

# 11

ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ  
ΣΥΝΕΔΡΙΟ  
ΑΝΔΡΟΛΟΓΙΑΣ

10-11 Μαΐου 2019

ΣΤΟΑ ΒΙΒΛΙΟΥ  
ΑΙΘΟΥΣΑ ΤΟΥ ΛΟΓΟΥ  
Πεσμαζόγλου 5 & Σταδίου, Αθήνα



Διοργάνωση



## Γενετικός Έλεγχος στην Ανδρολογία

**Χρήστος Π. Τσαμέτης**

Ενδοκρινολόγος, Κλινικός Ανδρολόγος (ΕΑΑ cert.)

Διδάκτωρ Ιατρικής Α.Π.Θ.



Μονάδα Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής  
Α' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Α.Π.Θ.  
ΓΝΘ "Παπαγεωργίου"



# Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων

- Δεν έχω λάβει τιμητική αμοιβή για την ομιλία μου, η οποία δεν ενέχει καμμία σύγκρουση συμφερόντων.

# Δομή της παρουσίασης

- Εισαγωγή, μέθοδοι γενετικού ελέγχου.
- Γενετικός έλεγχος στη καθημερινή κλινική πράξη
- Μελλοντικές προοπτικές

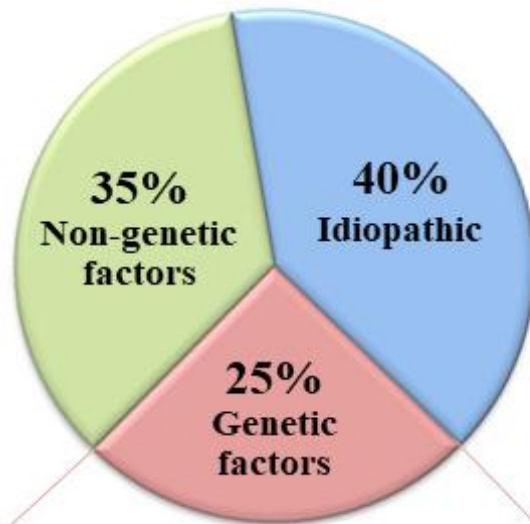
# Δομή της παρουσίασης

- Εισαγωγή, μέθοδοι γενετικού ελέγχου.
- Γενετικός έλεγχος στη καθημερινή κλινική πράξη
- Μελλοντικές προοπτικές

# Γενετικά αίτια και ανδρική υπογονιμότητα

## Αζωοσπερμία

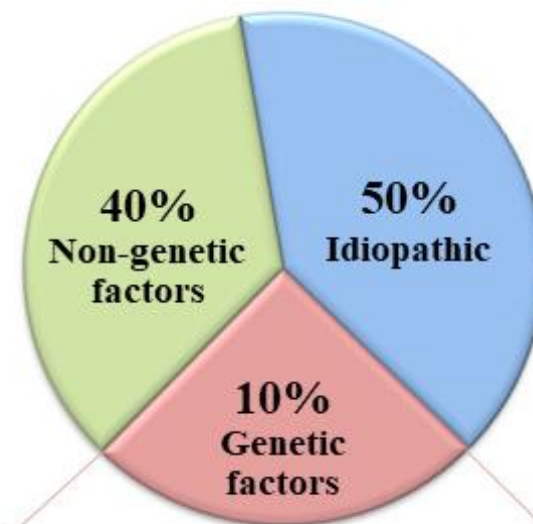
A)



Karyotype abnormalities (mainly 47,XXY);  
Y chromosome microdeletions (AZFa, AZFb, AZFc);  
Monogenic pathogenic variants: cHH candidate genes,  
*CFTR*, *AR*, *TEX11*\*

## Ολιγοσπερμία

B)



Karyotype abnormalities (mainly structural alterations)  
Y chromosome microdeletions (AZFc; gr/gr)  
Monogenic pathogenic variants: *CFTR*, *AR*;  
X-linked deletions\* (CNV67)

# Κλινική σημασία του γενετικού ελέγχου

- Αιτιολογική διάγνωση
- Προγνωστική αξία
  - επιλογή διαγνωστικών και θεραπευτικών χειρισμών
  - πιθανότητα ανεύρεσης σπερματοζωαρίων στη TESE
- Γενετική συμβουλευτική και καθοδήγηση
  - εκτίμηση του γενετικού κινδύνου για τους απογόνους

# Τεχνικές γενετικού ελέγχου

- Κυτταρογενετική ανάλυση
  - καρυότυπος
  - φθορίζων in-situ υβριδισμός (Fluorescent in-situ Hybridization, FISH)
  - συγκριτικός γενομικός υβριδισμός (Comparative Genomic Hybridization, CGH)
    - σε μικροσυστοιχίες (array-CGH)
- Μοριακή γενετική ανάλυση
  - αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR)
  - αλληλούχιση (sequencing) επιλεγμένων γονιδίων
    - Whole exome sequencing

# Χρωσωμικές ανωμαλίες

- Αριθμητικές
- Δομικές
  - ισοζυγισμένες
    - Αναστροφές
    - Μεταθέσεις (αμοιβαίες, κατά Robertson, ενθέσεις)
  - Μη ισοζυγισμένες
    - Ελλείψεις
    - Διπλασιασμοί
    - Δακτυλιοειδή χρωμοσώματα
    - Χρωμοσώματα δείκτες
    - Ισοχρωμοσώματα
    - Δικεντρικά χρωμοσώματα

# Ευαισθησία των μεθόδων κυτταρογενετικού ελέγχου

|                                    |               |
|------------------------------------|---------------|
| • Conventional chromosome analysis | 6 –10 Mb      |
| • Conventional CGH                 | 2 Mb          |
| • Metaphase-FISH                   | 100 Kb        |
| • Interphase-FISH                  | 20 Kb         |
| • Array-CGH                        | up to < 1 Kb* |

# Δομή της παρουσίασης

- Εισαγωγή, μέθοδοι γενετικού-μοριακού ελέγχου.
- Γενετικός έλεγχος στη καθημερινή κλινική πράξη
- Μελλοντικές προοπτικές

# Γενετικός έλεγχος στην Ανδρολογία

- κυτταρογενετικός έλεγχος (καρυότυπος)
- έλεγχος για μικροελλείψεις Yq
- ανίχνευση μεταλλάξεων του γονιδίου της κυστικής ίνωσης (CFTR)
- ανίχνευση μεταλλάξεων των γονιδίων που εμπλέκονται στην εμφάνιση υπογοναδοτροφικού υπογοναδισμού
- ανίχνευση μεταλλάξεων/πολυμορφισμών του υποδοχέα των ανδρογόνων (AR)
- ανίχνευση μεταλλάξεων γονιδίων που σχετίζονται με συγκεκριμένες μορφές τερατοσπερμίας και ασθενοσπερμίας
- έλεγχος της ακεραιότητας του DNA των σπερματοζωαρίων
- FISH σπερματοζωαρίων

