



Национална
Генетична
Лаборатория



Университетска
Акушери-гинекологична
Болница "Майчин дом"

ГЕНЕТИЧНА ДИАГНОСТИКА ПРИ ДВОЙКИ С БЕЗПЛОДИЕ

доц. А. Савов

ГЕНЕТИЧНА КОНСУЛТАЦИЯ



Контакт с пациента

История на заболяването

- Фамилна
- Гестационна

Медицински изследвания

Поддържаща консултация

- Фамилна
- Образователна
- Религиозна
- Родителски групи

Медицинска консултация

- възможности за терапия

ДИАГНОЗА

Етиология на заболяването и възможности за терапия

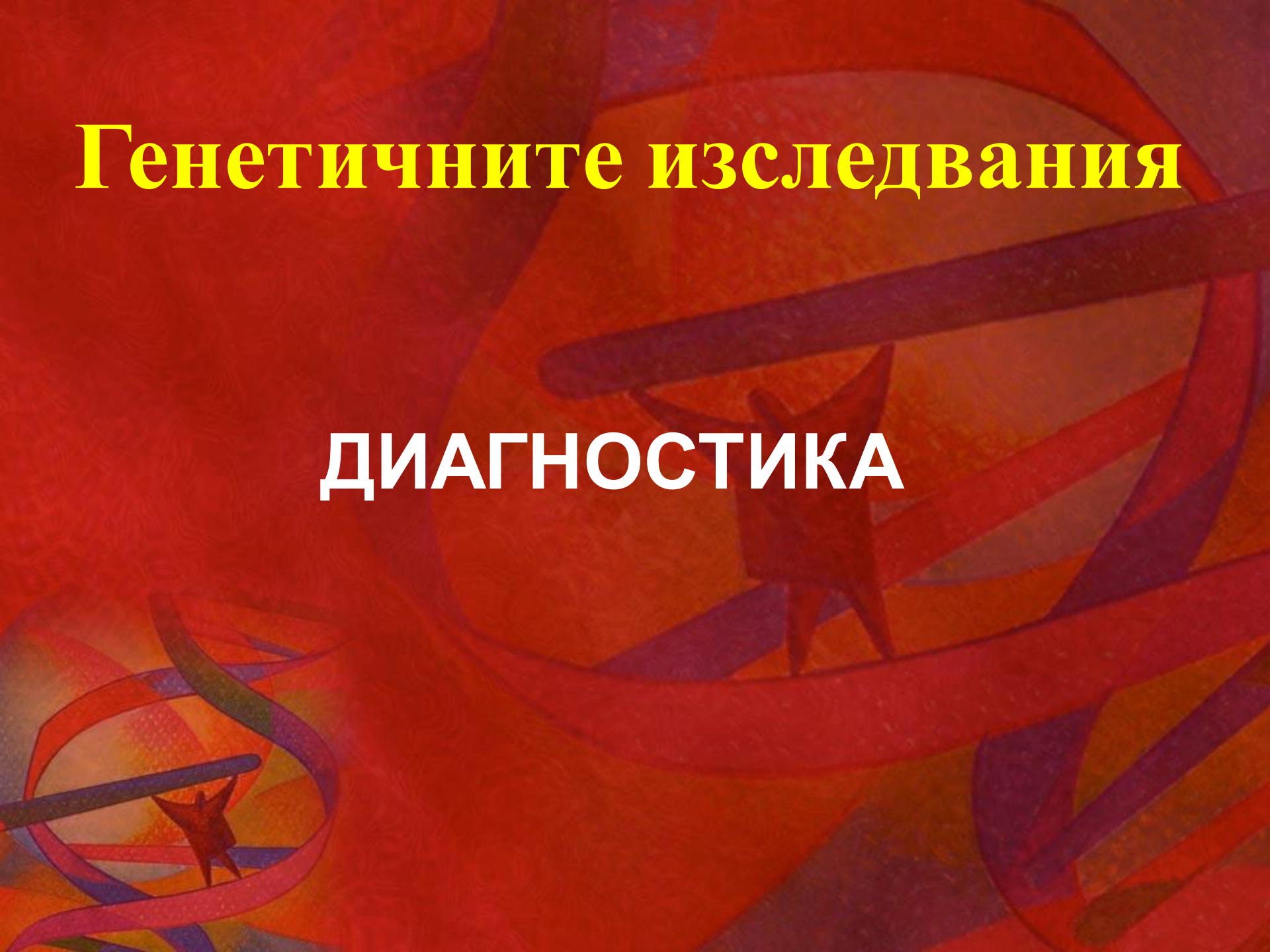
Информативна консултация

- Риск от рецидиви
- Репродуктивни възможности

- Прогноза
- Възможни усложнения
- Превантивни грижи

Генетичните изследвания

ДИАГНОСТИКА



Генетичните изследвания

ОЦЕНКА НА РИСК

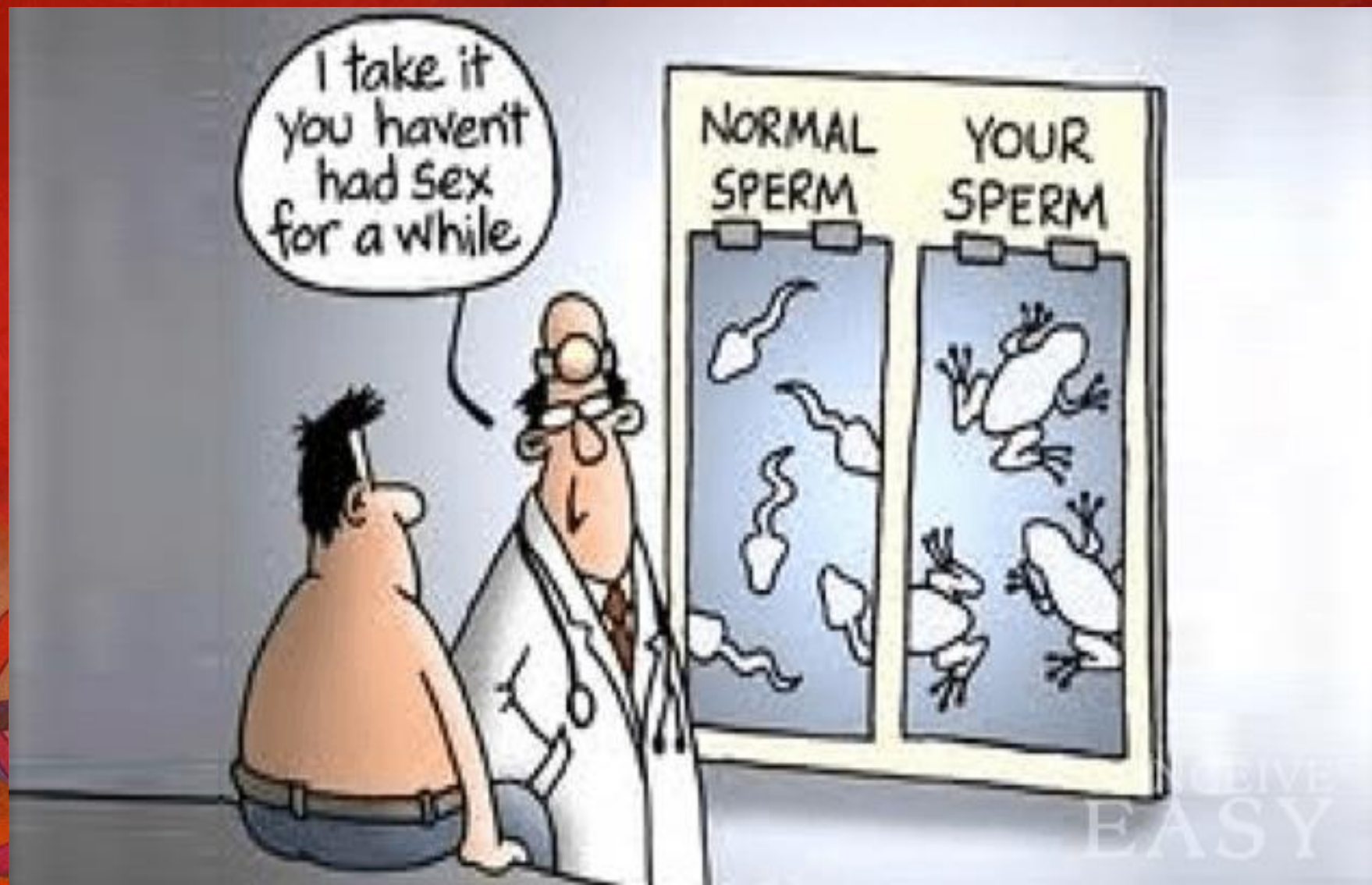
