

URSZULA DZIUBA

Genetyczne przyczyny niepłodności

Genetic causes of infertility

Zakład Genetyki Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

KEYWORDS

infertility, karyotype, chromosomal translocations

SUMMARY

Infertility can be defined as the inability to conceive during one year of regular intercourse without any birth control techniques. Approximately 15% of couples who wish to have a child and failed, have problems with infertility. Genetic reasons are one of the most essential causes of human infertility in both, men and female. Consequently the identification of genetic factors is now a good practice for appropriate management of the infertile couples. The genetic causes of infertility include chromosomal abnormalities, single gene disorders (gene mutations) and phenotypes with multifactorial inheritance. The genetic testing for couples classified for clinical application of assisted reproductive technology, always should be done. It allows to assess the genetic risk, which can have direct impact on reproductive failure and may disclose the risk of genetic diseases in offspring. This review article tries to summarize actual knowledge in matter of genetic causes of human infertility as well as current research in the genetic basis of infertility and perspectives for a couples having problems with starting a family.

WSTĘP

Według badań przeprowadzonych w państwach rozwiniętych niepłodność dotyka około 15% par, a przyczyny genetyczne są identyfikowane jako jedne z najbardziej istotnych. Genetyczne czynniki, takie jak aberracja chromosomowa czy mutacja jednogenowa, odpowiadają za niepłodność u 15% subpłodnych mężczyzn oraz u 10% niepłodnych kobiet (1). Przyczyny genetyczne uważane są za jedne z najistotniejszych nie tylko ze względu na częstotliwość występowania, ale przede wszystkim ze względu na ich niezależność od prowadzonego trybu życia (niemożność ich uniknięcia) oraz trudności w leczeniu. Metoda ICSI (ang. *intracytoplasmic sperm injection*), czyli rodzaj procedury zapłodnienia *in vitro*, polegający na wprowadzeniu plemnika do cytoplazmy komórki jajowej, jest jedną z głównych metod leczenia niepłodności męskiej, jednak u pacjentów dotkniętych niektórymi formami zaburzeń genetycznych (np. aberracje chromosomowe czy mikrodelecje chromosomu Y) metoda ta zawodzi (2). Częstym przykładem genetycznie spowodowanej niepłodności kobiet jest zespół Turnera (czyli zespół wrodzonych wad spowodowany brakiem jednego z chromosomów X w żeńskim kariotypie) lub wrodzona trombofilia. Główne genetyczne przyczyny niepłodności zostały zebrane w tabeli 1 oraz

zostaną omówione w dalszej części artykułu. W literaturze genetyczne przyczyny niepłodności są często kategoryzowane ze względu na ich lokalizację: podwzgórze (grupa I), przysadka mózgowa (grupa II), gonady (grupa III), drogi transportu gamet (grupa IV) (3). Opieką poradni genetycznej powinny zostać objęte pary, u których stwierdzono jedną z następujących sytuacji klinicznych:

- wystąpiły poronienia samoistne – dwa lub więcej (także w przypadku, jeśli były wcześniejsze ciąże zakończone powodzeniem lub martwy poród),
- pomimo podejmowanych prób stwierdza się brak ciąży,
- urodzenie martwego dziecka (szczególnie z wadami rozwojowymi),
- niepowodzenia ciążowe kwalifikujące do metod wspomaganego rozrodu.

Niniejszy artykuł ma na celu podsumowanie obecnego stanu wiedzy na temat genetycznych przyczyn niepłodności (zwłaszcza u mężczyzn) oraz omówienie sposobów wykrywania i metod leczenia niepłodności wynikającej z problemów genetycznych. Przedstawione zagadnienia są dziś niezwykle istotne, bowiem rozwój cywilizacyjny, jakiego doświadczamy, istotnie zwiększa narażenie na uszkodzenia materiału genetycznego.

Tab. 1. Częste genetyczne przyczyny niepłodności oraz ich rozpowszechnienie u mężczyzn (1)

Genetyczne nieprawidłowości	Rozpowszechnienie (%)
Aberracje chromosomowe	2-10
zespół Klinefeltera	5-10
inne zmiany chromosomów płciowych	0,1-0,2
translokacje robertsonowskie	0,5-1,0
translokacje wzajemne	0,5-1,0
Delecje chromosomu Y	5-10
AZFa	0,5-1,0
AZFb	0,5-1,0
AZFc	3-7
AZFbc	0,5-1,0
Częściowa delecja AZFc	3-5
Mutacje genowe	
CFTR	60-70
AR	2-3
INSL3-LGR8	4-5

BADANIA CYTOGENETYCZNE

O niepłodności mówimy, gdy mimo regularnego współżycia partnerów bez zabezpieczeń antykoncepcyjnych nie dochodzi do ciąży w okresie jednego roku. Po wykluczeniu innych patologii i schorzeń należy wykonać badania genetyczne partnerów. U kobiety podejrzewa się genetyczną niepłodność, gdy występują poniższe objawy lub schorzenia: 1) pierwotny brak miesiączki uwarunkowany brakiem funkcji jajników lub jej przedwczesnym wygaśnięciem, 2) niewydolność jajników ze względu na zaburzenia funkcjonowania przysadki mózgowej, 3) nawracające poronienia, 4) wrodzone zmiany w budowie ciała, w tym anomalie w rozwoju narządów płciowych. Z kolei u mężczyzn podejrzenie genetycznych przyczyn niepłodności występuje, gdy obserwuje się ciężką oligospermie lub azospermie oraz, podobnie jak u kobiet, nawracające poronienia partnerek i wrodzone zmiany w budowie ciała, w tym anomalie w rozwoju narządów płciowych.

