

نقش واریانت‌های ژنتیکی MMP2 G1575A و MMP9 C-1562T در ناباروری مردان: مقاله مروری

چکیده

دریافت: ۱۳۹۸/۱۲/۱۰ ویرایش: ۱۳۹۸/۱۲/۱۷ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۶/۲۴ آنلاین: ۱۳۹۹/۰۶/۳۱

رضوان عسگری^۱میترا بختیاری^{۲*}

ناباروری به‌عنوان یک فرآیند حیاتی در تولیدمثل، زوج‌های زیادی را در سراسر جهان درگیر می‌کند. اگرچه بسیاری از علل ژنتیکی ناباروری شناخته شده است، اما اساس ژنتیکی ناباروری در مردان به‌طور عمده ناشناخته می‌باشد. بنابراین شناخت بیومارکرهای ژنتیکی در این زمینه حایز اهمیت بوده و پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی در ژن‌های کلیدی مسیر اسپرماتوژنز می‌تواند بیومارکرهای مهمی در این زمینه باشند. پلی‌مورفیسم‌های ژنی همراه با زمینه ژنتیکی ویژه و یا فاکتورهای محیطی می‌توانند منجر به اختلال عملکرد بیضه و یا اختلال در فرآیند تولید اسپرم شوند. با توجه به نقش مهم ماتریکس متالوپروتئینازها (MMPs) در ویژگی‌های ساختاری و عملکردی اندام‌های تولیدمثلی، پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی در ژن‌های MMP که می‌توانند رونویسی ژن و عملکرد بیولوژیکی پروتئین‌ها را تحت تاثیر قرار دهند، قابل توجه می‌باشند. مطالعات نشان داده است که ماتریکس متالوپروتئینازها در تخریب ماتریکس خارج سلولی درگیر بوده و نقش مهمی در اسپرماتوژنز و کیفیت اسپرم ایفا می‌کنند. هدف از انجام این مقاله مروری، بررسی نقش دو پلی‌مورفیسم عملکردی و شایع MMP2 G1575A و MMP9 C-1562T در ناباروری مردان می‌باشد. یافته‌های موجود نشان می‌دهند که پلی‌مورفیسم‌های MMP2 G1575A و MMP9 C-1562T می‌توانند رونویسی ژن، سطح پروتئین و فعالیت آنزیمی را تحت تاثیر قرار داده و به‌عنوان یکی از علل ژنتیکی در ناباروری مردان بین جمعیت‌های مختلف قومی مطرح شوند. بنابراین شناسایی این تغییرات مولکولی می‌تواند به اتخاذ تدابیر مناسب درمانی و تشخیصی و نیز هدایت روش‌های درمانی به سمت درمان‌های هوشمند کمک نماید. جهت دستیابی به یک نتیجه‌گیری قطعی و تایید ارتباط این پلی‌مورفیسم‌ها با ناباروری مردان، بررسی‌های مربوط به تعامل ژن-ژن و ژن-محیط با توجه به اندازه نمونه بزرگتر و در جمعیت‌های نژادی متفاوت می‌تواند حایز اهمیت باشد.

کلمات کلیدی: ناباروری، ماتریکس متالوپروتئینازها، واریانت.

۱- مرکز تحقیقات بیولوژی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.
۲- مرکز تحقیقات باروری و ناباروری، پژوهشکده فناوری سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.

* نویسنده مسئول: کرمانشاه، سرخه لژه، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، پژوهشکده فناوری سلامت، مرکز تحقیقات باروری و ناباروری.
کدپستی: ۶۷۱۶۶-۴۹۶۶

تلفن: ۰۸۳-۳۴۲۷۶۶۱۸-۲۰

E-mail: mbakhtiar@kums.ac.ir

اسپرماتوژنز اشاره نمود.^{۵-۷} پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی به‌عنوان شایعترین شکل تنوع ژنتیکی عبارت است از تغییرات توالی DNA وقتی نوکلئوتید تک در توالی ژنوم تغییر کند. استفاده از تجزیه و تحلیل این تغییرات، امکان بررسی تاثیر پلی‌مورفیسم‌ها بر حساسیت بیماری، مقاومت به دارو و در نهایت مراقبت‌های بهداشتی را فراهم می‌آورد.^۸ اسپرماتوژنز یک فرآیند پیچیده و چندمرحله‌ای است که