СЛУЧАИ

КОНТРОЛИ

>

>

ТОЙ - КЛИНИЧНИ НАХОДКИ



ТОЙ - КЛИНИЧНИ НАХОДКИ

Oligospermia или **Oligozoospermia**

Teratospermia

Asthenozoospermia

Azoospermia



Генетично изследване



ТОЙ - КЛИНИЧНИ НАХОДКИ

Oligospermia или **Oligozoospermia**

Teratospermia

Asthenozoospermia

Azoospermia



Тестикуларни
фактори

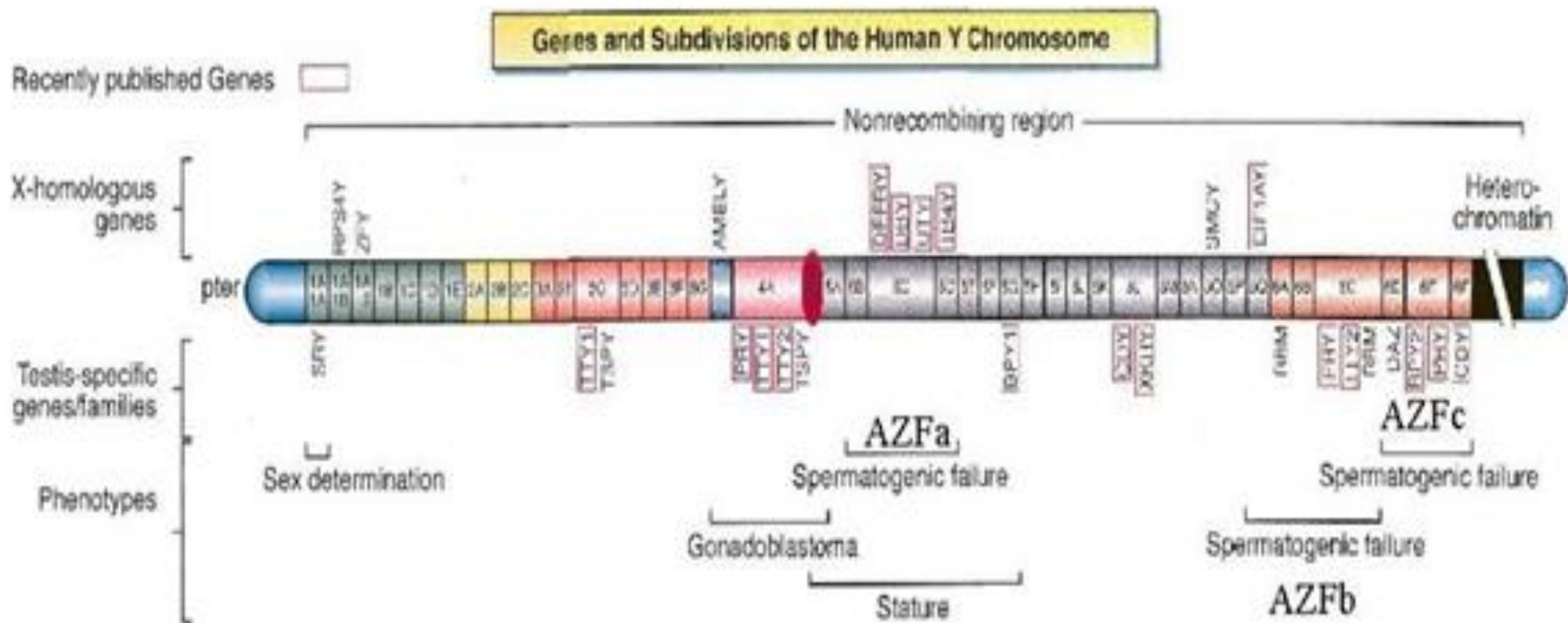
Пост -
тестикуларни
фактори

ТЕСТИКУЛАРНИ ФАКТОРИ

- Микроделеции върху Y хромозомата
- Хромозомни дефекти
- Генни дефекти

ТЕСТИКУЛАРНИ ФАКТОРИ

Микроделеции върху Y хромозомата



ТЕСТИКУЛАРНИ ФАКТОРИ

Микроделеции върху Y хромозомата

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

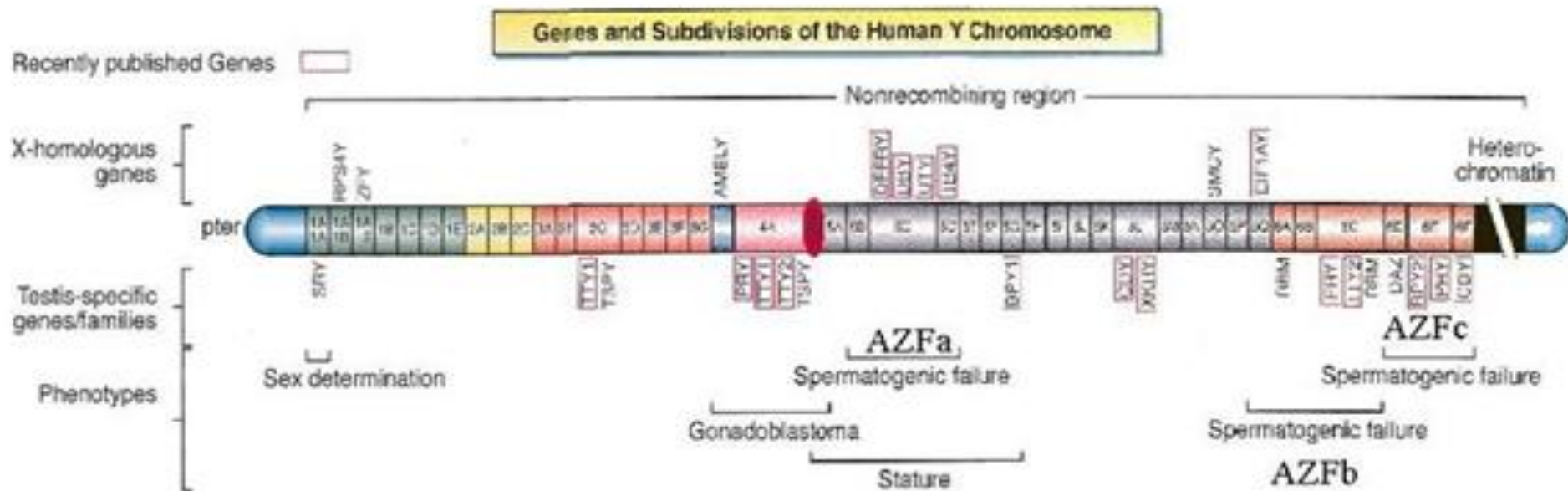
¹C. Krausz, ²L. Hoefsloot, ^{3,4}M. Simoni and ⁵F. Tüttelmann

