Neuroendocrine Role of Kisspeptin-Neurokinin B-Dynorphin Pathway in Male Fertility and its Correlation with Melatonin

Najmeh Davoodian[1], Reza Khetvan-Hafshejani[2], Ali Kadivar[2], Sayed Mostafa Modarres Mousavi[3, 4], Ehsan Aali[5], Amir Gheami[6], Behnam Bakhtiari Moghaddam[7], Sadegh Shirian[7, 8*]

[1]Research Institute of Animal Embryo Technology, Shahrekord University, Shahrekord, Iran
[2]Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Shahrekord University, Shahrekord, Iran
[3]Department of Nanobiotechnology, Faculty of Biological Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
[4]Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran
[5]Department of Pharmacology, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran
[6]Department of Virology, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran
[7]Department of Pathology, Faculty of Veterinary Medicine, Shahrekord University, Shahrekord, Iran
[8]Shiraz Molecular Pathology Research Center, Dr Daneshbod Lab, Shiraz, Iran

Article Info:

Received: **11 Mar 2019** ***Revised:*** **6 Apr 2019** ***Accepted*****: 23 Apr 2019**

ABSTRACT

Introduction: A subset of neurons has been recently identified in the arcuate nucleus of the hypothalamus that co-localize three neuropeptides; kisspeptin, neurokinin B, and dynorphin (KNDy). These neuropeptides have been shown to play a critical role in the central control of reproduction and the modulation of gonadotrophin releasing hormone (GnRH) secretion by endocrine, metabolic and environmental inputs. KNDy also acts as a novel potential therapeutic target in the treatment of fertility disorders. Infertility following chemotherapy is particularly common in male survivors of childhood cancer and for testicular cancer survivors. Early human studies have suggested that peripheral exogenous Kisspeptin administration stimulates GnRH secretion in healthy adults and in patients with some forms of infertility. In this review, we describe our current understanding of the neural systems mediating the actions of KNDy neurons on GnRH pulse generation and male fertility. In addition, the effect of melatonin treatment on the GnRH neuronal system and its effect on kisspeptin and gonadotropin-inhibitory neurons are discussed. ***Conclusion:*** Further researches about functional and molecular mechanisms of KNDy pathway, endogenous opioid peptide, and antioxidant agents, such as melatonin, may develop novel approaches to treat chemotherapy induced-infertility in males.

Key words:

1. Neuroendocrinology
2. Fertility
3. Melatonin
4. Male
5. Gonadotropins

***Corresponding Author:** Sadegh Shirian

E-mail: *shirian85@gmail.com*

نقش مسیر نورواندکرین کیسپتین -نوروکینین B- دی نورفین در باروری مردان و ارتباط آن با ملاتونین

نجمه داودیان[۱]، رضا ختوان هفشجانی[۲]، علی کدیور[۲]، سید مصطفی مدرس موسوی[۳،۴]، احسان عالی[۵]، امیر قائمی[۶]، بهنام بختیاری مقدم[۷]، صادق شیریان*[۷،۸]

[۱]مرکز تحقیقات تکنولوژی جنین دام، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران
[۲]گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران
[۳]گروه نانوبیوتکنولوژی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
[۴]مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم‌الانبیا، تهران، ایران
[۵]گروه فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران
[۶]گروه ویروس شناسی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران
[۷]گروه پاتولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران
[۸]مرکز تحقیقات مولکولار پاتولوژی شیراز، آزمایشگاه دکتر دانشبد، شیراز، ایران

اطلاعات مقاله:
تاریخ دریافت: ۲۰ اسفند ۱۳۹۷ **اصلاحیه:** ۱۷ فروردین ۱۳۹۸ **تاریخ پذیرش:** ۳ اردیبهشت ۱۳۹۸

چکیده

مقدمه: اخیراً زیرمجموعه‌ای از نورون‌ها در هسته‌های arcuate هیپوتالاموس شناسایی شده‌اند که سه نوروپپتید کیسپپتین، نوروکینین B و دی مورفین (KNDy) را به هم متصل می‌کند. نشان داده شده است که این نوروپپتیدها نقش حیاتی در کنترل مرکزی تولیدمثل و تنظیم ترشح هورمون آزادکنندهٔ گنادوتروپین از طریق اندوکرین، متابولیک و محیطی ایفاء می‌کنند. KNDy همچنین به‌عنوان یک هدف درمانی جدید در درمان اختلالات ناباروری عمل می‌کند. ناباروری متعاقب شیمی درمانی، به‌ویژه در مردان مبتلا به سرطان در دوران کودکی و در مردان مبتلا به سرطان بیضه رایج می‌باشد. مطالعات انسانی اخیر اثبات کرده‌اند که تجویز محیطی و برون‌زاد کیسپپتین ترشح GnRH در مردان سالم و برخی بیماران مبتلا به ناباروری را تحریک می‌کند. در این مطالعهٔ مروری، اطلاعات اخیر سیستم نورونی واسطه‌گر عملکردهای نورون‌های KNDy در ترشح GnRH و باروری مردان را بحث می‌کنیم. به علاوه اثر درمان ملاتونین بر روی سیستم نورونی GnRH و اثر مهاری آن بر کیسپپتین و نورون‌های مهاری گنادوتروپین بحث می‌شود. ***نتیجه‌گیری:*** پژوهش‌های بیشتر در خصوص مکانیسم‌های عملکردی و مولکولی مسیر KNDy، نوروپپتیدهای مخدری درون‌زاد و عوامل آنتی اکسیدان‌هایی مانند ملاتونین ممکن است رویکردی نو برای درمان ناباروری القاء شده توسط شیمی درمانی در مردان را توسعه دهد.

کلید واژه‌ها:
۱. نورواندوکراینولوژی
۲. باروری
۳. ملاتونین
۴. نر
۵. گنادوتروپین‌ها

* **نویسنده مسئول:** صادق شیریان
آدرس الکترونیکی: *shirian85@gmail.com*

مقدمه

پیشرفت‌های علم سرطان‌شناسی در زمینهٔ تشخیص و درمان سرطان باعث افزایش چشمگیر احتمال زنده ماندن افراد جوان مبتلا به سرطان‌های بدخیم شده است. ۵ درصد سرطان‌ها در افراد زیر ۳۵ سال دیده می‌شوند. امروزه، ۸۵ درصد تومورها در کودکان و مردان جوان درمان می‌شوند (۲،۱). هر چند شیمی درمانی طولانی‌مدت می‌تواند منجر به ناباروری شود. قابلیت باروری یکی از جوانب مهم زندگی انسان است، این قابلیت نیاز به عملکرد منظم و کافی اندام‌های تناسلی دارد. داروهای شیمی درمانی کم و بیش این عملکرد را تحت تأثیر قرار می‌دهند (۳). بین ۲۰ تا ۲۵ درصد از مردان جوان مبتلا به سرطان بیضه از مشکلات باروری رنج می‌برند (۴). مداخلات جراحی و دارویی جدید معمولاً از آسیب به اعصاب تناسلی جلوگیری می‌کنند اما حفظ تعادل هورمونی به‌منظور ادامهٔ باروری بسیار دشوارتر می‌باشد. رایج‌ترین داروی شیمی درمانی مورد استفاده برای موارد سرطان بیضه Cisplatin است. سایر داروهای مورد تأیید شامل etoposide، vinblastine، bleomycin، ifosfamide و busulfan هستند (۵). تقریباً همهٔ بیماران دریافت‌کنندهٔ Cisplatin و busulfan به صورت موقت یا دایمی آزواسپرمی[1] را نشان می‌دهند (۶). کاهش غلظت اسپرم و کاهش حجم بیضه‌های باقی مانده در افراد در معرض شیمی درمانی لزوم توسعهٔ روش‌های درمانی جدید به‌منظور کاهش ناباروری در بیماران سرطانی دریافت‌کنندهٔ داروهای شیمی درمانی را نشان می‌دهد.

سلول‌های KNDy کاندیدی نو برای درمان ناباروری جنس نر

اخیراً، یک زیر مجموعه از نورون‌ها در هستهٔ arcuate هیپوتالاموس شناسایی شده است که ۳ نوروپپتید Kisspeptin، neurokinin B و (DYN)[2] را بیان می‌کنند. این نورون‌ها که به صورت مخفف، سلول‌های KNDy[3] نامیده می‌شوند، در طیف وسیعی از گونه‌های جانوری از جوندگان گرفته تا انسان وجود دارند و نقشی کلیدی در تنظیم عملکرد نورون‌های GnRH ایفاء می‌کنند (۹-۷). سلول‌های KNDy یکی از مهم‌ترین اهداف هورمون‌های استروئیدی هستند. این سلول‌ها دارای انشعابات مستقیمی در اجسام سلولی و انتهاهای عصبی ترشحی نورون‌های GnRH می‌باشند و از این طریق باعث اعمال اثرات فیدبکی هورمون‌های استروئیدی بر سلول‌های GnRH می‌شوند (۱۵-۱۰). سلول‌های KNDy به‌عنوان واسطهٔ اثرات مهاری پروستاگلندین E2 بر دامنه[4] و اثرات مهاری progesterone بر فرکانس[5] امواج ترشحی LH و FSH عمل می‌کنند (۱۶). در واقع پروستاگلاندین E2 با مهار آزادسازی Kisspeptin از نورون‌های KNDy باعث مهار ترشح GnRH و به دنبال آن مهار ترشحLH می‌شود. این یافته توسط پژوهش‌های متعددی که با تزریق برون‌زاد پروستاگلاندین E2، کاهش تعداد نورون‌های بیان‌کنندهٔ Kiss1 در هستهٔ arcuate هیپوتالاموس را گزارش کرده‌اند تأیید می‌شود (۲۰-۱۷). در انسان نیز در دوران پس از یائسگی با کاهش هورمون‌های استروئیدی، افزایش تعداد نورون‌های بیان‌کنندهٔ Kiss1 در هستهٔ arcuate هیپوتالاموس را شاهد هستیم (۲۱).

کنترل نوروهورمونی تولیدمثل متشکل از شبکهٔ متناوبی از سیگنال‌های مرکزی و محیطی محور هیپوتالاموس –هیپوفیز -گنادی است (۲۲). اخیراً نقش نوروپپتیدهایی مانند Kisspeptin، dynorphin و neurokinin B در تنظیم سیگنال‌های تولیدکنندهٔ هورمون آزادکنندهٔ گونادوتروپین‌ها (GnRH) ثابت شده است. کشف مسیر کیسپپتین -نوروکینین بتا دی نورفین درک تنظیم ترشح GnRH توسط فاکتورهای اندکرین، متابولیک و محیطی را تقویت بخشیده است (۲۳). به نظر می‌رسد نورون‌های تولیدکنندهٔ Kisspeptin پل بین مقادیر هومون‌های استروئیدی و مکانیسم‌هایی هستند که ترشح گنادوتروپین‌ها را کنترل می‌کنند و اخیراً به‌عنوان یکی از مهم‌ترین عوامل تنظیم‌کنندهٔ محور تولیدمثلی در پستانداران شناخته شده است.

