

Genetika mužskej neplodnosti a jej diagnostika

MUDr. Melišová Katarína, CSc.,

Life Expectancy - Female

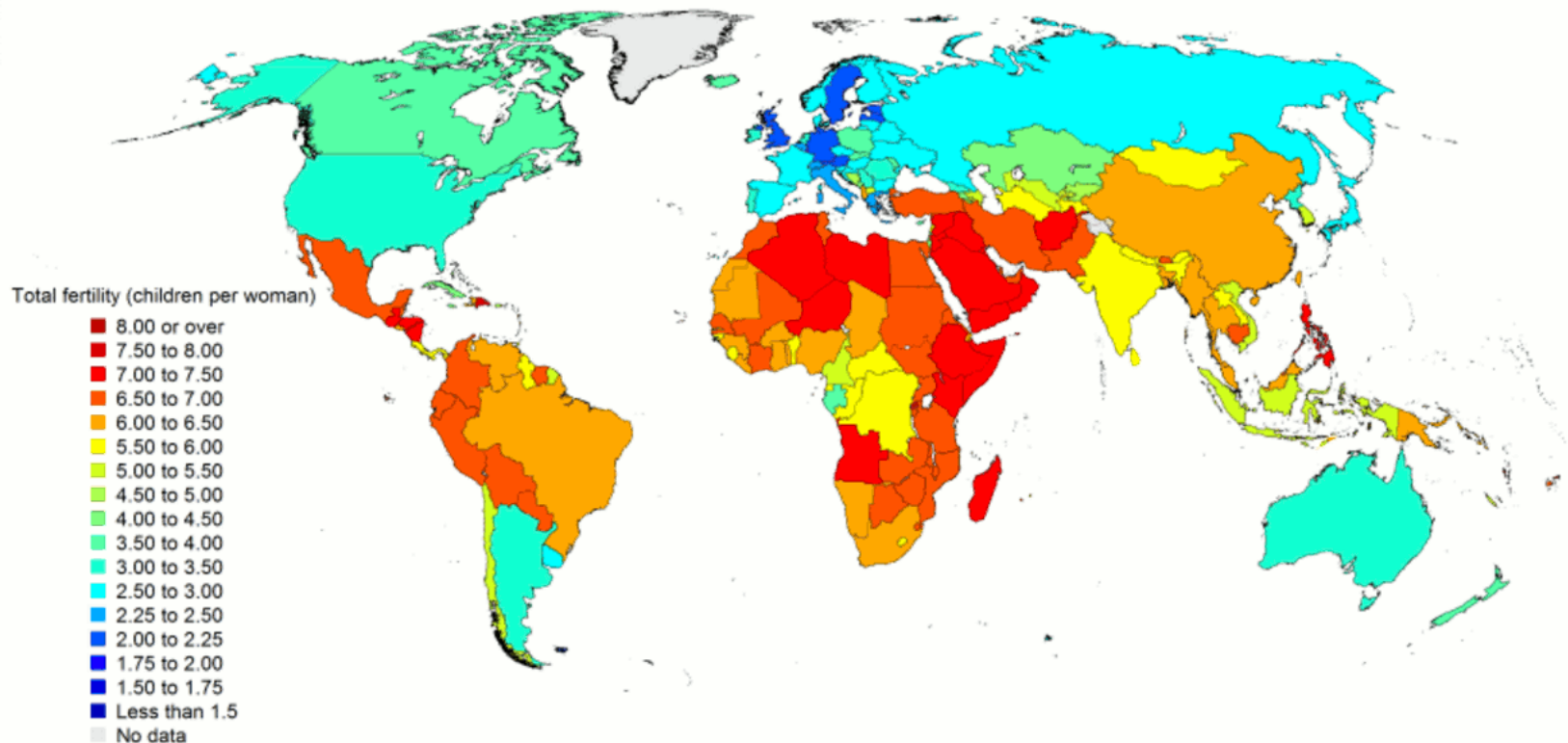
Life Expectancy - Male

Total Fertility Rate

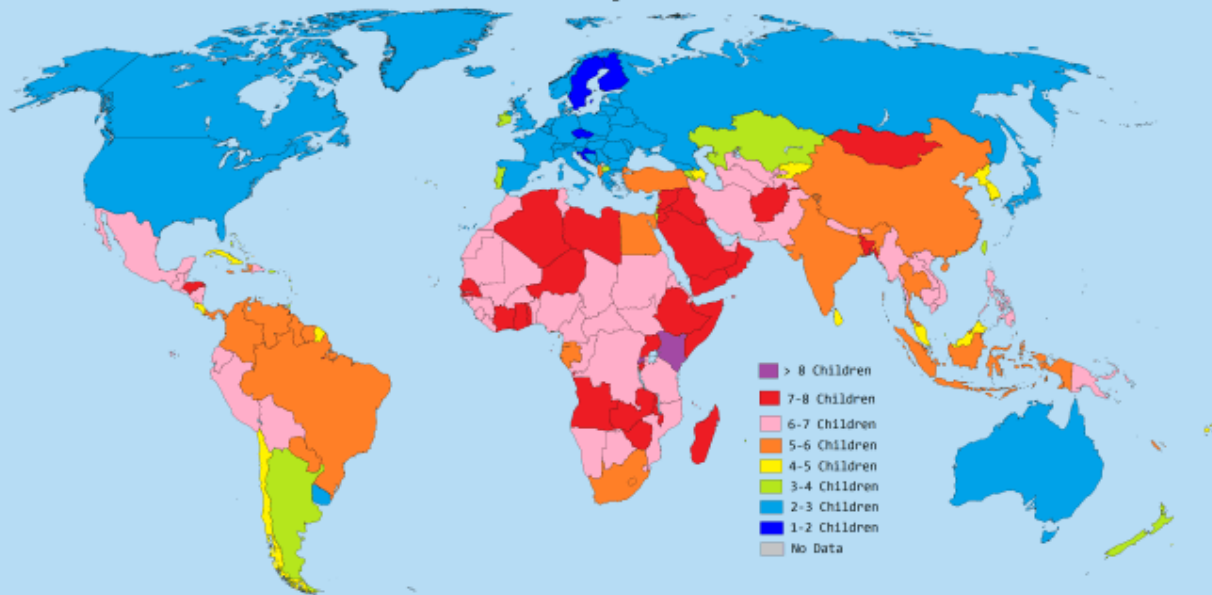
1950

1950 1960 1970 1980 1990 2000 2010 2020 2030 2040 2050 2060 2070 2080 2090

Total fertility, estimates, 1950-1955



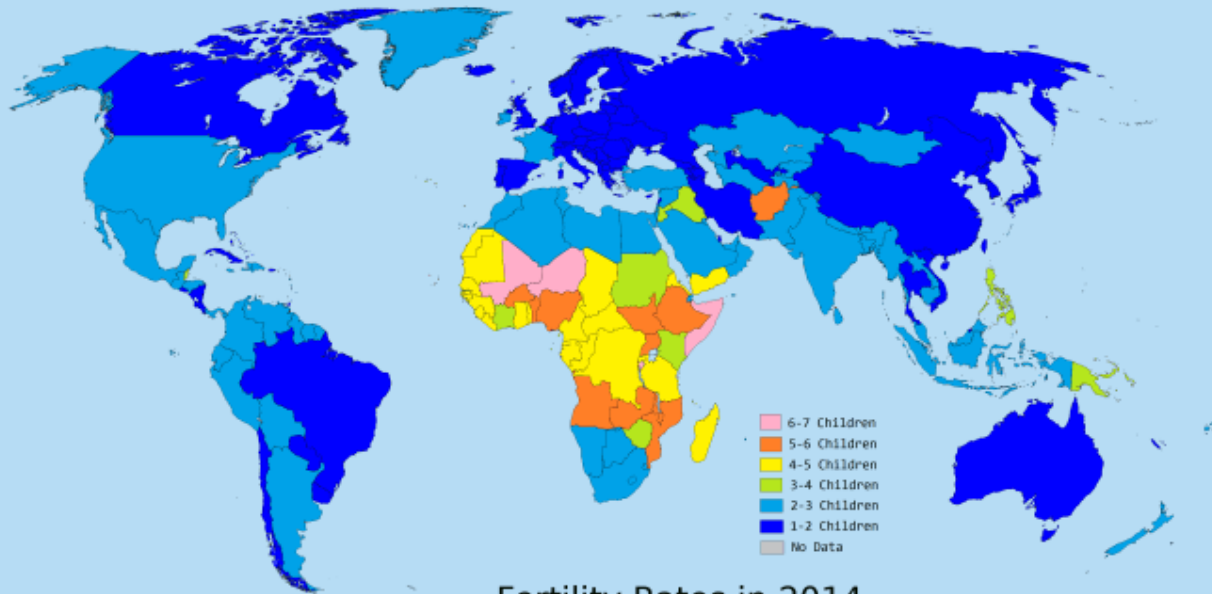
Fertility Rates in 1970



Frekvencia
Infertility

1 : 6 párov

15% párov



Fertility Rates in 2014



Genetika a infertility

- **1940** – gynekomastia, neprítomnosť spermatogenézy, zvýšená sekrécia FSH – Klinefelterov syndróm
- **1956** – karyotyp Klinefelterovho syndrómu: 47,XXY
- **3000 – 5000 génov priamo alebo nepriamo ovplyvňuje ľudskú infertility**
- **Dostupné laboratórne testy:**
 - **Genetický skríning:**
 - *základný panetnický*: CF, SMA, hemoglobínopatie
 - *rozšírený populačno špecifický*: Stredný Východ, Aškenazi, Stredozemné more
 - *rozšírený panetnický*: niekoľko tisíc autozómovo recesívnych a X-viazaných ochorení



Genetika a infertility

- Genetická diagnostika monogénových ochorení v rodine
- Genetické vyšetrenie niektorých mutácií génov spojených s infertility (FSHR, FRAX, AR gény)
- Celogenómové testovanie infertility
(atypická ovariálna odpoveď, predčasné ovariálne zlyhanie, mužský faktor infertility, poruchy pohlavného vývoja, opakované reprodukčné straty)
- Predimplantačná genetická diagnostika/ skríning chromozómových aberácií (prevencia genetických ochorení)
- Prenatálna genetická diagnostika
- Klinicko – genetická konzultácia

