Genetické vlivy a spermatogeneze

prof. MUDr. Pavel Trávník, DrSc.

REPROMEDA Biology Park, Brno

Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Praha

Poruchy mužské plodnosti mají velmi často genetickou příčinu. Může to být chromozomová vada nebo mutace některého genu důležitého pro spermatogenezi nebo funkci spermií. Vada může postihovat množství spermií, jejich morfologii, pohyblivost nebo schopnost proniknout obaly vajíčka, fúzovat s ním a aktivovat jej. Genetická vada může také vést k zástavě vývoje časného embrya po oplození. Vada postihující mužskou plodnost je potenciálně spojena s výskytem vrozených vad u potomstva, a proto je důležité vyšetřovat muže s poruchou plodnosti geneticky.

Klíčová slova: spermie, neplodnost, genetická příčina.

Genetic impact on spermatogenesis

The cause of male infertility is frequently genetic. The genetic cause may be the chromosome abnormality or the mutation of a gene important for the spermatogenesis or the sperm function. The abnormality could disturb the sperm amount, their morphology, motility or the ability to penetrate the oocyte envelopes, fuse with the oocyte and activate them. Genetic error can also stop the early embryo development. The error affecting male fertility is possibly connected with the occurrence of congenital defects in descendants and therefore genetic examination of the man with fertility disturbance is important.

Key words: sperm, infertility, genetic cause.

Úvod

Jako poruchu mužské plodnosti označujeme sníženou schopnost oplodnit přirozeně vajíčko, které se dále bude vyvíjet v životaschopný plod. Ve většině případů nejde o poruchu absolutní, ale o pravděpodobnost oplození a ta pak závisí na typu a stupni poruchy plodnosti. Absolutní selhání spermatogeneze, azoospermie, se vyskytuje zřídka, asi u 1 % mužů (1).

Při posuzování mužské plodnosti má dosud většinou velkou váhu koncentrace spermií, menší pozornost je věnována nejdůležitějším parametrům, totiž jejich celkovému množství a progresivní pohyblivosti. Velmi málo pozornosti je dosud věnováno mužskému podílu na normálním vývoji embrya a plodu (2).

Mezi poruchy funkce spermií počítáme poruchy motility, poruchy kapacity a akrozomální reakce, poruchy receptorů pro vazbu

na zonu, schopnosti spojit se s membránou oocyty a schopnosti aktivovat oocyt (obr. 1). Zdaleka nejčastější poruchou funkce je snížená pohyblivost spermií, ostatní se vyskytují s daleko menší frekvencí, řádově v jednotkách procent.

Důležitou endogenní příčinou mužské neplodnosti, která se může uplatnit na všech etážích, pretestikulární, testikulární i posttestikulární, je faktor genetický (3). V současné době je známo již kolem 2300 genů, které mají vliv na spermatogenezi a funkci spermií.

Genetické poruchy plodnosti se týkají jak sexuálního vývoje jedince, tedy centrálních příčin hypogonadismu, poruch sexuální determinace a poruch pohlavní diferenciaci, tak i samotné spermatogeneze a funkce spermií. Mohou být způsobeny genomovými mutacemi (aneuploidie), chromozomovými strukturními vadami (nejčastěji translokace) a genovými

mutacemi. Určitou roli mohou hrát i epigenetické změny.

Endokrinní a vývojové příčiny

Většinu endokrinních příčin mužské neplodnosti představují hypogonadismy (4). Syndromy spojené s hypogonadismem mají příčinu v mutacích řady genů. Patří k nim Kallmanův syndrom, izolovaná deficiencie GnRH (gonadoliberinu) nebo odpovědi na jeho sekreci, kombinované deficiencie hypofyzárních hormonů a řada dalších.

