

Mehe geneetiline viljatus

Merli Saare¹, Ave Kris Lend¹, Anu Sikut², Andres Salumets^{1,2}, Maire Peters² – ¹Tartu Ülikooli molekulaar- ja rakubioloogia instituut ja Eesti Biokeskus, ²Tartu Ülikooli naistekliinik

Võtmesõnad: mehe geneetiline viljatus, geenid, geeni polümorfismid

Geneetilise põhjusega viljatus diagnoositakse 10–15%-l viljatutest meestest. Sagedasemateks teadaolevateks geneetilisteks põhjusteks on autosoomsete ja sugukromosoomide arvu, struktuuri ja ümberpaiknemise anomaaliad. Lisaks on tuvastatud suur hulk reproduktiivsüsteemiga seotud geene ja neis esinevaid geenivariatsioone, mille roll meeste viljatuse patogeneesis ei ole üheselt selge. Senised meeste viljatuse ja geenivariatsioonide vahelised uuringud on olulisi seoseid leidnud vaid vähestel juhtudel. Siiski on geneetilised uuringud kiiresti ja pidevalt arenev valdkond. Saadud teadmised peaksid tooma kliinilisse meditsiini uusi geneetilisi markereid, mis võimaldaksid senisest edukamalt diagnoosida meeste geneetilist viljatust. Artiklis on antud lühikäitluse meeste viljatuse geneetilistest põhjustest ning tutvustatud mõningaid võimalikke mehe viljakust mõjutavaid geene ning geeni polümorfisme.

Viljatus on raske terviseprobleem, mis puudutab umbes 15% last soovivates paarides (1). Ligikaudu pooltel juhtudel on paari lastetuse

põhjuseks mehepoolne viljatus. Teadaolevate geneetiliste haiguste nagu autosoomsete ja sugukromosoomide arvu, struktuuri ja ümberpaiknemise anomaaliade ning geenimutatsioonide osakaal mehe viljatuse kujunemisel moodustab umbes 10–15% (2). Tõenäoliselt on geneetiliste põhjuste sagedus mehe viljatuse kujunemisel arvatust isegi suurem. Arvatakse, et ka idiopaatiline mehe viljatus, mis diagnoositakse kuni pooltel primaarse viljatusega arsti poole pöördunud meestest, võib olla geneetilise taustaga. Viimasel paarikümnel aastal on teadlaste suur huvi mehe reproduktiivsüsteemiga seotud geenide ja geenimutatsioonide vastu lisanud spermatogeneesi seotud geenide nimekirja pidevalt uusi võimalikke kandidaatgeene ning nende polümorfisme. Polümorfismid on DNA järjestuses esinevad variatsioonid (ühenukleotiidsed erinevused, insertioonid, deletsioonid, mini- ja mikrosatelliidid), mis loovad igale indiviidile unikaalse geneetilise tausta. Geneetiline taust koos erinevate keskkonnateguritega võib luua eeldused erinevate haigusseisundite ning ka mehe viljatuse kujunemiseks.

Artikli **eesmärgiks** on anda lühikäitluse teadaolevatest mehe viljatuse geneetilistest põhjustest ning tutvustada mõningaid võimalikke mehe viljakust mõjutavaid geene ning geeni polümorfisme.

1. AUTOSOOMSETE JA SUGUKROMOSOOMIDE ARVU, STRUKTUURI JA ÜMBERPAIKNEMISE ANOMAALIAD KUI MEHE GENEETILISE VILJATUSE PEAMISED PÕHJUSTAJAD

Kromosomaalsed häired on kõige sagedamini esinevad mehe geneetilise viljatuse põh-

justajad, esinedes ligikaudu 5%-l viljatutest meestest. Spermapatoloogia raskusaste on seotud kromosomaalsete anomaaliatega esinemissagedusega ja nii täheldatakse ligikaudu 15%-l azoospermiaga (seemnevedelikus ei leitud spermatooside) meestest erinevaid kromosoomianomaaliaid. Enamik mehe viljatust põhjustavatest kromosomaalsetest häiretest hõlmavad sugukromosoomi ja vaid väike osa autosoomsetest kromosoomide. Üldpopulatsioonis on selliste häirete esinemissagedus väike, ilmnedes vaid 0,2–0,6%-l isikutest (2).

