

بررسی تاثیر گونه شناسی ژن KISS1 در ناباروری زنان

طاهره انساندوست

کارشناسی ارشد فیزیولوژی پزشکی، دپارتمان فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران.

چکیده

ناباروری حدود ۷۰ میلیون نفر را تحت تاثیر قرار می دهد زوج های در سنین باروری در سراسر جهان، با توجه به سازمان بهداشت جهانی. سونوگرافی اولین فناوری تصویربرداری است که برای بررسی لگن استفاده می شود زنان نابارور برای علائم شرایط فوق. سونوگرافی دقیق، غیر تهاجمی و مقرون به صرفه است روش های تشخیصی برای شناسایی و طبقه بندی مسائل بالقوه با ناباروری زنان. ناباروری به ناتوانی از بارداری پس از یک سال تلاش برای بارداری شدن گفته می شود. علت نازایی شامل اختلالات تخمک گذاری، آندومتریوز، تعداد کم اسپرم یا تستوسترون زنان است. همچنین، ریسک آن با افزایش سن بیشتر می شود. با این وجود، گزینه های درمانی زیادی برای افراد مبتلا به ناباروری در دسترس است. هدف از انجام این پژوهش بررسی تاثیر گونه شناسی ژن KISS1 در ناباروری زنان بود. میزان شیوع ناباروری در پژوهش های مختلف بسیار بالا گزارش شده است. شیوع طول عمر ناباروری بین ۶/۶ درصد تا ۴/۲۶ درصد و میانگین شیوع یک ساله آن حدود ۹ درصد تخمین زده شده است و تنها در سال ۲۰۰۷، ۴/۷۲ میلیون نفر در جهان نابارور بودند. نتایج این پژوهش نشان داد که ناباروری همچون سایر بیماری های چند عاملی حاصل برهم کنش عوامل مختلف ژنی و محیطی است؛ که در پژوهش حاضر تنها به بررسی یک وجه از عوامل دخیل در این امر پرداخته شد لذا همچنان نقش سایر ژن ها، عوامل محیطی و حتی سایر پلی مورفیسم های شناخته شده در ژن مورد مطالعه، در ایجاد و بروز ناباروری می تواند دخیل باشد. در مجموع شاید بتوان نقش ترکیبات ژنتیکی را در ارتباط بین پلی مورفیسم و استعداد ابتلای افراد مورد مطالعه به ناباروری ایدیوپاتیک موثر دانست. اگرچه نتیجه به دست آمده ممکن است با تغییر خزانه ژنتیکی جمعیت مورد بررسی و یا تغییر معنی دار اندازه جمعیت تغییر نماید.

واژه های کلیدی: گونه شناسی توالی ژن، ناباروری، ژن kiss1، بیماری چندعاملی، نازایی، اختلالات جنسی

۱. مقدمه

مطالعات در سال ۲۰۲۱ نشان می‌دهند که حدود ۱۰ تا ۱۵ درصد از زوجها در کشور های پیشرفته، پس از یک سال تلاش برای باردار شدن نمی‌توانند باردار شوند. در پزشکی هرگاه زن و شوهری در سن باروری ۱۲ ماه پس از ازدواج علیرغم انجام فعالیت جنسی طبیعی و بدون استفاده از روش‌های پیشگیری، بچه‌دار نشوند یکی از زوجین دچار ناباروری است. [۱]

ناباروری در انسان می‌تواند منشأ پدری مانند واریکوسل و آرواسپرمی داشته باشد یا منشأ مادری مانند سندرم ترنر، آژنزی تخمدان، سندرم آشرمن. البته باید توجه داشت که ناباروری به معنی عدم تولید گامت نیست بلکه عدم توان تولد نوزاد زنده را گویند مثلاً در زنان بیماری کم‌نطفگی می‌تواند علت باشد، یا پس از انجام وازکتومی فرد بالقوه اسپرم تولید می‌کند ولی در عمل نمی‌تواند بچه‌دار شود. مشابه این حالت در زنان نداشتن مادرزادی رحم و نیز پس از انجام عمل قطع لوله‌های فالوپ است. [۳]

ناباروری یکی از مشکلات سلامت تولید مثل است که بسیاری از زوجین را در جهان تحت تاثیر قرار داده است. این مساله منجر به آسیب‌های روانی و عاطفی در زوجین می‌گردد و زندگی اجتماعی آنان را نیز تحت الشعاع قرار می‌دهد. ناباروری به عدم توفیق زوجین در بارداری پس از طی یک سال از مقاربت‌های منظم، و بدون بهره‌گیری از روش‌های کنترل بارداری اطلاق می‌شود.

