

*Aktuelne teme/  
Current topics*

GENETSKI UZROCI INFERTILITETA KOD MUŠKARACA

GENETIC CAUSES OF MALE INFERTILITY

Milan R. Obrenović<sup>1</sup>, Boris K. Privrodski<sup>2</sup>,  
Ivana I. Kavečan<sup>3</sup>, Jadranka D. Jovanović Privrodski<sup>3</sup>,  
Jasmina M. Mićanović<sup>4</sup>, Dušan P. Vuleta<sup>5</sup>,  
Helena D. Hrnjak Ilić<sup>6</sup>

**Correspondence to:**

Prof. dr **Ivana Kavečan**

Faculty of Medicine,  
University of Novi Sad  
Hajduk Veljkova 3  
21000 Novi Sad, Srbija  
tel. 021 4880444  
E-mail: ivana.kavecان@mf.uns.ac.rs

<sup>1</sup> Kabinet za molekularnu genetiku, Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine

<sup>2</sup> Klinika za dečiju hirurgiju, Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine

<sup>3</sup> University of Novi Sad, Faculty of Medicine, Novi Sad, Serbia

<sup>4</sup> Dom zdravlja, Sombor

<sup>5</sup> Klinički Centar Vojvodine, Novi Sad, Serbia

<sup>6</sup> Dom zdravlja, Temerin

*Ključne reči*

muški infertilitet; kariotipizacija;  
hromozomske aberacije; mutacije;  
polimorfizam

*Key words*

Infertility, Male; Chromosome  
Aberrations; Karyotyping; Mutations;  
Polymorphisms

*Sažetak*

Sterilitet je u današnje vreme rastući problem. Genetski uzrok muškog steriliteta uključujući i hromozomske aberacije, mutacije gena i genetičke polimorfizme čini uzrok oko 10-15% slučajeva neplodnosti. Muškarci koji imaju hromozomske aberacije stvaraju spermatozoide sa aberantnim hromozomima u povećanom broju u odnosu na zdrave spermatozoide. Najčešći mogući genetski uzroci infertiliteta kod muškarca su: aneuploidije polnih hromozoma (Klinefelterov sindrom; sindrom dvostrukog Y hromozoma) i strukturne hromozomske aberacije (mikrodelecije Y hromozoma; translokacije i druge); mutacije gena i polimorfizam gena. Kako bi se mogla pružiti adekvatna genetska informacija supružnicima, značajna je detekcija genetskih faktora muškog infertiliteta pre samog postupka biomedicinski potpomognute oplodnje.

*INFERTILITET KOD MUŠKARACA I GENETSKI UZROCI*

Bračni parovi koji žele da dođu do potomstva mogu se susresti sa problemom steriliteta. Kako se u današnje vreme bračni parovi odlučuju u kasnijoj životnoj dobi za potomstvo, učestalost steriliteta je veća. Sterilitet obuhvata oko 15% bračnih parova koji pokušavaju da dođu do potomstva. Oko 15% muškaraca i oko 10% žena sa sterilitetom mogu imati genetske abnormalnosti, uključujući i hromozomske aberacije i monogenska oboljenja<sup>(1-4)</sup>.

Muškarci koji imaju hromozomske aberacije stvaraju u povećanom broju spermatozoide sa aberantnim hromozomima u odnosu na zdrave spermatozoide. Kada se razmatraju izdvojeno numeričke hromozomske aberacije, aneuploidija prisutna u spermatozoidima proizilazi iz konstitucionalne genetske abnormalnosti ili je uzrokovana greškom u mejozi. Rizik za transmisiju aneuploidije muškarca postoji i pri primeni biomedicinski potpomognute oplodnje (BMPO). Takođe, muškarac koji ima normozoospermiju, može imati abnormalan kariotip (npr. 47, XYY). U prirodnim trudnoća-

ma, prirodnom selekcijom sprečava se transmisija mutacije koja je dovela do infertiliteta na potomstvo, dok se biomedicinski potpomognutom oplodnjom „zaobilaze“ protektivni mehanizmi. Kao posledica toga, povećava se genetski rizik infertiliteta u perspektivi, zbog čega je, svakako, identifikacija genetskog faktora kod osoba sa infertilitetom značajan deo protokola pred planiranje i razmatranje opcija BMPO<sup>(4-6)</sup>.

