

## عوامل ژنتیکی ناباروری در مردان

آرزو کرمزاده<sup>۱</sup>، هادی میرزاپور<sup>۱</sup>، دکتر مجید خیراللهی<sup>۲</sup>

### مقاله مروری

#### چکیده

ناباروری یکی از شایع‌ترین مشکلات بهداشتی جهان است. این مشکل حدود ۱۵ درصد زوج‌ها را درگیر می‌کند. در حدود نیمی از این موارد یک عامل مردانه دخیل است. سبب‌شناسی ناباروری در مردان به صورت چند عاملی است و بسیاری از عوامل ژنتیکی و محیطی در بروز آن دخیل هستند. عوامل ژنتیکی شامل ناهنجاری‌های کروموزومی و جهش‌های تک ژنی مسؤؤل حدود ۱۰ تا ۱۵ درصد عوامل در مردان نابارور است. در این مقاله ما به جنبه‌های ژنتیکی (ناهنجاری کروموزومی، تک ژنی و پلی‌مورفیسم ژن‌های دخیل)، نقش جهش‌های میتوکندریایی، ارتباط miRNA با ناباروری و گزارش ژن‌های جدید در ناباروری در سال‌های اخیر پرداختیم.

**واژگان کلیدی:** ناباروری، اسپرماتوژنز، ناهنجاری کروموزومی، اپی‌ژنتیک

**ارجاع:** کرمزاده آرزو، میرزاپور هادی، خیراللهی مجید. **عوامل ژنتیکی ناباروری در مردان.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۲؛ ۳۱ (۲۴۴):

۱۱۴۹-۱۱۶۲

#### مقدمه

طبق تعریف سازمان جهانی بهداشت ناباروری عدم توانایی زوجین در بارداری بعد از یک سال از آمیزش بدون پیش‌گیری است. ناباروری یکی از شایع‌ترین مشکلات در جهان است که در حدود ۱۵ درصد زوج‌ها دیده می‌شود. بسته به جنس عوامل مختلفی می‌تواند در بروز ناباروری نقش داشته باشد. این عوامل در زنان شامل اندومتريوز، مشکلات تخمک‌گذاری، کیفیت پایین تخمک، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و انسداد لوله‌های فالوپ است، در حالی که در مردان این عوامل شامل انسداد وازودفران، مشکلات اسپرم (شمارش کم، تحرک پایین، دیس‌مورفولوژی) و حساسیت به اسپرم

(Sperm allergy) است. درصدی از موارد ناباروری را نیز عوامل تعریف‌نشده (Unexplained infertility) تشکیل می‌دهند.

در حدود نیمی از موارد ناباروری یک عامل مردانه دخیل است. حضور عامل مردانه اغلب بر اساس پارامترهای اسپرم غیر طبیعی (آزوسپرمی تا الیگوزوسپرمی) صورت می‌گیرد. در کل عوامل ایجاد ناباروری به ۳ شکل هستند: اکتسابی، مادرزادی و عوامل تعریف‌نشده. عوامل مادرزادی می‌تواند یا منشأ ژنتیکی داشته باشند و یا در نتیجه ناهنجاری تکوینی باشند. با وجود تلاش‌های صورت گرفته در یافتن دقیق طبیعت ناباروری در مردان، بیشتر مردان مبتلا به ناباروری با منشأ

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه ژنتیک و بیولوژی مولکولی، دانشکده پزشکی و کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استادیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های ارثی کودکان، گروه ژنتیک و بیولوژی مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: mkheirollahi@med.mui.ac.ir

نویسنده مسؤؤل: دکتر مجید خیراللهی

ناشناخته هستند. پیشنهاد شده است که این ناباروری می‌تواند حاصل جهش‌ها و یا تغییرات دیگر در ژن‌های درگیر در اسپرماتوزن باشد.

### ۱. ناهنجاری‌های کروموزومی

شیوع ناهنجاری‌های کروموزومی در بین مردان عقیم بالاتر است و درجه‌ی ناهنجاری با شمارش اسپرم نسبت معکوس دارد. بر اساس نتایج منتشرشده شیوع کلی عوامل کروموزومی بین ۲ تا ۸ درصد با میانگین ۵ درصد است. مقدار آن می‌تواند تا ۱۵ درصد در مردان آروسپرمی که بیشتر آن‌ها مردان XXY هستند، افزایش یابد (۱). ناهنجاری کروموزوم Y مانند ریزحذفی عامل مهم موارد آروسپرمی و موارد شدید الیگوسپرمی (کمتر از ۲۰ میلیون اسپرم در میلی‌لیتر) می‌باشد (۲-۳).

آنیوپلویدی شایع‌ترین علت ناهنجاری کروموزومی در مردان عقیم است (۴). به خصوص مردان با آروسپرمی غیر انسدادی دارای بروز بالایی از آنیوپلویدی (۵) به ویژه در کروموزوم‌های جنسی (۶) هستند. اگر چه یک اسپرم آنیوپلوید دارای مواد ژنتیکی تغییر یافته است ولی گاهی به طور موفق می‌تواند تخمک را بارور کند و تعداد نادرست کروموزومی را به زاده‌ها منتقل نمایند (۷).

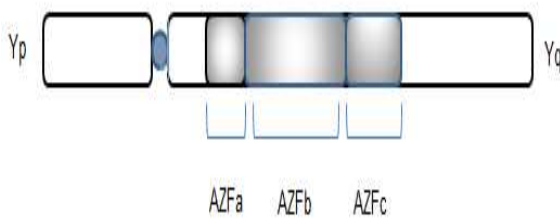
سندرم کلاین فلتز و موزایسم XXY: سندرم کلاین فلتز (Klinefelter syndrome) شایع‌ترین آنیوپلویدی کروموزوم جنسی در مردان است، به طوری که در ۱/۰ تا ۲/۰ درصد تولدهای جدید، رخ می‌دهد. شیوع این سندرم در مردان عقیم بسیار بالا است، این شیوع از ۵ درصد در الیگوسپرمی شدید تا ۱۰ درصد در موارد آروسپرمی دیده می‌شود. این

سندرم شکلی از نقایص اولیه‌ی بیضه همراه با هیپرتروفی بیضه و افزایش سطح پلاسمایی گونادوتروپین‌ها است و شایع‌ترین علت هیپوگنادیسم در مردان است. اگر چه حدس زده می‌شود که حدود ۹۰ درصد از موارد غیر موزاییک سندرم دارای آروسپرمی کامل باشند، اما ممکن است در بعضی مردان مبتلا به کلاین فلتز درجاتی از اسپرماتوزن در توبول‌های Seminiferous موجود باشد (۸). بیماران موزاییک 47,XXY/46,XY در جات مختلفی از تولید اسپرم دارند ولی درصد مردان دارای اسپرم در مایع منی مشخص نیست. بیماران مبتلا با این سندرم می‌توانند از طریق ICSI (Intracytoplasmic sperm injection) بارداری را تجربه نمایند، اگر چه در این شرایط خطر داشتن فرزند با ناهنجاری کروموزومی بالا است (۹-۱۰).