Poprawna diagnostyka powinna zacząć się od właściwego rozpoznania czynnika genetycznego. Podłoże genetyczne wśród niepłodnych kobiet należy podejrzewać, jeśli występują: wrodzony hipogonadyzm hipogonadotropowy, pierwotny brak miesiączki uwarunkowany brakiem funkcji jajników, przedwczesne wygaśnięcie funkcji jajnika, zaburzenia rozwoju narządów płciowych, nieprawidłowy rozwój trzeciorzędowych cech płciowych, wrodzone zmiany morfologiczne budowy ciała, nawracające straty ciąży.

U mężczyzn natomiast podłoże genetyczne niepłodności należy podejrzewać w przypadku azospermii, znacznego stopnia oligoastenozoospermii oraz nawracających strat ciąży u partnerki. Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu w procesie diagnozy przyczyn niepłodności zaleca wykonanie badań genetycznych: 1) badanie kariotypu u obojga partnerów, 2) badanie genu CFTR u obojga partnerów, 3) badanie regionu AZF chromosomu Y u mężczyzn, a w dalszej perspektywie również 4) badanie genu AR u mężczyzn, 5) dla kobiet badanie genu FMR1, 6) badanie genów F5 i F2 dla kobiet, 7) badanie genu CYP21A2 u obu płci (4).

Jak stwierdzono powyżej, badanie kariotypu obojga partnerów jest pierwszym i najważniejszym badaniem genetycznym na drodze do ustalenia przyczyn niepłodności i ma na celu określić liczbę chromosomów i prawidłowość ich budowy. Według statystyk, nieprawidłowości w kariotypie występują u 15-35% kobiet i 2-15% mężczyzn (1, 5). Badanie kariotypu u obojga partnerów jest również zalecane przed przystąpieniem do procedury *in vitro*. Co więcej, badanie kariotypu pozwala stwierdzić nieprawidłowości, które występują w trakcie rozwijających się chorób o podłożu genetycznym (np. zespół Downa) oraz w komórkach nowotworowych, a wykonanie badania cytogenetycznego umożliwia zdiagnozowanie takich chorób i wad już na etapie prenatalnym dziecka. Jako uzupełnienie klasycznego badania cytogenetycznego, gdy wyniki badania kariotypu nie są jednoznaczne lub jest podejrzenie mozaikowości, stosowana jest technika FISH (ang. *fluorescence in situ hybridization*) (6).

ABERRACJE CHROMOSOMOWE

Aberracje chromosomowe, czyli nieprawidłowości w strukturze bądź liczbie chromosomów, są jedną z najczęstszych, najlepiej poznanych i stosunkowo łatwych do zbadania genetycznych przyczyn niepłodności. Częstość aberracji chromosomowych u subpłodnych mężczyzn wykrywanych w komórkach somatycznych (rutynowo bada się leukocyty jednonądrzaste krwi) wynosi w ogólnej populacji nowo narodzonych dzieci ok. 0,7%. Wśród fenotypowo normalnych mężczyzn z normozoospermia, lecz z niepowodzeniami rozrodu, częstość ta jest istotnie wyższa, wynosi bowiem ok. 3%. Najczęściej są to aberracje dotyczące struktury chromosomów autosomowych (częstość translokacji wzajemnych wynosi 0,93%, translokacji robertsonowskich – 0,46%, inwersji – 0,23%). Częstość aberracji dotyczących chromosomów X lub Y szacuje się w tej grupie pacjentów na ok. 1,4%, najczęściej są to przypadki mozaicyzmu komórkowego liczby chromosomów (0,93%). U fenotypowo normalnych mężczyzn z azospermia (nieobstrukcyjną) aberracje chromosomowe w limfocytach wykrywa się u ok. 13,2% (20-krotnie częściej niż w ogólnej populacji nowo narodzonych dzieci) (7, 8). Spośród aberracji chromosomowych wyróżniamy anomalie liczbowe (np. zmiany liczby chromosomów płciowych: zespół Turnera XO, zespół Klinefeltera XXY, zespół XXX,

zespół XY) i anomalie strukturalne (delecja chromosomu, deficycja chromosomu, inwersja, duplikacja, translokacja, pęknięcie centromeru). Translokacje chromosomowe mogą prowadzić do zmniejszenia płodności, samoistnych poronień i wad wrodzonych. Subpłodni mężczyźni mają wyraźnie podwyższone ryzyko nosicielstwa aberracji chromosomowych, a ich wykrycie jest istotne dla oceny niepłodności (9). U mężczyzn, u których wykryto problemy z płodnością, takie jak zaburzenia spermatogenezy (oligo-, terato-, asthenozoospermia) i niepłodność idiopatyczną, opisano wszystkie typy aberracji chromosomalnych, wśród których do najczęściej potwierdzanych należą te dotyczące chromosomów X i Y oraz translokacje zrównoważone (10).