یکی دیگر از ترکیباتی که برای درمان ناباروری ناشی از داروهای شیمی درمانی مورد توجه قرار گرفته‌اند ترکیبات آنتی اکسیدان هستند. در حقیقت زمانی که تولید رادیکال‌های واکنش‌پذیر اکسیژن (ROS)[6] در بیضه از قابلیت بافری آنتی اکسیدانت‌های آن بیشتر شود استرس اکسیداتیو در بیضه شروع می‌شود که نتیجهٔ آن اختلال در بلوغ، ظرفیت‌یابی اسپرم و واکنش بین اسپرم و تخمک و متعاقباً کاهش قابلیت باروری در جنس نر می‌شود (۲۴). ملاتونین یکی از کاندیدهای مورد توجه برای این منظور می‌باشد چرا که سطح ملاتونین در پلاسما و وزیکول سمینال مردان نابارور به میزان قابل توجهی کمتر از مردان سالم و بارور است (۲۵). ملاتونین به‌عنوان جزء ترشحی اصلی غدهٔ pineal قادر به عبور از سد خونی –بیضه‌ایی و تأثیر مستقیم بر سلول‌های بیضه می‌باشد. علاوه بر این، ملاتونین با تنظیم ترشح هورمون‌های محور هیپوتالاموس –هیپوفیز -بیضه اثر خود را بر محرک‌های GnRH از جمله Kisspeptin اعمال می‌کند (۲۶). بنابراین به نظر می‌رسد در جنس نر ملاتونین پتانسیل جلوگیری یا کاهش ناباروری القا شده در اثر استفاده از داروهای شیمی درمانی را داشته باشد. در این مقاله نقش نوروپپتیدها به‌خصوص Kisspeptin در تنظیم عملکرد تولیدمثلی در باروری مردان و نیز

[1] Azoospermia
[2] Dynorphin
[3] Kisspeptin /neurokinin B/dynorphin
[4] Amplitude
[5] Frequency
[6] Reactive oxygen species

ارتباط آن با عملکرد ملاتونین که جزء ترشحی اصلی غدهٔ pineal و دارای خواص آنتی اکسیدانت در بیضه است را بحث کرده‌ایم. در انتها همچنین به بررسی نقش نوروپپتیدهای مخدری درون‌زاد در باروری جنس نر پرداخته شده است. در خصوص نوروپپتیدهای مخدری درون‌زاد یافته‌های متناقضی در دست می‌باشد به طوری که برخی مطالعات تجویز آگونیست‌های آن‌ها را عامل افزایش حرکات اسپرم دانسته‌اند و برخی دیگر تجویز آنتاگونیست‌های آن‌ها را عامل محرک اسپرم معرفی کرده‌اند (۲۸، ۲۷) که نشان‌دهندهٔ ضرورت انجام مطالعات بیشتر در این زمینه می‌باشد.

Kisspeptin اولین بار در سال ۱۹۶۶ به‌عنوان مهارکنندهٔ متاستاز ملانومای بدخیم شناسایی شد (۲۹). Kisspeptin در واقع گروهی از پپتیدهای هیپوتالاموسی هستند که توسط ژن KISS1/kiss 1 کد می‌شوند. این پپتیدها دارای ساختار مشابهی هستند و از تمایز یک نوع سلول پیش‌ساز مشترک به نام prepro-Kisspeptin ایجاد می‌شوند. پپتیدهای Kisspeptin در خانوادهٔ پپتیدهای آمیدی RF (دارای اسیدآمینهٔ آرژینین در انتهای کربوکسیل و اسیدآمینهٔ فنیل آلانین در انتهای آمیدی می‌باشند) قرار می‌گیرند. این خانوادهٔ آمیدی شامل پپتیدهای فعال‌کنندهٔ نورون‌های عصبی هستند و عمدتاً از آرژینین، فنیل آلانین و NH2 ساخته شده‌اند (۳۰). فراوان‌ترین Kisspeptin موجود در خون انسان Kisspeptin 54- است که به ۳ نوع ۱۴، ۱۳ و ۱۰ اسیدآمینه‌ای تقسیم می‌شود (۳۱).

Kisspeptin در حقیقت شامل خانواده‌ایی از پپتیدهای فعال کنندهٔ نورون‌های عصبی هستند که در بافت‌های مختلفی از جمله مغز و بیضه یافت شده‌اند (۳۲). Kisspeptin با تحریک GnRH باعث افزایش LH می‌شود که افزایش سنتز هورمون‌های استروئیدی از جمله تستوسترون در سلول‌های Leydig را به دنبال دارد (۳۶-۳۳). گیرنده‌های LH در سلول‌های Leydig سرعت تقسیم سلول‌های بنیادی spermatogonia را کنترل می‌کنند (۳۷). تحریک سلول‌های Leydig باعث تکامل مجاری mesonephric و توسعهٔ قسمت‌های مختلف دستگاه تناسلی نر (اپیدیدیم، دفران، آمپول، وزیکول سمینال و پروستات) نیز می‌شود (۳۸). بنابراین با توجه به نقش تستوسترون در تولید و بلوغ سلول‌های spermatozoa و تکامل غدد جنسی ضمیمه‌ای به نظر می‌رسد Kisspeptin پتانسیل استفاده به‌عنوان یک ترکیب ضد ناباروری در بیماران در معرض شیمی درمانی را داشته باشد.

گیرنده‌های Kisspeptin

گیرندهٔ Kisspeptin ۴ سال پس از کشف Kisspeptin شناسایی و GPR54 نام گرفت (۳۹). توالی اسیدهای آمینه GPR54 در انسان و موش ۸۵ درصد مشابهت نشان می‌دهد (۴۰). این گیرنده عضوی از خانوادهٔ rhodopsin و جزو گیرنده‌های متصل شونده به پروتئین G است و از نظر ساختاری شبیه به گیرنده‌های گالانین (درصد مشابهت ۴۵ درصد) می‌باشد (۳۲-۳۰). با اتصال Kisspeptin به گیرنده، آنزیم فسفولیپاز C فعال می‌شود که به دنبال آن پیامبرهای ثانویهٔ داخل سلولی اینوزیتول تری -فسفات و دی آسیل گلیسرول نیز فعال می‌شوند و باعث آزادسازی کلسیم از شبکهٔ آندوپلاسمی و میتوکندری سلول و فعال شدن پروتئین کیناز C می‌شوند (۴۲، ۴۱، ۳۳). با ورود یون کلسیم به سیتوپلاسم سلول‌های Leydig تبدیل کلسترول به pregnenolone که مرحلهٔ محدودکنندهٔ سنتز تستوسترون است رخ می‌دهد (۳۸).

توزیع آناتومیک Kisspeptin در بدن

جفت اولین محلی بود که بیان Kisspeptin به میزان زیادی در آن مشاهده شد (۴۱، ۳۲) و پس از آن بیان Kisspeptin در بیضه، تخمدان، پانکراس و رودهٔ کوچک نیز مشاهده شد (۴۳، ۳۲). در موش بیان مرکزی Kisspeptin و گیرنده‌های آن در دو جمعیت نورونی اصلی در هیپوتالاموس دیده می‌شود: هستهٔ arcuate (ARC) و هستهٔ اطرافی -شکمی قدامی -شکمی (AVPV)-(۴۴). در انسان و سایر نخستی‌ها، بیان mRNA مربوط به Kisspeptin به صورت اولیه در هستهٔ قیفی که معادل ARC جوندگان است دیده می‌شود (۲۱).

KISSPEPTIN با تحریک ترشح GnRH محور تولیدمثلی را فعال می‌کند

در هیپوتالاموس طیف وسیعی از گونه‌های جانوری، نورون‌های KISSPEPTIN در ارتباط نزدیک با نورون‌های GnRH عمل می‌کنند (۴۵، ۱۲) به طوری که گیرنده‌های KISSPEPTIN در نورون‌های GnRH بیان می‌شوند (۴۷، ۴۶). KISSPEPTIN با تحریک نورون‌های GnRH باعث آزادسازی GnRH به محور هیپوتالاموس -هیپوفیز می‌شود که نتیجهٔ آن آزادسازی گونادوتروپین‌ها (LH و FSH) از هیپوفیز قدامی است (۴۸، ۳۵-۳۳). علاوه بر این، تزریق مرکزی و محیطی KISSPEPTIN باعث افزایش هورمون لوتئینه‌کننده (LH) در انسان و حیوانات می‌شود (۵۱-۴۹، ۴۴). در جنس نر، LH با تحریک سلول‌های Leydig باعث افزایش سنتز هورمون‌های استروئیدی از جمله تستوسترون می‌شود. تحریک سلول‌های Leydig باعث تکامل مجاری Wolffian و توسعهٔ قسمت‌های مختلف دستگاه تناسلی نر نیز می‌شود (۳۸). مطالعات فارماکولوژیک در موش مشخص کرده است که FSH باعث افزایش تکثیر سلول‌های Sertoli پیش از بلوغ می‌شود و از آنجایی که تعداد سلول‌های Sertoli تعیین‌کنندهٔ تعداد سلول‌های زایا در بیضه است، FSH نقش حیاتی در اسپرماتوژنز[7] پس از بلوغ ایفاء می‌کند (۳۸). بنابراین، با توجه به

[7] Spermatogenesis

نیاز فرایند اسپرماتوژنز به FSH و تستوسترون و توانایی KISSPEPTIN در القای ترشح این دو ماده به نظر می‌رسد که KISSPEPTIN پتانسیل استفاده به‌عنوان یک ترکیب ضد ناباروری در بیماران در معرض شیمی درمانی را داشته باشد.

KISSPEPTIN نقشی حیاتی در شروع بلوغ ایفاء می‌کند

در سال ۲۰۰۳ De Roux (۵۲) و Seminara (۵۳) چندین مورد جهش در ژن‌های کدکنندهٔ گیرنده‌های KISSPEPTIN در افراد مبتلا به فرم مادرزادی هیپوگونادیسم ناشی از کمبود هورمون‌های گونادوتروپین (CHH) را گزارش کرده‌اند. علاوه بر این، فنوتیپ CHH در افراد دارای جهش‌های هتروزیگوت در گیرنده‌های KISSPEPTIN نیز مشاهده شده است (۵۴). اخیراً جهش‌های غیرفعال کنندهٔ ژن‌های کدکنندهٔ گیرنده‌های KISSPEPTIN در افرادی با توقف روند بلوغ نیز ثبت شده است (۵۵).

نورون‌های بیان‌کنندهٔ KISSPEPTIN در AVPV موش از روز ۲۵ پس از تولد قابل شناسایی هستند و حداکثر میزان بیان KISSPEPTIN در شروع بلوغ جنسی (روز ۳۱ پس از تولد) دیده می‌شود (۱۲). Navarro با تزریق مرکزی Kisspeptin در موش در روزهای ۳۱-۲۶ پس از تولد و مشاهدهٔ باز شدن پیش از موعد واژن، افزایش وزن رحم، افزایش میزان پلاسمایی هورمون‌های LH و estradiol اولین شخصی است که نقش KISSPEPTIN در بیماریزایی[8] بلوغ زودرس را گزارش کرده است (۵۶). این مطالعات همگی نشان‌دهندهٔ نقش حیاتی KISSPEPTIN در شروع بلوغ جنسی و باروری فرد هستند چرا که بلوغ جنسی با افزایش تدریجی LH و FSH آزاد شده از هیپوفیز قدامی به داخل جریان خون و اثر آن‌ها بر اندام‌های تناسلی شروع می‌شود.

نقش Kisspeptin در دستگاه تولیدمثلی جنس نر

مطالعات زیادی بیان ژن‌های KISS1/kiss1 در دستگاه تولیدمثلی طیف وسیعی از مهره‌داران از جمله انسان و موش را گزارش کرده‌اند (۶۱-۵۷، ۳۲، ۳۱). نقش فیزیولوژیک بخش بینابینی بیضه سنتز تستوسترون توسط سلول‌های Leydig در پاسخ به افزایش LH می‌باشد. تجویز برون‌زاد Kisspeptin 10 به صورت قابل توجهی آزادسازی تستوسترون و LH را افزایش می‌دهد (۶۴-۶۲). Ramaswamy و همکاران با تجویز پیوستهٔ Kisspeptin افزایش سطح LH را مشاهده کرده‌اند. در این مطالعه حداکثر غلظت LH (۱۳ نانوگرم بر میلی‌لیتر) ۲ ساعت پس از دریافت Kisspeptin ایجاد شده است. هر چند که مقدار LH با گذشت ۲۴ ساعت از تجویز Kisspeptin به‌شدت کاهش یافته است. بر خلاف LH، تستوسترون با گذشت ۲۴ ساعت از تجویز Kisspeptin کاهش محسوسی نشان نمی‌دهد به طوری که غلظت تستوسترون در موش‌های تیمار ۵±۱۸ نانوگرم بر میلی‌لیتر و در موش‌های کنترل ۱±۲ نانوگرم بر میلی‌لیتر گزارش شده است (۶۵). مطالعهٔ دیگری با تجویز آگونیست Kisspeptin (TAK683) حداکثر افزایش هورمون‌های LH و FSH را ۸ ساعت و تستوسترون را ۴۸-۱۶ ساعت پس از تجویز آگونیست گزارش کرده است (۶۶). این مطالعات همگی نشان‌دهندهٔ نقش Kisspeptin در تولید هورمون‌های استروئیدی بیضه هستند.