**Genetski uzroci infertiliteta kod muškarca su:**

**numeričke hromozomske aberacije** (npr. aneuploidije polnih hromozoma) – vidljive svetlosnim mikroskopom, klasičnom kariotipizacijom

**strukturne hromozomske aberacije** (npr. mikrodelecije Y hromozoma) – za detekciju neophodna je primena neke od metoda molekularne genetike

**mutacije gena** (gen: transmembranski regulator cistične fibroze (*CFTR*, engl. *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*); mutacije gena za receptore androgena i drugi)

**polimorfizam gena**

## 1. NUMERIČKE I STRUKTURNE HROMOZOMSKE ABERACIJE MUŠKARACA ZAHVAĆENIH STERILITETOM UKLJUČUJU:

Klinefelterov sindrom (kariotip: 47,XXY)

Sindrom dvostrukog Y hromozoma (kariotip: 47,XXY)

Mikrodelecije Y hromozoma

Translokacije

Ostale

Muškarci koji su zahvaćeni sterilitetom imaju veću prevalenciju hromozomskih aberacija. Kod muškaraca sa subfertilitetom incidencija hromozomskih aberacija iznosi oko 2-8%, dok kod muškaraca sa azospermijom iznosi čak 15%. Veliku zastupljenost među njima ima Klinefelterov sindrom. Prevalencija aneuploidija polnih hromozoma konceptusa primenom intracitoplazmatskog unosa spermatozoida - ICSI metode (*engl. Intracytoplasmic sperm injection*) je veća nego u prirodno začetim trudnoćama. Generalno posmatrano, konceptusi nastali ICSI metodama imaju povećan rizik od abnormalnog kariotipa (7-12).

Kariotipizacija iz krvi se stoga, preporučuje kod svakog muškarca zahvaćenog azospermijom i teškom oligoastenospermijom. Takođe, i kod muškaraca koji imaju poteškoće sa oplodnjom, a imaju normozoospermiju potrebno je uraditi kariotip, jer muškarci sa kariotipom 47, XYY vrlo često imaju normalan spermogram.

**Klinefelterov sindrom (KS)** je najčešća aneuploidija polnih hromozoma i javlja se kod oko 0,15% novorođenčadi muškog pola. Prevalencija KS među infertilnim muškarcima je povišena i iznosi oko 5% kod muškaraca sa teškom oligozoospermijom, a 10% kod muškaraca sa azospermijom. KS je oblik primarne testikularne insuficijencije sa hipotrofijom testisa i povišenim gonadotropinima u plazmi, i to je najčešća forma muškog hipogonadizma. Može se javiti i u mozaičnoj formi, te su kod takve osobe prisutne i ćelijske linije sa normalnim kariotipom i sa abnormalnim kariotipom (npr. 47,XXY/46,XY). Kod pojedinih muškaraca moguće je da postoji rezidualna spermatogeneza u pojedinim semenim kanalima. Primenama ICSI tehnike moguće je doprineti većoj uspešnosti začeća. Rizik, da osoba sa KS ima aneuploidno potomstvo je povećan, prvenstveno se misli na pojavu konceptusa sa kariotipom 47,XXY ili 47,XXX (13-14).

**Kariotip sa dvostrukim Y hromozomom: 47,XXY** je druga najčešća aneuploidija polnih hromozoma kod muških osoba sa subfertilitetom i infertilitetom. Osobe sa dvostrukim Y hromozomom, su takođe, u većem riziku od pojave aneuploidije u polnim ćelijama. Većina studija urađenih tehnikom fluorescentne in situ hibridizacije (FISH, *engl. Fluorescent in situ hybridization*) na spermatozoidima muških osoba sa 47, XXY kariotipom pokazuje umereno povećan rizik od aneuploidija polnih hromozoma. Moguće su abnormalnosti u vidu kariotipa 46,XX kod fenotipski muških osoba koje imaju prisustvo gena Y hromozoma koji determiniše pol (SRY, *engl. Sex-determining region Y*) sa učestalošću od 0,9%. Fenotip je sličan KS ali je visina normalna i inteligencija je očuvana. Kod muških osoba (SRY+XX muškarci), osobe su infertilne sa azospermijom nastalom usled atrofije testisa. Druga kategorija su muške osobe (SRY-XX muškarci), koji imaju mutacije autozomalnih ili X vezanih gena koji su uključeni u determinaciju pola kada u

odsustvu SRY regije dolazi do testikularne determinacije.

Učestalost rearanžmana Y hromozoma je povećana kod infertilnih muškaraca, naročito ako imaju azospermiju. Veza između infertilnog fenotipa sa rearanžmanima uključuje inverzije, delecije euhromatinskog dela Yq u regionu azospermija faktora: Yq11.23. Standardnom kariotipizacijom nije moguće detektovati mikrodelecije, već je potrebna primena molekularno-citogenetskih analiza ili molekularnih analiza (13-16).

### **Translokacije koje zahvataju polne hromozome**

Fenotip i fertilitet osobe sa translokacijom varira u zavisnosti od mesta preloma hromozoma i načina inaktivacije X hromozoma. Uobičajeno je da ženski nosioci, ostaju fertilni, čak i u slučaju gonadne disgeneze. Kod muških osoba uglavnom je prisutna azospermija.