یکی دیگر از منابع ایجاد آنیوپلویدی جابجایی کروموزومی (Chromosomal translocation) می‌باشد (۱۱). جابجایی‌ها می‌توانند منجر به از دست رفتن ماده‌ی ژنتیکی در محل شکست کروموزوم و در نتیجه گسست پیام ژنتیکی شود (۲). جابجایی اتوزومال در مردان عقیم حدود ۴ تا ۱۰ برابر بیشتر از مردان طبیعی است (۱۲-۱۳). جابجایی Robertsonian که در کروموزوم‌های آکروساتریک روی می‌دهد، شایع‌ترین ناهنجاری ساختاری کروموزومی در انسان است و باروری ۱ در هر ۱۰۰۰ مرد را متأثر می‌کند (۱۴، ۱). اگر چه شیوع این جابجایی تنها ۰/۸ درصد در مردان عقیم است، اما این عدد ۹ برابر بیشتر از جمعیت عادی است (۱۵). جابجایی‌ها می‌توانند منجر به طیفی از فنوتیپ‌های تولید اسپرم شوند که از تولید طبیعی اسپرم تا ناتوانی در تولید اسپرماتوگونی را شامل می‌شود (۱۶).

## ۲. کروموزوم Y

کروموزوم Y به دلیل داشتن بسیاری از ژن‌هایی که برای اسپرماتوزنز و تکوین گنادها ضروری هستند، مورد توجه بسیاری از مطالعات در زمینه ناباروری است. ریزحذفی در کروموزوم Y یکی از عوامل مهم در عقیمی مردان است. ریزحذفی به یک حذف کروموزومی گفته می‌شود که چندین ژن را شامل شود، اما وسعت حذف به اندازه‌ای نیست که با تکنیک‌های مرسوم سیتوژنتیک بتوان آن را تشخیص داد (۱۷). مطالعات نشان می‌دهد که ریزحذفی در مردان با آزوسپرمی و یا الیگوزوسپرمی شدید شایع است (۱۸). ریزحذفی بیشتر در بازوی بلند کروموزوم (Yq) روی می‌دهد و حذف در این منطقه به خصوص با نقص در اسپرماتوزنز همراه است (۱۹-۲۰). منطقه‌ی مورد توجه، منطقه‌ای به نام منطقه‌ی AZF (Azoospermai factor region) است که به دلیل داشتن ژن‌هایی که در رشد و تکوین اسپرم ضروری هستند به این نام معروف است. این منطقه به ۳ زیر منطقه به نام‌های AZFa، AZFb و AZFc طبقه‌بندی می‌شوند (شکل ۱) (۲۱).



شکل ۱. مناطق Azoospermai factor region (AZF) در کروموزوم Y

AZFa: ۲ ژن مهم در این منطقه ژن‌های USP9Y و Ubiquitin specific peptidase 9, Y-linked (DBY) هستند. حذف‌هایی که شامل هر دو ژن شوند باعث سندرم Sertoli cell-only می‌شوند که در آن سلول‌های سرتولی در بیضه کامل هستند ولی در انزال هیچ اسپرمی وجود ندارد (۲۱-۲۲).

جدول ۱. شیوع و فنوتایپ ناهنجاری‌های کروموزومی رایج مرتبط با ناباروری مردان

شیوع در هر ۱۰۰ نفر	فنوتایپ	ناهنجاری ژنتیکی
۵ (در جمعیت نابارور)، ۱ (در جمعیت آزوسپرمی)	آزوسپرمی تا اسپرماتوزنز طبیعی	ناهنجاری کروموزومی
۱۰ (در جمعیت آزوسپرمی)، ۵ (در جمعیت الیگواسپرمی شدید)	آزوسپرمی تا الیگواسپرمی شدید	سندرم کلاین فلتر
۰/۸ (در جمعیت نابارور)، ۱/۶ (در جمعیت الیگوزوسپرمی)، ۰/۰۹ (در جمعیت آزوسپرمی)	آزوسپرمی تا طبیعی	جابجایی رابرت سونین
۱۰-۱۵ (در جمعیت آزوسپرمی)، ۵-۱۰ (در جمعیت الیگوزوسپرمی)	آزوسپرمی تا الیگوزوسپرمی	ریزحذفی کروموزوم Y
۰/۵-۱/۰	آزوسپرمی، سندرم Sertoli cell-only	حذف AZFa
۰/۵-۱/۰	آزوسپرمی، توقف اسپرماتوزنیک	حذف AZFb
۶-۱۲	الیگوزوسپرمی شدید تا آزوسپرمی غیرانسدادی	حذف AZFc
۳-۵	آزوسپرمی تا طبیعی	حذف نسبی AZFc

AZF: Azoospermai factor region

و استعداد ژنتیکی می‌تواند طیفی از فنوتایپ‌ها از تولید طبیعی اسپرم تا آزوسپرمی را ایجاد کند (۲۹). ژن DAZ (Deleted in azoospermia) که دارای ۴ کپی در کروموزوم Y است، نقش‌های مختلفی در اسپرماتوزن دارد و در تمام مراحل تکوین سلول‌های رده‌ی زایا بیان می‌شود (۳۰).

### ژن‌های دیگر کروموزوم Y

ژن CDY: ژن دیگر دخیل در اسپرماتوزن ژن CDY در Yq است. ژنی که یک پروتئین Chromodomain را کد می‌کند. این ژن به طور انحصاری در بیضه بیان می‌شود و باعث سهولت جایگزینی هیستون‌ها در اسپرماتوزن می‌شود. همچنین به پروتئین‌هایی که رونویسی را تنظیم می‌کنند، از طریق استیل‌اسیون هیستون، اجازه‌ی دسترسی آسان را می‌دهد (۲۱). این ژن دارای عملکردی متفاوت نسبت به همولوگ اتوزوم خود (ژن CDYL در کروموزوم ۶) در طی تکامل است، در نتیجه به کروموزوم Y مهاجرت کرده است. این ژن از این نظر مورد توجه است که اشاره به فرضیه‌ای دارد که بیان می‌دارد ژن‌هایی که در اسپرماتوزن دخیل هستند، گرایش به تجمع در کروموزوم Y دارند (۲۱).

ژن TSPY (Testis-specific protein Y): این ژن در بازوی کوتاه کروموزوم Y قرار گرفته است و دارای کپی‌هایی در بازوی بلند نیز هست (۲۳). ژن در بیضه بیان می‌شود و پروتئین آن در اسپرماتوزن دخیل است (۳۱). به نظر می‌رسد این ژن با ارسال سیگنال به اسپرماتوگونی برای ورود به میوز، زمان اسپرماتوزن را مشخص می‌کند (۲۲).

در یک مطالعه در مردان مبتلا به سندرم Sertoli-cell only نشان داده شده است که سطح بیان ژن DBY کاهش یافته است اما ژن‌های دیگر مورد آزمایش سطح طبیعی از بیان داشتند (۲۳).

