

# GENETIKA MUŠKE NEPLODNOSTI

---

Šplajt, Tena

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:737262>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-18**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINA

Tena Šplajt

GENETIKA MUŠKE NEPLODNOSTI

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINA

Tena Šplajt

GENETIKA MUŠKE NEPLODNOSTI

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

Mentor rada: izv.prof.dr.sc. Nina Pereza, dr.med.

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na

---

pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof.dr.sc. Saša Ostojić, dr.med. (predsjednik Povjerenstva)

2. prof.dr.sc. Smiljana Ristić, dipl.ing.

3. doc.dr.sc. Sanja Dević Pavlič, dipl.sanit.ing.

Rad sadrži 33 stranice i 35 literaturnih navoda.

## **Popis skraćenica i akronima**

ADGRG2 – adhezijski G protein – spregnuti receptor G2 (od engl. *Adhesion G protein-coupled receptor G2*)

AR – androgen receptor (od engl. *Androgen receptor*)

ASA – antispermalna protutijela (od engl. *Antisperm antibodies*)

AURKC – aurora kinaza C (od. Engl. *Aurora kinase C*)

BMI – indeks tjelesne mase (od engl. *Body mass index*)

DNA – deoksiribonukleinska kiselina (od engl. *Deoxyribonucleic acid*)

ED – erektilna disfunkcija (od engl. *Erectile dysfunction*)

FSH – folikulostimulirajući hormon (od engl. *Follicle-stimulating hormone*)

GnRH – gonadotropin oslobađajući hormon (od engl. *Gonadotropin releasing hormone*)

HH – hipogonadotropni hipogonadizam (od engl. *Hypogonadotropic hypogonadism*)

HIV – virus humane imunodeficijencije (od engl. *Human immunodeficiency virus*)

IgA – imunoglobulin A (od engl. *Immunoglobulin A*)

IgG – imunoglobulin G (od engl. *Immunoglobulin G*)

IgM – imunoglobulin M (od engl. *Immunoglobulin M*)

KS – Kallmannov sindrom (od engl. *Kallmann syndrome*)

LH – luteinizirajući hormon (od engl. *Luteinizing hormone*)

NOA – neopstruktivna azoospermija (od engl. *Non-obstructive azoospermia*)

NR5A1 – podgrupa nuklearnih receptora 5, član 1 grupe A (od engl. *Nuclear Receptor Subfamily 5 Group A Member 1*)

PAR – pseudoautosomalne regije (od engl. *Pseudoautosomal region*)

SF-1 – steroidogeni faktor 1 (od engl. *Steroidogenic factor 1*)

SRY – spolno određujući gen na Y kromosomu (od engl. *Sex-determining region Y gene*)

TdT – terminalna deoksinukleotidilna transferaza (od engl. *Terminal deoxynucleotidyl transferase*)

TUNEL – metoda za otkrivanje apoptotičke fragmentacije DNA (od engl. *Terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT) dUTP Nick-End Labeling assay*)

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	8
2. SVRHA RADA.....	9
3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU .....	9
3.1. NEPLODNOST.....	9
3.2. ZAJEDNIČKI UZROCI.....	10
3.2.1. Prirodna neplodnost.....	10
3.2.2. Odgođeni pubertet .....	10
3.2.3. Imunološki posredovana neplodnost.....	11
3.2.4. Spolno prenosive infekcije .....	12
3.2.5. Ostali uzroci .....	12
3.3. ŽENSKA NEPLODNOST .....	14
3.4. MUŠKA NEPLODNOST .....	15
3.4.1. UZROCI .....	16
3.5. GENETIKA .....	17
3.5.1. Mikrodelecije na Y kromosomu .....	18
3.5.2. Kromosomske aberacije .....	18
3.5.3. Genske mutacije .....	21
4. RASPRAVA.....	25
5. ZAKLJUČAK.....	25

6. SAŽETAK .....	26
7. SUMMARY .....	27
8. LITERATURA .....	28
9. ŽIVOTOPIS .....	33



## 1. UVOD

Neplodnost se definira kao nemogućnost začetka trudnoće nakon jedne godine nezaštićenih spolnih odnosa te pogađa i žensku i mušku populaciju. Postoje različiti uzroci, kao što su hormonska neravnoteža, problemi reproduktivnih organa, genetički poremećaji i stil života, koji uključuje pušenje, konzumaciju alkoholnih pića i debljinu. Neplodnost pogađa 8 %–12 % parova diljem svijeta, a različiti čimbenici u muškaraca prisutni su u gotovo 50 % parova kao primarni ili vodeći uzrok (1). Muška neplodnost prvenstveno se dijagnosticira na temelju procjene parametara sjemena. Neopstruktivna azoospermija (NOA) je najteži oblik muške neplodnosti, koji je karakteriziran potpunim nedostatkom spermija u ejakulatu (2). Drugi fenotipovi muške neplodnosti uključuju astenozoospermiju (smanjena pokretljivost spermija), oligozoospermiju (smanjeni broj spermija) i teratozoospermiju (smanjeni postotak spermija promijenjene morfologije). Često u neplodnih muškaraca mogu biti prisutne abnormalnosti višestrukih parametara sjemena, kao što je astenoteratozoospermija, koja rezultira niskom vitalnošću spermija ili čak malformacijama.

Spermatogeneza je složen proces koji se odvija kroz uzastopne mitotičke, mejotičke i postmejotičke faze, koje uključuju nekoliko signalnih putova. Spermatogeneza zahtijeva orkestriranu ekspresiju mnoštva gena i uključuje transkripciju preko 4000 gena u različitim podtipovima zametnih stanica. Zbog složenosti spermatogeneze, muška neplodnost je također vrlo kompleksna s izrazito heterogenim kliničkim obilježjima među neplodnim muškarcima. Trenutno se procjenjuje da su poznati genetički čimbenici, kao što su kromosomske aberacije, aneuploidije, mikrolelecije Y kromosoma i mutacije jednog gena odgovorni za najmanje 15 % – 30 % muške neplodnosti (2). Međutim, etiologija ostaje nejasna kod većine neplodnih muškaraca (~40 %), a identifikacija novih genetičkih čimbenika

povezanih s idiopatskom muškom neplodnošću predstavlja veliki istraživački problem (3).