ناباروری به‌عنوان یک اختلال در تولیدمثل حدود ۸ تا ۱۲٪ از زوجین در سراسر جهان را درگیر می‌کند.^۱ حدود ۴۰ تا ۵۰٪ از موارد ناباروری مربوط به عوامل مردانه می‌باشد که فاکتورهای متفاوتی اعم از فاکتورهای ژنتیکی و محیطی در بروز آن نقش دارند.^{۲-۴} از جمله فاکتورهای ژنتیکی می‌توان به جهش‌ها، ریزحذف‌های کروموزوم Y، جایجایی‌ها، تغییرات بیان ژن و پلی‌مورفیسم در ژن‌های مهم مسیر

می‌شود: ۱- بیان ژن با تنظیم رونویسی و پایداری mRNA
 ۲- محلی‌سازی خارج‌سلولی (که Compartmentalization یا تقسیم‌بندی نامیده می‌شود) که کارایی پروتئولیز را از طریق جذب سطح سلولی، در دسترس بودن سوبسترا و تعاملات پروتئین‌ها تنظیم می‌کند، ۳- فعال‌سازی پروآنزیم‌ها با حذف پرودومین، ۴- مهار پروتئولیز توسط مهارکننده‌های خاص از جمله مهارکننده‌های بافتی ماتریکس متالوپروتئیناز (TIMPs).^{۱۰، ۲۳ و ۲۴} ماتریکس متالوپروتئینازها قادر به تخریب همه اجزای ماتریکس خارج سلولی و غشای پایه هستند و مطالعات اخیر نشان داده‌اند که این آنزیم‌ها همچنین انتشار یا فعال‌سازی کموکاین‌ها، سایتوکین‌ها، فاکتورهای رشد، پپتیدهای آنتی‌بیوتیک و دیگر مولکول‌های فعال زیستی را تنظیم می‌کنند.^{۱۰}

اندام‌های تولیدمثلی در طول زندگی بزرگسالی تغییرات ساختاری و عملکردی وسیعی را متحمل می‌شوند که یکی از این تغییرات، تخریب و بازسازی بافت همبند می‌باشد که MMPs به دلیل ویژگی خاص خود نقش مهمی را در این زمینه ایفا می‌کنند.^{۱۳} مطالعات نشان داده‌اند که MMPs به سه دلیل در باروری مردان نقش دارند. اول اینکه این آنزیم‌ها نقش مهمی را در توسعه اندام‌های تولیدمثلی دارند، دوم برای اسپرماتوزن طبیعی لازم هستند و سوم تجزیه موانع فیزیکی بین تخمک و اسپرم و همچنین تماس اسپرم با سطح تخمک همراه با ویژگی‌های مشخصی از MMPs نشان می‌دهد که آن‌ها ممکن است در فرایند لقاح درگیر باشند.^{۲۴-۲۶} مهاجرت سلول‌های زایا با جدا شدن از غشای پایه (شکل تغییر یافته ماتریکس خارج سلولی) آغاز می‌شود. سپس اسپرماتوسیت‌ها در میان سد خونی مغزی منتقل شده و پس از طی مراحل مختلفی در نهایت وارد لوله لومن می‌شوند که مهمترین تغییرات ساختاری و عملکردی در طول مهاجرت سلول‌های زایا، تخریب ماتریکس خارج سلولی و بازسازی بافت همبند است.^۹ براساس مطالعات انجام شده، MMP2 و MMP9 عوامل مهمی در توسعه بیضه هستند و در پلاسمای سمینال انسان نیز وجود داشته و دارای پروفایل بیانی مشابهی می‌باشند.^{۱۲ و ۲۷}

