

INFERTILIDADE MASCULINA E CROMOSSOMOS AUTOSSÔMICOS

MALE INFERTILITY AND AUTOSOMAL CHROMOSOMES

Kleber Santiago Freitas e Silva¹
Isabele Pereira Tannous²
Juliana Pires Ribeiro³
Thaynara Gonzaga Santos⁴
Andreia Marcelino Barbosa⁵
Kátia Karina Verolli de Oliveira Moura⁶

RESUMO

A maior parte da infertilidade masculina é explicada por anomalias no cromossomo Y. Isso pode ser explicado pelo intenso estudo da infertilidade como consequência das anomalias que podem ocorrer nesse cromossomo sexual. E grande parte da infertilidade masculina idiopática pode estar relacionada a anomalias nos cromossomos autossômicos. Estudos de alterações autossômicas relacionadas a infertilidade são escassos. Alterações somáticas do tipo inversão, translocação e modificações nos receptores de andrógenos, entre outros fatores, concorrem para uma descoberta das causas de infertilidade masculina. A revisão bibliográfica aqui apresentada pode servir como base para estimular e direcionar novos estudos genético-moleculares no intuito de identificar as causas autossômicas da infertilidade masculina e conseqüentemente diminuir as causas idiopáticas para estabelecer tratamentos mais eficientes aos pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: Infertilidade masculina. Translocação. Inversão. Infertilidade idiopática.

ABSTRACT

A high rate of male infertility is related to Y chromosome anomalies. Most of the infertility studies are directed to this specific male chromosome. And a high rate of idiopathic infertility could be explained by autosomal chromosome anomalies. Research on autosomal anomalies related to male infertility is scarcely done. Inversion, translocation and androgen receptor anomalies could contribute to explain some of the idiopathic infertility rates. The present review tries to stimulate new studies on autosomal chromosomes in order to develop genetic-molecular techniques which could clarify idiopathic causes of infertility and establish efficient treatment to patients.

KEY WORDS: Male infertility. Translocation. Inversion. Idiopathic infertility.

¹ Biólogo, Doutor em Genética e Biologia Molecular, UFG; professor do CEEN. E-mail: smallbinho@hotmail.com

² Enfermeira, mestre em ciências aplicadas a saúde pela UFG. E-mail: isabeletannous@hotmail.com

³ Enfermeira, mestre em enfermagem pela UFG/FEN. E-mail: julianapribeiro@yahoo.com.br

⁴ Biomédica, mestre em ciências aplicadas à saúde pela UFG. E-mail: thaynara075@hotmail.com

⁵ Bióloga, mestre em genética pela PUC-GO. E-mail: andreiamarcelino_@hotmail.com

⁶ Biomédica, Doutora em Ciências pela USP, professora da PUC-GO. E-mail: katiakarinauverolli@gmail.com

INTRODUÇÃO

A infertilidade é um problema mundial. Diversas são as pessoas que sofrem e que virão a sofrer por não conseguir gerar um filho (a) de forma natural. Em contrapartida, inúmeros são os estudos na área da Medicina Reprodutiva e consequentemente novas técnicas de reprodução surgem a cada instante. Existe uma estimativa de que 15% dos casais são afetados por infertilidade e que em aproximadamente metade desses a causa é masculina (IGUCHI *et al.*, 2006).

Em 1957 já existia a suspeita de que homens inférteis poderiam apresentar cromossomos anormais (FERGUSON-SMITH *et al.*, 1957). Neste mesmo ano foram encontrados dez homens com Corpúsculo de Barr entre 91 que apresentavam azoospermia (ausência de espermatozóides) ou oligozoospermia severa (quantidade de espermatozóides menor que dez milhões por mL). Alguns anos depois, foi mostrado que esses mesmos homens sofriam de Síndrome de Klinefelter, apresentando cariótipo 47, XXY (JACOBS; HASSOLD, 1995). Os primeiros estudos sobre a qualidade dos espermatozóides datam de 1938. Uma análise realizada em 14.947 homens normais mostrou significativa redução na concentração espermática entre 1938 e 1990 (CARLSEN *et al.*, 1992). Esses primeiros estudos refletem uma crescente preocupação em relação às possíveis causas que levam à infertilidade do casal.

A Infertilidade é caracterizada pela incapacidade de engravidar sem a utilização de métodos contraceptivos, estando sexualmente ativo, dentro de um intervalo de tempo de um ano. Essa é a definição aceita pela Organização Mundial da Saúde (OMS), autoridade que coordena e padroniza ações na área da saúde dentro da instituição das Nações Unidas. As tentativas de se descobrir as causas da infertilidade têm levado ao desenvolvimento de diversas áreas biológicas. A Genética, por exemplo, é a responsável pela descoberta das microdeleções do cromossomo Y, o que resulta em oligozoospermia severa ou até mesmo azoospermia. A Genética também é responsável pelas descobertas sobre anomalias nos receptores de andrógenos e estrógenos que podem resultar em infertilidade. Essa ciência, além de tudo, impulsiona o desenvolvimento de métodos de análise

Kleber Santiago Freitas e Silva; Isabele Pereira Tannous; Juliana Pires Ribeiro; Thaynara Gonzaga Santos; Andreia Marcelino Barbosa; Kátia Karina Verolli de Oliveira Moura. Infertilidade masculina e cromossomos autossômicos.

molecular do DNA. Acredita-se que dentre os casos severos de infertilidade uma taxa de 10 a 15% são oriundos de causas genéticas (LAYMAN, 2002).

