

Andrologie

Soňa Kloudová

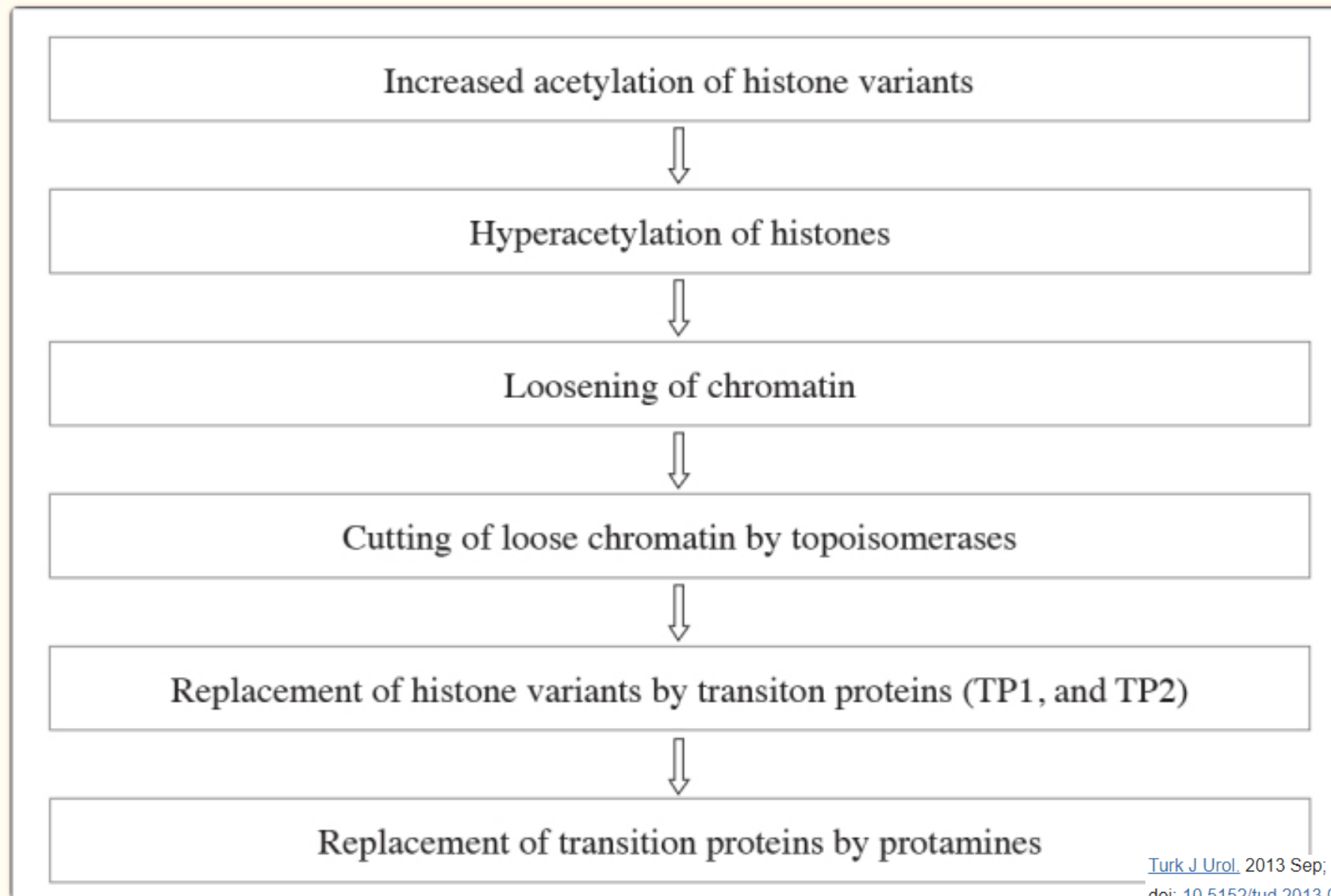
sona.kloudova@med.muni.cz

7.5.2024

- **Epigenetika** –obor genetiky, který studuje změny v genové expresi beze změn v nukleotidové sekvenci DNA, tyto změny mohou být děděny (mitóza, meióza).
- Epigenetické mechanismy mohou ovlivnit fenotyp, aniž by měnily genotyp.
- Změny zahrnují interakce mezi DNA a různými regulačními proteiny (regulace replikaci a při procesech genové exprese v různých fázích během vývoje organismu), uplatňují se před i po transkripci, před i po translaci, může se jednat například o metylaci DNA nebo o acetylaci histonů.
- Typickou ukázkou epigenetických změn je inaktivace chromozomu X, nebo genový imprinting (aktivita genu je omezena na jeden chromozom v závislosti na tom, zda byl zděděn od otce i od matky).
- Každý typ buňky má specifický epigenetický podpis odrážející **vývojovou historii a environmentální účinky** ve fenotypu buňky a organismu

