

Znečištěné ovzduší a kvalita spermií

Jiří Rubeš a kol.

Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years.

E. Carlsen, A. Giwercman, N. Keiding, and N. E. Skakkebaek

University Department of Growth and Reproduction, Rigshospitalet, Copenhagen.

V roce 1992 provedl Carlsen a kol. metaanalýzu 61 článků se závěrem, že průměrné množství spermií zdravých mužů klesá během posledních 50 let o 1 % ročně.





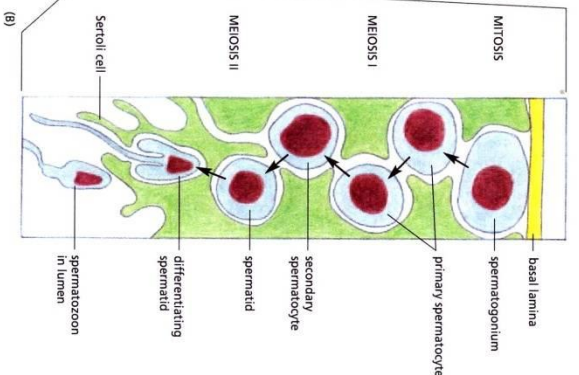
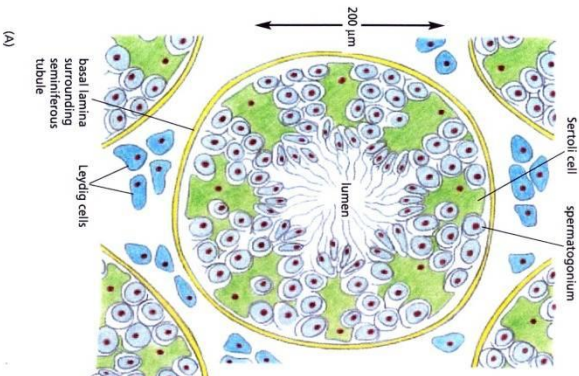
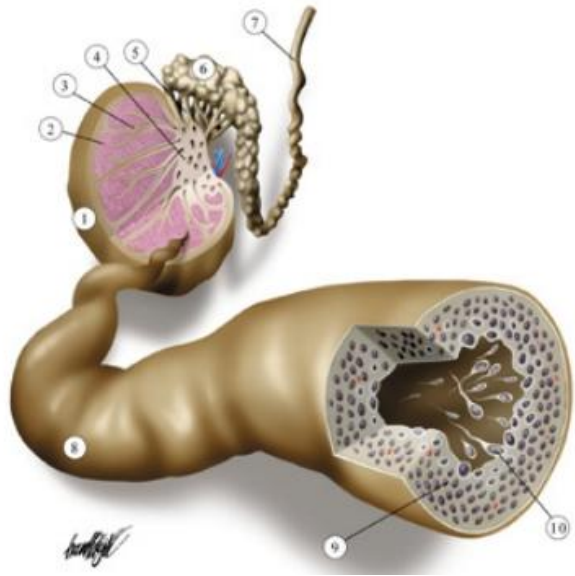
Mužská neplodnost: hrozba, nebo klam?

Vyspělými zeměmi se šíří katastrofická vize světa plného neplodných mužů. **Schopnost plodit potomky** se totiž podle četných výzkumů razantně snižuje. Zatímco část vědců tyto teorie podporuje, další je považují za naprosto nesmyslné.

Miliony za spermie

Mnoho vědců na celém světě, včetně těch českých, nad některými z těchto otázek jen nevěřícně kroutí hlavou. Na rozdíl od řady svých kolegů, kteří berou milionové granty na výzkum příčin mužské sterility, jsou totiž přesvědčeni o tom, že žádný trend snižování plodnosti mužů ve skutečnosti vůbec neexistuje. Byl údajně někým vymyšlen, zpropagován, převzat

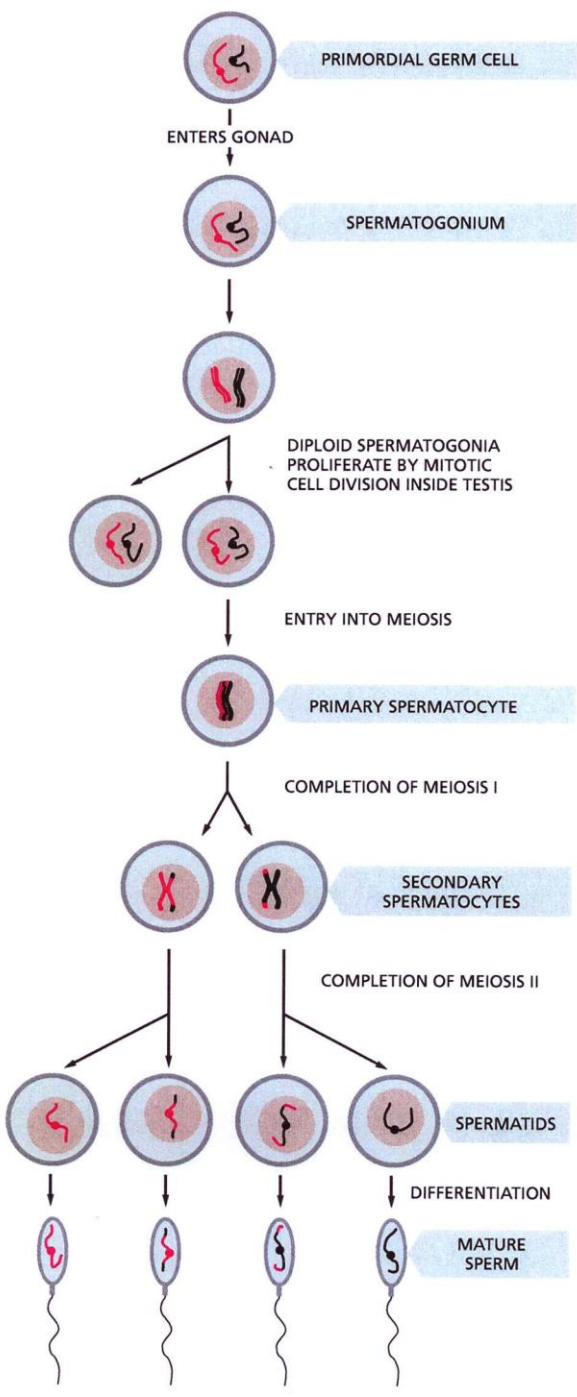
„senzacechtivými“ médii a využit jako prostředek k obchodu se „strachem“. Na tom pak vydělávají výrobci nejrůznějších potravinových doplňků, kliniky, lékaři i vědci žijící z fakticky neexistujícího problému. Je to vůbec možné? „Ano. Dalo by se to možná skutečně nazvat podvodem století. Žádný seriózní vědecký výzkum totiž nikdy neprokázal, že by se míra mužské plodnosti snižovala. Možná je to právě naopak,“ říká docentka Hana Konečná ze Zdravotně-sociální fakulty Jihočeské univerzity v Českých Budějovicích.