A Fisiologia obteve avanços no diagnóstico de agenesia dos canais deferentes. E a Citogenética é de fundamental importância para o diagnóstico de embriões inviáveis por apresentarem aberrações cromossômicas numéricas. Essa área de estudo também permitiu o desenvolvimento de técnicas avançadas como a hibridização *in situ* do DNA com análise fluorescente (FISH), rastreamento genético de pré-implantação (PGS) e diagnóstico pré-implantação (PGD). O estudo da infertilidade realizado por essas e outras áreas leva, indubitavelmente, a melhoras nos índices de gestação. A Reprodução Humana depende da contribuição genética no sentido de evitar diversas doenças que além de não desejadas, são de valor extremamente elevado para a saúde pública. Os principais estudos sobre a infertilidade masculina enfatizam principalmente problemas relacionados ao cromossomo sexual Y. Dentre esses problemas destacam-se a Síndrome de Klinefelter, a ausência do cromossomo Y, translocações, aneuploidias, inversões e inúmeros outros fatores relacionados ao cromossomo sexual masculino (ANTON; VIDAL; BLANCO, 2007).

O exame físico do homem infértil tenta diagnosticar quaisquer alterações na saúde do paciente que interfiram direta ou indiretamente no processo de Espermatogênese. Vale ressaltar que essa investigação física não leva em consideração apenas alterações do Sistema Urogenital. É uma análise fundamentada também em outros sistemas que possam influenciar negativamente na qualidade espermática. Na maioria das vezes o exame físico e o exame do sêmen fornecem um panorama inicial ao profissional da saúde, informando sobre a real qualidade da Espermatogênese (concentração, morfologia e motilidade dos espermatozoides). Apesar das informações coletadas no Espermograma oferecerem uma avaliação geral do ejaculado, atualmente, esse exame não é considerado um teste de infertilidade (PASQUALOTTO *et al.*, 2006). Segundo a OMS mais de 75% dos homens inférteis apresentam resultados aceitáveis como normais no exame seminal.

É reconhecido que a contagem de espermatozoides é inversamente proporcional à existência de anomalias cromossômicas (AKGUL *et al.*, 2009). Para a Revista Científica FacMais, Volume XV, Número 4. Dezembro. Ano 2018/2º Semestre. ISSN 2238-8427. Artigo recebido no dia 11 de novembro de 2018 e aprovado em 12 de dezembro de 2018.

Kleber Santiago Freitas e Silva; Isabele Pereira Tannous; Juliana Pires Ribeiro; Thaynara Gonzaga Santos; Andreia Marcelino Barbosa; Kátia Karina Verolli de Oliveira Moura. Infertilidade masculina e cromossomos autossômicos.

OMS, sêmen normal é aquele com concentração superior a 20 milhões por mL de sêmen, com número total de espermatozóides acima dos 40 milhões, com pelo menos 50% dos espermatozóides móveis de grau A (linear rápido) ou B (linear lento), e 30% com forma oval normal. De acordo com a morfologia estrita de Krueger um sêmen fértil deve apresentar pelo menos 14% de espermatozoides normais ovais.

O presente artigo visa descrever os principais genes em cromossomos autossômicos que possam estar ligados à infertilidade masculina. Sendo assim, teve como principais objetivos descrever e analisar através, de uma revisão de literatura, os genes autossômicos que comprovadamente apresentam alguma contribuição para a infertilidade, considerada uma doença de caráter complexo. O trabalho também procura identificar novos potenciais genes que estão expressivamente alterados em homens inférteis. Para isso, realizou-se uma pesquisa bibliográfica fundamentada no banco de dados PubMed, suportado e alimentado pelo NCBI (National Center for Biotechnology Information).

MÉTODO

A presente pesquisa refere-se a um trabalho qualitativo, baseada em revisão da literatura. A busca por trabalhos científicos na área de infertilidade foi realizada em uma base de dado virtual e gratuita. As informações foram coletadas de acordo com o método científico e um minucioso trabalho de seleção e análise foi realizado para a escrita do manuscrito. Os critérios de inclusão foram trabalhos publicados na área de infertilidade masculina em revistas científicas de padrão internacional, trabalhos que comprovaram clinicamente a relação de genes autossômicos com a infertilidade masculina e que tenham sido publicados nos últimos 20 anos. Os critérios de exclusão foram trabalhos que também apresentavam resultados de infertilidade feminina e/ou genes localizados em cromossomos sexuais. Dessa forma, 37 artigos foram selecionados para análise e elaboração de conclusões sobre como genes autossômicos podem influenciar na fertilidade masculina.