Učestalost Y-autozomalne translokacije iznosi oko 1:2000. Veća zastupljenost prisutna je kod muškaraca sa oligoastenospermijom (0,2%), kao i u grupi muškaraca gde je rađena ICSI tehnika (0,9%). Tačke preloma Y hromozoma se češće javljaju na q kraku u regionu q11. Kod fertilnih muškaraca tačke preloma su najčešće u regionu Yq12 (heterohromatinska regija), dok su kod sterilnih muškaraca tačke preloma najčešće distalnije pozicionirane, u regionu Yq11 – euhromatinska regija, u lokusu azospermija faktora (AZF) (15-18).

### **Robertsonove translokacije**

Robertsonove translokacije (RT) su najčešće strukturne hromozomske aberacije i mogu da utiču na fertilitet sa različitim stepenom alteracije spermatozoida kod muškaraca. RT se javlja kada se spoje dva akrocentrična hromozoma. Akrocentrični hromozomi su hromozomi D i G grupe: 13, 14, 15 (D grupa) i 21, 22 (G grupa). Osobe, koji su nosioci balansiranih RT imaju 45 hromozoma, jer su dva akrocentrika spojeni centričnom fuzijom u novonastalu formaciju RT. Novonastali abnormalni hromozomi pri formiranju formacije RT, su uglavnom dicentrični i većina sadrži dugačke krakove prvobitnih hromozoma sa gubitkom kratkih krakova. Incidencija RT je oko 1:1000. Nosioci RT uglavnom imaju normalan fenotip. Međutim, RT može uticati na fertilitet i ishode trudnoća, usled alteracije gametogeneze i stvaranja gameta sa nebalansiranom kombinacijom roditeljskih rearanžmana. Muške osobe koji su nosioci RT mogu imati različit stepen defekata spermatozoida vezanih za oštećenje procesa mejoze. Muške osobe sa sterilitetom koje su nosioci RT čine oko 0,8%, što je oko 9 puta češće u komparaciji sa opštom populacijom.

Recipročne translokacije se javljaju sa učestalošću od oko 0,9/1000 novorođenčadi. Translokacija se sastoji od međusobne razmene dva (ili više) segmenata hromozoma. Uglavnom, nosioci ovakvih rearanžmana nemaju uočljivih odstupanja od uobičajenog fenotipa. Bračni parovi koji imaju ponavljane gubitke trudnoća imaju veću incidenciju hromozomskih translokacija od incidencije prisutne u opštoj populaciji. Takođe, prisustvo translokacija menja proces spermatogeneze. Učestalost recipročnih translokacija je sedam puta veća kod muškaraca sa azospermijom i oligoastenospermijom u poređenju sa opštom populacijom. Razlog tome je, da osobe sa recipročnom translokacijom stvaraju više gameta sa nebalansiranom hromozomskom konstitu-

Oblik aberacije	Fenotip muškaraca sa sterilitetom	Prevalencija kod muških osoba sa infertilitetom
Klinefelterov sindrom: 47,XXY	Azospermija – teška oligoastenospermija	5-10% među azospermijama; 2-5% među teškim oligoastenospermijama
Sindrom dvostrukog Y hromozoma: 47,XYY	Azospermija – normozoospermija	0,1-0,2%
Robertsonova translokacija	Azospermija – teška oligoastenospermija	0,5-1,0%
Mikrodelecija Y hromozoma	Azospermija – teška oligoastenospermija	5-10%
<b>Mutacije gena</b>		
CFTR	Opstruktivna azospermija	5%
Mutacije gena za androgene receptore	Azospermija- oligospermija	2-3%
INSL3-LGR8	Kriptorhizam	4-5%

**Tabela 1.** Komparacija hromozomskih aberacija muškaraca sa sterilitetom u odnosu na opštu populaciju

cijom u odnosu na normalne gamete i gamete sa balansiranim hromozomskom konstitucijom. Procenat gameta sa nebalansiranim hromozomskom konstitucijom se veoma razlikuje i može biti od 23% do 81%, te je za svaku pojedinačnu translokaciju važno sprovesti detaljnu analizu mogućih događaja u mejozi, kako bi se dobilo dovoljno informacija koje omogućavaju adekvatno genetsko savetovanje (16,19,20).

### Mikrodelecije Y hromozoma

Mikrodelecije dugačkog kraka Y hromozoma (Yq) predstavljaju najčešći molekularni genetski uzrok teškog infertiliteta, sa prevalencijom od 10-15% neopstruktivnih azospermija i teških oligoastenospermija. Tri regiona, koja se nazivaju „azospermijski faktori” (AZFa, b i c) definišu se kao lokusi spermatogeneze. Funkcija gena AZF u spermatogenezi nije potpuno jasna. Većina mikrodelecija Y hromozoma stvara istovremeni gubitak nekoliko gena mapiranih unutar AZFb i AZFc lokusa. Delecija AZFa je manje česta i uključuje samo dva gena. Većina mikrodelecija nastaje intrahromozomskom homolognom rekombinacijom između ponavljanih sekvenci koje imaju skoro identične redoslede nukleotida. Kompletna delecija AZFc lokusa, vodi ka teškoj oligoastenospermiji do azospermije, dok delecija regiona AZFa obično vodi ka sindromu aplazije germinativnih ćelija (engl. *Sertoli-cell-only syndrome*). Kompletna delecija AZFb ili AZF b+c vodi ka azospermiji. Oko 60% zahvaćenih muškaraca ima spermiju u ejakulatu ili testisu. Prisutan je varijabilan fenotip, od oligozoospermije do azospermije, kod pacijenata koji imaju potvrđeno identične mikrodelecije i sugerise uticaj prisustva modifikatora gena koji utiču na različito fenotipsko ispoljavanje kod istih formi mikrodelecija Y hromozoma.