Najczęstszym typem nieprawidłowości kariotypu u męskich osobników subpłodnych jest zespół Klinefeltera (KS) (10), który spowodowany jest obecnością dodatkowego chromosomu X (ryc. 1), rzadziej aberracje chromosomowe mają postać innych aberracji liczbowych (dwa, trzy, cztery dodatkowe chromosomy) albo strukturalnych. Zatem KS objawia się w kariotypie 47,XXY lub innych kariotypach, np. 48,XXX, 48,XXYY, 49,XXXXY, 46,XY/47,XXY, 46,XY (ryc. 1) (11). Dodatkowy chromosom X może pochodzić od matki lub ojca na skutek nondysjunkcji podczas mejozy. Wśród wszystkich mężczyzn z azoospermia znajduje się około 14% chorych z zespołem Klinefeltera charakteryzujących się małymi jądrami oraz wysokim stężeniem gonadotropin. Azoospermia w zespole Klinefeltera dotyczy zdecydowanej większości pacjentów (blisko 98%), jednakże mikrochirurgiczna biopsja jądra może owocować pobraniem nasienia u większości mężczyzn z zespołem Klinefeltera.

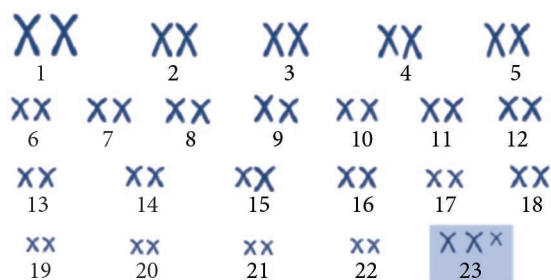
Inną anomalią liczbową chromosomów płciowych u kobiet jest zespół Turnera, które to schorzenie u ponad 80% pacjentek objawia się dysgenetycznością gonady – pierwotna niewydolność jajników (infantyizm płciowy). Zespół Turnera charakteryzuje się, oprócz szeregu innych objawów, opóźnionym dojrzewaniem płciowym, brakiem telarche i pubarche, pierwotną niepłodnością oraz obniżonym stężeniem estrogenów i wysokim stężeniem gonadotropin LH i FSH. Należy podkreślić, iż u około 10-20% pacjentek czynność jajników jest częściowo zachowana: występuje menarche, które jednak mogą zaniknąć (12). Do rzadkości

należą przypadki kobiet z zachowaną czynnością jajników, drugorzędowymi cechami płciowymi bez odstępstwa od normy oraz kobiet płodnych. Obecny rozwój technik genetycznych pozwala na wykrycie zespołu Turnera w okresie prenatalnym aż u 30% przypadków (13).

Kariotyp 47,XXY (zespół Jacobs), niegdyś określany jako zespół nadmężczyzny lub zespół supersamca, jest drugą pełną aneuploidią chromosomów płciowych spowodowaną trisomią chromosomów płci z dodatkowym chromosomem Y (14). Ryzyko aneuploidii w potomstwie mężczyzn 47,XXY nie zostało potwierdzone. Innym zaburzeniem jest zespół z kariotypem 46,XX obserwowany głównie u mężczyzn z azoospermia z częstotliwością 0,9% (8). Fenotyp jest zbliżony do tego obserwanego w przypadku zespołu Klinefeltera, lecz z normalną wysokością i inteligencją nieodbiegającą od normy (występuje podwyższone ryzyko problemów z uczeniem się, a IQ jest zwykle o 10-15 punktów niższe w porównaniu ze stwierdzanym u zdrowego osobnika). Jednak należy podkreślić, że u mężczyzn z zespołem Klinefeltera zazwyczaj nie występuje upośledzenie umysłowe (15, 16). Gen SRY jest obecny w większości przypadków – SRY⁺. Mężczyźni są zawsze subpłodni. Około 0,9% mężczyzn z azoospermia (i prawidłowym fenotypem) ma kariotyp 46,XX (SRY⁺), który powstaje w wyniku translokacji między Xp a Yp i obejmuje gen SRY, istotny dla determinacji płci męskiej (7, 8). Druga kategoria, bardzo rzadka, to SRY⁻ u mężczyzn o prawidłowym fenotypie i z niepłodnością lub w przypadkach występowania prawdziwego hermafrodytyzmu u osób o płci niejasnej. Jako przyczyny wskazuje się mutacje genów zlokalizowanych poza chromosomem Y a biorących udział w kaskadzie determinującej płeć (17).