Revista Científica FacMais, Volume XV, Número 4. Dezembro. Ano 2018/2º Semestre. ISSN 2238-8427.

Artigo recebido no dia 11 de novembro de 2018 e aprovado em 12 de dezembro de 2018.

Kleber Santiago Freitas e Silva; Isabele Pereira Tannous; Juliana Pires Ribeiro; Thaynara Gonzaga Santos; Andreia Marcelino Barbosa; Kátia Karina Verolli de Oliveira Moura. Infertilidade masculina e cromossomos autossômicos.

A presente revisão foi elaborada a partir da leitura, análise e síntese do conhecimento científico publicados por revistas de alto padrão e credibilidade. A pesquisa foi realizada no mês de agosto de 2018. Para o processo de busca, foram empregados os descritores em Ciências da Saúde pela interface NCBI-PubMed. A pergunta de pesquisa da presente revisão foi: Quais genes autossômicos, e que normalmente não são pesquisados na prática clínica, que podem estar ligados à infertilidade masculina? Utilizou-se as seguintes estratégias para busca dos artigos: *male infertility AND autosomal chromosomes OR male infertility AND autosomal genes* e combinações como: *male infertility AND chromosome anomaly OR male infertility AND gene anomaly*. Os termos da busca foram pesquisados na língua inglesa, uma vez que a plataforma PubMed apresenta artigos científicos originais publicados em revistas que usam a língua inglesa como padrão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados 89 artigos relacionando o tema infertilidade com alterações em cromossomos. Após leitura, análise e seleção, 52 artigos foram excluídos por apresentarem informações sobre infertilidade feminina e estudos sobre genes localizados em cromossomos sexuais. A análise dos 89 artigos incluídos no presente estudo permitiu a separação dos mesmos em três diferentes categorias (Anomalias autossômicas e infertilidade masculina; Genes especiais; Causas meióticas para a infertilidade masculina).

O primeiro grupo discute a relação intrínseca de anomalias em cromossomos autossômicos que podem levar à disfunção da fertilidade masculina, destacando aspectos como aneuploidias e síndromes genéticas que causam infertilidade em homens. Dos artigos selecionados, 21 se encaixam nesse grupo. A segunda categoria compõe 7 artigos e destaca alguns genes especiais e localizados em cromossomos não-sexuais que por determinados motivos podem levar à infertilidade masculina. A última categoria, representada por 9 artigos, apresenta informações sobre a infertilidade masculina causada por anomalias no processo meiótico de formação dos espermatozoides.

Revista Científica FacMais, Volume XV, Número 4. Dezembro. Ano 2018/2º Semestre. ISSN 2238-8427.

Artigo recebido no dia 11 de novembro de 2018 e aprovado em 12 de dezembro de 2018.

Kleber Santiago Freitas e Silva; Isabele Pereira Tannous; Juliana Pires Ribeiro; Thaynara Gonzaga Santos; Andreia Marcelino Barbosa; Kátia Karina Verolli de Oliveira Moura. Infertilidade masculina e cromossomos autossômicos.

Anomalias autossômicas e infertilidade masculina

Cerca de 30% dos casos de infertilidade masculina ocorrem devido a fatores genéticos (AKGUL *et al.*, 2009). O mais frequente tipo de anomalia autossômica é a Aneuploidia, resultante de uma disjunção durante, principalmente, a meiose. No grupo da Aneuploidia destacam-se a monossomia (apenas um cromossomo) e a trissomia (três cromossomos juntos). Enquanto fetos monossômicos são abortados espontaneamente, em algumas trissomias ocorre o nascimento, mas com sérias consequências como retardo mental e deficiência física. Na trissomia do par 13, a probabilidade de sobrevivência é de 2,8% (JACOBS; HASSOLD, 1995), no par 18 é de 5,4% e no par 21, cerca de 22,1%. (EGOZCUE *et al.*, 2000). Homens com trissomia do 21 são azoospermicos ou oligozoospermicos severos (SPEED, 1986). A reprodução de homens com essa síndrome é amplamente limitada devido às limitações tanto físicas quanto fisiológicas do organismo.

Em 65% dos casos de anomalias estruturais a origem é materna. Anomalias estruturais novas (sem histórico familiar) correspondem a 84,4% de origem paterna. As reorganizações estruturais novas podem ocorrer espontaneamente a partir de quebras no DNA do espermatozóide, onde os mecanismos de reparo do DNA estão inativados (GENESCÀ *et al.*, 1992) ou podem se originar em erros na espermatogênese (TEMPLADO *et al.*, 1984). Em homens inférteis as anomalias estruturais são cerca de dez vezes mais frequentes do que na população geral e também são levemente mais frequentes em nascidos por ICSI (Injeção Intracitoplasmática de espermatozoides) (MESCHÉDE *et al.*, 1998). É prática incluir o estudo do cariótipo nestes indivíduos. A contagem dos espermatozoides varia de normozoospermia a azoospermia dependendo do grau de alteração no material genético.