## **2. SVRHA RADA**

Svrha ovog diplomskog rada jest prikazati neplodnost kao sve veći javnozdravstveni problem te njezine uzroke s naglaskom na genetičke čimbenike.

## **3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU**

### **3.1. NEPLODNOST**

Neplodnost je definirana nemogućnošću postizanja trudnoće nakon 12 ili više mjeseci redovitih nezaštićenih spolnih odnosa . Pogađa milijune ljudi i ima utjecaja na njihove obitelji i zajednice. Procjene pokazuju da je otprilike jedna od svakih šest osoba reproduktivne dobi u cijelom svijetu neplodna.

Neplodnost može biti primarna i sekundarna. Primarna neplodnost odnosi se na osobe koje nikada nisu ostvarile trudnoću, a sekundarna neplodnost je kada je postignuta barem jedna prethodna trudnoća.

U muškaraca, neplodnost je najčešće uzrokovana problemima u izbacivanju sjemena (4), nedostatkom ili niskom razinom spermija ili abnormalnim oblikom (morfologijom) i kretanjem (pokretljivošću) spermija.

U žena, neplodnost može biti uzrokovana nizom abnormalnosti jajnika, maternice, jajovoda i endokrinog sustava.

Muška neplodnost odgovorna je za 20-30 % slučajeva, dok je 20-35 % zbog ženske neplodnosti. 25-40 % posljedica je zajedničkih čimbenika. U 10-20 % slučajeva ne može se pronaći uzrok te se takva neplodnost naziva idiopatska (5). Briga o plodnosti obuhvaća prevenciju, dijagnostiku i liječenje neplodnosti. Jednak i ravnopravan pristup skrbi za neplodnost ostaje izazov u većini zemalja, posebno u zemljama s niskim i srednjim dohotkom.

## **3.2. ZAJEDNIČKI UZROCI**

### **3.2.1. Prirodna neplodnost**

Prije puberteta ljudi su prirodno neplodni s obzirom na to da se gonade još nisu razvile, a time niti gamete potrebne za reprodukciju: testisi dječaka nisu razvili spermije potrebne za oplodnju žene; kod djevojčica nije započeo proces ovulacije koji aktivira plodnost njihovih jajnih stanica (ovulacija se potvrđuje prvim menstrualnim ciklusom, poznatim kao menarha, što signalizira biološku mogućnost trudnoće). Neplodnost u djece obično se naziva prepubertetom. Nedostatak plodnosti kod djece smatra se prirodnim dijelom ljudskog rasta i razvoja djeteta, budući da je hipotalamus u njihovom mozgu još uvijek nerazvijen i ne može otpuštati hormone potrebne za aktiviranje spolnih stanica spolnih žlijezda. Plodnost u djece prije osme ili devete godine života naziva se preuranjeni pubertet.

### **3.2.2. Odgođeni pubertet**

Zakašnjeni pubertet ili pubertet koji nastupi kasnije od prosječnog (između desete i četrnaeste godine), može biti uzrok neplodnosti. U Sjedinjenim Američkim Državama se smatra da djevojke imaju odgođen pubertet ako nisu dobile menstruaciju

do šesnaeste godine (uz nedostatak razvoja grudi do trinaeste godine). Smatra se da dječaci imaju odgođen pubertet ako im se testisi ne povećaju do četrnaeste godine (6). Odgođeni pubertet pogađa oko 2 % adolescenata (7). Najčešće, pubertet može biti odgođen nekoliko godina i dalje se odvija normalno te se smatra konstitucionalnim kašnjenjem rasta i puberteta, uobičajenom varijacijom zdravog tjelesnog razvoja (6). Odgoda puberteta također se može dogoditi zbog različitih uzroka kao što su pothranjenost, razne sistemske bolesti ili defekti reproduktivnog sustava (hipogonadizam) ili tjelesna reakcija na spolne hormone (6).

### 3.2.3. Imunološki posredovana neplodnost

Smatra se da su antispermalna protutijela (ASA) uzrok neplodnosti u 10-30 % parova (8). Proizvodnja ASA u oba je spola usmjerena protiv površinskih antigena na spermijima, što može sprječavati pokretljivost spermija i transport kroz ženski spolni sustav, suprimirajući kapacitet i akrosomsku reakciju. Također može utjecati na proces oplodnje, proces implantacije i poremećen razvitak embrija. Antitijela su klasificirana u nekoliko različitih skupine: IgA, IgG i IgM antitijela. Razlikuju se po mjestu na koji se vežu na spermij (glava, srednji dio, rep). Čimbenici koji pridonose nastajanju ASA kod žena jesu promjene u imunoregulacijskim mehanizmima, infekcija te povreda integriteta sluznice. Kod muškaraca, čimbenici rizika, koji pogoduju nastanku ASA, uključuju prekid krvno-testisne barijere, traumu i operaciju, infekcije, orhitis i varikokelu, prostatitis i rak testisa, neuspjeh imunosupresije te nezaštićeni analni ili oralni seks s osobama istog spola (8).

### 3.2.4. Spolno prenosive infekcije

Infekcije spolno prenosivim uzročnicima, kao što *Chlamydia trachomatis* i *Neisseria gonorrhoeae*, ostavljaju negativan učinak na plodnost. Dokazana je povezanost infekcije *Mycoplasma genitalium* s oboljenjem spolnog sustava u žena, kao i s povećanim rizikom od neplodnosti (9).

### 3.2.5. Ostali uzroci

Neplodnost u oba spola mogu uzrokovati i:

#### 3.2.5.1. Oštećenje DNA

Oštećenje DNA smanjuje plodnost kod žena, a može biti uzrokovano pušenjem (10), ksenobiotičkim DNA štetnim sredstvima kao što su zračenje ili kemoterapija (11) ili nakupljanjem oksidativnog oštećenja DNA 8-hidroksi-deoksigvanozinom (12). Oštećenje DNA također može biti uzrokovano reaktivnim vrstama kisika, groznicom ili visokom temperaturom testisa (13). Oštećena DNA povezana s neplodnošću ima povećanu osjetljivost na denaturaciju, koja je inducirana toplinom ili kiselinom (14) i prisutnošću dvolančanih lomova koji se mogu otkriti TUNEL testom (15). TUNEL je metoda za otkrivanje fragmentacije apoptotičke DNA, široko korištena za identifikaciju i kvantificiranje apoptotičkih stanica ili za otkrivanje prekomjernog loma DNA u pojedinačnim stanicama (16).