Većina muškaraca sa Yq mikrodelecijama za prevaziđavanje problema infertiliteta zahteva ICSI metodu za oplodnju (ejakulatom ili spermatozoidima dobijenim punkcijom testisa). ICSI tehnika doprinosi da se sprovede oplodnja oocite spermatozoidom koji ima mikrodeleciju Y hromozoma. Muški potomci muškaraca sa Yq mikrodelecijom, će isto tako, nositi spermatozoide sa mikrodelecijom Y hromo-

zoma i očekuje se da će se i potomci takođe u fertilnoj dobi susresti sa problemom infertiliteta. Mikrodelecije se mogu smatrati premutacijama koje vode ka potpunom gubitku Y hromozoma. Osobe sa delecijom AZF imaju značajno smanjenje normalnih spermatozoida i veću učestalost nulizomičnih spermatozoida u odnosu na normozoospermične muškarce. Povećan je rizik od stvaranja konceptusasa kariotipoma 45,X0 (nulizomičan spermatozoid), ili kariotip 47,XXY (XY- dizomičan spermatozoid).

Iako nema genitalnih abnormalnosti ili drugih telesnih defekata u potomaka nastalih od spermatozoida sa delecijom AZFc, nakon ICSI metode, potrebno je genetsko savetovanje, zbog postojećeg rizika od pojave aneuploidnog potomstva 45,X i 47,XXY konceptusa (16,20-24).

### Parcijalna AZFc delecija.

Identifikovane su različite parcijalne delecije AZFc gr/gr, uključujući i podtipove g1/g2 kod kojih je deletiran deo od 1.6 Mb, b1/b3 i b2/b3 kod kojih je deletiran deo 1,8Mb i drugi koji se ređe javljaju. Parcijalna AZFc delecija predstavlja najčešći molekularni uzrok alteracije spermatogeneze.

## 2. MUTACIJE GENA I INFERTILITET

Za diferencijaciju pola, normalan seksualni razvoj formiranje testisa i spermatogenezu neophodno je funkcionisanje velikog broja gena. Međutim, samo nekoliko njih ima rutinsku kliničku primenu. To uključuje detekciju **mutacija gena CFTR**, koje uzrokuju cističnu fibrozu i odsustvo vas deferensa; zatim detekciju **mutacija receptora za androgene**, čije mutacije izazivaju rezistenciju na androgene i oštećenja spermatogeneze; i **analizu gena INSL3-LGR8**, čije su mutacije povezane sa kriptorhizmom (16,20,24).

### Mutacije CFTR gena

Gen CFTR nalazi se u regionu q31.2 na dugom kraku (q) hromozoma 7. Najčešća mutacija CFTR gena, vezana za oko 80% pacijenata sa cističnom fibrozom nastaje usled delecije trinukleotida izazivajući gubitak aminokiseline fenilalanina u položaju 508 u proteinu ( $\Delta F508$ ). Ostale mutacije koje su uzrok CF su brojne (preko 900). Osobe sa CF imaju u preko 95% slučajeva, infertilitet, uzrokovan opstruktivnom azospermijom. Takođe, smatra se da 60-70% pacijenata sa kongenitalnim bilateralnim odsustvom vas deferens (CBAVD) imaju mutacije CFTR gena, a da nemaju ostale klasične simptome CF. Kod teških oligoastenospermija, takođe se mogu detektovati mutacije CFTR gena sa prevalencijom od 1.2%. Kod oko 5,5% muškaraca sa infertilitetom opisuju se heterozigotne mutacije CFTR gena. Smatra se da je frekvencija heterozigotnosti CFTR gena kod muškaraca zahvaćenih infertilitetom oko dva puta veća nego u opštoj populaciji. Osobe sa mutacijama CFTR gena su kandidati za BMPO, tehnikom ICSI koristeći spermiju dobijenu iz ejakulata, testisa ili epididimisa. Spermatogeneza kod ovih pacijenata je



normalna, a aneuploidije nisu povećane u spermiji osoba sa CF. Zbog rizika od cistične fibroze kod potomaka parova u kojima je ženski partner heterozigot za CFTR mutaciju, skrining za CFTR mutacije treba uzeti u obzir pri genetskom savetovanju (25-27).