MITOSIS

MEIOSIS I

MEIOSIS II

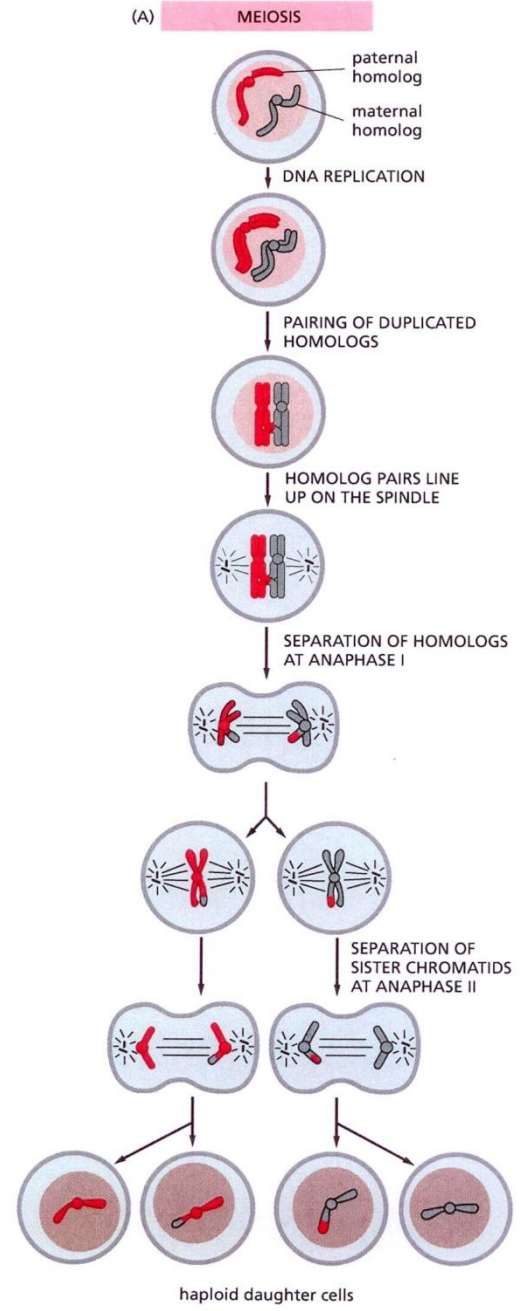


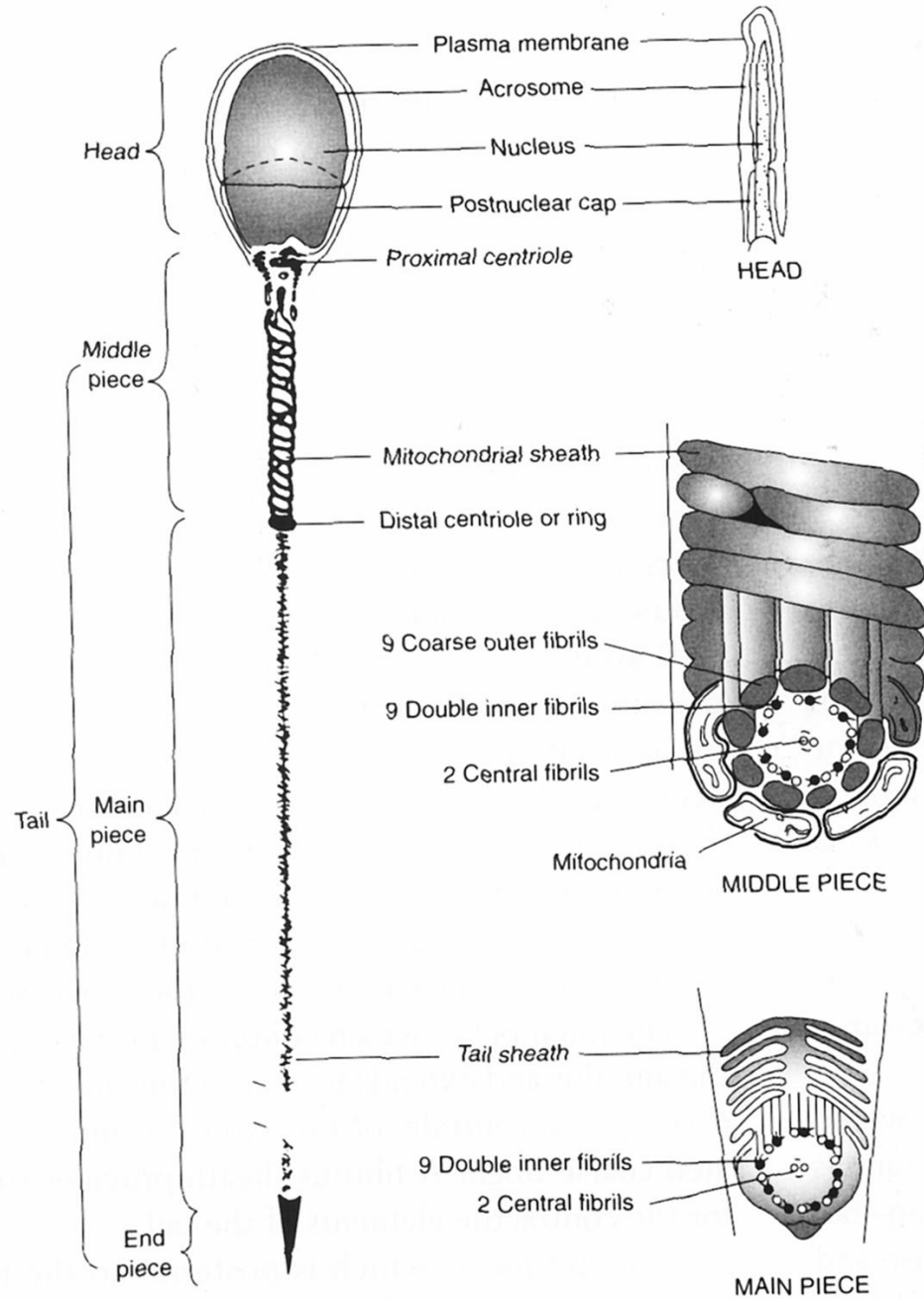
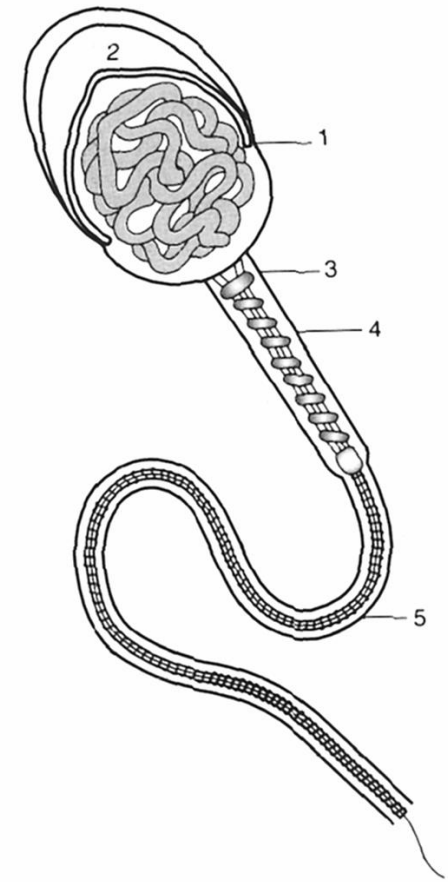
MEIOSIS

MEIOTIC S PHASE

MEIOSIS I

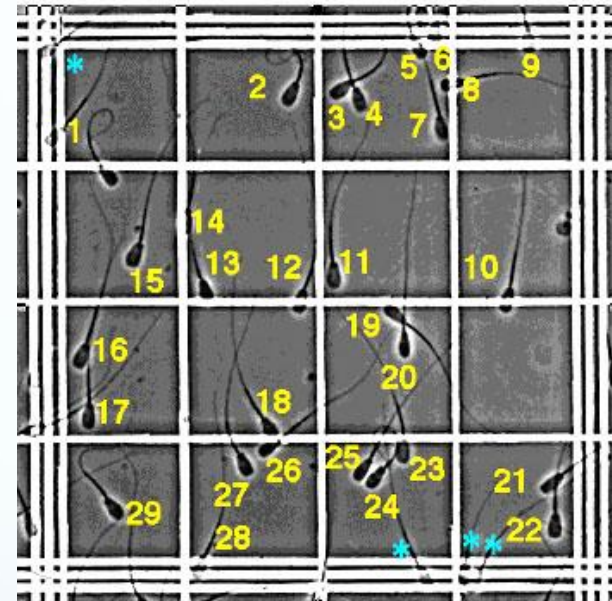
MEIOSIS II



b**c**

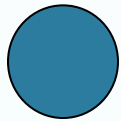
Analýza standartních parametrů semene - Spermioqram


- PARAMETRY
- Objem
- Koncentrace
- Motilita
- Morfologie
- Vitalita



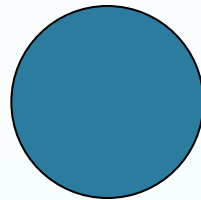
Kritická okna spermiogeneze


Sp-gonia



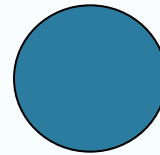

mitosis


Sp-cytes



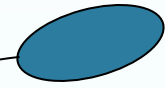

meiosis

Spermatids




differentiation

Sperm



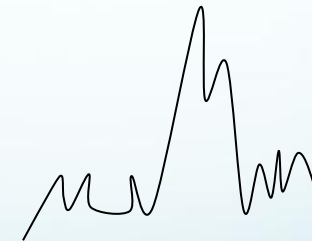
**počet
morfologie**



**počet
aneuploidie**



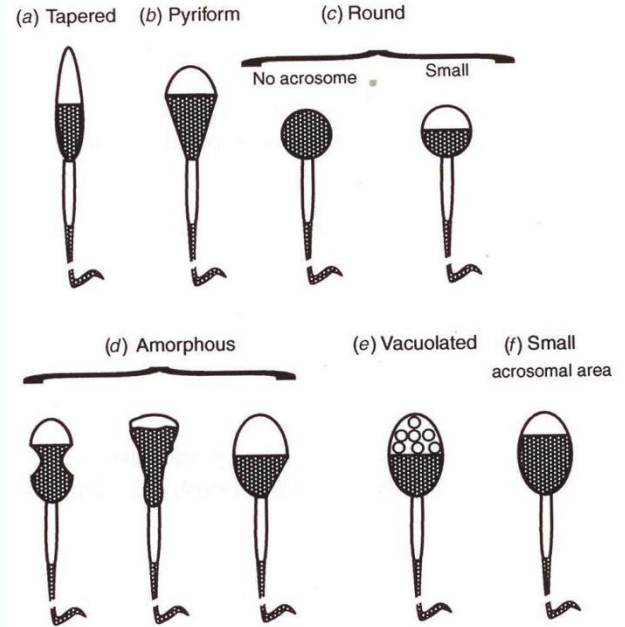
**morfologie
motilita**



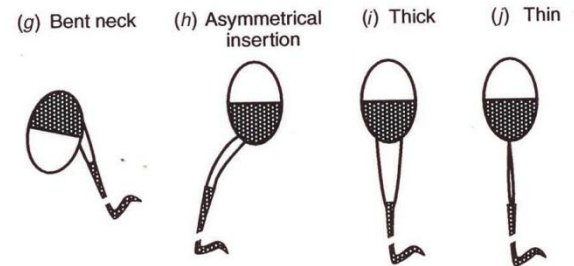
**morfologie/motilita
DNA zlomy- SCSA
NO DNA REPAIR!**



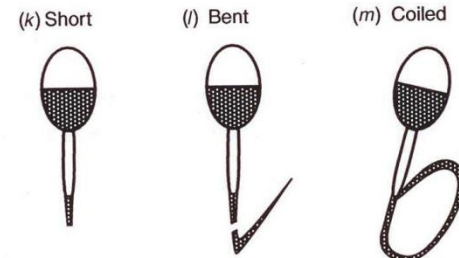
A. Head defects



B. Neck and midpiece defects



C. Tail defects



D. Cytoplasmic droplet

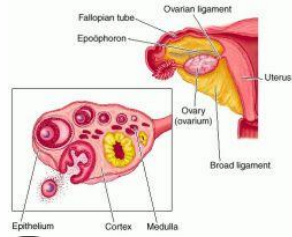


WHO laboratory manual for the Examination and processing of human semen

Parameter (units)	N	Centile								
		2.5	5	10	25	50	75	90	95	97.5
Semen volume (ml)	1941	1.2	1.5	2.0	2.7	3.7	4.8	6.0	6.8	7.6
Total sperm number (10 ⁶ per ejaculate)	1859	23	39	69	142	255	422	647	802	928
Sperm concentration (10 ⁶ per ml)	1859	9	15	22	41	73	116	169	213	259
Total motility (PR+NP, %)	1781	34	40	45	53	61	69	75	78	81
Progressive motility (PR, %)	1780	28	32	39	47	55	62	69	72	75
Non-progressive motility (NP, %)	1778	1	1	2	3	5	9	15	18	22
Immotile spermatozoa (IM, %)	1863	19	22	25	31	39	46	54	59	65
Vitality (%)	428	53	58	64	72	79	84	88	91	92
Normal forms (%)	1851	3	4	5.5	9	15	24.5	36	44	48

Source: Cooper et al., 2010.

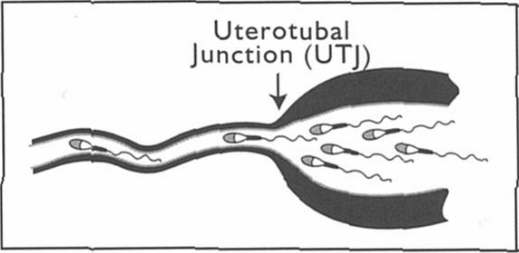
Umístil-li se účastník na 93. percentilu, znamená to, že předstihl 93 % ostatních a jen 7 % ze všech testovaných bylo lepších než on.



4

Oviduct

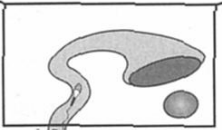
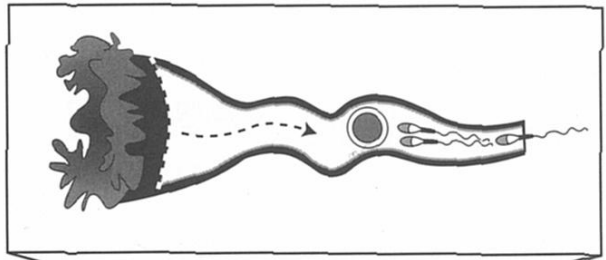
- *capacitation completed*
- *hyperactive motility*



3

Uterus

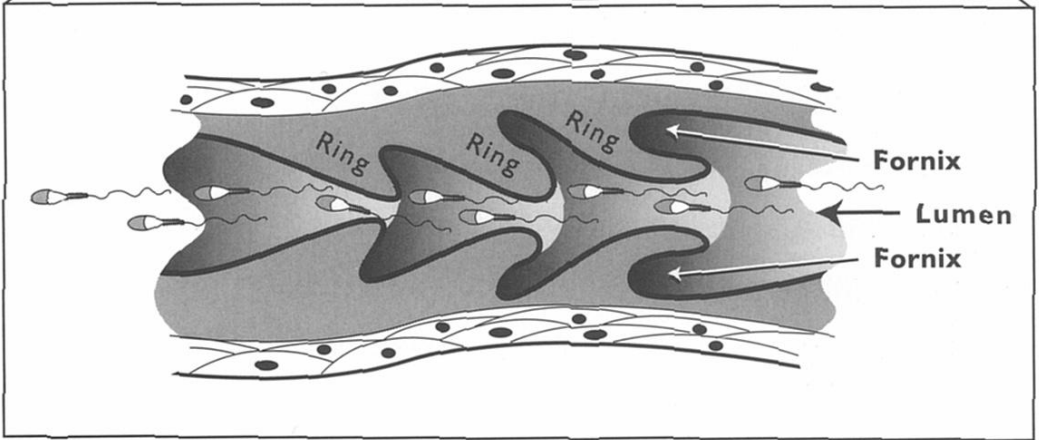
- *capacitation initiated*
- *phagocytosis*



