

POREMEĆAJI PLODНОСТИ UZROKOVANI KROMOSOMSKIM ABERACIJAMA

Radojčić Badovinac, Andelka

Source / Izvornik: **Medicina, 2004, 42(40), 301 - 304**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:075568>

Rights / Prava: [In copyright/Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-08**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)

POREMEĆAJI PLODNOŠTI UZROKOVANI KROMOSOMSKIM ABERACIJAMA

DEFECTIVE REPRODUCTIVE SUCCESS CAUSED BY CHROMOSOME ABERRATIONS

Andelka Radojčić Badovinac

SAŽETAK

Učestalost *major*-kromosomskih aberacija u osoba s poremećajima plodnosti iznosi 13%, što upućuje na to da su promjene fertiliteta i sterilitet glavni rizici za kromosomsku aberaciju. Učestalost aberacija u općoj populaciji iznosi 1%. Kromosomopatija je uzrokom i učestalih spontanih pobačaja i/ili rađanja malformiranog potomka i neplodnosti u 18% analiziranih parova. Za parove koji su uključeni u liječenje neplodnosti metodama potpomognute reprodukcije, taj se postotak penje i na 22,2%. Sa stajališta genetike, smanjenje plodnosti ili neplodnost najveći je rizik za kromosomsku aberaciju. Učestalost aberacija povećana je i u grupi muškaraca s poremećajima fertiliteta (17,7%) i u analiziranoj grupi žena (26,4%). U kromosomske aberacije najčešće su uključeni spolni kromosomi. Može se zaključiti da se *major*-kromosmske aberacije češće nadu kao uzroci poremećaja plodnosti i neplodnosti nego što se to očekivalo. Čini se i da učestalost aberacija s vremenom raste. Detaljna citogenetska analiza i muškaraca i žena promijenjene reproduktivne sposobnosti osnova je za planiranje i određivanje uspjeha reprodukcije.

KLJUČNE RIJEČI: kromosomske aberacije, fertilitet, metode potpomognute reprodukcije, sterilitet

ABSTRACT

Overall frequency of major chromosomal aberration in patients with defective reproductive success is 13.1%, which suggests that fertility or sterility problems are one of the most certain symptoms for the chromosomal aberration. The reported frequency of chromosomal aberration in general population was less than 1%. A cause for the repeated spontaneous abortion and/or malformed child and sterility problems in 18.0% of couples is also chromosome abnormality. Chromosomal disorder in couples seeking IVF and ICSI is considerable (22.2%). From the genetic point of view, infertility patients seeking assisted reproduction have to be classified as a high-risk group. The incidence of chromosome abnormalities in the group of infertile men is also increased -17.7%, and within the subfertile female group it is 26.4%. The most commonly involved chromosomal aberrations in subfertile and sterile males and females are sex chromosomes. We conclude that major chromosomal disorders are the underlying basis of infertility and sterility in a higher proportion of cases than had previously been expected. It seems that the prevalence of aberrations is slightly increasing with time. A detailed cytogenetic analysis of both males and females with the decreased reproductive fitness is essential for predicting the success of reproduction.

KEY WORDS: chromosomal aberrations, fertility, assisted reproduction techniques, sterility

UVOD

U suvremenome svijetu sve je više neplodnih brakova. Razlozi su tomu mnogobrojni – od socijalnih i ekonomskih, do odluka žena da u kasnijoj dobi planiraju obitelj i potomstvo. Važni su u tome i genetski čimbenici koji,

prema nekim autorima, predstavljaju glavninu uzroka neplodnosti. Otkriveno je da više od 150 gena miša utječe na plodnost,¹ a za dobar dio njih već se zna da postoje i u čovjeka. S druge strane, *major*-kromosomalne aberacije mogu remetiti formiranje i sazrijevanje gameta i normalan embrionalni razvitak. Osim aneuploidnih gameta uzrokovanih roditeljskim aberacijama kromosoma, i postzigotni čimbenici koji utječu na segregaciju kromosoma, mogu djelovati na razvoj mazacizma i uzrokovati spontane pobačaje ili rađanje malformiranog ploda. Sa stajališta genetike, smanjenje plod-

Ustanova: Zavod za biologiju i medicinsku genetiku, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

Prispjelo: 8. 9. 2004.