تعریف ناباروری به عنوان ناتوانی در باردار شدن پس از ۱ سال یا بیشتر از رابطه جنسی محافظت نشده منظم توصیف می‌شود. طبق برآوردها، ناباروری ۱۲ تا ۳۰ درصد را تحت تاثیر قرار می‌دهد زوج‌هایی که سعی در باردار شدن دارند و می‌توان آن را به مرد نسبت داد (۳۰٪)، زنان (۵۵٪)، یا حتی هر دو شریک (۴۰٪). ناباروری به یک مشکل برای بسیاری از زوج‌ها تبدیل شده است یک نگرانی بهداشتی در سراسر جهان، و ناباروری ایدیوپاتیک به یک اشاره دارد ناتوانی زوجین در باردار شدن حتی پس از انجام کارآزمایی ناباروری انجام شد. مشکلات تخمک‌گذاری، آسیب لوله فالوپیان (ناباروری لوله)، ناهنجاری های دهانه رحم (پولیپ یا تومور بدخیم) و عدم تعادل هورمونی می‌توانند به ناباروری زنان کمک می‌کند. [۵]

حدود ۱۰٪ زوج‌هایی که ناباروری را تجربه می‌کنند یک علت ژنتیکی زمینه‌ای دارند. سهم ناباروری در زنان و زنان تقریباً برابر می‌باشد. با این حال علل ژنتیکی نقش واضحتری در ناباروری زنان دارد: در زنان، ناهنجاری‌های ژنتیکی با تأثیر بر تولید اسپرم یا انتقال اسپرم باعث ناباروری می‌گردد. شایع ترین علل ژنتیکی ناباروری در زنان، جهش‌های تک ژنی (همچون بیماری سیستیک فیبروزیس)، ناهنجاری‌های کروموزومی و ریزحذف‌های کروموزوم Y است. شیوع طول عمر ناباروری بین ۶/۶ درصد تا ۴/۲۶ درصد و میانگین شیوع یک ساله آن حدود ۹ درصد تخمین زده شده است و تنها در سال ۲۰۰۷، ۴/۷۲ میلیون نفر در جهان نابارور بودند. مطالعات در سال ۲۰۲۱ نشان می‌دهند که حدود ۱۰ تا ۱۵ درصد از زوجها در کشورهای پیشرفته، پس از یک سال تلاش برای باردار شدن نمی‌توانند باردار شوند. [۲]

تعریف ناباروری به عنوان عدم موفقیت توصیف می‌شود باردار پس از حداقل ۱۲ ماه رابطه جنسی منظم و محافظت نشده تماس نشانه ناباروری برای هر دو جنس است. ناباروری طبقه‌بندی می‌شود به عنوان (i) ناباروری اولیه ناتوانی در باردار شدن است، در حالی که (۲) ناباروری ثانویه ناتوانی در باردار شدن پس از لقاح موفق قبلی است. ناباروری زنان می‌تواند به دلایل مختلفی ایجاد شود شرایطی، از جمله عوارض مربوط به تخمدان‌ها، رحم، لوله‌های فالوپیان یا سیستم غدد درون ریز. طبق سوابق سازمان بهداشت جهانی،

ناباروری ۴۸ میلیون زوج و ۱۸۶ میلیون فرد را تحت تاثیر قرار می‌دهد. در عربستان سعودی، شیوع ناباروری زنان ۱۸,۹۳ درصد بود. با اکثریت ناباروری در زنان جوانتر مشاهده شد، و میانگین مدت زندگی زناشویی ۵ سال است. [۴]

آمارها نشان می‌دهد شیوع ناباروری در ایران بین ۱۳ الی ۱۸٪ است که با متوسط آمارهای جهانی مطابقت دارد. معنی این آمار آن است که از هر ۱۰۰ زوج جوانی که ازدواج می‌کنند، حدود ۱۵ زوج، از ناباروری رنج می‌برند. در واقع می‌توان گفت: در کشور ما که سالانه یک میلیون ازدواج ثبت می‌شود، حدود ۱۵۰ هزار زوج، به آمار ناباروری زوجین اضافه می‌گردند. این آمار و ارقام بیانگر آن است که در ایران حدود ۳ میلیون زوج نابارور وجود دارد.