2

Cervix

- "privileged pathways"
- "removal" of non-motile spermatozoa
- "removal" of some abnormalities



5

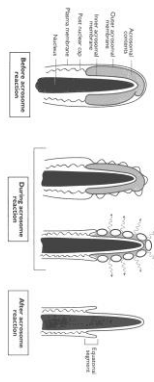
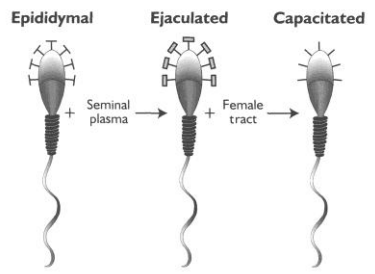
Fertilization

- *acrosome reaction*
- *spermatozoon penetrates oocyte*
- *♂ and ♀ pronuclei form*

1

Immediate transport

- *retrograde loss*
- *phagocytosis*
- *entrance into cervix/uterus*

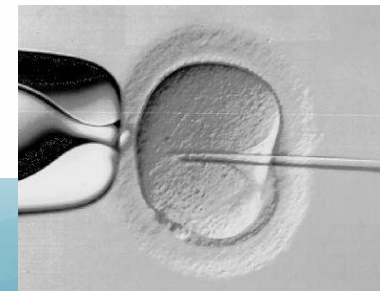
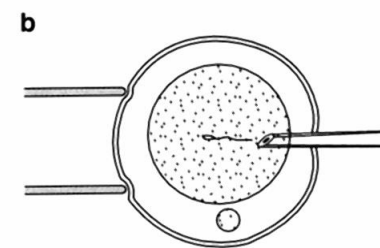
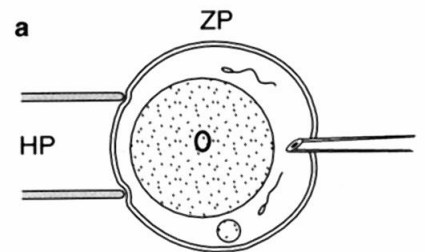
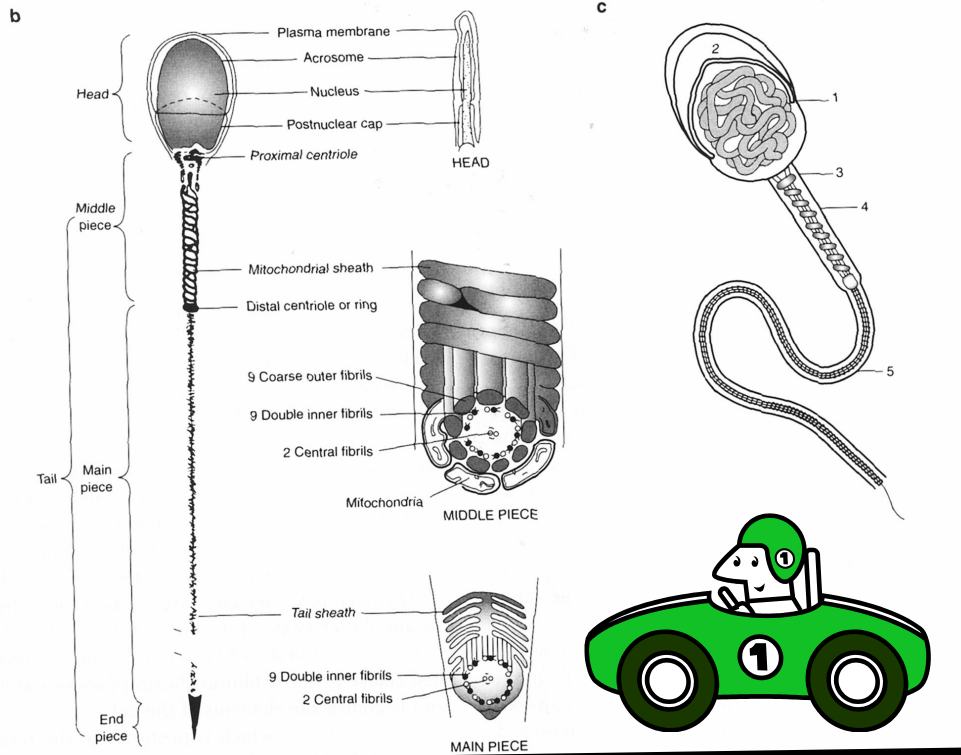


Mužský faktor neplodnosti

U infertilních párů je více než ve 40% infertilita způsobena mužským faktorem infertility.

- Nevyhovující spermioqram
- Chybějící produkce spermií (s příčinou ve varlatech) nebo obstrukce v genitálním traktu
- Endokrinnologický faktor (2-5 %)
- Genetický faktor (Klinefelter, CF, ...)
- Imunologický faktor(10-15 %)
- Poranění pánve
- Stres a životní podmínky (environmentální toxiny, léky, drogy, tabák, alkohol)
- Infekce a sexuálně přenosné nemoci
- Varikokéla (zvětšení žil chámového provazce)
- Potíže s ejakulací nebo impotence
- Kombinace několika faktorů
- Idiopatická infertilita (příčina neznámá: 30-40 %)





VZTAH SCSA K NEPLODNOSTI

- Integrita jaderné DNA ve spermii je důležitá pro správnou expresi samčího genomu spolu se samičím (oocytárním) genomem.
- Studie ukazují na silnou korelaci mezi SCSA daty a schopností fertilizace
- Podíl spermií s poškozenou integritou DNA:
- **>30% DFI** - ztráta fertilizační schopnosti,
15-30% - snížená fertilizační schopnost
<15% DFI - vysoká fertilizační schopnost
- SCSA je nezávislá metoda k určování kvality semene, protože SCSA data pouze slabě korelují s jinými parametry určování kvality semene.

SCSA® - Acridine Orange Stained DNA

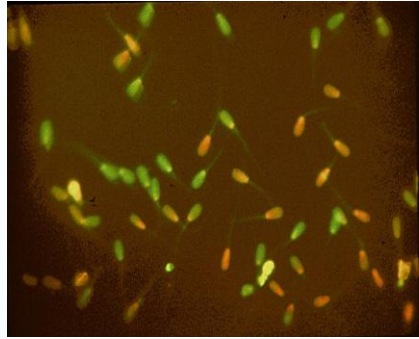
Native DNA Stainability
(green fluorescence)

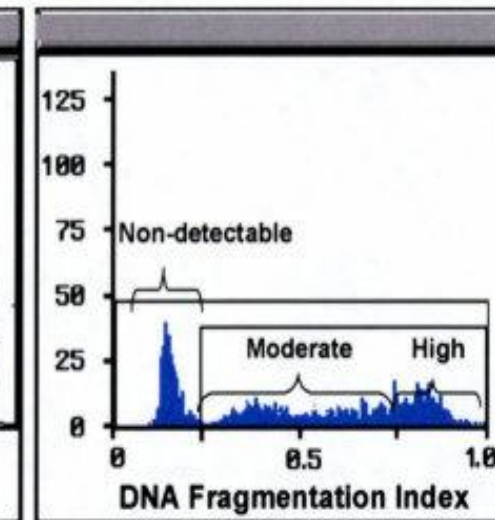
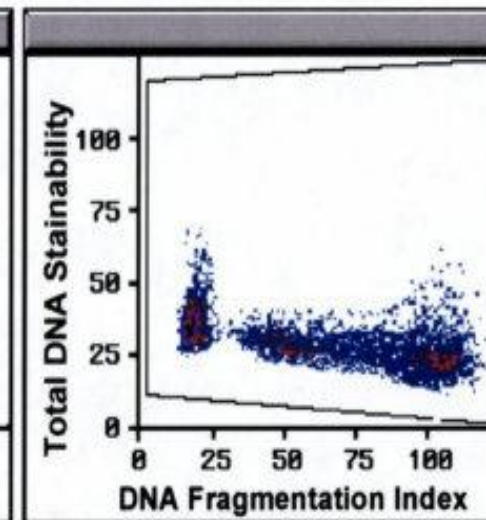
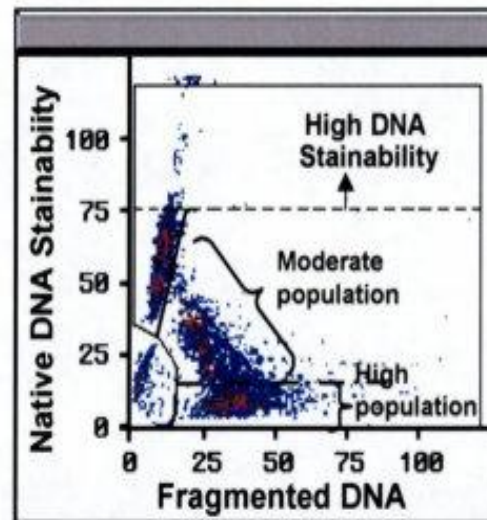
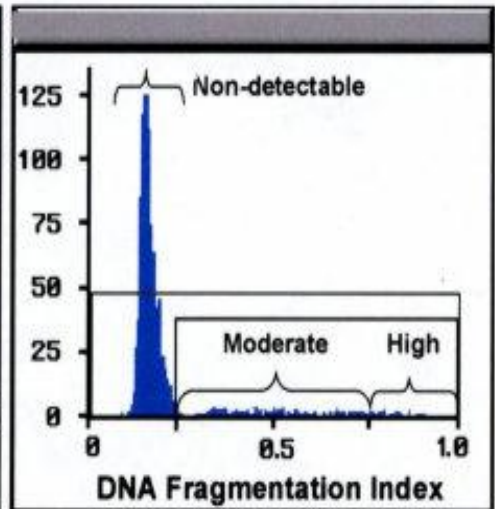
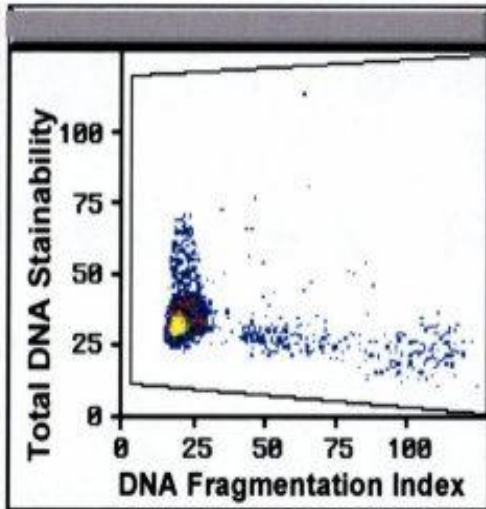
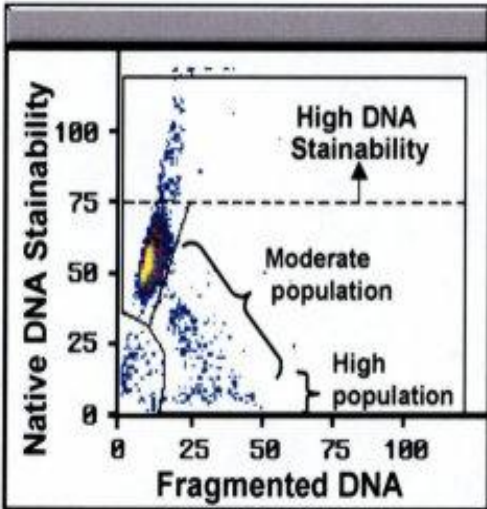
100