Większość badań dotyczących analizy chromosomów w plemnikach dotyczy osobników męskich z aberracją struktury chromosomów somatycznych, u których to mężczyzn nie mają one efektów fenotypowych, a uwidaczniają się podczas gametogenezy. Jest to wynikiem powstających podczas profazy MI multiwalentów mogących w różny sposób ulegać segregacji, wytwarzając część nierównoważonych genetycznie gamet. Wśród segregacji mejozytycznych chromosomów w plemnikach u nosicieli translokacji wyróżniamy translokacje wzajemne i robertsonowskie. Przeprowadzane na kobietach badania cytogenetyczne, będące częścią rutynowych badań przed wspomaganymi technikami rozrodu, wykazują pewne nieprawidłowości, jakimi są np. wzajemne autosomalne translokacje, o których mówimy, gdy dwa fragmenty dwóch różnych chromosomów odłamują się i zamieniają się miejscami. Częstość występowania translokacji wzajemnych zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn nie różni się znacząco. Dla przykładu, tego typu aberracje występują w piśmiennictwie u 1,0% kobiet przed IVF, zaś przed ICSI u 0,7% (18).

Większość translokacji chromosomowych wzajemnych jest odziedziczona po rodzicu (19). W przypadku większości męskich, heterozygotycznych nosicieli translokacji chromosomowej wzajemnej zrównoważonej budowa histologiczna, jak i aktywność gametogeniczna i ilościowy



Ryc. 1. Kariotyp z zespołem Klinefeltera

skład nasienia są prawidłowe, a translokacje powodujące całkowite zahamowanie spermatogenezy występują rzadko (7). Silny wpływ na spermatogenezę ma nosicielstwo translokacji, które charakteryzują się położeniem złamania chromosomu w bliskości centromeru, jak i translokacji z udziałem chromosomu akrocentrycznego – wówczas to, jak stwierdzono w licznych badaniach, występuje obniżona liczba plemników w ejakulacie, oligozoospermia lub ich całkowity brak (20). Co więcej, również nosiciele translokacji między chromosomem X i autosomem są subpłodni, natomiast jeśli chodzi o translokacje angażujące chromosom Y niepłodność zależy od lokalizacji punktów pęknięcia na tym chromosomie (7).

Translokacje robertsonowskie (fuzja centryczna) są najpowszechniej występującymi translokacjami strukturalnymi u ludzi i mają one wpływ na płodność, zwłaszcza mężczyzn (1). Translokacje robertsonowskie odnajdowane są u niewielkiego (0,2%) odsetka przebadanych kobiet z problemami płodności i nie odgrywają znaczącej roli w patogenezie żeńskiej niepłodności. W populacji subpłodnych mężczyzn 0,8% jest nosicielami fuzji centrycznej, czyli 9-krotnie więcej niż w przypadku płodnych mężczyzn (1). Translokacja robertsonowska dotyczy wyłącznie chromosomów akrocentrycznych (13-15, 21 i 22), w których złamanie następuje w centromerze lub blisko niego; w wyniku połączenia dwóch chromosomów akrocentrycznych powstaje jeden, często z dwoma centromerami, a krótkie ramiona chromosomów uczestniczących w fuzji są najczęściej eliminowane. Transformacje chromosomów 13 i 14 oraz 14 i 21 są najczęstszymi translokacjami u ludzi (częstość transformacji robertsonowskich to 1/1500 osób) (21). W około 50% przypadków tworzone są *de novo*, ale mogą być też przekazywane przez ojca lub matkę. Nosicielstwo translokacji robertsonowskiej raczej nie wpływa na fenotyp, lecz ma silny wpływ na płodność ze względu na możliwość zaburzeń gametogenezy lub/i poprzez produkcję gamet niezrównoważonych (1). Problemy z płodnością u mężczyzn będących nosicielami tej translokacji wynikają z zaburzeń (różnego stopnia) spermatogenezy bezpośrednio związanych z nieprawidłowościami procesu mejozy. Powoduje to powstawanie znacznego odsetka gamet niezrównoważonych, które mają szansę wzięcia udziału w zapłodnieniu, powodując nieprawidłowy kariotyp powstałych zarodków.

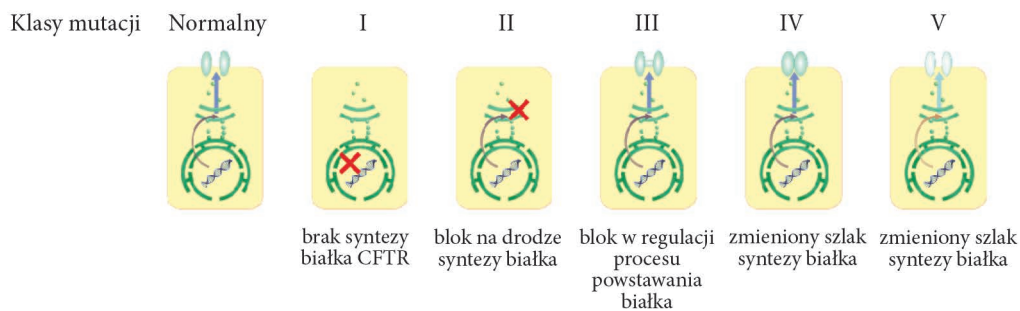
DELECJE CHROMOSOMU Y

Spośród delecji chromosomu Y, które są drugą grupą zaburzeń genetycznych wpływających na płodność, wyróżniamy mikrodelecje chromosomu Y oraz delecje AZF. Delecje regionu AZF powodują zaburzenia spermatogenezy w postaci azoospermii i ciężkiej oligozoospermii – mikrodelecje długiego ramienia chromosomu Y są przyczyną zakłócenia procesu spermatogenezy u ok. 5-15% mężczyzn z azoospermia lub ciężką oligospermia (22). Te zaburzenia są dziedziczone z ojca na syna. Mikrodelecje te zakłócają proces spermatogenezy, ponieważ w regionie AZF zlokalizowane są