در موش برخلاف انسان و سایر نخستی‌ها، فعالیت ایمنی Kiss1 در سلول‌های Leydig وجود دارد (۶۷، ۶۱، ۵۸). یک مطالعه با مقایسهٔ کمی سطح رونویسی Kiss1 در بیضه، مغز و سایر بافت‌های بدن موش مشخص کرده است که در موش حداکثر بیان Kisspeptin در بیضه وجود دارد. در این مطالعهٔ ایمونوهیستوشیمی، Kisspeptin تنها در سلول‌های Leydig بافت بینابینی بیضهٔ موش‌ها شناسایی شده است و در بخش‌های لوله‌ایی سلول‌های Sertoli و سلول‌های زایا هیچ‌گونه فعالیت ایمنی مربوط به Kisspeptin دیده نشده است. میزان Kisspeptin در سلول‌های Leydig موش وابسته به میزان LH می‌باشد به طوری که برداشت بیضه‌ها با افزایش LH و کاهش شدید Kisspeptin در پلاسما همراه است که می‌تواند نشان‌دهندهٔ منشاء اصلی میزان پلاسمایی Kisspeptin در موش باشد (۵۸). در یک مطالعه، سطح پلاسمایی Kisspeptin در افراد نر نابارور (n=۱۵۰) به صورت معنی‌داری ($P<۰/۰۰۱$) کمتر از افراد نر بارور (n=۲۶) گزارش شده است (۶۸). این مطالعات می‌توانند ارتباط بین سطح پلاسمایی LH و Kisspeptin را به خوبی نشان دهند. بنابراین در آینده تجویز LH یا GnRH در جنس نر نابارور و اندازه‌گیری سطح پلاسمایی Kisspeptin می‌تواند قابل توجه باشد.

چندین مطالعه حضور Kisspeptin و گیرنده‌های آن را در سلول‌های Sertoli و طیف وسیعی از سلول‌های زایا شامل spermatocyte، spermatid و spermatozoa در گونه‌های جانوری مختلف نشان داده‌اند (۶۱-۵۹، ۵۷). حضور Kisspeptin و گیرنده‌های آن در طیف وسیعی از سلول‌های زایا نشان‌دهندهٔ نقش autocrine یا paracrine مسیر Kisspeptin–KISS1 در اسپرماتوژنز می‌باشد. شواهدی مبنی بر نقش Kisspeptin در حرکت و ظرفیت‌یابی اسپرم وجود دارد (۶۱، ۵۹) به طوری که در انسان گیرنده‌های Kisspeptin در قسمت میانی تاژک، اطراف گردن و در قسمت سر اسپرم یافت شده است (۶۱). در واقع Kisspeptin با افزایش کلسیم داخل اسپرم باعث افزایش تحرک آن می‌شود. این مطالعات از نقش Kisspeptin در شروع اسپرماتوژنز در پستانداران حمایت می‌کنند هر چند که تنها یک مطالعه وجود گیرنده‌های Kisspeptin در سلول‌های اسپرماتوژنز

[8] Pathogenicity

پستانداران را نشان داده است؛ بنابراین، مطالعات بیشتری به‌منظور درک نقش Kisspeptin در شروع اسپرماتوژنز در پستانداران مورد نیاز می‌باشد.

پتانسیل‌های درمانی Kisspeptin

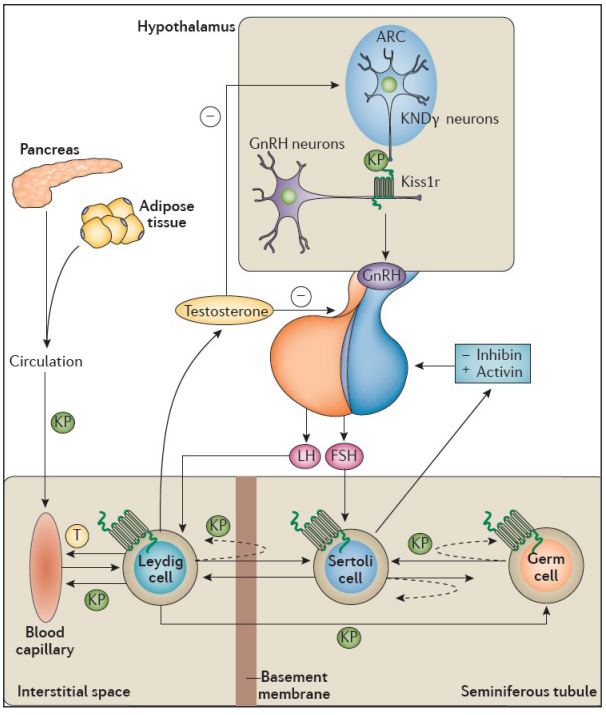
هر چند که عمدتاً Kisspeptin به صورت مرکزی تولیدمثل در جنس نر را تنظیم می‌کند اما تزریق محیطی آن نیز باعث افزایش GnRH در حیوانات (۴۹، ۶۹) و انسان (۵۰، ۷۰، ۷۱) می‌شود بدون اینکه عوارض جانبی داشته باشد. Dhillo در سال ۲۰۰۵ افزایش سطح پلاسمایی LH و تستوسترون به دنبال انفوزیون Kisspeptin در مردان سالم را گزارش کرده است (۵۰). Chan و همکاران با تجویز محیطی Kisspeptin -10 افزایش فوری LH بدون تأثیرپذیری از موج درون‌زاد قبلی LH را مشاهده کرده‌اند. آن‌ها گزارش کرده‌اند که میانگین دامنهٔ امواج LH القا شده با Kisspeptin بیشتر از امواج درون‌زاد LH است (۷۰). Young و همکاران گزارش کرده‌اند که انفوزیون Kisspeptin باعث برگشت امواج LH در بیماران مبتلا به نقص در سیگنال‌های neurokinin B می‌شود (۷۲). این مطالعات احتمال دستکاری سیگنال‌های Kisspeptin با هدف درمان اختلالات تولیدمثلی ناشی از کاهش GnRH نظیر HH و نیز درمان سرطان‌های حساس به هورمون را فراهم کرده‌اند.

Kisspeptin در مدت طولانی باعث تحلیل بیضه‌ها می‌شود

در موش بر خلاف آثار مثبت فیزیولوژیک Kisspeptin، تجویز مزمن یا حاد (دوز بالا) آن آثار منفی زیادی بر عملکرد بیضه پیش از بلوغ و نیز پس از بلوغ دارد. تیمار مزمن با Kisspeptin 10 و Kisspeptin 54 باعث مهار اسپرماتوژنز و از بین رفتن بافت بیضه می‌شود. علاوه بر این با تجویز مزمن Kisspeptin سطح پلاسمایی هورمون‌های LH و تستوسترون و تعداد سلول‌های زایا در بافت بینابینی بیضه به صورت معنی‌داری کاهش می‌یابند اما به صورت شگفت‌انگیزی سطح پلاسمایی هورمون FSH دستخوش تغییر نمی‌شود (۴۰، ۷۳، ۷۴). در حقیقت ۱ روز پس از تجویز مزمن Kisspeptin افزایش هورمون‌های LH و تستوسترون دیده می‌شود اما از روز دوم به بعد با کاهش معنی‌دار این دو هورمون مواجه می‌شویم (۴۰)؛ بنابراین، تجویز مداوم Kisspeptin نقش مهاری بر محور تولیدمثلی در جنس نر دارد. علاوه بر این، تجویز مزمن Kisspeptin در موش دارای آثار منفی بر غدهٔ پروستات و وزیکول سمینال می‌باشد به طوری که تجویز مداوم Kisspeptin 10 با کاهش سطح فروکتوز در وزیکول سمینال موش همراه است (۷۵). این یافته‌ها نشان می‌دهند که تجویز مزمن Kisspeptin در پیش از بلوغ نه تنها باعث فعالسازی زودهنگام بیضه‌ها و غدد وزیکول سمینال نمی‌شود بلکه آثار منفی بر این بافت‌ها نیز بر جای می‌گذارد. توجه به این نکته ضروری است که این اثر مختص به Kisspeptin نیست به طوری که تجویز مزمن GnRH و یا تجویز حاد با دوز بالا hCG (human chorionic gonadotropin) نیز با تحلیل بافت بیضه در موش همراه هستند (۷۶-۸۱). پیش درمانی با آنتاگونیست‌های گیرنده‌های GnRH با کاهش آثار منفی القاء شده در اثر تجویز مزمن Kisspeptin در موش‌های نابالغ و بالغ همراه است که نشان می‌دهد تجویز مزمن Kisspeptin علاوه بر افزایش سرعت محور Kiss1r–GnRH می‌تواند به صورت مستقیم نیز بر بافت بیضه مؤثر باشد. این مطالعات همگی نشان‌دهندهٔ احتمال رخداد ناباروری در تجویز مزمن Kisspeptin و آگونیست‌های آن هستند بنابراین پژوهش‌های بیشتری برای تعیین دوز و مدت تجویز آن‌ها مورد نیاز می‌باشد.

NKB

NKB[9] یک پپتید ۱۰ اسید آمینه‌ای از خانوادهٔ تاکی کینین است. سه گیرندهٔ تاکی کینین NK1، NK2 و NK3 شناخته شده است که به واسطهٔ فعال شدن NK3R فعال می‌شوند. NKB در انسان توسط ژن TAC3 و در خزندگان توسط ژن TAC2 کد می‌شود. گیرندهٔ



تصویر ۱- نقش Kisspeptin در بیضه. Kisspeptin و KISS1R در سلول‌های Leydig،Sertoli و سلول‌های زایای بیضه بیان می‌شوند. این Kisspeptin موضعی می‌تواند آثار autocrine یا paracrine داشته باشد. علاوه بر این Kisspeptin، Kisspeptin در نورون‌های KNDy هیپوتالاموس و تعدادی از اندام‌های محیطی نظیر بافت چربی و پانکراس تولید می‌شود که می‌تواند از طریق جریان عمومی خون به اندام‌های تناسلی برسند. Kisspeptin آزاد شده از هیپوتالاموس به صورت غیرمستقیم با تحریک نورون‌های GnRH عملکرد بیضه را تنظیم می‌کنند به این شکل که GnRH باعث آزادسازی LH و FSH از هیپوفیز قدامی می‌شود. LH و FSH به ترتیب بر سلول‌های Leydig و Sertoli اثر می‌گذارند.FSH : هورمون محرک فولیکولی؛ GnRH: هورمون آزادکنندهٔ گونادوتروپین‌ها؛ نورون‌های KNDy: نورون‌های حاوی Kisspeptin، neurokinin B و dynorphin؛ KP: Kisspeptin؛ LH: هورمون لوتئینه کننده؛ T: تستوسترون. منتشر شده توسط Fazal (۲۰۱۵)-(۸۲).