Roli hrají i geneticky podmíněné poruchy pohlavní determinace a sexuální diferenciaci, zahrnující syndromy opačného pohlaví, částečné nebo úplné gonadální dysgeneze, případně další. Řadíme sem i syndromy vzniklé převážně v důsledku genetické poruchy syntézy steroidních hormonů nebo citlivosti na ně, tedy kvality receptorů.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Pavel Trávník, DrSc., ptravnik@repromeda.cz
REPROMEDA Biology Park, Studentská 812/6, 625 00 Brno

Cit. zkr: Urol. praxi 2019; 20(3): 129–132

Článek přijat redakcí: 13. 2. 2019

Článek přijat k publikaci: 23. 4. 2019

Obr. 1. Schéma spermie se znázorněním kritických míst ovlivňujících funkci spermií
 1 – Akrozom – umožňuje průnik spermie zónou;
 2 – Chromatin v jádře – obsahuje genetický materiál, polovinu genetické výbavy budoucího embrya, určuje pohlaví embrya;
 3 – Cytoplazma – obsahuje faktory aktivující oocyt a další důležité složky;
 4 – Cytoplazmatická membrána – obsahuje receptory pro vazbu na zónu, fúzi s oolemou a další;
 5 – Proximální a distální centriol – je předán do vajíčka, z něj vzniká dělicí aparát zygoty a všech buněk budoucího embrya;
 6 – Mitochondrie – vytvářejí energii potřebnou pro funkci spermie;
 7 – Axonema – zajišťuje koordinovaný pohyb spermie

Chromozomové vady

Přehled vztahu mezi poruchami spermatogeneze a chromozomovými vadami podává Pylyp a spol. (5).

Typickou numerickou vadou se zásadním vlivem na spermatogenezi je Klinefelterův syndrom, který se u narozených chlapců vyskytuje 1 : 1000 a je příčinou 14 % případů azoospermie a dalších případů oligozoospermie. Nejčastěji je zjišťován karyotyp 47,XXY, ale je možná i přítomnost více chromozomů X. Existují i mozaikové formy. Plodnost je výrazně snížena i u Downova syndromu (47,XY,+21).

Všechny chromozomové přestavby, včetně balancovaných, mohou mít vliv na plodnost nositelů. Nositelé reciprokých translokací, do kterých jsou zahrnuty pohlavní chromozomy, mají poruchu plodnosti nejvýraznější.

Primární příčinou poruch reprodukce u chromozomových přestaveb bývá většinou nesprávná meiotická segregace chromozomových párů zahrnutých v translokaci, které během prvního meiotického dělení formují trivalent nebo kvadrivalent. Poruchy párování kontrolní mechanismy rozeznají v průběhu prvního meiotického dělení, což vede k zastavení meiózy a k apoptóze spermatocytů (6).

V důsledku abnormální segregace chromozomů je až 40 % spermií nebalancovaných u nositelů vrozených Robertsonských translokací a až 91 % spermií nebalancovaných u nositelů balancovaných reciprokých translokací. Chromozomové inverze mají rovněž vliv na plodnost svých nositelů.

Mikrodelece a monogenní příčiny kvantitativních poruch spermatogeneze

Přehled příčin kvantitativních poruch spermatogeneze přináší Mitchell a spol. (7).

Jednou z nejčastějších příčin neobstruktivní azoospermie a těžké oligozoospermie jsou změny na Y chromozomu. Patří sem delece v oblasti AZFa, AZFb nebo AZFc, přítomné u 3 % mužů s těžkou oligozoospermii a 10 % mužů s azoospermii (8). Úplné delece AZFa odstraní dva geny, USP9Y a DDX3Y, což je asociováno se syndromem Sertoli cells only.

Významnou úlohu ve spermatogenezi hraje funkčnost receptorů pro FSH, LH a androgeny. Varianty těchto receptorů mohou být příčinou azoospermie.

S neobstruktivní azoospermii jsou spojeny i mutace a polymorfismy genu CFTR, který hraje významnou úlohu při spermatogenezi. Mutace genu CFTR mohou být také příčinou obstruktivní azoospermie v důsledku vrozeného oboustranného chybění vas deferens (9).

Existuje řada dalších kandidátních genů oligozoospermie a azoospermie, vázaných na chromozom X nebo na autozomy, z velké části jsou to geny podílející se na meióze.

Monogenní příčiny kvalitativních poruch spermatogeneze

Kvalitativní poruchy spermatogeneze se týkají morfologie a funkce spermií (10).