Translocação é o movimento de cromossomos ou mesmo parte dele e sua junção a outro cromossomo não homólogo. A translocação pode ser balanceada, onde um cromossomo todo se junta a outro, ou parcial, no qual o fragmento de um cromossomo se fixa em outro. A translocação Robertsoniana (Fusões Cêntricas) ocorre um rearranjo entre dois cromossomos acrocêntricos que sofrem fusão próxima ao centrômero com perda dos braços curtos dos

Revista Científica FacMais, Volume XV, Número 4. Dezembro. Ano 2018/2º Semestre. ISSN 2238-8427.
Artigo recebido no dia 11 de novembro de 2018 e aprovado em 12 de dezembro de 2018.

Kleber Santiago Freitas e Silva; Isabele Pereira Tannous; Juliana Pires Ribeiro; Thaynara Gonzaga Santos; Andreia Marcelino Barbosa; Kátia Karina Verolli de Oliveira Moura. Infertilidade masculina e cromossomos autossômicos.

cromossomos. Essa anomalia resulta em cariótipo de apenas 45 cromossomos em resposta à fusão ocorrida. Esse tipo de translocação é a mais comum nos grupos oligozoospermicos, é de ocorrência significativa nos cromossomos de homens inférteis, embora não esteja ligada a um cromossomo específico. Uma explicação para o fato se baseia no estudo histológico dos testículos de portadores de tal translocação. Esse estudo mostra uma variação nos sintomas desde ausência total de espermatogênese à quase normalidade (HUANG *et al.*, 2016).

O histórico familiar é considerado importante. Homens inférteis geralmente apresentam casos de translocação na família, mesmo que certos portadores sejam férteis, o que é uma indicação de que a translocação por si só não é uma causa consistente da infertilidade. É muito comum homens inférteis serem portadores de translocação Robertsoniana com fusão entre cromossomos 13 e 14 (SHI; MARTIN, 2001). Quando os cromossomos são emparelhados durante a meiose, a translocação ocorre de forma que se tenha um trivalente. Os gametas resultantes podem ser normais ou portadores de aneuploidia. Se a translocação ocorre entre dois cromossomos do mesmo par como acontece no t(13q; 13q) pode ocorrer dissomia do 13 ou nulissomia do 13. Sendo assim ICSI não seria uma alternativa possível, pois os embriões formados apresentariam ou trissomia do 13 ou monossomia do 13 e sem chances de sobrevivência. Um caso desse tipo de anomalia foi relatado na Holanda após três tentativas fracassadas de ICSI (VELD *et al.*, 1997).

A translocação recíproca ocorre troca de material cromossômico entre os braços de quaisquer dois cromossomos não homólogos. A probabilidade de se encontrar rearranjos cromossômicos é cinco vezes maior em homens inférteis, cerca de 0,5% (VAN ASSCHE *et al.*, 1996). Um aumento na frequência de translocações recíprocas foi observado em azoospermicos, em torno de 0,9% e em oligozoospermicos, cerca de 0,8% (RETIEF *et al.*, 1984).

Na inversão ocorre um rearranjo de um segmento do cromossomo que altera a sequência dos genes. A frequência de ocorrência é oito vezes maior nos inférteis (CHANDLEY *et al.*, 1987). Inversão paracêntrica é um tipo de inversão onde não há envolvimento do centrômero, os dois pontos de quebra estão localizados no mesmo braço cromossômico. As inversões paracêntricas do par cromossômico 1, por exemplo, parecem estar especialmente relacionadas ao risco de infertilidade

Revista Científica FacMais, Volume XV, Número 4. Dezembro. Ano 2018/2º Semestre. ISSN 2238-8427.
Artigo recebido no dia 11 de novembro de 2018 e aprovado em 12 de dezembro de 2018.

Kleber Santiago Freitas e Silva; Isabele Pereira Tannous; Juliana Pires Ribeiro; Thaynara Gonzaga Santos; Andreia Marcelino Barbosa; Kátia Karina Verolli de Oliveira Moura. Infertilidade masculina e cromossomos autossômicos.

masculina, mesmo sem considerar a posição de inversão do fragmento. Os efeitos da inversão no par 1 em relação à infertilidade são explicados pelo prejuízo causado na maturação espermática devido a falhas no complexo sinaptonêmico (CHANDLEY *et al.*, 1987).

Na inversão pericêntrica o centrômero está envolvido, as quebras ocorrem em ambos os braços do cromossomo. Foram realizados cariótipos de sete homens heterozigóticos para inversão pericêntrica, quatro não apresentaram recombinação enquanto os outros três, sim. Isso que indica que os possíveis descendentes possam apresentar duplicação de cromossomos e conseqüente infertilidade (MARTIN, 1996). Em outro estudo, 24 portadores de inversões pericêntricas foram analisados pela técnica de FISH, e a frequência de recombinação variou entre zero a 54% (ANTON; VIDAL; BLANCO, 2007). As inversões que sofrem recombinação são aquelas que envolvem mais de metade do comprimento cromossômico com risco real de diagnóstico para infertilidade (MARTIN, 2008).