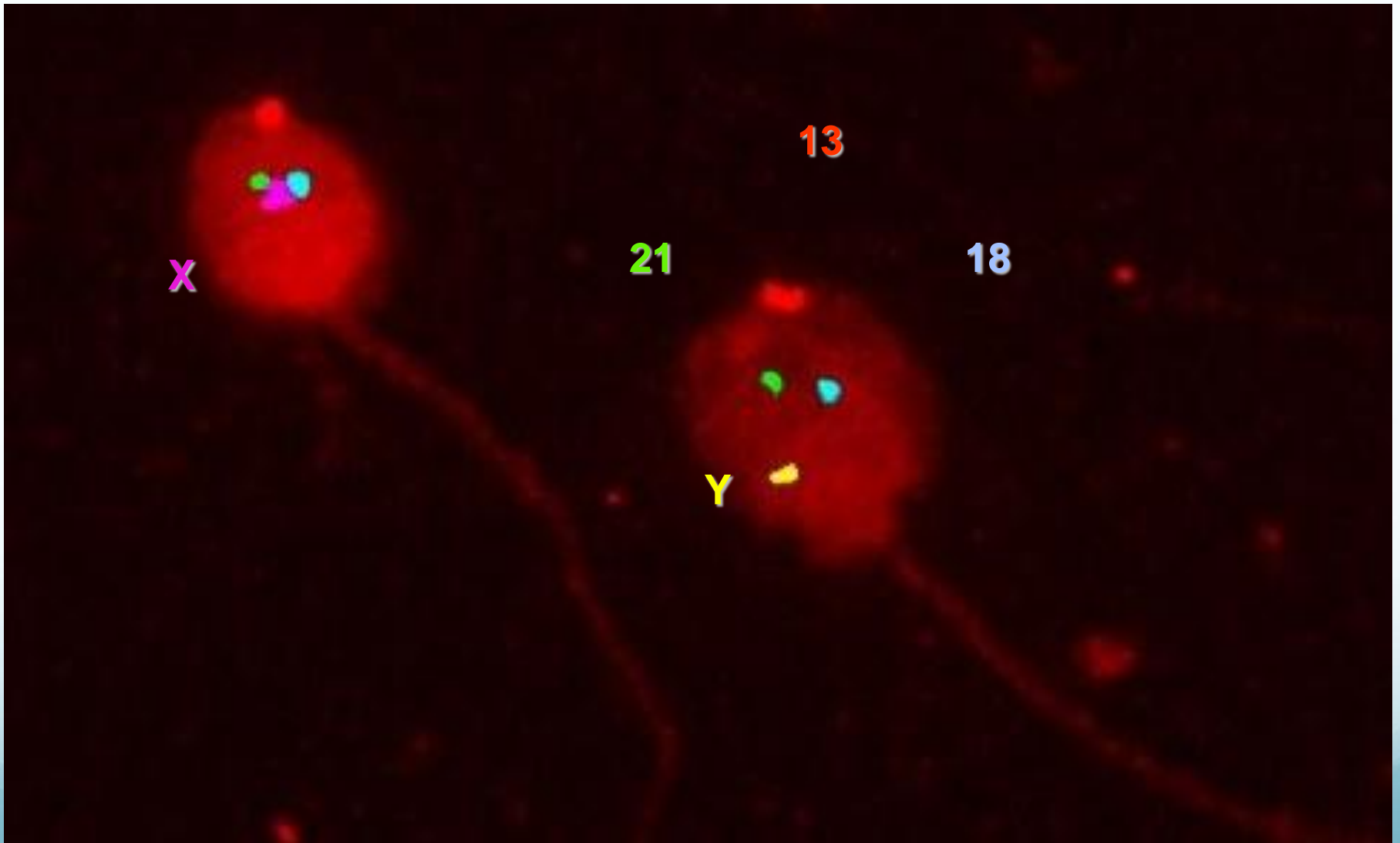
Fragmented DNA (red fluorescence)

100





Aneuploidie



Environmentální faktory ovlivňující fertilitu

Těžké kovy, jako je olovo, rtuť, mangan, kadmium, arzen

Organická rozpouštědla, jako je benzen, toluen, xylen, aceton, vinylchlorid, trichloretylen, fenoly apod.

Perzistentní organické polutanty, jako jsou PCB, dioxiny, DDT a další organochloridové pesticidy

Hormonálně aktivní látky zahrnující změkčovadla plastů, jako jsou ftalátové estery

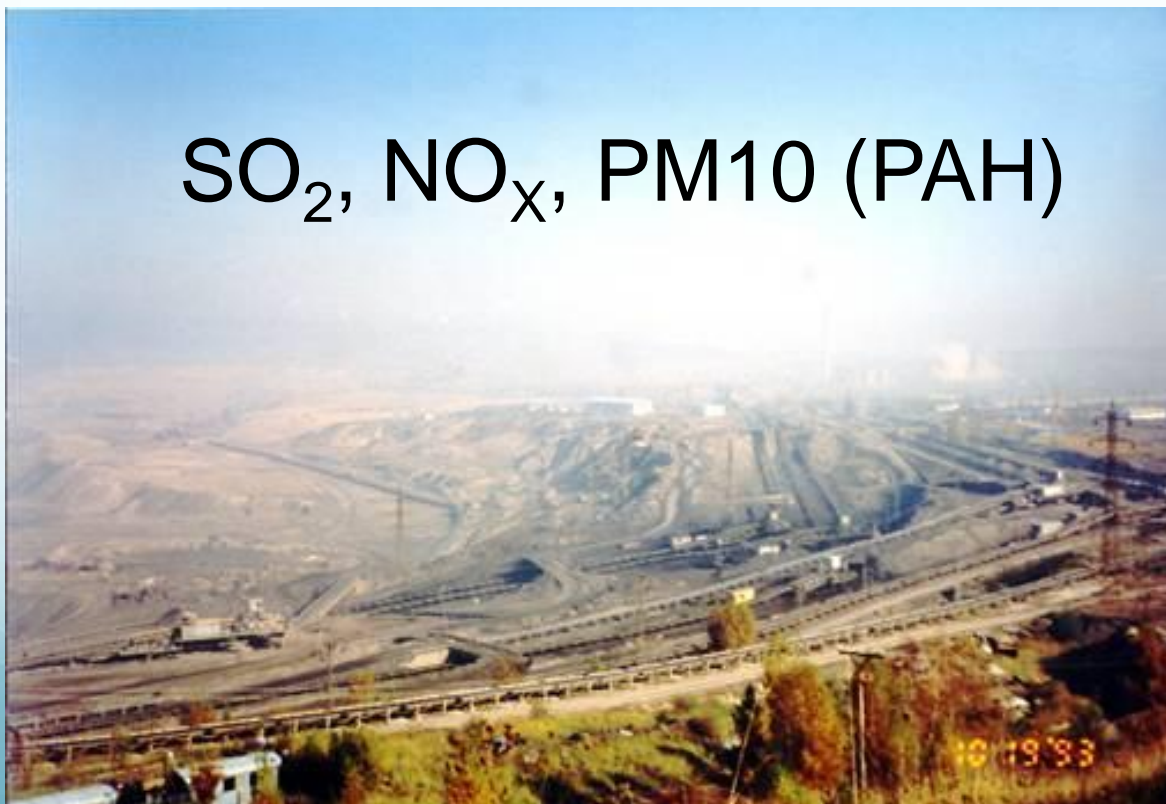
Pesticidy organofosfátového a karbamátového typu

Polycyklické aromatické uhlovodíky

TEPLICE 1993- 2001

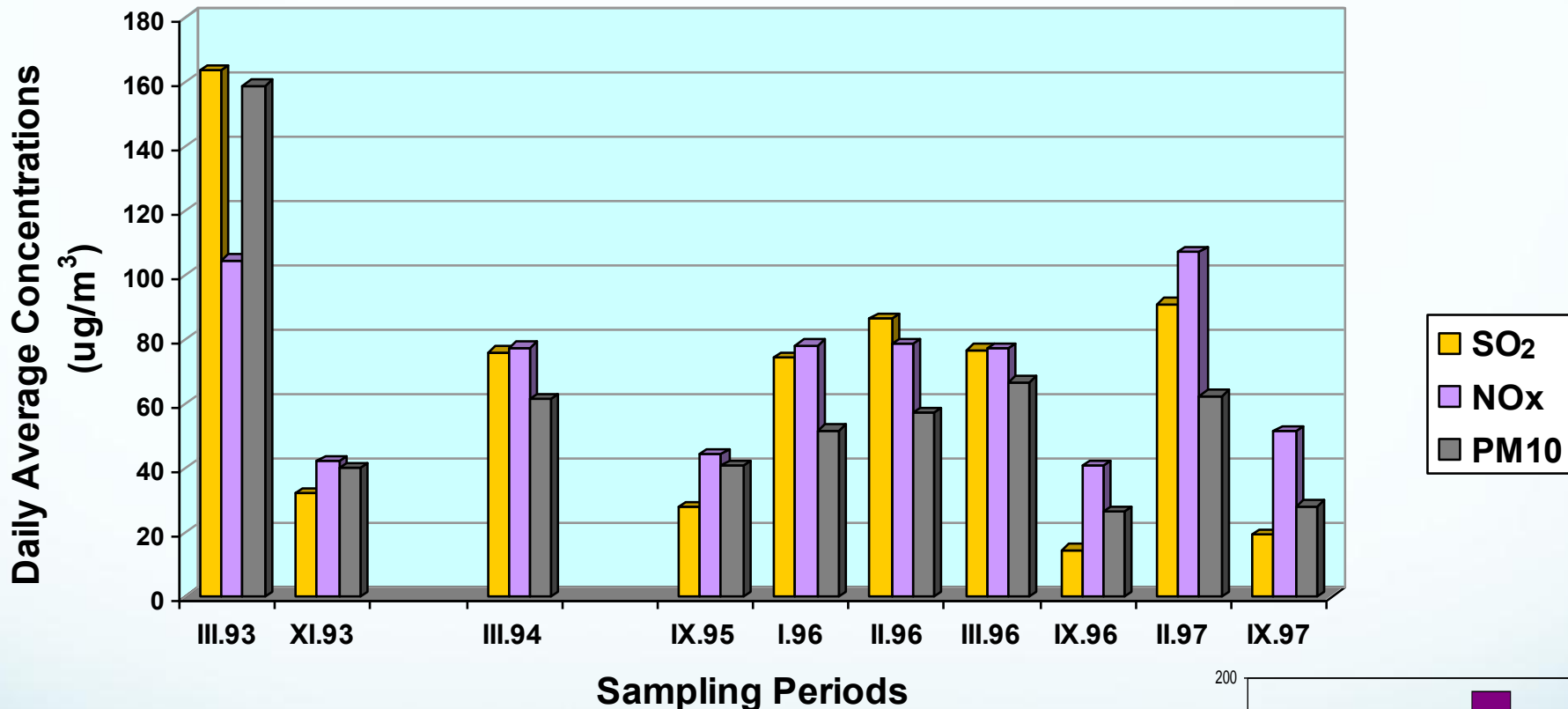


SO_2 , NO_x , PM_{10} (PAH)