Põhjaliku ülevaate Eesti viljatutel meestel esinevatest kromosoomianomaaliatest ning kromosoomivariantidest annab 2006. aastal Lissitsina ja kaasautorite (2006) tsütogeneetiline uuring (3). Selles uuringus esinesid sugukromosoomide anomaaliad azoospermiaga meestel sagedamini (12,5%) kui oligozoospermiaga (spermatoosidide hulk $< 20 \times 10^6/\text{ml}$) meestel (1,7%). Samas olid autosoomsete kromosoomide struktuurianomaaliad oligozoospermiaga meestel sagedasemad (10,3%) kui azoospermiaga meestel (3,1%). Seega kinnitasid saadud tulemused varasemaid uuringuid, kus näidati, et sugukromosoomide arvu anomaaliad põhjustavad raskemaid spermatogeneesi häireid kui autosoomsete kromosoomide struktuurianomaaliad.

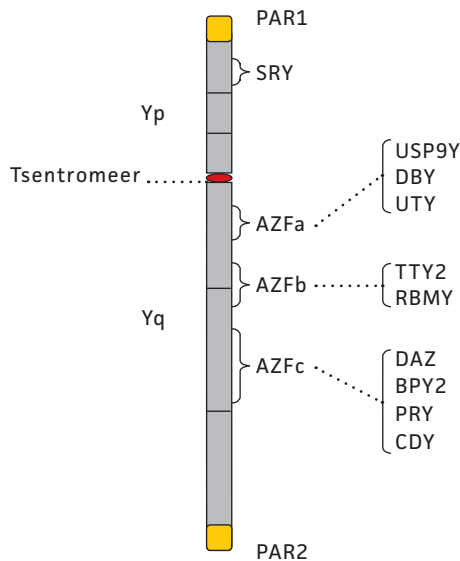
VILJATUSEGA SEOTUD SUGUKROMOSOOMIDE ARVU ANOMAALIAD

Kõige levinum sugukromosoomide arvuga seotud häire mehepoolse viljatuse põhjustajana on Klinefelteri sündroom (47XXY), esinedes 5%-l oligozoospermiaga patsientidest ja 10%-l azoospermiaga patsientidest. Klinefelteri sündroomiga meestel on Leydigi rakkude puuduliku funktsiooni tagajärjel langenud organismis testosterooni tase, mis tingib sekundaarsete sugutunnuste puuduliku arengu (primaarne hüpogonadism), günekomaastia ning sageli viljatuse (4). Enamik selle sündroomiga meestest on azoospermised, kuid mosaiiksetel meestel (47,XXY/46,XY) võib sugurakkude tootmine toimuda erine-

val tasemel, varieerudes oligozoospermiast normozoospermiani (5).

VILJATUSEGA SEOTUD AUTOSOOMSETE JA SUGUKROMOSOOMIDE STRUKTUURI JA ÜMBERPAIKNEMISE ANOMAALIAD

Lisaks sugukromosoomide arvu anomaaliatele põhjustavad mehe viljatust ka autosoomsete kromosoomide struktuuri ja ümberpaiknemise anomaaliad, nagu Robertsoni translokatsioonid ja retsiiprooksed translokatsioonid. Robertsoni translokatsioonid tekivad kahe akrotsentrilise kromosoomi kokkupõimimisel, mille tagajärjel tekib üks ebanormaalne ditsentriline (kahe tsentromeeriga) kromosoom. Kõige sagedasemad on kombinatsioonid 13. ja 14. ning



