

Androjen reseptör bozuklukları ve erkek infertilitesi

Yrd. Doç. Dr. Tefik Ziypak, Yrd. Doç. Dr. Şenol Adanur
Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Androjen reseptörü ve androjen reseptör geni

Androjenler etkilerini bir hücre içi reseptörü olan ve androjen reseptör geni (ARG) tarafından eksprese edilen androjen reseptörleri (AR) aracılığı ile gösterirler. AR nükleer reseptör ailesinden NR3C4 (nükleer reseptör: 3, grup: C, üye:4) olarak da bilinen ve androjenler ile aktive olduktan sonra sitoplazmadan nükleusa geçen reseptörlerdir (1). Progesteron reseptörü (NR3C3) ile de yakın ilişki içerisindedirler ve yüksek doz progesteron ile bloke olabilirler (2). Testesteronun ve daha potent olan 5α -redükte formu 5α -dihidrotestesteronun (DHT) etkilerini geçekleştirebilmeleri AR'nin varlığına ve doğru çalışmasına bağlıdır. Embriyonik hayatta cinsiyet farklılaşmasında, puberte dönemi virilizasyonda ve spermatogenezde AR temel bir fonksiyona sahiptir (3). ARG X kromozomunun uzun kolu 11-12. bölge üzerinde lokalize, (Xq11-12) 8 ekzonu olan yaklaşık 90 kb uzunluğunda bir genidir. Şekil 1. AR, ARG'nin X kromozomu üzerinde yerleştiği bölgeyi şematik olarak göstermektedir.

Sitoplazmadaki androjen reseptörüne birkaç adet ısı şok proteini (İŞP) bağlıdır. Androjenler reseptörle etkileşince İŞP'ler serbest bırakılır ve reseptör aktive olur. Aktive olan reseptör nükleusa geçerek DNA ile etkileşir ve androjenlerle regüle olan proteinlerin ekspresyonu mRNA sentezi ile başlamış olur (4). Şekil 2. Androjen, reseptör ve DNA etkileşimini göstermektedir.

AR bozuklukları fenotipik cinsiyetin tamamen dişi yönünde farklılaşması ile sonuçlanan testiküler feminizasyondan (TF) sadece spermatogenezin olumsuz etkilendiği subfertilite veya infertiliteye kadar değişik skalada klinik tablolar ile ortaya çıkabilir.

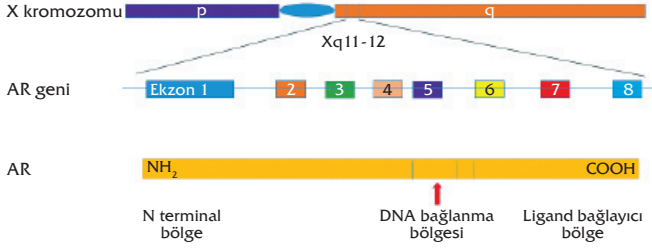
AR embriyonik hayatta androjenik aktivitenin başlamasından önce 8. haftada eksprese edilir. Erkek embriyoda testisten androjen sekresyonu 9. haftadan itibaren gerçekleşir. Testosteron gestasyonun 11. ve 18. haftaları arasında

pik yapar ve henüz 5α redüktaz enziminin bulunmadığı dönemde, Wolf kanallarından epididim, vaz deferens ve veziküloseminalisin gelişimini stümüle eder (5). Ürogenital sinüsten prostatın gelişimi ve eksternal genital organların, skrotumun gelişimi ise daha potent bir androjen olan DHT varlığını gerektirir. Androjenler seksüel farklılaşma ve sekonder seksüel karakterlerin gelişimi açısından hayati öneme sahiptir ancak bunun yanında erkek ve dişide pek çok başka fonksiyonları da vardır. Dişide folikülogenezis ve meme gelişimi ile ilişkilidirler (6, 7). Kasların gelişimini kontrol ederler, saldırı, savunma gibi bazı insan davranışlarını kontrol ederler ve libidodan sorumludurlar (8, 9). Spinal bulbar musküler atrofi (SBMA) olarak da bilinen Kennedy hastalığı da androjen reseptörleri ile ilişkili kas iskelet sistemi hastalığıdır.