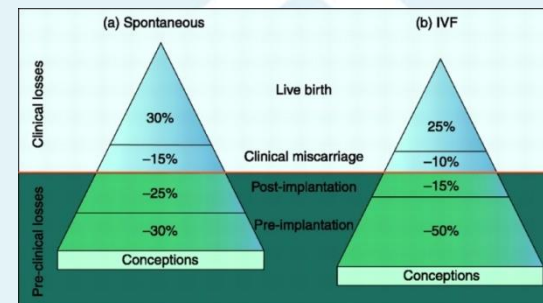


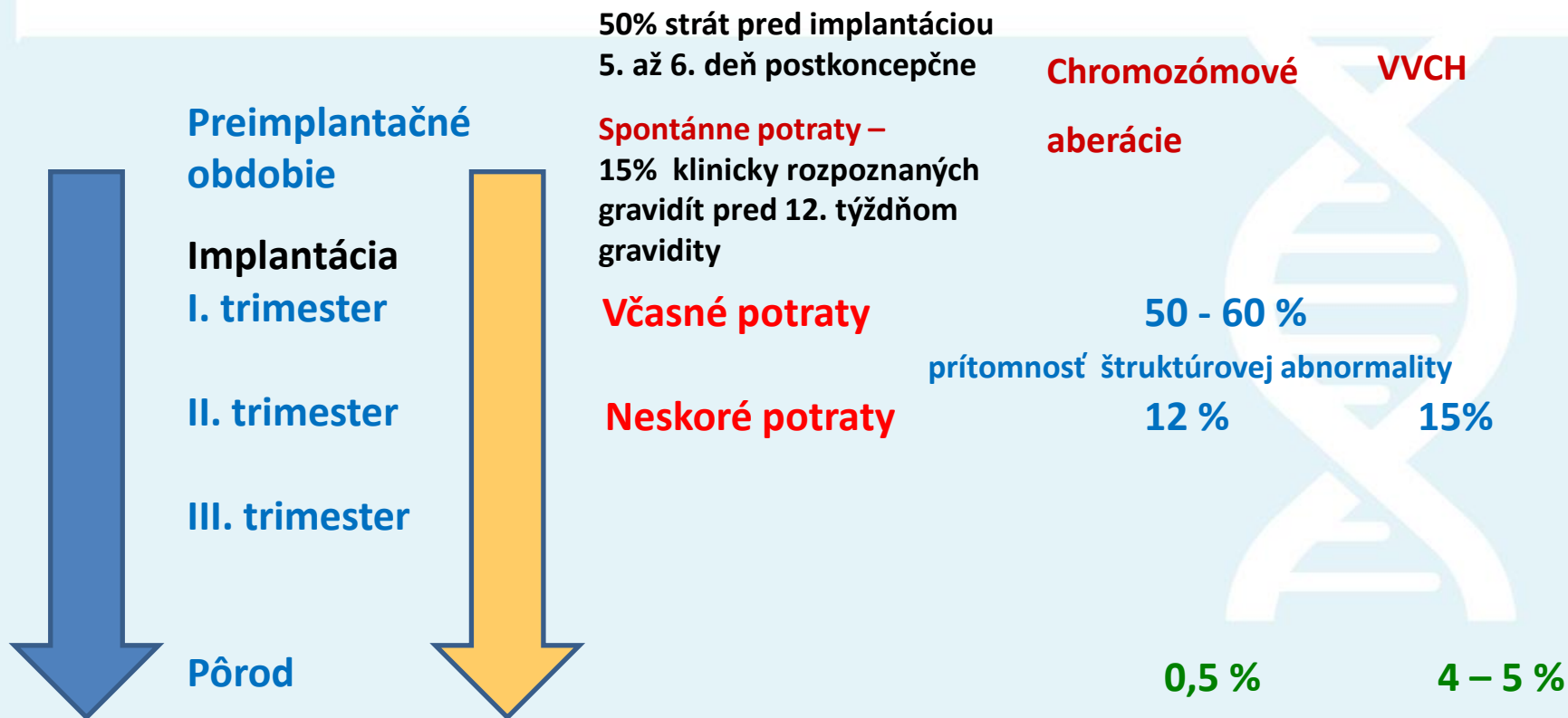
Prečo klinická genetika pri IVF liečbe infertility?

- Infertilní pacienti sú zdrojom genetickej patológie
- výskyt genetickej patológie u infertilných párov
- výskyt určitej geneticky podmienenej choroby v rodine
- prenos genetickej choroby a infertility na dieťa pri IVF liečbe
- Laboratórne testy:
 - najčastejšie geneticky podmienené patológie u infertility
 - genetické ochorenia prenášajúce sa do ďalšej generácie

(karyotyp + DNA dg geneticky podmienených príčin infertility – CF, SMA...)

- Genetická konzultácia:
 - výsledky genetických testov
 - riziko prenosu genetického ochorenia do ďalšej generácie
 - vysvetlenie reprodukčných možností vyšetrovaného páru
 - klinicko – genetické vyšetrenie a laboratórne testy rizikových príbuzných



