

Skúsenosti s hormonálnou liečbou
mužskej neplodnosti exogénnym FSH
na základe genetickej výbavy

MUDr. Reismüllerová L., PhD., MPH

Doc. MUDr. Války J., CSc., RNDr. Černáková I., PhD

Mužská neplodnosť

- aktuálne významný klinický problém
 - samostatne je mužský faktor zodpovedný za 30 % sterilít
 - ako kombinovaný faktor sa podieľa na 40-50 % sterility
-
- v 30 % ide o *idiopatickú* mužskú sterilitu
 - primárny kontakt = urologická ambulancia / CAR
 - nevyhnutný multidisciplinárny prístup

Diagnostika mužskej neplodnosti

- Anamnéza
- 2x SPG (WHO 2010) / Urologické vyšetrenie
- Hormonálny profil

minimum

Esteves in Braz J Urol 2014
Lewis MEFSJ 2013

- Endokrinologické vyšetrenie
- Ultrazvukové vyšetrenie
- Genetické vyšetrenie

- DNA fragmentácia
- *Polymorfizmy rFSH, FSHB*
- Test vitality
- Kvantifikácia leukocytov v ejakuláte
- Protilátky v ejakuláte/Sperm MAR
- Voľné kyslíkové radikály
- Aneuploidie v spermiách

Terapia mužskej neplodnosti

“We are only making a *marginal improvement* in pregnancy and birth rates after over 35 years of trying”

International committee monitoring ART Hum Repro 2013
Estevenes Journal Am Andrology 2015



Empirická terapia



Operačná liečba



IVF



Hormonálna liečba

Hormonálna terapia mužskej neplodnosti

Úloha FSH v reprodukcií muža:

- fetálne/neonatálne/pubertálne obdobie - stimuluje proliferáciu Sertoliho buniek
- v dospelosti je kľúčovým hormónom pre normálnu spermatogézu

Hormonálna liečba

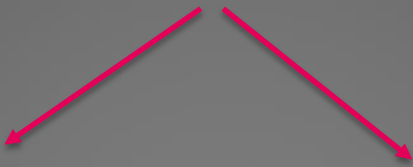
v minulosti presadzovaná v liečbe OAT
NESELEKTÍVNE



málo efektívna

Farmako*genetický* prístup

spočíva v možnosti genetického vyšetrenia:



FSHR

gén kódujúci receptor FSH

FSHB

gén kódujúci špecifickú β -podjednotku

Polymorfizmy v daných génoch sú rizikovým faktorom pre tvorbu spermií,
vedú tak ku *geneticky* podmienenej mužskej neplodnosti
na úrovni DNA

Mutácie v génoch pre FSHR a FSHB sa vyskytujú až u **45 %** mužov
s idiopatickou OAT

Polymorfizmy *r FSH* a *FSHR*

Polymorfizmy vedú k **neefektívnej spermatogenéze** na podklade:

- ✓ Zníženej syntézy FSH
- ✓ Zníženého množstva FSH receptorov
- ✓ Zníženej citlivosti FSH receptorov voči hladine folikulostimulačného hormónu



benefit z exogénneho podania FSH !

Hormonálna terapia OAT spermie

vo svete...

[Int J Androl.](#) 2011 Aug;34(4):306-12. doi: 10.1111/j.1365-2605.2010.01086.x. Epub 2010 Jun 20.

The response to FSH treatment in oligozoospermic men depends on FSH receptor gene polymorphisms.

[Selice R](#)¹, [Garolla A](#), [Pengo M](#), [Caretta N](#), [Ferlin A](#), [Foresta C](#).

 **Author information**

Abstract

In the last years, follicle-stimulating hormone (FSH) receptor (FSHR) gene polymorphisms have been studied as potential risk factors for spermatogenetic failure. In this study, we have evaluated the response of FSH treatment in terms of sperm production on the basis of Ala307Thr-Asn680Ser polymorphisms in the FSHR gene in a group of oligozoospermic subjects with hypospermatogenesis and normal

[Cochrane Database Syst Rev.](#) 2013 Aug 23;(8):CD005071. doi: 10.1002/14651858.CD005071.pub4.

Gonadotrophins for idiopathic male factor subfertility.

[Attia AM](#)¹, [Abou-Setta AM](#), [Al-Inany HG](#).

 **Author information**

Abstract

BACKGROUND: Male factors leading to subfertility account for at least half of all cases of subfertility worldwide. Although some causes of male subfertility are treatable, treatment of idiopathic male factor subfertility remains empirical. Researchers have used



Hormonálna terapia OATspermie *vo svete...*

Fertil Steril. 2011 Dec;96(6):1344-1349.e2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.034. Epub 2011 Oct 13.

Toward a pharmacogenetic approach to male infertility: polymorphism of follicle-stimulating hormone beta-subunit promoter.

Ferlin A¹, Vinanzi C, Selice R, Garolla A, Frigo AC, Foresta C.

Author information

Abstract

OBJECTIVE: To verify in another population (Italians) whether a single-nucleotide polymorphism in the FSHB gene promoter previously associated with serum FSH levels in Estonians is indeed associated with sperm count and FSH plasma levels, and especially to verify whether it could be a pharmacogenetic tool for the treatment of male infertility with FSH.

