



**sabadell
universitat**

INFORMACIÓ
REFLEXIÓ
DEBAT
CONEIXEMENT

SEGONA EDICIÓ DE SABADELL UNIVERSITAT
ESTIU DE 2003

**GENS DEL CROMOSOMA Y.
SIGNIFICAT CLÍNIC**

**SIMPOSI SOBRE INFERTILITAT MASCULINA:
GENÈTICA I AMBIENT**

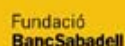
Rafael Oliva, Hospital Clínic de Barcelona

Sabadell, 18 de setembre de 2003

Organitzadors:



Patrocinadors:



Genes del cromosoma Y. Significado clínico.

Rafael Oliva, Universidad de Barcelona y Hospital Clínico de Barcelona.

Gen SRY y determinación del sexo:

La primera evidencia de un gen presente en el cromosoma Y con significado clínico provino de la observación de que los individuos con variantes del cariotipo que incluyen el cromosoma Y (46,XY; 47,XYY; 47,XXY) poseen un fenotipo de varón (Jacobs et al., 1959), mientras que los individuos con variantes del cariotipo sin el cromosoma Y (46,XX; 45,X; 47,XXX) poseen un fenotipo femenino (Ford et al.; 1959). Estas observaciones permitieron concluir que el cromosoma Y es el principal determinante de la diferenciación sexual masculina, postulando la existencia de un factor determinante testicular. Este factor determinante testicular se describió en 1990 como el gen SRY (Berta et al., 1990). El gen SRY se localiza en el brazo corto del cromosoma Y justo por debajo del límite de la región pseudoautosómica (Fig. 1).

El gen SRY ejerce una función activadora de la diferenciación testicular especulándose que podría estar mediada a través de activar la expresión del gen SOX9 (Hodgkin, 2002; Bernard et al., 2003). Se conoce que mutaciones en el gen SOX9 en humanos son causa de displasia campomélica comportando malformaciones del esqueleto y un cambio del sexo masculino al femenino. El gen SRY es el principal determinante testicular, pero existen evidencias de otros genes o loci implicados en la determinación del sexo.

Actualmente se conoce que la traslocación del gen SRY a uno de los cromosomas X explica una proporción importante de los hermafroditismos. Se trata de individuos con un fenotipo varón con un cariotipo 46,XX y que son positivos para el gen SRY (De la Chapelle, 1981; Margarit et al., 1998; Margarit et al., 2000). El mecanismo patogénico común a todos ellos probablemente implica una recombinación por fuera de la región pseudoautosómica justo por debajo del gen SRY, de tal forma que éste queda traslocado al uno de los cromosomas X (Fig. 1).

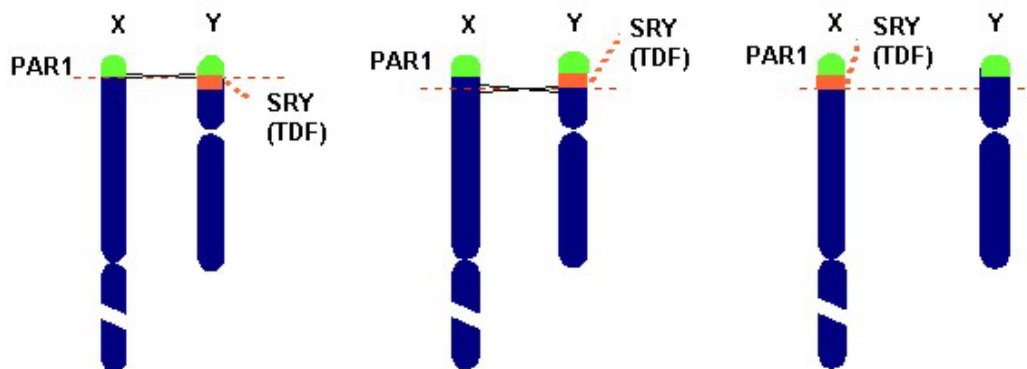


Figura 1. Gen SRY, región pseudoautosómica y mecanismo patogénico de traslocación al cromosoma X en individuos varones 46XX o mujeres 46XY (De la Chapelle, 1981; Oliva et al., 2003).

Microdeleciones en Yq e infertilidad:

Otra de las observaciones que permitió concluir que el cromosoma Y contiene genes importantes para la espermatogénesis fue la detección de que un 0.5% de los varones infértiles

presentan deleciones de Yq (Tiepolo and Zufardi, 1976). En base a estos resultados se propuso la existencia de un factor de azoospermia en Yq (AZF; AZoospermia Factor; OMIM 415000). A través de técnicas de análisis molecular basadas en PCR fue posible subdividir al cromosoma Y en las regiones AZFa, AZFb y AZFc atendiendo a la región del cromosoma Y que se microdeleciona en estos pacientes. Más recientemente ha sido posible aislar una familia de genes (DAZ; Deleted in Azoospermia) localizados en la región AZFc (Reijo et al., 1995).