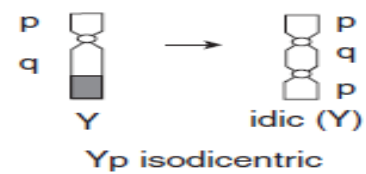
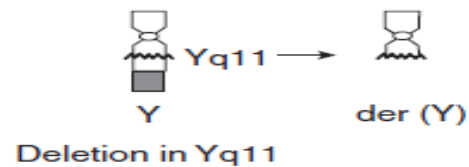
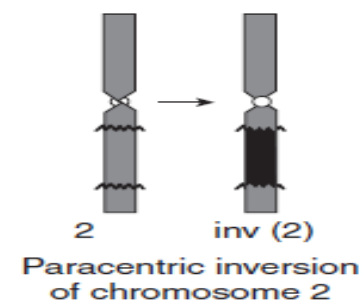
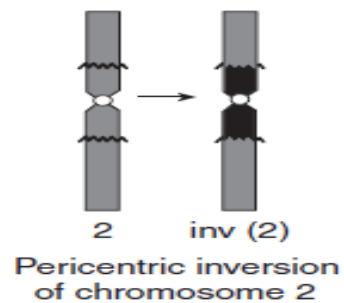
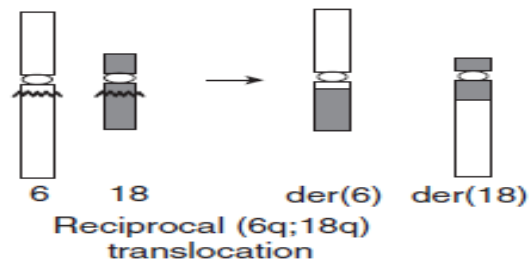
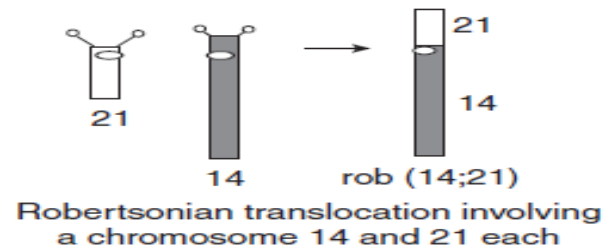
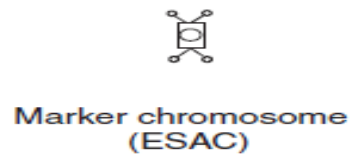
# Ενδείξεις διενέργειας καρυότυπου

- διαταραχές διαφοροποίησης του φύλου (αμφίβολα γεννητικά όργανα)
- μη αποφρακτική αζωοσπερμία ή σοβαρού βαθμού ολιγοσπερμία
  - $< 5 \times 10^6/\text{ml}$  (European Academy of Andrology)
  - $< 10 \times 10^6/\text{ml}$  (European Association of Urology)
- καθ' έξιν αποβολές
- οικογενειακό ιστορικό καθ' έξιν αποβολών, γνωστής χρωμοσωμικής διαταραχής, δυσμορφιών ή νοητικής υστέρησης

# Χρωμοσωμικές διαταραχές στην ανδρική υπογονιμότητα

- Συχνότητα ανίχνευσης: 5,8% (φυλετικά χρωμοσώματα:4,2%)
- Πιο συχνές σε άνδρες με σοβαρότερες διαταραχές στη σπερματογένεση
  - Μη αποφρακτική αζωοσπερμία: 15-16%
  - Ολιγοσπερμία<5 εκατομ/ml: 4%
- Η πιο συχνή διαταραχή των φυλετικών χρωμοσωμάτων είναι το σύνδρομο Klinefelter
  - 47,XXY (80-90%)
  - 46,XY/47,XXY, 48,XXXΥ, δομικές αλλαγές στο X
- Πιο συχνές διαταραχές των αυτοσωμικών είναι:
  - Μεταθέσεις κατά Robertson, αμοιβαίες μεταθέσεις, παρακεντρικές αναστροφές, χρωμοσώματα δείκτες

# Δομικές χρωσωμικές ανωμαλίες



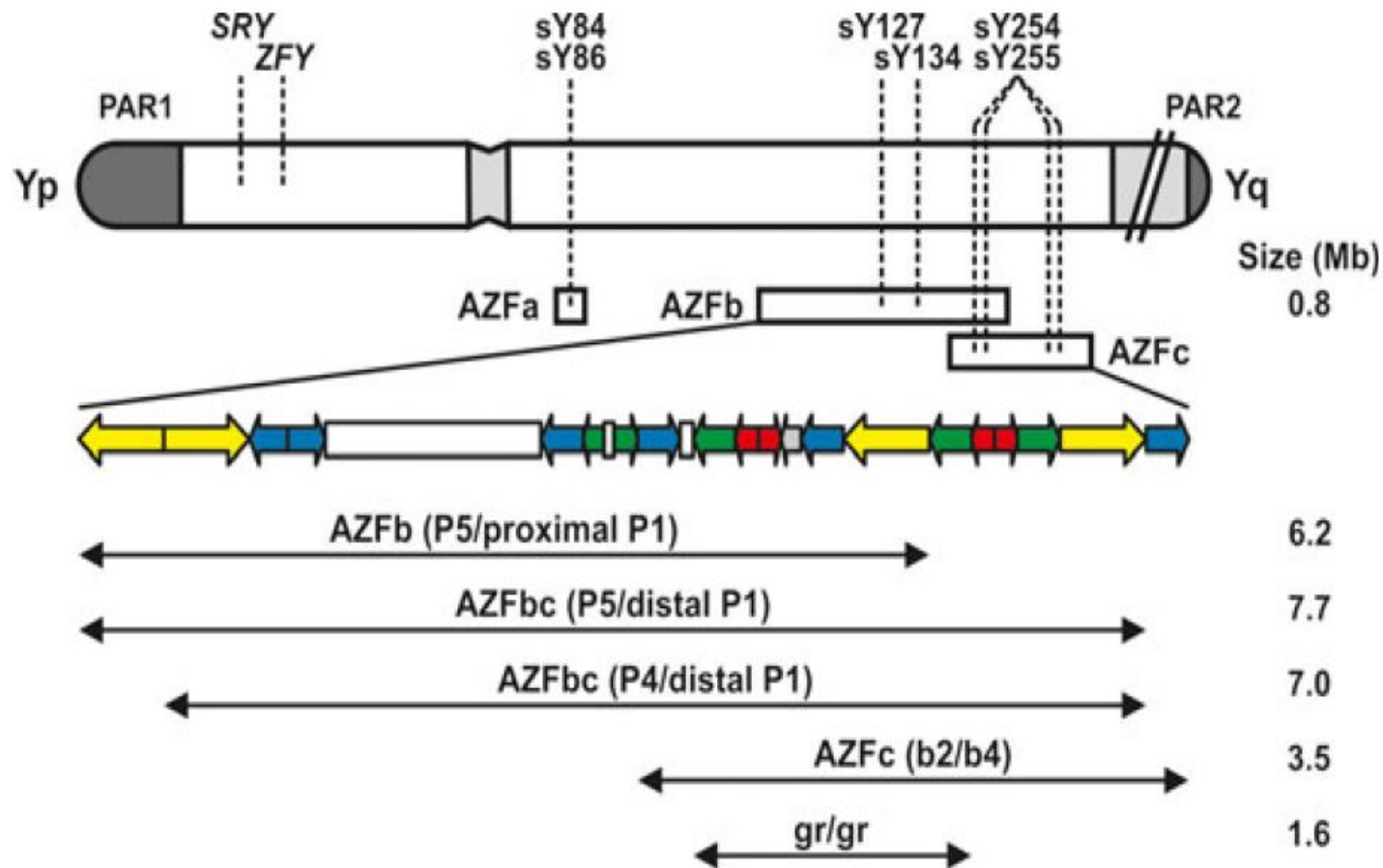
# Ενδείξεις για FISH περιφερικού αίματος

- Δομικές ανωμαλίες φυλετικών χρωμοσωμάτων
  - 46, XX άρρεν
    - Εντοπισμός SRY
  - Ελλείψεις, αναστροφές και διπλασιασμοί Y
- Επιβεβαίωση ύπαρξης μωσαϊκισμού
  - Μωσαϊκισμός 47,XXY/46,XY
  - <10% των κυττάρων σε καρυότυπο

# Γενετικοί κίνδυνοι, συμβουλευτική

- Σ. Klinefelter
  - ενημέρωση για τις αναπαραγωγικές και μη συνέπειες
  - έγκαιρη διενέργεια TESE
  - πιθανώς αυξημένος κίνδυνος χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε έμβρυα από ασθενείς με Klinefelter
- 46,XX άρρεν
  - απουσία σπερματογένεσης (έλλειψη AZF), όχι TESE
- Δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες
  - Αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης ανευπλοειδιών ή μη ισοζυγισμένων δομικών ανωμαλιών στους απογόνους
  - Προεμφυτευτική γενετική διάγνωση (PGD) ή προγεννητικός κυτταρογενετικός έλεγχος (αμνιοπαρακέντηση) σε εφαρμογή ICSI.