ژن USP9Y نیز در اسپرماتوزن دخیل است و حذف این ژن می‌تواند عامل آزوسپرمی، الیگوزوسپرمی و الیگواستنوزوسپرمی شود (۲۴-۲۵). AZFb: حذف در این منطقه عامل توقف اسپرماتوزن در مراحل اولیه‌ی اسپرماتوسیت است و اشاره به نقش مهم این ژن در باروری دارد (۲۶). ژن مهم این منطقه RBMY است که ۶ کپی از این ژن در کروموزوم Y وجود دارد (۲۰). این ژن یک پروتئین متصل‌شونده به RNA را کد می‌کند که یک عامل Splicing اختصاصی بیضه است و در هسته‌ی اسپرماتوگونی، اسپرماتوسیت و اسپرماتید بیان می‌شود (۲۱). بیان این ژن در مردان آزوسپرمیک کاهش دارد (۲۷). خانواده‌ای از ژن‌های PRY نیز در AZFb وجود دارند. این ژن‌ها در تنظیم مرگ برنامه‌ریزی‌شده‌ی سلولی (آپوپتوز) که فرایندی ضروری برای حذف اسپرم‌های غیر طبیعی در جمعیت اسپرماتوزوآ است، دخالت دارند (۲۱).

AZFc: حذف در این منطقه نیز باعث طیف وسیعی از فنوتایپ‌هایی می‌شود که بیشتر آن‌ها شامل کاهش اسپرم در نتیجه‌ی کاهش اسپرماتوزن است (۲۱). حذف در این منطقه مسؤول ۱۲ درصد موارد آزوسپرمی غیر انسدادی و ۶ درصد موارد الیگوزوسپرمی شدید است (۲۸). منطقه‌ی AZFc مستعد به بسیاری از حذف‌های کوچک است که به علت نوترکیبی داخل کروموزومی حاصل می‌شود (۱). این حذف‌ها در برهم‌کنش با عواملی مثل محیط

### ۳. ژن‌های اتوزومی و پلی‌مورفیسم‌ها

بسیاری از ژن‌های اتوزومی می‌توانند در عقیمی در

ناکافی بودن استروژن‌ها را بررسی کرده‌اند، سبب انجام مطالعات بیشتر در ارتباط با ژن‌های گیرنده‌های استروژن شدند (۲۲). ژن ESR1 در کروموزوم ۶ دارای پلی‌مورفیسم زیادی است که نقش هر کدام از آن‌ها در باروری، به خصوص در مورد الیگوزوسپرمی شدید، مورد مطالعه قرار گرفته‌اند و نتایج حاکی از تفاوت بودند (۳۴). ممکن است این تفاوت‌ها به دلیل برهم‌کنش ژن با محیط باشد، زیرا تفاوت‌ها اغلب بین گروه‌های نژادی مختلف است.

ژن (Follicle-stimulating hormone receptor) FSHR: این ژن در کروموزوم ۲ واقع شده است و رسپتور هورمون FSH (هورمون ضروری برای فعالیت طبیعی گنادها) را کد می‌کند. در یک مطالعه مشخص شده است که حذف نسبی این ژن منجر به اثرات ناچیز در اسپرماتوژنز می‌شود (۲۶). علاوه بر این مشخص شده است که پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی فعالیت ژن را متأثر می‌کند (۱).

ژن (Methylenetetrahydrofolate reductase) MTHFR: این ژن در بازوی کوتاه کروموزوم ۱ واقع است و آنزیمی را کد می‌کند که در متابولیسم فولات دخیل است و نقش مهمی در متیلاسیون DNA و فرایند اسپرماتوژنز دارد (۲۲). پلی‌مورفیسم  $T \rightarrow C677C$  عامل جانشینی آلانین به جای والین است که باعث کاهش فعالیت آنزیم می‌شود (۳۵). کاهش فعالیت MTHFR منجر به عدم تنظیم متابولیسم فولات و در نتیجه اشتباه در متیلاسیون DNA و تأثیر در اسپرماتوژنز می‌شود (۲۲). این پلی‌مورفیسم با عقیمی مردان در جمعیت‌های آفریقایی، جنوب شرقی آسیا و هند مرتبط است (۳۶-۳۷)، اما این نتایج در جمعیت اروپایی تکرار نشده است (۱).

مردان نقش داشته باشند. ژن CFTR (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) واقع در کروموزوم ۷ در ۶۰ تا ۹۰ درصد بیماران با فقدان مادرزادی دو طرفه‌ی وازودفران (CBAVD یا Congenital bilateral absence of the vas deferens)، جهش یافته است (۱۶، ۱). CBAVD نوعی از آزوسپرمی انسدادی است که در آن عدم ارتباط بین Epididymis و Ejaculatory duct باعث مهار باروری طبیعی می‌شود. مردان مبتلا به CBAVD اغلب دارای دو جهش ملایم در ژن CFTR و یا ترکیبی از جهش شدید یا جهش ملایم در این ژن هستند. شایع‌ترین جهش شدید F508del است که در ۶۰-۷۰ درصد از بیماران CBAVD یافت می‌شود (۱۶).

ژن SHBG (Sex hormone-binding globulin): این ژن در کروموزوم ۱۷ برای نقش احتمالی در اسپرماتوژنز مورد مطالعه قرار گرفته است. نقش محصول این ژن انتقال همورمون‌های جنسی به بافت‌های هدف و کنترل غلظت آندروژن‌ها در بیضه است (۳۲). آندروژن‌ها نقش مهمی در تمایز جنسی و فرایند اسپرماتوژنز دارند. اگر سطح آندروژن مختل شود باروری تحت تأثیر قرار می‌گیرد. یک مطالعه که نقش پلی‌مورفیسم n SHBG (TAAAA) را در باروری مردان بررسی کرد به این نتیجه رسید که آلل‌های کوتاه‌تر SHBG با افزایش سطوح اسپرماتوژنز همراه است. آلل‌های کوتاه‌تر SHBG با افزایش سطح SHBG منجر به افزایش سطوح آندروژن‌های آزاد و در نتیجه تحریک اسپرماتوژنز می‌شود (۳۳).

ژن‌های ESR1 (Estrogen receptor) و ESR2: مطالعاتی که رابطه‌ی بین اسپرماتوژنز غیر طبیعی و

#### ۴. ژن‌های وابسته به X

بسیاری از ژن‌های واقع در کروموزوم X در بیضه بیان می‌شوند و در نتیجه در گامتوژنز نقش دارند (۲۲). ژن گیرنده‌ی آندروژن (Androgen receptor یا AR) در بازوی بلند X واقع شده است و در میوز و تبدیل اسپرماتوسیت به اسپرماتید در فرایند اسپرماتوژنز دخیل است (۳۸). در یک مطالعه بر روی مردان عقیم مشخص شد که حدود ۲ درصد از آن‌ها دارای جهش در ژن AR بودند در حالی که این جهش در گروه شاهد مشاهده نشد (۳۹).