[9] Neurokinin B

NK3R توسط ژن TACR3 کد می‌شود. موتاسیون در این ژن و گیرندهٔ آن TACR3 سبب هیپوگنادیسم و ناباروری به علت نقص در سنتز GnRH، نقص در بلوغ جنسی و نقص در گامتوژنز می‌شود (۸۳). مسیر پیام‌رسانی[10] NKB در نوروآندوکرینولوژی تولیدمثلی ایفای نقش می‌کند. مطالعات نشان داده‌اند که NKB در یکسری از نورون‌های انفرادی در هیپوتالاموس سنتز می‌شود که در تنظیم ترشح GnRH نقش دارند. NKB همچنین با Kisspeptin و dynorphin در یکسری از نورون‌ها همزمان بیان می‌شود که به این نورون‌ها KNDy (Kisspeptin /NKB/Dynorphin) می‌گویند (۸۴). نتایج مطالعات تجربی نشان داده‌اند که علاوه بر نقش مرکزی NKB و NK3R، در تنظیم عملکرد محیطی دستگاه تولیدمثلی نیز نقش دارند و هر دو در جفت، تخمدان و بیضه‌ها و پروستات وجود دارند. همچنین در سلول‌های مختلف تولیدمثل مانند اوسیت‌ها و اسپرماتوزا بیان می‌شوند (۸۵).

اخیراً اثبات شده که موتاسیون در گیرندهٔ NKB یا TACR3 در موش سبب کاهش FSH و کوچک شدن بیضه‌ها در جنس نر و سیکل‌های استروس غیرطبیعی، کاهش وزن رحم، از بین رفتن جسم زرد در جنس ماده می‌شود. این نتایج نشان می‌دهد که همانند انسان و خزندگان در موش نیز موتاسیون در TAC3/TACR3 و پیام‌رسانی NKB به‌عنوان تنظیم‌کنندهٔ ترشح گنادوتروپین‌ها اهمیت دارد (۸۶).

نظرات در مورد نقش NKB در تنظیم GnRH متفاوت است. مطالعات اولیهٔ اثر NKB بر روی آزادسازی LH نشان داده‌اند که آگونیست‌های گیرندهٔ NKB منجر به کاهش آزادسازی LH در مدل حیوانی موش صحرایی می‌شود (۹). اگرچه سایر مطالعات حیوانی بیان کرده‌اند که آگونیست‌های گیرندهٔ NKB منجر به تحریک آزادسازی LH می‌شود (۸۷). Jayasena و همکاران مطرح کردند که تجویز محیطی NKB در انسان‌های سالم اثری بر آزادسازی گنادوتروپین ندارد. اثبات شده که در شرایط هیپواستروژنیک، NKB از طریق مسیر پیام‌رسانی DYN/KOR سبب کاهش LH می‌شود در حالی که در قبل از بلوغ NKB سبب القای LH با واسطهٔ Kisspeptin می‌شود.

DYN

DYN و گیرندهٔ آن KOR (گیرندهٔ اپیوئیدی کاپا) به ترتیب توسط ژن‌های (Pdyn)[11] و Opkr1 بیان می‌شوند. تحقیقات نشان داده‌اند که بیان این دو ژن در قسمت میانی هیپوتالاموس در جنس نر نسبت به جنس ماده قبل از بلوغ بیشتر است (۸۸). DYN یک پپتید اپیوئیدی درون‌زاد (EOP)[12] است که به صورت فیدبک مهاری ترشح پروژسترون و GnRH را کنترل می‌کند (۸۹). DYN پس از اتصال به KOR آزادسازی گنادوتروپین را مهار می‌کند. هر چند که KOR برخلاف NK3R به میزانی بسیار کمی در نورون‌های KNDy بیان می‌شود (۹۰).

نوروپپتیدهای مخدری نیز قادر به تنظیم فعالیت بیضه‌ها هستند

چندین مطالعه وجود نوروپپتیدهای مخدری درون‌زاد و هر ۳ نوع گیرندهٔ آن‌ها (DOR، MOR و KOR) در سلول‌های مختلف بیضه در موش و غشاء اسپرم در انسان را نشان داده‌اند (۹۴-۹۱، ۲۷). علاوه بر این، ژن‌های کدکنندهٔ ترکیبات پیش‌ساز مخدری شامل (PENK)[13]، (POMC)[14] و PDYN در بیضهٔ موش و انسان بیان می‌شود که نشان‌دهندهٔ نقش سیستم اپیوئیدی در تنظیم عملکرد بیضه‌ها می‌باشد (۹۶، ۹۵). هر چند که در حال حاضر نقش سیستم اپیوئیدی در تولیدمثل و باروری در جنس نر به میزان اندکی مورد مطالعه قرار گرفته است. پژوهش‌های انجام شده با استفاده از آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های گیرنده‌های اپیوئیدی نشان می‌دهند که EOP عملکردی دوگانه بر قابلیت حرکت اسپرم ایفاء می‌کنند. از یک طرف، مورفین (آگونیست MOR) باعث کاهش تحرک اسپرم شده است و از طرف دیگر naltrindole (آنتاگونیست DOR) نیز باعث کاهش تحرکات اسپرم شده است (۲۸، ۲۷). Naloxone (یک آنتاگونیست اپیوئیدی) در دوز بالا باعث کاهش قابل توجه تحرک اسپرم و در دوز پایین باعث افزایش قابل ملاحظهٔ حرکات اسپرم می‌شود (۹۴). تحرک اسپرم نقش کلیدی در باروری در جنس نر ایفاء می‌کند زیرا رسیدن اسپرم به تخمک و نفوذ آن به داخل zonapellucida وابسته به قابلیت حرکت اسپرم است (۹۷). کاهش قابلیت حرکت اسپرم[15] یک یافتهٔ رایج در معتادان به مواد مخدر می‌باشد (۹۸). بیماران مبتلا به asthenozoospermia کاهش سطح metenkephalin (یک EOP) در غدهٔ وزیکول سمینال را نشان می‌دهند که نشان‌دهندهٔ تأثیر سیستم اپیوئیدی بر تحرکات اسپرم می‌باشد (۹۹). EOP قادر به تنظیم تحرکات اسپرم هستند اما پژوهش‌های مختلف نتایج متناقضی در این زمینه ارائه کرده‌اند. از یک طرف گزارش شده است که غلظت بالای encephalin، ß-endorphin (۱۰۰) و آنالوگ ساختگی met encephalin (DAMME) با کاهش تحرکات اسپرم همراه است (۱۰۱) و از طرف دیگر به نظر می‌رسد که غلظت پایین encephalin برای حفظ تحرکات اسپرم ضروری باشد (۹۹) در حالی که سایر مطالعات گزارش کرده‌اند که metenkephalin هیچ‌گونه تأثیری بر حرکات اسپرم ندارد (۱۰۲). جدول خلاصه‌ای از این پژوهش‌های ضد و نقیض را نشان می‌دهد که ضرورت انجام مطالعات بیشتر جهت شناخت مکانیسم‌های دقیق EOP در باروری در جنس نر را نشان می‌دهد.

[10] Signaling
[11] Pro-dynorphin
[12] Endogenous opioid peptides
[13] Pro-enkephalin
[14] Pro-opiomelanocortin
[15] Asthenozoospermia

جدول ۱- اثرات سیستم اپیوئیدی بر تحرک اسپرم، ظرفیت‌یابی آن و فعال شدن آکروزوم. ENK : Enkephalin، Nlx: naloxone (۱۱۲-۱۰۳).

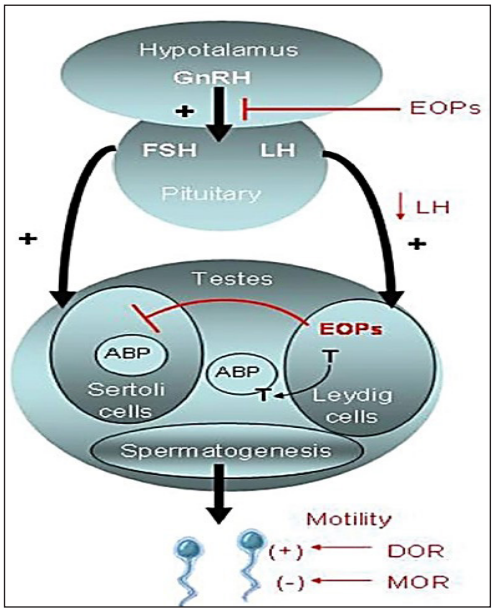
منبع	فعال شدن آکروزوم	ظرفیت‌یابی	حرکت	
۱۰۰	–	–	کاهش	↑[ENK]
۹۹	–	–	ضروری	↓[ENK]
۱۰۳	–	–	کاهش	β-Endorphin
۱۰۱	کاهش	–	کاهش	DAMME
۲۷	–	–	کاهش	Morphine
۲۸	افزایش	افزایش	کاهش	Naltrindol
۹۴	–	–	کاهش	↑[Nlx]
۹۴	–	افزایش	افزایش	↓[Nlx]
۹۸	–	–	کاهش	Heroin
۹۸	–	–	کاهش	Methadone

ادامه در شماره بعد

چندین مطالعه با بهره‌گیری از آنتاگونیست‌های GnRH، مهار آزادسازی GnRH القا شده با naloxone را گزارش کرده‌اند (۱۰۶-۱۰۴) که باعث شده است این فرضیه توسعه یابد که نوروپپتیدهای مخدری درون‌زاد باعث مهار آزادسازی GnRH از هیپوتالاموس می‌شوند (۱۰۸، ۱۰۷). این موضوع که مصرف بیش از حد مواد مخدر به صورت اولیه باعث تحلیل بیضه‌ها و ناباروری می‌شود تأییدکنندهٔ مطالعات ذکر شده می‌باشد (۱۰۹). تزریق محیطی مورفین با مهار آزادسازی LH همراه است در حالی که آنتاگونیست‌های مورفین (naloxone و naltrexone) باعث افزایش سطح سرمی LH در انسان و طیف وسیعی از حیوانات می‌شوند (۱۱۱، ۱۱۰) که پتاسیل آنتاگونیست‌های اپیوئیدی در بهبود ناباروری القا شده در اثر شیمی درمانی را نشان می‌دهد. هر چند که تعیین دوز و مدت زمان تجویز آنتاگونیست‌های اپیوئیدی به‌منظور بهبود ناباروری نیازمند انجام پژوهش‌های بیشتری است چرا که وجود مقادیر اندک Enkephalin برای تحرک اسپرم ضروری است و از طرفی نشان داده شده است که آنتاگونیست‌های اپیوئیدی خود باعث کاهش تحرک اسپرم می‌شوند (۹۴).

ملاتونین و نوروپپتیدها

مطالعات زیادی ثابت کرده‌اند که برخی آنتی اکسیدان‌ها قادر به مهار انتخابی سلول‌های توموری، القای تمایز سلول‌های توموری، تغییر وضعیت اکسیداسیون -احیای داخل سلول‌های توموری و بهبود نتایج شیمی درمانی می‌شوند (۱۱۷-۱۱۳). علاوه بر این، آنتی اکسیدان‌ها قادر به کاهش برخی عوارض جانبی داروهای شیمی درمانی هستند هر چند که این نگرانی وجود دارد که آنتی اکسیدان‌ها از این طریق باعث کاهش اثرات سودمند داروهای شیمی درمانی شوند (۱۱۹، ۱۱۸). ملاتونین یکی از آنتی اکسیدان‌های مورد توجه برای کاهش ناباروری در مردان در معرض شیمی درمانی می‌باشد.



تصویر ۲- کنترل فعالیت تولیدمثلی جنس نر توسط سیستم اپیوئیدی. در سطح سیستم اعصاب مرکزی، EOP ترشح GnRH را مهار می‌کنند که متعاقباً باعث مهار آزادسازی LH از غدهٔ هیپوفیز می‌شود. در سطح بیضه، EOP عمدتاً توسط سلول‌های Leydig تحریک شده در اثر LH تولید می‌شوند و اثر مهاری خود را بر سلول‌های Sertoli اعمال می‌کنند که نتیجهٔ آن کاهش سنتز پروتئین‌های باند شونده با آندروژن‌ها توسط سلول‌های Sertoli تحریک شده توسط FSH و متعاقباً کاهش تستوسترون در بیضه است (۱۱۲).