# Μικροελλείψεις του Υq



# Συχνότητα Υα μικροελλείψεων

| Τύπος μικροέλλειψης | Συχνότητα  |              |         |
|---------------------|------------|--------------|---------|
|                     | Υπογόνιμοι |              | Γόνιμοι |
|                     | Αζωσπερμία | Ολιγοσπερμία |         |
| ελλείψεις AZF       | 5-12%      | 2-7% *       | 0       |
| gr/gr               | 3-5%       |              | 0,9%    |

Εξαιρετικά σπάνιες σε συγκεντρώσεις  $> 5 \times 10^6$  /ml: 0,7%

Krausz, C & Chianese, C. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2014, 21:244–250,  
Jungwirth, A et al. EAU guidelines on male infertility. Update March 2018

# Ενδείξεις ελέγχου για Υq μικροελλείψεις

- μη αποφρακτική αζωοσπερμία και βαρεία ολιγοσπερμία/OTA ( $< 5 \times 10^6$  /ml).
  - Προοπτική αντιμετώπισης με TESE/ICSI
- ολιγοσπερμία ( $< 15 \times 10^6$  /ml) σε πληθυσμούς με επαρκή επιδημιολογικά δεδομένα
  - AZFc (gr/gr)
- δεν συστήνονται σε:
  - χρωμοσωμικές ανωμαλίες (εκτός 46,XY/45,X)
  - αποφρακτική αζωοσπερμία με φυσιολογική FSH
  - υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό

# Κατευθυντήριες οδηγίες

ANDROLOGY



ISSN: 2047-2919

ANDROLOGY

## REVIEW ARTICLE

### Correspondence:

Csilla Krausz, Andrology Unit, Department of Experimental and Clinical Biomedical Sciences, Viale Pieraccini 6, Florence 50139, Italy.  
E-mail: c.krausz@dfc.unifi.it;  
Frank Tüttelmann, Institute of Human Genetics, University of Münster, Vesaliusweg 12-14, Münster 48149, Germany.  
E-mail: frank.tuettelmann@ukmuenster.de

### Keywords:

AZF, azoospermia, genetics, gr/gr deletion, male infertility, oligozoospermia, quality control, spermatogenesis, Y chromosome microdeletion

Received: 3-Nov-2013

Revised: 17-Nov-2013

Accepted: 18-Nov-2013

doi:10.1111/j.2047-2927.2013.00173.x

## EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions: state-of-the-art 2013

<sup>1</sup>C. Krausz, <sup>2</sup>L. Hoefsloot, <sup>3,4</sup>M. Simoni and <sup>5</sup>F. Tüttelmann

<sup>1</sup>Andrology Unit, Department of Experimental and Clinical Biomedical Sciences, University of Florence, Florence, Italy, <sup>2</sup>Department of Human Genetics, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands, <sup>3</sup>Department of Biomedicine, Metabolism and Neural Sciences, University of Modena and Reggio Emilia, <sup>4</sup>Azienda USL di Modena, NOCSAE, Modena, Italy, and <sup>5</sup>Institute of Human Genetics, University of Münster, Münster, Germany

# Μικροελλείψεις Υγ και γνωστά αίτια υπογονιμότητας

- Συχνότητα ανίχνευσης: **7-25%**
  - κρυψορχία
  - κίρσοκήλη
  - όγκοι όρχεων
  - χ/θ ή α/θ
  - λοιμώξεις
  - τραυματισμός
  - αποφρακτική αζωοσπερμία

## Σχέση γονότυπου – φαινότυπου στις μικροελλείψεις Υq

| Deletion type         | Deletion Size (Mb) | Semen phenotype                   | Testis Histology in azoospermic men |
|-----------------------|--------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
| AZFa                  | 0.8                | Azoospermia                       | SCOS                                |
| AZFb (P5/proximal P1) | 6.2                | Azoospermia/<br>Cryptozoospermia* | SGA                                 |
| AZFbc (P5/distal P1)  | 7.7                | Azoospermia                       | SCOS/SGA                            |
| AZFbc (P4/distal P1)  | 7.0                | Azoospermia                       | SCOS/SGA                            |
| AZFc (b2/b4)          | 3.5                | Oligo/Azoospermia                 | SCOS/SGA/HSG                        |

### gr/gr

- ποικίλος φαινότυπος (φυσιολογικό σπέρμα έως αζωοσπερμία)
- παράγων κινδύνου για διαταραχή σπερματογένεσης (X 2,0-2,5) και πιθανόν για καρκίνο των όρχεων

# Κλινική σημασία ανεύρεσης μικροελλείψεων Υα

- τεκμηρίωση της αιτιολογικής διάγνωσης της ανδρικής υπογονιμότητας.
- προγνωστική αξία: αποφυγή διενέργειας αναποτελεσματικών διαγνωστικών και θεραπευτικών παρεμβάσεων.
- γενετική συμβουλευτική/καθοδήγηση του ζευγαριού.

# Γενετική συμβουλευτική (1)

- Υποχρεωτική μεταβίβαση της μικροέλλειψης στον άρρενα απόγονο.
  - δεν μπορεί να προβλεφθεί ο ακριβής φαινότυπος του απογόνου
  - μερική έλλειψη AZFc (πατέρας)→ πλήρης έλλειψη (γιός)
- Πιθανώς αυξημένος κίνδυνος μωσαϊκού 46,XY/45,X ή συνδρόμου Turner.
- Αποτελέσματα ICSI συγκριτικά με άνδρες που δεν έχουν Yq μικροελλείψεις:
  - Ίδια ποσοστά γονιμοποίησης και κύησης
  - Μειωμένο ποσοστό σχηματισμού βλαστοκύστης και χαμηλότερη ποιότητα εμβρύων

## Γενετική συμβουλευτική (2)

- Διενέργεια καρυοτύπου για αποκλεισμό μωσαϊκού 46,XY/45,X
  - έλλειψη AZFc ή AZFa+b+c
- Προσυμπτωματικός γενετικός έλεγχος (screening) σε άνδρες συγγενείς
  - έλλειψη AZFc ή μερική έλλειψη AZFa ή AZFb

# Έλεγχος του γονιδίου CFTR

- **αποφρακτική αζωοσπερμία λόγω συγγενούς αμφοτερόπλευρης αγενεσίας των σπερματικών πόρων (CBAVD).**
  - Πρωτοπαθής υπογονιμότητα, μέγεθος όρχεων > 15 ml, αψηλάφητοι σπερματικοί πόροι
  - φυσιολογική FSH
  - Όγκος σπέρματος < 1.5 ml, pH σπέρματος < 7.2, ελαττωμένη φρουκτόζη ή/και α-γλυκοσιδάση
- **ετερόπλευρη αγενεσία και απουσία νεφρικών ανωμαλιών.**
- 85% έχουν μεταλλάξεις του CFTR (7p)
  - ~1500 μεταλλάξεις (F508, R117H and W1282X, 5T)
- Υποχρεωτικός έλεγχος και της συζύγου
  - 4% οι φορείς στο γενικό πληθυσμό