### **Mutacije gena za androgene receptore**

Androgeni i funkcionalni receptori za androgene (AR) su esencijalni za razvoj i održavanje muškog fenotipa i spermatogeneze. Androgeni receptori su kodirani genima lokalizovanim na X hromozomu koji se sastoje od osam egzona. Mutacije u ovom genu dovode do različitih defekata vezanih za sindrom androgene rezistencije.

Osobe sa blagom formom bolesti imaju muški infertilitet kao primaran ili čak izolovan simptom. Oko 1.7% muškaraca sa oligozoospermijom ima mutacije u genima za androgene receptore. Pojedine osobe zahvaćene određenim mutacijama mogu imati kriptorhizam, hipospadiju i ginekomastiju. Samo mali broj infertilnih muškaraca sa povišenim vrednostima testosterona i luteinizirajućeg hormona (LH) - koji sugeriše rezistenciju na androgene, ima mutacije gena za androgene receptore. Stoga, mutacije gena AR mogu biti genetski uzrok muškog infertiliteta i nalaze se sa prevalencijom od oko 2% kod neselektovanih infertilnih muškaraca.

### **INSL3-LGR8 mutacije gena**

Faktor 3 - sličan insulinu (INSL3; engl. *Insulin-like faktor 3*), je član familije hormona sličnih relaksinu koji nastaju u gonadnom tkivu u Lajdigovim ćelijama testisa. Gen INSL3 ima ulogu u sintezi peptida koji utiču na spuštanje testisa delujući na gubernakulum. INSL3 gen se sastoji od dva egzona sa intronom koji prekida C-peptidno kodiranje domena, i lokalizovan je na hromozomu 19. Kod muških osoba sa kriptorhizmom utvrđena je 4-5% prevalencija mutacija INSL3 i gena proteinskog receptora LGR8 (engl. *Leucine-rich repeat containing G protein-coupled receptor*). Gen INSL3 ima ulogu u još nerazjašnjenosti aktivnosti endokrinog i parakrinog sistema, dok deficit ovog hormona može predstavljati važan znak funkcionalnog hipogonadizma.

Navedeni geni imaju uticaja na razvoj urogenitalnog trakta. Protein može takođe delovati kao hormon u regulaciji rasta i diferencijaciji gubernakuluma i stoga utiče na intra-abdominalni descensus testisa. Mutacije ovog gena mogu dovesti do kriptorhizma.

### **3. POLIMORFIZAM GENA I INFERTILITET**

Analiza polimorfizma gena uključenih u spermatogenezu predstavlja posebnu oblast interesovanja genetskih uzroka muškog infertiliteta. Polimorfizam i genetske varijante gena smatraju se potencijalnim doprinosećim faktorima koji mogu dovesti do insuficijentne spermatogeneze.

**Studije asocijacije kompletnog genoma (GWAS, engl. *Genome-wide association study*)** su studije kojima se mogu analizirati genetičke varijante, međutim, različite činjenice se takođe moraju uzeti u obzir pri tumačenju dobijenih rezultata: veličina i sastav populacija uključenih u studiju, vrsta analiziranog polimorfizma i korišćene tehnike, multifaktorsko stanje i heterogenost fenotipa muškog infertiliteta, interindividualna varijabilnost fenotipskih karakteristika uzroka koji deluju na nivou testisa, i etničke i geografske razlike koje doprinose genetskoj varijaciji.

Fenotipski efekti genskih polimorfizama su modifikovani drugim genetskim faktorima ili genetskom osnovom sa uticajima faktora okoline, pružajući važan primer interakcija gena i okoline u razvoju fenotipa. Zbog toga, verovatno je da polimorfizmi samo uz sadejstvo specifične genetske osnove i/ili sredinskih faktora mogu dovesti do spermato-genetskog poremećaja ili disfunkcije testisa.

Proučavani su polimorfizmi različitih gena koji mogu biti u korelaciji sa muškim infertilitetom. Ispitivanja nisu konačna i očekuju se dodatne studije (23-29).

### **Polimorfizam egzona 1 receptora za androgene**

Androgeni receptori imaju dva polimorfna mesta u egzonu 1, koja se karakterišu različitim brojem ponovaka tripleta nukleotida citozin-adenin-guanin (CAG) i guanin-guanin-citozin (GGC), koji menjaju funkciju androgenih receptora. Broj ponovaka trinukleotida CAG i GGC varira od 10 do 35 (sa prosekom od 21-23) i 4-24 (sa prosekom od 16-17) kod normalnih muških osoba. Skorašnjim studijama ustanovljeno je da je moguće da postoji korelacija između broja ponovaka trinukleotida i muškog infertiliteta. Veći broj ponovaka CAG i GGC može biti povezan sa infertilitetom muških osoba. Polimorfizam dužine ponovaka CAG korelira sa koncentracijom spermatozoida kod normalnih muških osoba.

