



Journal Club, Dezember-2022

Zeitenwende in der andrologisch-genetischen Diagnostik

Im Gegensatz zu nahezu allen anderen Disziplinen trat die genetische Diagnostik in der Reproduktionsmedizin seit langer Zeit auf der Stelle. Abgesehen von der klassischen Chromosomenanalyse (bei Frau und Mann, etabliert seit Jahrzehnten) und der Analyse bzgl. Y-chromosomaler Azoospermie-Faktor (AZF) Mikrodeletionen (beim Mann, etabliert seit Mitte der 1990er Jahre), haben keinerlei genetische Untersuchungen in die Routinediagnostik Einzug gehalten. Gleichmaßen sind die pathomechanistischen Grundlagen der Infertilität bei beiden Geschlechtern als auch beim Paar als Ganzes noch wenig verstanden. Eindrücklich wird dies an der Zahl von >70% letztlich kausal unklarer männlicher Infertilität. Diese Situation ändert sich nun, nachdem in den letzten Jahren zunehmend die nötigen Studien durchgeführt wurden und werden. Als Resultat sind in schneller Folge eine ganze Reihe von hochrangigen und klinisch-relevanten Publikationen erschienen, von denen einige im Folgenden zusammengefasst sind.

Beispielhaft für die Beschreibung neuer Krankheitsgene sei *PNLDC1* genannt, das Nagirnaja *et al.* (1) letztes Jahr im *New England Journal of Medicine* beschrieben haben. Diese Arbeit bringt nicht nur den piRNA-Pathway als kritisch relevant für eine funktionierende Spermatogenese ins Rampenlicht, sondern illustriert auch, wie alle folgenden zitierten Arbeiten, dass häufig internationale Kollaborationen für solche Arbeiten Voraussetzung sind. Varianten (Mutationen) in *PNLDC1* werden, wie für die meisten bisher beschriebenen Infertilitäts-Gene, autosomal-rezessiv vererbt.

Gene auf dem beim Mann nur einmal vorhandenen X-Chromosom sind naturgemäß naheliegende Kandidaten für eine männliche Infertilität. Da mittlerweile ausreichend große Kohorten mittels Exom-Sequenzierung untersucht wurden, konnten Riera-Escamilla *et al.* (2) Daten von insgesamt mehr als 2.300 Männern gemeinsam auswerten und dabei nicht nur länger bekannte Gene wie *TEX11* validieren, sondern auch eine ganze Reihe neuer, X-chromosomaler Kandidatengene identifizieren. Dabei war *RBBP7* das am häufigsten mutierte Gen - mit insgesamt zehn betroffenen Männern. Dies illustriert auch, dass Infertilität ein extrem heterogenes Krankheitsbild ist, bei dem einzelne Gene nur bei jeweils <1% der Betroffenen verändert sind.

Anfang des Jahres wurde die Arbeit von Oud *et al.* zu *de novo* Mutationen in *Nature Communications* publiziert (3). Diese Neumutationen tragen die Eltern der Betroffenen nicht, die meisten entstehen während der Spermienbildung, und die Häufigkeit ist abhängig vom Alter des Vaters. Die durchgeführten Trio-Exom-Analysen bei 185 infertilen Männern und deren Eltern und anschließende Validierung in anderen Kohorten erlaubten den Nachweis von rekurrend betroffenen Genen, u.a. *RBM5*, in denen Mutationen wahrscheinlich eine autosomal-dominante Spermatogenesestörung und Infertilität verursachen.

Um genetische Forschungsergebnisse, vor allem neue Gene, in die Klinik zu überführen, muss die klinische Validität gezeigt werden, also der Zusammenhang zwischen Gen, Varianten darin, und Phänotyp (z.B. Azoospermie). Der Review von Houston *et al.* (4), der schon die zweite, aktualisierte Version darstellt, legt dafür den Grundstein. Die systematische Sichtung von mehr als 26.000 Publikationen, von denen letztlich mehr als 1.500 berücksichtigt wurden, und strukturierte

Einordnung und Bewertung von fast 600 Genen erforderte ein großes, weltweites Team, das maßgeblich durch das *International Male Infertility Genomics Consortium* (<http://www.imigc.org/>) initiiert wurde. Die resultierende Datenbank erlaubt die Einordnung, welche Gene mit welchem Evidenzgrad und mit welchen unterschiedlichen Formen der männlichen Infertilität assoziiert sind.

Darauf aufbauend haben wir die 60 Gene mit bereits hinreichender Evidenz in unserer prospektiven Münsteraner *Male Reproductive Genomics* (MERGE) Kohorte krypto- und azoospermer Männer analysiert und die Ergebnisse vor Kurzem in *European Urology* publiziert (5). Zusammenfassend wurden bei 55 von 647 Männern (8.5%) kausale Mutationen in 21 Genen identifiziert, die nun als klinisch-diagnostisches Genpanel zur Verfügung stehen. Dabei spielen alle o.g. Erbgänge, also autosomal-rezessiv, autosomal-dominant und X-chromosomal eine Rolle – woraus sich dann auch die jeweiligen Wiederholungsrisiken für z.B. Geschwister und Nachkommen ergeben. Darüber hinaus erlauben die Ergebnisse eines solchen Genpanels nicht nur eine tatsächlich kausale Diagnose der Infertilität, sondern auch die Prognose der Erfolgsaussichten bei einer Hodenbiopsie/testikulären Spermienextraktion (TESE). Dementsprechend ist es an der Zeit, die genetische Diagnostik bei infertilen Männern um Gen-Sequenzierungen zu erweitern.

Für Sie kommentiert von
Univ.-Prof. Dr. med. Frank Tüttelmann
Institut für Reproduktionsgenetik, Universität Münster

Originalarbeiten

1. Nagirnaja L, Mørup N, Nielsen JE, Stakaitis R, Golubickaite I, Oud MS, et al. Variant PNLDC1, Defective piRNA Processing, and Azoospermia. *N Engl J Med*. 2021;385(8):707–19.
2. Riera-Escamilla A, Vockel M, Nagirnaja L, Xavier MJ, Carbonell A, Moreno-Mendoza D, et al. Large-scale analyses of the X chromosome in 2,354 infertile men discover recurrently affected genes associated with spermatogenic failure. *Am J Hum Genet*. 2022;109(8):1458–71.
3. Oud MS, Smits RM, Smith HE, Mastroianni FK, Holt GS, Houston BJ, et al. A de novo paradigm for male infertility. *Nat Commun*. 2022;13(1):154.
4. Houston BJ, Riera-Escamilla A, Wyrwoll MJ, Salas-Huetos A, Xavier MJ, Nagirnaja L, et al. A systematic review of the validated monogenic causes of human male infertility: 2020 update and a discussion of emerging gene-disease relationships. *Hum Reprod Update*. 2021;28(1):15–29.
5. Wyrwoll MJ, Köckerling N, Vockel M, Dicke A-K, Rotte N, Pohl E, et al. Genetic Architecture of Azoospermia — Time to Advance the Standard of Care. *Eur Urol*. 2022;S0302-2838(22)02384-3.