تولیدمثل در موش و در برخی گونه‌های جانوری دیگر تحت تأثیر طول روز (مدت روشنایی) و توسط ملاتونین تنظیم می‌شود. ملاتونین با کاهش میزان ROS و پراکسیداسیون لیپیدها در بیضه باعث محافظت از بیضه در برابر استرس اکسیداتیو القا شده در اثر شیمی درمانی می‌شود (۱۲۰). علاوه بر این، ملاتونین با تنظیم ترشح هورمون‌های محور هیپوتالاموس –هیپوفیز -بیضه اثر خود را بر محرک‌های GnRH از جمله Kisspeptin اعمال می‌کند (۱۲۱). یکی از مکانیسم‌های عملکرد ملاتونین افزایش بیان ژن‌های Kiss1، kiss2 و GnRH3 است که باعث افزایش میزان Kisspeptin و به دنبال آن افزایش بلوغ بیضه‌ها و قابلیت تولیدمثلی می‌شود (۱۲۲).

ملاتونین با تنظیم ترشح هورمون‌های محور هیپوتالاموس –هیپوفیز -بیضه اثر خود را بر محرک‌های GnRH از جمله Kisspeptin اعمال می‌کند (۱۲۱). ملاتونین به‌عنوان جزء ترشحی اصلی غدهٔ pineal دارای خاصیت آب‌گریز و آب‌دوست می‌باشد و به همین علت قادر به عبور از سد خونی –بیضه‌ایی و تأثیر مستقیم بر سلول‌های بیضه است. ملاتونین از طریق گیرنده‌های متعددی از جمله گیرنده‌های ملاتونینی MT1، MT2 و RORa[16] که در طیف وسیعی از سلول‌های پستانداران از جمله سلول‌های بیضه دیده می‌شوند عمل می‌کند (۱۲۳). گیرنده‌های MT1 و MT2 با اتصال به پروتئین G و تنظیم سیگنال cAMP باعث افزایش سنتز تستوسترون می‌شوند (۱۲۴). RORa با فعال کردن آنزیم aromatase باعث تبدیل هورمون‌های androgen به estrogen می‌شود (۱۲۵). ملاتونین در حیواناتی که در زمان افزایش مدت زمان روشنایی روز[17] تولیدمثل می‌کنند باعث کاهش بیان گیرنده‌های androgen و پروتئین‌های باند شونده با آن‌ها می‌شود که کاهش تستوسترون، حجم بافت بیضه و سنتز آندروژن‌ها را به دنبال دارد (۱۲۶، ۱۲۷). بر عکس در حیواناتی که در زمان کاهش مدت زمان روشنایی[18] تولیدمثل می‌کنند ملاتونین باعث افزایش فعالیت بیضه‌ها می‌شود (۱۲۸). به طوری که در روزهای کوتاه زمستان کاهش ملاتونین ناشی از کاهش شدید بیان Kisspeptin باعث آتروفی بیضه‌ها در همستر می‌شود. در این حالت، تزریق داخل صفاقی حاد Kisspeptin باعث القای بیان c-Fos در تعداد زیادی از نورون‌های GnRH و افزایش قابل توجه تستوسترون می‌شود (۱۲۹، ۱۳۰). ملاتونین با افزایش بیان ژن‌های Kiss1، kiss2 و GnRH3 باعث افزایش بلوغ بیضه‌ها و افزایش قابلیت تولیدمثلی در جنس نر در برخی گونه‌های جانوری می‌شود (۱۲۲). ملاتونین علاوه بر این، Kisspeptin با مکانیسم‌های دیگری نیز بر تولیدمثل در جنس نر مؤثر است. هر چند که مکانیسم دقیق تأثیر متقابل ملاتونین و Kisspeptin به درستی شناسایی نشده است و در حقیقت محور Kisspeptin -ملاتونین تبدیل به یکی از مورد توجه‌ترین جنبه‌های تولیدمثل در جنس نر شده است (۱۳۱).

ملاتونین عملکرد سلول‌های Leydig و Sertoli را تنظیم می‌کند

ملاتونین در عملکرد دستگاه تولیدمثلی در جنس نر به‌ویژه عملکرد بیضه‌ها مؤثر است زیرا سلول‌های Leydig حساس به ملاتونین هستند (۱۳۲، ۱۳۳). سلول‌های Leydig محل سنتز و ترشح تستوسترون هستند و عملکردشان توسط فاکتور رشد شبه انسولینی مترشحه از سلول‌های Sertoli تنظیم می‌شود. هورمون‌های Estrogen نقش اساسی در عملکرد بیضه‌ها ایفاء می‌کنند. سلول‌های Sertoli منبع اصلی تولید Estrogen در موش‌های نابالغ هستند (۱۳۴). ملاتونین در بیضهٔ موش بر اساس مرحلهٔ بلوغ سلول‌های زایا، رونویسی از آنزیم aromatase را تغییر می‌دهد به طوری که سطح رونویسی در سلول‌های زایای جوان‌تر بالاتر و در سلول‌های زایا بالغ پایین‌تر می‌باشد (۱۳۵). کشت همزمان سلول‌های Leydig و Sertoli نشان داده است که در حقیقت ملاتونین با تحریک ترشح فاکتور رشد شبه انسولینی ۱ از سلول‌های Sertoli باعث تحریک ترشح تستوسترون از سلول‌های Leydig و افزایش اسپرماتوژنز می‌شود (۱۳۶). علاوه بر این ملاتونین با قابلیت ضد آنتی اکسیدانی خود با کاهش میزان رادیکال‌های واکنش‌پذیر اکسیژن و پراکسیداسیون لیپیدها نقش محافظت کننده در بیضه ایفاء می‌کند چرا که سلول‌های زایای بیضه به‌شدت به ROS حساس هستند و ROS به‌عنوان یکی از عوامل asthenozoospermia در جنس نر شناخته می‌شود (۱۲۰). تلقیح همزمان ملاتونین با پیوند سلول‌های بنیادی spermatogonia در بیضهٔ موش‌های مبتلا به azoospermia باعث افزایش اثرات پیوند و بهبود ساختار بافتی بیضه می‌شود (۱۳۷).

نتیجه‌گیری

پیشرفت‌های اخیر در درمان سرطان به کمک شیمی درمانی با افزایش احتمال ناباروری در مردان جوان مبتلا به سرطان‌های بدخیم همراه بوده است. مداخلات جراحی و دارویی جدید معمولاً از آسیب به اعصاب تناسلی اجتناب می‌کنند اما حفظ تعادل هورمونی به‌منظور ادامهٔ باروری بسیار دشوارتر می‌باشد. در سال‌های اخیر KISSPEPTIN به‌عنوان یک نوروپپتید تازه شناخته شده توجه ویژه‌ایی به خود معطوف کرده است. KISSPEPTIN با نام قدیمی metastin یک پروتئین است که توسط ژن KISS1 کد می‌شود. KISSPEPTIN عمدتاً در هسته‌های AVPV و ARC هیپوتالاموس یافت می‌شود. KISSPEPTIN و گیرندهٔ آن (گیرندهٔ پروتئینی G54) مجموعه‌ایی را تشکیل می‌دهند که شروع بلوغ و حفظ قابلیت باروری در طول زندگی را ممکن می‌کند. این مجموعه با تحریک ترشح GnRH از هیپوتالاموس باعث آزادسازی FSH و LH از هیپوفیز قدامی می‌شود. FSH و LH واسطه‌های اصلی در تغییرات فیزیولوژیک و آناتومیک دورهٔ بلوغ هستند. ژن KISS1 به صورت اولیه به‌عنوان یکی از ژن‌های سرکوب‌گر متاستاز در انسان شناخته شد. بنابراین KISSPEPTIN قابلیت مهار تهاجم سلول‌های سرطانی به‌ویژه سلول‌های سرطانی شدهٔ پستان و پروستات را دارد.

هر چند که به نظر نمی‌رسد Kisspeptin تولید شده در نورون‌های KNDy در اثرات فیدبک منفی proges

[16] Retinoic acid receptor-related orphan receptor A
[17] Long-day
[18] Short-day

terone نقشی داشته باشد اما DYN مترشحه از سلول‌های KNDy این نقش را ایفاء می‌کند. در حال حاضر به صورت گسترده پذیرفته شده است که مهار فرکانس موج‌های GnRH/LH توسط progesterone با واسطهٔ یک EOP انجام می‌شود و مطالعات اخیر در گوسفند نشان داده است که این EOP در واقع DYN می‌باشد (۱۳۸، ۳۸، ۱۶). این موضوع توسط ۲ یافتهٔ زیر تأیید می‌شود: ۱- همهٔ نورون‌های KNDy حاوی گیرنده‌های پروژسترون هستند (۱۳۹)؛ ۲- تزریق موضعی آنتاگونیست گیرندهٔ DYN (KOR) در قسمت قاعده‌ای -میانی هیپوتالاموس باعث افزایش فرکانس موج LH می‌شود در حالی که آنتاگونیست‌های سایر EOP ها قادر به این کار نمی‌باشند (۸۹).

مطالعات انسانی نیز تأییدکنندهٔ این موضوع هستند که EOP ها واسطهٔ اثر فیدبک منفی progesterone می‌باشند (۱۳۸) به طوری که بیان mRNA مربوط به DYN در هسته‌های ARC در دوران پس از یائسگی زنان افزایش می‌یابد (۱۴۰). هر چند که DYN واسطهٔ اثر فیدبک منفی progesterone در گوسفند و پریمات‌ها است اما نقش آن در جوندگان کمتر می‌باشد که ممکن است به علت کوتاه بودن فاز لوتئال آن‌ها باشد. امواج GnRH در اثر افزایش اولیهٔ NKB در تعداد کمی از نورون‌های KNDy تحریک می‌شوند که به نوبهٔ خود باعث آزادسازی بیشتر NKB می‌شود و این چرخهٔ فیدبک مثبت ادامه می‌یابد تا زمانی که باعث آزادسازی Kisspeptin به داخل نورون‌های GnRH شود و به دنبال آن افزایش سریع GnRH رخ دهد. تحریک نورون‌های KNDy توسط NKB باعث آزادسازی DYN نیز می‌شود. اثرات مهاری DYN بر Kisspeptin ابتدا باعث کاهش آزادسازی Kisspeptin می‌شود اما چند دقیقه بعد باعث سرکوب کامل آزادسازی Kisspeptin و متعاقباً توقف ترشح GnRH بین امواج می‌شود. اثر DYN بر سلول‌های KNDy باعث مهار آزادسازی خود DYN می‌شود که به دنبال آن افزایش NKB و شروع موج بعدی GnRH را شاهد هستیم (۱۴۱). با توجه به نقش مستقیم سلول‌های KNDy در کنترل ترشح GnRH و با توجه به این نکته که رخداد جهش در ژن‌های اجزاء سلولی نورون‌های KNDy با موارد ناباروری در انسان همراه بوده است (۱۴۳، ۱۴۲، ۵۳، ۵۲) انتظار می‌رود که با دستکاری اجزاء این گروه سلولی بتوان برخی موارد ناباروری در جنس نر را درمان کرد. به طوری که چندین پژوهش نشان داده است که آنتاگونیست‌های Kisspeptin پتانسیل درمان نارسایی‌های تولیدمثلی ناشی از افزایش فرکانس امواج LH را دارا می‌باشند (۱۴۶-۱۴۴). بنابراین، درک چگونگی سنتز و آزادسازی هر یک از نوروپپتیدهای KNDy می‌تواند در درمان بسیاری از بیماری‌های تولیدمثلی مفید باشد.

اخیراً ثابت شده است که آنتی اکسیدان ملاتونین به‌عنوان جزء ترشحی اصلی غدهٔ pineal با KISSPEPTIN ارتباطات عملکردی نزدیکی دارد. به طوری که ملاتونین در حیواناتی که در روزهای بلند سال تولیدمثل می‌کنند باعث کاهش بیان گیرنده‌های آندروژن‌ها و پروتئین‌های باند شونده با آن‌ها می‌شود که کاهش تستوسترون، حجم بافت بیضه و سنتز آندروژن‌ها را به دنبال دارد. بر عکس در حیواناتی که در روزهای کوتاه سال تولیدمثل می‌کنند ملاتونین باعث افزایش فعالیت بیضه‌ها می‌شود. علاوه بر این ملاتونین با قابلیت ضد آنتی اکسیدانی خود باعث کاهش رخداد استرس اکسیداتیو در بیضه و افزایش احتمال باروری در جنس نر می‌شود. مطالعات تجربی نشان داده‌اند که ملاتونین می‌تواند سبب سرکوب ترشح GnRH شود بنابراین تجویز ملاتونین برون‌زاد یا اگزوژن ممکن است بر روی بلوغ کودکان تأثیر بگذارد.