Epigenetické změny ve spermiích

- Rozsáhlé epigenetické modifikace během diferenciaci; epigenetické mechanismy jsou podstatnými regulátory spermiogeneze
- DNA metylace, modifikace histonů a remodelace chromatinu – podstatné regulátory spermatogeneze
- **DNA hypermethylace** – genový silencing, metylace DNA bývá zesílená v oblastech bohaných na CG, u histonů a u repetitivních oblastí DNA
- **DNA hypomethylace** – asociace s expresí genů (u spermií jsou typicky vysoce hypometylované promotory vývojových genů)
- Správná metylace je klíčová pro vývoj embrya
- **Modifikace histonů** - chemické modifikace → změna vazebné kapacity histonů a přístupnosti regulačních faktorů k DNA → změna exprese DNA - fosforylace, metylace, acetylace, ubiquitinace (primárně modifikují lysinová a serinová residua na řetězcích histonů)
- < než 15% DNA vázané na histony
- Běžné somatické histony a histony specifické pro varlata; H2B – nejvíce zastoupený histon v maturovaných spermiích
- **Náhrada histonů protaminy** - hyperacetylace histonů - ztráta sktruktury chromatinu, usnadnění vzniku zlomů DNA (účinkem topoizomerázy) → histony jsou nahrazeny tranzitními proteiny → náhrada protaminy → kompaktace DNA spermií



[Turk J Urol](#). 2013 Sep; 39(3): 181–187.

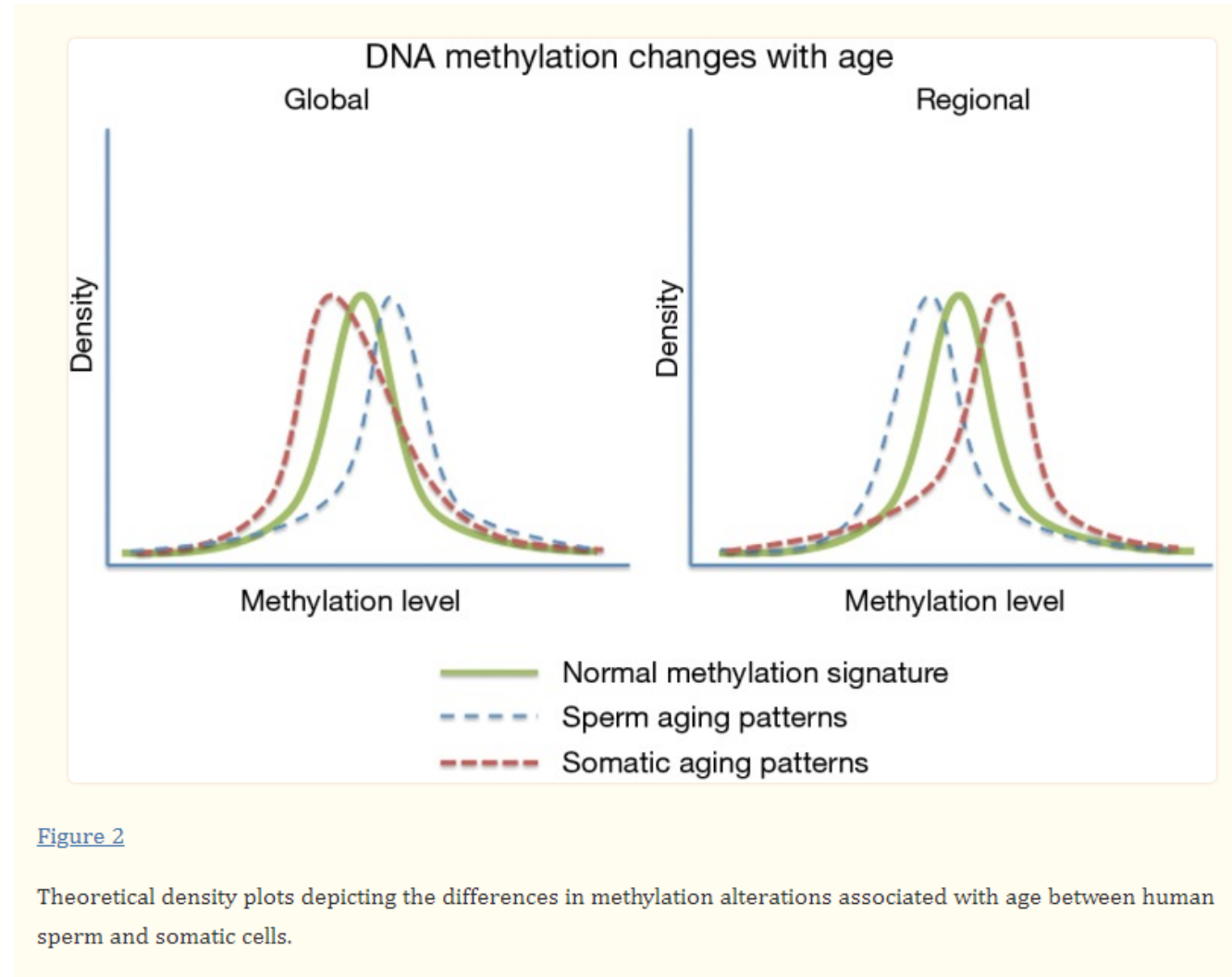
doi: [10.5152/tud.2013.037](https://doi.org/10.5152/tud.2013.037)