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

ТЕСТИКУЛАРНИ ФАКТОРИ

Микроделеции върху Y хромозомата

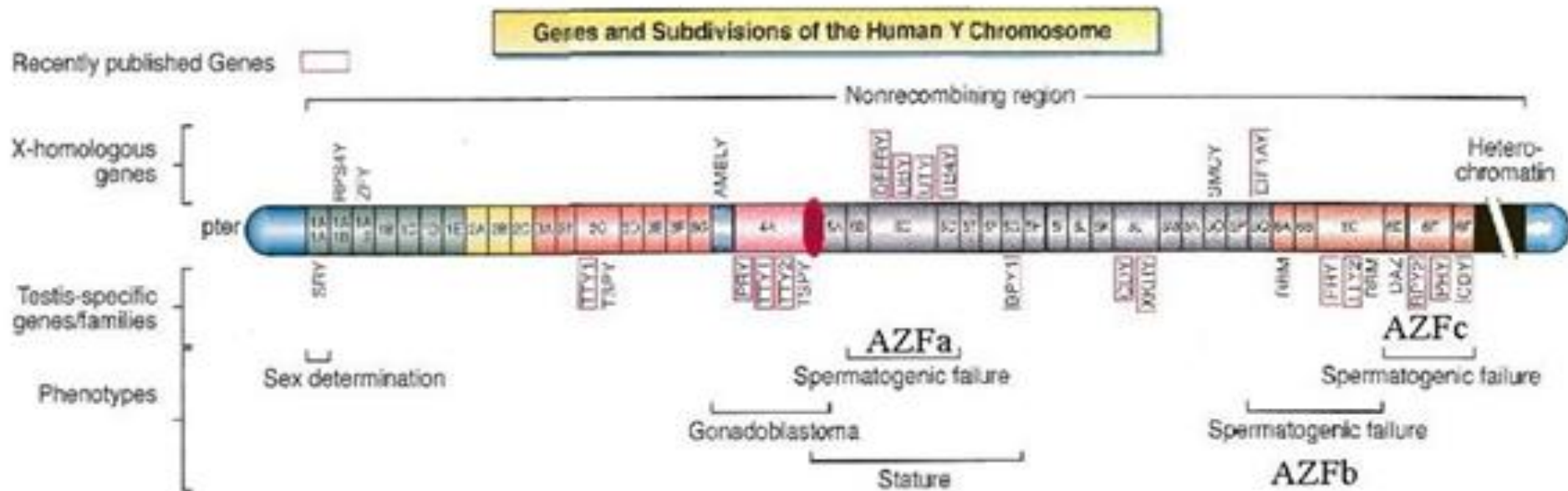
Честота по данни на НГЛ 5 - 7 %



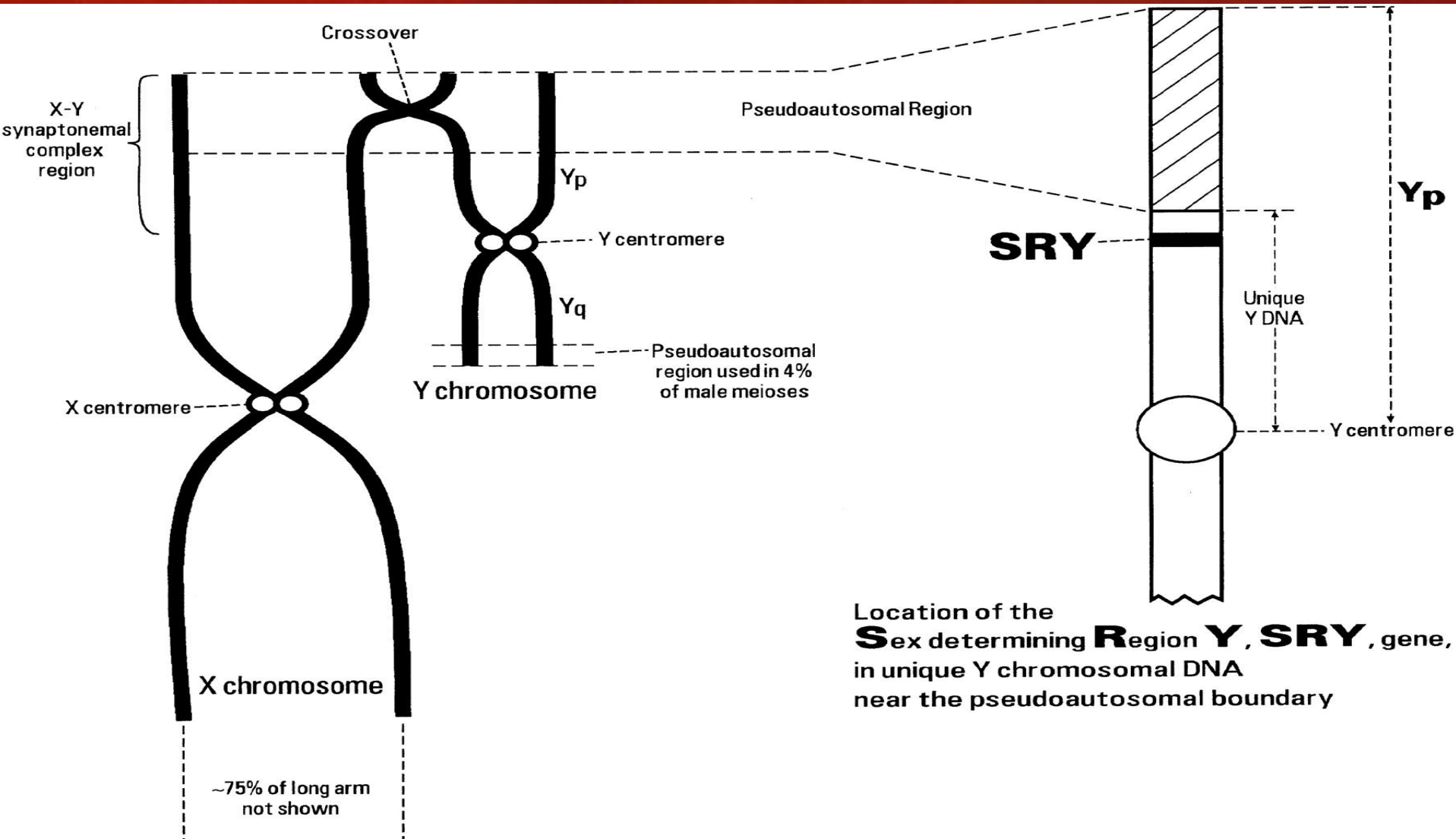
ТЕСТИКУЛАРНИ ФАКТОРИ

Микроделеции върху Y хромозомата

Делеция на AZFa, AZFb и AZFc = 46, xx



РЕКОМБИНАЦИЯ МЕЖДУ Х И Y ХРОМОЗОМА



ТЕСТИКУЛАРНИ ФАКТОРИ

Хромозомни дефекти

Синдром на Клайнфелтер 47, ХХУ –
хипогонадизъм, ↓ тестостерон, ↑ FSH и LH

Human Reproduction, Vol.25, No.3 pp. 588–597, 2010

Advanced Access publication on January 19, 2010 doi:10.1093/humrep/dep431

human
reproduction

REVIEW *Andrology*

Should non-mosaic Klinefelter syndrome men be labelled as infertile in 2009?

