



## **IV ENCONTRO INTERNACIONAL DE BIOTECNOLOGIA EM SAÚDE HUMANA E ANIMAL:**

AVANÇOS E TENDÊNCIAS BIOTECNOLÓGICAS PARA SAÚDE HUMANA E ANIMAL

### **VESÍCULAS EXTRACELULARES DO FLUIDO DE OVIDUTO: COADJUVANTES PARA O SUCESSO DAS BIOTÉCNICAS REPRODUTIVAS**

Roberto Mendes Júnior<sup>1</sup>; Maria Bianca de Almeida Silva<sup>2</sup>; Alesandro Silva Ferreira<sup>2</sup>; Gustavo Bezerra Nobre do Vale<sup>3</sup>; Ana Flávia Bezerra da Silva<sup>4</sup>; André Luiz da Conceição Santos<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Doutorando do Programa de Pós-graduação em Ciências Morfofuncionais pela Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza-CE; <sup>2</sup>Graduando em Farmácia pela Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira (UNILAB), Redenção-CE; <sup>3</sup>Graduando em Medicina Veterinária pela Universidade Estadual do Ceará (UECE), Fortaleza-CE; <sup>4</sup>Doutorando do Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias pela UECE, Fortaleza-CE  
[jrmendesbmd@gmail.com](mailto:jrmendesbmd@gmail.com)

#### **RESUMO**

Vesículas extracelulares de fluido de oviduto (VesFO) são nanopartículas biológicas que participam da comunicação intercelular. As VesFO foram descritas no organismo materno das espécies felina, murina, bovina e suína. Dessa forma, o objetivo desse trabalho foi descrever as principais aplicações das VesFO no âmbito das biotécnicas reprodutivas. Estas VesFO são importantes durante a regulação da fisiologia *in vivo* dos eventos reprodutivos de maturação, fecundação e desenvolvimento embrionário. Diante disso, as VesFO tem sido utilizadas como uma alternativa para maximizar a eficiência das biotécnicas de reprodução assistida de diversas espécies, vislumbrando a superação de entraves no âmbito *in vitro*. Portanto, conclui-se que as VesFO são coadjuvantes essenciais para atingir resultados promissores no tocante as biotécnicas de reprodução assistida, especialmente das espécies de produção, como a bovina e suína.

**PALAVRAS-CHAVES:** Biotécnicas; Ovidutossomos; Reprodução.

#### **1 INTRODUÇÃO**

As vesículas extracelulares (VEs) são nanopartículas constituídas por bicamada fosfolipídica proveniente da membrana plasmática das células, que as liberam para o meio extracelular. Essas VEs são classificadas em microvesículas (100-1000 nm), formadas a partir da evaginação da membrana plasmática; e exossomos (30-150nm), os quais são formados pela via endocítica e são liberados quando os corpos multivesiculares se fundem com a membrana plasmática da célula (ALMIÑANA et al., 2018). Sendo encontradas em diversos fluidos biológicos, incluído o Fluido de Oviduto (FO), transportando proteínas, lipídios, ácidos desoxirribonucleicos (DNA) e ácidos ribonucleicos (RNA) para outras células (ALCÂNTARA-NETO et al., 2019).

Nesse sentido, as VEsFO desempenham um papel na comunicação intercelular, impactando a fisiologia reprodutiva *in vivo* através da interação molecular entre os gametas (SHOMALI et al., 2020), embriões (CAPRA; LANGE-CONSIGLIO, 2020) e o trato reprodutivo materno (ALMIÑANA; BAUERSACHS, 2019).

Mediante a importância das VEs para a comunicação intercelular, as VEsFO têm se destacado nos últimos anos por serem constituintes responsáveis pela regulação e aumento da eficiência nos processos de maturação *in vitro* (MIV) (LEE; LIRA-ALBARRÁN; SAADELDIN, 2021), fecundação *in vitro* (FIV) (ROWLISON; COMIZZOLI, 2023) e desenvolvimento embrionário (FANG et al., 2022).

## **2 OBJETIVO**

Descrever as principais aplicações das VEsFO no âmbito das biotecnologias da reprodução animal.