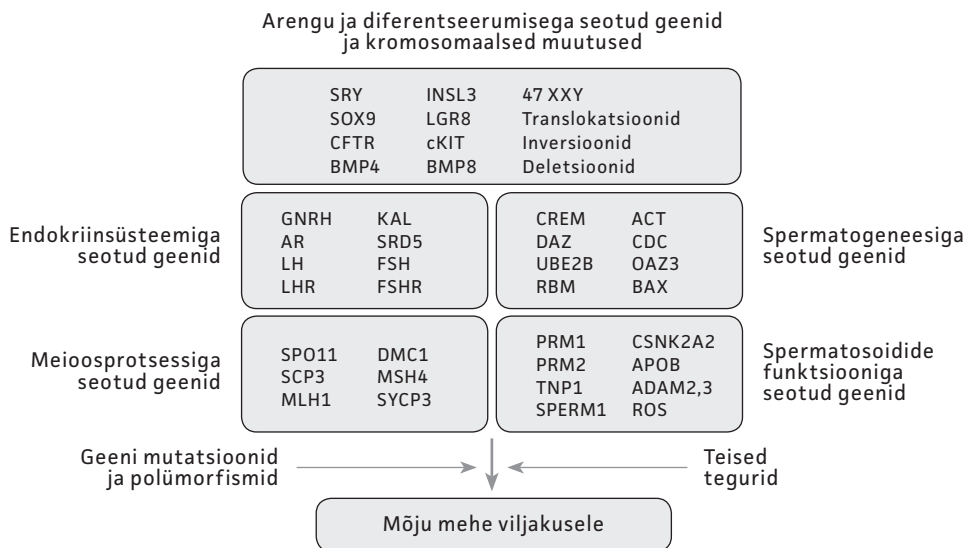
Joonis 1. Y kromosoomi skemaatiline joonis. Joonisel on tähistatud PAR1 ja PAR2 (pseudootosomaalsed regioonid 1 ja 2), SRY (sugu määrav regioon Y kromosoomis), AZF piirkonnad ja nendes piirkondades paiknevad geenid. AZFa piirkonnas asuvad DBY (Y-seoseline DEAD boksi sisaldav polüpeptiid 3), UTY (TPR motiiv Y kromosoomis) ja USP9Y (Y-seoseline ubikvitiinpsiifiline peptidaas 9). AZFb piirkonnas asuvad TTY2 (Y-seoseline, munandispsiifiline transkript 2) ja RBMY (RNA seondumismotiiv Y kromosoomis) geenid ning AZFc piirkonnas asuvad CDY (kromodomaan Y 1), BPY2 (munandispsiifiline põhivalk Y 2), PRY (munandispsiifiline PTA-BL seotud valk Y kromosoomis) ja DAZ (deletereeritud azoospermia korral) geenid.

14. ja 21. kromosoomi vahel. Sellist translokatsiooni kandvatel meestel esinevad erineva raskusastmega spermatogeneesi häired (2). Meeste spermas, kes kannavad retsprookseid translokatsioone, kus kaks autosoomset kromosoomi vahetavad omavahel osad, esineb rohkesti defektseid spermatooside, mis võivad vähendada normaalset viljakust (6).

Sugukromosoomide struktuuri muutustest on levinumad Y kromosoomi mikrodeletsioonid, mis esinevad 10–15%–l mitteobstruktiivse azoospermia ja raske oligozoospermia patsientidest (7). Y kromosoomi pikas õlas esineb kolm spermatogeneesi geenide piirkonda, nn azoospermia faktorite AZFa, AZFb ja AZFc piirkonda (vt jn 1).