Bir toplumda %1'den daha yüksek sıklıkta bulunan genetik çeşitliliğe polimorfizm denir. ARG'de ekzon 1 de 5 ucuna doğru ortalama 21 ± 2 (13-30) kez tekrarlayan CAG tekrar bölgesi vardır. CAG bölgesi polimorfizimlerinin infertilite ile ilişkili bulunduğu çalışmalar vardır. ARG'de değişik klinik sonuçlarla ortaya çıkan çok sayıda mutasyonlar tespit edilmiştir. ARG mutasyonları bir veri tabanında toplanmaktadır ve aylık olarak güncellenmektedir. Mayıs 2014 itibarıyla sayıları 1111'e ulaşmıştır (<http://androgendb.mcgill.ca/>). ARG'de; prostat kanseri, meme kanseri, kolon kanseri, Alzheimer hastalığı ve otizm ile ilgili mutasyonlar gösterilmiştir (10).

Androjen reseptör bozukluklarının cinsiyet farklılaşması üzerine etkileri

ARG mutasyonları X'e bağlı resesif kalıtım gösterir ve tipik olarak maternal geçişlidir (11). Gösterilen mutasyonların %70'i kalıtımla geçmiş %30'u ise de novodur (12). 46,XY karyotip erkek bireyde tek X kromozomu bulunduğundan genin tek kopyası vardır. ARG mutasyonu varlığında 46,XY bireyde mutant gen eksprese edilir. 46,XX

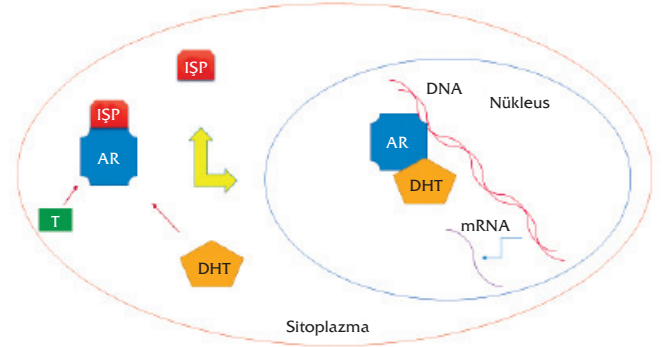


Şekil 1. X kromozomu üzerindeki androjen reseptör (AR) geni ve androjen reseptörü (AR).

genotipik dişi bireyler taşıyıcı olabilir. Taşıyıcı dişi bireylerin pubik ve aksiller kıllanmaları hafifçe azalmıştır. Gecikmiş puberta görülebilir ve fertilité olumsuz etkilenmiştir (13). Teorik olarak 46,XX homozigot hasta dişi olması mümkündür. Ancak X kromozomunun biri babadan geldiğinden ve ARG mutasyonlu erkeklerin büyük çoğunluğu infertil olduğundan bu ihtimal çok düşüktür ve bu güne kadar bildirilmiş vaka yoktur.

TF ilk kez 1953 yılında John Morris tarafından tanımlanmıştır (14). ARG mutasyonlarının fenotipik olarak ortaya çıkış şekilleri birbirinden farklı olduğundan, mutasyonun bilinmediği zamanlarda çok farklı sendromlar tanımlanmıştır. Reifenstein sendromu (15), Goldberg-Maxwell sendromu (16), Morris sendromu (14), Gilbert-Dreyfus sendromu (17), Lub's sendromu (18), Rosewater sendromu (19) ve Aiman's sendromu (20) bu bozukluğa tarihsel süreç içerisinde verilen değişik isimlerdir. Lyon ve Hawkes 1970 yılında farelerde TF'nin X'e bağlı geçiş gösterdiğini bulmuşlardır (21). ARG'nin lokalizasyonun tam olarak gösterilmesi ve androjen insensivite sendromlarının (AIS) ARG'deki mutasyonlarla ilişkili olduğunun gösterilmesi ise 1989 yılında Brown ve arkadaşlarının çalışmaları ile olmuştur (4, 22). AIS'nin klinik fenotipik yansımaları çok değişiklik arz eder ve geniş bir skala oluşturur. Ancak genel olarak komplet (CAIS), parsiyel (PAIS) ve hafif (MAIS) olmak üzere 3 gruba ayrılır. AIS erkek pseudohermafroditizminin en sık sebebidir (23).