ناباروری در زنان ممکن است به علت عوامل متعددی از جمله عوامل هورمونی، عوامل فیزیکی، انسداد مجاری تولید اسپرم یا مشکلات جنسی رخ دهد. تشخیص ناباروری نیازمند ارزیابی دقیق از طریق آزمایش‌های اسپرموگرامی، آزمایش سطح هورمون‌ها و سایر آزمایشات تشخیصی است. درمان ناباروری زنان ممکن است شامل مداخله جراحی، درمان هورمونی باشد. همکاری با پزشک تخصصی ناباروری زنان می‌تواند منجر به تشخیص صحیح و درمان موثرتر شود. لذا در این پژوهش به دنبال بررسی تاثیر گونه شناسی ژن kiss1 در ناباروری زنان هستیم.

۲. مبانی نظری پژوهش

۲.۱ شیوع ناباروری^۱

با توجه به پدیده‌های اجتماعی مانند تمایل برای ازدواج و بچه دار شدن در سنین بالاتر و همچنین افزایش استفاده از روش‌های جلوگیری از بارداری میزان ناباروری در ۳۰، سال اخیر افزایش یافته است. حدود ۰۱-۱۵٪ زوج‌ها نابارور می‌باشند. با توجه به رشد و توسعه جوامع بشری و استفاده روز افزون از مواد شیمیایی مضر و همچنین با در نظر گرفتن تغییر الگوی زندگی و عادات فردی، این احتمال وجود دارد که در سال‌های آینده میزان ناباروری رو به افزایش رود. ناباروری در ارتباط با فاکتورهای زنانه، فاکتورهای زنانه، ترکیبی از هر دو فاکتور و یا دلایل نامشخص می‌باشد که هر یک ۵۲٪ از موارد را شامل می‌شود. [۷]

۲.۲ انواع ناباروری

ناباروری به دو صورت اولیه و ثانویه تقسیم می‌گردد:

ناباروری اولیه به شرایطی اطلاق می‌شود که به هیچ وجه سابقه باروری قبلی وجود نداشته باشد و ناباروری ثانویه حالتی است که سابقه باروری وجود داشته باشد.

معمول‌ترین حالت ناباروری، اختلال تخمک‌گذاری یا عدم تخمک‌گذاری^۲، بیماری‌های مربوط به لوله‌های تولید مثلی، پارامترهای غیر معمول مایع منی، اندومتریوز، بیماری‌های لگنی یا رحمی می‌باشد. نادرترین حالت ناباروری مربوط به عوامل ایمنولوژیکی و نقائص ژنتیکی می‌باشد. استعمال دخانیات هم باعث کاهش توانایی باروری می‌شود. [۶]

ناباروری در بسیاری از زوجها دلایل متنوعی دارد، اگرچه در ۱۵-۱۶٪ از زوجها نابارور، هیچ دلیلی یافت نشده و تحت عنوان ناباروری ایدیوپاتیک یا ناشناخته نامیده می‌شوند.

۲.۳ ناباروری ایدیوپاتیک

ناباروری ایدیوپاتیک، عدم موفقیت در باروری یک زوج می‌باشد که در آن‌ها علت قاطعی برای ناباروری تشخیص داده نشده است و به طور معمول مدت زمان ناباروری بیش از دو سال می‌باشد. ناباروری در بین افراد نابارور حدود ۱۰-۲۰٪ می‌باشد. ناباروری ایدیوپاتیک یک وضعیت مطلق نیست، بلکه ناتوانی نسبی در باروری می‌باشد و بسیاری از زوجین ممکن است حتی بدون درمان بارور شوند، البته درمان می‌تواند حاملگی را تسریع کند.

تشخیص، تنها پس از ارزیابی کامل ناباروری، شامل بررسی‌های فیزیکی زوجین امکان‌پذیر می‌باشد؛ بررسی‌های پایه‌ای ناباروری شامل:

(۱) بررسی تخمک‌گذاری و فازهای نرمال زرده‌ای

(۲) لوله‌های فالوپ گشاده

(۳) مایع منی سالم و طبیعی بر اساس استانداردهای سازمان سلامت جهانی می‌باشد.