G. Fullerton¹, M. Hamilton, and A. Maheshwari

ТЕСТИКУЛАРНИ ФАКТОРИ

Генни дефекти

- USP 26 - Sertoli cell-only syndrome
- Андрогенен рецептор
- Синдром на Kartagener
(цилиарна дискинезия)

ТЕСТИКУЛАРНИ ФАКТОРИ

Генни дефекти

➤ USP 26 – клетъчен растеж и диференциация



Asian J Androl 2007; 9 (6): 809–814
DOI: 10.1111/j.1745-7262.2007.00305.x



·Original Article·

Novel mutations in ubiquitin-specific protease 26 gene might cause spermatogenesis impairment and male infertility

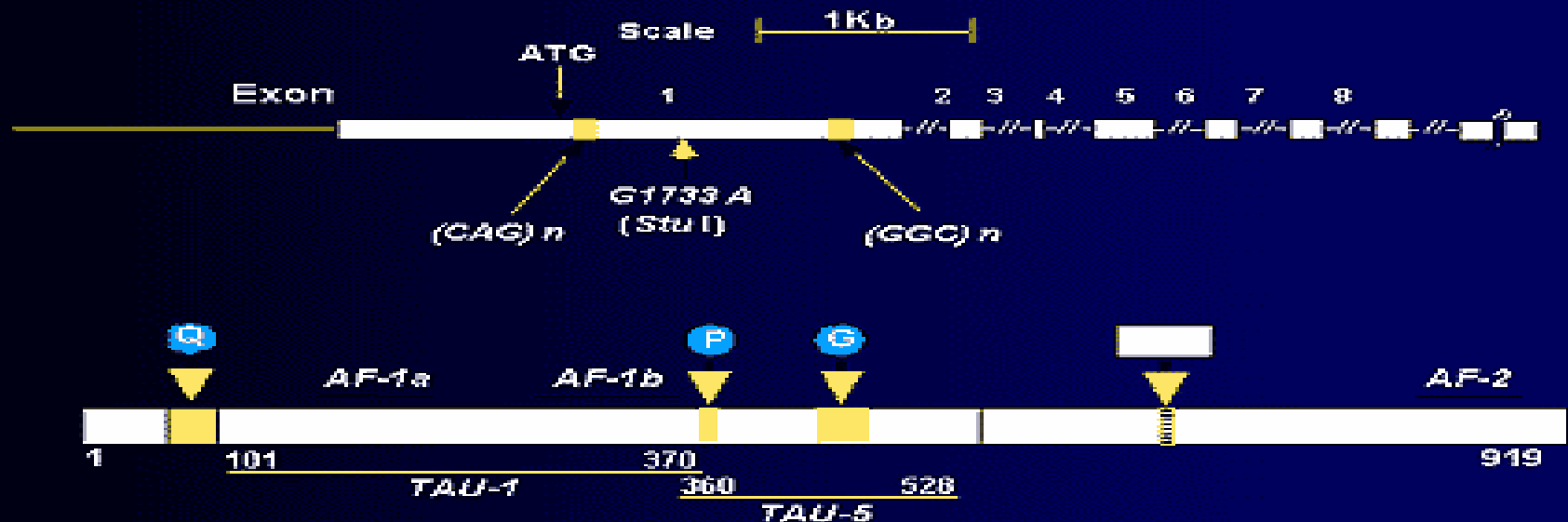
Jie Zhang¹, Shu-Dong Qiu^{1,2}, Sheng-Bin Li³, Dang-Xia Zhou⁴, Hong Tian^{1,2}, Yong-Wei Huo^{1,2}, Ling Ge¹,
Qiu-Yang Zhang^{1,2}

ТЕСТИКУЛАРНИ ФАКТОРИ

Генни дефекти

- Андрогенен рецептор – нарушена сперматогенеза, хиповолемия

AR CAG/Poly-Q Repeat

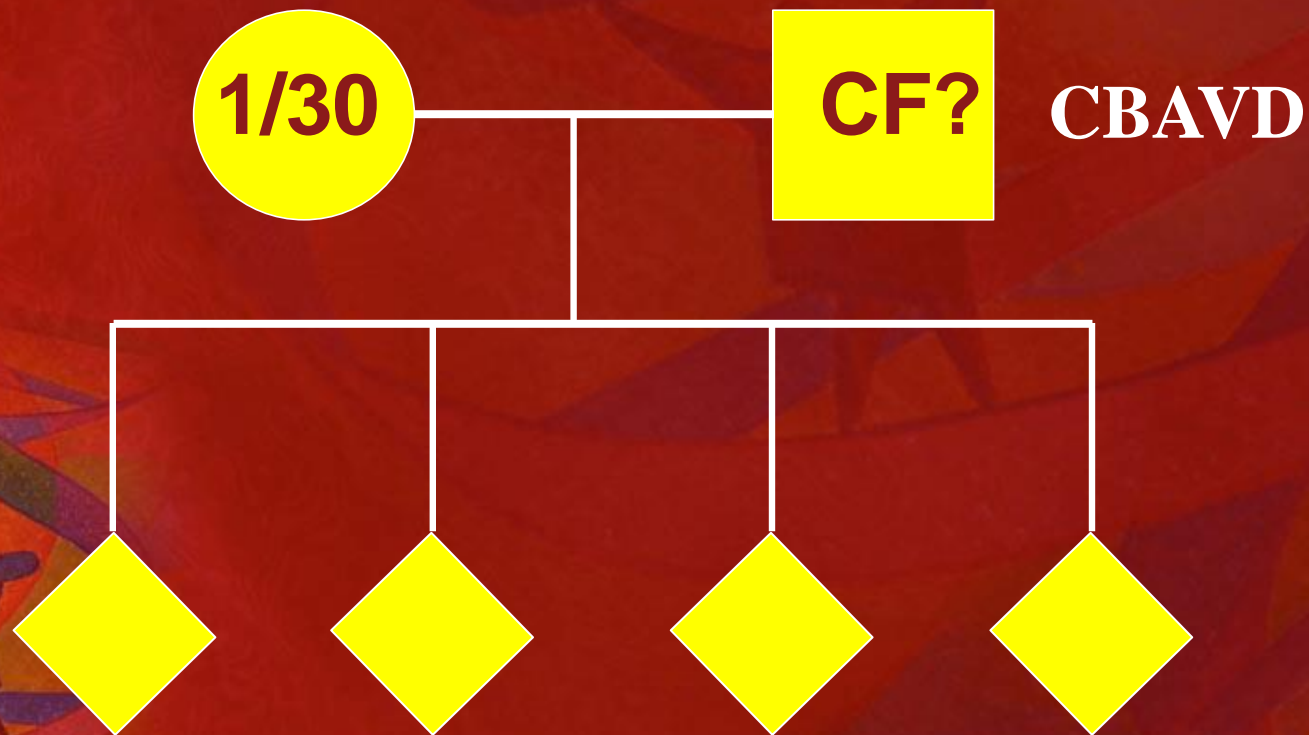


ПОСТ -ТЕСТИКУЛАРНИ ФАКТОРИ

Congenital Bilateral Absence of the Vas Deference

% Функционален CFTR	Прояви на заболяването	Молекулни дефекти
< 1	Панкреатична недостатъчност плюс изброените по- долу	Тежък / Тежък
1 - 4.5	Рецидивиращи белодробни инфекции плюс изброените по- долу	Тежък / Лек
4.5 - 5	Положителен потен тест плюс изброените по- долу	Лек (тежък) / вариант
5 - 10	СВАVD	Лек (тежък) / вариант