Enamik mikrodeletsioonidest toimub kas AZFb või AZFc lookustes. Juhul kui dele-

teerub AZFb piirkonnas paiknev RBMY (RNA seondumismotiiv Y kromosoomis) geeniklastr, häirub primaarsete spermatoosütide meiotiline jagunemine ning kujuneb azoospermia. AZFc piirkonna DAZ (deletereitud azoospermia korral) geeniklastride deletsioonidega kaasneb raske oligozoospermia (produtseeritakse üksikuid küpseid spermatooside) või azoospermia. AZFa piirkonna deletsioonid esinevad harvemini ning põhjustavad tavaliselt Sertoli rakkude aplaasia ja azoospermia kujunemise. Samuti võivad esineda nii AZFa (8), AZFb kui ka AZFc piirkondade osalised deletsioonid, mille tagajärjel tekib sageli oligozoospermia (7). Huvipakkuv on, et sama mikrodeletsiooni kandvate isikute fenotüübid võivad varieeruda azoospermia-st oligozoospermia-ni. See lubab oletada, et AZF lookuse delet-



Joonis 2. Ülevaade mehe viljatusega seotud geenidest (6): CREM (cAMP vastuselemendi modulaator), DAZ, ACT (aktiinisarnane valk), CDC (rakutsükliga seotud valk), UBE2B (ubikvitiini konjugeeriv ensüüm E2B, RAD6 homolog), RBM, OAZ3 (ornitiini dekarboksülaasi antiensüüm 3), BAX (BCL2-ga seotud X valk), PRM1 (protamiin 1), PRM2 (protamiin 2), TNP1 (histoonide asendumist protamiinidega moduleeriv valk 1), CSNK2A2 (kaseiinkinaas 2), APOB (apolipoproteiin B), ADAM 2,3 (metallopeptidaas-domään 2), ROS (c-ros onkogeen 1, türosiinkinaasi retseptor), SPO11 (kovalentselt seonduv meiotiline valk, DSB homolog), DMC1 (mck1 homolog), SCP3 (sünaptiline kompleksvalk 3), MSH4 (MUTS-sarnane valk 4), MLH1 (mutL homolog 1), SYCP3 (sünaptiline kompleksvalk 3), GNRH (gonadotropiini vabastajahormoon), KAL (Kallmanni sündroom 1 järjestus), LH (luteiniseeriv hormoon), LHR (luteiniseeriva hormooni retseptor), FSH (folliikuleid stimuleeriv hormoon), FSHR (folliikuleid stimuleeriva hormooni retseptor), SRD5 (5 α -reduktaas), AR (androgeeni retseptor), SRY (sugu määrav regioon Y kromosoomis), SOX9 (sugu määrav regioon Y kromosoomis – boks 9), INSL3 (insuliinisarnane faktor 3), LGR8 (relaksiini-/insuliinistaoline peptiidretseptor 2), c-KIT (türosiinkinaasi Kit proto-onkogeen), BMP8 (luu morfogeneetilise valk 4), CFTR (tsüstilise fibroosi transmembraanse juhtivuse regulaator).

sioonidest tulenevaid molekulaarseid efekte tasakaalustatakse seni teadmata modifikaatorgeenide abil.

Eestis korraldatud viljatute meeste Y kromosoomi mikrodeletsioonide uuringus leiti, et AZF piirkonna deletsioonid esinesid 13,3%-l mitteobstruktiivse azoospermiaga meestest ja 1,7%-l oligozoospermiaga meestest. Ligikaudu 75%-l juhtudest asusid deletsioonid AZFc piirkonnas (9).