تخمک‌گذاری به کمک سیکل منظم قاعدگی (۲۶-۳۲ روز، تفاوت بین سیکل‌ها نباید بیش از ۴ روز باشد) تشخیص داده می‌شود. گشودگی و گستردگی لوله‌ها به کمک سونوگرافی و در صورت لزوم لاپاراسکوپی تشخیص داده می‌شود، لاپاراسکوپی

¹ Prevalence of Infertility

² Anovulation

زمانی پیشنهاد می‌شود که فرد از بیماری‌های عفونت‌های لگنی رنج می‌برد یا مشکوک به اندومتریوز می‌باشد و یا این که در گذشته جراحی‌های شکمی از جمله آپاندیس انجام داده باشد. براساس استانداردهای WHO، به طور طبیعی غلظت اسپرم‌ها در مایع منی باید بیش از ۲۰ میلیون در هر میلی لیتر باشد و بیش از ۵۰٪ اسپرم‌ها تحرک داشته باشند. [۸]

۲.۴ بررسی عوامل ناباروری ایدیوپاتیک

تئوری‌های متفاوتی در مورد علل ناباروری ایدیوپاتیک وجود دارد؛ تحلیل رفتن تخمدان‌ها که با افزایش سطح هورمون‌های تحریک کننده فولیکولی^۱ آشکار می‌شود نیز می‌تواند منجر به تغییر سطح سایر هورمون‌ها شود. مطالعه‌ای نشان داد که ۵٪ زنان مبتلا به ناباروری ناشناخته در اوایل فاز فولیکولی افزایش سطح FSH دارند. [۹]

تغییرات سطح هورمون زرده‌ای، کاهش نسبت FSH/LH و کاهش غلظت LH در مایع فولیکولی نیز در ناباروری ناشناخته نقش دارند. بیان غیر طبیعی FSH و LH بیانگر عدم کارکرد درست محور هیپوفیزی - تخمدانی می‌باشد. سطح استرادیول سرمی در فاز فولیکولی، در زنان نابارور ایدیوپاتیک افزایش یافته و باعث تغییر فولیکول‌ها می‌شود و از طرف دیگر باعث حذف افزایش هورمون پرولاکتین در اواسط سیکل می‌گردد. [۱۰]

تفسیر امکان پذیر دیگر، اختلال در فاز زرده‌ای می‌باشد، که با کوتاه‌تر شدن فاز زرده‌ای و یا کاهش حداکثر سطح پروژسترون سرمی دیده می‌شود. اختلال در فاز زرده‌ای در ۰.۳٪ از زنان نابارور ایدیوپاتیک دیده می‌شود. در بین زنان با رده سنی ۴۰-۴۵ سال، میزان اختلال در فاز زرده‌ای بیش از زنان در سنین ۲۰-۲۹ سال می‌باشد، چنانچه فراوانی ناباروری ایدیوپاتیک نیز به همین شکل می‌باشد. افزایش و کاهش بیان LH، کاهش نسبت FSH/LH و یا کاهش بیان FSH در اواسط دوره فولیکولی، باعث اختلال در فاز زرده‌ای می‌شود، این امر در درجه اول می‌تواند به دلیل عدم تعادل در عملکرد هیپوتالاموس باشد. [۱۱]

در کنار عوامل هورمونی، عملکرد غیر طبیعی گامت‌ها نیز در ناباروری ایدیوپاتیک نقش دارد. فولیکول‌ها تغییر شکل یافته، اختلال در بلوغ اووسیت، کاهش کیفیت اووسیت و نقص در لقاح گامت‌ها از عوامل گزارش شده می‌باشد.

۲.۵ دلایل عمده ناباروری

نشانه‌های عقیم شدن زنان ممکن است کاملاً نامشهود باشند و بسیاری از آقایان تا زمانی که برای باروری اقدام نکنند، از وجود آن‌ها مطلع نشوند. با این حال، می‌توان مهم‌ترین نشانه ناباروری زنان را عدم توانایی در بچه‌دار شدن دانست. [۱۴] دیگر علائم عبارت‌اند از:

- (۱) اختلال در عملکرد جنسی مانند کاهش میل جنسی
- (۲) درد، تورم یا توده در بیضه‌ها
- (۳) فقدان تولید تخمک و تخمک گذاری
- (۴) کاهش حجم مایع منی
- (۵) عفونت‌های مکرر تنفسی
- (۶) کاهش موهای بدن و صورت سایر نشانه‌های هورمونی و کروموزومی
- (۷) از دست دادن حس بویایی
- (۸) تعداد اسپرم کمتر از حد طبیعی [۱۳]