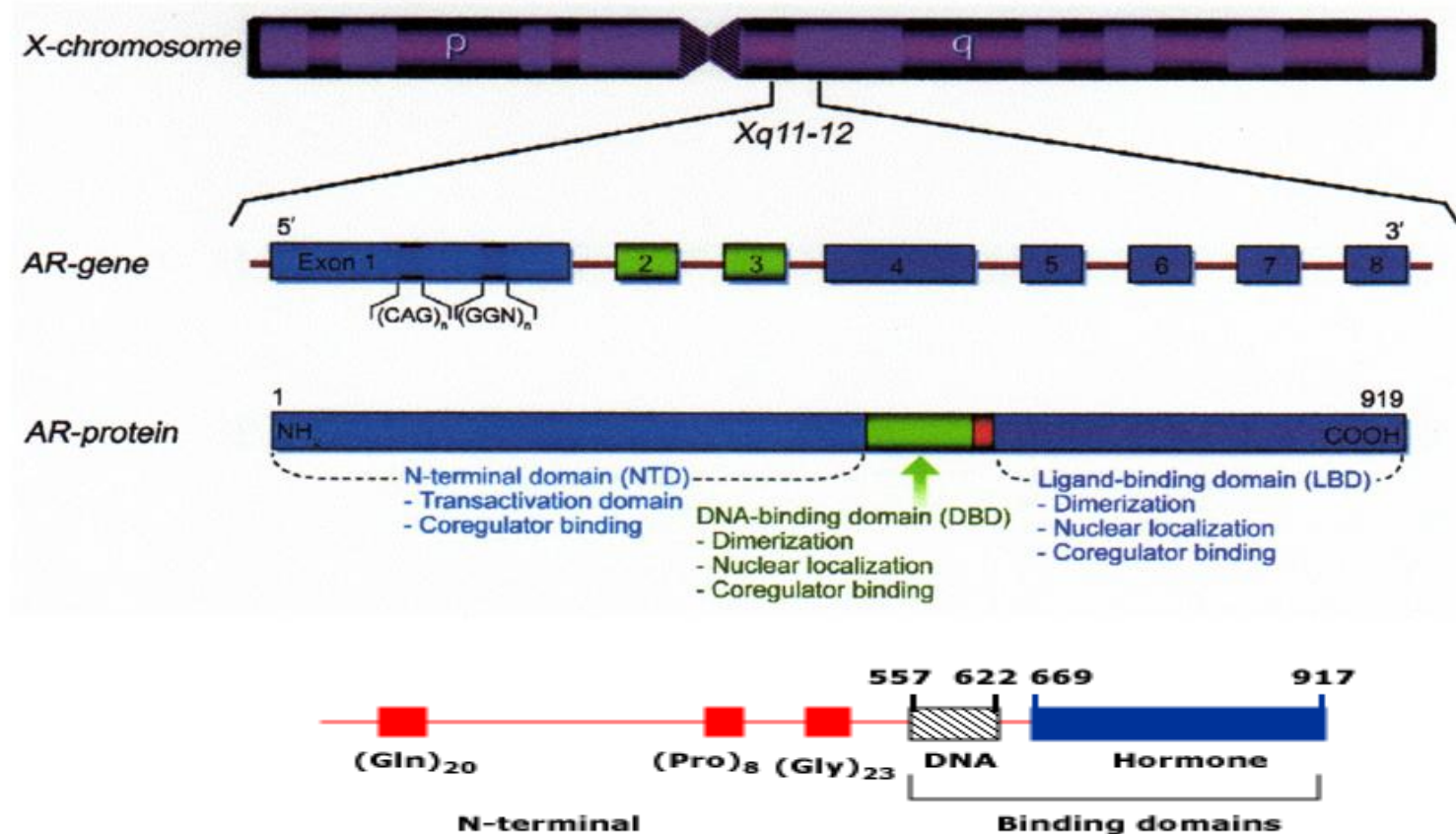
# Γενετικός έλεγχος σε υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό (ΥΥ)

- Ιδιοπαθής ΥΥ
  - με ανοσμία/υποσμία (σύνδρομο Kallmann)
  - χωρίς διαταραχές όσφρησης
- Μεμονωμένη ανεπάρκεια FSH ή LH
  - ανίχνευση μεταλλάξεων στα γονίδια *FSHβ* ή *LHβ*

# Γονίδια που σχετίζονται με συγγενή ανεπάρκεια GnRH

- Συσχέτιση κυρίως με σύνδρομο Kallmann
  - *ANOS1(KAL1), SOX10, SEMA3A, IL17RD, FEZF1*
- Συσχέτιση με ιδιοπαθή ΥΥ χωρίς ανοσμία
  - *KISS1R, KISS1, **GnRHR**, GnRH1, TAC3, TAC3R*
- Συσχέτιση και με τις δύο μορφές
  - *FGFR1, FGF8, PROK2, PROKR2, CHD7*
  - *NSMF, HS6ST1, FGF17, DUSP6, SPRY4, FLRT3, WDR11, AXL*
  - πιθανώς: *CCDC141, POLR3B, SEMA3E, SRA1*

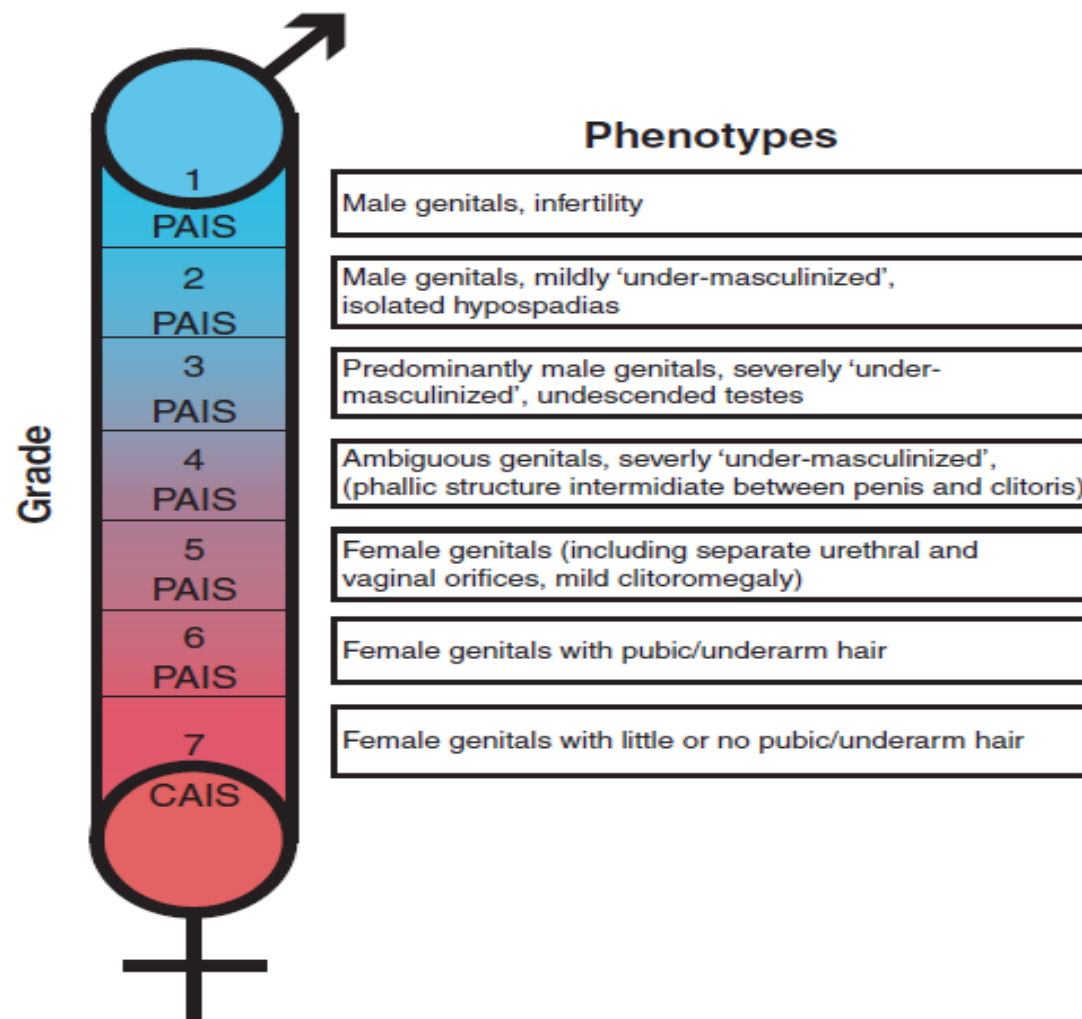
# Υποδοχέας των ανδρογόνων (AR)