2. MEHE VILJATUSEGA SEOTUD GEENID

Mehe normaalse sugulise arengu tagavad tuhanded geenid ja ainuüksi spermatogeneesi protsessiga on seni teadaolevalt seotud rohkem kui 2000 erinevat geeni (5). Muutused spermatogeneesiga seotud süsteemide geenides võivad viia spermatoosidide hulga vähenemiseni ja funktsionaalse võimekuse halvenemiseni ning seeläbi mõjutada mehe viljakust. Valdav osa spermatogeneesi normaalseks toimimiseks vajalikest geenidest paikneb autosoomsetes kromosoomides ning on lisaks spermatogeneesi protsessile seotud kogu organismi elutegevuse regulatsiooniga (4). Tinglikult võib sugurakkude arengut mõjutavad geenid jaotada arengu ja diferentseerumisega, endokriinsüsteemiga, meiosisiga, spermatoosidide funktsiooniga ning spermatogeneesiga seotud geenideks. Ülevaatlikul joonisel 2 on toodud enim uuritud mehe viljakust mõjutavad geenid.

Spermatogeneesiga seotud CREM, DAZ, ACT, CDC, UBE2B, RBM, OAZ3, BAX geeni mutatsioone seostatakse azoospermia või oligozoospermia kujunemisega. Samuti on näidatud, et spermatoosidide funktsiooniga seotud PRM1, PRM2, TNP1, CSNK2A2, APOB, ADAM 2,3, ROS geeni mutatsioonid vähendavad seemneraku funktsionaalset võimekust ning põhjustavad seemneraku penetratsiooni häireid, akrosoomi reaktsiooni puudulikkust ning häirivad pronukleaarset reaktsiooni (6, 10).

Spermatogeneesi efektiivsust mõjutavad ka meioosi ja rekombinatsiooniga seotud SPO11, DMC1, SCP3, MSH4, MLH1, SYCP3 geeni mutatsioonid (5, 11). Kõrva-

lekalded endokriinsüsteemi geenides nagu GNRH, KAL, LH, LHR, FSH, FSHR, SRD5, AR võivad viia soo diferentseerumise häireteni ja põhjustada spermapatoloogia tekkimist (12–14).

Arengu ja diferentseerumisega seotud SRY, SOX9, INSL3, LGR8, c-KIT, BMP8, CFTR geeni mutatsioonid kutsuvad esile kõrvalekaldeid mehe sugutrakti normaalsest arengust ning mõjutavad primordiaalse sugurakkude migratsiooni ja proliferatsiooni (6, 15).

Kuigi on kirjeldatud hulgaliselt viljakust mõjutavaid gene, on siiani teada vaid mõned üksikud geenid, mille mutatsioonidel on kliiniline tähtsus. Sellised on näiteks CFTR geeni mutatsioonid, mis põhjustavad mutatsiooni kandvatel meestel kaasasündinud *vas deferens*'i (viimajuha) obstruktsiooni. CFTR geen on kirjeldatud enam kui 900 mutatsiooniga. Fenüülalaniini kodeeriva järjestuse deleteerumine valgu 508. positsioonis on tsüstilise fibroosi põhjuseks ligikaudu 80%-l patsientidest. CFTR geenimutatsiooniga meestel toimub spermatogenees normaalselt, kuid viimajuha ageneesi tõttu puuduvad seemnevedelikud spermatoosidid (16).

Mehe normaalseks suguliseks arenguks ja spermatogeneesi korrektseks toimimiseks vajatakse androgeene ja normaalselt toimivat androgeeni retseptorit. AR geen on kirjeldatud paljusid retseptori funktsiooni muutvaid mutatsioone, mis põhjustavad androgeenide puuduliku toime tagajärjel erineva raskusastmega androgeenide tundlikkuse häireid. AR geeni mutatsioonid võivad põhjustada täielikku või osalist androgeeni resistentsuse sündroomi (vastavalt, *complete androgen insensitivity syndrome*, CAIS ja *partial androgen insensitivity syndrome*, PAIS) (17). AR täieliku resistentsuse sündroomi nimetatakse ka testikulaarse feminisatsiooni sündroomiks, mille korral puuduvad sündinud poisslapsel meesterahvale iseloomulikud sugutunnused (46 XY naise fenotüübiga). Kuigi AR geeni mutatsioonidega kaasnevad sageli suured muutused spermatogeneesi efektiivsuses, on siiski