برای باردار کردن زنان باید اسپرم سالم و کافی تولید کنند که این شامل تشکیل و رشد اندام‌های تناسلی زنانه در دوران بلوغ و ترشح هورمون تستوسترون و سایر هورمون‌ها برای حفظ تولید اسپرم است. اسپرم‌ها پس از تولید در بیضه‌ها وارد لوله‌های ظریفی می‌شوند و از آنجا با مایع منی مخلوط شده و از آلت تناسلی خارج می‌شوند. برای باروری باید اسپرم کافی در مایع منی وجود داشته باشد. اگر تعداد اسپرم در مایع منی کم باشد، احتمال بارور شدن تخمک نیز کاهش می‌یابد. تعداد کم اسپرم به معنای ۱۵ میلیون اسپرم در هر میلی‌لیتر منی یا کمتر از ۳۹ میلیون اسپرم در هر انزال است. [۱۲] اسپرم همچنین باید

¹ Luteinizing Hormone

عملکرد درستی داشته باشد و قادر به حرکت باشد. اگر تحرک یا عملکرد اسپرم غیرطبیعی باشد، ممکن است نتواند به تخمک همسر برسد یا به آن نفوذ کند.

۲,۶ Kiss1 و استروئیدهای جنسی

مطالعات اخیر اهمیت سیستم Kiss1 را برای عملکرد تولیدمثلی در تعدادی از گونه های پستانداران مشخص کرده است. در انسان و موش، حذف یا جهش در ژن های گیرنده Kiss1 یا کیسپتین منجر به ناباروری و اختلال در بلوغ بلوغ می شود. با این حال، اخیراً بحث هایی در مورد نیاز مطلق به کیسپتین برای شروع بلوغ و بلوغ وجود داشته است. [۹]

۲,۶,۱ کنترل اپی ژنتیک بیان ژن

چه چیزی باعث تغییرات در بیان ژن Kiss1 در طول تمایز جنسی، رشد، بلوغ و بزرگسالی می شود؟ در برخی موارد، پاسخ ممکن است در تنظیم کلی و زمانی ساختار DNA و کمپلکس های پروتئینی حاوی توالی ژن Kiss1، یعنی ساختار کروماتین Kiss1 باشد. هر سلول در یک ارگانیسم چند سلولی دارای توالی DNA یکسان و در نتیجه کل طرح ژنتیکی است. با این حال، نقش های عملکردی سلول های مختلف از بافتی به دیگر متفاوت است. [۱۴]

۲,۶,۲ اپی ژنتیک و استروئید جنسی ژن Kiss1

همانطور که در بالا ذکر شد، در حیوانات بلوغ و بالغ، بیان ژن Kiss1 در AVPV/PeN به شدت توسط E2 و T تنظیم می شود، در حالی که در ARC، برعکس است: استروئیدهای جنسی بیان ARC Kiss1 را مهار می کنند. از آنجایی که تغییرات اپی ژنتیکی در هیستون ها به شدت با بیان ژن مرتبط است، ممکن است تفاوت منطقه ای در پاسخ Kiss1 به E2 در AVPV/PeN و ARC به دلیل تغییرات اپی ژنتیکی متفاوتی باشد که در هر منطقه رخ می دهد. [۴]

۲,۶,۳ های اپی ژنتیک درگیر در ژن Kiss1

کیسپتین به عنوان یک محرک اساسی ترشح GnRH در نظر گرفته شده است، بنابراین احتمالاً در افزایش ترشح GnRH که در طول پیشرفت بلوغ رخ می دهد، نقش دارد. با این حال، بسیاری از مکانیسم های تنظیمی درونزا که بر تغییرات سیستم کیسپتین در طول دوره بلوغ حاکم هستند ناشناخته باقی مانده اند. همانطور که قبلاً ذکر شد، به خوبی شناخته شده است که بیان AVPV/PeN Kiss1 به طور قابل توجهی از مرحله نوجوانی تا بزرگسالی افزایش می یابد، در حالی که گزارش های متناقضی در مورد اینکه آیا Kiss1 وجود دارد یا نه وجود دارد. [۱۰]

