

## Hypofertilität / Infertilität beim Mann

Dr. Pierre Hutter, CONSILIA Sion



Bei Paaren, bei denen eine Infertilität oder mindestens zwei Fehlgeburten vorliegen, ermöglicht die Analyse der Karyotypen nur in etwa 5 % der Fälle den Nachweis einer Chromosomenanomalie bei einem der Elternteile. Mit Hilfe dieser klassischen Methode der Zytogenetik können jedoch verschiedene konstitutionelle Chromosomenanomalien erkannt werden wie etwa Unregelmässigkeiten bei der Anzahl von Geschlechtschromosomen oder dem Austausch von Genomsegmenten (ausgewogene Translokationen) zwischen Chromosomen. Im übrigen weist fast jeder fünfzigste Mann in der Gesamtbevölkerung eine erniedrigte Fertilität auf, die einer fehlerhaften Spermaproduktion entspricht. Da diese Anomalien neu auftretende Chromosomenneuordnungen verursachen können, ist die Feststellung des Karyotyps von Kindern solcher Väter in vielen Fällen gerechtfertigt. Ein erster wichtiger Fortschritt bei der Lösung dieser konstitutionellen Anomalien wurde mit Hilfe einer Mischanalyse Zytogenetik/Molekulargenetik realisiert, welche als in situ Hybridisierung (FISH) des Spermias bezeichnet wird. Sie ermöglicht die schnellere und vor allem präzisere Charakterisierung und Erkennung verschiedener Chromosomenneuordnungen sowie der Aneuploidien von sexuellen Chromosomen. Erst kürzlich haben zielgerichtete Molekularanalysen dieses Arsenal des Gentechnikers ergänzt, so dass nun insbesondere die Erkennung 'beschädigter' Gene möglich ist, die für zahlreiche Fälle der Hypofertilität und Infertilität beim Mann verantwortlich sind. Diese Molekularanalysen werden heute weitgehend anerkannt und zwei Kategorien zugeordnet: Analyse des CFTR-Gens und Nachweis von Mikrodeletionen des langen Arms des Y-Chromosoms.

### DAS CFTR-GEN DER MUKOVISZIDOSE

Während Frauen mit Mukoviszidose eine nur geringfügig reduzierte Fertilität aufweisen, sind über 95 % der an dieser Krankheit leidenden Männer wegen des Fehlens von funktionstüchtigen Samenleitern infertil. Diese Erkrankung stellt keine Anomalie in der Entwicklung der Samenleiter dar, sondern ihre Degeneration, die zu Obstruktionen führt, welche denen ähneln, die in Bauchspeichel- oder Speicheldrüsen von Mukoviszidose-Patienten anzutreffen sind. Allgemeiner gesagt sind Männer mit einer Aplasie der Samenleiter, einer schweren Oligoasthenoteratospermie oder einer Azoospermie mit hoher Wahrscheinlichkeit Träger von Mutationen des CFTR-Gens, auch wenn sie nicht an Mukoviszidose leiden. Der erhöhte Anteil von Trägern solcher Mutationen bei infertilen Männern steigert das Mukoviszidose-Risiko für ihre Nachkommen erheblich, was häufig im Rahmen von medizinisch unterstützten Fortpflanzungen (MUF) beobachtet werden kann. Eine europäische Studie [1] hat gezeigt, dass 85 % der Männer mit einer ein- oder zweiseitigen Aplasie der Samenleiter Träger von ein oder zwei Mutationen des CFTR-Gens waren. Diese Feststellung impliziert, dass bei einem MUF-Programm wegen der Aplasie der Samenleiter rund eines von 27 Paaren ein sehr hohes Risiko aufweist, ein Kind mit Mukoviszidose zu bekommen (wenn man davon ausgeht, dass jede 23. Person in der Gesamtbevölkerung europäischen Ursprungs Träger einer CFTR-Mutation ist).