Izolované poruchy morfologie spermií nazýváme monomorfní (11). Patří sem makrozoospermie, globozoospermie, syndrom spermií se „špendlíkovou hlavičkou“, případně další.

Makrozoospermie je vada, kde spermie mají velkou hlavičku, abnormity akrozomu a středního oddílu a často několik bičíků. Bývá spojena s těžkou oligoasthenozoospermii a polyploidii nebo aneuploidii spermií. Příčinou bývá u mužů s více než 70 % postižených spermií mutace genu AURKC, který je součástí komplexu hrajícího významnou úlohu v meióze (12).

Dalším syndromem je globozoospermie, kde převážná většina spermií má kulatou hlavičku s chybějícím akrozomem. U pacientů s globozoospermii byly nalezeny mutace několika genů, homozygotní mutace genu PICK1 gene, heterozygotní mutace genu ZPBI, homozygotní mutace genu SPATA16 nebo homozygotní delece genu DPY19L2 (11).

Syndrom spermií se „špendlíkovou hlavičkou“ neboli acefalických spermií se vyznačuje tím, že v ejakulátu jsou přítomny převážně samotné bičíky spermií a menší množství osamocených hlaviček. U více než poloviny studovaných mužů s tímto syndromem byla nalezena bialelická mutace v genu SUN5, dalším kandidátním genem je SPATA6.

Další skupinou jsou polymorfní poruchy morfologie, kam patří syndrom mnohočetných morfologických abnormalit bičíku (11). Ten je charakterizován jako asthenoteratozoospermie s chybějícími, stočenými, ohnutými, zalomenými, nepravidelnými nebo krátkými bičíky. U třetiny mužů s mnohočetnými morfologickými abnormalitami bičíku bez primární cíliární dys-

Tab. 1. Schéma vlivu jednotlivých genetických faktorů

Příčina	Projev
Mikrodelece a monogenní příčiny	Nekrozoospermie Azoospermie Oligozoospermie Asthenozoospermie Makrozoospermie Globozoospermie Syndrom acefalických spermií Syndrom mnohočetných morfologických abnormalit Poruchy kapacity Poruchy vazby spermií na zonu Poruchy vazby spermií na oolemu Poruchy aktivace oocyty Zástava vývoje časněho embrya Přenos mutace na embryo
Strukturní chromozomové vady	Azoospermie Oligozoospermie Přenos chromozomové vady na embryo
Početní chromozomové vady	Azoospermie Oligozoospermie Přenos chromozomové vady na embryo
Dvouvláknové zlomy DNA	Zástava vývoje časněho embrya
Epigenetické změny	Přenos epigenetické poruchy na embryo Zástava vývoje časněho embrya? Oligozoospermie? Asthenozoospermie?

geneze byla nalezena mutace genu DNAH1 (13), projevující se submikroskopicky dezorganizací axonemy bičíku. U dalších mužů byla zjištěna biálelická mutace genů CFAP43 CFAP44 nebo FSIP2 (14).

V pohyblivosti spermií hrají významnou úlohu septiny 1, 4, 6, 7 a 12 podílející se na konstituci anulu a vývoji bičíku. U člověka byla zjištěna mutace genu SEPT12 u některých jedinců s asthenozoospermii.

V hyperaktivaci spermií hraje významnou úlohu kationtový kanál přítomný v membráně hlavního oddílu bičíku CATSPER. U člověka byly zjištěny mutace podjednotek CATSPER1 a CATSPER2 u asthenozoospermie (15).

Bylo zjištěno, že mutace genu SLC26A8, který kóduje aniontový transportér ve spermiích, vedla k poruchám pohyblivosti a kapacity. Obdobně se projevuje i mutace genu CFTR.

K tomu, aby spermie mohla oplodnit oocyt, se musí nejprve navázat na zonu, proniknout zónou a poté její postakrozomální membrána musí splynout s cytoplazmatickou membránou oocyty. Na interakci spermií se zónou se podílí mimo jiné metaloproteáza kódovaná genem ADAM2.