ژن USP26: در بازوی بلند کروموزوم X قرار گرفته است و در طی مراحل اولیه‌ی اسپرماتوژنز در بیضه بیان می‌شود (۴۰). به نظر می‌رسد این ژن در فرایند حذف هیستونی در اسپرماتوژنز نقش داشته باشد (۲۲). مطالعات حاکی از ارتباط بین این ژن و ناباروری، مانند کشف واریانت‌های ژن در مردان آروسپرمی، است (۴۰).

KS (Kallmann syndrome): یکی دیگر از بیماری‌های ژنتیکی است که عامل عقیمی در مردان است و دارای هر دو جزء اتوزومی و وابسته به X است. این سندرم به عنوان IHH (Idiopathic hypogonadotropic hypogonadism) همراه با Anosmia تعریف می‌شود. IHH با سطوح پایین استروئیدهای جنسی در ترکیب با سطوح پایین تا طبیعی هورمون‌های FSH و LH مشخص می‌شود (۴۱). بیماران می‌توانند به طیفی از IHH کامل تا ناکامل مبتلا شوند که منجر به طیفی از ناهنجاری‌های تکوینی جنسی می‌شود (۴۲). دو حذف ژنتیکی ژن‌های FGFR1 (Fibroblast growth factor receptor) و KAL1 با این سندرم مرتبط هستند (۳۴). KAL1 در

بازوی کوتاه کروموزوم X واقع شده است و در مهاجرت نوروون‌های GnRH (Gonadotropin-releasing hormone) درگیر است و پروتئین Anosmin-1 را که یک مولکول چسبندگی سلولی است، کد می‌کند (۴۱). حذف این ژن ۳۰ تا ۷۰ درصد از بیماران KS را شامل می‌شود. حذف در ژن FGFR1 نیز باعث شکل‌های Anosmia در بیماران KS می‌شود.

#### ۵. Epigenetics error

اسپرماتوژنز فرایندی است پیچیده و حاصل مجموعه‌ای از حوادث است که هر کدام مستعد جهش‌هایی هستند که می‌تواند این فرایند را تحت تأثیر قرار دهد (۱۶). به علاوه اسپرم برای انتقال اطلاعات ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی جهت تکوین صحیح رویان باید به درستی بسته‌بندی شود. منظور از اطلاعات اپی‌ژنتیک، تغییرات کدهای ژنتیکی است که توالی DNA را متأثر نمی‌کند مثل افزودن مولکول‌های مختلف به ساختار DNA که تنظیم رونویسی و در نتیجه بیان ژن را تغییر می‌دهد (۴۳). بسته‌بندی کروماتین یک امر ضروری برای تکوین اسپرم است و این عقیده وجود دارد که ساختار فشرده‌ی کروماتین پیام‌های ضروری برای تکامل رویان را منتقل می‌کند (۴۴). در طی بسته‌بندی کروماتین ۸۵ درصد هیستون‌ها جای خود را به پروتئین‌ها می‌دهند (۴۵-۴۶). در مراحل میانی این جایگزینی، Transitional protein در ساختار کروماتین وارد می‌شود (۴۷). مطالعات در موش نشان داد که تخریب ژن‌هایی که این پروتئین‌ها را کد می‌کنند (TP1 و TP2) می‌توانند باعث فنوتایپ ناباروری شوند

مشخص شده است که مردان الیگوزوسپرمیک خطر بالاتری برای انتقال اشتباهات Imprint به فرزندان خود دارند (۵۳).

### ۶. تلومر

تلومر می‌تواند به عنوان یکی از کاندیدهای بالقوه در بروز فنوتایپ ناباروری باشد. تلومر از اطلاعات ژنتیکی در کروموزوم‌ها محافظت می‌کند، باعث لوکالیزه شدن کروموزوم در هسته می‌گردد و در همانندسازی DNA نقش دارد (۵). کوتاه شدن غیر طبیعی تلومر با ناباروری در مردان مرتبط است (۵۴). Hemann و همکاران با مطالعه در طول تلومر در موش ناک اوت دریافتند که مکانیسمی در آنزیم تلومراز وجود دارد که باعث تخریب اسپرماتوسیت‌ها با طول کوتاه تلومر می‌گردد و مانع از بلوغ آن‌ها می‌شود (۵۵). اگر چه این مکانیسم بدون عیب نیست. Liu و همکاران اسپرماتوسیت‌هایی را نشان دادند که قادر هستند با طول کوتاه تلومر از نقاط بازرسی عبور کنند و بدون این که تخریب شوند به میوز ۱ برسند (۵۶). از طرف دیگر مطالعات طول تلومر در فنوتایپ‌های مختلف نابارور اعم از بیماران آروسپرمیک انسدادی و غیر انسدادی و بیماران الیگوزوسپرمیک تفاوت مشخصی در فعالیت تلومراز نشان نداده است (۵۷). بنابراین تأثیر طول تلومر به عنوان یک عامل باروری باید بیشتر مورد بررسی قرار گیرد.

### ۷. DNA میتوکندری

حوزه‌ای از تحقیقات ژنتیکی در زمینه ناباروری که تا این اواخر از سوی محققان ناباروری مورد غفلت قرار گرفته بود نقش میتوکندری و ژنوم آن در

(۴۸-۴۹). علاوه بر این عملکرد دو پروتئین متفاوت پروتامین P1 و P2 در انسان مشخص شده است، چنان چه mRNA مربوط به P1 خیلی زود بیان شود اسپرماتوژنز در مرحله‌ی اسپرماتید متوقف می‌شود (۵۰). هیستون‌ها عامل مهم دیگر در انتقال اپی ژنتیکی هستند و طی تشکیل اسپرماتوزوا، مناطق کنترلی Imprinting را نشانه‌گذاری می‌کنند. کنترل بیان تنظیم ژن‌ها با افزودن گروه‌های استیل، متیل، یوبی کوتئین و فسفات به هیستون‌ها صورت می‌پذیرد (۵۱). ناهنجاری هیستون‌ها یک کاندیدای احتمالی در ناهنجاری‌های جنینی هستند و نقش آن‌ها در ناباروری در حال تحقیق است (۴۷).

Imprinting، میتیلاسیون DNA، تعیین می‌کند چه ژنی از ژنوم پدری یا مادری در جنین بیان شود. مناطق Imprinted در DNA در هر سیکل تناسلی به طور مجدد مورد Imprinting قرار می‌گیرند و اجازه‌ی پایدار شدن Imprint‌های والدینی را در سلول‌های رده‌ی زایا در هر سیکل را می‌دهند (۵۲). Kobayashi و همکاران در مطالعه‌ای صحت Imprinting را در مردان عقیم بررسی کردند. مردان بارور با انزال طبیعی مناطق متمایز متیله‌شده‌ی (Differentiated methylated region) پدری باید متیله و مناطق مادری باید غیر متیله باشند. مطالعه نشان داد که حدود ۱۴ درصد مردان عقیم دارای ناهنجاری در مناطق تمایزی پدری و ۲۱ درصد ناهنجاری در مناطق تمایزی مادری دارند. اکثر بیماران دارای ناهنجاری در هر دو منطقه الیگوزوسپرمیک بودند. به علاوه در مردان با ناهنجاری در Imprinted DMRs، تکنیک‌های کمک باروری (ART) موفقیت کمتری دارند. همچنین

در پی استفاده از تکنیک‌های کمک باروری مثل ICSI، نگرانی از بابت انتقال ناهنجاری میتوکندریایی به فرزندان وجود دارد زیرا کل اسپرم به اوسیت تلقیح می‌شود؛ ولی مطالعات دیگر اطلاعات متناقضی را بیان می‌کنند که نقش DNA میتوکندری را در ناباروری مردان پیچیده‌تر می‌کند. Marchington و همکاران گزارش کردند که DNA میتوکندری پدری در فرزندان حاصل از ICSI قابل شناسایی نیست (۶۱). این یافته فرضیه‌ی تجزیه‌ی DNA میتوکندری پدری بعد از لقاح را تأیید می‌کند (۶۲).