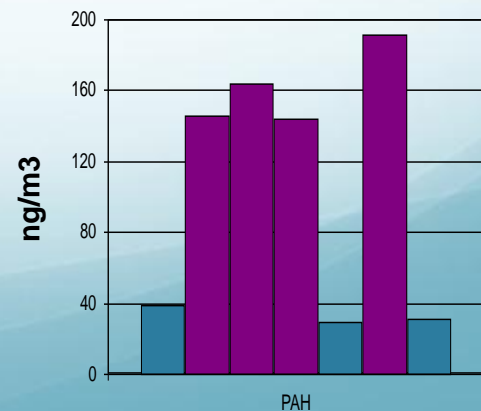


Expozice v průběhu let 1993 až 1997

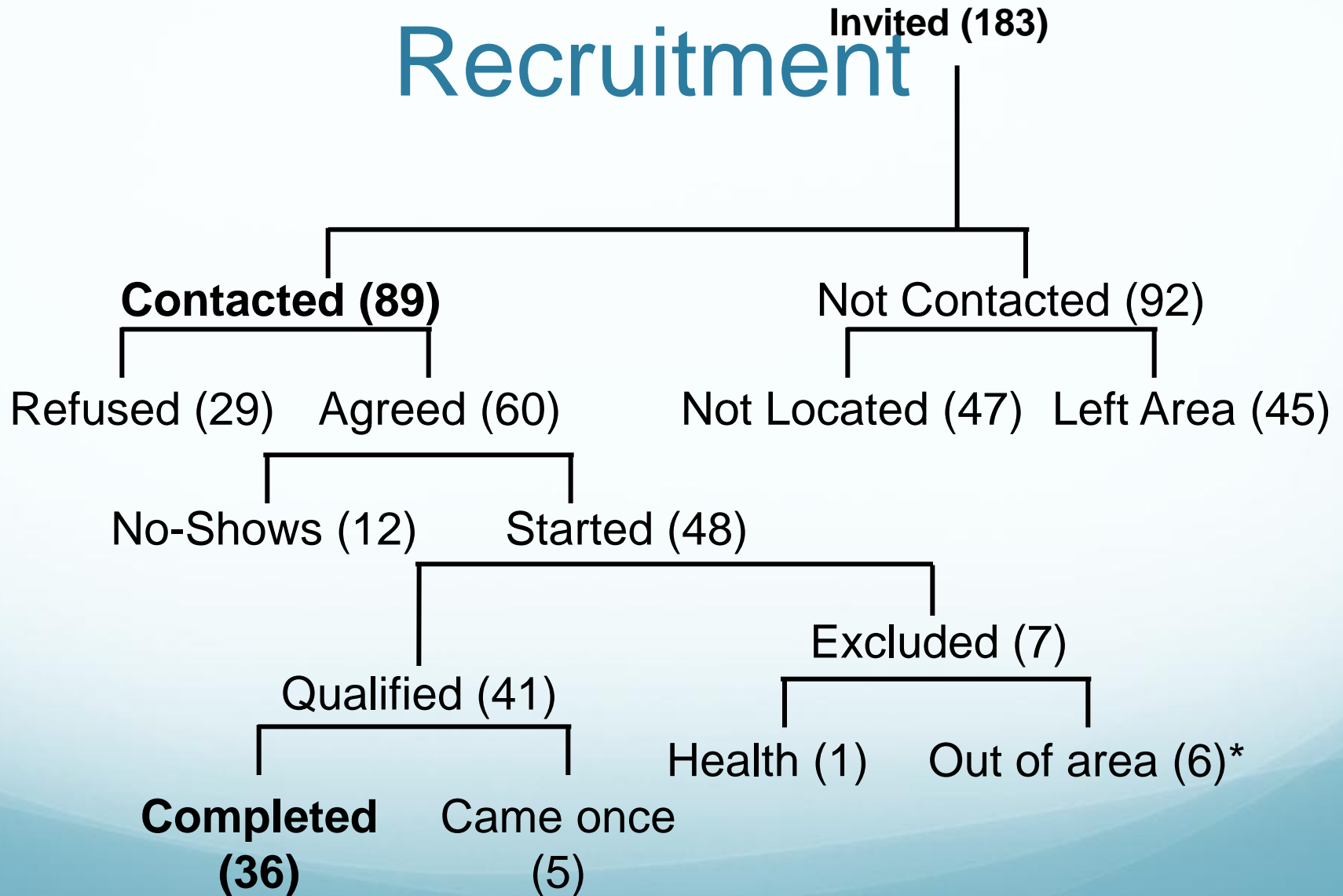
Air Pollution Levels in the 90 Days Preceding the Sampling Periods



- Snížení pohyblivosti spermií
- Snížení počtu morfologicky normálních spermií
- Zhoršení kvality chromatinu spermií
- Zvýšení počtu aneuploidií



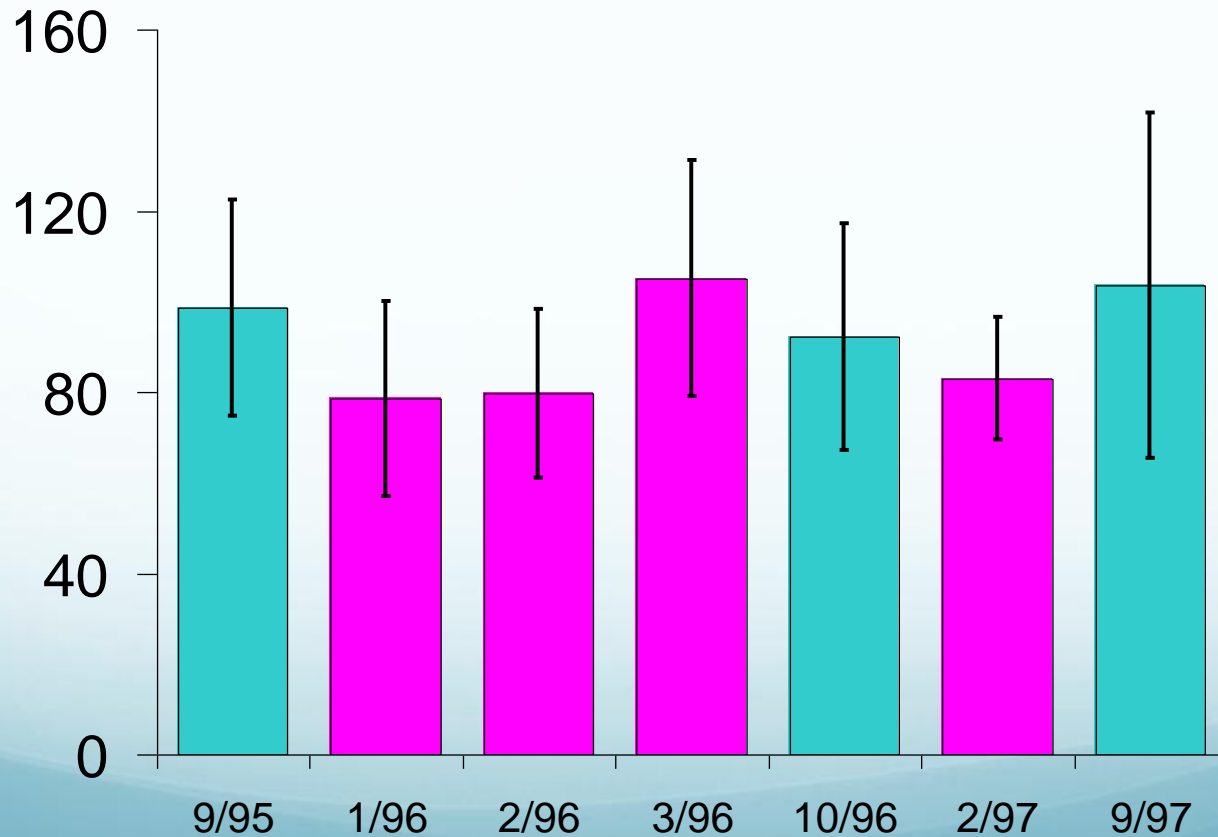
Recruitment



*Left region or joined military

SPERM CONCENTRATION ($10^6/\text{ml}$)