ژن MMP2 روی کروموزوم ۱۶ (بازوی q13-21) قرار گرفته و دارای سیزده اگزون می‌باشد.^{۲۸} این ژن که به‌عنوان ژلاتیناز A نیز نامیده می‌شود، دارای ۷۲ کیلو دالتون وزن مولکولی است.^{۲۸} متالوپروتئیناز ۲ یک اندونوکلاز وابسته به روی است که ژلاتین، کلاژن‌های نوع ۱، ۴، ۵، ۶، ۱۰، ۱۱، فیبرونکتین، لامینین، آگرکان و

تخریب ماتریکس خارج سلولی و بازسازی بافت همبند از جمله تغییرات عملکردی و ساختاری مهم در این فرآیند می‌باشد.^۹ ماتریکس متالوپروتئینازها (MMPs) با فعالیت‌های آنزیمی خود نقش مهمی در این تغییرات ساختاری دارند.^{۱۱} این آنزیم‌ها یک گروه از پروتئازهای وابسته به روی هستند که جهت تنظیم اتصالات سلولی در بیضه ضروری می‌باشند.^۹ تجزیه ماتریکس خارج سلولی و بازسازی بافت همبند تغییرات ساختاری مهمی در مهاجرت سلول‌های زایا هستند که از طریق ژن‌های با اهمیتی از جمله ماتریکس متالوپروتئینازها و بازدارنده‌های بیولوژیک آن‌ها کنترل می‌شوند.^۶

پستانداران ۲۸ نوع MMP دارند که در بیضه آن‌ها حدود ۱۸ نوع از این آنزیم‌ها شناسایی شده است.^{۱۱} ژلاتینازها یک زیرمجموعه از MMPs هستند که شامل متالوپروتئینازهای ۲ (ژلاتیناز A) و ۹ (ژلاتیناز B) (با وزن مولکولی ۷۲ و ۹۲ کیلو دالتون) به‌عنوان عضوهای مهمی از این خانواده به‌ترتیب موجب تخریب ژلاتین و کلاژن نوع ۴ می‌شوند.^{۱۳-۱۴} مطالعات نشان داده است که وقوع پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی در ژن‌های MMP2 و MMP9 می‌تواند بر بیان این ژن‌ها تاثیر بگذارد، فعالیت آنزیمی آن‌ها را تغییر بدهند و با بیماری‌های مختلفی از جمله ناباروری در ارتباط باشند.^{۱۵-۱۷} در پلی‌مورفیسم MMP2 G1575A آلل A در مقایسه با آلل G با فعالیت بالاتر MMP2 مرتبط است.^{۱۸} پلی‌مورفیسم MMP9 C-1562T در موقعیت ۱۵۶۲- ناحیه پروموتور قرار گرفته که نوکلئوتید T جایگزین نوکلئوتید C می‌شود که این موقعیت وابسته به ناحیه شروع رونویسی می‌باشد.^{۱۶} در واقع آلل C موجب فعالیت کمتر پروموتور نسبت به آلل T می‌شود.^{۱۶}

ماتریکس متالوپروتئینازها یک خانواده از آنزیم‌های وابسته به روی هستند که نقش مهمی را در بازسازی ماتریکس خارج سلولی با فعال کردن ژلاتینازها، کلاژنازها و آنزیم‌های پروتئولیتیک بازی می‌کنند.^{۱۰} این آنزیم‌های پروتئینی نقش مهمی در رفتارهای سلولی مانند تکثیر سلولی، مهاجرت، تمایز، آنژیوژنز و آپوپتوز دارند.^{۱۹} همچنین MMPs در فرآیندهای فیزیولوژیک مانند رشد جنین، تولید مثل، بازسازی بافتی، رگ‌زایی، ترمیم زخم و توسعه استخوان و در فرآیندهای پاتولوژیک مانند متاستاز سلول‌های توموری، بیماری‌های متابولیک، بیماری‌های التهابی مزمن و غیره نقش مهمی را بازی می‌کنند.^{۲۱ و ۲۰} فعالیت این آنزیم‌ها به‌طور عمده در چهار سطح تنظیم