Prihvaćeno: 22. 9. 2004.

Adresa za dopisivanje: Andelka Radojčić Badovinac, Zavod za biologiju i medicinsku genetiku, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

nosti ili neplodnost najveći je rizik za kromosomsku aberaciju. Više od 13% pacijenata ima promjene kromosoma², za razliku od opće populacije gdje je učestalost aberacija manja od 1%.³ Uz razvoj metoda potpmognute reprodukcije, koju upravo koriste pacijenti smanjene plodnosti ili neplodni, reskiramo poremećaj prenijeti na potomstvo ili pak neuspješno ponavljamo skup i zahtjevan postupak.⁴ Stoga bi citogenetička analiza bračnih parova koji su upućeni na korištenje metoda potpmognute reprodukcije trebala biti obvezna, jednako kao i genetsko savjetovanje i informiranje.

Zahvaljujući naizgled jednostavnoj tehnici analize kariotipa limfocita periferne krvi nakon kratkotrajne kulturne i GTG-bojenja,⁵ dobiva se jasna podjela kromosoma na pruge. Zahvaljujući specifičnim prugama, kromosomi su svrstani u parove, a moguće je ustanoviti ne samo brojčanu promjenu već i premještaje ili translokacije, gubitak, pa i višak pojedinog dijela kromosoma. Oba se supružnika analiziraju u slučajevima spontanih pobačaja i neobjašnjenog steriliteta, a pojedinačno muškarci, u slučaju oligospermije (smanjenje broja spolnih stanica ispod 10 mil u ml), azoospermije, asthenozoospermije, kombinacije tih poremećaja, hipogonadizma te amenoreje ili oligomenoreje u žena.

Spolni kromosomi najčešće su uključeni u humane kromosomske aberacije.³ Manje ili više, njihove strukturne promjene ili promjene u broju, uvijek uzrokuju poremećaje u reproduktivnoj sposobnosti. Učestalost brojčanih kromosomskih aberacija u općoj populaciji je 0,85%, a strukturnih 0,1%.³

Strukturne kromosomske promjene autosoma, posebno recipročne translokacije, kao što je Robertsonova translokacija ili centrična fuzija akrocentričnih kromosoma, gdje se dva kromosoma slijede u jedan, mogu u spermogenezi poremetiti broj i pokretljivost spermija. Zbog nepravilne segregacije kromosoma stvaranjem trivalenata umjesto bivalenta, mogu rezultirati pobačajem, mrtvorodenim ili malformiranim potomstvom.

Posebnu grupu citogenetički analiziranih osoba čine osobe koje se doslovno ne mogu svrstati ni u grupu strukturnih niti u grupu onih s brojčanim aberacijama. Njihov citogenetički spol ne odgovara fenotipu. To su muškarci s kariotipom 46,XX i žene kariotipa 46,XY. U grupi 782 analizirane osobe s poremećajima plodnosti, pronađeno je šest pacijenata tako aberantnog kariotipa.² Iako ti pacijenti čine grupu manju od 1%, ne smiju se zanemariti jer aberacija iziskuje operativnu ginekološku terapiju i odstranjenje gonada u žena kariotipa 46,XY (4/782) zbog velikog rizika razvoja malignoma.