Smatra se da ako osoba ima kombinaciju manje od 21 ponovaka CAG i 23 GGC ima manji rizik od infertiliteta, u odnosu na osobe sa većim brojem ponovaka (28-30).

### **MTHFR**

Gen koji kodira enzim 5-metilentetrahidrofolat reduktazu (MTHFR) je uključen u konverziju homocisteina u metionin. Tačkaste mutacije kodirajućeg regiona C677T smanjuju aktivnost enzima za oko 30% kod heterozigota i 80% kod homozigota.

Učestalost T alela varira među populacijama, od 30-40% u Evropi i Americi do 5-10% u Africi i Šri Lanci. Najčešći fenotip ove mutacije je nakupljanje homocisteina koja vodi ka homocistinuriji/homocistinemiji. Moguć negativan efekat mutacije MTHFR gena na muški fertilitet je alteracija ekspresije gena za spermatogenezu koji indukuju hipometilaciju. Takođe, spermatozoidi mogu biti oštećeni visokom produkcijom toksičnih proizvoda oksidacije što dovodi do oštećenja DNK. Zaključci o ovoj korelaciji nisu do danas navedeni. Uglavnom zbog nehomogene selekcije populacije i etničke različitosti. Studije u zemljama Nemačka, Indija i Koreja pokazale su asocijaciju između homo- i heterozigotnih MTHFR polimorfizama sa azo-oligoastenospemijom, dok studije u Norveškoj nisu pokazale takve asocijacije (31-34).

### **DAZL**

Gen koji može biti zahvaćen mutacijom kod muškaraca za azospermijom (DAZL, engl. *Deleted in Azoospermia-like gene*) je autozomni homolog Y-vezanih DAZL gena, i njegovu ekspresija u germinativnim ćelijama gde kodira protein RNK vezujući protein. Do sada nisu objavljene mutacije DAZL gena, osim dva polimorfizma nukleotida (SNP, engl. *Single-nucleotide polymorphism*) u egzonu 2 (A260G) i 3 (A386G). Opisan je polimorfizam DAZL gena u kojoj je SNP na poziciji 260 slično distribuisan među infertilnim

muškarcima i muškarcima normalne fertiliteta, dok je na poziciji 386 signifikantno više zastupljen među infertilnim muškarcima (35-37).

### **POLG**

DNK polimeraza je odgovorna za replikaciju i reparaciju mitohondrijalnog genoma. DNK polimeraza se sastoji od katalitičke podjedinice i akcesorne podjedinice. Mutacije katalitičke podjedinice gena gama DNK polimeraze (POLG, *engl. DNA polymerase gamma*) se javljaju kao čest uzrok mitohondrijalnih poremećaja. POLG gen sadrži 10 ponovaka CAG trinukleotida. Studije sugeriraju da alteracija promene broja CAG ponovaka može biti u korelaciji sa gubitkom kvaliteta sperme i doprinosi 5-10% uzroka muškog infertiliteta u Evropskoj populaciji. Studije iz Francuske i Italije ukazuju na podjednaku učestalost CAG ponovaka kod infertilnih muškaraca i kod normalne populacije, tako da nije potpuno jasno da li polimorfizam gena POLG sa CAG ponovcima utiče na muški infertilitet ili insuficijenciju spermatogeneze<sup>(37)</sup>.

### **FSHR**

Interakcija folikulostimulišućeg hormona (FSH) i receptora FSH (FSHR) je ključna za normalnu spermatogenezu. FSHR haplotipovi mogu reprezentovati polimorfizam gena, koji sam, ili u kombinaciji, može imati uticaja na spermatogenezu<sup>(38,39)</sup>.

### ***α* Estrogen receptor**

Fiziološki odgovor na estrogene je regulisan sa bar dve funkcionalne izoforme estrogenih receptora (ER), kodiranih sa dva različita gena. Genetski skrining ER gena pokazuje nekoliko mesta sa polimorfizmima. Smatra se da različiti haplotipovi ER mogu doprineti pojavi muškog steriliteta (40-42).

### **ZAKLJUČAK**

U prirodno začetim trudnoćama, prirodnom selekcijom sprečava se transmisija aberacija hromozoma i mutacija koje dovode do infertiliteta. Muškarac koji ima hromozomske aberacije ima i veću učestalost spermatozoida sa aberacijom hromozoma ili sa određenom mutacijom i veći rizik od transmisije genetskih poremećaja na fetus. U procesima biomedicinski potpomognute oplodnje postignut je značajan napredak u mogućnostima ostvarivanja potomstva, naročito primenama ICSI metode. Međutim, na ovaj način se prevazilaze protektivni mehanizmi prirodne selekcije, stoga je i značajna detekcija genetskih faktora muškog infertiliteta pre samog postupka biomedicinski potpomognute oplodnje kako bi se mogla pružiti adekvatna genetska informacija.