# Ενδείξεις ελέγχου του γονιδίου του AR

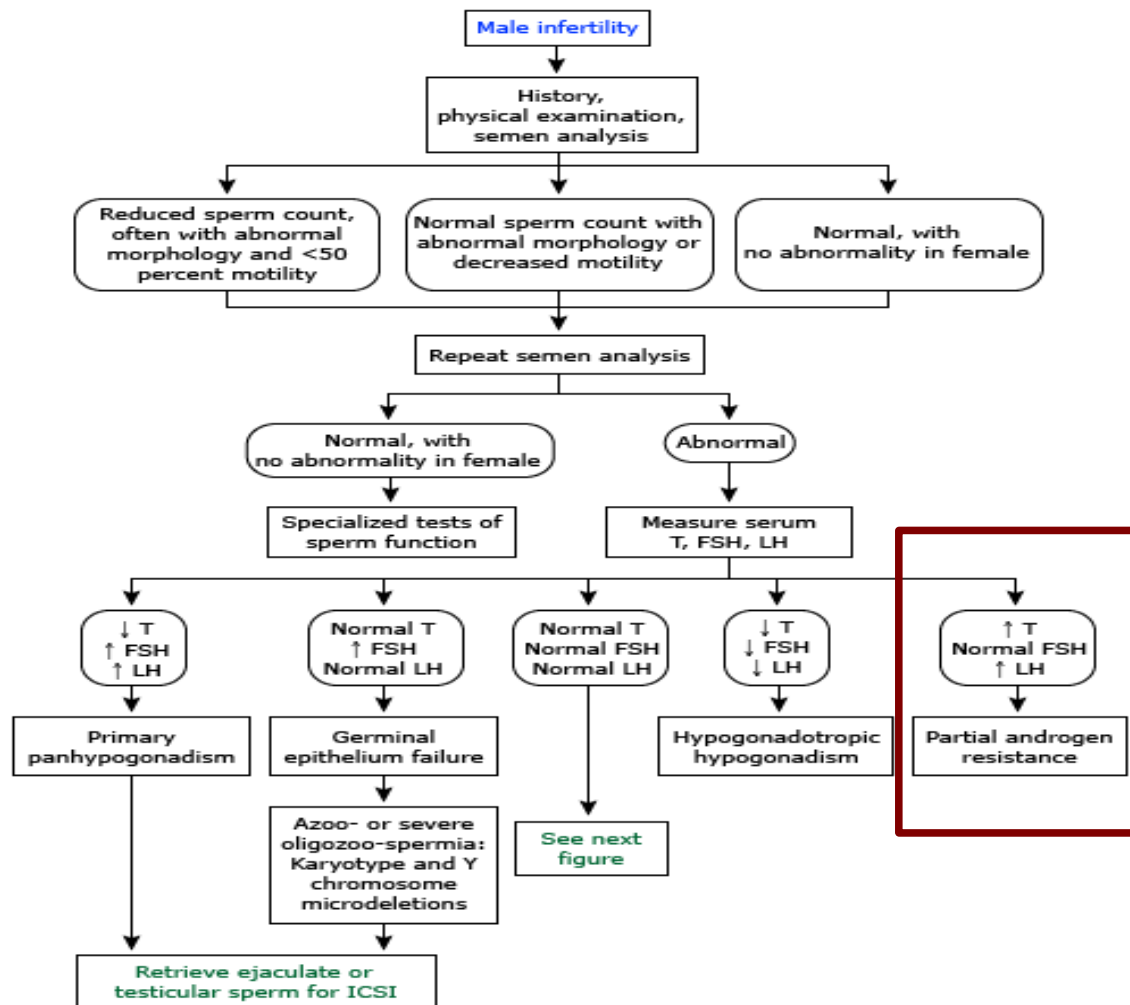
- **Σύνδρομο αντίστασης στα ανδρογόνα (AIS)**
  - πλήρης (CAIS), μερική (PAIS), ήπια μορφή (MAIS)
  - σημειακές μεταλλάξεις (85%)
  - μικροελλείψεις ή ενθέσεις (5%)
  - πλήρης ή μερική έλλειψη (6%)
- **Σύνδρομο Kennedy (X-linked spinal and bulbar muscular atrophy)**
  - κεντρομελική μυική αδυναμία, δυσαρθρία, δυσφαγία
  - γυναικομαστία, oligo-/αζωοσπερμία
  - αύξηση του αριθμού των επαναλήψεων του τρινουκλεοτιδίου CAG (>38)

# Φαινοτυπικό φάσμα του AIS



# Έλεγχος για AIS σε υπογόνιμους άνδρες

## Approach to diagnosis of male infertility

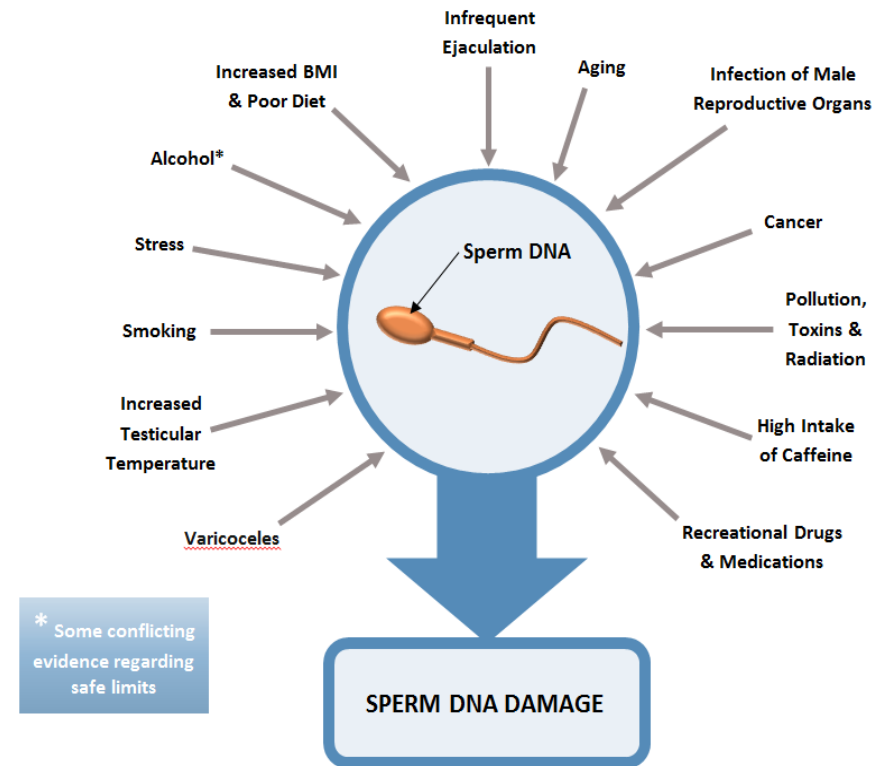
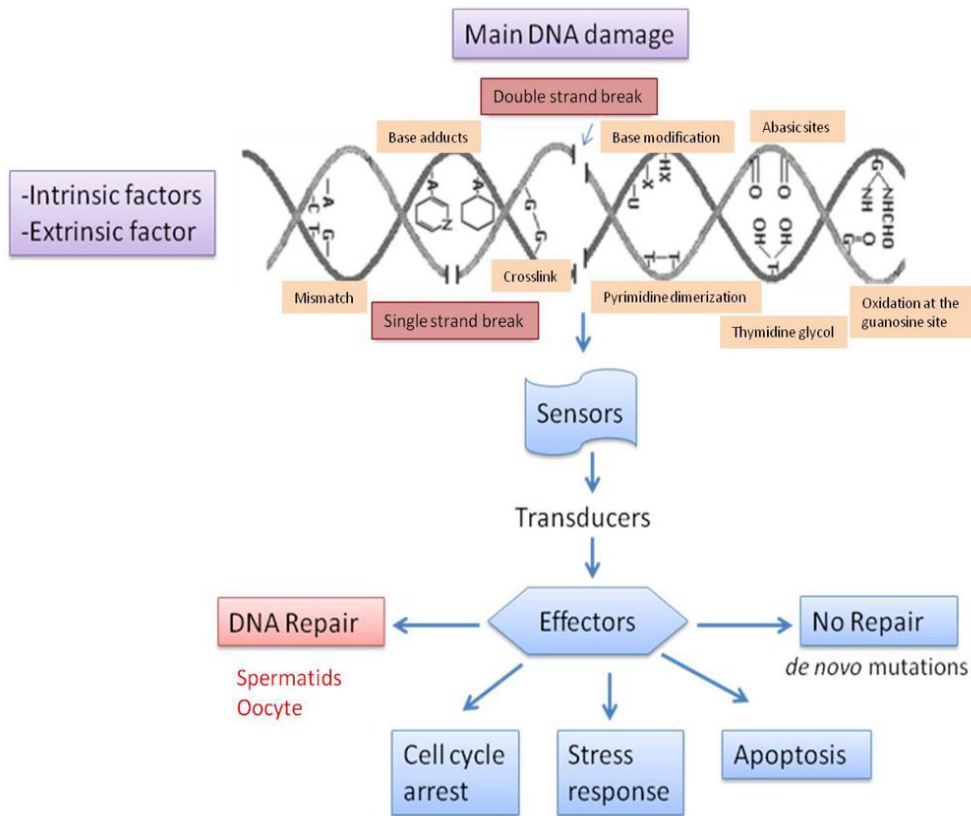