Poseban su problem varijante kromosoma 1, 9, 16 i Y. Duplikacije blokova heterokromatina oduvijek izazivaju pozornost, ali ostaje upitno djeluju li na fenotip i kliničku manifestaciju. Mjeranja pokazuju da se sta-

tistički značajno povećana količina heterokromatina kromosoma 16 nađe u bračnih parova s mrtvorodenim i mrtvorodenim malformiranim potomstvom.⁶

UDIO KROMOSOMSKIH ABERACIJA U BRAČNIH PAROVA S POREMEĆAJEM PLODNOŠTI

Uspješnost reprodukcije u čovjeka teško je mjerljiva kategorija, osobito ako je treba izraziti u postocima. Postoji heterogenost u dijagnozama neplodnosti i grupiranju parova poslanih na citogenetičku analizu. Dijelom zbog različite selekcije, učestalost kromosomopatije je 2,4–18%,⁷⁻¹¹ i čini se da je u porastu. S obzirom na kliničke uputne dijagnoze i očekivan genetički rizik, najčešće se dijele u grupe onih s normalnim i malformiranim potomstvom, s dva ili manje spontanih pobačaja, s tri i više spontanih i u neplodne. Tako najveći rizik za aberaciju ima grupa s tri i više spontanih pobačaja, i glavnina genetičara smatra da parovi s ponovljenim spontanim pobačajem moraju biti citogenetički analizirani. S druge strane, normalno potomstvo u reproduksijskoj anamnezi osiguravajući je čimbenik.

Učestalost aberacija kromosoma u parova koji su upućeni na metode potpmognute oplodnje u svim je radovima veća nego u bilo kojoj istraživanoj grupi, i iznosi 18–22%.^{2,12} Mozaični kariotip nađe se u 25–40% aberacija.^{2,11} Dok će udio niskog postotka mozaicizma ovisiti o broju analiziranih mitoza po osobi u laboratoriju, opće povećanje broja aberacija zadnjih petnaestak godina ne može se potpuno obrazložiti razlikom u tehnici. Povećanje učestalosti aberacija implicira da postoje postizotni čimbenici koji dovode do mozaicizma u ranom embrionalnom razvoju i uzrokuju aberacije.

Udio strukturnih aberacija u analiziranih bračnih parova je 3,5%.² Najčešća je struktorna aberacija inverzija kromosoma 9. Taj kromosom katkad sadrži veliku količinu heterokromatina smještenu pericentrično, čija razlika u količini predstavlja varijantu normalnoga humanog kariotipa. Duplikacije izazivaju nestabilnost čitave kromosomske regije pa ako dođe do inverzije i okolnog eukromatina, a ne samo heterokromatinskog dijela, posljedice za reprodukciju mogu biti velike. Inverzija kromosoma 9 češće je pronadrena u bračnih parova s učestalom spontanim pobačajima. Najčešće se radi o familijarnoj kromosomopatiji, a u većini slučajeva nosilac je otac. Ako uzmemu u obzir tip inverzije, veličinu kromosoma i mogućnost crossing-overa, slijedi da se zbog jedne ili nijedne sinapse, u otprilike 50% gameta očekuje nebalansirani genetski sadržaj s duplikacijom i delecijom dijela kromosoma 9, a preostali dio gameta ima šansu za normalan sadržaj genetskog materijala kromosoma 9. Uz to, ako daje nebalansiranu gametu, genetski defekt je velik i gotovo nije spojiv sa životom. Drugim riječima, gamete imaju podjednaku

šansu da budu genetski normalne ili s inverzijom ili pak da budu nebalansirane, što u ovom slučaju uzrokuje spontani pobačaj. Zbog nemogućnosti uporabe zakona velikih brojeva u slučaju malobrojnog potomstva čovjeka, nemoguće je odrediti koliko bi zigota imalo normalan genetski sadržaj, a koliko ne.

