

# POREMEĆAJI PLODNOSTI UZROKOVANI KROMOSOMSKIM ABERACIJAMA

---

**Radojčić Badovinac, Anđelka**

*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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:075568>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-06**



*Repository / Repozitorij:*

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



## POREMEĆAJI PLODNOSTI UZROKOVANI KROMOSOMSKIM ABERACIJAMA

### DEFECTIVE REPRODUCTIVE SUCCESS CAUSED BY CHROMOSOME ABERRATIONS

*Anđelka 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 spontanijeh 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*-kromosomske aberacije češće nađu 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

#### 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,

#### 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

prema nekim autorima, predstavljaju glavninu uzroka neplodnosti. Otkriveno je da više od 150 gena miša utječe na plodnost,<sup>1</sup> 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 mozaicizma 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: Anđelka 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 kromosoma<sup>2</sup>, za razliku od opće populacije gdje je učestalost aberacija manja od 1%.<sup>3</sup> Uz razvoj metoda potpomognute reprodukcije, koju upravo koriste pacijenti smanjene plodnosti ili neplodni, reskiramo poremećaj prenijeti na potomstvo ili pak neuspješno ponavljamo skup i zahtjevan postupak.<sup>4</sup> Stoga bi citogenetička analiza bračnih parova koji su upućeni na korištenje metoda potpomognute reprodukcije trebala biti obvezna, jednako kao i genetsko savjetovanje i informiranje.

Zahvaljujući naizgled jednostavnoj tehnici analize kariotipa limfocita periferne krvi nakon kratkotrajne kulture i GTG-bojenja,<sup>5</sup> 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 spontanijeh pobačaja i neobjašnjeg steriliteta, a pojedinačno muškarci, u slučaju oligospermije (smanjenje broja spolnih stanica ispod 10 mil u ml), azospermije, asthenozoospermije, kombinacije tih poremećaja, hipogonadizma te amenoreje ili oligomenoreje u žena.

Spolni kromosomi najčešće su uključeni u humane kromosomske aberacije.<sup>3</sup> 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%.<sup>3</sup>

Strukturne kromosomske promjene autosoma, posebno recipročne translokacije, kao što je Robertsonova translokacija ili centrična fuzija akrocentričnih kromosoma, gdje se dva kromosoma slijepe u jedan, mogu u spermatogenezi poremetiti broj i pokretljivost spermija. Zbog nepravilne segregacije kromosoma stvaranjem trivalenata umjesto bivalenata, 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.<sup>2</sup> 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. Mjerenja pokazuju da se sta-

tistički značajno povećana količina heterokromatina kromosoma 16 nađe u bračnim parova s mrtvorodenim i mrtvorodenim malformiranim potomstvom.<sup>6</sup>

#### UDIO KROMOSOMSKIH ABERACIJA U BRAČNIH PAROVA S POREMEĆAJEM PLODNOSTI

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 kromosopatije je 2,4–18%<sup>2, 7-11</sup> 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 spontanijeh pobačaja, s tri i više spontanijeh i u neplodne. Tako najveći rizik za aberaciju ima grupa s tri i više spontanijeh pobačaja, i glavnina genetičara smatra da parovi s ponovljenim spontanijeh pobačajem moraju biti citogenetički analizirani. S druge strane, normalno potomstvo u reprodukcijskoj anamnezi osiguravajući je čimbenik.

Učestalost aberacija kromosoma u parova koji su upućeni na metode potpomognute oplodnje u svim je radovima veća nego u bilo kojoj istraživanoj grupi, i iznosi 18–22,2%.<sup>2,12</sup> Mozaični kariotip nađe se u 25–40% aberacija.<sup>2,11</sup> Dok će udio niskog postotka mozaicizma ovisiti o broju analiziranih mitozu 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 postzigotni čimbenici koji dovode do mozaicizma u ranom embrionalnom razvoju i uzrokuju aberacije.

Udio strukturnih aberacija u analiziranih bračnim parova je 3,5%.<sup>2</sup> Najčešća je strukturna 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 pronađena u bračnim parava s učestalim spontanijeh pobačajima. Najčešće se radi o familijarnoj kromosopatiji, a u većini slučajeva nosilac je otac. Ako uzmemo u obzir tip inverzije, veličinu kromosoma i mogućnost krossing-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%,<sup>11</sup> 26,4%<sup>13</sup> ili 28,3%.<sup>2</sup> U analiziranih osoba s amenorejom čak 63%.<sup>14</sup> Takva učestalost pokazuje jasnu statistički značajnu razliku od 0,4% u općoj populaciji žena.<sup>3</sup> 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.<sup>2</sup> Sa stajališta citogenetičara, važna je uputna dijagnoza i nizak rast,<sup>13</sup> kao jedan od simptoma Turnerova sindroma u mlađih osoba. U takve dijagnoze, aberacija je pronađena u 26,4% analiziranih pacijentica.<sup>2</sup> 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*<sup>-/-</sup>) 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.<sup>15</sup> 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 mikrolelecija Y-kromosoma AZFa, AZFb i AZFc-regije.<sup>16,17</sup> Najsloženiji humani genski sustav nalazi se na Y-kromosomu. Od 59 milijuna parova baza glavnina su uzastopna ponavljanja, duplikacije, amplitoni orijentirani u palindromu 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.<sup>18</sup>

Zbog mehanizma apoptoze, u spermatogenezi će glavnina manje vrijednih gameta biti isključena iz daljnjeg 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%<sup>3,19</sup> 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%.<sup>20</sup> U istraživanju 78 muškaraca s tim uputnim dijagnozama, učestalost je Robertsonovih translokacija 2,5%, inverzija 2,5%, drugih strukturnih aberacija 6,5%, 10,2% numeričkih aberacija spolnih kromosoma i 3,8% mozaicizma spolnih kromosoma.<sup>20</sup> 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 mikrolelecija 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

1. Brugh VM 3rd, Maduro MR, Lamb DJ. Genetic disorders and infertility. *Urol Clin North Am* 2003; 30:143-152.
2. 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.
3. Nielsen J, Wohler M. Chromosome abnormalities among 34910 newborn children: results from 13-year incidence study in Arhus, Denmark. *Hum. Genet.* 1991; 87: 81-83.
4. 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.
5. Moorhead PS, Nowell PC, Mellman WJ, Battips DM, Hufferford DA. Chromosome preparation of leukocytes cultured from human peripheral blood. *Exper Res* 1960;20:613-616.
6. 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.
7. 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.
8. Castle D, Bernstein R. Cytogenetic analysis of 688 couples experiencing multiple spontaneous abortions. *Am J Med Genet* 1988; 29:549-556.
9. Maione S, Lamberti L, Alovise 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. Gligorijevska, 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