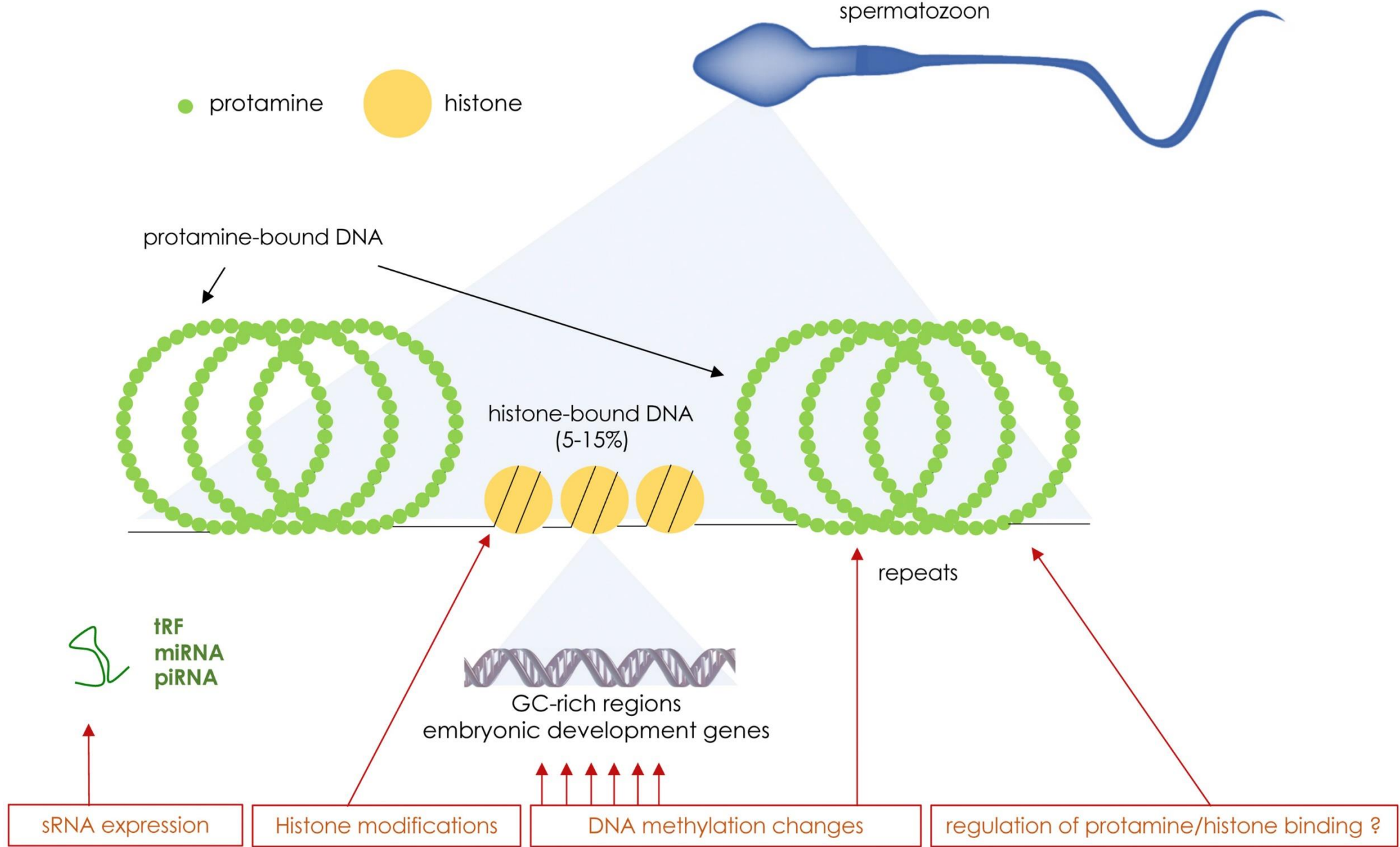
The role of epigenetics in spermatogenesis

[Sezgin Güneş](#) and [Tuba Kulaç](#)