geny kodujące białka uczestniczące w produkcji plemników. Należy podkreślić, iż istnieje proporcjonalna zależność pomiędzy rozległością delecji i stopniem upośledzenia produkcji plemników – silne delecje wiążą się z dużym upośledzeniem spermatogenezy. W 80% przypadków delecji AZF występuje delecja AZFc. Jeśli chodzi o pozostałe delecje tego typu, to delecja AZFa występuje w 0,5-4% przypadków, AZFb – w 1-5%, a AZFbc – w 1-3% przypadków (23). Kombinacja AZFabc współistnieje z innymi zaburzeniami, jak zespół 46,XX mężczyzna lub Iso (Y). Nosicielstwo powyższych delecji wiąże się z występowaniem różnych fenotypów, włączając azoospermie, choć istnieją liczne przypadki braku odchyień w parametrach nasienia. U ok. 2/3 mężczyzn z delecją fragmentu AZFc wykazuje się obecność plemników w spermie (24). W przypadku delecji AZFc objawiającej się azoospermia działalność nabłonka plemnikotwórczego jąder jest zachowana i wyniki TESE (ang. *testicular sperm extraction*) są pozytywne. Przeciwnie, w przypadku delecji fragmentu AZFb szanse uzyskania plemników metodą TESE są niskie, a u mężczyzn z delecją AZFa w biopsji diagnostycznej często stwierdza się jedynie komórki Sertoliego (25). Co więcej, mężczyźni z delecją AZFc, gr51/gr51 znajdują się w grupie podwyższonego ryzyka splotenia dziecka z zespołem Turnera (45,X) oraz w grupie ryzyka rozwoju pierwotnego nowotworu jąder (26).

MUTACJE GENOWE

Na prawidłowy rozwój seksualny człowieka ma wpływ kilkaset genów, jednak zaledwie kilka z nich ma rutynowe znaczenie kliniczne (1, 3). Do grupy tej należą m.in. gen CFTR oraz INSL3-LGR8. W literaturze opiano ponad tysiąc mutacji i polimorfizmów w obrębie genu CFTR (27). Występujące mutacje dzieli się na pięć klas w zależności od stopnia i rodzaju zmian wywołanych w syntetyzowanym białku transportowym (ryc. 2) (27). Mutacja genu CFTR jest zatem jedną z głównych przyczyn powodujących choroby genetyczne, takie jak wrodzony brak nasieniowodów (CAVD) i wrodzona obustronna aplazja nasieniowodów (CBAVD), azoospermia (przy czym może być ona spowodowana brakiem nasieniowodów), kryptozoospermia, zatrzymanie dojrzewania plemników, patologia najądrza i pęcherzyków nasiennych na skutek nieprawidłowego rozwoju przewodów Wolffa. Nieprawidłowości te mogą być wykładnikiem mukowiscydozy lub występować niezależnie. U kobiet jako objaw mutacji CFTR może wystąpić wtórny zanik miesiączki, jednak niepłodność spotykana jest rzadko, a ciąża na ogół jest dobrze tolerowana (27). W Polsce częstość mukowiscydozy wynosi 1:2300 (1:2500), zaś co 23 osoba jest nosicielem zmutowanego genu (28). Najczęstszą mutacją dotyczącą genu CFTR jest delecja trzech nukleotydów w eksonie 10 powodująca brak fenyloalaniny w pozycji 508 łańcucha białkowego ($\Delta F508$), dotycząca około 70% CF (klasa II mutacji) (ryc. 2). CBAVD to najłagodniejsza postać mukowiscydozy, jednak w przypadku objawowej mukowiscydozy przyczyną niepłodności będzie prawie zawsze (ponad 95%) CBAVD (3). Literatura podaje, że w około 60-70% przypadków wrodzona



Ryc. 2. Klasy mutacji genu CFTR, na podstawie (25)

obustronna aplazja nasieniowodów wynika z mutacji genu CFTR, jednak przy braku innych objawów mukowiscydozy (1, 29). Ponieważ czynności gruczołów jądrowych nie są upośledzone, chirurgiczne pobranie plemników w połączeniu z ICSI daje dobre rezultaty, natomiast oboje partnerów należy przebadać genetycznie pod kątem przekazania mutacji CFTR potomstwu.

Kolejną mutacją powodującą niepłodność są mutacje genu receptora androgenowego (30). Gen receptora androgenowego RA zawiera region polimorficzny CAG w obrębie eksonu 1. Zmienna ilość powtórzeń trinukleotydu CAG jest skorelowana z aktywnością receptora RA, powodując jej wzrost bądź dysfunkcję, co prowadzi do schorzeń i patologii. Szacuje się, że mutacje w genie AR można wykryć u 2-3% mężczyzn ze stwierdzoną azoospermią lub ciężką postacią oligozoospermii.

