درمان ناباروری مردان از طریق تغییر در اپی ژنتیک اسپرم با تغییر در سبک زندگی

لیلا کوشش

Department of Genetics, Fars Academic Center for Education, Culture and Research, ACECR, Shiraz, Iran
koosheshle@yahoo.com
*Corresponding author E-mail address: koosheshle@yahoo.com

چکیده

مقدمه : عوامل اپی ژنتیک نقش مهمی در ناباروری مردان ایفا می کنند. در سلولهای زایای نر، تغییرات اپی زنتیک از جمله تغییر در متیلاسیون DNA ، هیستون، ساختار کروماتین و بیان Non-coding RNAs بدون هیچ تغییری در توالی DNA برفعالیت و بیان ژنهای مرتبط با باروری تأثیر گذاشته و منجر به ناباروری مردانه شده و حتی با انتقال به نسلهای آینده بر حساسیت آنها در ابتلا به بیماریهای مرتبط با تولید مثل و ناباروری می افزاید. عوامل محیطی مختلف از جمله آلاینده ها و سبک زندگی (نوع رژیم غذایی، فعالیت بدنی و ورزش، میزان استرس و عادتها) می توانند منجر به ایجاد این تغییرات اپی ژنتیکی در سلولهای زایای نر در مراحل اولیه رشد گردند. در این راستا یکی از حساسترین دوره هایی که اپی ژنوم سلولهای زایای نر توسط عوامل محیطی تحت تأثیر قرار گرفته و منجر به ناباروری می شود در زمان بازبرنامه ریزی اپی ژنتیکی در طول رشد سلولهای زایای اولیه در طی فرایند اسپرماتوزنزیس قبل از اقدام به فرزندآوری می باشد. از آنجائیکه این تغییرات اپی ژنتیکی برگشت پذیر هستند بنابراین تغییر در سبک زندگی و کاهش تماس با آلاینده های محیطی در مرد قبل از اقدام به فرزندآوری می تواند بسیار مهم بوده و منجر به تنظیم اپی ژنتیکی و در نهایت کنترل بیان ژنهای مرتبط با باروری در سلولهای اسپرم شده و باعث افزایش احتمال لقاح موفق و رشد مناسب جنین و کاهش اثرات منفی بر سلامت فرزندان گردد.

روش : در این مقاله مروری، مقالات موجود در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed و Scopus و همچنین در Google Scholar بررسی شد و مطالعات مرتبط با اثر فاکتورهای محیطی بر تغییر اپی ژنتیک اسپرم و ناباروری مورد توجه قرار گرفت.

نتیجه گیری : بهبود شرایط محیطی و سبک زندگی در مردان نابارور قبل از اقدام به فرزندآوری میتواند در ایجاد تغییرات مفید اپی ژنتیکی در سلولهای اسپرم جهت افزایش نرخ باروری و رشد مناسب جنین و کاهش اثرات منفی بر سلامت فرزندان موثر باشد.

کلمات کلیدی : ناباروری مردان، سبک زندگی،اپی ژنتیک اسپرم

مقدمه

قرار گرفتن مردان در معرض فاکتورهای محیطی قبل از اقدام به فرزندآوری می تواند بر اپی ژنتیک اسپرم اثر گذاشته و متعاقباً نتایج باروری، رشد جنین و سلامت فرزندان را تحت تأثیر قرار دهد. یکی از این فاکتورهای محیطی ترکیبات مختل‌کننده غدد درون‌ریز یا EDC هستند که گروه گسترده‌ای از مواد شیمیایی آلاینده را تشکیل داده و می‌توانند علاوه بر اختلال در هورمون‌های طبیعی مردان بر اپی ژنتیک اسپرم نیز اثر گذاشته و سلامت باروری مردان را به خطر اندازند. مهمترین ترکیبات در این دسته، بیس فنول، دیوکسین‌ها، پرکلرات و پلی فلوئوروآلکیل و فتالات هستند. علاوه بر این ترکیبات شیمیایی مصرف دارو به ویژه در طول شیمی درمانی ، ممکن است بر بافت‌های دیگر بدن مردان مانند سلول‌های زایا در بیضه تأثیر گذاشته و منجر به تغییرات ژنتیکی و اپی ژنتیکی قابل انتقال به نسل بعد شود. مطالعات نشان دده اند که تغییرات اپی ژنتیکی بدنبال درمان سرطان بیشتر به صورت تغییرات متیلاسیون در کل کروموزوم های اسپرم در مردان بالغ دیده می شود. در کنار داروهای درمانی، استعمال مواد مخدر مانند سیگار ، حشیش و الکل توسط پدر قبل از فرزند آوری نیز می تواند با تغییر اپی ژنتیکی اسپرم بر پروسه اسپرماتوزنزیس، تحرک ، مورفولوژی و ظرفیت یابی اسپرم و در نهایت باروری او و سلامت کودک اثر گذارد. فاکتورهای مرتبط با سبک زندگی مردان مانند رژیم غذایی ، ورزش و استرسهای محیطی نیز پیش از بارداری زن نقش مهمی در اپی ژنتیک اسپرم و فنوتیپ بعدی فرزندان دارند. و اکثر تحقیقات اولیه در این خصوص از مطالعات تغذیه‌ای در مدل‌های جوندگان مشتق شده اند. نتایج حاصل از تحقیقات در خصوص اثر فاکتورهای محیطی و سبک زندگی بر تغییرات اپی ژنتیکی اسپرم و ناباروری به صورت خلاصه در جدول۱ آورده شده است.