## **3 METODOLOGIA**

A fundamentação teórica foi realizada com um total de 14 referências bibliográficas. Para tanto, o levantamento da literatura ocorreu nas bases de dados *Pubmed*, *Scielo* e Google Acadêmico, utilizando de forma única e combinada os seguintes descritores: “*Extracellular vesicles*”, “*Exosomes applications*”, “*EVs and oviduct*”, “*Reproductive biotechnologies*” e “*EVs in oviduct fluid*”. Como critérios de inclusão, foram utilizados majoritariamente artigos datados entre os anos de 2018-2023 dispostos na língua inglesa, considerando: artigos experimentais e revisões de literatura para justificar o objetivo proposto para a temática. Como critérios de exclusão, foram desconsiderados os artigos fora do âmbito das biotecnologias reprodutivas.

## **4 RESULTADOS**

A importância das VEsFO tem sido reportada em diversos estudos *in vitro* auxiliando nas técnicas reprodutivas de espécies domésticas e de produção, pela capacidade de auxiliar na melhoria de biotecnologias reprodutivas, interagindo com gametas, reação acrossômica, maturação oocitária, fecundação e desenvolvimento embrionário inicial (GATIEN et al., 2019).

Em espécies domésticas, os ovidutosomos isolados de cadelas apontam que tais vesículas, quando foram co-incubadas com células do cúmulo reduziram nos níveis de espécies reativas de oxigênio (EROs) e corpos apoptóticos, assim como aumentou as taxas de proliferação e viabilidade celular (LEE et al., 2019).

A espécie murina tem sido um modelo experimental no que diz respeito ao transporte de miRNAs pelos ovidutosomos. Essas vesículas foram co-incubadas com espermatozoides, evidenciando que através do mecanismo fusogênico, as VEs podem ser incorporadas ao gameta

masculino, realizando o transporte de miRNAs. Por sua vez, esses miRNAs foram transferidos para os blastômeros durante o desenvolvimento embrionário, a fim de melhorar a qualidade embrionária (FERESHTEH et al., 2018).

As VEsFO da espécie bovina mediaram a interação entre as células do oviduto e os espermatozoides, sendo observado que essas vesículas promoveram a sobrevivência celular, estimularam a fosforilação da proteína tirosina e o aumento dos níveis de cálcio intracelular (FRANCHI et al., 2020). Seguindo esse raciocínio, a associação da suplementação de ovidutosomos no meio da MIV na espécie bovina, promoveu o aumento no desenvolvimento embrionário, quando comparado com a suplementação das VEs provenientes do fluido folicular no meio da MIV e o grupo controle (ASAADI et al., 2021).

Na espécie suína foi evidenciado que os ovidutosomos se apresentam como um importante componente do FO, sendo responsáveis pela manutenção da viabilidade espermática através do aumento da sobrevivência e redução da motilidade dos espermatozoides relacionada a atividade do reservatório espermático no oviduto (ALCÂNTARA NETO et al., 2020). Adicionalmente, foi reportado que as VEsFO desta mesma espécie participam ativamente dos mecanismos de controle da polispermia durante o processo de fecundação (ALCÂNTARA-NETO et al., 2019).

Adicionalmente, estudos demonstram o papel das VEsFO na produção *in vitro* de embriões, auxiliando na compreensão dos diferentes mecanismos fisiológicos que ocorrem *in vivo* (ALMIÑANA et al., 2018).

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, a utilização de ovidutosomos como ferramenta biotecnológica tem sido estabelecida e possui resultados promissores no âmbito *in vitro* da reprodução animal, especialmente de bovino e suínos. Essa perspectiva tem conduzido ao incremento de novos estudos na reprodução assistida animal a fim de utilizar as VEs com o objetivo de maximizar as potencialidades das técnicas de reprodução assistida e utilizar esses resultados como modelos translacionais para a espécie humana.

## REFERÊNCIAS

ALCÂNTARA-NETO, A.S.; FERNANDEZ-RUFETE, M.; CORBIN, E.; TSIKIS, G.; UZBEKOV, R.; GARANINA, A.S.; COY, P.; ALMIÑANA, C.; MERMILLOD, P. Oviduct fluid extracellular vesicles regulate polyspermy during porcine *in vitro* fertilisation. *Reproduction, Fertility and Development*, v.32, n.4, p.409-418, 2019.

ALCÂNTARA-NETO, A.S.; SCHMALTZ, L.; CALDAS, E.; BLACHE, M.C.; MERMILLOD, P.; ALMIÑANA, C. Porcine oviductal extracellular vesicles interact with gametes and regulate sperm motility and survival. *Theriogenology*, v.155, p.240-255, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2020.05.043>.