Podobnie, do niepłodności prowadzi mutacja w obrębie genu INSL3-LGR8 (1, 31). Insulinopodobny czynnik typu 3 (INSL3) jest niezbędny, oprócz innych czynników, jak LH, FSH, dihydrotestosteron (DHT), do zstąpienia jąder. INSL3 wpływa na zstępowanie jąder wzdłuż jądrovodu w życiu płodowym. Mutacje w genie kodującym INSL3 lub genów jego receptorów (LGR8 oraz GREAT) zaburzają funkcję jądrovodu i powodują wnetrostwo. Możliwe jest leczenie hCG (skuteczne u około 20-24% pacjentów, spośród których u około 20% dochodzi do nawrotu wnetrostwa) lub wykonać zabieg orchidopeksji (skuteczność wynosi 95%) (31).

POLIMORFIZM

Do ostatniej grupy genetycznych podstaw niepłodności należy polimorfizm genów. Zmiany określane mianem polimorfizmu mogą prowadzić do problemów z płodnością i prokreacją zarówno kobiet, jak i mężczyzn. Dla przykładu, polimorfizm C677T genu MTHFR objawia się obniżeniem aktywności reduktazy metylenotetrahydrofolianu (enzym ważny w metabolizmie homocysteiny i kwasu foliowego) – co prowadzi do wzrostu homocysteiny we krwi, a w konsekwencji do powikłań towarzyszących ciąży (nawracające poronienia, wady cewy nerwowej), jak również u mężczyzn do azoospermii (32). Podobnie, posiadanie polimorfizmu genu DAZL (gen rodziny DAZ znajdujący się na chromosomach autosomalnych – odpowiedzialny za wczesne

etapy powstawania komórek jajowych i plemników) wiąże się z predyspozycją do bezpłodności. Ponadto, dzięki badaniom komórek macierzystych wykazano, że dwa blisko spokrewnione z DAZL geny – DAZ i BOULE – są niezbędne na dalszych etapach rozwoju gamet (33). Badania nad lokalizacją produktów genu DAZ w dojrzałych męskich gonadach wykazują ich obecność głównie w spermatogoniach i spermatocytach I rzędu (34-37). Jednak użycie przeciwciał skierowanych przeciwko domenie białkowej DAZ2 pozwoliło na stwierdzenie obecności białek DAZ w spermatydach i witkach dojrzałych plemników (38). Obecność białka DAZ w komórkach germinalnych oraz plemnikach może wskazywać, iż odgrywa ono rolę podczas powstawania i różnicowania komórek rozrodczych także w ich nieaktywnych transkrypcyjnie stadiach (39, 40). Kolejnym homologiem genu DAZ związanym z płodnością jest autosomalny gen BOULE. Jego ekspresja zachodzi w komórkach germinalnych, a mutacje ograniczające jego funkcje prowadzą do zahamowania spermatogenezy i w konsekwencji do azoospermii (41, 42). Identyfikacja genów odpowiedzialnych za produkcję nasienia powinna w przyszłości wyjaśnić mechanizmy związane z przebiegiem i kontrolą spermatogenezy oraz dostarczyłaby danych określających przyczyny bezpłodności. W literaturze określono również wpływ polimorfizmu genów POLG, FSHR (receptor hormonu folikulootropowego – u kobiet pobudza dojrzewanie pęcherzyków jajnikowych i wydzielanie estrogenów w komórkach ziarnistych pęcherzyków jajnikowych, a u mężczyzn powoduje powiększenie cewek nasiennych oraz pobudza spermatogenezę) i receptora estrogenu na płodność (1, 43). Dla przykładu, potwierdzono polimorfizm genu FSHR u kobiet z zespołem hiperstymulacji jajników, co czyni je bardziej wrażliwe na działanie gonadotropiny (44). Udowodniono również, że nieprawidłowości receptora FSH są przyczyną hipogonadyzmu (45). Co więcej, zidentyfikowano indywidualne geny, zasocjowane z takimi rodzajami niepłodności, jak hipogonadyzm hipogonadotropowy (defekt genetyczny uważany za powiązany z dysfunkcją osi podwzgórzowo-przysadkowej) i zespół Kallmana (inaktywująca mutacja genu KAL-1, kodującego białko o właściwościach adhezywnych, uczestniczącego w synaptogenezie). Mimo znaczącego postępu w poznaniu roli niektórych genów uczestniczących

w patogenezie hipogonadyzmu hipogonadotropowego przyczyna wielu jego przypadków pozostaje wciąż nieznaną. Należy podkreślić, iż obecność pewnych form polimorfizmu genu FSHR powoduje różnorodną odpowiedź na terapię hormonalną niepłodności u mężczyzn (46, 47).