الاستین را هیدرولیز می‌کند.^{۲۹،۳۰} سنتز و فعال‌سازی متالوپروتیناز ۲ توسط مسیرهای موضعی و هورمونی تنظیم می‌شود. ژن MMP2 به‌عنوان عضوی از خانواده MMPs در بیضه به‌صورت وسیعی مورد مطالعه قرار گرفته است. این ژن دارای نواحی پلی‌مورفیک مهمی است که شایعترین آن‌ها پلی‌مورفیسم عملکردی ۱۵۷۵ در ناحیه پروموتور است که می‌تواند بر میزان بیان ژن، سطوح پروتیین و فعالیت این آنزیم تاثیر گذاشته و احتمالاً به‌عنوان عامل ژنتیکی مهمی در چندین بیماری از جمله ناباروری در مردان در نظر گرفته شود.^{۱۷} از آنجایی‌که مردان آزوسپرمیک در مقایسه با مردان نورمواسپرمیک به‌طور قابل توجهی غلظت پایین‌تری از متالوپروتیناز ۲ را در پلاسمای سمینال خود دارند، این یافته حاکی از نقش مهم این ژن در اسپرماتوژنز نرمل می‌باشد.^{۳۱}

در پلی‌مورفیسم ۱۵۷۵ وجود آلل A در مقایسه با حضور آلل G منجر به فعالیت آنزیمی بالاتر می‌شود. بنابراین افزایش خطر ناباروری در ژنوتیپ AA ممکن است به‌علت فعالیت آنزیمی بالاتر آلل A باشد.^{۱۸} نتایج مطالعه Mohagheghi و همکاران نشان داد که فراوانی ژنوتیپ GA در مردان سالم و نابارور به‌طور معناداری متفاوت است، همچنین در این مطالعه خطر ناباروری در افراد با ژنوتیپ AA حدود ۱/۴۳ برابر افراد با ژنوتیپ GG و ۲/۱۴ برابر افراد با ژنوتیپ GA گزارش شد.^{۱۷} همچنین Shimokawa و همکاران نشان دادند که یک فرم فعال و یک فرم غیرفعال (پرو) از متالوپروتیناز ۲ و محصولات تخریب آن در پلاسمای سمینال انسان وجود دارند.^{۱۲} از سوی دیگر مطالعات آزمایشگاهی نشان می‌دهند که FSH بیان متالوپروتیناز ۲ را در سلول‌های سرتولی بیضه افزایش می‌دهد.^{۳۲} ژن MMP9 روی کروموزوم ۲۰ (بازوی q11.2-q13.1) قرار گرفته است و در تخریب ژلاتین و کلاژن‌های نوع ۴، ۵، ۶ و ۱۰ نقش دارد.^{۳۳} این آنزیم به‌عنوان یک زیموژن (پروآنزیم) با وزن مولکولی ۹۲ کیلودالتون سنتز و توسط عوامل مختلفی فعال می‌شود و نیز به‌عنوان عامل فاکتور التهابی عمل می‌کند.^{۱۴} متالوپروتیناز ۹ در بیضه توسط سلول‌های سرتولی بیان شده و نقش مهمی را در تنظیم اتصالات محکم در سلول‌های سرتولی برعهده دارد. ژن کدکننده MMP9 پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی عملکردی را نشان می‌دهد که بر میزان بیان ژن و فعالیت پروتئولیتیک آن اثر می‌گذارد.^{۱۶} فعالیت MMP9 توسط TNF- α تنظیم می‌شود، همچنین TNF- α تخریب کلاژن نوع چهار وابسته به MMP9 را با قطع