#### ۸. microRNA و ناباروری

miRNA خانواده‌ای از RNA کوچک غیرکدشونده هستند (به طور عمده ۱۹ تا ۲۳ نوکلئوتید) که نقش مهمی در تنظیم بیان بعد از ترجمه و خاموشی بیان ژن از طریق تشکیل جفت باز با mRNA هدف، دارند (۶۳). miRNAهای متعددی به صورت اختصاصی و یا ترجیحی در بیضه موش بیان می‌شوند که پیشنهاددهنده‌ی نقش مهم آن‌ها در اسپرماتوزن است (۶۴). نقش miRNA در مهار ترجمه در طی اسپرماتوزن با تجمع اجزای مسیره‌های بیوژنیک miRNA در اجسام کروماتید (Chromatid bodies) پیشنهاد شده است (۶۵-۶۶). مشخص شده است که پروتئین 2 Transition protein که یک ژن اختصاصی بیضه است از طریق miR-122a تنظیم می‌شود (۶۷). همچنین در بیضه‌هایی که حذف Dicer صورت گرفته است اسپرماتوزن در مرحله‌ی تکثیر و یا اوایل تمایز به تأخیر می‌افتد (۶۸). در یک مطالعه‌ی مورد-شاهدی Lian و همکاران با استفاده از تکنیک Microarray به مقایسه‌ی پروفایل بیان miRNA در

ناباروری است. میتوکندری نقش مهمی در تمام مسیرهای بیوشیمیایی دارد که یکی از آن‌ها تحرک اسپرم است (۵۸). تحرک اسپرم به شدت به تولید ATP از سوی میتوکندری وابسته است. این امر از طریق فسفریلاسیون اکسیداتیو صورت می‌پذیرد. در طی سال‌های اخیر جهش‌هایی در ژنوم میتوکندری یافت شد که با برخی بیماری‌ها وابسته بود. بیشتر جهش‌های میتوکندری باعث بروز بیماری‌های خاص عصبی-عضلانی و تحلیل عصبی می‌شوند.

از آن جایی که حرکت اسپرم به مقدار زیادی ATP جهت حرکت دادن دستگاه فلاژلی نیاز دارد، نقص در زنجیره‌ی تنفسی میتوکندری می‌تواند باعث بی حرکتی اسپرم و در نتیجه ناباروری شود. حدود ۷۰ تا ۸۰ میتوکندری در قسمت میانی اسپرم پستانداران وجود دارد. هر میتوکندری یک کپی از ژنوم میتوکندری دارد (۵۹). از آن جا که عملکرد بیواژنژتیک اسپرم برای تحرک ضروری است، هر گونه انحراف کیفی یا کمی، در عملکرد سلولی اسپرم تأثیر دارد. اول این که در برخی مطالعات ناباروری به دلیل Oligoasthenozoospermia و Asthenozoospermia (حالاتی که اسپرم فاقد تحرک یا تحرک کم است)، در بیماران مبتلا به ناهنجاری میتوکندری حاصل از جهش نقطه‌ای و حذف گزارش شده است (۶۰). دوم این که نشان داده شد که اسپرم مستعد به جهش‌های حذفی در mtDNA است و این جهش‌ها با کاهش تحرک در اسپرم وابسته هستند. سوم این که ارتباط بین عملکرد زنجیره‌ی تنفسی در میتوکندری اسپرم و کیفیت Semen یافت شده است. به علاوه مشخص شده است که جهش‌های نقطه‌ای و پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی در کیفیت Semen تأثیرگذار است.



مهم گلوبوزوسپرمی و در نتیجه عقیمی در مردان است (۷۰).

ژن *GLUT3* و *CASPR5*: در سال ۲۰۱۲، محققان کالج پزشکی Baylor در تگزاس موفق به شناسایی عامل ناباروری در گروهی از مردان نابارور شدند. آن‌ها در تحقیق خود بر روی ۲۲ مرد دارای آزوسپرمی غیر انسدادی و ۴ مرد بارور در DNA ژنومی خون محیطی با استفاده از تکنیک *CGH Array* جهت سنجش واریانت‌های تعداد کپی (*Copy number variation*) اقدام کردند. کپی‌های اضافه و از دست‌رفته مشخص شدند و ژن‌های کاندید گزینش گردیدند. پس از انجام آزمایشات تکمیلی مشخص شد که از ۲۲ بیمار نابارور ۲ نفر از آن‌ها دارای تعداد کپی اضافی در ژن *GLUT3* و یک بیمار در ژن *CASPR5* بودند. مطالعه‌ی تکمیلی بر روی ۴۳ بیمار نابارور دیگر حاکی از کپی‌های اضافه در ژن *GLUT3* در ۵ بیمار و کپی از دست‌رفته‌ی ژن *CASPR5* در یک بیمار بود. شیوع واریانت‌های تعداد کپی در ژن *GLUT3* و *CASPR5* در جمعیت عمومی بارور و نابارور به ترتیب حدود ۵ درصد و ۰/۰۰۲ درصد است؛ در حالی که در این مطالعه به ترتیب ۱۶ درصد و ۴ درصد بود (۷۱). لازم به ذکر است *GLUT3* پروتئینی است که باعث انتقال گلوکز از غشای پلاسمایی در پستانداران می‌شود. از این پروتئین به دلیل نقش اختصاصی در سلول‌های نورونی به عنوان ترانسپورتر نورونی یاد می‌شود. نقش *GLUT3* در سلول‌هایی که نیاز اختصاصی به گلوکز دارند مثل اسپرم نیز مطالعه شده است. محصول ژن *CASPR5* متعلق به خانواده‌ی *Neuroxin* می‌باشد که اعضای از آن‌ها به عنوان

مردان نابارور با ناهنجاری‌های *Semen* و مردان سالم بارور پرداختند. در مجموع ۵۲ *miRNA* دارای اختلاف بیان در دو گروه نابارور و سالم بودند. نتایج با استفاده از *qRT-PCR* (*Quantitative real-time polymerase chain reaction*) و *Northern blot* مورد تأیید قرار گرفت و مشخص شد که *miR-122*، *miR-297*، *miR-574-5p*، *miR-193b*، *miR-185*، *miR-373*، *miR-1275*، *miR-512-3p*، *miR-100* و *miR-16* دارای افزایش بیان و *miR-26a*، *miR-23b*، *miR-19b*، *miR-16* کاهش بیان در *Semen* مردان نابارور بودند (۶۹). مطالعات بیشتر در این زمینه منجر به یافتن موارد جدید و نقش بیشتر *miRNA* در ناباروری خواهد شد.

