376516.2018.1491662
- Hosseini L, Shirazi A, Naderi MM, et al.: Platelet-rich plasma promotes the development of isolated human primordial and primary follicles to the preantral stage. *Reproductive BioMedicine Online* 2017;35:343-350.
doi:10.1016/j.rbmo.2017.04.007
- Mohamadi S, Norooznehad AH, Mostafaei S, et al.: A randomized controlled trial of effectiveness of platelet-rich plasma gel and regular dressing on wound healing time in pilonidal sinus surgery: Role of different affecting factors. *Biomedical Journal* 2019;42:403-410.
doi:10.1016/j.bj.2019.05.002
- Samadi P, Sheykhasan M, Khoshnani HM.: The Use of Platelet-Rich Plasma in Aesthetic and Regenerative Medicine: A Comprehensive Review. *Aesth Plast Surg* 2019;43:803-814.
doi:10.1007/s00266-018-1293-9
- Pantos K, Simopoulou M, Pantou A, et al.: A Case Series on Natural Conceptions Resulting in Ongoing Pregnancies in Menopausal and Prematurely Menopausal Women Following Platelet-Rich Plasma Treatment. *Cell Transplant* 2019;28:1333-1340.
doi:10.1177/0963689719859539
- Sfakianoudis K, Simopoulou M, Nitsos N, et al.: Autologous Platelet-Rich Plasma Treatment Enables Pregnancy for a Woman in Premature Menopause. *J Clin Med* 2018;8:E1.
doi:10.3390/jcm8010001
- Laven JSE.: Primary Ovarian Insufficiency. *Semin Reprod Med* 2016;34:230-234.
doi:10.1055/s-0036-1585402
- Kawamura K, Cheng Y, Suzuki N, et al.: Hippo signaling disruption and Akt stimulation of ovarian follicles for infertility treatment. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110:17474-9.
doi:10.1073/pnas.1312830110
- Benkhalifa M, Ferreira YJ, Chahine H, et al.: Mitochondria: participation to infertility as source of energy and cause of senescence. *Int J Biochem Cell Biol* 2014;55:60-64.
doi:10.1016/j.biocel.2014.08.011
- Wang T, Zhang M, Jiang Z, et al.: Mitochondrial dysfunction and ovarian aging. *Am J Reprod Immunol* 2017;77.
doi:10.1111/aji.12651
- Cohen J, Scott R, Schimmel T, et al.: Birth of infant after transfer of anucleate donor oocyte cytoplasm into recipient eggs. *Lancet* 1997;350:186-187.
doi:10.1016/S0140-6736(05)62353-7
- Barritt JA, Brenner CA, Malter HE, et al.: Mitochondria in human offspring derived from ooplasmic transplantation. *Hum Reprod* 2001;16:513-516.
doi:10.1093/humrep/16.3.513
- Na J, Kim GJ.: Recent trends in stem cell therapy for premature ovarian insufficiency and its therapeutic potential: a review. *J Ovarian Res* 2020;13:74.
doi:10.1186/s13048-020-00671-2
- Pérennec A, Reignier A, Goronflot T, et al.: Association between blastocyst morphology and maternal first trimester serum markers in ongoing pregnancies obtained after single fresh blastocyst transfer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2021;258:63-69.
doi:10.1016/j.ejogrb.2020.12.043
- Wang Z-B, Hao J-X, Meng T-G, et al.: Transfer of autologous mitochondria from adipose tissue-derived stem cells rescues oocyte quality and infertility in aged mice. *Aging (Albany NY)* 2017;9:2480-2488.
doi:10.18632/aging.101332
- Kim H, Shin M, Han S, et al.: Hyaluronic Acid Derivatives for Translational Medicines. *Biomacromolecules* 2019;20:2889-903.
doi:10.1021/acs.biomac.9b00564
- Zhao G, Zhou X, Fang T, et al.: Hyaluronic acid promotes the expression of progesterone receptor membrane component 1 via epigenetic silencing of miR-139-5p in human and rat granulosa cells. *Biol Reprod* 2014;91:116.
doi:10.1095/biolreprod.114.120295
- Imbar T, Eisenberg I.: Regulatory role of microRNAs in ovarian function. *Fertil Steril* 2014;101:1524-1530.
doi:10.1016/j.fertnstert.2014.04.024
- Salas-Huetos A, James ER, Aston KJ, et al.: The Expression of miRNAs in Human Ovaries, Oocytes, Extracellular Vesicles, and Early Embryos: A Systematic Review. *Cells* 2019;8:E1564.
doi:10.3390/cells8121564
- Dang Y, Zhao S, Qin Y, et al.: MicroRNA-22-3p is down-regulated in the plasma of Han Chinese patients with premature ovarian failure. *Fertil Steril* 2015;103:802-807.e1.
doi:10.1016/j.fertnstert.2014.12.106