### *Abstract*

Infertility is a growing problem nowadays. The genetic cause of male infertility, including chromosomal aberrations, gene mutations and genetic polymorphisms are responsible for about 10-15% of infertility cases. Men who have chromosomal aberrations produce an increased number of spermatozoa with aberrations in comparison to healthy men. The most common possible genetic causes of infertility in a man are: chromosomal aberrations (Klinefelter syndrome, Double Y chromosome syndrome) and structural chromosomal aberrations (Y chromosomes microdeletions, translocations, and others); gene mutations and gene polymorphism. In order to provide adequate genetic information to spouses, detection of genetic factors of male infertility is important before process of biomedically assisted fertilization.

### **LITERATURA**

1. Barratt CLR, Björndahl L, De Jonge CJ, Lamb DJ, Osorio Martini F, McLachlan R, et al. The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance-challenges and future research opportunities. *Hum Reprod Update* 2017;23(6):660-80.
2. Neto FT, Bach PV, Najari BB, Li PS, Goldstein M. Genetics of Male Infertility. *Curr Urol Rep* 2016;17(10):70. doi: 10.1007/s11934-016-0627.
3. Flannigan R, Schlegel PN. Genetic diagnostics of male infertility in clinical practice. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017;44:26-37.
4. Kort JD, McCoy RC, Demko Z, Lathi RB. Are blastocyst aneuploidy rates different between fertile and infertile populations? *J Assist Reprod Genet.* 2017 Oct 23. doi: 10.1007/s10815-017-1060-x.
5. Simon L, Emery BR, Carrell DT. Review: Diagnosis and impact of sperm DNA alterations in assisted reproduction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017 Oct;44:38-56. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.07.003.
6. Flannigan R, Schlegel PN. Genetic diagnostics of male infertility in clinical practice. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017 Oct;44:26-37. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.05.002.
7. Das L, Parbin S, Pradhan N, Kausar C, Patra SK. Epigenetics of reproductive infertility. *Front Biosci* 2017;9:509-35.
8. Tournaye H, Krausz C, Oates RD. Concepts in diagnosis and therapy for male reproductive impairment. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5(7):554-64. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30043-2.
9. Donker RB, Vloeberghs V, Groen H, Tournaye H, van Ravenswaaij-Arts CMA, Land JA. Chromosomal abnormalities in 1663 infertile men with azoospermia: the clinical consequences. *Hum Reprod* 2017;32(12):2574-80. doi: 10.1093/humrep/dex307.
10. O'Flynn O, Varghese AC, Agarwal A. The genetic causes of male factor infertility: a review. *Fertil Steril* 2010;93(1):1-12.
11. Dumont A, Barbotin AL, Lefebvre-Khalil V, Mitchell V, Rigot JM, Boitrelle F, et al. Necrozoospermia: From etiologic diagnosis to therapeutic management. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2017;45(4):238-48.