KROMOSOMSKE ABERACIJE U ŽENSKIH OSOBA S POREMEĆENOM PLODNOŠĆU

Učestalost kromosomskih aberacija u ženskih osoba s poremećajima fertiliteta je 21,5%,¹¹ 26,4%¹³ ili 28,3%.² U analiziranih osoba s amenorejom čak 63%.¹⁴ Takva učestalost pokazuje jasnu statistički značajnu razliku od 0,4% u općoj populaciji žena.³ Amenoreja i hipogonadizam uputne su dijagnoze s vrlo velikim rizikom za aberaciju u koju je uključen X-kromosom, dok oligomenoreja, kao uputna dijagnoza, nema poseban rizik.² Sa stajališta citogenetičara, važna je uputna dijagnoza i nizak rast,¹³ kao jedan od simptoma Turnerova sindroma u mlađih osoba. U takve dijagnoze, aberacija je pronađena u 26,4% analiziranih pacijentica.² Najčešće aberacije su 45,X i 47,XXX, te ove aberacije u mozaiku.

CITOGENETIČKI I GENETSKI ČIMBENICI SMANJENJA MUŠKE PLODNOSTI

Glavnina spoznaja o muškoj neplodnosti temelji se na proučavanju spermatogeneze miša i transgenih životinja, npr. *Dazl1 knockout* (*Dazl* γ/γ) mišu i transgenom mišu s DAZ humanim genom. Vrlo važne spoznaje dobivene su u proučavanju regulacije apoptoze u spermatogenezi i vezi između *Bcl-2* gena i plodnosti.¹⁵ Uzrokom muške neplodnosti mogu biti i genetski poremećaji gonadotropinske aktivnosti, a neosporno je dokazana i genetska povezanost cistične fibroze (CF), kongenitalne bilateralne odsutnosti *vas deferens* (CBAVD) i mikrodelekcija Y-kromosoma AZFa, AZFb i AZFc-regije.^{16,17} Najsloženiji humani genski sustav nalazi se na Y-kromosomu. Od 59 milijuna parova baza glavnina su uzastopna ponavljanja, duplikacije, amplikoni orijentirani u palindrome s izokrenutim i dupliciranim sekvencijama. Sva genetska i evolucijska događanja, mogu se vidjeti na ovom kromosomu. Uz to, polovica gena izraženih u ranim stadijima spermatogeneze miša i gen-receptora za androgene, nalaze se na X-kromosomu, pa se čini da je izučavanje fertiliteta nerješiva zavrzlama.¹⁸

Zbog mehanizma apoptoze, u spermatogenezi će glavnina manje vrijednih gameta biti isključena iz daljnog razvoja, ali to još uvijek ne znači da spermiji neće imati aberantan broj kromosoma. Zna se da glavnina aberacija viška ili manjka spolnih kromosoma potječe

od oca, tj. da je nastala nerazdvajanjem ili nepravilnim razdvajanjem X- i Y-kromosoma u spermatogenezi.

U izdvojenim grupama muškaraca s poremećajima plodnosti, objavljeno je 12,6–17,7%^{3,19} onih s *major*-kromosomskom aberacijom. U istraživanja su uključeni pacijenti s uputnim kliničkim dijagnozama neobjašnjene neplodnosti, ginekomastije i kriptorhizma, ali ako se izdvoje samo oni s azoospermijom, oligozoospermijom (broj spermija manji od 10 mil/mL ejakulata) i oligoasthenozoospermijom, udio aberacija penje se na 26,9%.²⁰ U istraživanju 78 muškaraca s tim uputnim dijagnozama, učestalost je Robertsonovih translokacija 2,5%, inverzija 2,5%, drugih strukturalnih aberacija 6,5%, 10,2% numeričkih aberacija spolnih kromosoma i 3,8% mozaičizma spolnih kromosoma.²⁰ Najčešća je aberacija Klinefelterov sindrom (47,XXY). Sve te aberacije remete spermatogenezu i zbog apoptoze rezultiraju smanjenim brojem spermija u ejakulatu. Citogenetska analiza, uz analizu mikrodelekcija Y-kromosoma, svakako je opravdana za pacijente uključene u metode potpomognute reprodukcije. Izbor liječenja uključuje preimplantacijsku genetičku dijagnostiku ili donaciju sjemena, ovisno o tipu kromosomske promjene.