Es posible detectar la presencia de microdeleciones de Yq a través de PCR con óligos específicos del gen DAZ, o de otros genes o regiones (Vollrath et al., 1992; Reijo et al., 1995; Fig. 2). Las microdeleciones del brazo largo del cromosoma Y afectan aproximadamente a un 10% de los pacientes azoospermicos (Reijo et al., 1995; Oliva et al., 1998; Foresta et al., 2001; Simoni, 2001; Mengual, 2003). Si se consideran pacientes seleccionados, las microdeleciones de Yq afectan a un 15% de los pacientes con oligozoospermia idiopática severa y a un 20% de los pacientes con azoospermia no obstructiva (Foresta et al., 2003).

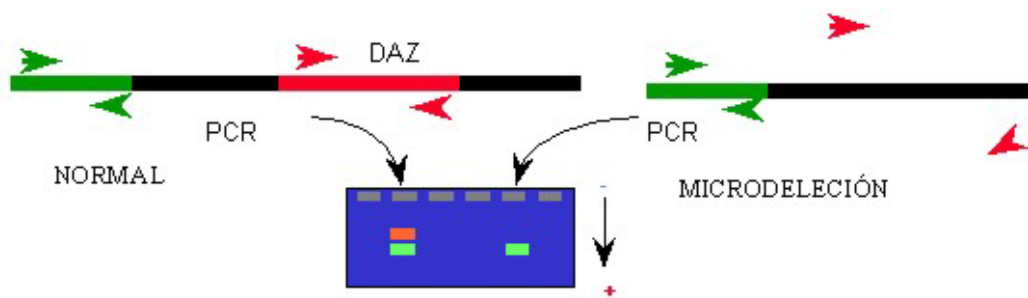


Figura 2: Estrategia basada en PCR para la determinación de microdeleciones en el cromosoma Y. En el ejemplo indicado la pérdida del gen DAZ (derecha) ubicado en la región AZFc da lugar a una ausencia de amplificación mediante oligonucleótidos específicos. Este resultado es diagnóstico en pacientes con azoospermia o con oligospermia severa. (Reproduït amb modificacions de Oliva et al., 2003).

La mayoría de microdeleciones tienen lugar en AZFc y afectan al gen DAZ, siendo éste el principal candidato a explicar la azoospermia de estos pacientes. De todas formas en la región AZFc existen genes adicionales (PRY, BPY2, DAZ1, DAZ2, CDY1, BPY2, DAZ3, DAZ4; Fig. 3) y no se conoce en detalle su posible contribución fenotípica. Tampoco se conoce en detalle la contribución fenotípica de los distintos genes ubicados en las regiones AZFa y AZFb (Fig. 3).

Los pacientes oligospermicos severos con microdelección del cromosoma Y son estériles, pero actualmente a través de la técnica de ICSI (inyección intracitoplasmática de esperma) es posible que tengan descendencia. Incluso en muchos de los pacientes azoospermicos con microdelección de Yq es posible recuperar espermatozoides a partir de una biopsia testicular (TESE; Testicular Sperm Extraction) con los que proceder a ICSI. Pero parece no existir una relación fenotipo-genotipo clara en este tipo de pacientes (Foresta et al., 2001). Por ejemplo, que un mismo tipo de microdelección puede comportar una ausencia total de espermatozoides en un paciente mientras que tan solo una oligospermia severa en otro. Por lo tanto el posible valor pronóstico de las distintas microdeleciones (AZFa, AZFb y AZFc) es relativamente bajo. Únicamente la deleción completa y simultánea de las tres regiones (AZFa, AZFb y AZFc) parece comportar un valor pronóstico negativo ya que en todos los casos se asocia a una ausencia total de espermatozoides (Foresta et al., 2001). Todos pacientes con una microdelección tratados con éxito a través de ICSI transmiten la microdelección y la infertilidad a su descendencia masculina, pero no a su descendencia femenina.

Secuencia del cromosoma Y:

Formando parte del proyecto genoma se ha hecho pública la secuencia del cromosoma Y (Skatensky et al., 2003). El análisis de esta secuencia ha permitido determinar que la mitad del cromosoma Y consiste en repeticiones en tandem (DNA satélite) y que el resto de secuencia posee pocos genes (Skatensky et al., 2003; Jobling and Tyler-Smith, 2003; Fig. 3). En concreto se han identificado 156 unidades transcripcionales que incluyen 76 genes que codifican para proteínas. Muchos de estos genes corresponden a duplicaciones o genes de múltiples copias, por lo que estos 76 genes dan lugar a tan sólo 27 proteínas distintas (Skatensky et al., 2003; Fig. 3).