اثبات شده که پیام‌رسانی Kisspeptin بر روی نورون‌های GnRH و ملاتونین تأثیر می‌گذارد. در خزندگان و گوسفند اغلب نورون‌های GnRH (بیش از ۹۰ درصد) گیرندهٔ Kisspeptin (Kiss1r) را بیان می‌کنند. اعتقاد بر این است که ملاتونین سبب کاهش بیان Kisspeptin در فاز حاد می‌شود در حالی که تأثیر طولانی‌مدت آن افزایش بیان Kisspeptin را به همراه دارد. به عبارت دیگر می‌توان گفت تأثیر ملاتونین بر دستگاه تولیدمثلی توسط Kisspeptin تنظیم می‌شود.

مطالعات ایمونوهیستوشیمی وجود EOP، گیرنده‌ها و آنزیم‌های تجزیه‌کنندهٔ آن‌ها در سلول‌های مختلف بیضه را نشان می‌دهند. مکانیسم دقیق عملکرد نوروپپتیدهای مخدری درون‌زاد در دستگاه تولیدمثلی در جنس نر به‌درستی مشخص نشده است به طوری که مورفین (آگونیست MOR) باعث کاهش تحرک اسپرم می‌شود و از طرف دیگر naltrindole (آنتاگونیست DOR) نیز باعث کاهش تحرکات اسپرم می‌شود که نشان‌دهندهٔ ضرورت انجام مطالعات بیشتری می‌باشد.

انجام پژوهش‌های بیشتر در خصوص مکانیسم‌های عملکرد ملاتونین، Kisspeptin، EOP و سلول‌های KNDy در تنظیم هورمون‌های استروئیدی و بررسی گیرنده‌های آن‌ها از دیدگاه مولکولی می‌تواند رویکردی نو برای درمان ناباروری القا شده توسط شیمی درمانی در جنس نر توسعه دهد.

منابع

1. Aslam I, Fishel S, Moore H, Dowell K, Thornton S. Fertility preservation of boys undergoing anti-cancer therapy: a review of the existing situation and prospects for the future: opinion. Human Reproduction. 2000; 15(10): 2154-9.

2. Schrader M, HeicappellR, Müller M, Straub B, Miller K. Impact of chemotherapy on male fertility. Onkologie. 2001; 24(4): 326-30.

3. Smith DB, Babaian R. The effects of treatment for cancer on male fertility and sexuality. Cancer Nurs. 1992; 15(4): 271-5.

4. Kuczyk M, Machtens S, Bokemeyer C, Schultheiss D, Jonas U. Sexual function and fertility after treatment of testicular cancer. Curr Opin Urol. 2000; 10(5): 473-7.

5. McCaffrey JA, Bajorin DF. Therapy for good risk germ cell tumors. Semin Oncol. 1998; 25(2): 186-93.

6. Ohl D, Sonksen J. What are the chances of infertility and should sperm be banked? Semin Urol Oncol. 1996; 14(1): 36-44.

7. Goodman RL, Lehman MN, Smith JT, Coolen LM, De Oliveira CV, Jafarzadehshirazi MR, et al. Kisspeptin neurons in the arcuate nucleus of the ewe express both dynorphin A and neurokinin B. Endocrinology. 2007;148 (12): 5752-60

8. Burke MC, Letts PA, Krajewski SJ, Rance NE. Coexpression of dynorphin and neurokinin B immunoreactivity in the rat hypothalamus: morphologic evidence of interrelated function within the arcuate nucleus. J Comp Neurol. 2006; 498(5): 712-26.

9. Navarro VM, Gottsch ML, Chavkin C, Okamura H, Clifton DK, Steiner RA. Regulation of gonadotropin-releasing hormone secretion by kisspeptin/dynorphin/neurokinin B neurons in the arcuate nucleus of the mouse. J Neurosci.. 2009; 29(38): 11859-66.

10. Ciofi P, Leroy D, Tramu G. Sexual dimorphism in the organization of the rat hypothalamic infundibular area. Neuroscience. 2006; 141(4): 1731-45.

11. Kinoshita M, Tsukamura H, Adachi S, Matsui H, Uenoyama Y, Iwata K, et al. Involvement of central metastin in the regulation of preovulatory luteinizing hormone surge and estrous cyclicity in female rats. Endocrinology. 2005; 146(10): 4431-6.

12. Clarkson J, Herbison AE. Postnatal development of kisspeptin neurons in mouse hypothalamus; sexual dimorphism and projections to gonadotropin-releasing hormone neurons. Endocrinology. 2006; 147(12): 5817-25.

13. Ramaswamy S, Guerriero KA, Gibbs RB, Plant TM. Structural interactions between kisspeptin and GnRH neurons in the mediobasal hypothalamus of the male rhesus monkey (Macaca mulatta) as revealed by double immunofluorescence and confocal microscopy. Endocrinology. 2008; 149(9): 4387-95.

14. Dahl SK, Amstalden M, Coolen L, Fitzgerald M, Lehman M. Dynorphin immunoreactive fibers contact GnRH neurons in the human hypothalamus. Reprod Sci. 2009; 16(8): 781-7.

15. Wakabayashi Y, Nakada T, Murata K, Ohkura S, Mogi K, Navarro VM, et al. Neurokinin B and dynorphin A in kisspeptin neurons of the arcuate nucleus participate in generation of periodic oscillation of neural activity driving pulsatile gonadotropin-releasing hormone secretion in the goat. J Neurosci. 2010; 30(8): 3124-32.

16. Karsch FJ. Central actions of ovarian steroids in the feedback regulation of pulsatile secretion of luteinizing hormone. Annu Rev Physiol. 1987; 49(1): 365-82.

17. Oakley AE, Clifton DK, Steiner RA. Kisspeptin signaling in the brain. Endocr Rev. 2009; 30(6): 713-43.

18. Smith JT, Cunningham MJ, Rissman EF, Clifton DK, Steiner RA. Regulation of Kiss1 gene expression in the brain of the female mouse. Endocrinology. 2005; 146(9): 3686-92.

19. Smith JT, Popa SM, Clifton DK, Hoffman GE, Steiner RA. Kiss1 neurons in the forebrain as central processors for generating the preovulatory luteinizing hormone surge. J Neurosci. 2006; 26(25): 6687-94.

20. Smith JT, Clay CM, Caraty A, Clarke IJ. KiSS-1 messenger ribonucleic acid expression in the hypothalamus of the ewe is regulated by sex steroids and season. Endocrinology. 2007; 148(3): 1150-7.

21. Rometo AM, Krajewski SJ, Lou Voytko M, Rance NE. Hypertrophy and increased kisspeptin gene expression in the hypothalamic infundibular nucleus of postmenopausal women and ovariectomized monkeys. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92(7): 2744-50.

22. Navarro VM, Tena-Sempere M. Neuroendocrine control by kisspeptins: role in metabolic regulation of fertility. Nat Rev Endocrinol. 2012; 8(1): 40-53.

23. Skorupskaite K, George JT, Anderson RA. The kisspeptin-GnRH pathway in human reproductive health and disease. Hum Reprod Update. 2014; 20(4): 485-500.

24. Ko EY, Sabanegh Jr ES, Agarwal A. Male infertility testing: reactive oxygen species and antioxidant capacity. Fertil Steril. 2014; 102(6): 1518-27.

25. Frungieri M, Calandra R, Rossi S. Local actions of melatonin in somatic cells of the testis. Int J Mol Sci. 2017; 18(6): 1170. doi: 10.3390/ijms18061170.

26. Alvarado MV, Carrillo M, Felip A. Melatonin-induced changes in kiss/gnrh gene expression patterns in the brain of male sea bass during spermatogenesis. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol. 2015; 185: 69-79.

27. Agirregoitia E, Valdivia A, Carracedo A, Casis L, Gil J, Subiran N, et al. Expression and Localization of δ-, κ-, and μ-opioid receptors in human spermatozoa and implications for sperm motility. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91(12): 4969-75.

28. Albrizio M, Lacalandra GM, Micera E, Guaricci AC, Nicassio M, Zarrilli A. Delta opioid receptor on equine sperm cells: subcellular localization and involvement in sperm motility analyzed by computer assisted sperm analyzer (CASA). Reprod Biol Endocrinol. 2010; 8(1):78. doi: 10.1186/1477-7827-8-78.

29. Lee J-H, Miele ME, Hicks DJ, Phillips KK, Trent JM, Weissman BE, et al. KiSS-1, a novel human malignant melanoma metastasis-suppressor gene. JNCI. 1996; 88(23): 1731-7.

30. Clements MK, McDonald TP, Wang R, Xie G, O'Dowd BF, George SR, et al. FMRFamide-related neuropeptides are agonists of the orphan G-protein-coupled receptor GPR54. Biochem Biophys Res Commun. 2001; 284(5): 1189-93.

31. Kotani M, Detheux M, Vandenbogaerde A, Communi D, Vanderwinden J-M, Le Poul E, et al. The metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54. J Biol Chem. 2001; 276(37): 34631-6.

32. Ohtaki T, Shintani Y, Honda S, Matsumoto H, Hori A, Kanehashi K, et al. Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor. Nature. 2001; 411(6837): 613-7.

33. Liu X, Lee K, Herbison AE. Kisspeptin excites gonadotropin-releasing hormone neurons through a phospholipase C/calcium-dependent pathway regulating multiple ion channels. Endocrinology. 2008; 149(9): 4605-14.

34. Irwig MS, Fraley GS, Smith JT, Acohido BV, Popa SM, Cunningham MJ, et al. Kisspeptin activation of gonadotropin releasing hormone neurons and regulation of KiSS-1 mRNA in the male rat. Neuroendocrinology. 2004; 80(4): 264-72.

35. Novaira HJ, Ng Y, Wolfe A, Radovick S. Kisspeptin increases GnRH mRNA expression and secretion in GnRH secreting neuronal cell lines. Mol Cell Endocrinol. 2009; 311(1-2): 126-34.

36. Fowler PA, Anderson RA, Saunders PT, Kinnell H, Mason JI, Evans DB, et al. Development of steroid signaling pathways during primordial follicle formation in the human fetal ovary. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96(6): 1754-62.

37. Courot M, Ortavant R. Endocrine control of spermatogenesis in the ram. J Reprod Fertil Suppl. 1981; 30: 47-60.

38. Neill JD. Knobil and Neill's physiology of reproduction: Academic Press; 2005.

39. Gottsch ML, Clifton DK, Steiner RA. From KISS1 to kisspeptins: an historical perspective and suggested nomenclature. Peptides. 2009; 30(1): 4-9.

40. Thompson EL, MurphyKG, Patterson M, Bewick GA, Stamp GW, Curtis A, et al. Chronic subcutaneous administration of kisspeptin-54 causes testicular degeneration in adult male rats. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2006; 291(5): 1074-82.

41. Muir AI, Chamberlain L, Elshourbagy NA, Michalovich D, Moore DJ, Calamari A, et al. AXOR12, a novel human G protein-coupled receptor, activated by the peptide KiSS-1. J Biol Chem. 2001; 276(31): 28969-75.

42. Constantin S, Caligioni CS, Stojilkovic S, Wray S. Kisspeptin-10 facilitates a plasma membrane-driven calcium oscillator in gonadotropin-releasing hormone-1 neurons. Endocrinology. 2008; 150(3): 1400-12.