CAIS yaklaşık 1:20000-64000 46,XY doğumunda görülür. Eksternal genital yapılar normal dişi görünümündedir ancak dişi internal genital organlar yoktur. Kısa, kör sonlanan vajen mevcuttur. Kural olarak prostat, epididim, seminal vezikül gibi Wolf kanalından gelişen yapılar yoktur. Ancak Wolf kanal artığı bulunan veya tek taraflı fallopiyan tüpü bulunduran yeni mutasyonlar da bildirilmiştir (24, 25). Genellikle puberta döneminde primer amenore, inguinal kitle, pubik veya aksiller kıllanma olmayışı ile fark



Şekil 2. Androjen reseptörü ve androjenik aktivite ile DNA ekspresyonu. IŞP: Isı şok proteini; AR: androjen reseptörü; T: testosteron; DHT: dihidrotestosteron.

edilir (13). İnguinal herni bulgulara eşlik edebilir ve inguinal hernisi olan fenotipik kız çocuklarda CAIS insidansı %1-2 olarak bildirilmiştir (26). Meme gelişimi ve kadın tipi yağlanma normaldir. Cinsel kimlik dişi yönünde gelişir. Nadiren kliteromegali veya posterior labial füzyon görülebilir.

PAIS, CAIS ve MAIS'e göre daha geniş bir fenotipik spektrum oluşturur. Kliteromegalisi, posterior labial füzyonu olan maskülinize dişi eksternal genital fenotipten predominant olarak erkek eksternal genital yapıya sahip mikropenis, perineal hipospadias, kriptorşidizmi (Reinfestein sendromu) içeren fenotipe doğru uzanır. Hafif derecede pubik kıllanma vardır, yüz, vücut ve aksiller kıllanma azalmıştır. Pubertede artmış LH, testosteron ve östradiol seviyeleri ile karakterizedir. Testiste germ hücreleri azalmıştır, azospermiktirler ve puberte sonrasında testis kanseri riski artmıştır (27).

MAIS virilizasyonu azalmış, erkek eksternal genital organlar ile karakterizedir. Koronal hipospadias veya belirgin skrotal rafe görülebilir. Pubertede jinekomasti, yüz ve vücut kıllanmasında azalma, küçük penis ile ortaya çıkabilir. İmpotans başvuru şikâyetleri olabilir. Spermatogenez normal ya da etkilenmiş olabilir. Bazı vakalarda tek bulgu infertilitedir. AIS'nin fenotipik farklılıkları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Androjen reseptör bozuklukları ve spermatogenez

Diğer hormonlar da görev almasına rağmen spermatogenezin ana hormonu testosterondur. Spermatogenez seminifer tubüllerde meydana gelir ve temelde 3 hücre tipi rol alır: peritubuler myoid (PM) hücre, sertoli hücresi ve germ hücresi (28). PM hücreler seminifer tubulusları çeviren ve AR bulunduran hücrelerdir. Bu hücreler semi-

Tablo 1. Androjen insensivite sendromlarının sınıflandırılması

| AIS | Fenotipik Cinsiyet/Eş Anlamlısı | Bulgular |
|------|--|---|
| CAIS | Dişi Testiküler feminizasyon Morris Sendromu Predominant dişi | Kriptorşidizm Kısa kör vajina Pubik/aksiller kıllanma az veya yok İnguinal ya da labial testis Klitteromegali ve labial füzyon |
| PAIS | Ambigius Reinfestein sendromu Predominant erkek | Mikrofallus(< 1 cm), klitorise benzeyen glans, Labium majora benzeyen skrotum İnmemiş testis Perineoskrotal hipospadias Pubertada jinekomasti Proksimal ya da distal hipospadias, penis büyüklüğü normal Proksimal hipospadias, mikropenis, bifid skrotum, inmemiş testis Pubertada jinekomasti |
| MAIS | Erkek | Bozulmuş spermatogenez ve/veya azalmış virilizasyon Pubertada jinekomasti İnfertilite |

AIS: Androjen insensivite sendromu; CAIS: Komplet androjen insensivite sendromu; PAIS: Parsiyel androjen insensivite sendromu; MAIS: Hafif androjen insensivite sendromu.