PODSUMOWANIE

W przypadku niepłodności problemy genetyczne są jedną z ważniejszych, trudniej wykrywalnych i trudniej leczonych przyczyn. Trudno jest dokładnie ocenić ogólną wielkość wpływu genetyki na niepłodności, ponieważ

większość, jeśli nie wszystkie czynniki mogą mieć element genetyczny, na przykład podatność na zakażenia. Niemniej jednak znaczna ilość fenotypów niepłodności jest związana z określonymi anomaliami genetycznymi. Genetyczne przyczyny niepłodności są zróżnicowane i obejmują zaburzenia chromosomowe oraz mutacje genowe i polimorfizm, a dotyczą zarówno kobiet, jak i mężczyzn. Niektóre czynniki genetyczne wpływają szczególnie na mężczyzn, podczas gdy inne wpływają zarówno na mężczyzn, jak i na kobiety. W artykule dokonano przeglądu aktualnych badań genetycznych podstaw niepłodności oraz ich następstw.

KONFLIKT INTERESÓW CONFLICT OF INTEREST

Brak konfliktu interesów
None

ADRES DO KORESPONDENCJI

Urszula Dziuba
Zakład Genetyki Klinicznej
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Pomorska 251, 92-213 Łódź
tel. +48 (42) 272-57-67
genetyka@kardio-sterling.lodz.pl

PIŚMIENNICTWO

1. Ferlin A, Arredi B, Foresta C: Genetic causes of male infertility. *Reprod Toxicol* 2006; 22: 133-141.
2. Palermo GD, Neri QV, Monahan D et al.: Intracytoplasmic sperm injection. [In:] Nagy ZP, Varghese AC, Agarwal A (eds.): *Practical Manual of In Vitro Fertilization*. Springer, New York 2012: 307-320; http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4419-1780-5_33 (data dostępu: 8.01.2016).
3. Layman LC: Genetic causes of human infertility. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32: 549-572.
4. Wołczyński S, Radwan M: Algorytmy diagnostyczno-lecznicze w zastosowaniu do niepłodności. Instytut Medycyny Pracy, Łódź 2011.
5. Infertility causes, diagnosis and treatment (n.d.); <http://thepregnancysite.wordpress.com> (data dostępu: 11.01.2016).
6. Midro AT, Wiland E, Panasiuk B et al.: Risk evaluation of carriers with chromosome reciprocal translocation t(7;13)(q34;q13) and concomitant meiotic segregation analyzed by FISH on ejaculated spermatozoa. *Am J Med Genet A* 2006; 140(3): 245-256.
7. Wiland E: Badania cytogenetyczne plemników i komórek somatycznych mężczyzn z niepowodzeniami rozrodu. *Now Lek* 2010; 79 (supl. 1): 1-102.
8. Mau-Holzmann UA: Somatic chromosomal abnormalities in infertile men and women. *Cytogenet Genome Res* 2005; 111(3-4): 317-336.
9. Martin RH: Cytogenetic determinants of male fertility. *Hum Reprod Update* 2008; 14: 379-390.
10. 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.
11. Hur M, Cho HC, Lee KM et al.: Cleft palate in a rare case of variant Klinefelter syndrome with 48,XXXY/46,XY mosaicism. *Cleft Palate Craniofac J* 2009; 46(5): 555-557.
12. Lacka K: Turner's syndrome – correlation between karyotype and phenotype. *Endokrynol Pol* 2005; 56(6): 986-993.
13. Levitsky LL, Luria AH, Hayes FJ, Lin AE: Turner syndrome: update on biology and management across the life span. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2015; 22(1): 65-72.
14. Re L, Birkhoff JM: The 47,YYY syndrome, 50 years of certainties and doubts: A systematic review. *Aggress Violent Behav* 2015; 22: 9-17.
15. van Rijn S, Bierman M, Bruining H, Swaab H: Vulnerability for autism traits in boys and men with an extra X chromosome (47,XXY): the mediating role of cognitive flexibility. *J Psychiatr Res* 2012; 46(10): 1300-1306.
16. Harper PS: *Practical Genetic Counseling*. 6th ed. Arnold Publishers, London 2004: 69.
17. Ergun-Longmire B, Vinci G, Alonso L et al.: Clinical, hormonal and cytogenetic evaluation of 46,XX males and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18(8): 739-748.
18. Mau-Holzmann UA: Somatic chromosomal abnormalities in infertile men and women. *Cytogenet Genome Res* 2005; 111(3-4): 317-336.
19. Benet J, Oliver-Bonet M, Cifuentes P et al.: Segregation of chromosomes in sperm of reciprocal translocation carriers: a review. *Cytogenet Genome Res* 2005; 111(3-4): 281-290.