Další geny ovlivňují vazbu mezi membránou spermií a oocyty. Na spermiích se formuje ekvatoriální segment pod vlivem genu SPESP1, tímto ekvatoriálním segmentem se spermie váže na oocyt. Úlohu zde dále hraje epididymální protein

kódovaný genem CRISP1, který se stává součástí membrány spermií při jejím pobytu v nadvarleti. Klíčovou roli hraje protein, produkt genu IZUMO1, který se váže na proteinový komplex JUNO na membráně oocyty (16).

V aktivaci oocyty hraje důležitou úlohu ve spermiích obsažená fosfolipáza C zeta 1, kódovaná genem PLCZ1. Mutace tohoto genu vede k neschopnosti spermií aktivovat oocyt.

Zlomy DNA

Jedním z nejzávažnějších poškození genomu jsou zlomy obou řetězců dvoušroubovicové DNA. Existuje řada opravných mechanismů k prevenci a reparaci těchto zlomů. Na druhé straně buňka využívá těchto zlomů ke genetickým modifikacím (17).

Zlomy DNA ve spermiích se vyskytují jednak jako důsledek skládání DNA při kondenzaci chromatinu, jednak jako součást apoptózy spermií v důsledku jejich stárnutí nebo poškození. Pokud je rozsah poškození velký a nedojde k jeho reparaci po oplození v zygotě, vede to k zástavě vývoje časněho embrya po aktivaci embryonálního genomu.

Vztah poruch plodnosti a dalších genetických vad

Genetické poruchy mohou vést k různým syndromům, zahrnujícím poruchu plodnosti a poruchy struktury nebo funkce dalších orgánů

(18). Při rozhodování o použití spermií partnerů s poruchou plodnosti musíme proto vzít v úvahu, zda s poruchou plodnosti není spjata jiná závažná vada, kterou bychom přenesli na potomstvo. Tyto vady mohou mít příčiny genetické i epigenetické.

Typickým případem jsou geneticky podmíněné poruchy motility řasinek a bičíků, spjaté na jedné straně s poruchou pohyblivosti spermií a na druhé straně s poruchou funkce dýchacího ústrojí. Další skupinu tvoří mutace genu pro androgenní receptor, kde kromě poruch reprodukce jsou přítomna neurologická onemocnění. Známa je souvislost mezi mutacemi CFTR genu a mužskou neplodností, mezi autosomálně dominantní polycystickou ledvinou nebo agenezí ledviny a parametry ejakulátu.

U mužských poruch plodnosti se ve významně zvýšené míře vyskytuje karcinom varlat a vysoce maligní karcinom prostaty, u potomstva se vyskytuje častěji 46,XY gonadální dysgeneze, anorchie, cerebello-okulo-renální syndrom a hypospadie.

Epigenetické faktory

Genetický materiál spermií je modifikován řadou procesů, které můžeme řadit k epigenetickým modifikacím. Jedním z důležitých faktorů je genomický imprinting, způsobující různé uplatnění genů mateřského a otcovského původu. Imprinting ve spermiích je převážně zajišťován prostřednictvím demethylace a selektivní methylace DNA. Chyby imprintingu, spojené s poruchami spermatogeneze, mohou být příčinou těžkých patologií, například poruch intrauterinního růstu, syndromu Beckwith-Wiedemann a nádorů časněho dětského věku.

Poruchy mužské plodnosti mohou být spojeny s epigenetickými změnami potenciálně přenosnými do embrya (např. syndromem Silver-Russell, Beckwith-Wiedemann nebo Angelman a nádory časněho dětského věku), epigenetické změny však bývají přeneseny jen zřídka (19).

Závěry pro praxi

Je třeba si uvědomit, že azoospermie nebo oligoasthenoteratozoospermie není diagnóza, ale označení syndromu, za nímž se může skrývat řada nosologických jednotek. Z výše uvedeného vyplývá, že značný podíl případů mužské neplodnosti má genetickou příčinu a že existuje úzký vztah mezi poruchami plodnosti a poten-

ciálním vznikem genetických vad u potomstva může se sníženou plodností. Je proto nezbytné, aby muži s poruchou plodnosti byli geneticky vyšetřeni v prekoncepčním období (15). Toto vyšetření musí zahrnovat karyotypizaci k vyloučení

početních a strukturních chromozomových vad, vyšetření zlomů DNA a nejdůležitějších monogenních příčin poruch spermatogeneze, funkce spermií, produkce hormonů nebo funkce jejich receptorů, nejlépe na specifickém panelu (20).