#### 3.2.5.2. Opći čimbenici

Bolesti poput dijabetes melitusa (17), poremećaja štitnjače (18), nedijagnosticirane i neliječene celijakija te nadbubrežna bolest (19) također mogu utjecati na plodnost. Hipotalamičko-hipofizni čimbenici, hiperprolaktinemija, hipopituitarizam i prisutnost

antitijela protiv štitnjače povezani su s povećanim rizikom od neobjašnjive neplodnosti (20).

#### 3.2.5.3. Okolišni čimbenici

Toksini kao što su ljepila, hlapljiva organska otapala ili silikoni, fizikalna sredstva, kemijske prašine i pesticidi (21). Pušači duhana imaju 60 % veću vjerojatnost da će biti neplodni od nepušača.

#### 3.2.5.4. Prehrambene navike

Pretilost može značajno utjecati na mušku i žensku plodnost. Povećanje BMI kod muškaraca za tri jedinice može biti povezano s neplodnošću. Više studija pokazalo je povezanost povećanja BMI-a sa smanjenjem koncentracije sperme. Također utječe i na smanjenje njene pokretljivosti te povećanog oštećenja spermalne DNA. Između erektilne disfunkcije (ED) i pretilosti također postoji veza, gdje ED može biti posljedica nastanka estradiola iz androgena. Za ovu pretvorbu odgovoran je enzim aromataza, a on se nalazi ponajviše u masnom tkivu. Povećanjem količine masnog tkiva, dostupno je sve više aromataze za pretvorbu androgena pa se i koncentracija estradiola u serumu posljedično tome povećava. Drugi hormoni, uključujući inhibin B i leptin, također mogu biti pod utjecajem pretilosti. Razina inhibina B smanjuje s povećanjem težine, a to rezultira smanjenjem Sertolijevih stanicama i proizvodnje sperme. Leptin je hormon s brojnim ulogama. Kontrolira apetit, upalu i smanjeno lučenje inzulina, prema mnogim istraživanjima. Pretile žene, u usporedbi s ženama uredne tjelesne mase, sklonije su ponavljajućim ranim pobačajima.

Kako pretilost nije jedini način na koji tjelesna masa pogoduje neplodnosti, kod muškaraca koji su pothranjeni postoji tendencija nižoj koncentraciji sperme od onih koji su normalnog BMI. Pothranjenost i iznimno niske količine tjelesne masti kod žena se povezuju s disfunkcijom jajnika i neplodnošću. Ujedno, imaju i veći rizik za prijevremeni porod. Poremećaji prehrane, kao što je anoreksija nervosa, povezani su s izrazito niskim BMI. Iako nisu uobičajeni, poremećaji prehrane mogu nepovoljno utjecati na menstruaciju, i plodnost žene, kao i na dobrobit majke i fetusa.

### **3.3. ŽENSKA NEPLODNOST**

Neki uzroci neplodnosti prisutni su samo kod žena. Jedni od njih su problemi s oplodnjom, koji nastaju uglavnom zbog problema u strukturi jajovoda ili maternice te zbog poteškoća s otpuštanjem jajnih stanica. Neplodnost može biti uzrokovana opstrukcijom jajovoda kao posljedicom malformacije, ožiljnoga tkiva ili infekcije klamidijom. S druge strane, kod endometrioze tkiva endometrija raste u jajovodima ili oko jajnika i na taj način uzrokuje neplodnost. Češća je kod žena u srednjim dvadesetima i kod starijih, osobito ako je došlo do odgođenog poroda (22). Drugi najvažniji uzrok neplodnosti kod žena jesu poremećaji ovulacije i čine oko 25 %. Kod oligoovulacije ili anovulacije mjesečno se ne otpušta jajna stanica pa je rezultat toga neplodnost. Zbog nedostatka jajne stanice ne postoji mogućnost oplodnje i trudnoće. Prema svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, ovulacijski poremećaji svrstani su u četiri razreda:

- Hipogonadotropna hipogonadalna anovulacija: hipotalamička amenoreja
- Normogonadotropna normoestrogena anovulacija, odnosno sindrom policističnih jajnika (PCOS)

- Hipergonadotropna hipoestrogena anovulacija, odnosno prerano zatajenje jajnika
- Hiperprolaktinemijska anovulacija, odnosno adenom hipofize (23)

Sindrom policističnih jajnika (PCOS) je poremećaj kod kojeg postoji povećana koncentracija muških spolnih hormona i samo djelomični razvitak jajnih stanica. Ostali čimbenici koji mogu utjecati na začeoće uključuju promjene u tjelesnoj težini i stariju dob, jer plodnost žene nakon tridesete godine značajno opada (24). Ponekad uzrok može biti kombinacija nekoliko čimbenika, a ponekad se jasan uzrok ne utvrdi.

Uzroci neplodnosti kod žena jesu:

- problemem s ovulacijom (PCOS je glavni razlog zbog kojega žene obraćaju liječniku zbog neplodnosti, a uzrokuje anovulacijsku neplodnost) (25),
- začepjenje jajovoda,
- upalnu bolest zdjelice uzrokovanu infekcijom poput tuberkuloze,
- faktore vezani uz dob,
- probleme s maternicom,
- prethodno podvezivanje jajovoda,
- endometriozu,
- poodmaklu dob majke,
- imunološku neplodnost.

### **3.4. MUŠKA NEPLODNOST**

Postoji više uzroka muške neplodnosti. To uključuje endokrine poremećaje (obično zbog hipogonadizma) u procijenjenih 2 % do 5 % te poremećaje transporta sperme



(kao posljedicu vazektomije) u 5 %. Primarne anomalije testisa mogu uključivati abnormalne parametre sperme, bez uzroka u 65 % do 80 %, a uzrok može biti i idiopatski u 10 % do 20%, kod kojeg neplodni muškarac ima uredne parametre i sperme i sjemena (26).

