

### Microdelecions cromosoma Y.

La infertilitat és un problema que afecta al 10-20% de les parelles. El factor masculí és el responsable del 30-50% dels casos, i d'aquests, del 10 al 20% van associats a l'azoospermia i a l'oligospermia.

La base genètica de la fallida espermatogènica va ser descrita per Tiepolo i Zuffardi al 1976, al trobar microdelecions a la porció distal de cromosoma Y en homes amb azoospermia.

A partir d'aquesta troballa van proposar l'existència d'un o més gens crítics per l'espermatogènesi en aquesta regió de Yq, que més tard va ser anomenada AZF( AZoospermia Factor; OMIM 415000). Mitjançant tècniques d'anàlisi molecular aquesta regió es va dividir en tres: AZFa, AZFb i AZFc depenent de la zona del cromosoma Y que es deleccionava en aquests pacients

Més endavant va ser possible aïllar una família de gens localitzats a AZFc que deleccionats són els causants més comuns de l'azoospermia (del 7 al 20% segons alguns autors). A aquests gens se'ls va anomenar DAZ (Deleted in Azoospermia).

La prevalença d'aquestes microdelecions en homes infèrtils oscil·la entre 1 al 35% depenent dels criteris de selecció.

Així, en homes amb azoospermia no obstructiva la freqüència de delecions es del 10,5%, però augmenta al 18% si només es tenen en compte els casos idiopàtics. Pel que fa als oligospermics pot arribar a un 14,3% en oligozoospermia severa ( $< 5 \times 10^6$  espermatozous/ml).

Si els pacients són seleccionats per la histologia testicular, la prevalença és del 24,7% en oligospèrnia severa amb patró testicular de hipoespermatogènesi severa, i arriba fins al 34,5% en azoospèrnia idiopàtica amb diagnòstic histològic de només cèl·lules de Sertoli.

El fenotip associat a les microdelecions és variable, una mateixa deleció pot comportar una absència total d'espermatozous en un pacient mentre que una oligospèrnia severa en una altre. Únicament la deleció completa i simultània de les tres regions (AZFa, AZFb, AZFc) sembla comportar un valor pronòstic negatiu ja que en tots els casos s'associa a una absència total d'espermatozous.

El diagnòstic i caracterització d'aquestes microdelecions és interessant ja que:

- Els individus portadors són refractaris a qualsevol tractament empleat per solucionar la fallida espermatogènica.

- En el cas dels portadors amb oligospèrnia, si s'aconsegueix una gestació per injecció intracitoplasmàtica d'espermatozous (ICSI), i en els d'azoospèrnia es possible recuperar espermatozous mitjançant una biòpsia testicular (TESE; Testicular Sperm Extraction) amb els que procedir a ICSI, els fills resultants heretaran aquestes delecions i tindran problemes de fertilitat al igual que els seus pares.

És important diagnosticar la causa del factor masculí d'infertilitat per tal de poder classificar el pacient i oferir-li el tractament adient, i l'estudi de microdelecions del cromosoma Y pot contribuir a aquest diagnòstic.

Des de aquest mes de desembre, a Catlab incorporem a les nostres determinacions la detecció d'aquestes microdelecions mitjançant un test que detecta la presència o absència de 6 STSs (sequence tagged sites)

localitzades en les tres regions diferents de AZF: AZFa(sY84 i sY86), AZFb(sY127 i sY134) i AZFc(sY254 i sY255).

També es detecta la presència del gen SRY (Sex Reverse Y) . Com a controls s'utilitzen ZFY i ZFX (dos gens d'alta homologia localitzats en el cromosoma Y i en el cromosoma X, respectivament)

Aquest test té com a fonament la unió específica de fragments de DNA amplificats mitjançant PCR a una sèrie de sondes específiques per cada STS, per ZFX/ZFY i per el gen SRY, dipositades a sobre d'unes membranes de nylon.

La detecció dels fragments hibridats a les diferents sondes es realitza mitjançant l'ús d'un conjugat (estreptavidina-peroxidasa) que s'uneix a una marca de biotina que s'afegeix als fragments de DNA amplificats durant la PCR. Després de l'addició d'un substrat de la peroxidasa (TMB) es genera un precipitat de color blau on es produeix hibridació.

Com a resultat final del test s'obté un patró de bandes que s'interpreta amb l'ajuda d'una tira control.

La determinació es fa a partir de 5 ml de sang perifèrica en tub d'EDTA com a anticoagulant i el termini de lliurament de resultats es de 9 dies.

#### Bibliografia.

-Foresta C, Moro E, Ferlin A. Prognostic value of Y deletion analysis. The role of current methods. Human Reprod. 2001 Aug; 16 (8): 1543-7

-Oliva R, Margarit E, Ballescà JL, Carrió A, Sánchez A, Milà M, Ballesta F, Alvarez-Vijande JR (1998) Prevalence of Y chromosome microdeletions in consecutive oligospermic and azospermic ICSI candidates. Fertility and Sterility 70,506-510.

-Reijo R, Lee TY, Salo P, Alagappan R, Brown LG, Rosenberg M, Rozen S, Jaffe T, Straus D, Hovatta O, et al. (1995) Diverse spermatogenic defects in humans caused by Y chromosome deletions encompassing a novel RNA-binding protein gene. Nat Genet 10, 383-393.

-Tiepolo and Zufardi (1976) Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human Y chromosome long arm. Hum Genet 34,19-124

**Maria Jiménez**

**Citogènètica**

**CATLAB Tel.93.748.56.00 – ext. 5018-5044**

**[mjimenezn@catlab.cat](mailto:mjimenezn@catlab.cat)**