Mutações nos receptores de androgênios estão associadas a casos de azoospermia (DOWSING *et al.*, 1999). A síndrome de insensibilidade a andrógenos pode resultar em uma série de defeitos como ginecomastia, criptorquidia e hipospadias, além de é claro, infertilidade, inclusive esta última pode se apresentar como único sintoma (FERLIN; ARREDI; FORESTA, 2006).

Um gene chamado de FKBPL (6.p21.3) tem um papel importante na sinalização do receptor de andrógeno na próstata e glândulas acessórias. Esse gene está relacionado à azoospermia. Foram identificados três casos de quebras cromossômicas na região codificadora do FKBPL, com conseqüência de infertilidade por azoospermia (FERLIN; ARREDI; FORESTA, 2006). Outro relato é o de uma família com seis membros portadores da translocação 6.p.21 e também azoospermicos. Pode-se afirmar que a relação entre o gene FKBPL e a infertilidade é positiva uma vez que os grupos controles não apresentam alterações nas regiões codificadoras desse gene (SUNNOTEL *et al.*, 2010).

Uma análise no éxon 1 do gene que codifica o receptor de andrógeno foi realizado em 2009, em pacientes com infertilidade idiopática. Os resultados mostraram uma correlação positiva entre ausência do éxon 1 e defeitos na

Revista Científica FacMais, Volume XV, Número 4. Dezembro. Ano 2018/2º Semestre. ISSN 2238-8427.
Artigo recebido no dia 11 de novembro de 2018 e aprovado em 12 de dezembro de 2018.

Kleber Santiago Freitas e Silva; Isabele Pereira Tannous; Juliana Pires Ribeiro; Thaynara Gonzaga Santos; Andreia Marcelino Barbosa; Kátia Karina Verolli de Oliveira Moura. Infertilidade masculina e cromossomos autossômicos.

espermatogênese, principalmente nos casos de teratozoospermia (MESQUITA *et al.*, 2009). Até o presente momento ainda não foi identificado uma provável mutação responsável pela ausência do éxon 1 do receptor de andrógeno. No ano seguinte, um novo estudo no gene do receptor de andrógeno analisou uma possível correlação entre infertilidade masculina e a presença ou ausência dos éxon 1 e 4 desse gene. Foram encontradas as maiores taxas de mutação nos éxons 1 e 4 entre os pacientes azoospermicos (MELO *et al.*, 2010).

No núcleo do espermatozóide o complexo DNA-protamina estabiliza e protege o genoma haplóide. As protaminas são proteínas ricas nos aminoácidos arginina e cisteína, importantes para a ligação ao DNA e formação de pontes dissulfeto. São proteínas que estão relacionadas na diferenciação espermática. Anomalias na expressão das protaminas podem alterar sua estrutura e consequentemente levar à infertilidade, identificando assim, uma das causas idiopáticas da infertilidade masculina (CHO *et al.*, 2001). A alta taxa de fragmentação do DNA espermático de pacientes inférteis dá suporte à hipótese da infertilidade estar relacionada a alteração da ligação da protamina ao DNA. Foi proposto que um tipo de protamina PRM1 é um fator de risco potencial ao desenvolvimento embrionário humano em pacientes pós ICSI (MITCHELL *et al.*, 2005).

Genes especiais

O gene SPATA-16 está ligado à espermatogênese, tem expressão no testículo humano auxiliando na formação do acrossomo durante a diferenciação do espermatozóide. Uma mutação em homozigose no gene pressupõe infertilidade por globozoospermia (LU *et al.*, 2006). A globozoospermia é um tipo raro de teratozoospermia, caracterizado por espermatozóides de cabeça arredondada com ausência de acrossomo. Sua origem é por anomalia na espermatogênese. Homens portadores de globozoospermia são inférteis e o tratamento com ICSI tem se mostrado de baixo sucesso (DAM *et al.*, 2007).

As antizimas apresentam uma importante função no crescimento e na divisão celular atuando na regulação da biossíntese de poliaminas. Essa regulação é realizada através da ornitina descarboxilase. Um tipo especial de antizima é a ornitina descarboxilase – antizima 3 (ODA3), específica do testículo e de atuação

Revista Científica FacMais, Volume XV, Número 4. Dezembro. Ano 2018/2º Semestre. ISSN 2238-8427.
Artigo recebido no dia 11 de novembro de 2018 e aprovado em 12 de dezembro de 2018.

Kleber Santiago Freitas e Silva; Isabele Pereira Tannous; Juliana Pires Ribeiro; Thaynara Gonzaga Santos; Andreia Marcelino Barbosa; Kátia Karina Verolli de Oliveira Moura. Infertilidade masculina e cromossomos autossômicos.

ligada às fases finais da espermatogênese. Um estudo realizado em 192 homens inférteis encontrou 23 polimorfismos nos íntrons e éxons da ODA3. Como resultado, as mutações que levam ao polimorfismo da ODA3 não estão ligadas diretamente à infertilidade, mas polimorfismos, como o encontrado no éxon 5 do gene que codifica ODA3, contribuem individualmente para os casos de infertilidade (*CHRISTENSEN et al.*, 2006).