Loša kvaliteta sjemena vodeći je uzrok muške neplodnosti. Kod muškaraca koji imaju normalno razvijene spolne organe, a nizak broj spermija, neplodnost može biti uzrokovana endokrinim problemima, lijekovima, zračenjem ili infekcijom. Malformacije testisa, hormonska neravnoteža ili blokada kanalnog sustava također mogu biti uzroci. Mnogi se od njih mogu liječiti kirurškim zahvatom ili hormonskom supstitucijom. Neplodnost povezana s održivim, ali nepokretnim spermijima može biti posljedica primarne cilijarne diskinezije. ASA uzrokuju imunološku neplodnost (6, 8). Cistična fibroza, uz ostale tegobe, može uzrokovati i neplodnosti kod muškaraca..

#### 3.4.1. UZROCI

Čimbenici koji mogu otežati oplodnju jajne stanice uključuju broj spermija manji od 15 milijuna, slabu pokretljivost spermija ili spermije koji imaju neobičan oblik i teže oplođuju jajnu stanicu. Oko 2 % muškaraca može imati navedene vrste problema, a mogu biti posljedica infekcije testisa, raka ili operacije. Nespušteni testis, varikokela, i proširena vena u skrotumu mogu biti uzrok pregrijanog testisa, kao i boravak u sauni ili vruće kupke te nošenje uske odjeće i rad u okruženju visoke temperature. Poremećaji ejakulacije postoje ako su ejakulacijski kanali začepljeni. Tada sjeme može biti ejakulirano u mjehur. Kod hormonske neravnoteže, kao što je na primjer hipogonadizam, može postojati nedostatak testosterona. Ostali uzroci koji mogu dovesti do neplodnosti jesu:

- Zaušnjaci: u slučaju infekcije koja se dogodi nakon puberteta, upala testisa značajno utječe na proizvodnju sperme.
- Hipospadija: kod ove prirođene anomalije uretralni otvor je ispod penisa umjesto na njegovom vrhu. Kirurški zahvat je najčešće potreban tijekom dojenačke dobi.
- Terapija zračenjem ili kemoterapija: ovi tretmani mogu umanjiti proizvodnju sperme. U slučaju terapije zračenjem, težina ovisi o udaljenosti mjesta zračenja i testisa.
- Ostale bolesti: anemija, dijabetes, bolesti štitnjače te Cushingov sindrom.
- Lijekovi: sulfasalazin i anabolički steroidi.

### **3.5. GENETIKA**

Oko 10-15 % ljudskih parova je neplodno, ne mogu zatrudnjeti. U otprilike polovici ovih slučajeva temeljni uzrok je povezan s muškarcem. Genetički čimbenici, uključujući kromosomske aberacije i mutacije jednog gena (monogenske bolesti), također doprinose muškoj neplodnosti. U pacijenata s neopstruktivnom azoospermijom ili oligozoospermijom češće su mikrolelecije na dugom kraku Y kromosoma i/ili kromosomske aberacije, svaka s odgovarajućom učestalošću od 9,7 % odnosno 13 %. Također, jedan od češćih uzroka muške neplodnosti uključuju mutacije CFTR gena (27).

Procjenjuje se da je veliki postotak muške neplodnosti uzrokovan mutacijama gena uključenih u primarnu ili sekundarnu spermatogenezu te kvalitetu i funkciju sperme. Mutacije jednog gena u središtu su većine istraživanja koja se provode u ovom području (28). Genetički čimbenici doprinose promjenama u četiri glavne etiološke kategorije muške neplodnosti:

- Promjene u broju spermija
- Duktalna opstrukcija ili disfunkcija
- Poremećaji hipotalamo-hipofizne osovine
- Promjene u morfologiji spermija

Najčešći genetički uzroci muške neplodnosti su kromosomske aberacije, uključujući mikrolelecije Y kromosoma, translokacije i aneuploidije spolnih kromosoma.

#### 3.5.1. Mikrolelecije na Y kromosomu

Y kromosom sadrži gene bitne za spermatogenezu i pravilan razvoj muških spolnih žlijezda. Mikrolelecije na Y kromosomu vodeći su genetički uzrok neplodnosti uz Klinefelter sindrom, s prevalencijom od 10-15 % u slučajevima neopstruktivne azoospermije i 5-10 % u slučajevima teške oligospermije (8). Postoje tri regije na dugom kraku Y kromosoma (Yq) koje su definirane kao „lokusi spermatogeneze”, a to su AZFa, AZFb i AZFc (9). Potpune delecije u AZFa regiji povezane su s nedostatkom zametnih stanica (29). Delecije u regiji AZFb rezultiraju sprječavanjem spermatogeneze u primarnim spermatocitama (30), a delecije u AZFc regiji imaju varijabilniji fenotip (10). Većina ovih mutacija su *de novo* i vjerojatno su nastale tijekom gametogeneze pacijentovog oca.

#### 3.5.2. Kromosomske aberacije

Kromosomske aberacije među najčešćim su genetičkim uzrocima neplodnosti, ponavljajućih spontanih pobačaja i prirođenih anomalija (11). Učestalost kromosomskih aberacija u neplodnih muškaraca varira od 3 % u slučajevima blage

neplodnosti do 19 % u slučajevima NOA (13). U većini slučajeva, smatra se da strukturne i numeričke kromosomske promjene uzrokuju probleme tijekom mejoze i dovode do neuspjeha spermatogenog razvoja. Drugi mogući mehanizmi uključuju izravne učinke na gene uključene u spermatogenezu (brisanjem ili prekidom genskih sekvenci). Kromosomske aberacije se klasificiraju kao numeričke i strukturne.