Cieľ: Objektívizovať prepojenie medzi polymorfizmami v promótoe beta podjednotky FSH a parametrami spermiogramu, hladinami FSH v plazme a prípadnou terapiou gonádotropínmi

Súbor: 514 s neobštrukčnou azoospermiou/oligozoospermiou a 248 subjektov s normozoospermiou

Záver: FSHB-211 TT genotyp predstavuje novú formu mužskej neplodnosti s normálnou alebo minimálne zníženou hladinou FSH a patologickým SPG, ktorá je **liečiteľná gonádotropíni**

Klinická skúška Iscare/Reprogen 2012-2016

Farmakogenetický základ terapie mužskej neplodnosti

Cieľ: Objektívizovať význam hormonálnej terapie nízkymi dávkami folikulostimulačného hormónu na súbore pacientov po predchádzajúcom vyšetrení polymorfizmov pre FSHR a FSHB

zdravý homozygot	Thr307Asn680/Thr307Asn680	90 pacientov
heterozygot	Thr307Asn680/Ala307Ser680	} 72 pacientov
chorý homozygot	Ala307Ser680/Ala307Ser680	

Metodika

- Súbor - 72 pacientov s OAT

Kritéria pre zaradenie do štúdie:

- vek 20-50 rokov s idiopatickou mužskou sterilitou
- stav po neúspešnom IVF cykle
- negatívny urologický nález
- hormonálny profil v medziach normy (FSH, LH, TST, Prol, TSH)
- normálny karyotyp + vylúčenie mutácie v géne pre cystickú fibrózu a mikrodeléciu chromozómu Y

- Polymorfizmy (rs6165, c.919A>G and rs6166, c.2039A>G) v exóne 10 FSHR génu a v promótoe FSHR a FSHB sme vyšetrili DNA sekvenovaním
- Muži s aspoň jednou Asn680Ser alelou – **MERIONAL HPLH 75 IU**

Výsledky

Úspešnosť liečby:

- ✓ % hodnoty “pregnancy rate”
- ✓ porovnaním hodnôt SPG v jednotlivých parametroch pred a po liečbe

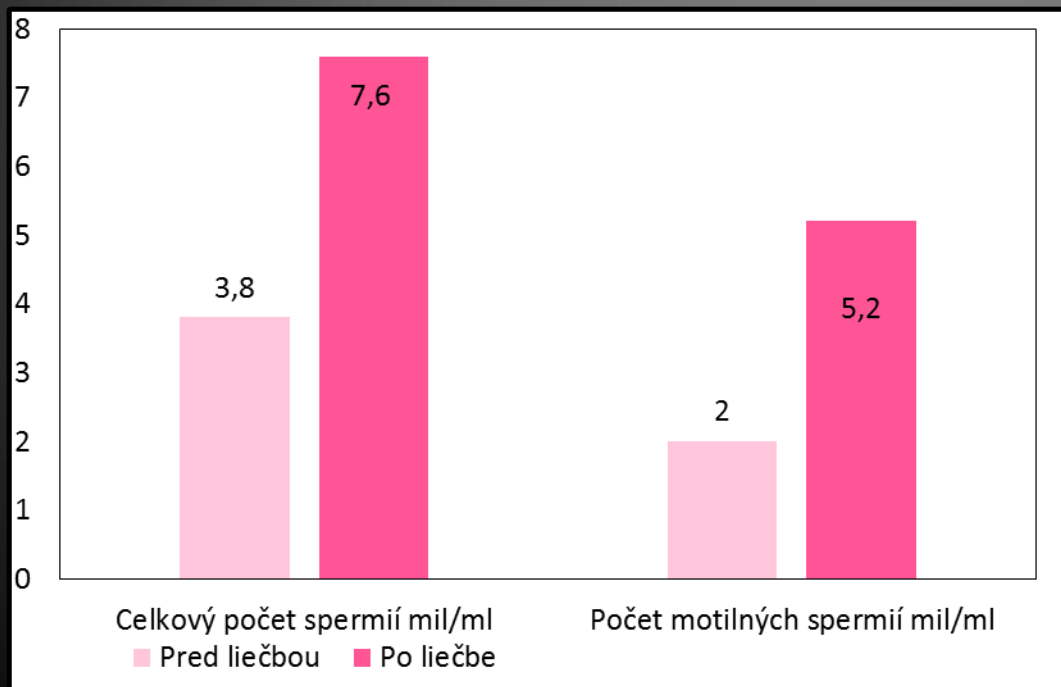
„Pregnancy rate“ u mužov so závažnými formami OAT

s normálnym haplotypom (wild type).....	25%,
po hormonálnej liečbe u heterozygotov.....	52,4%
po hormonálnej liečbe u patolog. homozygotov.....	63,4%

Potvrdili sme tak **štatisticky významné** zvýšenie PR po hormonálnej liečbe podľa typu FSHR genotypu ($p < 0,0001$)

Výsledky

	Pred liečbou	Po liečbe
Počet spermií (mil/ 1ml)	3,8	7,6
Počet motilných spermií (mil/1ml)	2	5,2
Pohyblivosť	a - 15%, b - 85%	a - 25%, b - 75%
Morfológia	95%	92%



Záver

- ✓ genetická analýza polymorfizmov predstavuje v súčasnosti jediný uznávaný (Cochrane databázy) spôsob selekcie pacientov vhodných k FSH terapii
- ✓ individuálna liečba nízkými dávkami FSH vedie k zvýšeniu „pregnancy rate“ a jednotlivých parametrov spermogramu
- ✓ dôležitý follow-up pacientov + follow up gravidít po hormonálnej terapii

Take home...

Terapia mužskej neplodnosti rovnako dôležitá ako terapia ženskej neplodnosti

Nové možnosti diagnostiky sterility objasňujú príčiny a vedú k špecifickej liečbe - multidisciplinárny prístup

Ponúknuť pacientom viac ako “donorské spermie” v prípade závažných foriem OAT a neúspechu IVF liečby



Ďakujem za pozornosť!