Скрининг за муковисцидоза при двойките с репродуктивни проблеми



ДНК ФРАГМЕНТАЦИЯ НА СПЕРМАТОЗОИДИТЕ *идиопатичен инфертилитет*

Ji et al. BMC Medicine 2012, 10:49
<http://www.biomedcentral.com/1741-7015/10/49>



RESEARCH ARTICLE

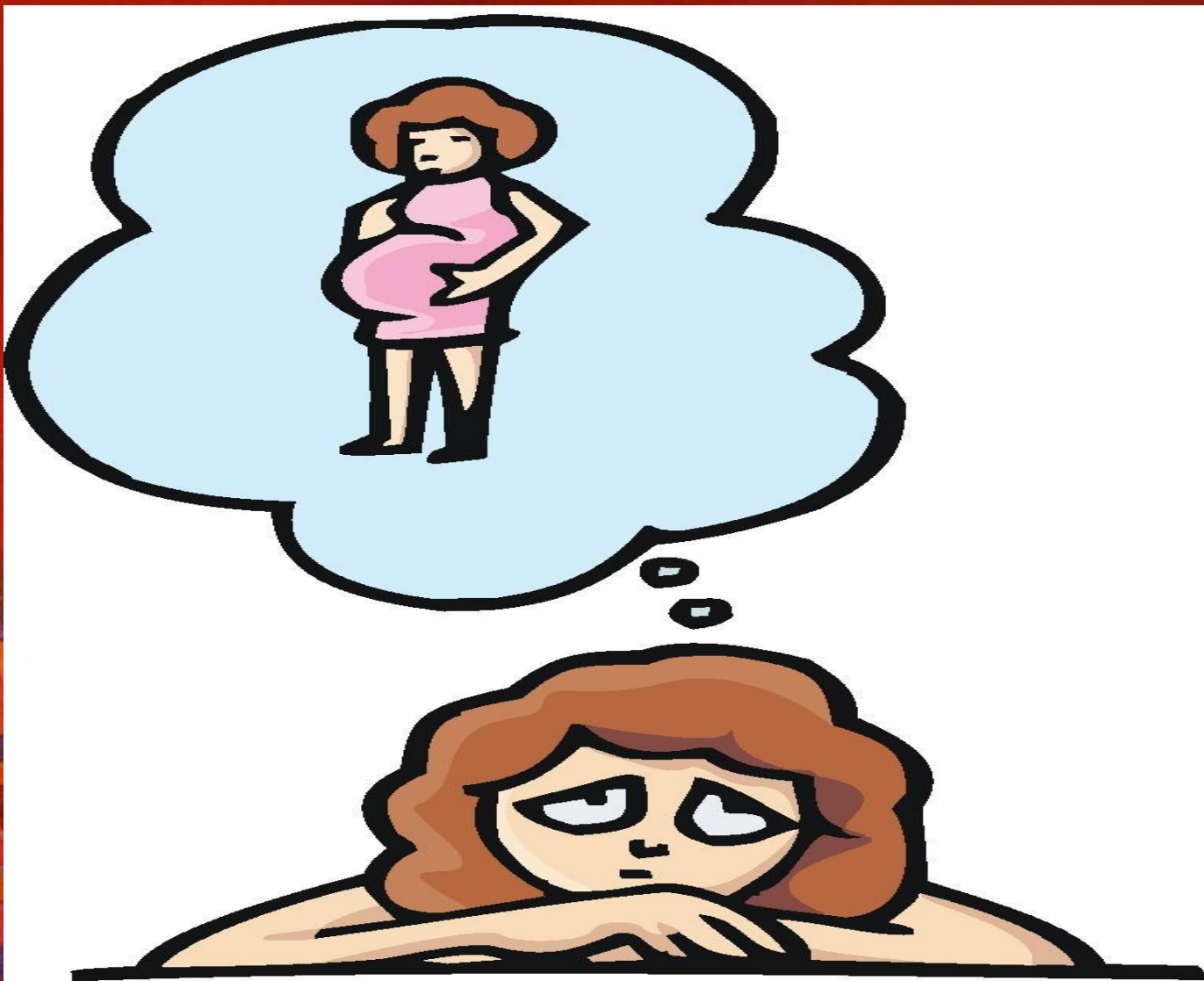
Open Access

Common variants in mismatch repair genes associated with increased risk of sperm DNA damage and male infertility

Guixiang Ji^{1,2,3}, Yan Long⁴, Yong Zhou⁵, Cong Huang^{1,2}, Aihua Gu^{1,2*} and Xinru Wang^{1,2*}

(**MLH1**, MLH3, **PMS2**, MSH4 и **MSH5**)

ТЯ - КЛИНИЧНИ НАХОДКИ



ТЯ - КЛИНИЧНИ НАХОДКИ

- Преждевременна яйчникова недостатъчност
- Хипо или хипергонадотропен хипогонадизъм
- Дефицит на FSH
- Синдром на Калман
- Нарушения в структурата на *zona pellucida*
- Поликистозен овариален синдром

ПРЕЖДЕВРЕМЕННА ЯЙЧНИКОВА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

Тип	OMIM	Ген	Локус
POF1	<u>311360</u>	FMR1	Xq26-q28
POF2A	<u>300511</u>	<u>DIAPH2</u>	Xq13.3-q21.1
POF2B	<u>300604</u>	<u>POF1B</u>	Xq13.3-q21.1
POF3	<u>608996</u>	<u>FOXL2</u>	3q23
POF4	<u>300510</u>	<u>BMP15</u>	Xp11.2
POF5	<u>611548</u>	<u>NOBOX</u>	7q35
POF6	<u>612310</u>	<u>FIGLA</u>	2p12
POF7	<u>612964</u>	<u>NR5A1</u>	9q33