V případě zjištěného nosičství genetických vad je účelné provést v rámci asistované reprodukce i příslušné preimplantační genetické testování.

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATURA

1. Cocuzza M, Alvarenga C, Pagani R. The epidemiology and etiology of azoospermia. Clinics 2013; 68: 15–26.
2. Colaco S, Sakkas D. Paternal factors contributing to embryo quality. J Assist Reprod Genet. 2018; 35: 1953–1968.
3. Trávník P. Klinická embryologie. Praha, Mladá fronta a.s. 2018: 501 s.
4. Hána V, Kosák M, Hána V jr. Hypogonadismus u mužů a jeho léčba. Čas. Lék. Čes. 2017; 156: 258–265.
5. Pylyp LY, Spinenko LO, Verhoglyad NV, et al. Chromosomal abnormalities in patients with oligozoospermia and non-obstructive azoospermia. J Assist Reprod Genet. 2013; 30(5): 729–732.
6. Jan SZ, Jonqean A, Korver CM, et al. Distinct prophase arrest mechanisms in human male meiosis. Development 2018; 145(16): 1–22.
7. Mitchell MJ, Metzler-Guillemain C, Toure A, et al. Single gene defects leading to sperm quantitative anomalies. Clin Genet. 2017; 91(2): 208–216.
8. Colaco S, Modi D. Genetics of the human Y chromosome and its association with male infertility. Reprod Biol Endocrinol 2018; 16(14): 1–24.
9. de Souza DAS, Faucz FR, Pereira-Ferrari L, et al. Congenital bilateral absence of the vas deferens as an atypical form of cystic fibrosis: reproductive implications and genetic counseling. Andrology. 2018; 6(1): 127–135.
10. Ray PF, Toure A, Metzler-Guillemain C, et al. Genetic abnormalities leading to qualitative defects of sperm morphology or function. Clin Genet. 2017; 91(2): 217–232.
11. De Braekeleer M, Nguyen MH, Morel F, et al. Genetic aspects of monomorphic teratozoospermia: a review. J Assist Reprod Genet 2015; 32: 615–623.
12. Coutton C, Escoffier J, Martinez G, et al. Teratozoospermia: spotlight on the main genetic actors in the human. Hum Reprod Update 2015; 21(4): 455–485.
13. Wambergue C, Zouari R, Fourati Ben Mustapha S, et al. Patients with multiple morphological abnormalities of the sperm flagella due to DNAH1 mutations have a good prognosis following intracytoplasmic sperm injection. Hum Reprod. 2016; 31(6): 1164–1172.
14. Martinez G, Kherraf ZE, Zouari R, et al. Whole-exome sequencing identifies mutations in FSLP2 as a recurrent cause of multiple morphological abnormalities of the sperm flagella. Hum Reprod. 2018; 33(10): 1973–1984.
15. Okutman O, Ben Rhouma M, Benkhalifa M, et al. Genetic evaluation of patients with non-syndromic male infertility. J Assist Reprod Genet 2018; 35: 1939–1951.
16. Mou L, Xie N. Male infertility-related molecules involved in sperm-oocyte fusion. J Reprod Develop 2017; 63(1): 1–7.
17. Khan FA, Ali SO. Physiological roles of DNA double-strand breaks. J Nucleic Acids. 2017; 2017: 6439169.
18. Tarín JJ, García-Pérez MA, Hamatani T, et al. Infertility etiologies are genetically and clinically linked with other diseases in single meta-diseases. Reprod Biol Endocrinol. 2015; 13: 31.
19. Tang L, Liu Z, Zhang R, et al. Imprinting alterations in sperm may not significantly influence ART outcomes and imprinting patterns in the cord blood of offspring. PLoS One. 2017; 12(11): e0187869.
20. Patel B, Parets S, Akana M, et al. Comprehensive genetic testing for female and male infertility using next-generation sequencing. J Assist Reprod Genet. 2018; 35(8): 1489–1496.