یکی از حساسترین دوره هایی که اپی ژنوم سلولهای زایای نر و سلولهای اسپرم توسط این فاکتورهای محیطی تحت تأثیر قرار گرفته و منجر به ناباروری می شود در زمان بازبرنامه ریزی اپی ژنتیکی در طول رشد سلولهای زایای اولیه در طی فرایند اسپرماتوزنزیس قبل از اقدام به فرزندآوری می باشد و از آنجائیکه این تغییرات اپی ژنتیکی برگشت پذیر هستند بنابراین تغییر در سبک زندگی و کاهش تماس با آلاینده های محیطی در مرد قبل از اقدام به فرزندآوری می تواند بسیار مهم بوده و منجر به تنظیم اپی ژنتیکی و در نهایت کنترل بیان ژنهای مرتبط با باروری در سلولهای اسپرم شده و باعث افزایش احتمال لقاح موفق و رشد مناسب جنین و کاهش اثرات منفی بر سلامت فرزندان گردد.

در این مقاله، تغییرات اپی ژنتیکی ایجاد شده در زمان اسپرماتوژنزیس و رشد اولیه جنین که به نظر می رسد بدنبال قرار گرفتن مردان در معرض فاکتورهای محیطی در طول دوره پیش از فرزندآوری اتفاق افتاده و منجر به ناباروری و یا اختلال در رشد جنین شده مورد ارزیابی قرار می گیرند.

روش

در این مقاله مروری، مقالات موجود در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed و Scopus و همچنین در Google Scholar بررسی شد و مطالعات مرتبط با اثر فاکتورهای محیطی بر تغییر اپی ژنتیک اسپرم و ناباروری مورد توجه قرار گرفت.

جدول ۱: مطالعات منتخب در مورد مواجهه پدر قبل از بارداری زن و انحرافات اپی ژنتیکی اسپرم

Exposure	*Species*	*Sperm epigenetic aberrations following exposure*
Drug		
Chemotherapy	Human	Over 2000 DMRs mostly within the CpG desert regions of exposed spermatozoa
Cigarettes	Human	• Hypomethylation in H3K4 and H3K27 in mature spermatozoa • Alteration in sperm methylation of H19 and SNRPN • Alteration in sperm methylation at 7 CpG sites related to MAPK8IP3 and TKR • 11 CpG loci in spermatozoa within PGAM5, PTPRN2, and TYRO3
Cannabis	Human Rat	• 3979 sperm DMRs including genes, PTPRN2 and MAPK8IP3, • Hypomethylation of specific loci found within intronic region of DLGAP2
Ethanol	Mice	• Hypomethylation of Bdnf promoter of spermatozoa • Alteration in expression of sperm small RNAs and epididymosomal tRNA
Endocrine-disrupting compounds		
Phthalates	Human	Associated with majority of sperm DMRs, enriched in genes associated with blastocyst quality, growth and development, and cellular function and maintenance.
Dioxins	Human	Methylation alterations at 36 sperm gene regions that included H19
Diet		
Low protein diet	Mice	• Depletion of gene promoter H3K27me3 in F0 spermatozoa • Downregulation of let-7 miRNA and upregulation of 5′ tRFs in sperm • Global hypomethylation and reduced expression of Dnmt1 and Dnmt4l in spermatozoa.
High-fat diet	Mice Rat	• Differential expression of four miRNAs in spermatozoa and global hypomethylation in late elongating spermatids • Alteration in sperm DNA methylation profile and expression of sncRNAs • Alteration in sperm tRNA and was associated with F1 metabolic disorder
Obesity	Human	• Alteration in sperm piRNAs • Alteration in methylation at imprinted loci of spermatozoa
Exercise		
Long-term	Mice	Alteration in sperm DNA methylation in metabolic genes and miRNA profiles
Voluntary wheel running	Mice	Alteration in sperm miRNA and tRNA expression
Short-term training/ detraining	Human	• Alteration in sperm piRNA expression. • Sperm methylation alterations at regions functionally related to neurogenesis, neuron differentiation, and axon guidance
Stress	Mice	Alteration in sperm miRNA profiles

نتیجه گیری

بهبود شرایط محیطی و سبک زندگی در مردان نابارور قبل از اقدام به فرزندآوری میتواند در ایجاد تغییرات مفید اپی ژنتیکی در سلولهای اسپرم جهت افزایش نرخ باروری و رشد مناسب جنین و کاهش اثرات منفی بر سلامت فرزندان موثر باشد. در این راستا، تحقیقات بیشتر جهت مشخص کردن پاسخ این سوال که آیا شرایط محیطی به طور یکنواخت بر پروفایل های اپی ژنتیکی اسپرم تأثیر می گذارند و یا اینکه زیرمجموعه ای از اسپرماتوگونی ها نسبت به مواجهه با این فاکتورهای محیطی حساس تر هستند لازم بوده و می تواند منجر به ایجاد ابزارهای تشخیصی جهت جداسازی اسپرم‌ها از طریق پروفایل‌های اپی ژنتیکی آنها به منظور انتخاب اسپرمهایی با بهترین ظرفیت تولیدمثلی و پیش‌آگهی برای سلامت جنین و رشد نسل‌های آینده شود.

مراجع

1- Marcho C, Oluwayiose OA, Pilsner JR. The preconception environment and sperm epigenetics. 2020;(August 2019):924–42.

2- Rotondo JC, Lanzillotti C, Mazziotta C, Tognon M. Epigenetics of Male Infertility : The Role of DNA Methylation. 2021;9(July).

3- Pisarska MD, Chan JL, Lawrenson K, Gonzalez TL, Wang ET. on Outcomes. 2019;104(September 2018):1871–86.

4- Giacone F, Cannarella R, Mongioì LM, Alamo A, Condorelli RA, Calogero AE, et al. Epigenetics of Male Fertility : Effects on Assisted Reproductive Techniques. 2019;37(2):148–56.

5- Sharpe RM. Lifestyle and environmental contribution to male infertility. 2000;56(3):630–42.