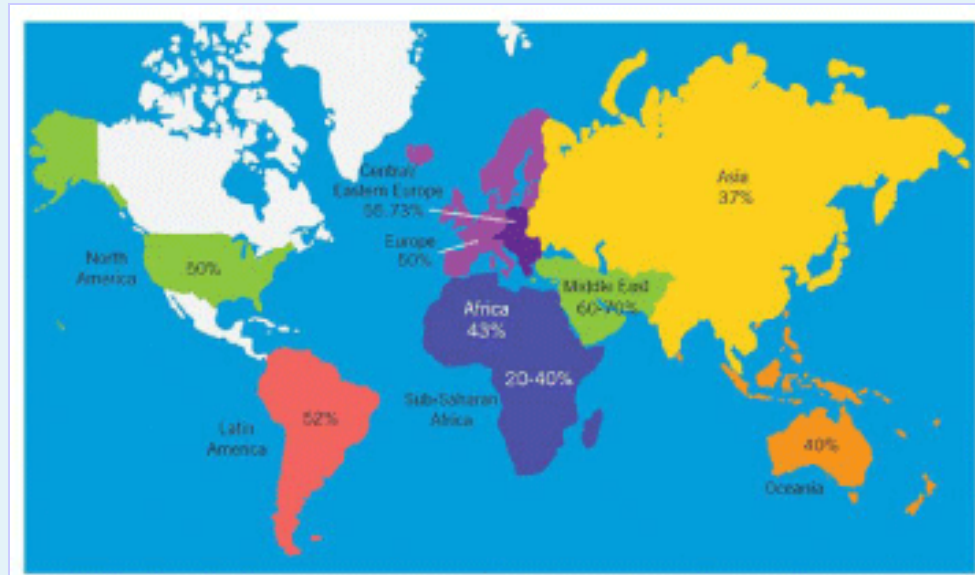


Frekvencia chromozómovej patológie po narodení		
Všeobecná populácia	1 : 200	0,5 %
Infertilné páry (spontánne potraty, mŕtvorodení)	1 : 48	2 %
Sterilné páry	1 : 10	10 %



Príčiny infertility

Frekvencia infertility	15 – 20%
Gynekologické príčiny	40 %
Andrologické príčiny	40 %
Idiopatická infertility	20 %



Prekoncepčné klinicko genetické vyšetrenia infertilných párov

KLINICKÁ GENETIKA - Genealógia, fyzikálne vyšetrenie, genetická konzultácia

- Karyotyp
- Cystická fibróza
- Trombofilné mutácie
- Y-chromozóm mikrodelécie
- **vyšetrenie genetických ochorení vyskytujúcich sa v niektorých populáciách**
(talasémie, familiárna mediteránna horúčka, špecifické ochorenia Židov Aškenazi,
a u niektorých pacientov/rodín (monogénové ochorenia)



Foresta C, Ferlin A, Gianaroli L, Dallapiccola B:

Guidelines for the appropriate use of genetic tests in infertile couples.

Eur J Hum Genet, 2002, 10, 5, 303 – 312.



Chromozómové aberácie a ľudská reprodukcia

Poruchy gametogenézy

- mužská infertility: oligoasthenoteratozoospermia
azoospermia
- ženská infertility: poruchy menštruačného cyklu
predčasné ovariálne zlyhanie

Nevyvážené chromozómové abnormality v gamétach

- reprodukčné straty: spontánne potraty
mŕtvorodené deti
vrodené vývojové chyby
neonátálne úmrtia



Indikácie cytogenetického vyšetrenia u infertilných párov

1.	Výskyt chromozómovej aberácie v rodine
2.	VVCH a/alebo mentálna retardácia v rodine
3.	Infertilita (minimálne 2 spont. potraty, mŕtvorodenosť, opakované implantačné neúspechy v IVF cykloch)
4.	Idiopatická infertilita (viac ako 1 ročná alebo 6 mesačná ak je žena staršia ako 35 r.)
5.	Andrologická infertilita (OAT, azoospermia)
6.	Poruchy menštruačného cyklu (amenorea, oligomenorea)
7.	Anatomické poruchy mužských/ženských pohlavných orgánov
8.	Profesionálna expozícia a expozícia liekmi



Genetické príčiny

- Chromozómové aberácie (5,8%)
- Poruchy pohlavných chromozómov (4,2%)
- Poruchy autozómov (1,5%)
- Génové mutácie
 - X – recesívne ochorenia
 - Y gény
 - Cystická fibróza
 - Autozómové mutácie exprimované v testes



Poruchy pohlavných chromozómov

Klinefelterov syndróm a jeho varianty
(47,XXY, mozaicizmus 46,XY/47,XXY,
48,XXXY, 49,XXXXY)

Vysoká postava

Atrofia testes

Gynekomastia

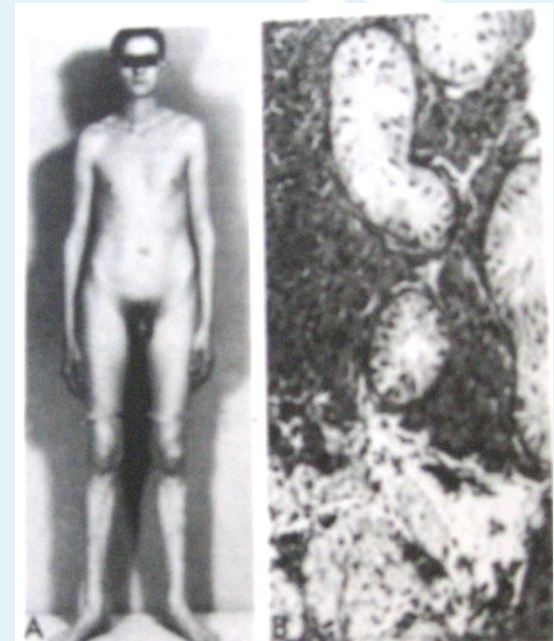
Ženská distribúcia ochlpenia

Hypergonadotropný hypogonadizmus

↑ FSH (estradiol)