#### 3.5.2.1. Numeričke aberacije

Numeričke aberacije su promjene u broju kromosoma te se dijele na aneuploidije i poliploidije. U aneuploidijama je promijenjen broj kromosoma unutar jednog homolognog para te se dalje dijele na monosomije (45 kromosoma) i polisomije (trisomije 47 kromosoma, tetrasomije 48 kromosoma). Poliploidija je numerička kromosomska aberacija karakterizirana povećanjem broja haploidne kromosomske garniture. Svaka promjena broja kromosoma kao posljedicu ima i promjenu fenotipa. Primjerice, aneuploidije kromosoma X u muškaraca dovode do Klinefelter sindroma i predstavljaju najčešću aneuploidiju u neplodnih muških pacijenata, s incidencijom od 0,3 %, što je 3 -5 puta više od one opisane u općoj populaciji (27).

U Klinefelter sindromu uz jedan Y kromosom postoje dva ili više X kromosoma. To dovodi do razvoja muškog fenotipa, ali najčešće i do poremećaja spermatogeneze. Incidencija je 1/800 živorođene muške djece. Povećan broj X kromosoma je u 60 % slučajeva je majčinog podrijetla. Karakteristike dječaka su visok rast s nerazmjerno dugim rukama i nogama. Često se nalaze i mali, ali čvrsti testisi. Otprilike u 30 % dječaka razvija se i ginekomastija. Pubertet nastupa u očekivanom razdoblju, ali dlakavost lica može biti izražena slabije od uobičajenog. Mnogi pokazuju niži verbalni IQ i slabije obrađuju slušne informacije. Otežano čitaju pa tako imaju i sklonost poteškoćama pri učenju. Iako muškarci s 47, XXY mogu imati normalan izgled i

intelekt, razlika u kliničkoj slici je velika. Mnogi slučajevi otkriju se tek kod obrade neplodnosti. Razvoj testisa može stati u više stadija, od nefunkcionalnih hijaliniziranih tubula pa do određenog stvaranja spermija u testisu. Izlučivanje (FSH) mokraćom često može biti povećano, kao što je to slučaj kod hipergonadotropnog hipogonadizma. U 15 % slučajeva radi se o mozaicizmu. Takvi muškarci mogu biti plodni.

Pacijenti s Klinefelter sindromom ili mozaičnim varijacijama mogu imati poremećaje spermatogeneze, s teškom oligozoospermijom ili azoospermijom (27).

#### 3.5.2.2. Strukturne aberacije

Strukturne aberacije kromosoma su poremećaji u građi kromosoma te se dijele na intrakromosomske i interkromosomske. Intrakromosomske aberacije zahvaćaju jedan kromosom te se dalje dijele na delecije, duplikacije i inverzije. Interkromosomske aberacije su izmjene dijelova kromosoma između dva ili više kromosoma i nazivaju se translokacije. Delecije i duplikacije se još nazivaju nebalansirane aberacije jer dovode do promjene količine genetičkog materijala, dok se inverzije i translokacije nazivaju balansirane aberacije jer ne dovode do promjene količine genetičkog materijala.

Strukturne kromosomske aberacije mogu utjecati i na Y kromosom i na autosome. Promjene Y kromosoma uključuju izodicentrične, skraćene ili prstenaste Y kromosome. Ozbiljnost fenotipa ovisi o udjelu stanica s aberantnim Y kromosomom (kariotip je obično mozaičan) i stupnju zahvaćenosti AZF regija. Najčešće strukturne aberacije na autosomima su Robertsonove translokacije, recipročne translokacije i inverzije. Navedene balansirane aberacije kromosoma mijenjaju sparivanje i segregaciju homolognih kromosoma tijekom mejoze (16-19, 21). Kao posljedica toga, mogu se proizvesti gamete koje nose kromosomske aberacije. Paralelno se može

poremetiti i proces muške gametogeneze, što dovodi do smanjenja broja gameta (oligospermija) ili čak do njihovog potpunog odsustva (azoospermija) (19).

Poseban slučaj je De la Chapelleov sindrom, rijetko prirođeno interspolno stanje u kojem osoba s kariotipom 46,XX ima muške fenotipske karakteristike koje mogu varirati među pacijentima. Translokacija gena SRY (koji kodira transkripcijski faktor neophodan za diferencijaciju embrionalne gonade u testise) na X kromosom odgovorna je za 80-90 % slučajeva ovog sindroma. Ovaj fenomen translokacije događa se tijekom mejoze kada se dva spolna kromosoma (X i Y) rekombiniraju između svojih PAR regija. Kako se SRY gen nalazi odmah ispod PAR regije na kratkom kraku Y kromosoma, može postati dio X kromosoma. Kada se kromosom X s genom SRY kombinira s normalnim kromosomom X od majke tijekom oplodnje, rezultat je muškarac koji ima kromosome XX. Slučajevi u kojima translokacija SRY nije uzročni faktor (10 - 20 %) mogu biti uzrokovani aktivacijom gena nizvodno od SRY koji su uključeni u kaskadu testikularne determinacije (27).

### 3.5.3. Genske mutacije

Najčešće mutacije kod osoba s problemima plodnosti su one koje utječu na CFTR gen. Ove su mutacije odgovorne za cističnu fibrozu, a jedna od njezinih manifestacija je odsutnost sjemenovoda u testisima. Između 60 i 90 % neplodnih pacijenata s nedostatkom sjemenovoda nosi ovu mutaciju (27).

Cistična fibroza je bolest koja uzrokuje nakupljanje ljepljive sluzi u plućima i probavnom sustavu. To uzrokuje infekcije pluća i probleme s probavom hrane. Simptomi obično počinju u ranom djetinjstvu. Osobe s ovim stanjem također mogu razviti niz povezanih stanja, uključujući dijabetes, tanke, oslabljene kosti

(osteoporozu), neplodnost kod muškaraca i probleme s jetrom. Muška neplodnost u cistične fibroze uzrokovana je prirođenom odsutnošću vas deferensa, što je posljedica posebne mutacije u kojoj dolazi do insercije pet timina u intronu 9 CFTR gena.