T: testosterone; FSH: follicle-stimulating hormone; LH: luteinizing hormone; ICSI: intracytoplasmic sperm injection.

# Γενετικός έλεγχος σε μορφολογικές και λειτουργικές βλάβες σπερματοζωαρίων

- μακροκεφαλία (**AURKC**)
- μικροστρογγυλοκεφαλία (**DPY19L2**)
- ακέφαλα σπερματοζωάρια (**SUN5**)
- πολλαπλές ανωμαλίες ουράς (**DNAH1**)
- σύνδρομο Kartagener (**DNAI1, DNAH5**)
- διαταραγμένη ενεργοποίηση (capacitation) ή γονιμοποιητική ικανότητα
  - **CATSPER1, CATSPER2**

# Κατακερματισμός DNA σπερματοζωαρίων (DNA fragmentation)



# Μέθοδοι εκτίμησης της ακεραιότητας του DNA

- Single-cell gel electrophoresis assay (**COMET**)
- Sperm Chromatin Structure Assay (**SCSA**)
- Terminal transferase dUTP nick end labeling (**TUNEL**) assay
- Sperm Chromatin Dispersion (**SCD** or Halo) test
  
- Το αποτέλεσμα δίνεται ως: DNA fragmentation index (**DFI**)
  - Η φυσιολογική τιμή εξαρτάται από τη μέθοδο
  - **COMET <25%**
  - **SCSA <15-40%**
  - **TUNEL <10-20%**
  - **SCD <18-25%**

# Κλινική σημασία αυξημένου DFI

- μειωμένη πιθανότητα γονιμοποίησης (in vivo/in vitro)
- προεμφυτευτική καθυστέρηση εμβρυικής ανάπτυξης
- μειωμένη πιθανότητα εμφύτευσης
- αποτυχία κύκλων σπερματέγχυσης (IUI), IVF και ICSI
- αυξημένος κίνδυνος αυτόματων αποβολών μετά από IVF/ICSI
- κίνδυνος εμφάνισης συγγενών ανωμαλιών στους απογόνους (πειραματόζωα)

# Ενδείξεις εκτίμησης του DFI

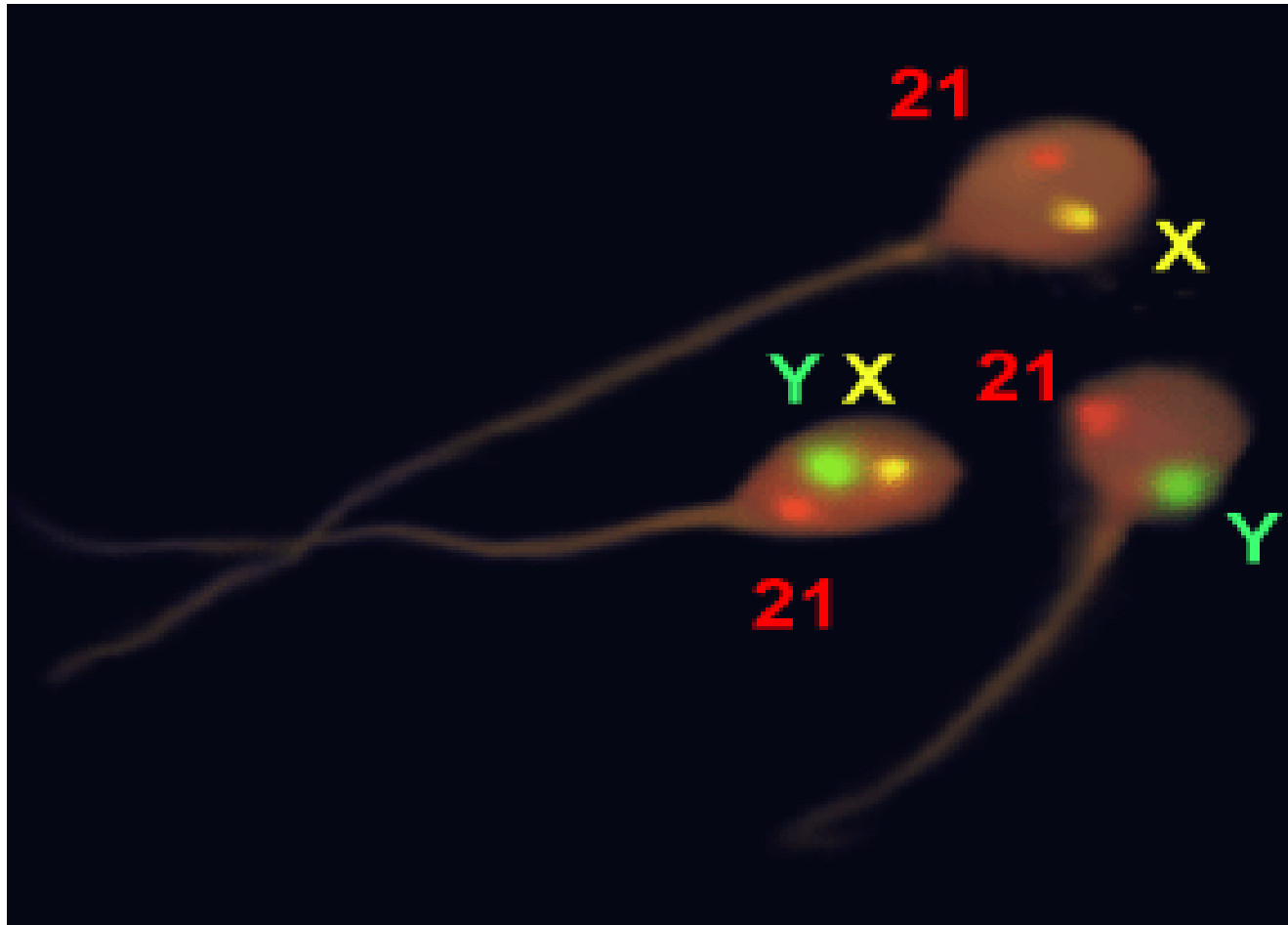
- αδιευκρίνιστης αιτιολογίας υπογονιμότητα
- σε άνδρες με OTA για να αποφασιστεί εάν το ζευγάρι θα προσφύγει σε ART ή θα δοθεί χρόνος για φυσική σύλληψη
- σε άνδρες με OTA πριν την παραπομπή για IUI ή IVF/ICSI
- επανειλημμένες αποτυχίες IUI/IVF
- καθ' έξιν αποβολές

Lewis SEM. Middle East Fertility Society Journal. 2013;18(2): 78-82  
The Practice Committee of the ASRM. Fertil Steril 2013;99:673-7  
Colpi GM et al. Andrology 2018;6:513-24.