95% Confidence Intervals



Sept 95

Jan 96

Feb 96

Mar 96

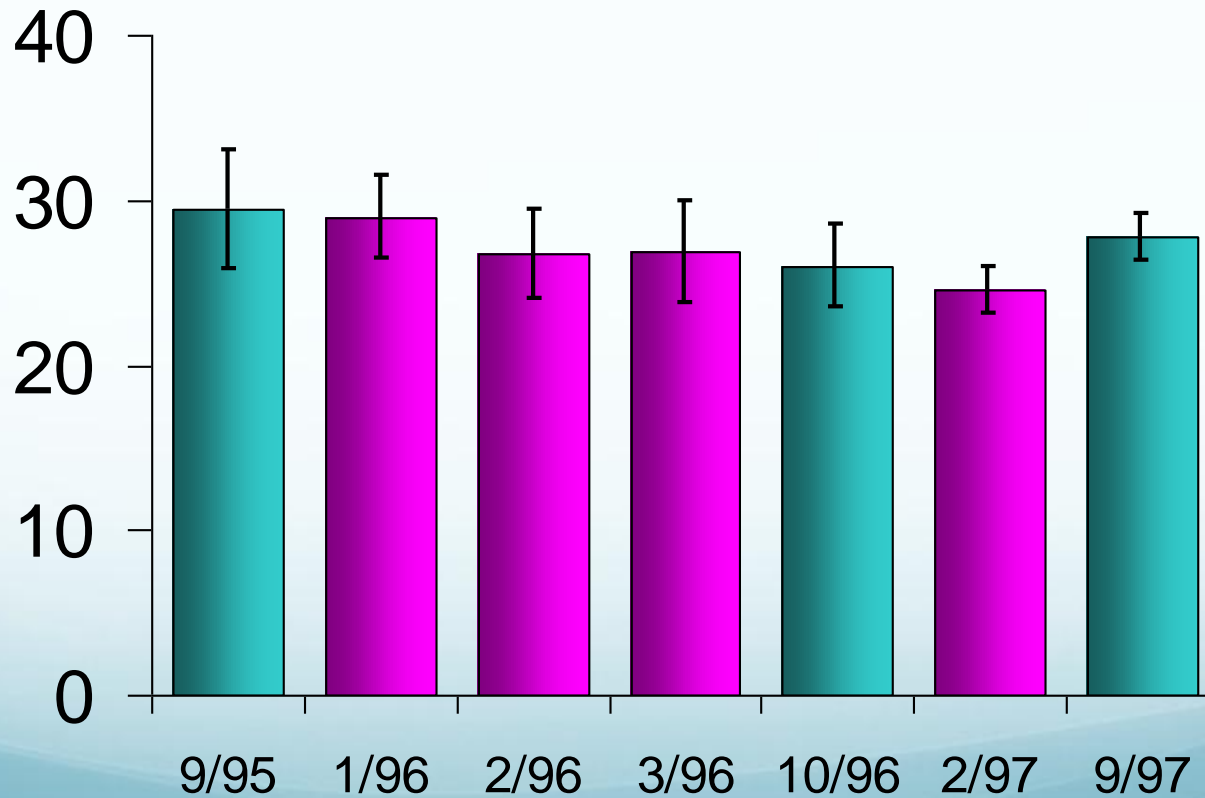
Oct 96

Feb 97

Sept 97

% Normal Heads

95% Confidence Intervals



Sept 95

Jan 96

Feb 96

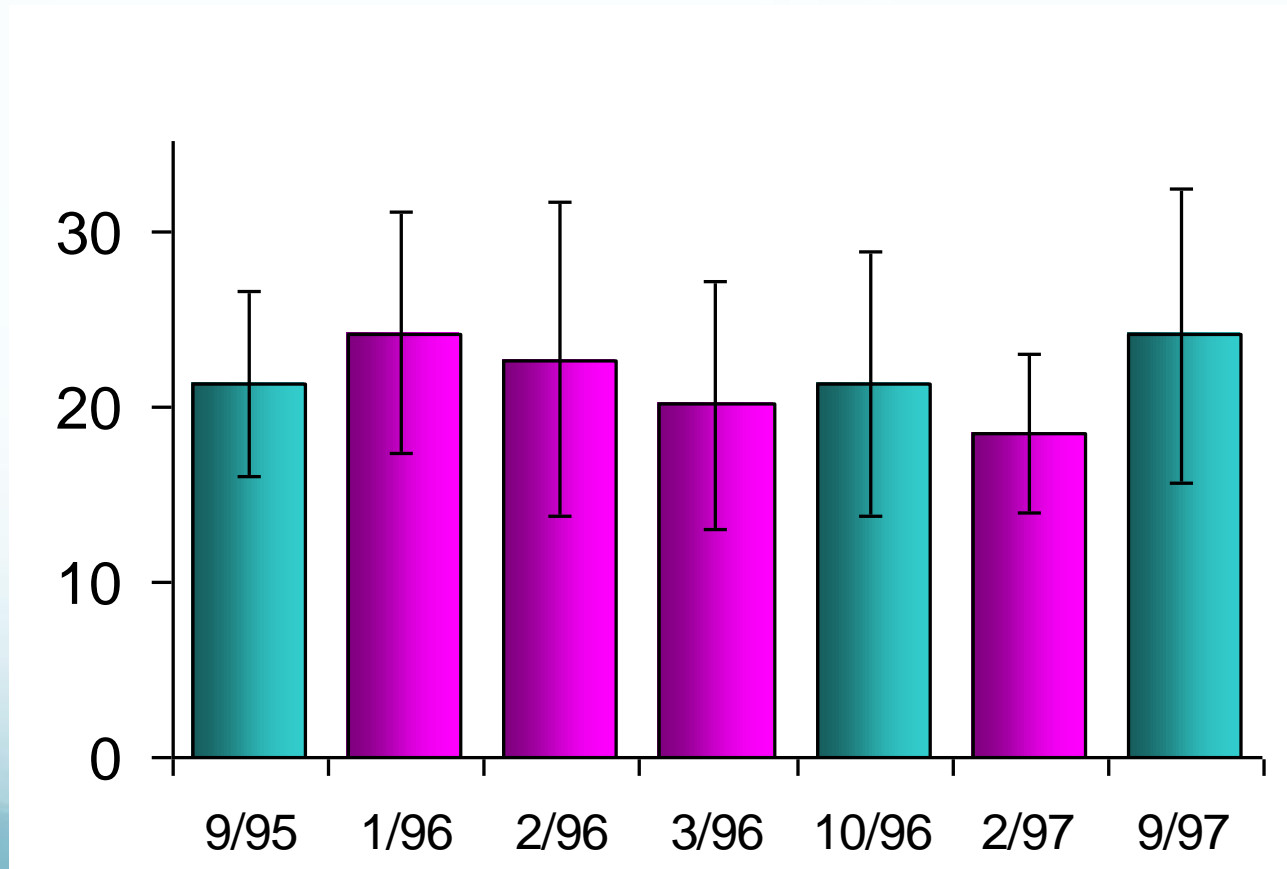
Mar 96

Oct 96

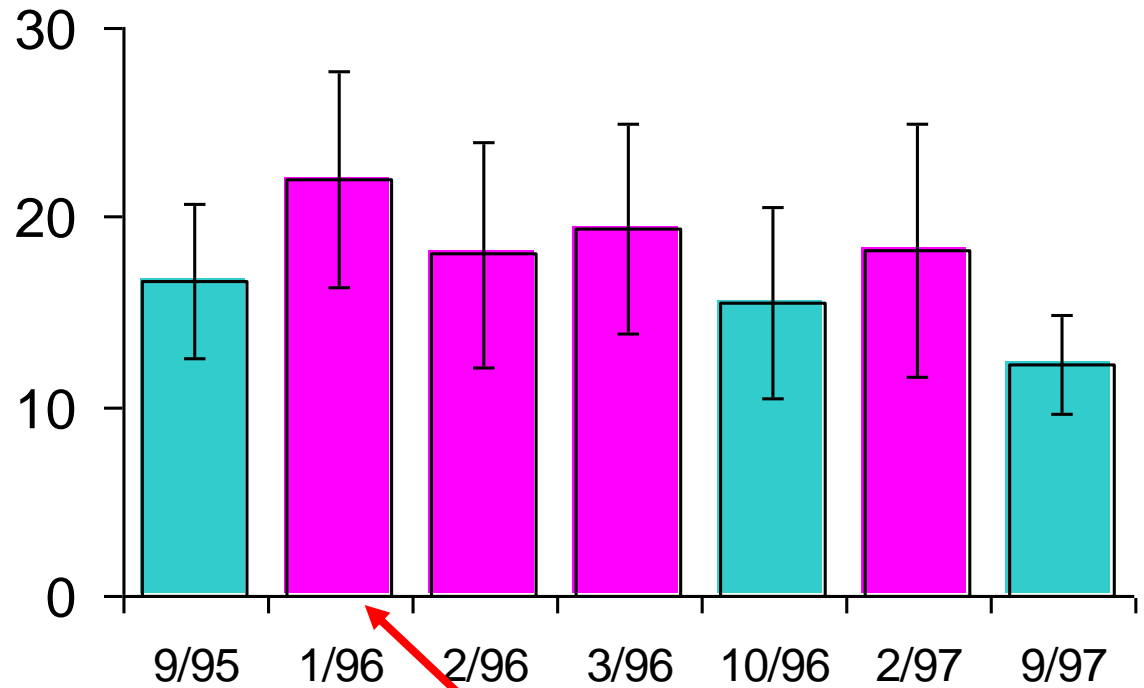
Feb 97

Sept 97

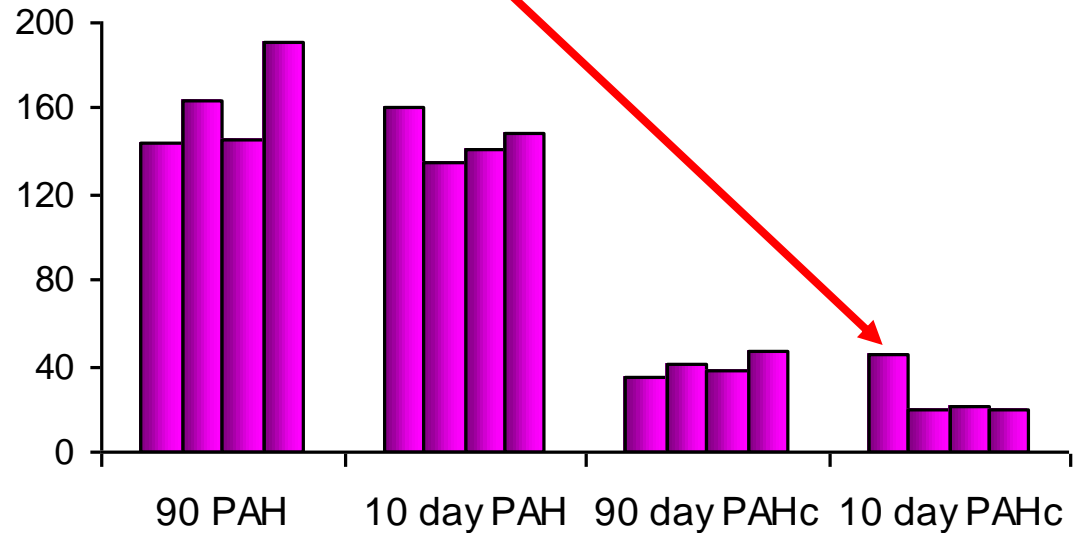
Total Aneuploidy (15 men)



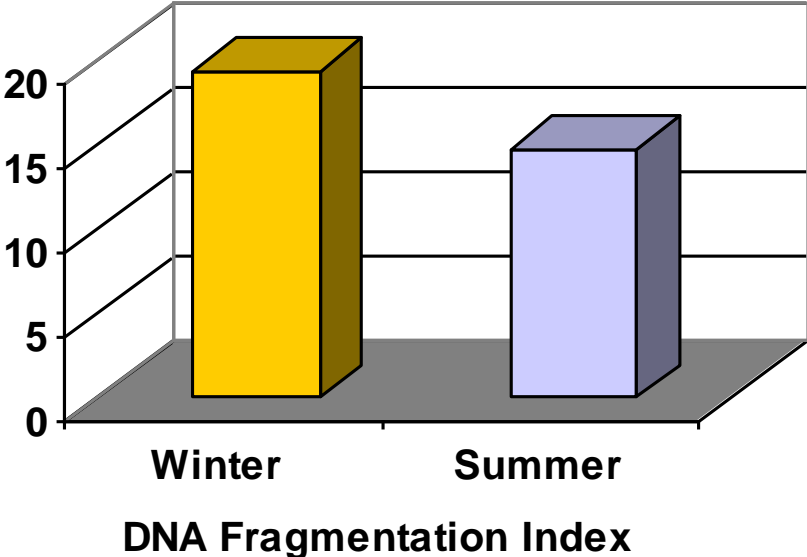
**SCSA
DFI %
(95% Confidence
Intervals)**