Drugi gen koji je povezan s prirođenom bilateralnom odsutnošću sjemenovoda je ADGRG2 (27). Mutacije u ovom genu koji se nalazi na kromosomu X, uzrokuju različite nedostatke zajednički poznate kao sindrom neosjetljivosti na androgene. Njegov produkt, androgeni receptor, igra glavnu ulogu u napredovanju mejoze i moguće u formiranju okruglih spermata. Mutacije u ovom genu uzrokuju azoospermiju i pogađaju 2 % populacije neplodnih pacijenata (27). Također su identificirane mutacije u drugim genima povezanim s drugim fenotipovima neplodnosti. To uključuje:

- Globozoospermiju: mutacije su identificirane u četiri gena (DPY19L2, ZPBP, PICK1 i SPATA16). Međutim, prevladavajuće (60-80 %) i potvrđene mutacije su one koje utječu na gen DPY19L2.
- Makrozoospermiju: Do danas su AURKC mutacije jedini potvrđeni genetički uzroci makrocefalije spermija.
- Višestruke morfološke abnormalnosti bičeva spermija: ovo je astenoteratozoospermija, koja je posljedica skupa morfoloških abnormalnosti bičeva spermija, uključujući odsutne, smotane, uvijene, savijene, angulirane, nepravilne ili kratke bičeve. Čini se da su mutacije u DNAH1 odgovorne za 25 % slučajeva ovog poremećaja. U preostalim slučajevima mutacija se može pronaći u jednom od ostalih 13 povezanih gena, a to su: ARMC2, CFAP43, CFAP44, CFAP65, CFAP69, CFAP91, CFAP251, DNAH17, FSIP2, QRICH2, SEPTIN12, SPEF2 i TTC29.

- Primarnu cilijarnu diskineziju: rijedak, genetički heterogen, primarno respiratorni poremećaj karakteriziran kroničnom bolešću gornjih i donjih dišnih putova i astenozoospermijom zbog poremećaja pokretljivosti pokretnih cilija i flagela. Otprilike polovica bolesnika s CPD-om ima organ-lateralni defekt. Mutacije u DNAI1 i DNAH5 čine do 30 % svih slučajeva. Međutim, pronađene su mutacije u 26 drugih gena koje bi mogle dovesti do raznih strukturnih defekata cilijarnog tkiva i mogle bi objasniti 70 % preostalih slučajeva.

- Izolirani nedostatak gonadotropina: FSH i LH.

- Kallmanov sindrom i normosomalni hipogonadotropni hipogonadizam: do danas su identificirane mutacije u oko 30 gena kandidata, uključujući GNRHR, FGFR, KAL1, KISS1, TAC3 i PROKR2R.

Kallmannov sindrom (KS) je prirođeni oblik hipogonadotropnog hipogonadizma (HH) koji se manifestira hipo ili anosmijom. Ovo smanjenje funkcije gonada nastaje zbog neuspjeha u diferencijaciji ili migraciji neurona koji nastaju embriološki u olfaktornoj sluznici da bi se nastanili u hipotalamusu služeći kao neuroni hormona koji oslobađa gonadotropin (GnRH). Manjak GnRH hormona rezultira smanjenom razinom spolnih steroida što dovodi do nedostatka spolne zrelosti i odsutnosti sekundarnih spolnih obilježja. Tipična dijagnoza javlja se kada dijete ne započne pubertet. Prvi put opisano 1944., stanje je rijetka pedijatrijska genetička bolest za koju se procjenjuje da pogađa 1 od 48 000 osoba (31). Liječenje uključuje doživotnu nadomjesnu hormonsku terapiju. Međutim, liječenje muške dojenčadi može uključivati rano hormonsko liječenje ili operaciju za ispravljanje nespuštenih testisa (32). Nažalost, kasnije u životu, ti pacijenti imaju povećan rizik od razvoja osteoporoze zbog smanjene proizvodnje spolnih hormona i često im se propisuje suplementacija vitaminom D i bisfosfonatima (33).



Kao i druga HH stanja, Kallmannov sindrom karakteriziraju reproduktivne karakteristike usredotočene na nedostatak spolnog sazrijevanja tijekom godina puberteta. Ovi znakovi mogu uključivati manjak razvoja testisa određen volumenom testisa kod muškaraca i izostanak početka menstruacije (amenoreja) kod žena. Loše definirana sekundarna spolna obilježja mogu uključivati nedostatak stidnih dlaka i nerazvijene mliječne žlijezde. Mikropenis također može biti prisutan u malom dijelu muških slučajeva, dok kriptorhizam ili nespušteni testisi mogu biti prisutni pri rođenju. Ove su osobine povezane s niskim razinama luteinizirajućeg hormona (LH) i folikulostimulirajućeg hormona (FSH), što posljedično rezultira niskim razinama testosterona kod muškaraca te estrogena i progesterona kod žena (32).

Uz reproduktivne nedostatke stanja HH-a, postojat će i druge nereproduktivne karakteristike, koje su često defekti embriološkog podrijetla. KS je definiran dodatnom prezentacijom anosmije ili hiposmije. Približno 60 % pacijenata s nedostatkom GnRH ima oslabljen osjet mirisa i može se identificirati kao da imaju KS, rascjep nepca i usne, hipodonciju i rascjep šake ili stopala također su često prisutni zajedno s jednostranom agenezom bubrega (34). Cerebralna oštećenja također mogu biti prisutna, uključujući centralno oštećenje sluha, zrcalne pokrete ruku (sinkinezija) i ataksiju. Također su uočeni sljepoća za boje i defekti očnog prozora (35). KS se obično liječi farmakološki steroidnom nadomjesnom terapijom, kao što je nadomjestak testosterona ili estrogen-progestina. Plodnost se može povećati farmakološkim opcijama koje se temelje na gonadotropinu. Komplikacije stanja mogu uključivati osteoporozu, srčane bolesti i psihološke ili neurološke poremećaje, a potrebno je razmotriti konzultacije s odgovarajućim stručnjacima ako je indicirano. Takva povezana stanja mogu pokazati potrebu za dodatkom prehrani ili rehabilitacijom temeljenom na fizikalnoj terapiji. Sam KS nije povezan sa smanjenim očekivanim životnim vijekom, ali moguća povezanost

sa srčanim bolestima, osteoporozom i smanjenom plodnošću može zasebno utjecati na zdravlje i dugovječnost pacijenta.