nifer tubulusların kontraksiyonu ve spermatozoanın transportunda görevlidir. Ayrıca Sertoli hücrelerinin spermatogenezdeki fonksiyonunun devamı üzerine etkileri vardır (29). Sertoli hücreleri spermatogenez için destek görevi üstlenmektedirler. Germ hücrelerinin proliferasyonu ve diferansiasyonu için gerekli faktörleri sağlamaktadırlar. Sertoli hücrelerinin sitoplazmaları bazal membrandan tubul lümenine doğru uzanmakta ve gelişmekte olan germ hücrelerini çevrelemektedir. Sertoli hücreleri germ hücreleri için özgün luminal mikro çevre oluşturmanın yanı sıra aralarındaki sıkı bağlantılarla bazal membranla birlikte spermatogenez için immünolojik etkilerden koruyan kan testis bariyerini oluştururlar. Ayrıca germ hücrelerine büyüme faktörleri ve besin sağlarlar. İnhibin Sertoli hücrelerinde üretilir ve negatif feedbackle FSH salınımını düzenler (30).

Gen nakavtı; ilgili genin etkisizleştirilerek fonksiyonunun araştırılmasında kullanılan ve 2007 yılında araştırmacılarına Nobel Tıp ödülünü kazandıran bir yöntemdir. AIS'nin farklı klinik formlara sahip olması nakavt fareleri üzerinde yapılan çalışmalarla aydınlatılmıştır. ARG'yi glo-

bal olarak nakavt edilen (global ARKO) genotipik erkek fareler tipik TF bulguları sergilemiştir (31). Genotipik dişi farelerde ise fertilitate korunmuş ancak azalmıştır (32). Fenotipik farklılıkları ise hücre spesifik ARG nakavt çalışmaları aydınlatmıştır. Sertoli hücrelerinde ARG nakavt edilen farelerde, (S-AR-ly) eksternal genital yapılar normal erkek görünümünde, testisler inmiş ancak normalden küçüktür (33). Histolojik çalışmalar, seminifer tubulusların çaplarının azaldığını, Leydig hücre sayılarının azaldığını, germ hücre sayılarının azaldığını ve farklılaşmanın zayıfladığını göstermiştir (34). Leydig hücrelerinde ARG nakavt edilen farelerde, (L-AR-ly) fenotip tamamen erkek yönündedir ancak testis ve epididim hacimleri küçülmüş, serum testosteron seviyesi azalmış ve serum LH seviyesi artmış olarak bulunmuştur (35).

Erşkin L-AR-ly farelerin testislerinde yapılan histolojik çalışmalarda; seminifer tubulus çaplarının azaldığı, germ hücre gelişiminin yuvarlak spermatid seviyesinde durakladığı saptanmıştır. Uzamış spermatid veya spermatozoa gibi daha diferansiye germ hücrelerine rastlanmamıştır.

Tablo 2. MAIS'li hastalarda fertilitite ile ilgili androjen reseptör gen mutasyonları

| Fenotip | Kodon | Mutasyon | Aminoasit değişikliği | Fertilitite | Referans |
|---------|-------|----------|-----------------------|--------------------------------|----------|
| MAIS | 233 | C→A | Asn→Lys | Azoospermi | (42) |
| MAIS | 242 | T→C | Ser→Pro | Azoospermi | (3) |
| MAIS | 390 | C→T | Pro→Ser | Oligozoospermi | (43) |
| MAIS | 727 | C→G | Asn→Lys | Oligozoospermi | (44) |
| MAIS | 871 | A→G | Ala→Gly | Oligozoospermi | (45) |
| MAIS | 57 | | Dup→Leu | İnfertil | (46) |
| MAIS | 58 | A→T | Gln→Leu | İnfertil | (47) |
| MAIS | 867 | G→A | Val→Met | İnfertil | (46) |
| MAIS | 822 | G→C | Leu→Val | İnfertil | (46) |
| MAIS | 887 | A→G | Met→Val | Oligozoospermi | (48) |
| MAIS | 871 | C→G | Ala→Gly | Normal fertilitite Jinekomasti | (49) |
| MAIS | 825 | C→A | Gly→Lys | Normal fertilitite Jinekomasti | (50) |

Erişkin L-AR-ly farelerin epididimlerinde sperm bulunmamıştır dolayısıyla infertilidirler. Steroidojenik fonksiyon etkilenmiş, serum testosteron seviyesi azalmış, LH seviyesi artmıştır (36). PM hücre ARG nakavtlı (PM-AR-ly) erişkin farelerde testis boyutları ve epididimal sperm sayıları azalmıştır. Erişkin PM-AR-ly farelerde fertilitenin korunduğunu (37) ve bu sonucun aksine bu farelerin azospermik, infertil olduğunu (38) bildiren farklı çalışmalar vardır. Germ hücrelerinde AR varlığı tartışmalıdır (39). Germ hücre ARG nakavtlı (G-AR-ly) erişkin farelerde yapılan çalışmalar ise testis gelişiminin ve sperm maturasyonunun olumsuz etkilenmediği göstermiştir. Bu farelerde testis boyutları ve spermatogenez normaldir (35).