**PAU
ng/m³**

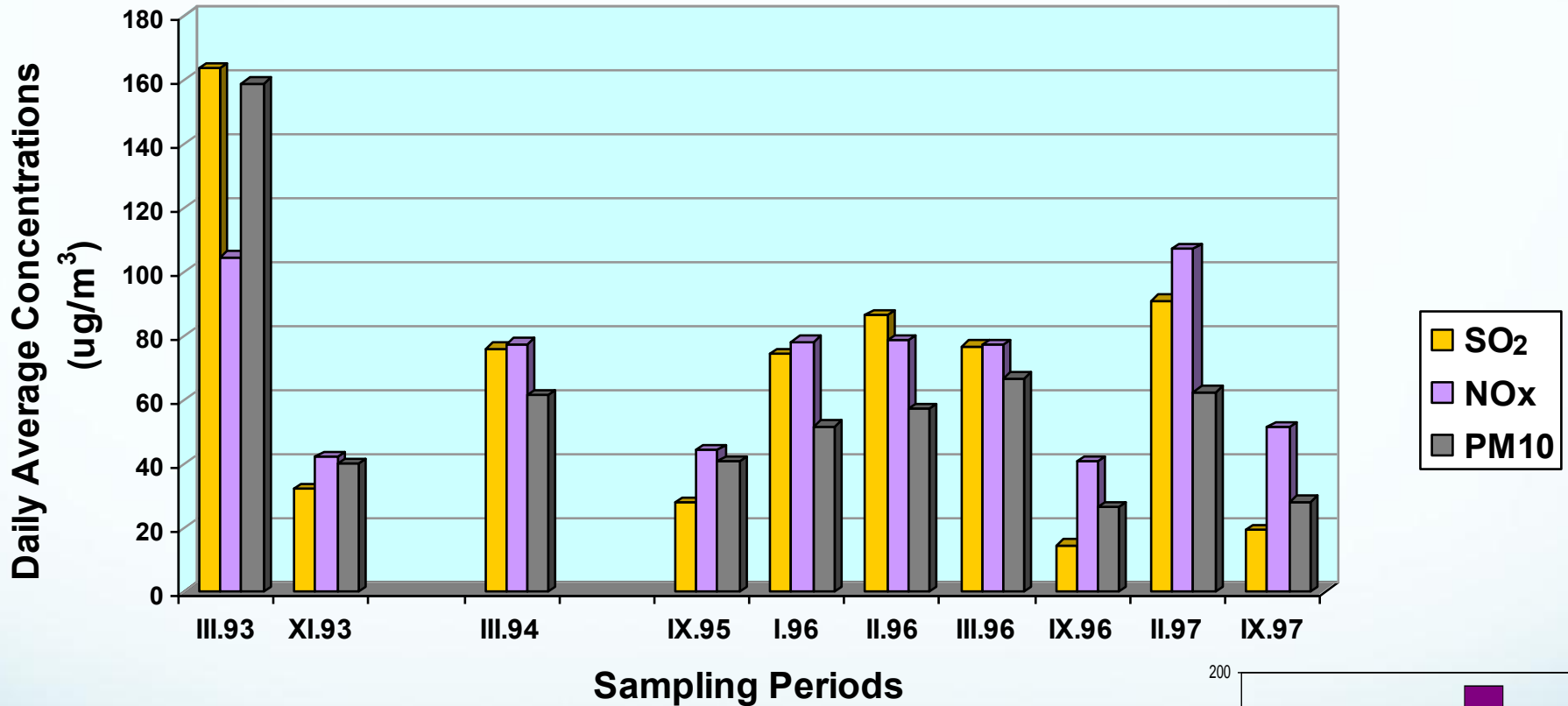


SCSA - DFI



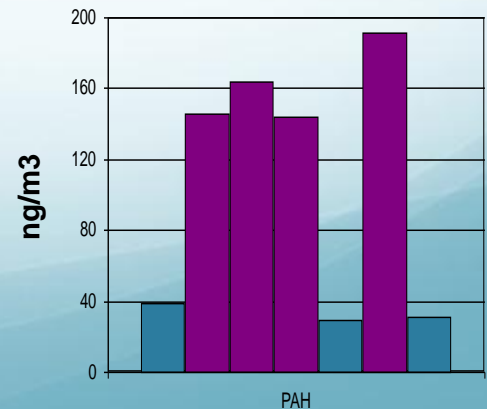
Expozice v průběhu let 1993 až 1997

Air Pollution Levels in the 90 Days Preceding the Sampling Periods

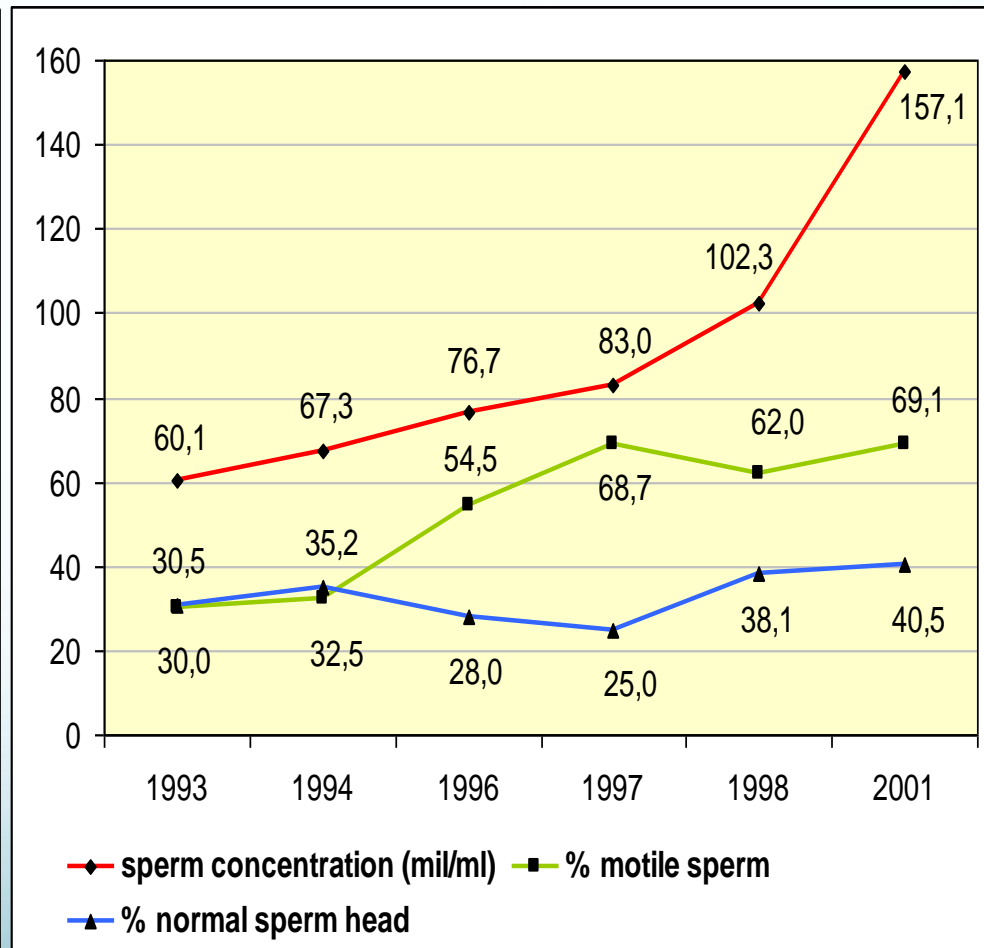
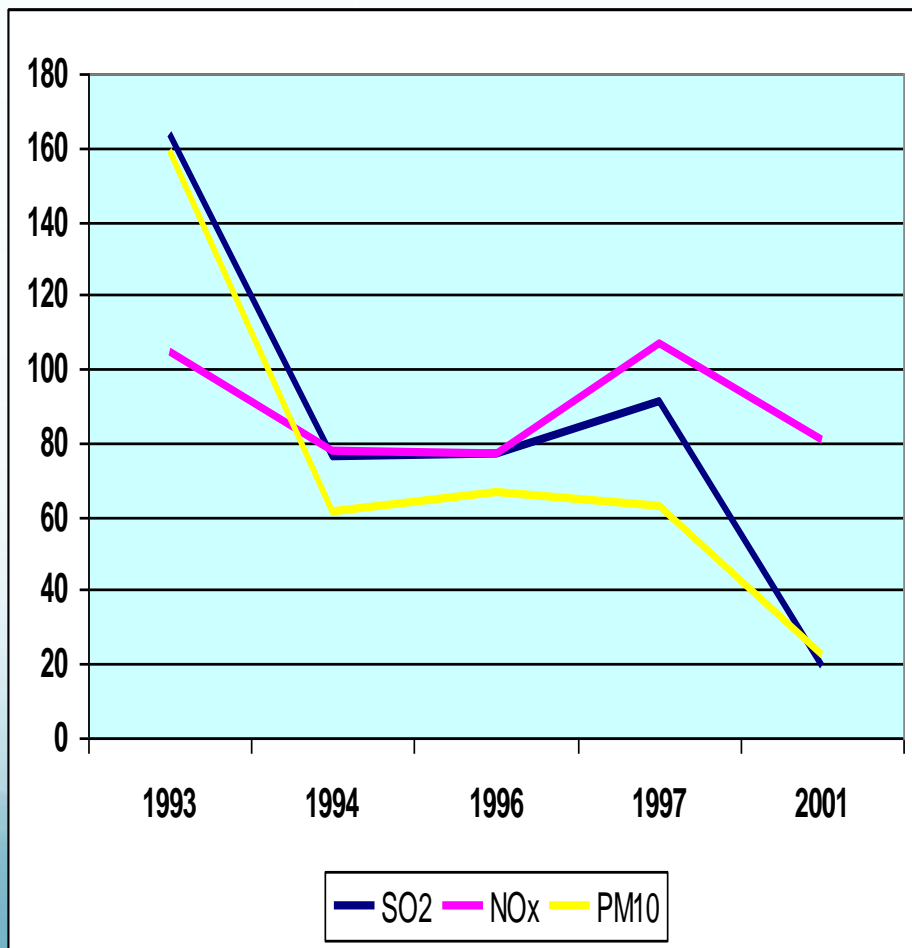


morfologie
 motilita
 aneuploidie
 chromatin

chromatin



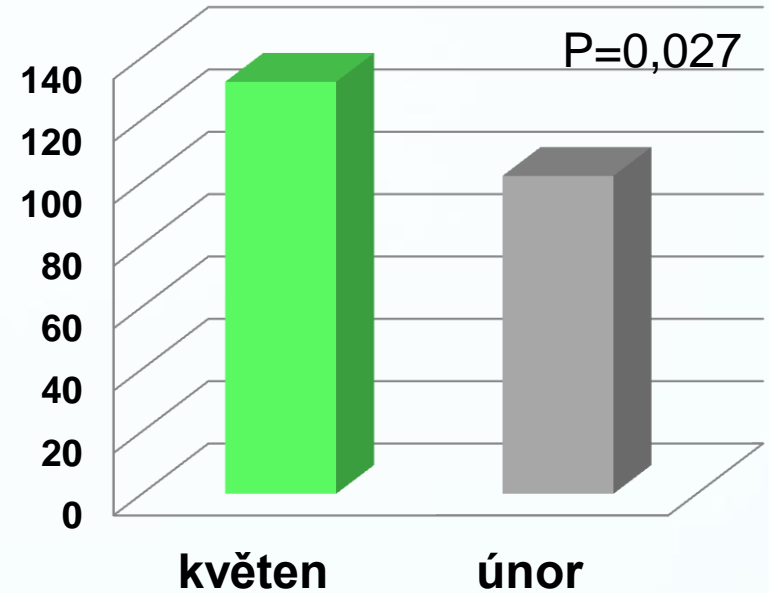
Co jsme se dozvěděli v severních Čechách? Že naděje existuje!