КЛЮЧОВИ ГЕНИ СВЪРЗАНИ С ЯЙЧНИКОВАТА ФУНКЦИЯ

Human Reproduction Update, Vol.17, No.6 pp. 829–847, 2011

Advanced Access publication on September 6, 2011 doi:10.1093/humupd/dmr033

human
reproduction
update

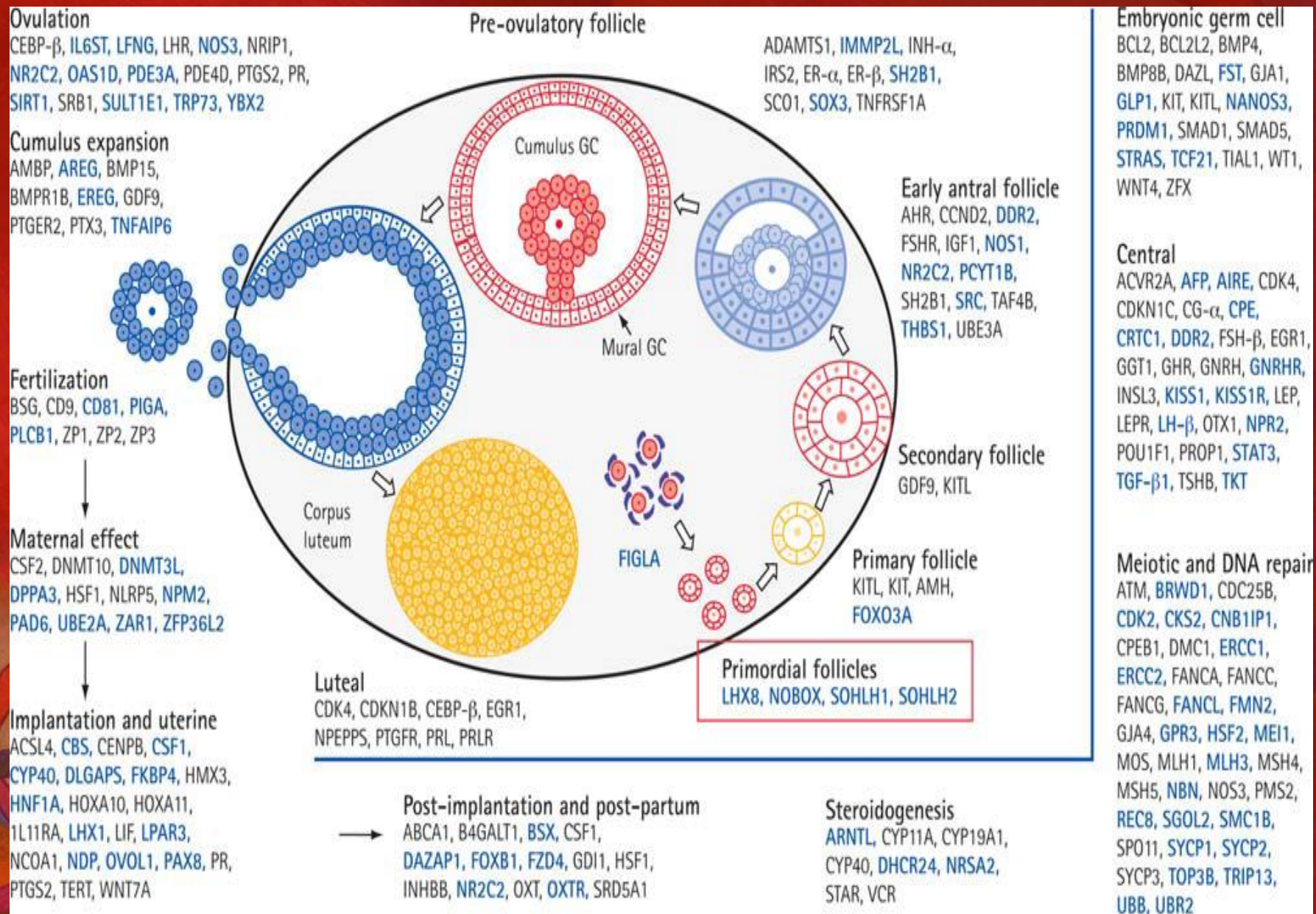
Contemporary genetic technologies and female reproduction

The Evian Annual Reproduction (EVAR) Workshop Group 2010*

Correspondence address. B.C.J.M. Fauser. Tel: +31-88-755-7524; E-mail: b.c.fauser@umcutrecht.nl

Submitted on January 27, 2011; resubmitted on June 29, 2011; accepted on July 11, 2011

КЛЮЧОВИ ГЕНИ СВЪРЗАНИ С ЯЙЧНИКОВАТА ФУНКЦИЯ



НАРУШЕНИЯ В МЕНСТРУАЛНИЯ ЦИКЪЛ - ПЪРВИЧНА АМЕНОРЕЯ

- Синдром на андрогенна нечувствителност
- Дефекти в гена за рецептора на фоликул стимулиращия хормон (FSHR - OMIM 136435)



Генетични фактори свързани с **риск за развитие** на поликистозен овариален синдром

В България

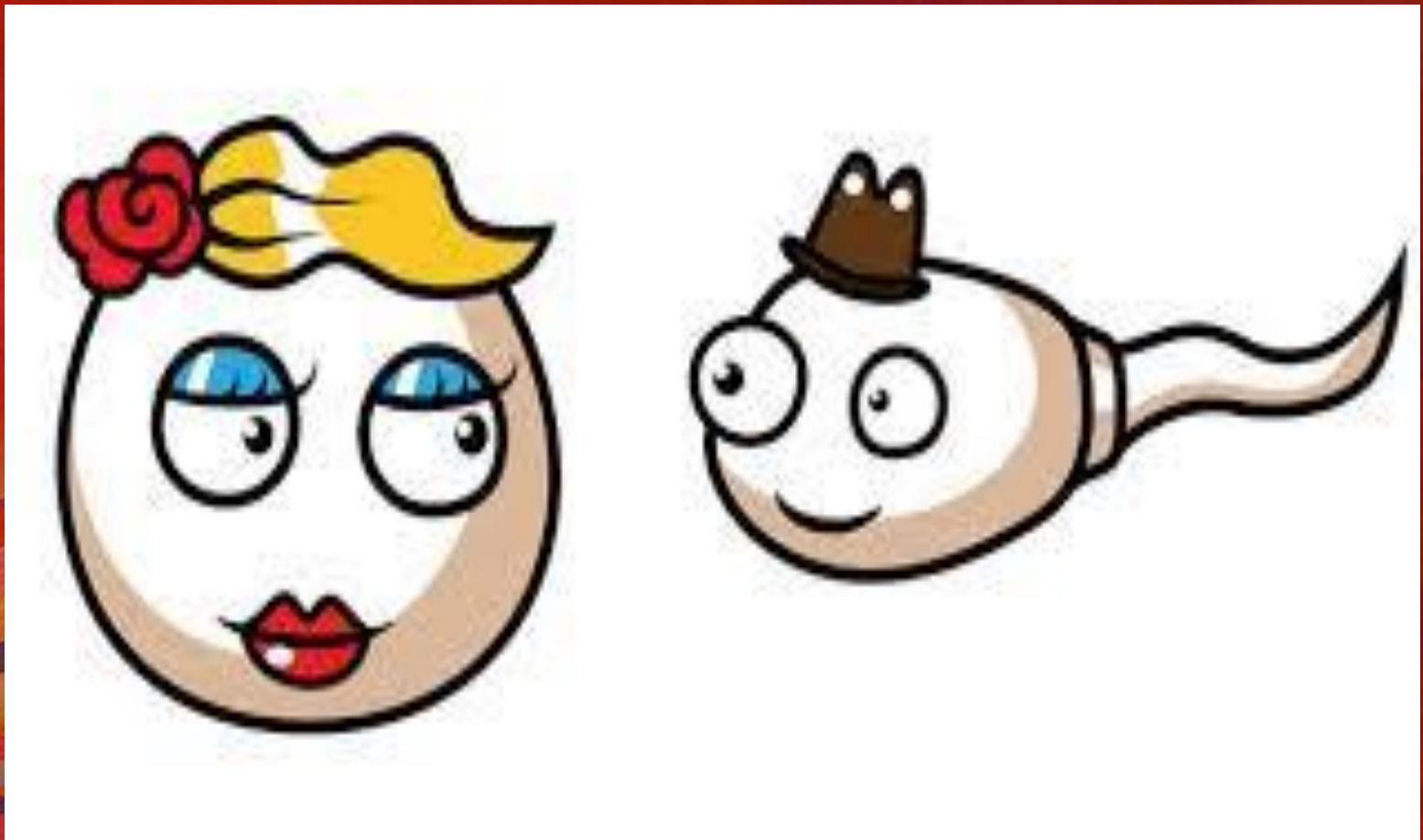
- FSHR (Risk Ratio 1.7778),
- естрогенов рецептор бета – ESR2.