اتصالات محکم القا می‌کند.^{۳۴} ماتریکس متالوپروتیناز ۹ نقش مهمی را در تخریب ماتریکس خارج سلولی در هر دو شرایط فیزیولوژیک (ازجمله بازسازی بافتی و تولیدمثل) و پاتولوژیک (از جمله متاستاز تومور و ناباروری) ایفا می‌کند. واریانت‌های پلی‌مورفیک در نواحی تنظیمی ژن MMP9 عوامل چشمگیری هستند که سطح بیان این ژن را تحت تاثیر قرار می‌دهند. پلی‌مورفیسم ۱۵۶۲ شایعترین واریانت MMP9 است که در ناحیه پروموتور قرار گرفته است.^{۱۶} این تغییر منجر به اختلال در اتصال پروتیین‌های سرکوبگر به ناحیه اتصال AP-1 می‌شود که می‌تواند فعالیت رونویسی ژن MMP9 را تغییر دهد.^{۱۶} در این واریانت فعالیت رونویسی در حضور آلل T بالاتر از آلل C است، به‌طوری‌که وجود آلل T منجر به از دست دادن اتصال پروتیین هسته‌ای به این منطقه و افزایش فعالیت رونویسی این ژن می‌شود.^{۱۶} در این راستا Mohagheghi و همکاران شیوع پلی‌مورفیسم MMP9 C-1562T و ارتباط آن با پلی‌مورفیسم MMP2 G1575A در مردان نابارور و سالم را بررسی نموده و نشان دادند که در مردان نابارور با ژنوتیپ TT درصد پایین‌تر اسپرم‌های غیرمتحرک در مقایسه با ژنوتیپ‌های CT و CC دیده شد، از طرف دیگر فعالیت بالاتر MMP در دم اسپرم افراد با ژنوتیپ TT ممکن است تحرک سلول‌های اسپرم را بهبود بخشد، بنابراین براساس یافته‌های این مطالعه خطر ناباروری در افراد با ژنوتیپ CC نسبت به افراد با ژنوتیپ‌های CT و TT بالاتر می‌باشد.^{۱۵} از سوی دیگر براساس آنالیز رگرسیون لجستیک (Logistic regression analysis) آلل T در این پلی‌مورفیسم می‌تواند یک اثر حفاظتی داشته باشد و احتمالاً خطر ناباروری در مردان را کاهش دهد، به‌طوری‌که حامل‌های آلل T در پلی‌مورفیسم MMP9 C-1562T دارای تعداد اسپرم پایین‌تر بودند.^{۱۵}

به‌طور خلاصه نتایج حاصل از این مطالعه نشان می‌دهد که پلی‌مورفیسم‌های MMP2 G1575A و MMP9 C-1562T ممکن است یکی از علل ژنتیکی در ناباروری مردان در بین جمعیت‌های مختلف قومی باشند و شناسایی این تغییرات مولکولی می‌تواند به اتخاذ تدابیر مناسب درمانی و تشخیصی و نیز هدایت روش‌های درمانی به سمت درمان‌های هوشمند کمک نماید. به‌منظور دستیابی به یک نتیجه‌گیری قطعی، تحقیقات مربوط به تعامل ژن-ژن و ژن-محیط با توجه به اندازه نمونه بزرگ‌تر جهت تایید ارتباط این پلی‌مورفیسم‌ها با ناباروری مردان ضروری می‌باشد.

الاستین را هیدرولیز می‌کند.^{۲۹،۳۰} سنتز و فعال‌سازی متالوپروتیناز ۲ توسط مسیرهای موضعی و هورمونی تنظیم می‌شود. ژن MMP2 به‌عنوان عضوی از خانواده MMPs در بیضه به‌صورت وسیعی مورد مطالعه قرار گرفته است. این ژن دارای نواحی پلی‌مورفیک مهمی است که شایعترین آن‌ها پلی‌مورفیسم عملکردی ۱۵۷۵ در ناحیه پروموتور است که می‌تواند بر میزان بیان ژن، سطوح پروتیین و فعالیت این آنزیم تاثیر گذاشته و احتمالاً به‌عنوان عامل ژنتیکی مهمی در چندین بیماری از جمله ناباروری در مردان در نظر گرفته شود.^{۱۷} از آنجایی‌که مردان آزوسپرمیک در مقایسه با مردان نورمواسپرمیک به‌طور قابل توجهی غلظت پایین‌تری از متالوپروتیناز ۲ را در پلاسمای سمینال خود دارند، این یافته حاکی از نقش مهم این ژن در اسپرماتوژنز نرمل می‌باشد.^{۳۱}