harvad juhtumid, kus normaalse fenotüübiga meestel oleks viljatuse põhjus tingitud vaid AR geeni mutatsioonidest (18). Viimati avaldatud oligozoospermia patsientide uuringus ($n = 1517$) esines AR geeni mutatsioonid (leiti 20 erinevat mutatsiooni) 1,7%-l meestest. Nendest kahel diagnoositi krüptorhism, ühel nii krüptorhism kui ka hüpospaadia, ühel gūnekomastia ning ülejäänud 22 patsiendil ei leitud peale spermatogeneesi häire teisi androgeenide tundlikkuse häirele viitavaid sümptomeid (19). Võib arvata, et AR geeni mutatsioonid jäävad sageli viljatutel patsientidel tuvastamata, kuna kliinilised ja hormonaalsed näitajad ei viita alati otsest selle geeni defektile.

3. MEHE VILJATUSEGA SEOTUD GEENIDE POLÜMORFISMIID

Kuigi on kirjeldatud suurt hulka erinevaid mehe viljakust mõjutavaid geenipolümorfisme, ei saa unustada, et vaatamata leitud positiivsetele seostele ei võimalda vaid geenivariatsioonid mõista mehe viljatuse tegelikke põhjuseid. Polümorfismid kui populatsioonis sageli esinevad geneetilised variatsioonid võivad luua vaid eeldused mingi fenotüübi kujunemiseks. Kindla geenipolümorfismi rolli mehe viljatuse kujunemise patogeneesis võib kujutada võrgustikuna, kus ühe geeni kindel variatsioon mõjutab ise ja on mõjutatud paljude erinevate tegurite (teised geenivariandid, keskkonnategurid, epigeneetilised modifitseerijad, infektsioonid, mehe hormonaalne staatus) poolt.

Viimati avaldatud metaanalüüs võttis kokku siiani publitseeritud geenipolümorfismide ja mehe viljatuse vahelised tööd tõdemusega, et vaid mõne üksiku geeni variatsioonide seoseid on kinnitatud korduvate uuringutega (20). Nii leiti, et varem publitseeritud ja mehe viljatuse kujunemisel oluliseks peetud POLG (DNA polümeraas gamma), DAZL (DAZ autosomaalne homoloog), USP26 (ubikvitiinispetsiifiline proteaas 26) ning FSHR geenivariatsioonid mehe viljakust siiski ei mõjuta. Metaanalüüsi järel jäi sõelale vaid kaks potentsiaalset

mehe viljakust mõjutavat geenivariatsiooni: AZF geeni polümorfismid (nn AZF gr/gr deletsioonid) ja MTHFR (metüleentetra-hüdrofolaadi reduktaas) geeni polümorfismid. AZF gr/gr deletsioonide tagajärjel kaob väike osa spermatogeneesi geenide AZFc piirkonnast, mille tulemusena võib kujuneda mehel spermatogeneesi häire. MTHFR on üks folaadi ainevahetuse võtmeensüüme, mis osaleb S-adenosüülmetioniini sünteesivas ainevahetuse rajas. S-adenosüülmetioniini piisav hulk on oluline DNA ja valkude metülatsooniks, et saaks toimuda normaalne spermatogenees (20).

Androgeeni retseptori polümorfismide ning mehe viljatuse vaheliste seoste hindamisel olid autorid seisukohal, et vajatakse veel lisauuringuid (20). Kui androgeeni retseptori mutatsioonid kutsuvad esile muutusi spermatogeneesi efektiivsuses, siis AR funktsiooni vähesel määral muutvate polümorfismide mõjust mehe viljakusele väga palju ei teata. Arvatakse, et ühenukleotiidsed muutused endokriinsüsteemi geenides võivad põhjustada vaevumärgatavaid kõrvalekaldeid kas retseptori afiinsuses või hormoonide bioaktiivsuses, mille tulemusena rikutakse spermatogeneesiks oluline, äärmiselt täpselt reguleeritud hormoonide toime kaskaad (6).