43. Gaytan F, Gaytan M, Castellano JM, Romero M, Roa J, Aparicio B, et al. Kiss-1 in the mammalian ovary: distribution of kisspeptin in human and marmoset, and alterations in kiss-1 mRNA levels in a rat model of ovulatory dysfunction. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2009; 296(3): 520-31.

44. Gottsch M, Cunningham M, Smith J, Popa S, Acohido B, Crowley W, et al. A role for kisspeptins in the regulation of gonadotropin secretion in the mouse. Endocrinology. 2004; 145(9): 4073-7.

45. Rance NE, Young III WS, McMullen NT. Topography of neurons expressing luteinizing hormone-releasing hormone gene transcripts in the human hypothalamus and basal forebrain. J Comp Neurol. 1994; 339(4): 573-86.

46. d'Anglemont de Tassigny X, Fagg LA, Carlton MB, Colledge WH. Kisspeptin can stimulate gonadotropin-releasing hormone (GnRH) release by a directaction at GnRH nerve terminals. Endocrinology. 2008; 149(8): 3926-32.

47. Herbison AE, d'Anglemont de Tassigny X, Doran J, Colledge WH. Distribution and postnatal development of Gpr54 gene expression in mouse brain and gonadotropin-releasing hormone neurons. Endocrinology. 2010; 151(1): 312-21.

48. Messager S, Chatzidaki EE, Ma D, Hendrick AG, Zahn D, Dixon J, et al. Kisspeptin directly stimulates gonadotropin-releasing hormone release via G protein-coupled receptor 54. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005; 102(5): 1761-6.

49. Thompson E, Patterson M, Murphy K, Smith K, Dhillo W, Todd J, et al. Central and peripheral administration of kisspeptin-10 stimulates the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. J Neuroendocrinol. 2004; 16(10): 850-8.

50. Dhillo WS, Chaudhri OB, Patterson M, Thompson EL, Murphy KG, Badman MK, et al. Kisspeptin-54 stimulates the hypothalamic-pituitary gonadal axis in human males. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90(12): 6609-15.

51. Dhillo WS, Chaudhri OB, Thompson EL, Murphy KG, Patterson M, Ramachandran R, et al. Kisspeptin-54 stimulates gonadotropin release most potently during the preovulatory phase of the menstrual cycle in women. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92(10): 3958-66.

52. de Roux N, Genin E, Carel J-C, Matsuda F, Chaussain J-L, Milgrom E. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003; 100(19): 10972-6.

53. Seminara SB, Messager S, Chatzidaki EE, Thresher RR, Acierno Jr JS, Shagoury JK, et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. N Engl J Med. 2003; 349(17): 1614-27.

54. Chan Y-M, Broder-Fingert S, Paraschos S, Lapatto R, Au M, Hughes V, et al. GnRH-deficient phenotypes in humans and mice with heterozygous variants in KISS1/Kiss1. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96(11): E1771-E81.

55. Topaloglu AK, Tello JA, Kotan LD, Ozbek MN, Yilmaz MB, Erdogan S, et al. Inactivating KISS1 mutation and hypogonadotropic hypogonadism. New England Journal of Medicine. 2012; 366(7): 629-35.

56. Navarro V, Fernandez-Fernandez R, Castellano J, Roa J, Mayen A, Barreiro M, et al. Advanced vaginal opening and precocious activationof the reproductive axis by KiSS-1 peptide, the endogenous ligand of GPR54. J Physiol. 2004; 561(2): 379-86.

57. Tariq A, Shahab M, Clarke I, Pereira A, Smith J, Sultan J, et al. Kiss1 and Kiss1 receptor expression in the rhesus monkey testis: a possible local regulator of testicular function. Central European Journal of Biology. 2013; 8(10): 968-74.

58. Salehi S, Adeshina I, Chen H, Zirkin BR, Hussain MA, Wondisford F, et al. Developmental and endocrine regulation of kisspeptin expression in mouse Leydig cells. Endocrinology. 2015; 156(4): 1514-22.

59. Hsu M-C, Wang J-Y, Lee Y-J, Jong D-S, Tsui K-H, Chiu C-H. Kisspeptin modulates fertilization capacity of mouse spermatozoa. Reproduction. 2014; 147(6): 835-45.

60. Pinto F, Cejudo-Román A, Ravina CG, Fernández-Sánchez M, Martín-Lozano D, Illanes M, et al. Characterization of the kisspeptin system in human spermatozoa. Int J Androl. 2012; 35(1): 63-73.

61. Hua M, Doran J, Kyle V, Yeo S-H, Colledge WH. Does kisspeptin signaling have a role in thetestes? Front Endocrinol (Lausanne). 2013; 4: 198. doi: 10.3389/fendo.2013.00198.

62. Shahab M, Mastronardi C, Seminara SB, Crowley WF, Ojeda SR, Plant TM. Increased hypothalamic GPR54 signaling: a potential mechanism for initiation of puberty in primates. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005; 102(6): 2129-34.

63. Irfan S, Ehmcke J, Wahab F, Shahab M, Schlatt S. Intratesticular action of kisspeptin in rhesus monkey (M acaca mulatta). Andrologia. 2014; 46(6): 610-7.

64. Wahab F, Shahab M. Differential response of the primateHPG axis to N-methyl-D, L-aspartate, but not to Kisspeptin challenge under euglycemic and hypoglycemic conditions. Horm Metab Res. 2012; 44(06): 451-7.

65. Ramaswamy S, Seminara SB, Pohl CR, DiPietro MJ, Crowley Jr WF, Plant TM. Effect of continuous intravenous administration of human metastin 45–54 on the neuroendocrine activity of the hypothalamic-pituitary-testicular axis in the adult male rhesus monkey (Macaca mulatta). Endocrinology. 2007; 148(7): 3364-70.

66. Scott G, Ahmad I, Howard K, MacLean D, Oliva C, Warrington S, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of TAK-683, an investigational metastin analogue in healthy men. Br J Clin Pharmacol.

2013; 75(2): 381-91.

67. Wang J-Y, Hsu M-C, Tseng T-H, Wu L-S, Yang K-T, Chiu C-H. Kisspeptin expression in mouse Leydig cells correlates with age. J Chin Med Assoc. 2015; 78(4): 249-57.

68. Ramzan MH, Ramzan M, Ramzan F, Wahab F, Jelani M, Khan MA, et al. Insight into the serum kisspeptin levels in infertile males. Arch Iran Med. 2015; 18(1): 12-7.

69. Matsui H, Takatsu Y, Kumano S, Matsumoto H, Ohtaki T. Peripheral administration of metastin induces marked gonadotropin release and ovulation in the rat. Biochem Biophys Res Commun. 2004; 320(2): 383-8.

70. Chan Y-M, Butler JP, Pinnell NE, Pralong FP, Crowley Jr WF, Ren C, et al. Kisspeptin resets the hypothalamic GnRH clock in men. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96(6): E908-E15.

71. George JT, Veldhuis JD, Roseweir A, Newton CL, Faccenda E, Millar RP, et al. Kisspeptin-10 is a potent stimulator of LH and increases pulse frequency in men. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96(8): E1228-E36.

72. Young J, George JT, Tello JA, Francou B, Bouligand J, Guiochon-Mantel A, et al. Kisspeptin restores pulsatile LH secretion in patients with neurokinin B signaling deficiencies: physiological, pathophysiological and therapeutic implications. Neuroendocrinology. 2013; 97(2): 193-202.

73. Ramzan F, Qureshi IZ. Intraperitoneal kisspeptin-10 administration induces dose-dependent degenerative changes in maturing rat testes. Life Sci. 2011; 88(5-6): 246-56.

74. Thompson E, Amber V, Stamp G, Patterson M, Curtis A, Cooke J, et al. Kisspeptin-54 at high doses acutely induces testicular degeneration in adult male rats via central mechanisms. Br J Pharmacol. 2009; 156(4): 609-25.

75. Ramzan F, Khan MA, Ramzan MH. The effect of chronic kisspeptin administration on seminal fructose levels in male mice. Endocrine. 2014; 45(1): 144-7.

76. Rajfer J, Swerdloff RS, Heber DM. Testicular histology following chronic gonadotropin-releasing hormone agonist treatment. Fertil Steril. 1984; 42(5): 765-71.

77. Smith JA, Urry RL. Testicular histology after prolonged treatment with a gonadotropin-releasing hormone analogue. J Urol. 1985; 133(4): 612-4.

78. Mayerhofer A, Dubé D. Chronic administrationof a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist affects testicular microvasculature. Acta Endocrinol (Copenh). 1989; 120(1): 75-80

79. León MD, Chiauzzi VA, Calvo JC, Charreau EH, Chemes HE. Acute hCG administration induces seminiferous tubuledamage in the adult rat. Acta Physiol Pharmacol Latinoam. 1987; 37(2): 277-88.

80. Kerr J, Sharpe R. Focal disruption ofspermatogenesis in the testis of adult rats after a single administration of human chorionic gonadotrophin. Cell Tissue Res. 1989; 257(1): 163-9.

81. Karaman IM, Kaya C, Ozturk M, Pirincci N, Yimazgumrukcu G, Tuken M. The effects of human chorionic gonadotrophin on normal testicular tissue of rats: dose-dependence and reversibility. BJU Int. 2006; 97(5): 1116-8.

82. Wahab F, Atika B, Shahab M, Behr R. Kisspeptin signalling in the physiology and pathophysiology of the urogenital system. Nat Rev Urol. 2016; 13(1): 21-32.

83. Lasaga M, Debeljuk L. Tachykinins and the hypothalamo–pituitary–gonadal axis: An update. Peptides. 2011; 32(9): 1972-8.

84. Rance NE. Menopause and the human hypothalamus: evidence for the role of kisspeptin/neurokinin B neurons in the regulation of estrogen negative feedback. Peptides. 2009; 30(1): 111-22.

85. Ravina CG, Seda M, Pinto F, Orea A, Fernández-Sánchez M, Pintado CO, et al. A role for tachykinins in the regulation of human sperm motility. Hum Reprod. 2007; 22(6): 1617-25.

86. Yang JJ, Caligioni CS, Chan Y-M, Seminara SB. Uncovering novel reproductive defects in neurokinin B receptor null mice: closing the gap between mice and men. Endocrinology. 2012; 153(3): 1498-508.

87. Ramaswamy S, Seminara SB, Ali B, Ciofi P, Amin NA, Plant TM. Neurokinin B stimulates GnRH release in the male monkey (Macaca mulatta) and is colocalized with kisspeptin in the arcuate nucleus. Endocrinology. 2010; 151(9): 4494-503.

88. Ruiz-Pino F, Garcia-Galiano D, Manfredi-Lozano M, Leon S, Sanchez-Garrido M, Roa J, et al. Effects and interactions of tachykinins and dynorphin on FSH and LH secretion in developing and adult rats. Endocrinology. 2014; 156(2): 576-88.

89. Goodman RL, Coolen LM, Anderson GM, Hardy SL,

Valent M, Connors JM, et al. Evidence that dynorphin plays a major role in mediating progesterone negative feedback on gonadotropin-releasing hormone neurons in sheep. Endocrinology. 2004; 145(6): 2959-67.

90. Grachev P, Millar RP, O'Byrne KT. The role of neurokinin B signallingin reproductive neuroendocrinology. Neuroendocrinology. 2014; 99(1): 7-17.

91. Soverchia L, Mosconi G, Ruggeri B, Ballarini P, Catone G, Degl'Innocenti S, et al. Proopiomelanocortin gene expression and β-endorphin localization in the pituitary, testis, and epididymis of stallion. Mol Reprod Dev. 2006; 73(1): 1-8.

92. Fabbri A, Knox G, Buczko E, Dufau ML. β-endorphin production by the fetal Leydig cell: Regulation and implications for paracrine control of Sertoli cell function. Endocrinology. 1988; 122(2): 749-55.

93. Fabbri A, Jannini E, Gnessi L, Ulisse S, Moretti C, Isidori A. Neuroendocrine control of male reproductive function. The opioid system as a model of control at multiple sites. J Steroid Biochem. 1989; 32(1): 145-50.