↓ /norma TST

↓ Azoospermia/OATZ gravis



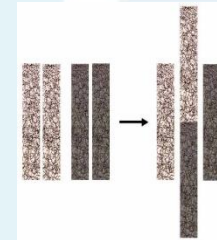
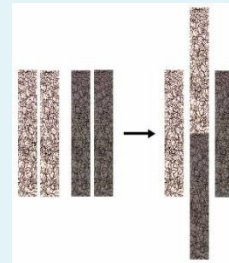
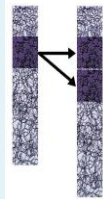
Klinefelterov syndróm

- 80% 47,XXY
- Meiotická nondisjunkcia (vek ženy + muž)
- Mozaiky 46,XY/47,XXY mitotická porucha
- Azoospermia ev. OATZ gravis (TESE)(ICSI)
- Reziduálna fertilita (objem testis 15 ml, FSH 31,2 – 40 U/L, inhibín-beta nižší ako 50 pg/ml, bez gynekomastie)
- Aneuploidné spermie (XX, 4,6%, XY 10,0%)
- Prenatálna genetická diagnostika

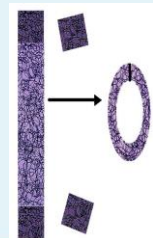


Štruktúrové chromozómové aberácie

- Robertsonova translokácia
- Recipročná translokácia
- Inverzia
- Duplikácia
- Delécia



Ring chr.



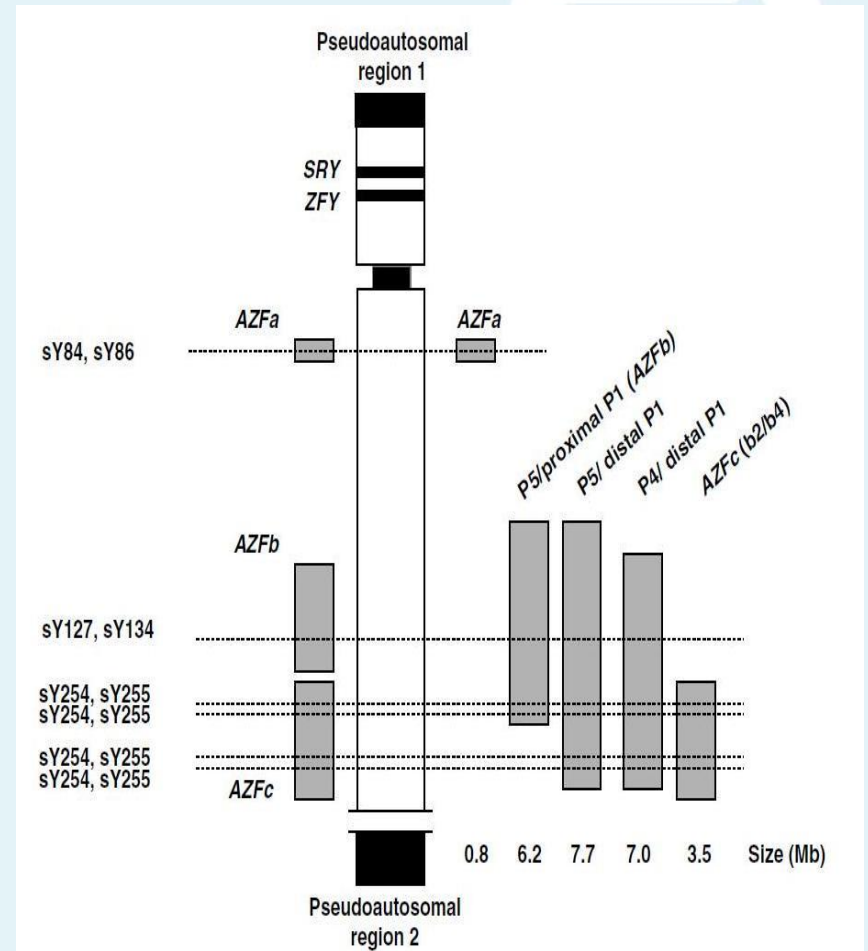
Nosiči štruktúrovej chromozómovej aberácie