- **Epigenetický podpis spermií** – profil metylace DNA, proteiny asociované s DNA, poměr protaminu 1:protaminu 2, vzor rozložení nukleozomů, postranlační modifikace histonů, uložená RNA, nehistonové a neprotaminové proteiny
- Vliv stresorů **životního prostředí a životního stylu** – modifikace histonů, exprese sRNA (tRNA, miRNA a piRNA)
- Plasticita, **vliv podmínek prostředí** – epigenom spermií je dynamicky reaktivní - životní styl otce včetně fyzické aktivity, expozice nebezpečným látkám → změny epigenomu, vliv na zdraví dětí; transgenerační účinek epigenomu
- Epigeneticky zprostředkované **účinky mužské stravy** na kvalitu spermií- fytochemikále, minerály, vitamíny – nutriční podpora pro muže při snížené plodnosti
- Vývoj mužských zárodečných buněk – odlišné fáze s ohledem na časové okno náchylnosti k epigenetickým změnám → změny u potomků a jejich fenotypů
- Funkční **důsledek**, vliv na embryogenezi a na fenotyp příští generace **neznámý**

- Vyšší věk muže je asociován s delší dobou nutnou k otěhotnění a se sníženou pravděpodobností dosažení těhotenství
- Vyšší riziko neuropsychiatrických onemocnění
- Byl prokázán epigenetický vliv procesu stárnutí
- Model predikce věku
- Somatické buňky: s věkem obecně ztráta metylace DNA; v regionech DNA měnících se s věkem dohází ke zvýšení metylace
- Spermie: s věkem se metylace DNA zvyšuje, sklon ke ztrátě metylace v regionech DNA ovlivněných stárnutím
- Existují studie potvrzující spojitost mezi metylací zárodečných buněk otce a rozvojem autismu u 3 letých dětí





(Donkin a Barrés, 2018)

Lifestyle / environmental stress



- Předpokládá se, že ke změnám metylace DNA dochází výhradně před ejakulací, ale enzymy modifikujících metylaci DNA se nacházejí i ve zralých spermiích...
- sRNA může být dodávána spermiím okolními somatickými buňkami...
- Možnost epigenetické modifikace zralých spermií vlivem faktorů semenné plazmy nebo buňkami ženského genitálního traktu ?
- Předpokládá se, že spermie nejsou pouze nosiči genetické informace, ale i epigenetických regulátorů, které by mohly napomáhat adaptaci potomstva na zátěž prostředí
- Předpokládá se, že ne všechny epigenetické modifikace jsou při procesu oplození vymazány

Separace X a Y spermií

- Nejčastěji se sortuje po označení DNA a změření jejího obsahu (je diskutabilní využití pro léčbu člověka)- metoda **Microsort**, značení pomocí Hoechst 33258, účinná v 93 % pro ženské a v 82% pro mužské pohlaví, klinické studie ukazují, že se jedná o bezpečnou metodu, nicméně vyvolává obavy ohledně vzniku mutací a jsou s ní spojena etická dilemata, plošně se nevyužívá
- **Ericsonova metoda** (1973): spermie nesoucí chromozom Y se pohybují tekutinou rychleji než spermie nesoucí chromozom X (viskózní médium na bázi albuminu) – 72-75% účinná pro selekci mužského pohlaví

Andrologická laboratoř

- Identifikace pacienta, důsledné značení vzorků, prevence záměny (kontrolní mechanismy, práce vždy pouze s jedním vzorkem)
 - Matcher systémy (RFID nebo bar kódy/QR kódy), nebo kombinace
- Vysoké hygienické standardy –ochranné pomůcky, sanace plochy a pomůcek po každém pacientovi
- Tkáňová legislativa – zpracování pro použití k léčbě – IUI, IVF, kryo spermií
- LIS (NIS), management kvality (aktuální dokumenty), uchování dat (elektronické, papírové)

Vyšetření ejakulátu – interpretace

- Důležité je zjistit vstupní informace:
 - Pohlavní abstinence (počítá se i poluce)
 - Prodělané nemoci a užívané léky v posledních 3 měsících
 - Chronická onemocnění a léky
 - Odběr do vhodné nádoby
 - Expozice chemikáliím, ionizujícímu / neionizujícímu záření
 - Nezdařený odběr – chybí „split“ ejakulát
 - Příušnice v dětství, anabolické steroidy, nádorová onemocnění, absolvovaná léčba
 - Opakování spermioqramu (min 2-3x)

Domácí vyšetření ejakulátu

- často hodnotí pouze některý z parametrů, není kladen důraz na důkladnou homogenizaci vzorku → nepřesné, nevyovídající, zavádějící



koncentrace



koncentrace, motilita





- ExSeed uses advanced fertility technology to track your sperm volume, motility, and concentration — **all on your smartphone.** No need to send anything away!
- <https://www.youtube.com/watch?v=XIQuv8GTI48>