Androjen reseptör geni ve infertilite

Azoospermik erkekler genel popülasyona göre artmış genetik anomali riskine sahiptirler. Azoospermik erkeklerin %15'inde karyotip anomalisi, Y kromozom mikrodelsiyonları ve değişik gen mutasyonları gibi genetik anomaliler mevcuttur (40). MAIS'li hastalarda infertilite ortaya çıkan tek bulgu olabilir. ARG'de binin üzerinde mutasyon tespit edilmesine rağmen (<http://androgendb.mcgill.ca/map.gif>) infertilite ile ilişkili mutasyon sayısı azdır (41).

Kaynaklar

1. Lu NZ, Wardell SE, Burnstein KL, Defranco D, Fuller PJ, Giguere V, et al. International Union of Pharmacology. LXV. The pharmacology and classification of the nuclear receptor superfamily: glucocorticoid, mineralocorticoid, progesterone, and androgen receptors. *Pharmacological reviews*. 2006;58(4):782-97.
2. Bardin CW, Brown T, Isomaa VV, Janne OA. Progesterone can mimic, inhibit and potentiate the actions of androgens. *Pharmacology & Therapeutics*. 1983;23(3):443-59.
3. Gottlieb B, Lombroso R, Beitel LK, Trifiro MA. Molecular pathology of the androgen receptor in male (in)fertility. *Reproductive biomedicine online*. 2005;10(1):42-8.
4. Brown TR, Lubahn DB, Wilson EM, Joseph DR, French FS, Migeon CJ. Deletion of the steroid-binding domain of the human androgen receptor gene in one family with complete androgen insensitivity syndrome: evidence for further genetic heterogeneity in this syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.