#### **4. RASPRAVA**

Muška neplodnost se ne smatra rijetkom te se procjenjuje da doprinosi oko 50 % svih slučajeva neplodnosti. Iako postoje različiti uzroci muške neplodnosti, uključujući hormonsku neravnotežu, strukturne abnormalnosti i okolišne čimbenike, genetički čimbenici također mogu igrati ulogu. Neka genetička stanja, kao što su Klinefelter sindrom, mikrolelecije Y kromosoma i mutacije gena za cističnu fibrozu, mogu dovesti do muške neplodnosti. Različiti genetički čimbenici utječu na proizvodnju, pokretljivost ili strukturu spermija. Genetičko testiranje i savjetovanje ključni su za dijagnosticiranje muške neplodnosti uzrokovane genetičkim čimbenicima. Ovi testovi mogu pomoći u prepoznavanju specifičnih genetičkih abnormalnosti i pružiti uvid u temeljne uzroke, omogućujući personalizirane mogućnosti liječenja kao što su tehnike potpomognute oplodnje ili druge genetičke intervencije.

#### **5. ZAKLJUČAK**

Genetika muške neplodnosti složeno je područje koje se brzo razvija. Ovaj diplomski rad naglašava različite genetičke čimbenike koji doprinose muškoj neplodnosti, u rasponu od kromosomskih aberacija do specifičnih genskih mutacija. Razumijevanje genetičke osnove muške neplodnosti ima ogroman potencijal za poboljšanje dijagnoze, liječenja i reproduktivnih ishoda za pogođene osobe. Nastavak istraživanja u ovom području otvorit će put personaliziranim pristupima liječenja muške neplodnosti te olakšati razvoj novih terapijskih intervencija.

## 6. SAŽETAK

Muška neplodnost prevladavajući je reproduktivni poremećaj koji pogađa značajan dio parova diljem svijeta. Iako različiti čimbenici doprinose muškoj neplodnosti, nedavna su istraživanja rasvijetlila ključnu ulogu genetike u ovom stanju. Ovaj diplomski rad pruža opsežan pregled genetičkih čimbenika povezanih s muškom neplodnošću, istražujući i kromosomske aberacije i specifične genske mutacije koje utječu na plodnost muškaraca. Razumijevanje genetičke podloge muške neplodnosti ključno je za razvoj učinkovitih dijagnostičkih alata, personaliziranih tretmana i strategija genetičkog savjetovanja.

Kromosomske aberacije igraju značajnu ulogu u muškoj neplodnosti, sa širokim rasponom strukturnih i numeričkih aberacija, kao što su Klinefelter sindrom (47,XXY), mikrolelecije Y kromosoma i balansirane aberacije. Nadalje, nekoliko pojedinačnih genskih mutacija identificirane su kao čimbenici koji pridonose muškoj neplodnosti, uključujući CFTR gen (regulator transmembranske provodljivosti cistične fibroze), koji je povezan s kongenitalnom bilateralnom odsutnošću sjemenovoda, i AR gen (androgeni receptor), povezan sa sindromom neosjetljivosti na androgene. Kallmannov sindrom također je posljedica genetičke promjene u DNA, a manifestira se kao prirođeni oblik hipogonadotropnog hipogonadizma.

Ključne riječi: neplodnost, genetika, kromosomske aberacije, Klinefelterov sindrom, mikrolelecije Y kromosoma, spermatogeneza, cistična fibroza, Kallmannov sindrom

## 7. SUMMARY

Male infertility is a prevalent reproductive disorder that affects a significant proportion of couples worldwide. Although various factors contribute to male infertility, recent research has shed light on the key role genetics play in this condition. This thesis provides a comprehensive summary of the genetic factors associated with male infertility, exploring both chromosomal abnormalities and specific gene mutations that affect male fertility. Understanding the genetic basis of male infertility is critical to the development of effective diagnostic tools, personalized treatments, and genetic counseling strategies.

Chromosomal abnormalities play a significant role in male infertility, with a wide range of structural and numerical anomalies implicated. This section discusses common chromosomal abnormalities, such as Klinefelter syndrome (47,XXY), Y chromosome microdeletions, and reciprocal translocations. It emphasizes their influence on spermatogenesis, hormonal imbalance and overall fertility.

Several individual gene mutations have been identified as contributing factors to male infertility. This section focuses on genes associated with spermatogenesis, including the CFTR gene (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), which is associated with congenital bilateral absence of the vas deferens (CBAVD), and the AR gene (androgen receptor), associated with androgen insensitivity syndrome (AIS). Kallmann's syndrome is also the result of a genetic change in DNA, and manifests itself as a congenital form of hypogonadotropic hypogonadism.

Key words: infertility, genetics, chromosomal abnormalities, Klinefelter syndrome, Y chromosome microdeletions, spermatogenesis, cystic fibrosis, Kallmann syndrome

## 8. LITERATURA

1. Agarwal A, Baskaran S, Parekh N, Cho CL, Henkel R, Vij S, et al. Male infertility. *Lancet*. 2021; 397: 319–33.
2. Neto FT, Bach PV, Najari BB, Li PS, Goldstein M. Genetics of male infertility. *Curr Urol Rep*. 2016; 17: 70.
3. Krausz C, Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility. *Nat Rev Urol*. 2018; 15: 369–84.
4. World Health Organization (WHO). *International Classification of Diseases, 11th Revision (ICD-11)* Geneva: WHO 2018.
5. "ART fact sheet (July 2014)". European Society of Human Reproduction and Embryology.
6. Chowdhury SH, Cozma AI, Chowdhury JH. *Infertility. Essentials for the Canadian Medical Licensing Exam: Review and Prep for MCCQE Part I*. 2nd edition. Wolters Kluwer. Hong Kong. 2017.
7. Klein DA, Emerick JE, Sylvester JE, Vogt KS. "Disorders of Puberty: An Approach to Diagnosis and Management". *American Family Physician*. 2017; 96 (9): 590–599
8. Restrepo B, Cardona-Maya W. "Antisperm antibodies and fertility association". *Actas Urologicas Espanolas*. 2013; 37 (9): 571–578.
9. Ljubin-Sternak S, Meštrović T. "Chlamydia trachomatis and Genital Mycoplasmas: Pathogens with an Impact on Human Reproductive Health". *Journal of Pathogens*. 2014; 183167
10. Zenzes MT (2000). "Smoking and reproduction: gene damage to human gametes and embryos". *Human Reproduction Update*. 6 (2): 122–131