Тези маркери, биха могли да бъдат използвани за оценка на риска в семейства с ПКОС, както и за определяне на терапевтичното поведение в репродуктивен план.

ТЯ и ТОЙ

спонтанни аборти

проблем с имплантацията



КЛИНИКА

ГЕНЕТИКА

2 спонтанни аборта и 1 патологична бременност

45,XX,der(13;14)(q10;q10)

1 спонтанен аборт и 1 миссед аборт

46,XX [88] / 45,X [7] / 47,XXX [5]

Хипогонадизъм.
Азооспермия.

47,XXY

6 миссед аборта

Mos 45,X,inv (9)(p11;q13) [4]/
47,XXX,inv(9)(p11;q13) [2]/
46,XX,inv(9)(p11;q13) [94]

3 миссед аборта

45,XX,der(13;14)(q10;q10)

Репродуктивни неудачи

46,XY,inv(9)(p12;q13)

ПРОБЛЕМИ С ИМПЛАНТАЦИЯТА

J Assist Reprod Genet (2012) 29:1415–1420

DOI 10.1007/s10815-012-9878-8

GENETICS

The vascular endothelial growth factor (*VEGF*) +405 G/C polymorphism and its relationship with recurrent implantation failure in women in an IVF programme with ICSI

Radia Boudjenah • Denise Molina-Gomes •
Robert Wainer • Philippe de Mazancourt •
Jacqueline Selva • François Vialard

VEGF –1154 G/A

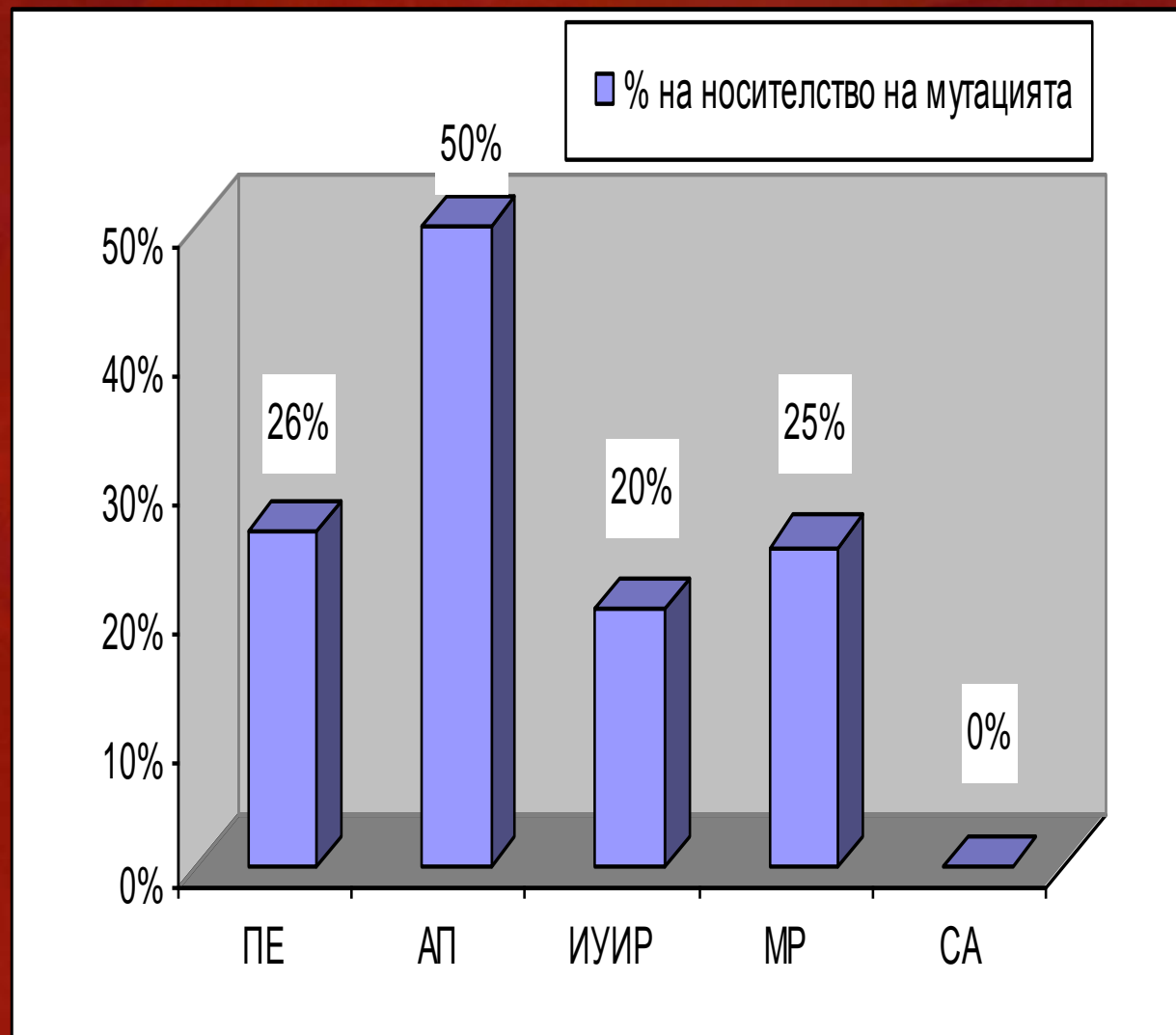
Вродени тромбофилии

Клинична група:

- Ранни хабитуални аборти (<12 г. с.).
- Ранна прееклампсия (<34 г.с.)
- Abruptio Placentae;
- IUGR;
- Мъртво раждане;