۲,۶,۴ مشارکت مکانیسم های اپی ژنتیک در بیان Kiss1 دارای دو شکل جنسی

Kiss1 در AVPV/PeN در زنان به میزان بیشتری نسبت به مردان بیان می شود، اما مشخص نیست که چگونه محیط استروئید جنسی پس از زایمان، یعنی E2 تمایز جنسی سیستم AVPV/PeN Kiss1 را هدایت می کند. تعدادی از مکانیسم های وابسته به استروئید جنسی، مانند نوروزنز افتراقی، مهاجرت، اپی ژنتیک و آپوپتوز، ممکن است در تمایز جنسی و رشد جمعیت های عصبی مختلف دخیل باشند. [۹]

۴. بحث و نتیجه گیری

به عدم توفیق زوجین در آبستنی پس از طی یک سال از مقاربت های منظم و متوالی، آن هم بدون بهره گیری از روش های پیشگیری، ناباروری اطلاق می گردد. ابتلای به ناباروری موجب وارد آمدن صدمات روحی و هزینه های بسیار گزاف درمانی در بعضی موارد به افراد نابارور، خانواده ها و در نهایت جامعه می گردد. از این رو، امروزه ناباروری یکی از مشکلات عمده روحی، اقتصادی و اجتماعی در جوامع بشری محسوب می گردد. راه های درمانی مختلفی جهت درمان ناباروری مورد استفاده قرار

می‌گیرند. از مهمترین شیوه‌های درمانی می‌توان به اعمال جراحی مختلف و تصحیح اختلالات هورمونی و انواع گوناگونی از مکمل‌های غذایی، ویتامین‌ها و عوامل ضد التهابی و هورمونی اشاره نمود. امروزه بهره‌گیری از تکنیک‌های حمایت تولید مثلی ARTs جهت درمان زوج‌های نابارور رو به افزایش است. این تکنیک‌ها از طریق دستکاری روی اسپرم یا تخمک یا هر دوی آن‌ها سعی در بهبود شانس باروری و در نتیجه آن افزایش نرخ زادو ولد را دارند. گاهی اوقات علی‌رغم استفاده از کلیه روش‌های درمان ناباروری و صرف هزینه‌های زیاد، زوجین نابارور به خواسته خود نمی‌رسند. از این رو مطالعات علمی در زمینه ناباروری می‌تواند بسیار حائز اهمیت باشد. [۱۴]

تقریباً در بیش از نیمی از موارد ناباروری، به نحوی عامل زن دخیل است. از این لحاظ پرداختن به مقوله ناباروری زنان امری جدی و ضروری می‌نماید. ناباروری یک سندروم چند عاملی است که عوامل غیر ژنتیکی و ژنتیکی مختلف در پیدایش آن دخالت دارند. از عوامل غیر ژنتیکی موثر بر ناباروری می‌توان به علل هورمونی، ناتوانی تخمک‌گذاری، تخمدان‌های آسیب دیده، عملکرد ناکافی لوله فالوپ، اندومتریوز و عوامل ژنتیکی اشاره نمود. علیرغم پیشرفت‌های مختلف در زمینه تشخیص علل ناباروری، هنوز علت حدود ۱۰-۲۰٪ از موارد ناباروری ناشناخته می‌باشد که از آن به عنوان ناباروری ایدیوپاتیک نام برده می‌شود.

امروزه بحث ارتباط بین پلی‌مورفیسم ژنتیکی و استعداد ابتلای به برخی بیماری‌ها از جمله مباحث پراهمیت و قابل توجه می‌باشد؛ که مطالعات روزافزونی پیرامون ارتباط یاد شده در حال انجام است. همانگونه که پیشتر به آن اشاره شد؛ به علل‌های مختلف یک ژن در جمعیت یک گونه که ممکن است موجب ایجاد ژنوتیپ‌های مختلف گردد؛ پلی‌مورفیسم اطلاق می‌گردد. نتیجه حضور این پلی‌مورفیسم‌ها می‌تواند مسئول بروز تفاوت‌های مشاهده شده در زمینه فیزیولوژی، بیوشیمی، پاسخ به داروها و بالاخره استعداد ابتلای افراد به برخی بیماری‌ها باشد و در بسیاری از بیماری‌ها نقش قابل توجهی ایفاء می‌کند. [۱۳]

پلی‌مورفیسم در دو سطح فنوتیپی (مانند تفاوت در متابولیسم داروها) و ژنوتیپی (از طریق تکنیک‌های توالی‌یابی ژن) قابل شناسایی می‌باشند. پلی‌مورفیسم در یک نوکلئوتید منفرد، توالی‌های تکراری، دخول‌ها، حذف‌ها و نوترکیبی از جمله منابع رایج پلی‌مورفیسم‌های ژنی محسوب می‌شوند. SNP ها به عنوان ساده‌ترین و رایج‌ترین منبع پلی‌مورفیسم ژنی در انسان محسوب می‌گردند. لازم به ذکر است، بسامد وقوع SNP در جمعیت حداقل یک درصد می‌باشد.