#### ۹. کشف ژن‌های جدید عامل ناباروری

ژن *DPY19L2*: طی یک همکاری بین‌المللی یکی از ژن‌های عامل ناباروری در مردان کشف شد. این ژن که *DPY19L2* نام دارد مربوط به حالتی به نام *Round headed sperm* یا *Globozoospermia* می‌شود که عامل ناباروری در درصد کمی از مردان نابارور است (کمتر از ۱ درصد مردان نابارور). این حالت با حضور ۱۰۰ درصد اسپرم‌های فاقد کروموزوم توسط میکروسکوپ نوری در آنالیز *Semen* توصیف می‌شود. در این مطالعه که در یک خانواده‌ی هم‌خون اردنی صورت پذیرفت ۵ برادر با گلوبوزوسپرمی کامل تشخیص داده شدند که ۴ نفر از آن‌ها دارای یک حذف هموزیگوت *kb 200* در کروموزوم ۱۲ بودند. این ناحیه تنها ژن *DPY19L2* را شامل می‌شود. حذف‌های مشابه در بیماران غیر مرتبط دیگر حاکی از این است که حذف این ژن یکی از عوامل

## نتیجه گیری

با پیشرفت روزافزون جنبه‌های مختلف علوم زیستی محققان قادر به درک میانگش‌های عوامل ژنتیکی، محیطی و نژادی در ناباروری هستند. اگرچه هنوز کارهای زیادی برای تکمیل دقیق عوامل ژنتیکی دخیل در ناباروری نیاز است، ولی مطالعات اخیر حاکی از نیاز انتقال دقیق اطلاعات اپی ژنتیکی در کنار عوامل ژنتیکی جهت باروری صحیح هستند. تحقیقات بیشتر در زمینه‌های کمتر مطالعه‌شده‌ی ناباروری مانند ژنتیک میتوکندریایی و miRNA می‌تواند منجر به یافتن عوامل تنظیمی دیگر در فرایند گامتوزن شود. با استفاده از مجموعه این اطلاعات، کلینیک‌ها جهت درمان ناباروری توانایی بیشتری خواهند داشت و قادر به گرفتن تصمیمی بهتر در زمینه‌ی استفاده از ابزار کمک باروری هستند.

مولکول‌های چسبندگی سلولی و گیرنده در سیستم عصبی مهره‌داران فعالیت دارند.

جهش در ژن NR5A1: طی یک همکاری بین انستیتو پاستور پاریس و انستیتو سلامت کودکان در لندن طی یک بررسی در ۳۱۵ نفر از مردان مشخص شد که جهش در ژن NR5A1 می‌تواند یکی از عوامل توضیح داده‌نشده‌ی عقیمی در مردان باشد. این ژن پروتئینی را کد می‌کند که نقش مهمی در تکوین ارگان تناسلی دارد (۷۲).

ژن SRPK: محققان دانشگاه Edinburgh طی یک بررسی در صدها مگس سرکه‌ی عقیم نشان دادند که فقدان عملکرد ژن SRPK می‌تواند باعث عدم تجمع کروموزومی و در نتیجه عقیمی و کاهش سطح باروری شود. این پدیده در پستان‌داران و نیز سلول‌های انسان دیده شده است (۷۳).

## References

1. Therman E, Susman M. Human chromosomes: structure, behavior and effects. 3<sup>rd</sup> ed. New York, NY: Springer; 1992.
2. Ferlin A, Raicu F, Gatta V, Zuccarello D, Palka G, Foresta C. Male infertility: role of genetic background. *Reprod Biomed Online* 2007; 14(6): 734-45.
3. Carrell DT, De JC, Lamb DJ. The genetics of male infertility: a field of study whose time is now. *Arch Androl* 2006; 52(4): 269-74.
4. Ferlin A, Arredi B, Speltra E, Cazzadore C, Selice R, Garolla A, et al. Molecular and clinical characterization of Y chromosome microdeletions in infertile men: a 10-year experience in Italy. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(3): 762-70.
5. Emery BR, Carrell DT. The effect of epigenetic sperm abnormalities on early embryogenesis. *Asian J Androl* 2006; 8(2): 131-42.
6. Palermo GD, Colombero LT, Hariprasad JJ, Schlegel PN, Rosenwaks Z. Chromosome analysis of epididymal and testicular sperm in azoospermic patients undergoing ICSI. *Hum Reprod* 2002; 17(3): 570-5.
7. Mateizel I, Verheyen G, Van AE, Tournaye H, Liebaers I, Van SA. FISH analysis of chromosome X, Y and 18 abnormalities in testicular sperm from azoospermic patients. *Hum Reprod* 2002; 17(9): 2249-57.
8. Carrell DT. Contributions of spermatozoa to embryogenesis: assays to evaluate their genetic and epigenetic fitness. *Reprod Biomed Online* 2008; 16(4): 474-84.
9. Foresta C, Galeazzi C, Bettella A, Stella M, Scandellari C. High incidence of sperm sex chromosomes aneuploidies in two patients with Klinefelter's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(1): 203-5.
10. Ron-El R, Strassburger D, Gelman-Kohan S, Friedler S, Raziel A, Appelman Z. A 47,XXY fetus conceived after ICSI of spermatozoa from a patient with non-mosaic Klinefelter's syndrome: case report. *Hum Reprod* 2000; 15(8): 1804-6.
11. Reubinoff BE, Abeliovich D, Werner M, Schenker JG, Safran A, Lewin A. A birth in non-mosaic Klinefelter's syndrome after testicular fine needle aspiration, intracytoplasmic sperm injection and preimplantation genetic diagnosis. *Hum Reprod*