Enim uuritud on AR geeni esimeses eksonis paiknevad kaks polümorfset trinukleotiidsset mikrosatelliitset kordust (CAG ja GGN). CAG järjestused kodeerivad polüglutamiinrakti, mille pikkus varieerub 8–31 järjestuseni (21). Polüglütsiini kodeerivate GGN trinukleotiidssete korduste arv (10–30 kordust) varieerub vähem, koosnedes peamiselt 22–24 kordusest (22). CAG korduste arvu suurenemine üle 45 järjestuse põhjustab X-liitelist spinaal- ja bulbaarsete lihaste atroofiat (Kennedy haigus), kus patsientidel esineb lisaks progressiivsele lihaste nõrkusele ning atroofiale ka androgeenide osaline tundetus. Kennedy haigusega kaasnevad ka mitmed erinevad endokriinsed häired, hüponadism, sperma halvenenud kvaliteet ja infertiilsus (23). See on andnud aluse hüpoteesile, et CAG korduste arvu muutu-

sed võivad põhjustada AR geeni funktsiooni häirumist ning mõjutada seeläbi mehe viljakust. Arvukad tööd, kus on otsitud seost CAG korduste arvu varieeruvuse ja viljatuse vahel, on andnud vastukäivaid tulemusi. Mehe viljatuse ja GGN korduste arvu seoseid ei ole siiani leitud. Ka Eestis korraldatud uuringus ei leitud CAG ja GGN korduste arvu ning mehe idiopaatilise viljatuse vahel seoseid, kuid kirjeldati viljatuse riski suurendavat AR geeni haplotüüpi. Võib arvata, et riskihaplotüüpi (TATAAC) kandvad mehed on predispooneeritud erinevatele viljakust vähendavatele keskkonna, elustiili või haiguste mõjuritele ning neil on suurem risk spermatogeneesi efektiivsuse kahanemiseks ja viljatuse kujunemiseks (24).

Kuigi on tuvastatud suur hulk spermatogeneesi mõjutavate geenide variatsioone, ei analüüsita kliinilises meditsiinis neist ühte-

gi. Selle põhjuseks võib olla lihtne tõsiasi, et paljude siiani leitud geeni polümorfismide seoseid mehe viljakusega ei ole kinnitatud suuremahuliste geneetiliste uuringutega. Sageli jõuavad ka geneetilisi uuringuid tegevad grupid vastukäivate tulemusteni, kuna tulemused sõltuvad uuritavate rühmade valiku kriteeriumitest, uuritavate rühmade suurusel, etnilisest taustast ning analüüsimetoditest. Olukord muutuks selgemaks, kui erinevad teadusrühmad kasutaksid mehe viljakusega seotud geenide uurimiseks ühtseid geenipositsioone ja meetodeid. Loodetavasti suudetakse peagi korraldada laiahaardelisemaid uuringuid, mis toeksid meditsiini uusi geneetilisi markerid ning aitaksid senisest edukamalt diagnoosida mehe geneetilist viljatust.