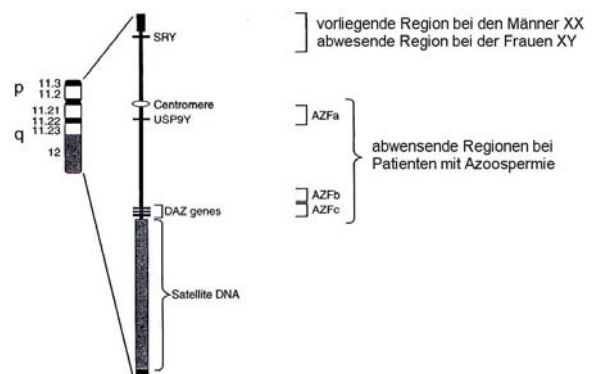
Die meisten Zentren schlagen daher bei Infertilität des Mannes systematisch den Nachweis von CFTR-Mutationen vor, bevor sie die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) in Erwägung ziehen. Bei den erkrankten Männern ist eine Untergruppe der Mutationen zu finden, die ebenfalls an der Mukoviszidose beteiligt sind sowie weitere besondere Mutationen des Intron 8 des Gens, die nicht mit dieser Krankheit zusammenhängen.

### Methode

Unser Labor sucht nach 34 Mutationen des CFTR-Gens, insbesondere auch den Polymorphismen 5T/7T/9T des Intron 8. Beispielsweise sind die folgenden Kombinationen formell an der Hypofertilität beim Mann beteiligt: der Polymorphismus 7T auf der gleichen Allele wie die Mutation R117H, oder die Polymorphismen 5T, 7T oder 9T auf der komplementären Allele einer Allele, welche eine häufige Mutation der Mukoviszidose trägt wie etwa die Mutationen F508del oder G551D.

### MIKRODELETIONEN DES LANGEN ARMS DES Y-CHROMOSOMS

Das Y-Chromosom ist das „genetisch“ inaktivste Chromosom unseres Genoms, weshalb mehrere submikroskopische Deletionen dieses Chromosoms, welche spezifische Regionen seines langen Arms (Yq) löschen, recht gut vertragen werden. Einige dieser Mikrodeletionen führen jedoch zu Erkrankungen wie der nicht obstruktiven Oligospermie/Azoospermie (siehe Abbildung), der Gonadendysgenese oder dem Swyer-Syndrom. Fast 15 % der Fälle von nicht obstruktiver Azoospermie (Fehlen von Spermatozoiden) und schwerer Oligospermie (< 5 Millionen Spermatozoide/mL) hängen mit Mikrodeletionen in drei ganz bestimmten Regionen des euchromatischen Teils des Yq-Arms zusammen, welche an der Spermatogenese beteiligte Faktoren enthalten (Regionen AZFa,b,c). Insbesondere codieren die DAZ-Gene der Region AZFc für Proteine, welche sich an die RNA anbinden und nur in den prämeiotischen Keimzellen der Hoden ausgedrückt sind. Die Identifikation von Mikrodeletionen des Y-Chromosoms auf ein erhöhtes Aneuploidierisiko für die Nachkommen hin, was vor der Durchführung einer ICSI zu berücksichtigen ist.



### Methode

Unser Labor weist mit Hilfe von 22 spezifischen Primern das Vorliegen von interstitiellen Mikrodeletionen des Yq-Chromosoms nach.

### INDIKATION FÜR DIE MOLEKULARANALYSE

Schwere Oligospermie oder Azoospermie.

### MATERIAL UND FRIST

5mL EDTA-Blut. Bericht nach ungefähr einer Woche.

### TARIF

Gemäss « Analysenliste » des EDI (CHF 550.—).

### REFERENZEN

- [1] Claustres M. et al. Spectrum of CFTR, mutations in cystic fibrosis and in congenital absence of the vas deferens in France. Human Mutation 16:143-156 (2000)
- [2] Dohle G.R. et al. Genetic risk factors in infertile men with severe oligozoospermia and azoospermia. Human Reproduction 17:13-16 (2002)

### ANSPRECHPARTNER

Dr. Pierre HUTTER, FAMH, Leitender Biologe des Fachbereichs Genetik, steht Ihnen für weitere Informationen oder Fragen gerne zur Verfügung: Tel. 027 603 4850, E-mail: pierre.hutter@consilia-sa.ch

### ANALYSENAUFTRAG UND TRANSPORT

CONSILIA Laboratorien und medizinische Beratung AG  
Tel. 0848 603 603