در پلی‌مورفیسم ۱۵۷۵ وجود آلل A در مقایسه با حضور آلل G منجر به فعالیت آنزیمی بالاتر می‌شود. بنابراین افزایش خطر ناباروری در ژنوتیپ AA ممکن است به‌علت فعالیت آنزیمی بالاتر آلل A باشد.^{۱۸} نتایج مطالعه Mohagheghi و همکاران نشان داد که فراوانی ژنوتیپ GA در مردان سالم و نابارور به‌طور معناداری متفاوت است، همچنین در این مطالعه خطر ناباروری در افراد با ژنوتیپ AA حدود ۱/۴۳ برابر افراد با ژنوتیپ GG و ۲/۱۴ برابر افراد با ژنوتیپ GA گزارش شد.^{۱۷} همچنین Shimokawa و همکاران نشان دادند که یک فرم فعال و یک فرم غیرفعال (پرو) از متالوپروتیناز ۲ و محصولات تخریب آن در پلاسمای سمینال انسان وجود دارند.^{۱۲} از سوی دیگر مطالعات آزمایشگاهی نشان می‌دهند که FSH بیان متالوپروتیناز ۲ را در سلول‌های سرتولی بیضه افزایش می‌دهد.^{۳۲} ژن MMP9 روی کروموزوم ۲۰ (بازوی q11.2-q13.1) قرار گرفته است و در تخریب ژلاتین و کلاژن‌های نوع ۴، ۵، ۶ و ۱۰ نقش دارد.^{۳۳} این آنزیم به‌عنوان یک زیموژن (پروآنزیم) با وزن مولکولی ۹۲ کیلودالتون سنتز و توسط عوامل مختلفی فعال می‌شود و نیز به‌عنوان عامل فاکتور التهابی عمل می‌کند.^{۱۴} متالوپروتیناز ۹ در بیضه توسط سلول‌های سرتولی بیان شده و نقش مهمی را در تنظیم اتصالات محکم در سلول‌های سرتولی برعهده دارد. ژن کدکننده MMP9 پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی عملکردی را نشان می‌دهد که بر میزان بیان ژن و فعالیت پروتئولیتیک آن اثر می‌گذارد.^{۱۶} فعالیت MMP9 توسط TNF- α تنظیم می‌شود، همچنین TNF- α تخریب کلاژن نوع چهار وابسته به MMP9 را با قطع