# FISH σπερματοζωαρίων

- Εκτίμηση του βαθμού ανευπλοειδίας φυλετικών και αυτοσωμικών χρωμοσωμάτων των σπερματοζωαρίων
- Ελέγχονται τα χρωμοσώματα **X, Y, 13, 18** και **21**
- Χρήσεις
  - Ανδρική υπογονιμότητα
  - Μελέτη της επίδρασης γοναδοτοξινών στο σπέρμα

## FISH σπερματοζωαρίων



# Ενδείξεις για FISH σπερματοζωαρίων

| Indication                                     | Study                            |
|------------------------------------------------|----------------------------------|
| Recurrent pregnancy loss                       | Bernardini <i>et al.</i> [2004]  |
| Repeated <i>in vitro</i> fertilization failure | Petit <i>et al.</i> [2005]       |
| Oligospermia                                   | Martin [2007]                    |
| Low motility <30% (asthenospermia)             | Collodel <i>et al.</i> [2007a]   |
| Nonobstructive azoospermia (testicular sperm)  | Palermo <i>et al.</i> [2002]     |
| Obstructive azoospermia (epididymal sperm)     | Sukcharoen <i>et al.</i> [2003]  |
| Teratozoospermia                               |                                  |
| Tail agenesis                                  | Carrell <i>et al.</i> [2004]     |
| Multiflagellar sperm                           | Devillard <i>et al.</i> [2002]   |
| Macrocephalic sperm                            | Devillard <i>et al.</i> [2002]   |
| Round head-only syndrome (globozoospermia)     | Morel <i>et al.</i> [2004]       |
| Necrozoospermia                                | Moretti <i>et al.</i> [2007]     |
| Double-head or multinucleated sperm            | Lewis-Jones <i>et al.</i> [2003] |
| Other severe morphologic defects               | Carrell [2008]                   |
| Genetic abnormalities                          |                                  |
| Robertsonian translocations                    | Sarrate <i>et al.</i> [2005]     |
| Reciprocal translocations                      | Sarrate <i>et al.</i> [2005]     |
| Chromosome inversions                          | Sarrate <i>et al.</i> [2005]     |
| Ring chromosome                                | Arnedo <i>et al.</i> [2005]      |
| Klinefelter's syndrome (mosaic and nonmosaic)  | Kruse <i>et al.</i> [1998]       |
|                                                | Lim <i>et al.</i> [1999]         |
|                                                | Rives <i>et al.</i> [2000]       |
| Y-chromosome microdeletions                    | Minor <i>et al.</i> [2007]       |

# Επίδραση γοναδοτοξινών και θεραπευτικών ουσιών στο βαθμό ανευπλοειδίας του σπέρματος

| Chemical                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Sex chromosome disomy | Autosome disomy | Diploidy  | Study                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------|-----------|-------------------------------------------------------------|
| Lifestyle factors                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                       |                 |           |                                                             |
| Caffeine                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Increased             | Increased       | Increased | Robbins <i>et al.</i> [1997]                                |
| Alcohol                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | No change             | No change       | Increased | Robbins <i>et al.</i> [1997]                                |
| Smoking                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Increased             | Increased       | No change | Robbins <i>et al.</i> [1997],<br>Rubes <i>et al.</i> [1998] |
| Pharmaceuticals                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                       |                 |           |                                                             |
| Diazepam                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Increased             | Increased       | No change | Baumgartner <i>et al.</i> [2001]                            |
| Finasteride                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Increased             | No change       | Increased | Colledet <i>et al.</i> [2007b]                              |
| FSH                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Decreased             | No change       | Decreased | Piomboni <i>et al.</i> [2009]                               |
| Vitamins and minerals                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                       |                 |           |                                                             |
| Folate                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Decreased             | Decreased       | Decreased | Young <i>et al.</i> [2008]                                  |
| Zinc                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | No change             | No change       | No change | Young <i>et al.</i> [2008]                                  |
| Vitamin C                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | No change             | No change       | No change | Young <i>et al.</i> [2008]                                  |
| Vitamin E                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | No change             | No change       | No change | Young <i>et al.</i> [2008]                                  |
| β-carotene                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | No change             | No change       | No change | Young <i>et al.</i> [2008]                                  |
| Antioxidant composite                                                                                                                                                                                                                                                                                        | No change             | No change       | No change | Young <i>et al.</i> [2008]                                  |
| Chemotherapy                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                       |                 |           |                                                             |
| NOVP                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Increased             | Increased       | Increased | Frias <i>et al.</i> [2003]                                  |
| MACOP-B                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | No change             | No change       | No change | Martin and Rademaker [1995]                                 |
| ABVD                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Increased             | Increased       | Increased | Tempest <i>et al.</i> [2008]                                |
| BEP                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Increased             | Increased       | Increased | Martin <i>et al.</i> [1999],<br>De Mas <i>et al.</i> [2001] |
| Occupational exposures                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                       |                 |           |                                                             |
| Organophosphates                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Increased             | No change       | No change | Padungtod <i>et al.</i> [1999]                              |
| Miscellaneous pesticides                                                                                                                                                                                                                                                                                     | No change             | No change       | No change | Smith <i>et al.</i> [2004]                                  |
| Styrene                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | No change             | No change       | No change | Naccarati <i>et al.</i> [2003]                              |
| Acrylonitrile                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Increased             | Increased       | NA        | Xu <i>et al.</i> [2003]                                     |
| FSH, follicle-stimulating hormone; NOVP, novantrone, oncovin, velban, and prednisone; MACOP-B, methotrexate, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, bleomycin and prednisone; ABVD, bleomycin, doxorubicin, vincristine, and dacarbazine; BEP, bleomycin, etoposide, and cisplatin; NA, not applicable. |                       |                 |           |                                                             |

# Σπάνιες γενετικές παθήσεις στην Ανδρολογία

- Σύνδρομο Noonan
  - Μεταλλάξεις γονιδίων PTPN11, KRAS, SOS1 και RAF1
- Σύνδρομο Prader-Willi
  - Έλλειψη 15q11-13 του πατρικού χρωμοσώματος
- Σύνδρομο Bardet-Biedl
- Συγγενής υποπλασία επινεφριδίων με ΥΥ
  - Μετάλλαξη DAX-1
- Μυοτονική δυστροφία
  - VNTR γονιδίων DMPK και ZNF-9
- Ανεπάρκεια 5α-αναγωγάσης
- Ενζυμικές διαταραχές βιοσύνθεσης τεστοστερόνης
- Μεταλλάξεις των υποδοχέων FSH και LH

# Δομή της παρουσίασης

- Εισαγωγή, μέθοδοι γενετικού-μοριακού ελέγχου.
- Γενετικός έλεγχος στη καθημερινή κλινική πράξη
- Μελλοντικές προοπτικές

# Φαρμακογενετική: Πολυμορφισμοί των γονιδίων FSHB και FSHR

- FSHB -221 G>T (rs10835638)
  - Καθοριστικός παράγων της συγκέντρωσης FSH
  - Το T αλληλόμορφο σχετίζεται με ελαττωμένη FSH και ολιγοσπερμία
- FSHR 2039 A>G (rs6166)
  - Το G αλληλόμορφο σχετίζεται με μικρότερο μέγεθος όρχεων
- επιλογή ανδρών με ιδιοπαθή υπογονιμότητα που θα απαντήσουν στη θεραπεία με FSH
  - Η παρουσία του T αλληλόμορφου σχετίζεται με μεγαλύτερη πιθανότητα απάντησης στην αγωγή
  - Η συνδυασμένη ανάλυση FSHB -221 G>T και FSHR 2039 A>G υπόσχεται καλύτερα αποτελέσματα