11. Mark-Kappeler CJ, Hoyer PB, Devine PJ (November 2011). "Xenobiotic effects on ovarian preantral follicles". *Biology of Reproduction*. 85 (5): 871–883
12. Seino T, Saito H, Kaneko T, Takahashi T, Kawachiya S, Kurachi H (June 2002). "Eight-hydroxy-2'-deoxyguanosine in granulosa cells is correlated with the quality of oocytes and embryos in an in vitro fertilization-embryo transfer program". *Fertility and Sterility*. 77 (6): 1184–1190
13. Shamsi MB, Imam SN, Dada R (November 2011). "Sperm DNA integrity assays: diagnostic and prognostic challenges and implications in management of infertility". *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 28 (11): 1073–1085
14. Evenson DP, Darzynkiewicz Z, Melamed MR (December 1980). "Relation of mammalian sperm chromatin heterogeneity to fertility". *Science*. 210 (4474): 1131–1133
15. Gorczyca W, Traganos F, Jesionowska H, Darzynkiewicz Z (July 1993). "Presence of DNA strand breaks and increased sensitivity of DNA in situ to denaturation in abnormal human sperm cells: analogy to apoptosis of somatic cells". *Experimental Cell Research*. 207 (1): 202–205
16. Lozano GM, Bejarano I, Espino J, González D, Ortiz A, García JF, Rodríguez AB, Pariente JA (2009). "Relationship between Caspase Activity and Apoptotic Markers in Human Sperm in Response to Hydrogen Peroxide and Progesterone". *Journal of Reproduction and Development*. 55 (6): 615–621
17. Jangir RN, Jain GC (May 2014). "Diabetes mellitus induced impairment of male reproductive functions: a review". *Current Diabetes Reviews*. 10 (3): 147–157
18. Andreeva P (2014). "[Thyroid gland and fertility]". *Akusherstvo I Ginekologija*. 53 (7): 18–23

19. Reichman DE, White PC, New MI, Rosenwaks Z (February 2014). "Fertility in patients with congenital adrenal hyperplasia". *Fertility and Sterility*. 101 (2): 301–309
20. van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, van Wely M, van der Post JA, Goddijn M, Bisschop PH (2011). "Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review" (PDF). *Human Reproduction Update*. 17 (5): 605–619
21. Smith EM, Hammonds-Ehlers M, Clark MK, Kirchner HL, Fuortes L (February 1997). "Occupational exposures and risk of female infertility". *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 39 (2): 138–147
22. Sharma R, Biedenharn KR, Fedor JM, Agarwal A (July 2013). "Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility". *Reproductive Biology and Endocrinology*. 11: 66.
23. "About infertility & fertility problems". Human Fertilisation and Embryology Authority.
24. Lessey BA (June 2000). "Medical management of endometriosis and infertility". *Fertility and Sterility*. 73 (6): 1089–96
25. Walker MH, Tobler KJ (March 2020). "Female Infertility". StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. PMID 32310493.
26. Leslie SW, Siref LE, Khan MAB. Male Infertility| Updated 2020 Oct 30| In: StatPearls [Internet]| Treasure Island (FL): StatPearls| Publishing; 2020 Jan| Available from: Leslie SW, Siref LE, Soon-Sutton TL, Khan MA (2022). "Male Infertility". *Male Infertility - StatPearls - NCBI Bookshelf*. StatPearls

27. Genosalut – Male infertility: genetic causes: dostupno na: <https://www.genosalut.com/en/news/portal-for-physicians/fertility/male-infertility-genetic-causes/>
28. Matzuk, Martin M; Lamb, Dolores J (6 November 2008). "The biology of infertility: research advances and clinical challenges". *Nature Medicine*. 14 (11): 1197–1213
29. Ferraz-de-Souza B, Lin L, Achermann JC (April 2011). "Steroidogenic factor-1 (SF-1, NR5A1) and human disease". *Molecular and Cellular Endocrinology*. 336 (1–2): 198–205
30. Liehr T, Weise A (May 2007). "Frequency of small supernumerary marker chromosomes in prenatal, newborn, developmentally retarded and infertility diagnostics". *International Journal of Molecular Medicine*. 19 (5): 719–731
31. Laitinen EM, Vaaralahti K, Tommiska J, Eklund E, Tervaniemi M, Valanne L, Raivio T. Incidence, phenotypic features and molecular genetics of Kallmann syndrome in Finland. *Orphanet J Rare Dis*. 2011 Jun 17;6:41.
32. Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, de Roux N, Dodé C, Dunkel L, Dwyer AA, Giacobini P, Hardelin JP, Juul A, Maghnie M, Pitteloud N, Prevot V, Raivio T, Tena-Sempere M, Quinton R, Young J. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism--pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2015 Sep; 11(9): 547-64.
33. Iolascon G, Frizzi L, Bianco M, Gimigliano F, Palumbo V, Sinisi AM, Sinisi AA. Bone involvement in males with Kallmann disease. *Aging Clin Exp Res*. 2015 Oct;27 Suppl 1: S31-6.
34. Balasubramanian R, Crowley WF. Isolated Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Deficiency. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH,



Gripp KW, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. University of Washington, Seattle; Seattle (WA): May 23, 2007.

35. Lima Amato LG, Latronico AC, Gontijo Silveira LF. Molecular and Genetic Aspects of Congenital Isolated Hypogonadotropic Hypogonadism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017 Jun; 46(2): 283-303.

## 9. ŽIVOTOPIS

Tena Šplajt rođena je 30. studenog 1996. godine u Vinkovcima, a odrasla je u Puli. Osnovnu i srednju školu pohađala je i završila također u Puli. Po završetku opće gimnazije i položene državne mature 2017. godine upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, a završava ga 2023. godine.