References

- Makker K, Agarwal A, Sharma R. Oxidative stress & male infertility. *Indian J Med Res* 2009;129(4):357-68.
- Hirsh A. Male subfertility. *BMJ* 2003; 327 (7416): 669-72.
- Brugh 3rd VM, Lipshultz LI. Male factor infertility: evaluation and management. *Med Clin North Am* 2004;88(2):367-85.
- Najafpour A, Aghaz F, Roshankhah S, Bakhtiari M. The effect of air dust pollution on semen quality and sperm parameters among infertile men in west of Iran. *Aging Male* 2018;25:1-7.
- Roshankhah S, Mansouri K, Bakhtiari M, Salahshoor MR, Asgari R. Synergistic effects of TIMP2-418G/C and MMP9-1562C/T variants on the male infertility risk. *Mol Biol Rep* 2019;46(1):861-6.
- Asgari R, Mansouri K, Bakhtiari M, Vaisi-Raygani A. CD147 as an apoptosis regulator in spermatogenesis: Deciphering its association with matrix metalloproteinases' pathway. *Mol Biol Rep* 2019;46(1):1099-105.
- Asgari R, Mansouri K, Bakhtiari M, Mozafari H, Roshankhah S. Association between the FAS/FASL Variants and Risk of Male Infertility in Asian Populations; A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina* 2019;55(6):247.
- Fucharoen S. Genetic polymorphisms and implications for human diseases. *J Med Assoc Thai* 2007;90(2):394-8.
- Meredith Jr J, Fazeli B, Schwartz M. The extracellular matrix as a cell survival factor. *Mol Biol Cell* 1993;4(9):953-61.
- Löffek S, Schilling O, Franke C-W. Biological role of matrix metalloproteinases: a critical balance. *Eur Respir Rev* 2011;191-208.
- Nuttall RK, Sampieri CL, Pennington CJ, Gill SE, Schultz GA, Edwards DR. Expression analysis of the entire MMP and TIMP gene families during mouse tissue development. *FEBS Lett* 2004;563(1-3):129-34.
- Shimokawa K-i, Katayama M, Matsuda Y, Takahashi H, Hara I, Sato H, et al. Matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 activities in human seminal plasma. *Mol Hum Reprod* 2002;8(1):32-6.
- Ugalde AP, Ordóñez GR, Quirós PM, Puente XS, López-Otín C. Metalloproteases and the degradome. *Methods Mol Biol* 2010;622:3-29.
- Ferrer M, Rodriguez H, Zara L, Yu Y, Xu W, Oko R. MMP2 and acrosin are major proteinases associated with the inner acrosomal membrane and may cooperate in sperm penetration of the zona pellucida during fertilization. *Cell Tissue Res* 2012;349(3):881-95.
- Mohagheghi S, Khodadadi I, Karami M, Amiri I, Tavilani H. Gene polymorphism of matrix metalloproteinase 9 in asthenozoospermic male subjects. *Int J Fertil Steril* 2018;11(4):247.
- Zhang B, Ye S, Herrmann S-M, Eriksson P, de Maat M, Evans A, et al. Functional polymorphism in the regulatory region of gelatinase B gene in relation to severity of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1999;99(14):1788-94.
- Mohagheghi A, Khodadadi I, Karami M, Amiri I, Tavilani H. The impact of G1575A matrix metalloprotease-2 gene polymorphism on male fertility. *Avicenna J Med Biochem* 2015;3(1):6-27826.
- Bahreghmand F, Vaisi-Raygani A, Kiani A, Rahimi Z, Tavilani H, Navabi S, et al. Matrix metalloproteinase-2 functional promoter polymorphism G1575A is associated with elevated circulatory MMP-2 levels and increased risk of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus* 2012;21(6):616-24.
- Jabłońska-Trypuć A, Matejczyk M, Rosochacki S. Matrix metalloproteinases (MMPs), the main extracellular matrix (ECM) enzymes in collagen degradation, as a target for anticancer drugs. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2016;31(1):177-83.
- Page-McCaw A, Ewald AJ, Werb Z. Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007;8(3):221-33.
- López-Otín C, Matrisian LM. Emerging roles of proteases in tumour suppression. *Nat Rev Cancer* 2007;7(10):800-8.
- Overall CM, López-Otín C. Strategies for MMP inhibition in cancer: innovations for the post-trial era. *Nat Rev Cancer* 2002;2(9):657-72.
- Ra H-J, Parks WC. Control of matrix metalloproteinase catalytic activity. *Matrix Biol* 2007;26(8):587-96.
- Rudolph-Owen LA, Cannon P, Matrisian LM. Overexpression of the matrix metalloproteinase matrilysin results in premature mammary gland differentiation and male infertility. *Mol Biol Cell* 1998;9(2):421-35.
- Díaz-Pérez E, Thomas P, Meizel S. Evidence suggesting a role for sperm metalloendoprotease activity in penetration of zona-free hamster eggs by human sperm. *J Exp Zool* 1988;248(2):213-21.
- Lee DM, Lee TK, Song HB, Kim CH. The expression of matrix metalloproteinase-9 in human follicular fluid is associated with in vitro fertilisation pregnancy. *BJOG* 2005;112(7):946-51.
- Tentes I, Asimakopoulos B, Mourvati E, Diedrich K, Al-Hasani S, Nikolettos N. Matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 in seminal plasma. *J Assist Reprod Genet* 2007;24(7):278-81.
- Gai X, Zhang Z, Liang Y, Chen Z, Yang X, Hou J, et al. MMP-2 and TIMP-2 gene polymorphisms and susceptibility to atrial fibrillation in Chinese Han patients with hypertensive heart disease. *Clin Chim Acta* 2010;411(9-10):719-24.
- Pereira AC, do Carmo ED, da Silva MAD, Rosa LEB. Matrix metalloproteinase gene polymorphisms and oral cancer. *J Clin Exp Dent* 2012;4(5):e297-301.
- Ugalde AP, Ordóñez GR, Quirós PM, Puente XS, López-Otín C. Metalloproteases and the degradome. *Methods Mol Biol* 2010;622:3-29.
- Baumgart E, Lenk SV, Loening SA, Jung K. Quantitative differences in matrix metalloproteinase (MMP)-2, but not in MMP-9, tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP)-1 or TIMP-2, in seminal plasma of normozoospermic and azoospermic patients. *Hum Reprod* 2002;17(11):2919-2923.
- Longin J, Guillaumot P, Chauvin MA, Morera AM, Le Magueresse-Battistoni B. MT1-MMP in rat testicular development and the control of Sertoli cell proMMP-2 activation. *J Cell Sci* 2001;114(11):2125-34.
- Tutton MG, George ML, Eccles SA, Burton S, Swift RI, Abulafi AM. Use of plasma MMP-2 and MMP-9 levels as a surrogate for tumour expression in colorectal cancer patients. *Int J Cancer* 2003;107(4):541-50.
- Siu MK, Lee WM, Cheng CY. The interplay of collagen IV, tumor necrosis factor- α , gelatinase B (matrix metalloprotease-9), and tissue inhibitor of metalloproteases-1 in the basal lamina regulates Sertoli cell-tight junction dynamics in the rat testis. *Endocrinology* 2003;144(1):371-87.