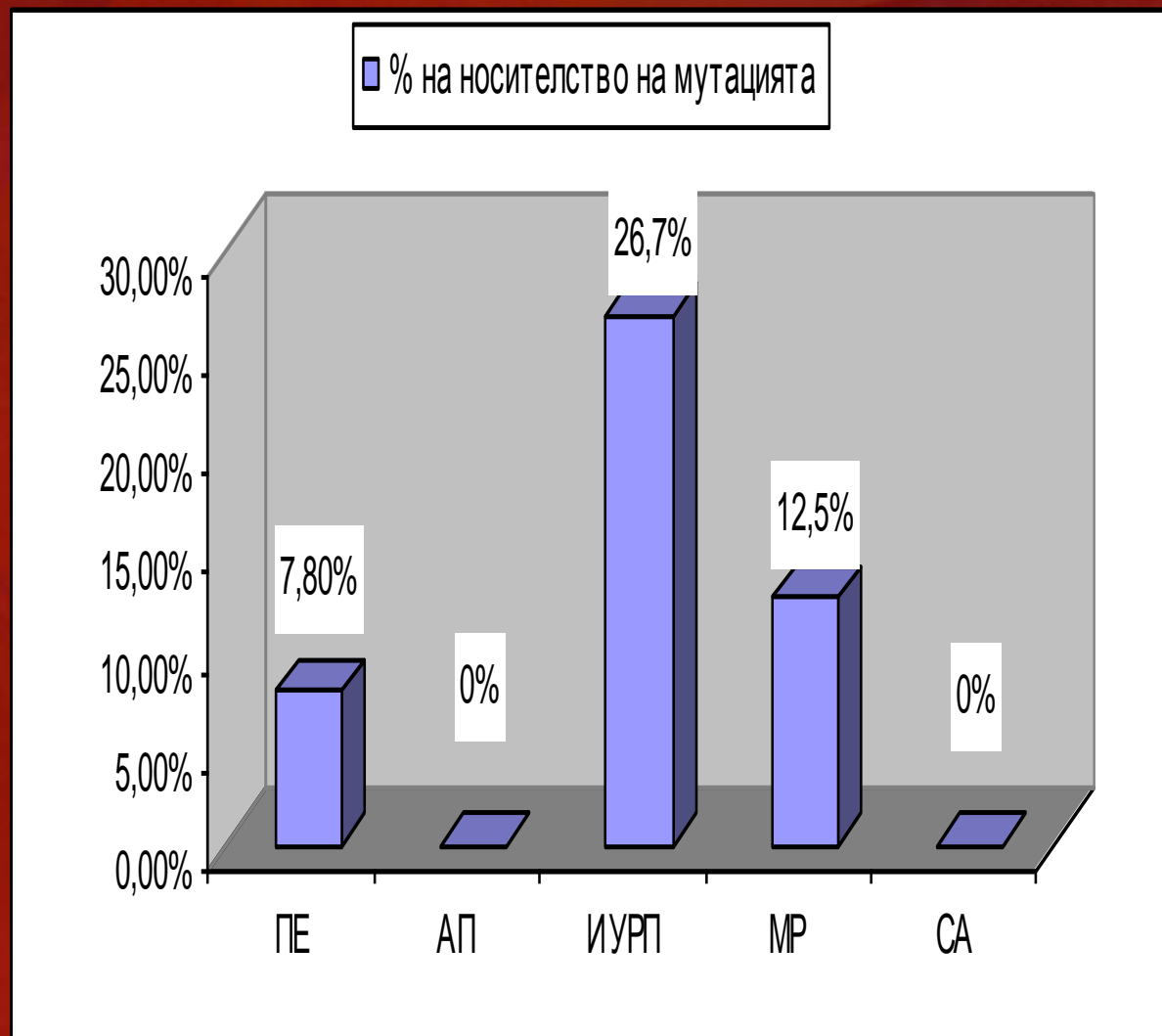
ФАКТОР V LEIDEN

Разпределение на
FVL мутацията в
отделните
клинични групи



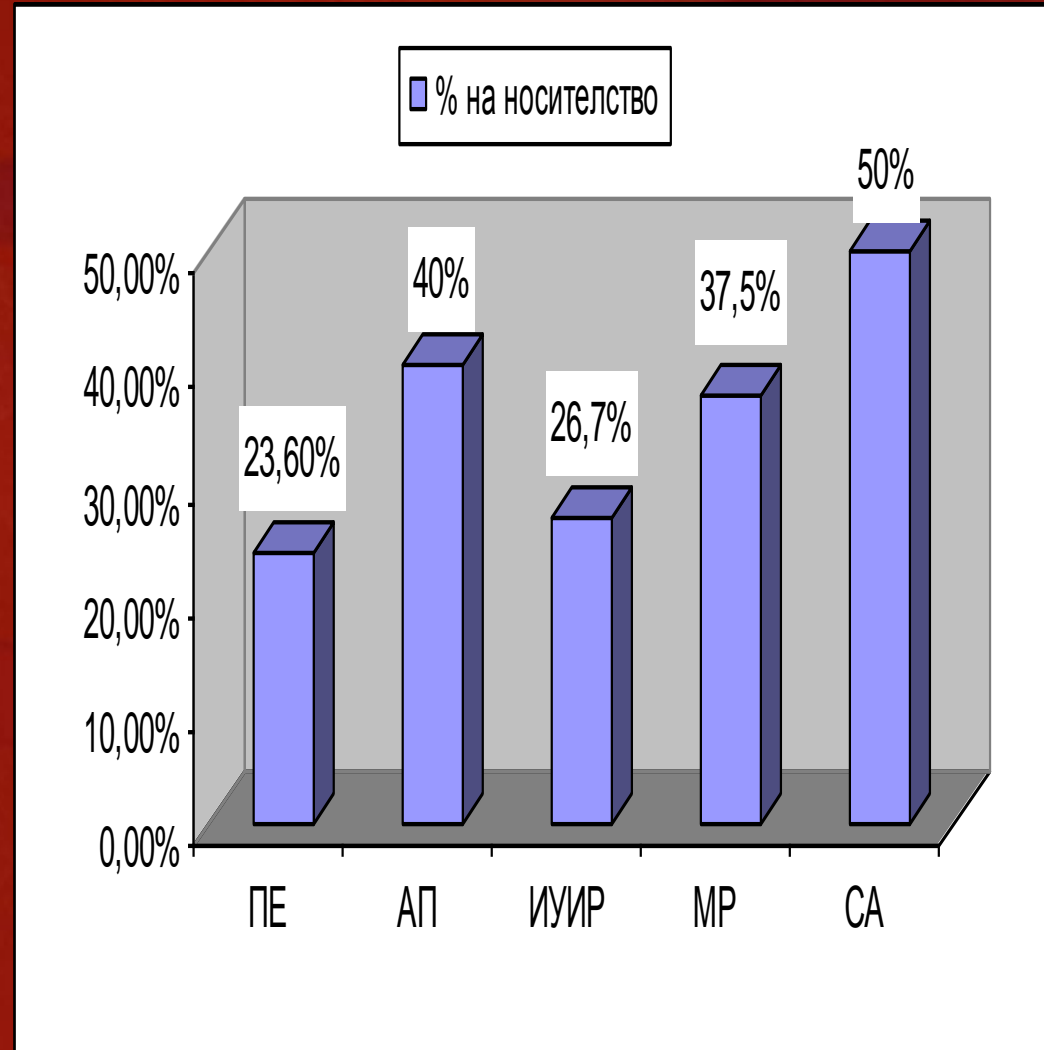
ФАКТОР II 20210 G/A

Разпределение на
мутацията
20210 G/A в
отделните
клинични групи



РАІ 4G / 5G

**Разпределение
на 4G / 4G
полиморфизма на
РАІ гена в
отделните
клинични групи**



Usefulness of factor V Leiden mutation testing in clinical practice

Ellen Blinkenberg et al. European Journal of Human Genetics (2010) 18, 862–866.

- The prevalence of FVL heterozygotes was not significantly different between the predictive and diagnostic test groups, that is, 26 and 20%, respectively.
- In general, the **clinical usefulness of APCR/FVL testing was low.**
- **Furthermore, normal test results led to unwarranted refrain from giving advice about antithrombotic measures, leading to potential harm to the patient.**

БЛАГОДАРЯ ЗА ВНИМАНИЕТО !



"Congratulations, it's a Versace!"