94. Albrizio M, Guaricci AC, Calamita G, Zarrilli A, Minoia P. Expression and immunolocalization of the mu-opioid receptor in human sperm cells. Fertil Steril. 2006; 86(6): 1776-9.

95. Pintar JE, Schachter BS, Herman AB, Durgerian S, Krieger DT. Characterization and localization of proopiomelanocortin messenger RNA in the adult rat testis. Science. 1984; 225(4662): 632-4.

96. Kilpatrick DL, Millette CF. Expression of proenkephalin messenger RNA by mouse spermatogenic cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 1986; 83(14): 5015-8.

97. Quill TA, Wang D, Garbers DL. Insights into sperm cell motility signaling through sNHE and the CatSpers. Mol Cell Endocrinol. 2006; 250(1-2): 84-92.

98. Ragni G, De Lauretis L, Bestetti O, Sghedoni D, Gambaro V. Gonadal function in male heroin and methadone addicts. Int J Androl. 1988; 11(2): 93-100.

99. Fujisawa M, Kanzaki M, Okada H, Arakawa S, Kamidono S. Metenkephalin in seminal plasma of infertile men. Int J Urol. 1996; 3(4): 297-300.

100. Sastry BR, Janson VE, Owens LK, Tayeb OS. Enkephalin-and substance P-like immunoreactivities of mammalian sperm and accessory sex glands. Biochem Pharmacol. 1982; 31(21): 3519-22.

101. Foresta C, Tramarin A, Scandellari C, Arslan P. Effects of a Met-Enkephalin Analogue on motility, O2 Consumption, and ATP Content of Human Spermatozoa. Arch Androl. 1985; 14(2-3): 247-52.

102. Fraioli F, Fabbri A, Gnessi L, Silvestroni L, Moretti C, Redi F, et al. Beta-endorphin, Met-enkephalin, and calcitonin in human semen: evidence for a possible role in human sperm motility. Ann N Y Acad Sci. 1984; 438(1): 365-70.

103. Sharp B, Pekary AE. β-end0rphin61–91 and other β-endorphin-immunoreactive peptides in human semen. JCEM. 1981; 52(3): 586-8.

104. Blank MS, Roberts DL. Antagonist of gonadotropin-releasing hormone blocks naloxone-induced elevations in serum luteinizing hormone. Neuroendocrinology. 1982; 35(5): 309-12.

105. Wilkes M, Yen S. Augmentation by naloxone of efflux of LRF from superfused medial basal hypothalamus. Life Sci. 1981; 28(21): 2355-9.

106. Blank MS, Fabbri A, Catt KJ, Dufau ML. Inhibition of luteinizing hormone release by morphine and endogenous opiates in cultured pituitary cells. Endocrinology. 1986; 118(5): 2097-101.

107. Bliesener N, Albrecht S, Schwager A, Weckbecker K, Lichtermann D, Klingmuller D. Plasma testosterone and sexual function in men receiving buprenorphine maintenance for opioid dependence. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90(1): 203-6.

108. Daniell HW. Hypogonadism in men consuming sustained-action oral opioids. J Pain. 2002; 3(5): 377-84.

109. Vuong C, Van Uum SH, O'dell LE, Lutfy K, Friedman TC. The effects of opioids and opioid analogs on animal and human endocrine systems. Endocr Rev. 2009; 31(1): 98-132.

110. Cicero TJ, Schainker BA, Meyer ER. Endogenous opioids participate in the regulation of the hypothalamic-pituitary-luteinizing hormone axis and testosterone's negative feedback control of luteinizing hormone. Endocrinology. 1979; 104(5): 1286-91.

111. Sirinathsinghji D, Whittington P, Audsley A, Fraser H. β-Endorphin regulates lordosis in female rats by modulating LH-RH release. Nature. 1983; 301(5895): 62-4.

112. Subirán N, Casis L, Irazusta J. Regulation of male fertility by the opioid system. Mol Med. 2011; 17(7-8): 846-53.

113. Conklin KA. Dietary antioxidants during cancer chemotherapy: impact on chemotherapeutic effectiveness and development of side effects. Nutr Cancer. 2000; 37(1): 1-18.

114. Conklin KA. Dietary polyunsaturated fatty acids: impact on cancer chemotherapy and radiation. (Review: essential fatty acids/cancer). Altern Med Rev. 2002; 7(1): 4-22.

115. Lamson DW, Brignall M. Antioxidants in cancer therapy; their actions and interactions with oncologic therapies. Altern Med Rev. 1999; 4(5): 304-29.

116. Prasad KN, Kumar A, Kochupillai V, Cole WC. High doses of multiple antioxidant vitamins: essential ingredients in improving the efficacy of standard cancer therapy. J Am Coll Nutr. 1999; 18(1): 13-25.

117. Prasad KN, Cole WC, Kumar B, Prasad KC. Scientific rationale for using high-dose multiple micronutrients as an adjunct to standard and experimental cancer therapies. J Am Coll Nutr. 2001; 20(5): 450S-63S.

118. Labriola D, Livingston R. Possible interactions between dietary antioxidants and chemotherapy. Oncology (Williston Park). 1999; 13(7): 1003-8.

119. Agus DB, Vera JC, Golde DW. Stromal cell oxidation: a mechanism by which tumors obtain vitamin C. Cancer Res. 1999; 59(18): 4555-8.

120. Deng S-L, Sun T-C, Yu K, Wang Z-P, Zhang B-L, Zhang Y, et al. Melatonin reduces oxidative damage and upregulates heat shock protein 90 expression in cryopreserved human semen. Free Radic Biol Med. 2017; 113: 347-54.

121. Ahmad R, Haldar C. Effect of intra-testicular melatonin injection on testicular functions, local and general immunity of a tropical rodent Funambulus pennanti. Endocrine. 2010; 37(3): 479-88.

122. Carnevali O, Gioacchini G, Maradonna F, Olivotto I, Migliarini B. Melatonin induces follicle maturation in Danio rerio. PLoS One. 2011; 6(5): e19978.

123. Sanchez-Barcelo EJ, Mediavilla MD, Vriend J, Reiter RJ. Constitutive photomorphogenesis protein 1 (COP 1) and COP 9 signalosome, evolutionarily conserved photomorphogenic proteins as possible targets of melatonin. J Pineal Res. 2016; 61(1): 41-51.

124. Cipolla-Neto J, Amaral F, Afeche S, Tan D, Reiter R. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review. J Pineal Res. 2014; 56(4): 371-81.

125. Odawara H, Iwasaki T, Horiguchi J, Rokutanda N, Hirooka K, Miyazaki W, et al. Activation of aromatase expression by retinoic acid receptor-related orphan receptor (ROR) alpha in breast cancer cells: identification of a novel ROR response element. J Biol Chem. 2009; 284(26): 17711-9.

126. Qin F, Zhang J, Zan L, Guo W, Wang J, Chen L, et al. Inhibitory effect of melatonin on testosterone synthesis is mediated via GATA-4/SF-1 transcription factors. Reprod Biomed Online. 2015; 31(5): 638-46.

127. Casao A, Pérez-Pé R, Abecia JA, Forcada F, Muiño-Blanco T, Cebrián-Pérez JÁ. The effect of exogenous melatonin during the non-reproductive season on the seminal plasma hormonal profile and the antioxidant defence system of Rasa Aragonesa rams. Anim Reprod Sci. 2013; 138(3-4): 168-74.

128. Mura MC, Luridiana S, Bodano S, Daga C, Cosso G, Diaz ML, et al. Influence of melatonin receptor 1A gene polymorphisms on seasonal reproduction in Sarda ewes with different body condition scores and ages. Anim Reprod Sci 2014; 149(3-4): 173-7.

129. Ansel L, Bentsen AH, Ancel C, Bolborea M, Klosen P, Mikkelsen JD, et al. Peripheral kisspeptin reverses short photoperiod-induced gonadal regression in Syrian hamsters by promoting GNRH release. Reproduction. 2011; 142(3): 417-25.

130. Henningsen JB, Poirel VJ, Mikkelsen JD, Tsutsui K, Simonneaux V, Gauer F. Sex differences in the photoperiodic regulation of RF-Amide related peptide (RFRP) and its receptor GPR147 in the syrian hamster. J Comp Neurol. 2016; 524(9): 1825-38.

131. Xu J, Li P. Expression of EAP1 and CUX1 in the hypothalamus of female rats and relationship with KISS1 and GnRH. Endocr J. 2016; 63(8): 681-90.

132. Li C, Zhou X. Melatonin and male reproduction. Clin Chim Acta. 2015; 446: 175-80.

133. Baburski AZ, Sokanovic SJ, Janjic MM, Stojkov-Mimic NJ, Bjelic MM, Andric SA, et al. Melatonin replacement restores the circadian behavior in adult rat Leydig cells after pinealectomy. Mol Cell Endocrinol. 2015; 413: 26-35.

134. Bilińska B, Schmalz-Frączek B, Kotula M, Carreau S. Photoperiod-dependent capability of androgen aromatization and the role of estrogens in the bank vole testis visualized by means of immunohistochemistry. Mol Cell Endocrinol. 2001; 178(1-2): 189-98.

135. Carreau S. Germ cells: a new source of estrogens

in the male gonad. Mol Cell Endocrinol. 2001; 178(1-2):65-72.

136. Deng S-L, Wang Z-P, Jin C, Kang X-L, Batool A, Zhang Y, et al. Melatonin promotes sheep Leydig cell testosteronesecretion in a co-culture with Sertoli cells. Theriogenology. 2018; 106: 170-77.

137. Gholami M, Saki G, Hemadi M, Khodadadi A, Mohammadi-asl J. Melatonin improves spermatogonial stem cells transplantation efficiency in azoospermic mice. Iran J Basic Med Sci. 2014; 17(2): 93-9.

138. Ferin M, Van Vugt D, Wardlaw S, editors. The hypothalamic control of the menstrual cycle and the role of endogenous opioid peptides. Recent Prog Horm Res. 1984; 40: 441-85.

139. Foradori CD, Coolen LM, Fitzgerald ME, Skinner DC, Goodman RL, Lehman MN. Colocalization of progesterone receptors in parvicellular dynorphin neurons of the ovine preoptic area and hypothalamus. Endocrinology. 2002; 143(11): 4366-74.

140. Rometo A, Rance NE. Changes in prodynorphin gene expression and neuronal morphology in the hypothalamus of postmenopausal women. J Neuroendocrinol. 2008; 20(12): 1376-81.

141. Moenter SM, Brand RC, Karsch FJ. Dynamics of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) secretion during the GnRH surge: insights into the mechanism of GnRH surge induction. Endocrinology. 1992; 130(5): 2978-84.

142. Topaloglu AK, Reimann F, Guclu M, Yalin AS, Kotan LD, Porter KM, et al. TAC3 and TACR3 mutations in familial hypogonadotropic hypogonadism reveal a key role for Neurokinin B in the central control of reproduction. Nat Genet. 2009; 41(3): 354-8.

143. Guran T, Tolhurst G, Bereket A, Rocha N, Porter K, Turan S, et al. Hypogonadotropic hypogonadism due to a novel missense mutation in thefirst extracellular loop of the neurokinin B receptor. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94(10): 3633-9.

144. Pastor CL, Griffin-Korf ML, Aloi JA, Evans WS, Marshall JC. Polycystic ovary syndrome: evidence for reduced sensitivity ofthe gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. J Clin Endocrinol Metab. 1998; 83(2): 582-90.

145. Roseweir AK, Kauffman AS, Smith JT, Guerriero KA, Morgan K, Pielecka-Fortuna J, et al. Discovery of potent kisspeptin antagonists delineate physiological mechanisms of gonadotropin regulation. J Neurosci. 2009; 29(12): 3920-9.

146. Blank S, McCartney C, Marshall J. The origins and sequelae of abnormal neuroendocrine functionin polycystic ovary syndrome. Hum Reprod Update. 2006; 12(4): 351-61.