20. Leng M, Li G, Zhong L et al.: Abnormal synapses and recombination in an azoospermic male carrier of a reciprocal translocation t(1;21). *Fertil Steril* 2009; 91(4): 1293.e17-22.
21. Therman E, Susman M: Human chromosomes. Springer US, New York 1993; <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4684-0529-3> (data dostępu: 9.01.2016).
22. Vogt PH: Azoospermia factor (AZF) in Yq11: towards a molecular understanding of its function for human male fertility and spermatogenesis. *Reprod Biomed Online* 2005; 10(1): 81-93.
23. Krausz C, Hoefsloot L, Simoni M et al.: EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions: state-of-the-art 2013. *Andrology* 2014; 2(1): 5-19.
24. Kliesch S: Diagnosis of male infertility: diagnostic work-up of the infertile man. *Eur Urol Suppl* 2014; 13: 73-82.
25. Park SH, Lee HS, Choe JH et al.: Success Rate of Microsurgical Multiple Testicular Sperm Extraction and Sperm Presence in the Ejaculate in Korean Men With Y Chromosome Microdeletions. *Korean J Urol* 2013; 54(8): 536-540.
26. Patsalis PC, Sismani C, Quintana-Murci L et al.: Effects of transmission of Y chromosome AZFc deletions. *Lancet* 2002; 360(9341): 1222-1224.
27. Szablewski L, Masewicz M, Grytner-Zięcina B: Zaburzenia metabolizmu powodowane mutacjami i rola diety jako terapii. II. Mukowiscydoza. *Nowa Pediatr* 2007; 1: 18-26; <http://www.czytelniamedyczna.pl/2080,zaburzenia-metabolizmu-powodowane-mutacjami-i-rola-diety-jako-terapii-ii-mukowis.html> (data dostępu: 10.01.2016).
28. Bal J: Biologia molekularna w medycynie. Elementy genetyki klinicznej. PWN, Warszawa 2001.
29. De Braekeleer M, Férec C: Mutations in the cystic fibrosis gene in men with congenital bilateral absence of the vas deferens. *Mol Hum Reprod* 1996; 2(9): 669-677.
30. Chelmiecki A, Lewandowski P, Chelmiecki Z: Wykrywanie polimorfizmu trinukleotydu CAG w obrębie egzonu 1 genu receptora androgenowego jako metoda diagnostyczna w zaburzeniach związanych z aktywnością hormonów płciowych. *Ginekol Prakt* 2004; 12(3): 36-39.
31. Rabijewski M: Hipogonadyzm u mężczyzn. [W:] Zgliczyński W (red.): Endokrynologia. Medical Tribune Polska, Warszawa 2011: 644-646.
32. A ZC, Yang Y, Zhang SZ et al.: Single nucleotide polymorphism C677T in the methylenetetrahydrofolate reductase gene might be a genetic risk factor for infertility for Chinese men with azoospermia or severe oligozoospermia. *Asian J Androl* 2007; 9(1): 57-62.
33. Kee K, Angeles VT, Flores M et al.: Human *DAZL*, *DAZ* and *BOULE* genes modulate primordial germ-cell and haploid gamete formation. *Nature* 2009; 462(7270): 222-225.
34. Byunghyuk K, Youngbin L, Yeonwha K et al.: Polymorphic expression of DAZ proteins in the human testis. *Hum Reprod* 2009; 24(6): 1507-1515.
35. Menke DH, Mutter GL, Page DC: Expression of DAZ, an azoospermia factor candidate, in human spermatogonia. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 237-241.
36. Szczerba A, Jankowska A, Andrusiewicz M et al.: Distribution of the DAZ gene transcripts in human testis. *Folia Histochem Cytobiol* 2004; 42: 119-121.
37. Warchoń JB, Augustyniak S, Steciewicz D, Jankowska A: Detection of DAZ mRNA distribution in human testis using reverse transcription *in situ* PCR technique (RT-ISPCR). *Folia Histochem Cytobiol* 2001; 39: 117-118.
38. Habermann B, Mi HF, Edelman A et al.: DAZ (Deleted in AZoospernia) genes encode proteins located in human late spermatids and in sperm tails. *Hum Reprod* 1998; 13: 363-369.
39. Affara NA: The role of the Y chromosome in male infertility. *Expert Rev Mol Med* 2001; 2001: 1-16.
40. Reijo RA, Dorfman DM, Slee R et al.: DAZ family proteins exist throughout male germ cell development and transit from nucleus to cytoplasm at meiosis in humans and mice. *Biol Reprod* 2000; 63: 1190-1196.
41. Burgoyne PS, Thornhill AR, Boudrean SK et al.: The genetic basis of XX-XY differences present before gonadal sex differentiation in the mouse. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1995; 350: 253-261.
42. Eberhart CG, Maines JZ, Wasserman SA: Meiotic cell cycle requirement for a fly homologue of human Deleted in Azoospermia. *Nature* 1996; 381: 783-785.

43. Venkatesh T, Suresh PS, Tsutsumi R: New insights into the genetic basis of infertility. *Appl Clin Genet* 2014; 7: 235-243.
44. Delbaere A, Smits G, De Leener A et al.: Understanding ovarian hyperstimulation syndrome. *Endocrine* 2005; 26(3): 285-290.
45. Aittomäki K, Lucena JL, Pakarinen P et al.: Mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypergonadotropic ovarian failure. *Cell* 1995; 82(6): 959-968.
46. Meeker JD, Godfrey-Bailey L, Hauser R: Relationship between serum hormone levels and semen quality among men from an infertility clinic. *J Androl* 2007; 28(3): 397-406.
47. Uhler ML, Zinaman MJ, Brown CC, Clegg ED: Relationship between sperm characteristics and hormonal parameters in normal couples. *Fertil Steril* 2003; 79 (suppl. 3): 1535-1542.

nadesłano: 06.07.2017

zaakceptowano do druku: 27.07.2017