O gene CATSPER 2 regula um canal catiônico de expressão típica nos espermatozoides, presente no flagelo e de função motora para o espermatozoide. Alterações na expressão desse gene podem estar relacionadas ao fenótipo de infertilidade masculina não sindrômica. Os pacientes estudados apresentaram deleção dos últimos 225 pares de bases no mRNA correspondente ao CATSPER 2. Essa parte final é justamente o fragmento que controla o complexo-poro do canal catiônico. A referida alteração impede a formação do poro, o que compromete a mobilidade do espermatozoide identificando um fenótipo compatível com astenoteratozoospermia (*AVIDAN et al.*, 2003).

Causas meióticas para a infertilidade masculina

Estudos da meiose nos indivíduos com anomalia autossômica são capazes de elucidar os mecanismos pelos quais os rearranjos cromossômicos podem resultar em distúrbios da espermatogênese e conseqüentemente em infertilidade masculina. A maioria das anomalias cromossômicas numéricas é originada por erros em alguma etapa meiótica (*JACOBS; HASSOLD*, 1995). Os rearranjos estruturais também se originam por erros meióticos devido a segregação anormal (*CHANDLEY et al.*, 1987). As causas meióticas, além de serem resultados de mutações, também podem ocorrer como consequência de meio anormal para o testículo (*BARLOW; HULTÉN*, 1996).

O comportamento meiótico das anomalias estruturais depende da morfologia e comprimento dos fragmentos de cromossomos envolvidos, além da presença ou ausência de heterocromatina agregada nos fragmentos (*JALBERT; SELE*, 1979) e na frequência de trocas entre os pares cromossômicos. Homens inférteis podem apresentar anomalias meióticas particulares. Defeitos no complexo

Kleber Santiago Freitas e Silva; Isabele Pereira Tannous; Juliana Pires Ribeiro; Thaynara Gonzaga Santos; Andreia Marcelino Barbosa; Kátia Karina Verolli de Oliveira Moura. Infertilidade masculina e cromossomos autossômicos.

sinaptonêmico afetam os bivalentes e estão geralmente ligados a mutações de um ou mais genes envolvidos na reparação do DNA (LAURIE; HULTÉN, 1985).

Alguns fatores meióticos como a alteração no padrão das sinapses cromossômicas acarretam alterações na espermatogênese e também favorecem erros na mitose além da possibilidade de desenvolver aneuploidias nos gametas. Dessa forma, homens inférteis sempre apresentam maior possibilidade de contribuir na formação de embriões com anomalias cromossômicas (MARTIN, 2008).

Mesmo pacientes portadores de cromossomos somáticos normais em número e estrutura podem apresentar anomalias em diferentes estágios da meiose. A análise de cromossomos somáticos é realizada rotineiramente em linfócitos ou fibroblastos. E a análise do comportamento de cromossomos durante a meiose é realizada em células imaturas do ejaculado ou mesmo por biópsia testicular (LANGE; WILKE; ENGEL, 1992). Vale ressaltar que a biópsia é diferenciada de acordo com azoospermia obstrutiva ou não-obstrutiva e pode indicar intervenção cirúrgica na primeira ou indicação de ICSI como única chance de reprodução para o paciente na segunda situação.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao longo dos últimos anos a infertilidade tem se tornado um assunto de interesse à comunidade científica, vários motivos concorrem para esse interesse. O número significativo de inférteis, o desenvolvimento das técnicas de diagnóstico e também de tratamento, avanço na área da Genética, investigação de aborto recorrente, recém-nascidos portadores de síndromes e outras anomalias. Grande parte dos casos de infertilidade pode ser explicada por alterações nos cromossomos somáticos. O número de casos de infertilidade relacionados a translocação, inversão, deleção, alteração meiótica e mutação em genes somáticos são significativos e contribuem para a cada dia diminuir as taxas de infertilidade sem causa aparente.

O uso de técnicas de Reprodução Assistida tem permitido que homens inférteis apresentem resultados positivos após o tratamento. Grande parte desse sucesso se deve ao processo de seleção do embrião a ser implantado por técnicas

Revista Científica FacMais, Volume XV, Número 4. Dezembro. Ano 2018/2º Semestre. ISSN 2238-8427.
Artigo recebido no dia 11 de novembro de 2018 e aprovado em 12 de dezembro de 2018.

Kleber Santiago Freitas e Silva; Isabele Pereira Tannous; Juliana Pires Ribeiro; Thaynara Gonzaga Santos; Andreia Marcelino Barbosa; Kátia Karina Verolli de Oliveira Moura. Infertilidade masculina e cromossomos autossômicos.

como PGD e PGS. A exceção é um leve aumento nas anomalias cromossômicas numéricas e/ou estruturais em nascidos por ICSI. Próximos estudos sobre a infertilidade ligada a cromossomos somáticos podem ser baseados na biópsia testicular com ênfase na espermatogênese (comportamento dos cromossomos ao longo da meiose). Se o homem que sofre de infertilidade é portador de aberração cromossômica o casal deve ficar ciente de que em situações de anomalias estruturais o sucesso do procedimento ICSI é menor e aumenta-se o risco de aborto ou mesmo a frequência de anomalias genéticas. A limitação do ICSI deve ser investigada, sendo relacionada a fatores como idade materna avançada e origem do esperma utilizado, do testículo, do epidídimo ou do ejaculado (MAIBURG *et al.*, 2009).