اطلاعات حاصل از SNP ها می‌توانند در بهبود سطح سلامت افراد و جامعه موثر واقع گردند؛ بدین معنی که مطالعات مربوط به SNP ها می‌توانند از طریق ژن درمانی، کشف داروهای جدید و کشف شیوه‌های جدید تشخیصی مورد استفاده واقع شوند. از سوی دیگر دانش مربوط به پلی‌مورفیسم‌های ژنی می‌تواند از طریق بهبود شیوه‌های زندگی، اصلاح رفتارهای نادرست، همچنین غربالگری میان افراد دارای پلی‌مورفیسم‌های با خطر بالا متمرکز بر واقع گردند.

در پژوهش حاضر به ارتباط میان یک پلی‌مورفیسم شناخته شده در ژنی موسوم به KISS1 با ناباروری ایدیوپاتیک زنان پرداخته شد. KISS1 ژنی است که در ابتدا نقش آن به عنوان یک ژن سرکوب کننده متاستاز مورد توجه قرار گرفت، تا اینکه در سال‌های اخیر به نقش مهم این ژن در سیستم تولید مثلی پی برده شد. این ژن بر روی بازوی بلند کروموزوم شماره ۱، ژن گاه ۳۲ قرار داشته و دارای چهار اگزون می‌باشد. مهمترین نواحی بیان KISS1 در مغز در هسته قوسی، هسته پری و نتریکولار، هسته آنترونترال پری و نتریکولار می‌باشند. همچنین KISS1 در جفت (به میزان بالا)، پانکراس، کلیه، کبد، شش، پروستات و روده باریک نیز بیان می‌گردد.

محصول ژن KISS1 پروتئین kisspeptin است. با توجه به اینکه در ابتدا عملکرد بیولوژیکی kp را تنها در سرکوب متاستاز می‌دانستند؛ لذا به آن متاستین اطلاق می‌گردید. لازم به ذکر است که -10 kp حداقل توالی لازم جهت اتصال به گیرنده و فعال سازی آن است. گیرنده انسانی kp، یک G پروتئین متصل شونده به رسپتور موسوم به GPR54 می‌باشد، این گیرنده به میزان زیادی در جفت، هیپوفیز، پانکراس و نخاع بیان می‌گردد. امروزه ارتباط میان برخی جهش‌های به وقوع پیوسته در GPR54 و برخی انواع اختلالات تولید مثلی از جمله ناباروری، آشکار گشته است.

پیرامون مطالعات انجام شده در مورد پلی‌مورفیسم در ژن KISS1 می‌توان به پژوهش انجام شده روی دختران چینی اشاره نمود که نشان داد نقش سایر ژن‌ها، عوامل محیطی و حتی سایر پلی‌مورفیسم‌های شناخته شده در ژن مورد مطالعه در

ناباروری قابل تأمل می‌باشد. در مجموع شاید بتوان نقش ترکیبات ژنتیکی را در ارتباط بین پلیمورفیسم مورد بررسی و استعداد ابتالی افراد مورد مطالعه به ناباروری ایدیوپاتیک مؤثر دانست و الزم به ذکر است که نتیجه به دست آمده نشان داد می‌توان با تغییر خزانه ژنتیکی جمعیت و یا تغییر معنی‌دار اندازه جمعیت تغییر کند.

همچنین در پژوهش آزاده پورشریف و همکاران در سال (۱۳۹۶) در پژوهشی با عنوان بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم rs397515615 ژن KISS1R با ناباروری ایدیوپاتیک در مردان نشان دادند که فراوانی‌های ژنوتیپی مشاهده شده بین دو گروه سالم و بیمار نشانگر تفاوت معنی‌داری بین دو گروه است. همچنین در پژوهش سالیوان (۲۰۲۴) در پژوهشی با عنوان نقش ژن kiss1 گیرنده KISS با ناباروری ایدیوپاتیک زنان نشان داد که پلی‌مورفیسم Gly56Ala ژن KISS1R به افزایش در خطر ناباروری زنان منجر می‌شود که علاوه بر این، این ژن عامل خطر ناباروری زنان است.