ALMIÑANA, C.; TSIKIS, G.; LABAS, V.; UZBEKOV, R.; SILVEIRA, J.C.; BAUERSACHS, S.; MERMILLOD, P. Deciphering the oviductal extracellular vesicles content across the estrous cycle: Implications for the gametes-oviduct interactions and the environment of the potential embryo. **BMC genomics**, v.19, n.1, p.1-27, 2018.

ALMIÑANA, C.; BAUERSACHS, S. Extracellular vesicles in the oviduct: Progress, challenges and implications for the reproductive success. **Bioengineering**, v.6, n.2, p.32, 2019.

ASAADI, A.; DOLATABAD, N.A.; ATASHI, H.; RAES, A.; DAMME, P.V.; HOELKER, M.; HENDRIX, A.; PASCOTTINI, O.B.; SOOM, A.V.; KAFI, M.; PAVANI, K.C. Extracellular vesicles from follicular and ampullary fluid isolated by density gradient ultracentrifugation improve bovine embryo development and quality. **International Journal of Molecular Sciences**, v.22, n.2, p.578, 2021.

CAPRA, E.; LANGE-CONSIGLIO, A. The biological function of extracellular vesicles during fertilization, early embryo-maternal crosstalk and their involvement in reproduction: review and overview. **Biomolecules**, v.10, n.11, p.1510, 2020.

FANG, X.; TANGA, B.M.; BANG, S.; SEO, C.; KIM, H.; SAADELDIN, I.M.; LEE, S.; CHO, J. Oviduct epithelial cell-derived extracellular vesicles improve porcine trophoblast outgrowth. **Veterinary Sciences**, v.9, n.11, p.609, 2022.

FERESHTEH, Z.; SCHMIDT, S.A.; AL-DOSSARY, A.A.; ACCERBI, M.; ARIGHI, C.; COWART, J.; L. SONG, J.L.; GREEN, P.J.; CHOI, K.; YOO, S.; MARTIN-DELEON, P.A. Murine Oviductosomes (OVS) microRNA profiling during the estrous cycle: Delivery of OVS-borne microRNAs to sperm where miR-34c-5p localizes at the centrosome. **Scientific Reports**, v.8, n.1, p.1-18, 2018.

FRANCHI, A.; MORENO-IRUSTA, A.; DOMÍNGUEZ, E.M.; ADRE, A.J.; GIOJALAS, L.C. Extracellular vesicles from oviductal isthmus and ampulla stimulate the induced acrosome reaction and signaling events associated with capacitation in bovine spermatozoa. **Journal of Cellular Biochemistry**, v.121, n.4, p.2877-2888, 2020.

GATIEN, J.; MERMILLOD, P.; TSIKIS, G.; BERNARDI, O.; IDRISSE, S.J.; UZBEKOV, R.; BOURHIS, D.L.; SALVETTI, P.; ALMIÑANA, C.; SAINT-DIZIER, M. Metabolomic profile of oviductal extracellular vesicles across the estrous cycle in cattle. **International Journal of Molecular Sciences**, v.20, n.24, p.1-17, 2019.

LEE, S.H.; OH, H.J.; KIM, M.J.; LEE, B.C. Exosomes derived from oviduct cells mediate the EGFR/MAPK signaling pathway in cumulus cells. **Journal of Cellular Physiology**, v.235, n.2, p.1386-1404, 2019.

LEE, S.H.; LIRA-ALBARRÁN, S.; SAADELDIN, I.M. Comprehensive proteomics analysis of in vitro canine oviductal cell-derived extracellular vesicles. **Animals**, v.11, n.2, p.573, 2021.

ROWLISON, T.; COMIZZOLI, P. Transfer of Galectin-3-Binding Protein via Epididymal Extracellular Vesicles Promotes Sperm Fertilizing Ability and Developmental Potential in the Domestic Cat Model. **International Journal of Molecular Sciences**, v.24, n.4, p.3077, 2023.

SHOMALI, N.; HEMMATZADEH, M.; YOUSEFZADEH, Y.; SOLTANI-ZANGBAR, M.S.; HAMDY, K.; MEHDIZADEH, A.; YOUSEFI, M. Exosomes: Emerging biomarkers and targets in folliculogenesis and endometriosis. **Journal of Reproductive Immunology**, v.142, p.1-11, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103181>.