12. Dohle GR, Halley DJ, Van Hemel JO, van den Ouwel AM, Pieters MH, Weber RF, et al. Genetic risk factors in infertile men with severe oligozoospermia and azoospermia. *Hum Reprod* 2002;17(1):13-6.
13. Borjian Boroujeni P, Sabbaghian M, Vosough Dizaji A, Zarei Moradi S, Almadani N, Mohammadpour Lashkari F, et al. Clinical aspects of infertile 47,XXX patients: a retrospective study. *Hum Fertil (Camb)* 2017; 18:1-6. doi: 10.1080/14647273.2017.1353143.
14. Tüttelmann F, Gromoll J, Kliesch S. Genetics of male infertility. *Urologe A* 2008;47(12):1561-2,1564-7.
15. Bhasin S. Approach to the infertile man. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(6):1995-2004.
16. Poongothai J, Gopenath TS, Manonayaki S. Genetics of human male infertility. *Singapore Med J* 2009;50(4):336-47.
17. Sertić J, Cvitković P, Myers A, Saiki RK, Stavljenić Rukavina A. Genetic markers of male infertility: Y chromosome microdeletions and cystic fibrosis transmembrane conductance gene mutations. *Croat Med J* 2001;42(4):416-20.
18. Anawalt BD. Approach to male infertility and induction of spermatogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(9):3532-42. doi: 10.1210/jc.2012-400.
19. Wosnitzer MS. Genetic evaluation of male infertility. *Transl Androl Urol* 2014;3(1):17-26. doi: 10.3978/j.issn.2223-4683.2014.02.04.
20. Krausz C. Male infertility: pathogenesis and clinical diagnosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25(2):271-85. doi: 10.1016/j.beem.2010.08.006.
21. Zini A, Bach PV, Al-Malki AH, Schlegel PN. Use of testicular sperm for ICSI in oligozoospermic couples: how far should we go? *Hum Reprod*. 2017;32(1):7-13.
22. Nudell DM, Turek PJ. Genetic causes of male infertility: current concepts. *Curr Urol Rep*. 2000;1(4):273-81.
23. Röpke A, Tüttelmann F. Mechanisms in endocrinology: Aberrations of the X chromosome as cause of male infertility. *Eur J Endocrinol* 2017;177(5):R249-R259.
24. Kim SY, Kim HJ, Lee BY, Park SY, Lee HS, Seo JT. Y Chromosome Microdeletions in Infertile Men with Non-obstructive Azoospermia and Severe Oligozoospermia. *J Reprod Infertil* 2017;18(3):307-15.
25. Jiang L, Jin J, Wang S, Zhang F, Dai Y, Shi L, et al. CFTR gene mutations and polymorphism are associated with non-obstructive azoospermia: From case-control study. *Gene* 2017;626:282-9.
26. Stuhmann M, Dörk T. CFTR gene mutations and male infertility. *Andrologia* 2000;32(2):71-83.
27. Chen H, Ruan Y, Xu W, Chen J, Chan H. Regulation of male fertility by CFTR and implications in male infertility. *Human Reproduction Update*, Volume 18, Issue 6, 1 November 2012, Pages 703–13.
28. Mou L, Gui Y. A novel variant of androgen receptor is associated with idiopathic azoospermia. *Mol Med Rep*. 2016;14(4):2915-20. doi: 10.3892/mmr.2016.5587.
29. Pan B, Li R, Chen Y, Tang Q, Wu W, Chen L, et al. Genetic Association Between Androgen Receptor Gene CAG Repeat Length Polymorphism and Male Infertility: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(10):2878.
30. Khatami SR, Galehdari H, Rasekh A, Mombeyni H, Konar E. Assessment of Correlation between Androgen Receptor CAG Repeat Length and Infertility in Infertile Men Living in Khuzestan, Iran. *Int J Fertil Steril*. 2015;9(2):189-96.
31. Cornet D, Cohen M, Clement A, Amar E, Fourmols L, Clement P, et al. Association between the MTHFR-C677T isoform and structure of sperm DNA. *J Assist Reprod Genet*. 2017;34(10):1283-8. doi: 10.1007/s10815-017-1015-2.
32. Karaca MZ, Konac E, Yurteri B, Bozdag G, Sogutdelen E, Bilen CY. Association between methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene promoter hypermethylation and the risk of idiopathic male infertility. *Andrologia*. 2017 Sep;49(7). doi: 10.1111/and.12698.
33. Louie K, Minor A, Ng R, Poon K, Chow V, Ma S. Evaluation of DNA methylation at imprinted DMRs in the spermatozoa of oligozoospermic men in association with MTHFR C677T genotype. *Andrology*. 2016 Sep;4(5):825-31.
34. Chen P, Wang X, Xu C, Xiao H, Zhang WH, Wang XH, et al. Association of polymorphisms of A260G and A386G in DAZL gene with male infertility: a meta-analysis and systemic review. *Asian J Androl*. 2016 Jan-Feb;18(1):96-101. doi: 10.4103/1008-682X.153542.
35. Teng YN, Chang YP, Tseng JT, Kuo PH, Lee IW, Lee MS, et al. A single-nucleotide polymorphism of the DAZL gene promoter confers susceptibility to spermatogenic failure in the Taiwanese Han. *Hum Reprod*. 2012 Sep;27(9):2857-65. doi: 10.1093/humrep/des227. Epub 2012 Jun 29.
36. Nuti F, Krausz C. Gene polymorphisms/mutations relevant to abnormal spermatogenesis. *Reprod Biomed Online* 2008;16(4):504-13.
37. Demain LA, Conway GS, Newman WG. Genetics of mitochondrial dysfunction and infertility. *Clin Genet* 2017;91(2):199-207. doi: 10.1111/cge.12896.
38. Tsitlakidis D, Katopodi T, Goulis DG, Papadimas I, Kritis A. Association of follicle-stimulating hormone receptor single nucleotide polymorphisms with fertility in Greek men. *J Endocrinol Invest*. 2017;40(7):721-726. doi: 10.1007/s40618-017-0637-7.
39. Gharesi-Fard B, Ghasemi Z, Shakeri S, Behdin S, Aghaei F, Malek-Hosseini Z. The frequency of follicle stimulating hormone receptor gene polymorphisms in Iranian infertile men with azoospermia. *Iran J Reprod Med* 2015;13(11):673-8.
40. Leavy M, Trottmann M, Liedl B, Reese S, Stief C, Freitag B, et al. Effects of Elevated  $\beta$ -Estradiol Levels on the Functional Morphology of the Testis - New Insights. *Sci Rep* 2017;7:39931. doi: 10.1038/srep39931.
41. Yu W, Zheng H, Lin W, Tajima A, Zhang Y, Zhang X, et al. Estrogen promotes Leydig cell engulfment by macrophages in male infertility. *J Clin Invest*. 2014 Jun;124(6):2709-21. doi: 10.1172/JCI59901.
42. Bulun SE. Aromatase and estrogen receptor  $\alpha$  deficiency. *Fertil Steril*. 2014 Feb;101(2):323-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.12.022.