منابع و مأخذ

1. Castellano Navarro VM, Fernandez-Fernandez R, et al. (2022) Changes in hypothalamic KiSS-1 system and restoration of pubertal activation of the reproductive axis by kisspeptin in undernutrition. *Endocrinology*146:3917–3925
2. Castellano JM, Gaytan M, Roa J, et al. (2021) Expression of KISS-1 in rat ovary: putative local regulator of ovulation? *Endocrinology*147:4852–4862
3. Crowley WF, Whitcomb RW. (2023) Gonadotropin-releasing hormone deficiency in men diagnosis and treatment with exogenous gonadotropin-releasing hormone. *Am J Obstet Gynecol*163: 1752-58.
4. Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, Knutsson F, Oden A, Janson PO, et al. (2020) Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril*.57: 505-13.
5. De Roux N, Genin E, Carel JC, Matsuda F, Chaussain JL, Milgrom E. (2021) GPR54. *Proc Natl Acad Sci USA*.100:10972–10976.
6. Dungan HM, Clifton DK, Steiner RA. (2020) Minireview: kisspeptin neurons as central processors in the regulation of gonadotropin-releasing hormone secretion. *Endocrinology*147:1154–1158.
7. Fisch P, Casper RF, Brown SE, Wrixon W, Collins JA, Reid RL, Simpson C. (2023) Unexplained infertility evaluation of treatment with clomiphene citrate and human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril*51: 828-833
8. Funes S, Hendrick JA, Vassileva G, Markowitz L, Abbondanzo S, Golovko A. (2021) kiss-Biochem Biophys Res Commun.312:1357–1363.
9. Gürkan Urman Yarali Kisinisci (2023) results of in vitro fertilization-embryo transfer couples unexplained infertility failing to conceive with superovulation and intrauterine insemination. *Fertil Steril*64: 93-97.
10. Hesling C, D'Incan M, Mansard S, et al. (2021) In vivo and in vitro modulation of the expression of genes involved in metastasis and angiogenesis in a patient treated with topical imiquimod for melanoma skin metastases. *Br J Dermatol*.50:761–767.
11. Ikeguchi M, Hirooka Y, Kaibara N. (2020) Quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction analysis for KiSS- 1 and orphan G- protein- coupled receptor (hOT7T175) gene expression in hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*.29:531–535

12. Kirby HR, Maguire JJ, Colledge WH, et al. (2023) International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXVII. Kisspeptin receptor nomenclature, distribution, and function. *Pharmacol Rev* 62(4): 565-78
13. GreilBlevins McQuillan (2019) experience of infertility a review of recent literature *Sociol Health Illnes* 32(1): 140-62.

Studying the effect of kiss1 gene typology on female infertility

Tahereh Ensandoust

Master of Medical Physiology, Department of Physiology, School of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran.

Abstract

Infertility affects an estimated 70 million couples of reproductive age worldwide, according to the World Health Organization. Ultrasound is the first imaging technology used to examine the pelvis of infertile women for signs of the above conditions. Ultrasound is an accurate, non-invasive, and cost-effective diagnostic method for identifying and classifying potential issues with female infertility. Infertility is the inability to conceive after one year of trying to conceive. Causes of infertility include ovulation disorders, endometriosis, low sperm count, or low testosterone in women. The risk also increases with age. However, there are many treatment options available for people with infertility. The aim of this study was to investigate the effect of the kiss1 gene typology on female infertility. The prevalence of infertility has been reported to be very high in various studies. The lifetime prevalence of infertility is estimated to be between 6.6% and 26.4%, and its average one-year prevalence is estimated to be about 9%. In 2007 alone, 72.4 million people in the world were infertile. The results of this study showed that infertility, like other multifactorial diseases, is the result of the interaction of various genetic and environmental factors; in the present study, only one aspect of the factors involved in this matter was investigated, so the role of other genes, environmental factors, and even other known polymorphisms in the gene under study can still be involved in the creation and occurrence of infertility. In general, the role of genetic combinations can be considered effective in the relationship between polymorphism and the susceptibility of the studied individuals to idiopathic infertility. However, the results obtained may change with changes in the genetic pool of the studied population or significant changes in the size of the population.

Keywords: Gene sequence typology, infertility, kiss1 gene, multifactorial disease, infertility, sexual disorders