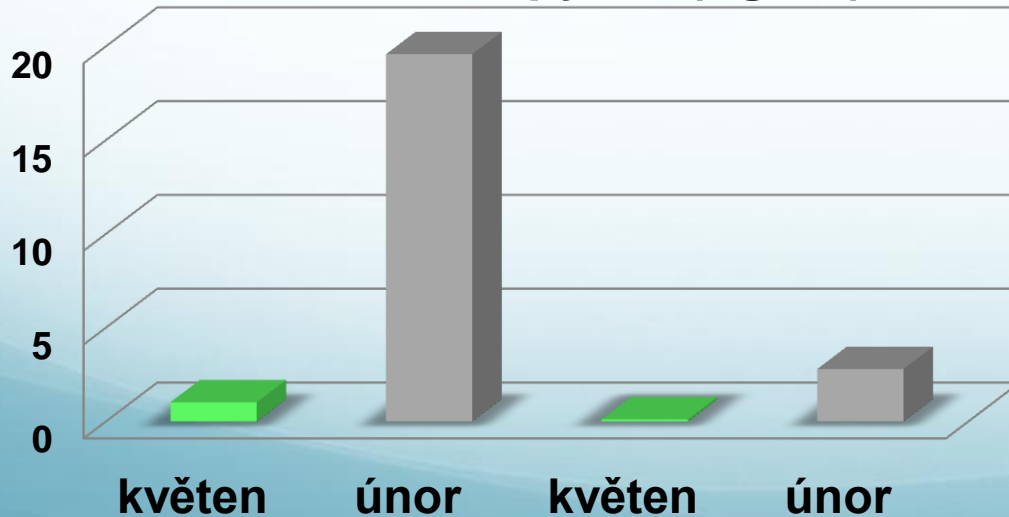
Morfologicky normální spermie (%)



Koncentrace spermií (mil/ml)



k-PAU a benzo[a]pyren (ng/m³)



Praha

květen 2009 x únor 2010



Faktory individuální vnímavosti

GSTM	+ -
GSTP	AA AG,GG
GSTP	AA,AG GG
GSTT	+ -
EPHX 1	slow medium fast
Cyp1A1 Ilv	AA AG,GG
Cyp1A1 Msp	TT TC,CC
Cyp1A1 Msp	TT,TC CC
XRCC1	GG GA,AA
XRCC1	GG,GA AA
XPD6	CC CA,AA
XPD6	CC,CA AA
XPD23	AA AC,CC
XPD23	AA,AC CC
HOGG1	CC CG,GG
HOGG1	CC,CG GG
MS	AA AG,GG
MS	AA,AG GG
MTHFR	CC CT,TT
MTHFR	CC,CT TT

Polymorfismus metabolických genů

Polymorfismus genů reparujících poškození DNA

Polymorfismus metabolismu kyseliny listové

Glutation S- transferása M 1 (GSTM 1)

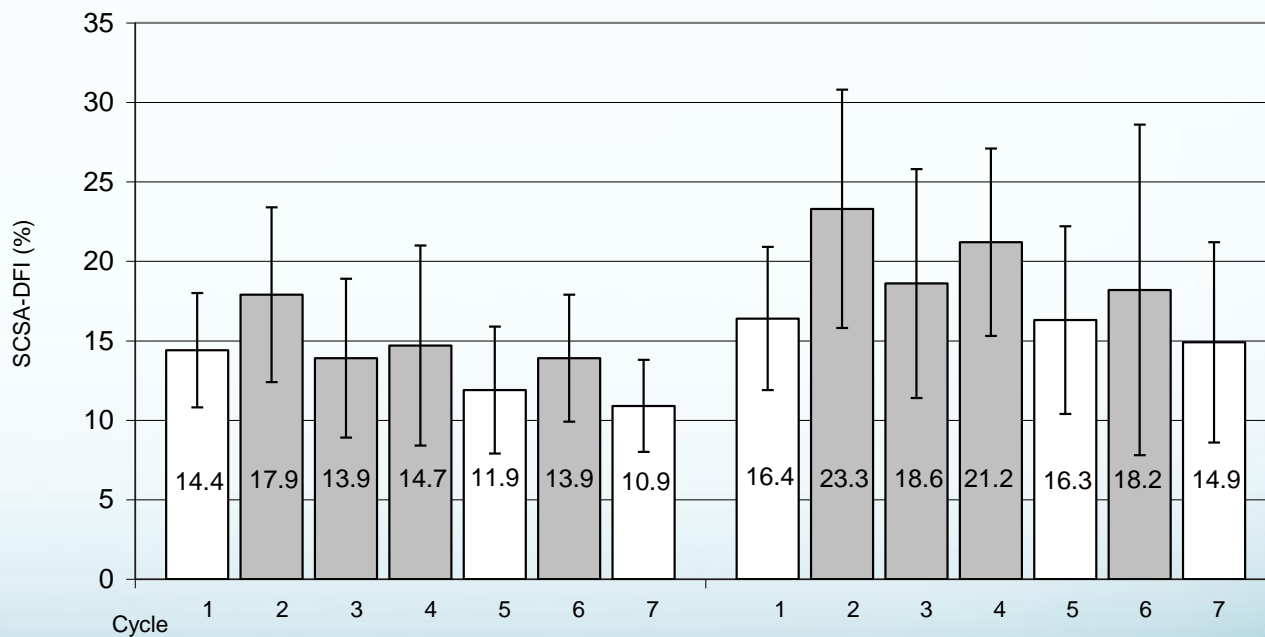
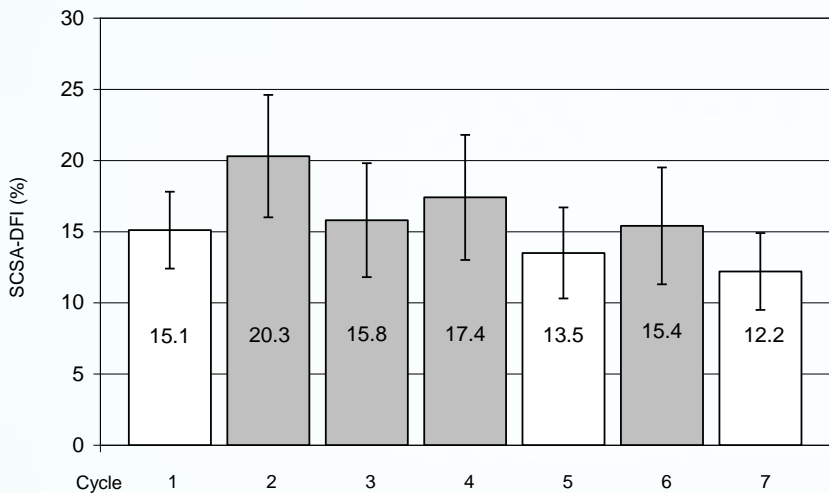
- Detoxifikace xenobiotik v savčích buňkách je účinně ovlivňována konjugací nukleofilních center chemických látek (např. PAH) s redukovaným glutationem pomocí

glutation-S-transferázy (GST)

- Mutace v GST genu mohou vést k velké fenotypové variabilitě
- *GSTM1*- homozygotní delece genu je spojena se vzrůstem rizika rakoviny
- *GSTM1*- je u 50 % lidí v kavkazské populaci



Poškození DNA ve spermích v závislosti na polymorfismu genu pro GSTM1



GSTM1 + men

GSTM1 - men

KVALITU SPERMÍÍ OVLIVŇUJE

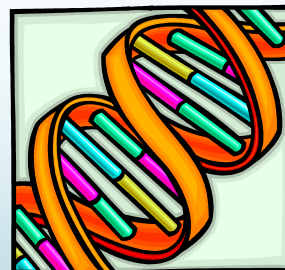
Místo kde žijete



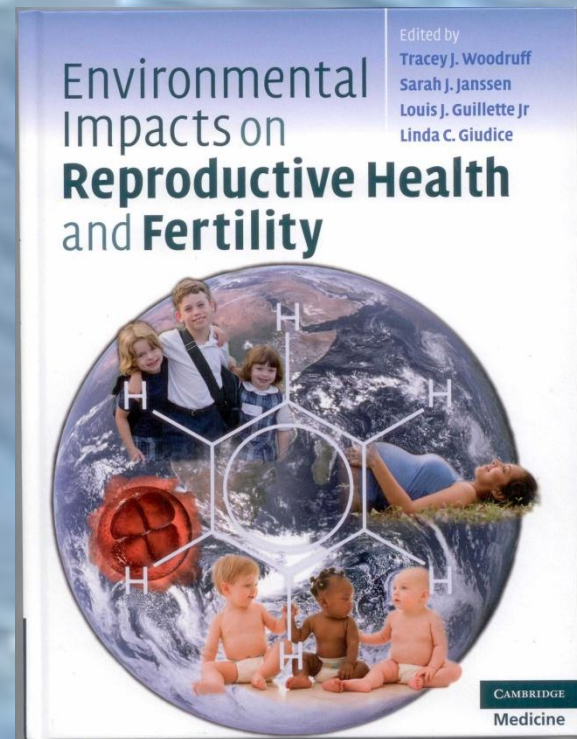
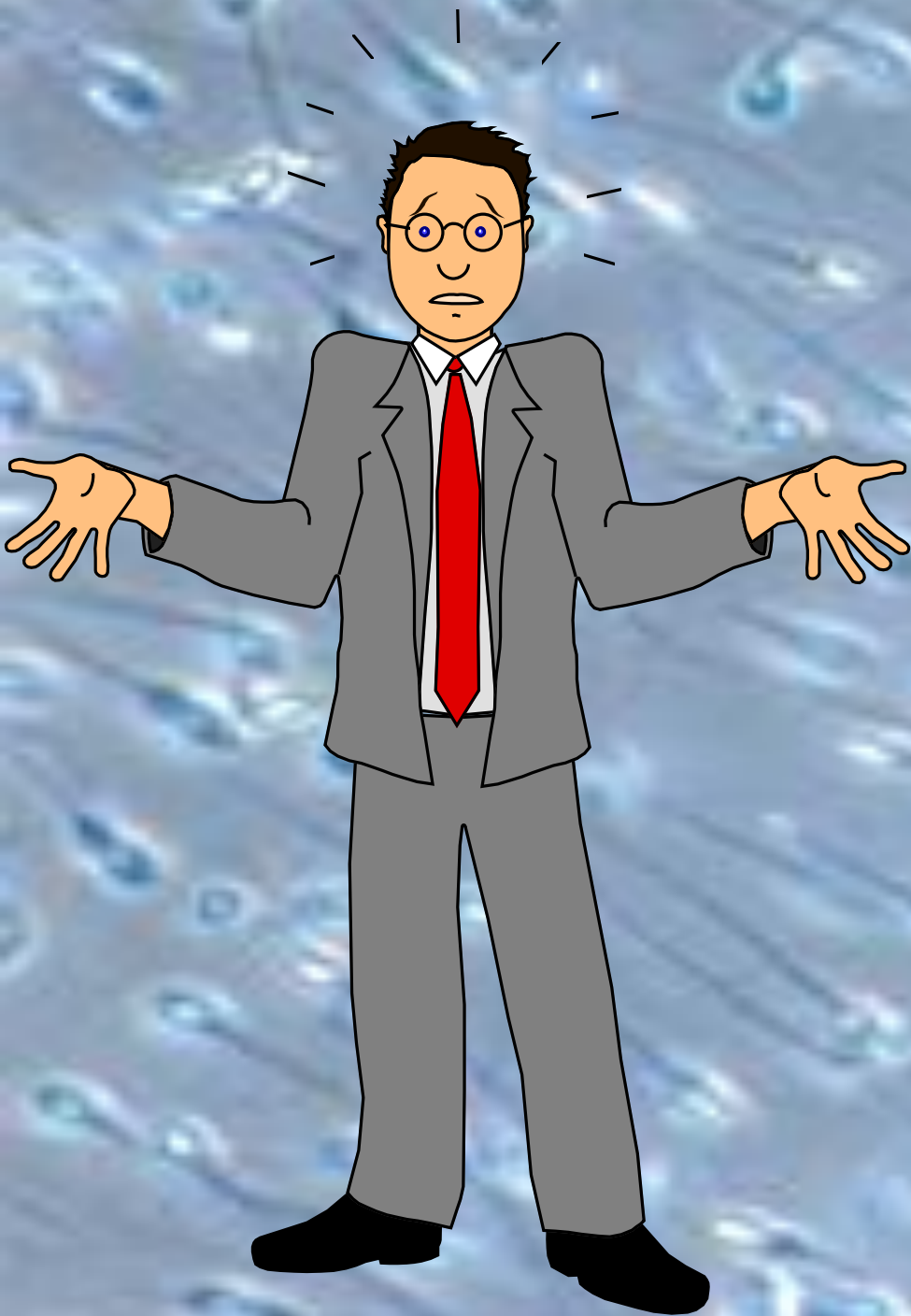
Životní styl



Genotyp







Děkuji za pozornost