The role of MMP9 C-1562T and MMP2 G1575A genetic variants in male infertility: review article

Rezvan Asgari M.Sc.¹
Mitra Bakhtiari Ph.D.^{2*}

1- Medical Biology Research
Center, Kermanshah University of
Medical Sciences, Kermanshah,
Iran.

2- Fertility and Infertility Research
Center, Health Technology
Institute, Kermanshah University of
Medical Sciences, Kermanshah,
Iran.

* Corresponding author: Fertility and
Infertility Research Center, Health
Technology Institute, Kermanshah
University of Medical Sciences, Sorkheh
Lyzheh, Kermanshah, Iran.
P.O. Box: 67146-49464
Tel: +98-83-34274618-20
E-mail: mbakhtiari@kums.ac.ir

Abstract

Received: 29 Feb. 2020 Revised: 07 Mar. 2020 Accepted: 14 Sep. 2020 Available online: 21 Sep. 2020

Infertility as a vital process in human reproduction involves many couples worldwide. Although many genetic causes of infertility are known, the genetic basis of infertility in men is largely unknown. Therefore, the identification of genetic biomarkers in this field is important and genetic polymorphisms in key genes of the spermatogenesis pathway can be valuable biomarkers in this field. Gene's polymorphisms with specific genetic background and/or environmental factors can lead to the dysfunction in testicular function or the process of sperm production. Matrix metalloproteinases (MMPs) are a family of zinc-dependent enzymes that play an important role in extracellular matrix remodeling by activating gelatinases, collagenases, and proteolytic enzymes. These enzymes are essential for the regulation of cellular connections in the testis. Extracellular matrix degradation and connective tissue remodeling are important structural changes in germ cell migration that are controlled through important genes, including MMPs and their biological inhibitors. Given the important role of MMPs in the structural and functional characteristics of reproductive organs, genetic polymorphisms in MMP genes are significant because they can influence gene transcription and the biological function of proteins. Studies have shown that matrix metalloproteinases are involved in the degradation of extracellular matrix and play an important role in the process of spermatogenesis and sperm quality. This review article aims to evaluate the role of two common, functional MMP2 G1575A and MMP9 C-1562T polymorphisms in male infertility. The findings indicate that polymorphisms of MMP2 G1575A and MMP9 C-1562T can affect gene transcription, protein level, and enzymatic activity, and also, these variants can be as one of the genetic causes in male infertility among different ethnic populations. Therefore, identifying these molecular changes can help to adopt appropriate therapeutic and diagnostic measures as well as guide therapeutic approaches to intelligent therapies. To achieve a definitive conclusion and confirm the association of these polymorphisms with male infertility, evaluations of gene-gene and gene-environment interactions can be important for larger sample sizes of different ethnicities.

Keywords: infertility, matrix metalloproteinases, variant.