- 1998; 13(7): 1887-92.
12. Gianaroli L, Magli MC, Ferraretti AP, Munne S, Balicchia B, Escudero T, et al. Possible interchromosomal effect in embryos generated by gametes from translocation carriers. *Hum Reprod* 2002; 17(12): 3201-7.
  13. Chandley AC, Edmond P, Christie S, Gowans L, Fletcher J, Frackiewicz A, et al. Cytogenetics and infertility in man. I. Karyotype and seminal analysis: results of a five-year survey of men attending a subfertility clinic. *Ann Hum Genet* 1975; 39(2): 231-54.
  14. Elliott DJ, Cooke HJ. The molecular genetics of male infertility. *Bioessays* 1997; 19(9): 801-9.
  15. De BM, Dao TN. Cytogenetic studies in male infertility: a review. *Hum Reprod* 1991; 6(2): 245-50.
  16. Georgiou I, Syrou M, Pardalidis N, Karakitsios K, Mantzavinos T, Giotitsas N, et al. Genetic and epigenetic risks of intracytoplasmic sperm injection method. *Asian J Androl* 2006; 8(6): 643-73.
  17. Schlegel PN. Causes of azoospermia and their management. *Reprod Fertil Dev* 2004; 16(5): 561-72.
  18. Katagiri Y, Neri QV, Takeuchi T, Schlegel PN, Megid WA, Kent-First M, et al. Y chromosome assessment and its implications for the development of ICSI children. *Reprod Biomed Online* 2004; 8(3): 307-18.
  19. Krausz C, Forti G, McElreavey K. The Y chromosome and male fertility and infertility. *Int J Androl* 2003; 26(2): 70-5.
  20. Skaletsky H, Kuroda-Kawaguchi T, Minx PJ, Cordum HS, Hillier L, Brown LG, et al. The male-specific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes. *Nature* 2003; 423(6942): 825-37.
  21. Vogt PH. Azoospermia factor (AZF) in Yq11: towards a molecular understanding of its function for human male fertility and spermatogenesis. *Reprod Biomed Online* 2005; 10(1): 81-93.
  22. Nuti F, Krausz C. Gene polymorphisms/mutations relevant to abnormal spermatogenesis. *Reprod Biomed Online* 2008; 16(4): 504-13.
  23. Lardone MC, Parodi DA, Valdevenito R, Ebensperger M, Piottante A, Madariaga M, et al. Quantification of DDX3Y, RBMY1, DAZ and TSPY mRNAs in testes of patients with severe impairment of spermatogenesis. *Mol Hum Reprod* 2007; 13(10): 705-12.
  24. Tyler-Smith C. An evolutionary perspective on Y-chromosomal variation and male infertility. *Int J Androl* 2008; 31(4): 376-82.
  25. Krausz C, Degl'Innocenti S, Nuti F, Morelli A, Felici F, Sansone M, et al. Natural transmission of USP9Y gene mutations: a new perspective on the role of AZFa genes in male fertility. *Hum Mol Genet* 2006; 15(18): 2673-81.
  26. Tapanainen JS, Aittomaki K, Min J, Vaskivuo T, Huhtaniemi IT. Men homozygous for an inactivating mutation of the follicle-stimulating hormone (FSH) receptor gene present variable suppression of spermatogenesis and fertility. *Nat Genet* 1997; 15(2): 205-6.
  27. Lavery R, Glennon M, Houghton J, Nolan A, Egan D, Maher M. Investigation of DAZ and RBMY1 gene expression in human testis by quantitative real-time PCR. *Arch Androl* 2007; 53(2): 71-3.
  28. Kuroda-Kawaguchi T, Skaletsky H, Brown LG, Minx PJ, Cordum HS, Waterston RH, et al. The AZFc region of the Y chromosome features massive palindromes and uniform recurrent deletions in infertile men. *Nat Genet* 2001; 29(3): 279-86.
  29. Bateson P, Barker D, Clutton-Brock T, Deb D, D'Udine B, Foley RA, et al. Developmental plasticity and human health. *Nature* 2004; 430(6998): 419-21.
  30. Reynolds N, Cooke HJ. Role of the DAZ genes in male fertility. *Reprod Biomed Online* 2005; 10(1): 72-80.
  31. Schnieders F, Dork T, Arnemann J, Vogel T, Werner M, Schmidtke J. Testis-specific protein, Y-encoded (TSPY) expression in testicular tissues. *Hum Mol Genet* 1996; 5(11): 1801-7.
  32. Guarducci E, Nuti F, Becherini L, Rotondi M, Balercia G, Forti G, et al. Estrogen receptor alpha promoter polymorphism: stronger estrogen action is coupled with lower sperm count. *Hum Reprod* 2006; 21(4): 994-1001.
  33. Lazaros L, Xita N, Kaponis A, Zikopoulos K, Sofikitis N, Georgiou I. Evidence for association of sex hormone-binding globulin and androgen receptor genes with semen quality. *Andrologia* 2008; 40(3): 186-91.
  34. Maglott D, Ostell J, Pruitt KD, Tatusova T. Entrez Gene: gene-centered information at NCBI. *Nucleic Acids Res* 2005; 33(Database issue): D54-D58.
  35. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995; 10(1): 111-3.
  36. Park JH, Lee HC, Jeong YM, Chung TG, Kim HJ, Kim NK, et al. MTHFR C677T polymorphism associates with unexplained infertile male factors. *J Assist Reprod Genet* 2005; 22(9-10): 361-8.
  37. Singh K, Singh SK, Sah R, Singh I, Raman R.