Novos estudos sobre processos meióticos que podem levar à infertilidade serão úteis no cálculo do risco de transmissão de anormalidades cromossômicas e permitirá aconselhamento mais direcionado ao casal infértil (EGOZCUE *et al.*, 2000).

REFERÊNCIAS

AKGUL, M. et al. Cytogenetic abnormalities in 179 cases with male infertility in Western Region of Turkey: report and review. **Journal of Assisted Reproduction and Genetics**, v. 26, n. 2–3, p. 119–122, mar. 2009.

ANTON, E.; VIDAL, F.; BLANCO, J. Role of sperm FISH studies in the genetic reproductive advice of structural reorganization carriers. **Human Reproduction (Oxford, England)**, v. 22, n. 8, p. 2088–2092, ago. 2007.

AVIDAN, N. et al. CATSPER2, a human autosomal nonsyndromic male infertility gene. **European journal of human genetics: EJHG**, v. 11, n. 7, p. 497–502, jul. 2003.

BARLOW, A. L.; HULTÉN, M. A. Combined immunocytogenetic and molecular cytogenetic analysis of meiosis I human spermatocytes. **Chromosome Research: An International Journal on the Molecular, Supramolecular and Evolutionary Aspects of Chromosome Biology**, v. 4, n. 8, p. 562–573, dez. 1996.

CARLSEN, E. et al. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 305, n. 6854, p. 609–613, 12 set. 1992.

CHANDLEY, A. C. et al. Pericentric inversion in human chromosome 1 and the risk for male sterility. **Journal of Medical Genetics**, v. 24, n. 6, p. 325–334, jun. 1987.

Revista Científica FacMais, Volume XV, Número 4. Dezembro. Ano 2018/2º Semestre. ISSN 2238-8427.

Artigo recebido no dia 11 de novembro de 2018 e aprovado em 12 de dezembro de 2018.

Kleber Santiago Freitas e Silva; Isabele Pereira Tannous; Juliana Pires Ribeiro; Thaynara Gonzaga Santos; Andreia Marcelino Barbosa; Kátia Karina Verolli de Oliveira Moura. Infertilidade masculina e cromossomos autossômicos.

CHO, C. et al. Haploinsufficiency of protamine-1 or -2 causes infertility in mice. **Nature Genetics**, v. 28, n. 1, p. 82–86, maio 2001.

CHRISTENSEN, G. L. et al. Identification of polymorphisms and balancing selection in the male infertility candidate gene, ornithine decarboxylase antizyme 3. **BMC medical genetics**, v. 7, p. 27, 16 mar. 2006.

DAM, A. H. D. M. et al. Globozoospermia revisited. **Human Reproduction Update**, v. 13, n. 1, p. 63–75, fev. 2007.

DOWSING, A. T. et al. Linkage between male infertility and trinucleotide repeat expansion in the androgen-receptor gene. **Lancet (London, England)**, v. 354, n. 9179, p. 640–643, 21 ago. 1999.

EGOZCUE, S. et al. Human male infertility: chromosome anomalies, meiotic disorders, abnormal spermatozoa and recurrent abortion. **Human Reproduction Update**, v. 6, n. 1, p. 93–105, fev. 2000.

FERGUSON-SMITH, M. A. et al. Klinefelter's syndrome; frequency and testicular morphology in relation to nuclear sex. **Lancet (London, England)**, v. 273, n. 6987, p. 167–169, 27 jul. 1957.

FERLIN, A.; ARREDI, B.; FORESTA, C. Genetic causes of male infertility. **Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)**, v. 22, n. 2, p. 133–141, ago. 2006.

GENESCÀ, A. et al. Repair of human sperm chromosome aberrations in the hamster egg. **Human Genetics**, v. 89, n. 2, p. 181–186, maio 1992.

HUANG, S. et al. Identifying Robertsonian Translocation Carriers by Microarray-Based DNA Analysis. **Fetal Diagnosis and Therapy**, v. 40, n. 1, p. 59–62, 2016.

IGUCHI, N. et al. An SNP in protamine 1: a possible genetic cause of male infertility? **Journal of Medical Genetics**, v. 43, n. 4, p. 382–384, abr. 2006.

JACOBS, P. A.; HASSOLD, T. J. The origin of numerical chromosome abnormalities. **Advances in Genetics**, v. 33, p. 101–133, 1995.

JALBERT, P.; SELE, B. Factors predisposing to adjacent 2 and 3:1 disjunctions: study of 161 human reciprocal translocations. **Journal of Medical Genetics**, v. 16, n. 6, p. 467–478, dez. 1979.

LANGE, R.; WILKE, G.; ENGEL, W. Analysis of meiotic chromosomes in ejaculates of infertile patients with an increased number of immature germ cells in semen samples. **Andrologia**, v. 24, n. 5, p. 249–253, out. 1992.