- Nevyvážené gaméty
- Porucha spermatogenézy
- Porucha implantácie, Ab, VVCH, MR
- Vyšetrenie rizikových príslušníkov rodiny



Mikrodelécie Y chromozómu

- AZFa, AZFb, AZFc
- Testikulopatie
- Azoospermia/oligo
- AZFc 60% azoo/oligozoo
- AZFb 15% SCO sy/azoo
- AZFa 5% SCO sy/azoo
- Prevalencia 12% azoospermie



Génové mutácie

- Cystická fibróza (CFTR gén – 7q31.1-31.2)
- AR dedičnosť, 1/2500 postihnutí, 1/25 prenášač
- CBAVD – obštrukčná azoospermia - 2% neplodných mužov
- 95% mužov s CF azoospermia
- CBAVD – 60 – 70% mutácií CFTR génu bez závažných príznakov cystickej fibrózy



Mutácie v géne CFTR

- 1 mutácia – 50%; 2 mutácie 20%, žiadna 30%
- F 508 del - 70%
- R117H
- W1282X
- Polymorfizmus 5T v nekódujúcej oblasti génu



Manažment páru

- Vyšetrenie prenášateľstva mutácie u partnerky (30, 50, sekvenovanie)
- Predimplantačná genetická diagnostika
- Prenatálna genetická diagnostika
- Riziká – 1 mutácia u muža a ženy - 25%
2 mutácie u muža a 1 u ženy – 50%

AIS – sy androgénovej insenzitivity

- X – viazané recesívne ochorenie (Xq11) (OMIM 313700)
- Gén pre androgénový receptor (1000 mutácií, 30% de novo)
- Morrison 1953 – sy testikulárnej feminizácie
- Incidencia ? - 1/20 000 narodených chlapcov
- CAIS – 1/20 000 – 64 000
- PAIS - ?



Sy androgénovej insenzitivity - klinika

- CAIS - úplný AIS
- Obojstranne založené testes
- Vonkajší genitál ženský, krátka slepo zakončená vagína, bez Mullerových vývodov
- Puberta - vývoj prsníkov (časť TST konverzia na estrogény), pubické a axilárne ochlpenie riedke, vyšší vzrast
- Dojčenský vek – ingvinálna hernia bilat.
- Puberta – primárna amenorea



Sy androgénovej insenzitivity - klinika

- PAIS – parciálny AIS
- Reifensteinov sy, Gilbert Dreyfusov sy
- Variabilný fenotyp: perineoskrotálna hypospádia, mikropenis rozštiepené skrotálne valy
- Testes intraabdominálne, (ingvina)
- MAIS – mierny AIS
- Fenotyp mužský (hypospádia, gynekomastia, infertilita)



Primárna ciliárna dyskinéza

- Kartagenerov syndróm
- AR - gény DNA/1, DNAH5, DNAH11
- Mutácie u 38% pacientov
- Klinika: prevalencia 1/30000
- ciliopatia – respiračná tieseň, výtok z nosa
atypická asthma, situs viscerum inversus,
polycystické obličky, pečeň, atrézia ezofagu,
degenerácia retiny, infertility
- Ženy – GEU, porucha transportu oocyту
- Muži – poruchy pohybu spermií



Monogénové ochorenia

- Kallmanov syndróm – KAL1 gén (Xp22.3)

Hypogonadotropný hypogonadizmus, anosmia, nezostúpené testes, VVCH obličiek)

- Kennedyho choroba – spinálna a bulbárna muskulárna atrofia spojená so sexuálnou dysfunkciou, 50 % gynekomastia
Expanzia CAG tripletov v androgénovom receptore