- Mutation C677T in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with male infertility in an Indian population. *Int J Androl* 2005; 28(2): 115-9.
38. De GK, Swinnen JV, Saunders PT, Schoonjans L, Dewerchin M, Devos A, et al. A Sertoli cell-selective knockout of the androgen receptor causes spermatogenic arrest in meiosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101(5): 1327-32.
  39. Ferlin A, Vinanzi C, Garolla A, Selice R, Zuccarello D, Cazzadore C, et al. Male infertility and androgen receptor gene mutations: clinical features and identification of seven novel mutations. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65(5): 606-10.
  40. Stouffs K, Lissens W, Tournaye H, Van SA, Liebaers I. Possible role of USP26 in patients with severely impaired spermatogenesis. *Eur J Hum Genet* 2005; 13(3): 336-40.
  41. Bhagavath B, Layman LC. The genetics of hypogonadotropic hypogonadism. *Semin Reprod Med* 2007; 25(4): 272-86.
  42. Burris AS, Rodbard HW, Winters SJ, Sherins RJ. Gonadotropin therapy in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism: the response to human chorionic gonadotropin is predicted by initial testicular size. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66(6): 1144-51.
  43. Downer J. Background: epigenetics and imprinted genes [Online]. 2002 Nov 15 [cited Apr 2009]; Available from: URL: <http://www.hopkinsmedicine.org/press/2002/november/epigenetics.htm>.
  44. Rousseaux S, Reynoird N, Escoffier E, Thevenon J, Caron C, Khochbin S. Epigenetic reprogramming of the male genome during gametogenesis and in the zygote. *Reprod Biomed Online* 2008; 16(4): 492-503.
  45. Aoki VW, Carrell DT. Human protamines and the developing spermatid: their structure, function, expression and relationship with male infertility. *Asian J Androl* 2003; 5(4): 315-24.
  46. Carrell DT, Emery BR, Hammoud S. Altered protamine expression and diminished spermatogenesis: what is the link? *Hum Reprod Update* 2007; 13(3): 313-27.
  47. Nanassy L, Carrell DT. Paternal effects on early embryogenesis. *J Exp Clin Assist Reprod* 2008; 5: 2.
  48. Adham IM, Nayernia K, Burkhardt-Gottges E, Topaloglu O, Dixkens C, Holstein AF, et al. Teratozoospermia in mice lacking the transition protein 2 (Tnp2). *Mol Hum Reprod* 2001; 7(6): 513-20.
  49. Yu YE, Zhang Y, Unni E, Shirley CR, Deng JM, Russell LD, et al. Abnormal spermatogenesis and reduced fertility in transition nuclear protein 1-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97(9): 4683-8.
  50. Lee K, Haugen HS, Clegg CH, Braun RE. Premature translation of protamine 1 mRNA causes precocious nuclear condensation and arrests spermatid differentiation in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92(26): 12451-5.
  51. Martin C, Zhang Y. Mechanisms of epigenetic inheritance. *Curr Opin Cell Biol* 2007; 19(3): 266-72.
  52. Hajkova P, Erhardt S, Lane N, Haaf T, El-Maarri O, Reik W, et al. Epigenetic reprogramming in mouse primordial germ cells. *Mech Dev* 2002; 117(1-2): 15-23.
  53. Kobayashi H, Sato A, Otsu E, Hiura H, Tomatsu C, Utsunomiya T, et al. Aberrant DNA methylation of imprinted loci in sperm from oligospermic patients. *Hum Mol Genet* 2007; 16(21): 2542-51.
  54. Zalenskaya IA, Zalensky AO. Telomeres in mammalian male germline cells. *Int Rev Cytol* 2002; 218: 37-67.
  55. Hemann MT, Rudolph KL, Strong MA, DePinho RA, Chin L, Greider CW. Telomere dysfunction triggers developmentally regulated germ cell apoptosis. *Mol Biol Cell* 2001; 12(7): 2023-30.
  56. Liu L, Blasco M, Trimarchi J, Keefe D. An essential role for functional telomeres in mouse germ cells during fertilization and early development. *Dev Biol* 2002; 249(1): 74-84.
  57. Fujisawa M, Tanaka H, Tatsumi N, Okada H, Arakawa S, Kamidono S. Telomerase activity in the testis of infertile patients with selected causes. *Hum Reprod* 1998; 13(6): 1476-9.
  58. Ruiz-Pesini E, Lapena AC, Diez-Sanchez C, Perez-Martos A, Montoya J, Alvarez E, et al. Human mtDNA haplogroups associated with high or reduced spermatozoa motility. *Am J Hum Genet* 2000; 67(3): 682-96.
  59. Mueller B, Daling J. Epidemiology of infertility. Extent of the problem-risk factors and associated social changes. In: Soules MR, editor. *Controversies in reproductive endocrinology and infertility*. London, UK; Chapman & Hall; 1989. p. 1-13.
  60. Sampson MJ, Decker WK, Beaudet AL, Ruitenbeek W, Armstrong D, Hicks MJ, et al. Immotile sperm and infertility in mice lacking mitochondrial voltage-dependent anion channel type 3. *J Biol Chem* 2001; 276(42): 39206-12.
  61. Marchington DR, Scott Brown MS, Lamb VK, van Golde RJ, Kremer JA, Tuerlings JH, et al. No evidence for paternal mtDNA transmission to offspring or extra-embryonic tissues after ICSI. *Mol Hum Reprod* 2002; 8(11): 1046-9.
  62. Reynier P, May-Panloup P, Chretien MF,

- Morgan CJ, Jean M, Savagner F, et al. Mitochondrial DNA content affects the fertilizability of human oocytes. *Mol Hum Reprod* 2001; 7(5): 425-9.
63. Stark A, Bushati N, Jan CH, Kheradpour P, Hodges E, Brennecke J, et al. A single Hox locus in *Drosophila* produces functional microRNAs from opposite DNA strands. *Genes Dev* 2008; 22(1): 8-13.
64. Ro S, Park C, Sanders KM, McCarrey JR, Yan W. Cloning and expression profiling of testis-expressed microRNAs. *Dev Biol* 2007; 311(2): 592-602.
65. Kotaja N, Bhattacharyya SN, Jaskiewicz L, Kimmins S, Parvinen M, Filipowicz W, et al. The chromatoid body of male germ cells: similarity with processing bodies and presence of Dicer and microRNA pathway components. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103(8): 2647-52.
66. Kotaja N, Sassone-Corsi P. The chromatoid body: a germ-cell-specific RNA-processing centre. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; 8(1): 85-90.
67. Yu Z, Raabe T, Hecht NB. MicroRNA Mirn122a reduces expression of the posttranscriptionally regulated germ cell transition protein 2 (Tnp2) messenger RNA (mRNA) by mRNA cleavage. *Biol Reprod* 2005; 73(3): 427-33.
68. Hayashi K, Chuva de Sousa Lopes SM, Kaneda M, Tang F, Hajkova P, Lao K, et al. MicroRNA biogenesis is required for mouse primordial germ cell development and spermatogenesis. *PLoS One* 2008; 3(3): e1738.
69. Lian J, Zhang X, Tian H, Liang N, Wang Y, Liang C, et al. Altered microRNA expression in patients with non-obstructive azoospermia. *Reprod Biol Endocrinol* 2009; 7: 13.
70. Koscinski I, Elinati E, Fossard C, Redin C, Muller J, Velez DIC, et al. DPY19L2 deletion as a major cause of globozoospermia. *Am J Hum Genet* 2011; 88(3): 344-50.
71. Pastuszak AW, Jorgez CJ, Lipshultz LI, Lamb DJ. GLUT3 and Caspr5-novel genetic factors in male infertility. *Fertility and Sterility* 2012; 98(3): S1.
72. Bashamboo A, Ferraz-de-Souza B, Lourenco D, Lin L, Sebire NJ, Montjean D, et al. Human male infertility associated with mutations in NR5A1 encoding steroidogenic factor 1. *Am J Hum Genet* 2010; 87(4): 505-12.
73. Loh BJ, Cullen CF, Vogt N, Ohkura H. The conserved kinase SRPK regulates karyosome formation and spindle microtubule assembly in *Drosophila* oocytes. *J Cell Sci* 2012; 125(Pt 19): 4457-62.

## Genetics Aspects of Male Infertility

Arezoo Karamzade<sup>1</sup>, Hadi Mirzapour<sup>1</sup>, Majid Kheirollahi PhD<sup>2</sup>

### Review Article

#### Abstract

Infertility is one of the most common reproductive disorders occurring in approximately 15% of the couples. Male factor accounts for about half of these cases. The causes of reproductive defects in infertile men are multifactorial and many environmental and genetic factors affect male infertility. Genetics factors cause an account for 10-15% of male infertility, including chromosomal aberrations and single gene mutations. The current review will focus on genetics aspect of male infertility, including chromosomal disorder, single gene mutation and polymorphism, role of mitochondrial DNA and microRNA. We also take a look at last reported new genes causes of infertility.

**Keywords:** Infertility, Spermatogenesis, Chromosome abnormality, Epigenetics

**Citation:** Karamzade A, Mirzapour H, Kheirollahi M. **Genetics Aspects of Male Infertility.** J Isfahan Med Sch 2013; 31(246): 1149-62

1- MSc Student, Department of Genetics and Molecular Biology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Assistant Professor, Pediatric Inherited Diseases Research Center AND Department of Genetics and Molecular Biology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Majid Kheirollahi PhD, Email: mkheirollahi@med.mui.ac.ir