- 1988;85(21):8151-5.
5. Tong SY, Hutson JM, Watts LM. Does testosterone diffuse down the wolffian duct during sexual differentiation? *The Journal of urology*. 1996;155(6):2057-9.
 6. Donath J, Michna H, Nishino Y. The antiovarian effect of the anti-progestin onapristone could be related to down-regulation of intraovarian progesterone (receptors). *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 1997;62(1):107-18.
 7. Liao DJ, Dickson RB. Roles of androgens in the development, growth, and carcinogenesis of the mammary gland. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2002;80(2):175-89.
 8. Giammanco M, Tabacchi G, Giammanco S, Di Majo D, La Guardia M. Testosterone and aggressiveness. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2005;11(4):Ra136-45.
 9. Sinha-Hikim I, Taylor WE, Gonzalez-Cadavid NF, Zheng W, Bhasin S. Androgen receptor in human skeletal muscle and cultured muscle satellite cells: up-regulation by androgen treatment. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(10):5245-55.
 10. Yong EL, Loy CJ, Sim KS. Androgen receptor gene and male infertility. *Human reproduction update*. 2003;9(1):1-7.
 11. Gottlieb B, Beitel LK, Trifiro MA. Variable expressivity and mutation databases: The androgen receptor gene mutations database. *Hum Mutat*. 2001;17(5):382-8.
 12. Hiort O, Sinnecker GH, Holterhus PM, Nitsche EM, Kruse K. Inherited and de novo androgen receptor gene mutations: investigation of single-case families. *The Journal of pediatrics*. 1998;132(6):939-43.
 13. Quigley CA, De Bellis A, Marschke KB, el-Awady MK, Wilson EM, French FS. Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives. *Endocrine reviews*. 1995;16(3):271-321.
 14. Morris JM. The syndrome of testicular feminization in male pseudohermaphrodites. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1953;65(6):1192-211.
 15. Reifenstein EC, Jr. Hereditary familial hypogonadism. *Proceedings American Federation for Clinical Research*. 1947;3:86.
 16. Goldberg MB, Maxwell AF. Male pseudohermaphroditism proved by surgical exploration and microscopic examination; a case report with speculations concerning pathogenesis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1948;8(5):367-79.
 17. Gilbert D, Savoie, Sebaoun, Alexandre C, Belaisch J. [Case of familial androgynism with severe hypospadias, gynecomastia and excessive estrogen production]. *Annales d'endocrinologie*. 1957;18(1):93-101.
 18. Lubs HA, Jr., Vilar O, Bergenstal DM. Familial male pseudohermaphroditism with labial testes and partial feminization: endocrine studies and genetic aspects. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1959;19:1110-20.
 19. Rosewater S, Gwinup G, Hamwi GJ. FAMILIAL GYNECOMASTIA. *Annals of internal medicine*. 1965;63:377-85.
 20. Aiman J, Griffin JE, Gazak JM, Wilson JD, MacDonald PC. Androgen insensitivity as a cause of infertility in otherwise normal men. *The New England journal of medicine*. 1979;300(5):223-7.
 21. Lyon MF, Hawkes SG. X-linked gene for testicular feminization in the mouse. *Nature*. 1970;227(5264):1217-9.
 22. Brown CJ, Goss SJ, Lubahn DB, Joseph DR, Wilson EM, French FS, et al. Androgen receptor locus on the human X chromosome: regional localization to Xq11-12 and description of a DNA polymorphism. *American journal of human genetics*. 1989;44(2):264-9.
 23. Ahmed SF, Hughes IA. The genetics of male undermasculinization. *Clinical endocrinology*. 2002;56(1):1-18.
 24. Bale PM, Howard NJ, Wright JE. Male pseudohermaphroditism in XY children with female phenotype. *Pediatric pathology / affiliated with the International Paediatric Pathology Association*. 1992;12(1):29-49.
 25. Galani A, Sofocleous C, Karahaliou F, Papathanasiou A, Kitsiou-Tzeli S, Kalpini-Mavrou A. Sex-reversed phenotype in association with two novel mutations c.2494delA and c.T3004C in the ligand-binding domain of the androgen receptor gene. *Fertility and sterility*. 2008;90(5):2008.e1-4.
 26. Grumbach MM, Conte FA. Disorders of sex differentiation. In: Wilson JD, Foster DW, editors. *Williams textbook of endocrinology*. Philadelphia: Saunders; 1991. p. 853-951.
 27. Melo KF, Mendonca BB, Billerbeck AE, Costa EM, Inacio M, Silva FA, et al. Clinical, hormonal, behavioral, and genetic characteristics of androgen insensitivity syndrome in a Brazilian cohort: five novel mutations in the androgen receptor gene. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(7):3241-50.
 28. Alves M, Rato L, Carvalho R, Moreira P, Socorro S, Oliveira P. Hormonal control of Sertoli cell metabolism regulates spermatogenesis. *Cell Mol Life Sci*. 2013;70(5):777-93.
 29. Romano F, Tripiciano A, Muciaccia B, De Cesaris P, Ziparo E, Palombi F, et al. The contractile phenotype of peritubular smooth muscle cells is locally controlled: possible implications in male fertility. *Contraception*. 2005;72(4):294-7.
 30. Mruk DD, Cheng CY. Sertoli-Sertoli and Sertoli-germ cell interactions and their significance in germ cell movement in the seminiferous epithelium during spermatogenesis. *Endocrine reviews*. 2004;25(5):747-806.
 31. Matsumoto T, Takeyama K, Sato T, Kato S. Androgen receptor functions from reverse genetic models. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2003;85(2-5):95-9.
 32. Walters KA, Allan CM, Jimenez M, Lim PR, Davey RA, Zajac JD, et al. Female mice haploinsufficient for an inactivated androgen receptor (AR) exhibit age-dependent defects that resemble the AR null phenotype of dysfunctional late follicle development, ovulation, and fertility. *Endocrinology*. 2007;148(8):3674-84.
 33. De Gendt K, Swinnen JV, Saunders PT, Schoonjans L, Dewerchin M, Devos A, et al. A Sertoli cell-selective knockout of the androgen receptor causes spermatogenic arrest in meiosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;101(5):1327-32.
 34. Chang C, Chen YT, Yeh SD, Xu Q, Wang RS, Guillou F, et al. Infertility with defective spermatogenesis and hypotestosteronemia in male mice lacking the androgen receptor in Sertoli cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;101(18):6876-81.
 35. Tsai MY, Yeh SD, Wang RS, Yeh S, Zhang C, Lin HY, et al. Differential effects of spermatogenesis and fertility in mice lacking androgen receptor in individual testis cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006;103(50):18975-80.
 36. Xu Q, Lin HY, Yeh SD, Yu IC, Wang RS, Chen YT, et al. Infertility with defective spermatogenesis and steroidogenesis in male mice lacking androgen receptor in Leydig cells. *Endocrine*. 2007;32(1):96-106.
 37. Zhang C, Yeh S, Chen YT, Wu CC, Chuang KH, Lin HY, et al. Oligozoospermia with normal fertility in male mice lacking the androgen receptor in testis peritubular myoid cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006;103(47):17718-23.
 38. Welsh M, Saunders PT, Atanassova N, Sharpe RM, Smith LB. Androgen action via testicular peritubular myoid cells is essential for male fertility. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2009;23(12):4218-30.
 39. Suarez-Quian CA, Martinez-Garcia F, Nistal M, Regadera J. Androgen receptor distribution in adult human testis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1999;84(1):350-8.
 40. Gekas J, Thepot F, Turleau C, Siffroi JP, Dadoune JP, Briault S, et al. Chromosomal factors of infertility in candidate couples for ICSI: an equal risk of constitutional aberrations in women and men. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2001;16(1):82-90.
 41. Rajender S, Singh L, Thangaraj K. Phenotypic heterogeneity of mutations in androgen receptor gene. *Asian journal of andrology*. 2007;9(2):147-79.
 42. Giwercman YL, Nikoshkov A, Bystrom B, Pousette A, Arver S, Wedell A. A novel mutation (N233K) in the transactivating domain and the N756S mutation in the ligand binding domain of the androgen receptor gene are associated with male infertility. *Clinical endocrinology*. 2001;54(6):827-34.
 43. Hiort O, Holterhus PM. Androgen insensitivity and male infertility. *International journal of andrology*. 2003;26(1):16-20.
 44. Yong EL, Chua KL, Yang M, Roy A, Ratnam S. Complete androgen insensitivity due to a splice-site mutation in the androgen receptor gene and genetic screening with single-stranded conformation polymorphism. *Fertility and sterility*. 1994;61(5):856-62.
 45. Shkolny DL, Beitel LK, Ginsberg J, Pekeles G, Arbour L, Pinsky L, et al. Discordant measures of androgen-binding kinetics in two mutant androgen receptors causing mild or partial androgen insensitivity, respectively. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1999;84(2):805-10.
 46. Ferlin A, Vinanzi C, Garolla A, Selice R, Zuccarello D, Cazzadore C, et al. Male infertility and androgen receptor gene mutations: clinical features