LAURIE, D. A.; HULTÉN, M. A. Further studies on bivalent chiasma frequency in human males with normal karyotypes. **Annals of Human Genetics**, v. 49, n. 3, p. 189–201, 1985.

Revista Científica FacMais, Volume XV, Número 4. Dezembro. Ano 2018/2º Semestre. ISSN 2238-8427.

Artigo recebido no dia 11 de novembro de 2018 e aprovado em 12 de dezembro de 2018.

Kleber Santiago Freitas e Silva; Isabele Pereira Tannous; Juliana Pires Ribeiro; Thaynara Gonzaga Santos; Andreia Marcelino Barbosa; Kátia Karina Verolli de Oliveira Moura. Infertilidade masculina e cromossomos autossômicos.

LAYMAN, L. C. Human gene mutations causing infertility. **Journal of Medical Genetics**, v. 39, n. 3, p. 153–161, mar. 2002.

LU, L. et al. Gene functional research using polyethylenimine-mediated in vivo gene transfection into mouse spermatogenic cells. **Asian Journal of Andrology**, v. 8, n. 1, p. 53–59, jan. 2006.

MAIBURG, M. et al. Does the genetic and familial background of males undertaking ICSI affect the outcome? **Journal of Assisted Reproduction and Genetics**, v. 26, n. 6, p. 297–303, jun. 2009.

MARTIN, R. H. The risk of chromosomal abnormalities following ICSI. **Human Reproduction (Oxford, England)**, v. 11, n. 5, p. 924–925, maio 1996.

MARTIN, R. H. Cytogenetic determinants of male fertility. **Human Reproduction Update**, v. 14, n. 4, p. 379–390, ago. 2008.

MELO, C. O. A. et al. Association between male infertility and androgen receptor mutations in Brazilian patients. **Genetics and molecular research: GMR**, v. 9, n. 1, p. 128–133, 26 jan. 2010.

MESCHEDE, D. et al. Chromosome abnormalities in 447 couples undergoing intracytoplasmic sperm injection--prevalence, types, sex distribution and reproductive relevance. **Human Reproduction (Oxford, England)**, v. 13, n. 3, p. 576–582, mar. 1998.

MESQUITA, W. E. J. C. et al. Absence of the exon 1 coding sequence of the androgen receptor gene associated with teratozoospermia in a Brazilian population. **Genetics and molecular research: GMR**, v. 8, n. 4, p. 1423–1426, 24 nov. 2009.

MITCHELL, V. et al. Cellular expression of protamine 1 and 2 transcripts in testicular spermatids from azoospermic men submitted to TESE-ICSI. **Molecular Human Reproduction**, v. 11, n. 5, p. 373–379, maio 2005.

PASQUALOTTO, F. F. et al. High percentage of abnormal semen parameters in a prevasectomy population. **Fertility and Sterility**, v. 85, n. 4, p. 954–960, abr. 2006.

RETIEF, A. E. et al. Chromosome studies in 496 infertile males with a sperm count below 10 million/ml. **Human Genetics**, v. 66, n. 2–3, p. 162–164, 1984.

SHI, Q.; MARTIN, R. H. Aneuploidy in human spermatozoa: FISH analysis in men with constitutional chromosomal abnormalities, and in infertile men. **Reproduction (Cambridge, England)**, v. 121, n. 5, p. 655–666, maio 2001.

SPEED, R. M. Oocyte development in XO fetuses of man and mouse: the possible role of heterologous X-chromosome pairing in germ cell survival. **Chromosoma**, v. 94, n. 2, p. 115–124, 1986.

Revista Científica FacMais, Volume XV, Número 4. Dezembro. Ano 2018/2º Semestre. ISSN 2238-8427.

Artigo recebido no dia 11 de novembro de 2018 e aprovado em 12 de dezembro de 2018.

Kleber Santiago Freitas e Silva; Isabele Pereira Tannous; Juliana Pires Ribeiro; Thaynara Gonzaga Santos; Andreia Marcelino Barbosa; Kátia Karina Verolli de Oliveira Moura. Infertilidade masculina e cromossomos autossômicos.

SUNNOTEL, O. et al. Alterations in the steroid hormone receptor co-chaperone FKBPL are associated with male infertility: a case-control study. **Reproductive biology and endocrinology: RB&E**, v. 8, p. 22, 8 mar. 2010.

TEMPLADO, C. et al. Meiotic translocations in two sterile males. **Human Genetics**, v. 67, n. 2, p. 239, 1984.

VAN ASSCHE, E. et al. Cytogenetics of infertile men. **Human Reproduction (Oxford, England)**, v. 11 Suppl 4, p. 1–24; discussion 25-26, dez. 1996.

VELD, P. A. et al. Two cases of Robertsonian translocations in oligozoospermic males and their consequences for pregnancies induced by intracytoplasmic sperm injection. **Human Reproduction (Oxford, England)**, v. 12, n. 8, p. 1642–1644, ago. 1997.