# Αυτοσωματικά γονίδια

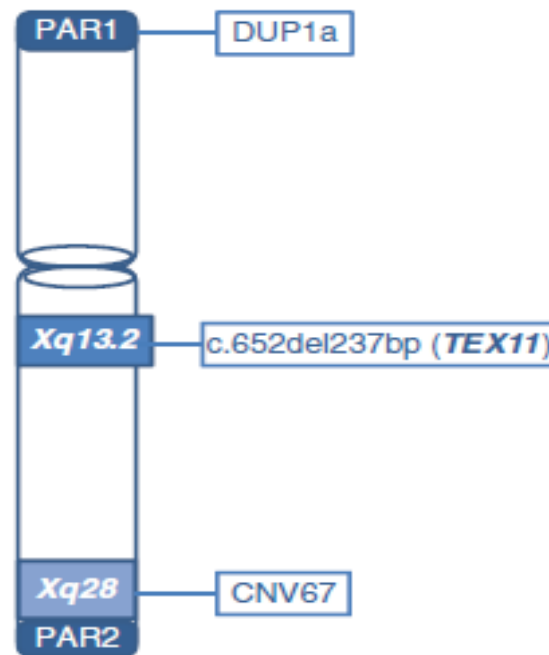
- Μελέτη ολόκληρου του γονιδιώματος (whole genome study)
  - CGH σε μικροσυστοιχίες
  - Αυξημένο ποσοστό ελλείψεων σε αυτοσωμικά χρωμοσώματα σε υπογόνιμους
- Συσχέτιση με υπογονιμότητα
  - Nuclear receptor subfamily 5, group A, member 1 (**NR5A1**)
  - Double sex- and MAB3-related transcription factor 1 (**DMRT1**, χρωμόσωμα 9)
  - Deleted in AZoospermia Like (**DAZL**, χρωμόσωμα 3)
  - **SOX5** (χρωμόσωμα 12)

Krausz C & Chianese C. 2013, Zou S et al. 2014,  
Wang C & Swerdloff SM. Uptodate 2015, Chianese C et al. 2015  
Tüttelmann F et al. Med Genet 2018;30(1):12-20

# Χρωμόσωμα X

- Πολυμορφισμοί (VNTR) του **AR**
  - CAG επαναλήψεις: 6-39 [διάμεση τιμή: 19-23]
  - Μεγαλύτερος ή μικρότερος αριθμός επαναλήψεων σχετίζεται με διαταραχές σπερματογένεσης
- Μεταλλάξεις του Testis Expressed X-linked 11 (**TEX11**, Xq13.2)
  - διακοπή ωρίμανσης και αζωοσπερμία (2,4%)
- Μεταλλάξεις του Adhesion G protein-coupled receptor G2 (**ADGRG2**, Xp22.13)
  - 11-15% των ασθενών με CBAVD (CFTR-)
- Copy Number Variants (CNV)
  - Μικροελλείψεις **CNV67, 64, 69** σε олиγοσπερμία
  - Μικροδιπλασιασμοί (**DUP1A**)

# CNV's του χρωμοσώματος X

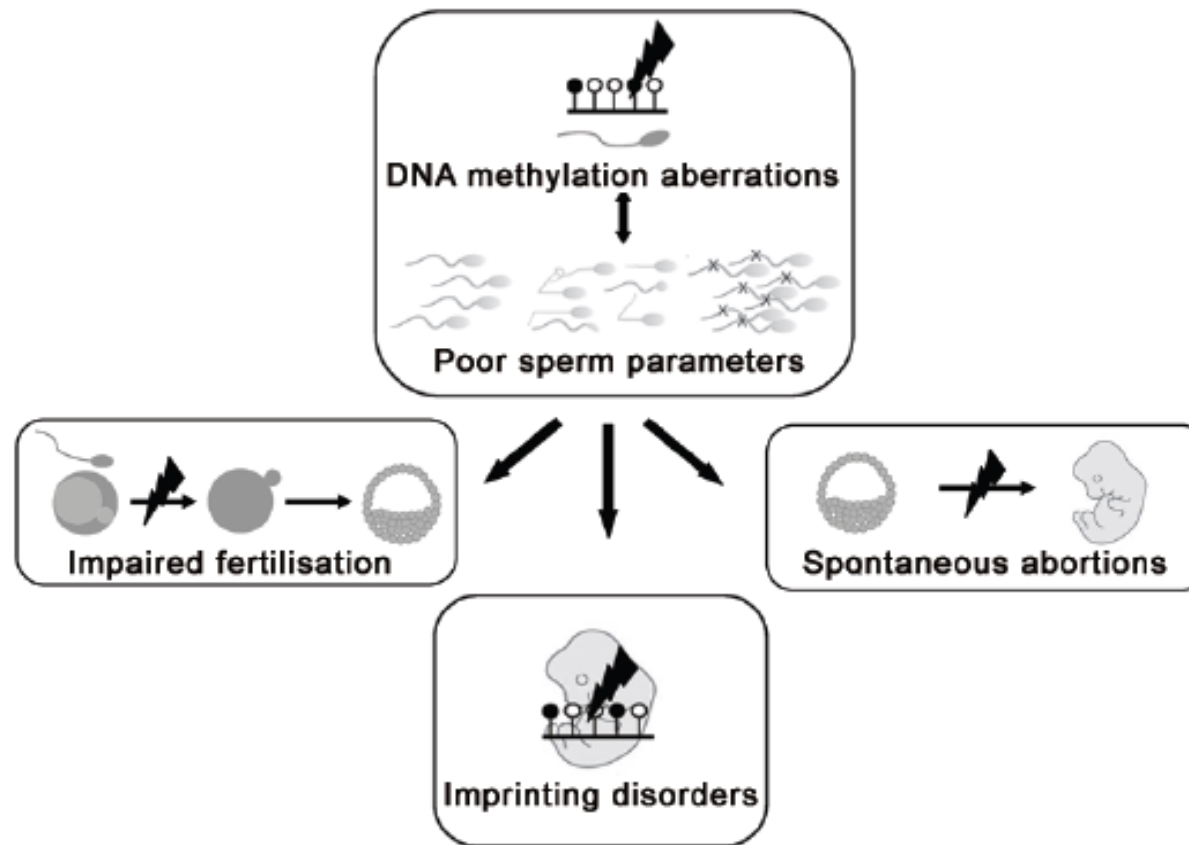


| CNV           | CNV type    | Frequency    |              |
|---------------|-------------|--------------|--------------|
|               |             | Patients (%) | Controls (%) |
| DUP1a         | Duplication | 1.4          | 0            |
| c.652del237bp | Deletion    | 0.7          | 0            |
| CNV67         | Deletion    | 1.1          | 0            |

# Επιγενετική

- Μελέτη των κληρονομήσιμων μεταβολών στην έκφραση γονιδίων που δεν οφείλονται σε αλλαγές στη πρωτοταγή δομή του DNA.
- Τύποι επιγενετικών μεταβολών
  - **μεθυλίωση DNA**
  - **τροποποίηση ιστονών**
  - **non-coding RNAs**
    - microRNAs
    - long non-coding RNAs
    - SRNAs
- Έχουν συσχετιστεί με ιδιοπαθή ανδρική υπογονιμότητα και διαταραγμένη εμβρυογένεση

# Διαταραχές μεθυλίωσης DNA



# Συμπεράσματα

- Ο γενετικός έλεγχος αποτελεί αναπόσπαστο τμήμα της εργαστηριακής διερεύνησης ανδρολογικών παθήσεων και ιδιαίτερα της υπογονιμότητας.
- Συμβάλλει σημαντικά στην τεκμηρίωση της αιτιολογικής διάγνωσης, στην επιλογή των κατάλληλων θεραπευτικών παρεμβάσεων και την ορθή γενετική καθοδήγηση.
- Οι κύριες γενετικές εξετάσεις που διενεργούνται στη καθημερινή κλινική πράξη είναι ο κυτταρογενετικός έλεγχος, η ανίχνευση μικροελλείψεων του Υq και η ανίχνευση μεταλλάξεων συγκεκριμένων γονιδίων (CFTR, γονίδια που προκαλούν ΣΥΥ).
- Η ευρεία εφαρμογή νέων τεχνολογιών ελέγχου γενετικών και επιγενετικών αλλοιώσεων, όπως η NGS, θα αλλάξει ριζικά το διαγνωστικό οπλοστάσιο της Ανδρολογίας.



**Ευχαριστώ για τη προσοχή σας!**