merly@ut.ee

KIRJANDUS

1. Spira A. Epidemiology of human reproduction. *Hum Reprod* 1986;1:111–5.
2. Ferlin A, Arredi B, Foresta C. Genetic causes of male infertility. *Reprod Toxicol* 2006;22:133–41.
3. Lissitsina J, Mikelsaar R, Punab M. Cytogenetic analyses in infertile men. *Arch Androl* 2006;52(2):91–5.
4. Hargreave T. Genetic basis of male fertility. *Med Bull* 2000;56(3):650–71.
5. Seshagiri P. Molecular insight into the causes of male infertility. *J Biosci* 2001;26:429–35.
6. Carrell DT, Jonge CD, Lamb DJ. The genetics of male infertility: a field of study whose time is now. *Arch Androl* 2006;52:269–74.
7. Foresta C, Moro E, Garolla A, et al. Y chromosome microdeletions in cryptorchidism and idiopathic male infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3660–5.
8. Foresta C, Ferlin A, Moro E. Deletion and expression analysis of AZFa-genes on the human Y chromosome revealed a major role for DBY in male infertility. *Hum Mol Genet* 2000;9:1161–9.
9. Punab M, Salumets A. Y-kromosoomi mikrodeletsioonid mehepoolse viljatuse põhjusena. *Eesti Arst* 1999;78(6):562–5.
10. Feng HL. Molecular biology of male infertility. *Arch Androl* 2003;49:19–27.
11. Venables J, Cooke H. Lessons from knockout and transgenic mice for fertility in men. *J Endocrinol Invest* 2000;23:584–91.
12. Dierich A, Sairam M, Monaco L, et al. Impairing follicle-stimulating hormone (FSH) signaling in vivo: targeted disruption of the FSH receptor leads to aberrant gametogenesis and hormonal imbalance. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95(23):13612–7.
13. Holdcraft R. Hormonal regulation of spermatogenesis. *Int J Androl* 2004;27(6):335–42.
14. Lei Z, Mishra S, Zou W, et al. Targeted disruption of luteinizing hormone/human chorionic gonadotropin receptor gene. *Mol Endocrinol* 2001;15(1):184–200.
15. Bogatcheva N, Agoulnik A. INSL3/LGR8 role in testicular descent and cryptorchidism. *Reprod Biomed Online* 2005;10(1):49–54.
16. Claustres M, Guittard C, D Bozon, et al. Spectrum of CFTR mutations in cystic fibrosis and in congenital absence of the vas deferens in France. *Hum Mutat* 2000;16:143–56.
17. Quigley C, Bellis AD, Marschke K, et al. Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives. *Endocr Rev* 1995;16:371–21.
18. Rajender S, Singh L, Thangaraj K. Phenotypic heterogeneity of mutations in androgen receptor gene. *Review. Asian J Androl* 2007;9(2):147–79.
19. Ferlin A, Vinanzi C, Garolla A, et al. Male infertility and androgen receptor gene mutations: clinical features and identification of seven novel mutations. *Clin Endocrinol* 2006;65(5):606–10.
20. Tuttelmann F, Rajpert-De Meyts E, Nieschlag E, et al. Gene polymorphisms and male infertility – a meta-analysis and literature review. *Reproductive biomedicine online* 2007;15(6):643–58.
21. Edwards A, Hammond H, Jin L, et al. Genetic variation at five trimeric and tetrameric tandem repeat loci in four human population groups. *Genomics* 1992;12:241–53.
22. Lundin KB, Giwercman A, Richthoff J, et al. No association between mutations in the human androgen receptor GGN repeat and inter-sex conditions. *Mol Hum Reprod* 2003;9(7):375–9.
23. La-Spada AR, Wilson EM, Lubahn DB, et al. Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature* 1991;352:77–9.
24. Saare M, Belousova A, Punab M, et al. Androgen receptor gene haplotype is associated with male infertility. *Int J Androl* 2008;31(4):395–402.

SUMMARY

Genetics of male infertility

Genetic causes account for approximately 10-15% of male infertility. In addition to known genetic causes such as abnormalities of the number, structure and dislocation of autosomal and sex chromosomes, a large number of genes and gene variations affecting the reproductive system have been identified. However, their role in the pathogenesis of male infertility is still unclear. Genetic studies performed so far have found no conclusive association

between male infertility and specific gene variations. However, the area of genetic studies is continuously growing. New genetic knowledge will introduce new genetic markers in clinical medicine which would facilitate the diagnosis of male infertility. The aim of the current study was to give a brief review of the genetic background of male infertility and to introduce some of the genes and gene variants related to the problem.