LITERATURA

- Brugh VM 3rd, Maduro MR, Lamb DJ. Genetic disorders and infertility. *Urol Clin North Am* 2003; 30:143-152-
- A. Radojčić Badovinac, A Buretić-Tomljanović, N. Starčević, M. Kapović, I. Vlastelić, Lj. Randić: Chromosome studies in patients with defective reproductive success. *AJRI* 2000; 44:279-283.
- Nielsen J, Wohlert M. Chromosome abnormalities among 34910 newborn children: results from 13-year incidence study in Arhus, Denmark. *Hum. Genet.* 1991; 87: 81-83.
- Causio F, Fischetto R, Sarcina E, Geusa S, Tartagni M. Chromosome analysis of spontaneous abortions after in vitro fertilization (IVF) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002. 105: 44-48.
- Moorhead PS, Nowell PC, Mellman WJ, Battips DM, Huggerford DA. Chromosome preparation of leukocytes cultured from human peripheral blood. *Exper Res* 1960;20:613-616.
- Buretić-Tomljanović A, Radojčić Badovinac A, Vlastelić I, Randić Lj. Quantitative analysis of constitutive heterochromatin in couples with fetal wastage. *Am J Reprod Immunol* 1997; 38:201-204.
- Makino T, Tabuchi T, Nakada K, Iwasaki K, Tamura S, Iizuka R. Chromosomal analysis in Japanese couples with repeated spontaneous abortions. *Int J Fertil* 1990; 35:266-270.
- Castle D, Bernstein R. Cytogenetic analysis of 688 couples experiencing multiple spontaneous abortions. *Am J Med Genet* 1988; 29:549-556.
- Maione S, Lamberti L, Alovisi C, Armellino F. Retrospective study of couples with a history of recurrent spontaneous abortion. *Acta Eur Fertil* 1995; 26:95-100.

10. Coulam CB. Epidemiology of recurrent spontaneous abortion. Am J Reprod Immunol 1991; 26:23-27.
11. Duzcan F, Atmaca M, Cetin GO, Bagci H. Cytogenetic studies in patients with reproductive failure. Acta Obstet Gynecol Scand. 2003;82: 53-56.
12. Mau UA, Backert IT, Kaiser P, Kiesel L. Chromosomal findings in 150 couples referred for genetic counselling prior to intracytoplasmic sperm injection. Hum Reprod 1997; 12:930-937.
13. Temtamy SA, Ghali I, Salam MA, Hussein FH, Ezz EH, Salah N. Karyotype/phenotype correlation in females with short stature. Clin Genet 1992; 41:147-151.
14. Roy AK, Banerjee D. Cytogenetic study of primary amenorrhoea. J Indian Med Assoc 1995; 93:291-292.
15. T. Huynh, R. Mollard, A. Trounson. Selected genetic factors associated with male infertility. Human Reproduction Update 2002; 8:183-198.
16. B. Peterlin, T. Kunej, J. Sinkovec, N. Gligorjevska, B. Zorn. Screening for Y chromosome microdeletions in 226 Slovenian subfertile men. Human reproduction 2002; 17: 17-24.
17. M. Simoni, E. Bakker, M.C.M. Eurlings, J. Matthijs, E. Moro, C.R. Muller, P.H. Vogt. Laboratory guidelines for the molecular diagnosis of Y chromosomal microdeletions. International Journal of Andrology 1999; 22: 292-299.
18. Lahn B.T.,Page D.C. A human sex-chromosomal gene family expressed in male germ cell and encoding variably charged proteins. Hum Mol Genet 2000; 9:311-319.
19. Nakamura Y, Kitamura M, Nishimura KI, Koga M, Kondoh N, Takeyama M, Mats K, Okuyama A. Chromosomal variants among 1790 infertile men. Int J Urol.2001; 8:49-52.
20. Radojčić Badovinac A, Buretić-Tomljanović A, Kapović M, Vlastelić I, Randić LJ. Kromosomske aberacije u muških partnera uključenih u IVF-ICSI program. Gynaecol Perinatol 2004.Suppl. 123:188