- and identification of seven novel mutations. *Clinical endocrinology*. 2006;65(5):606-10.
47. Lund A, Juvonen V, Lahdetie J, Aittomaki K, Tapanainen JS, Savontaus ML. A novel sequence variation in the transactivation regulating domain of the androgen receptor in two infertile Finnish men. *Fertility and sterility*. 2003;79 Suppl 3:1647-8.
48. Ghadessy FJ, Lim J, Abdullah AA, Panet-Raymond V, Choo CK, Lumbroso R, et al. Oligospermic infertility associated with an androgen receptor mutation that disrupts interdomain and coactivator (TIF2) interactions. *The Journal of clinical investigation*. 1999;103(11):1517-25.
49. Zenteno JC, Chavez B, Vilchis F, Kofman-Alfaro S. Phenotypic heterogeneity associated with identical mutations in residue 870 of the androgen receptor. *Hormone research*. 2002;57(3-4):90-3.
50. Giwercman A, Kledal T, Schwartz M, Giwercman YL, Leffers H, Zazzi H, et al. Preserved male fertility despite decreased androgen sensitivity caused by a mutation in the ligand-binding domain of the androgen receptor gene. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000;85(6):2253-9.
51. Tufan AC, Satioglu-Tufan NL, Aydinuraz B, Satioglu MH, Aydos K, Bagci H. No association of the CAG repeat length in exon 1 of the androgen receptor gene with idiopathic infertility in Turkish men: implications and literature review. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 2005;206(2):105-15.
52. Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, Diemer T, Kopa Z, Dohle G, et al. European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update. *European urology*. 2012;62(2):324-32.