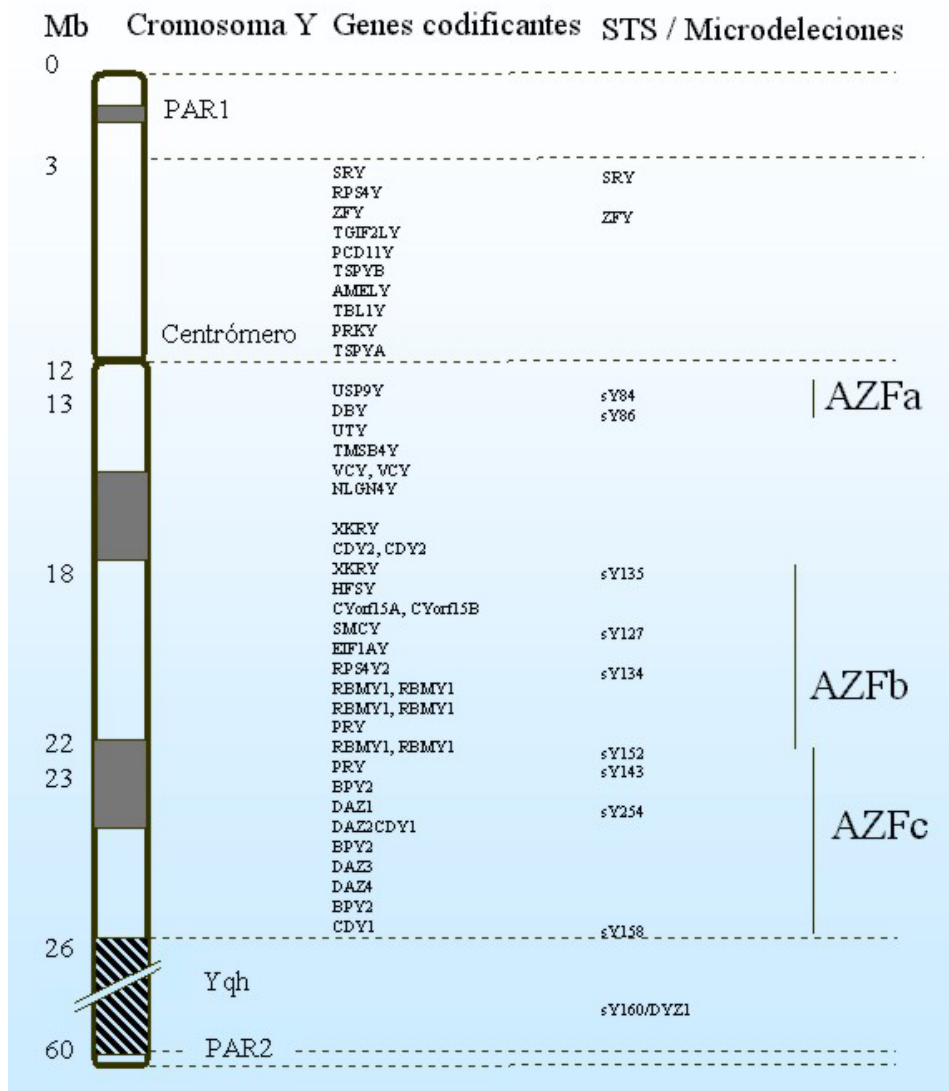


Figura 3: Esquema del cromosoma Y indicando la posición de los genes codificantes y de las regiones microdelecionadas asociadas a azoospermia/oligospermia.

Para algunos de los genes, tales como SRY, DAZ o USP9Y, ya se conocía previamente su función y/o las repercusiones clínicas de su disfunción (Figuras 1 y 2; De la Chapelle, 1981; Reijo et al., 1995; Sun et al., 1999; Foresta et al., 2001; Skatensky et al., 2003; Jobling and Tyler-Smith, 2003; Ferlin et al., 2003). Existe también evidencia de que la

deleción o mutación de algunos de los genes del cromosoma Y (AMELY, TBL1Y, PRKY; Fig. 3) no comporta ninguna alteración fenotípica ya que, de hecho, su deleción es un polimorfismo en el hombre (Jobling and Tyler-Smith, 2003). Pero para la mayoría de genes del cromosoma Y sigue sin conocerse en detalle su función, su regulación y su posible repercusión clínica. Sin duda la disponibilidad de la secuencia del cromosoma Y (Skaletsky et al., 2003) supondrá una ayuda importante para abordar estos aspectos en los próximos años.

Referencias:

- Bernard P, Tang P, Liu S, Dewing P, Harley VR, Vilain E. Dimerization of SOX9 is required for chondrogenesis, but not for sex determination. *Hum Mol Genet.* 2003 Jul 15;12(14):1755-65.
- Berta et al. (1990) Genetic evidence equating SRY and the testis determining factor. *Nature* 348:448-450.
- De la Chapelle (1981) The etiology of maleness in XX men. *Hum Genet* 58, 105-116.
- Ferlin A, Moro E, Rossi A, Dallapiccola B, Foresta C. The human Y chromosome's azoospermia factor b (AZFb) region: sequence, structure, and deletion analysis in infertile men. *J Med Genet.* 2003 Jan;40(1):18-24.
- Ford et al. (1959) A sex-chromosome anomaly in a case of gonad dysgenesis (Turner's syndrome) *Lancet* I:711.
- Foresta C, Moro E, Ferlin A. Prognostic value of Y deletion analysis. The role of current methods. *Hum Reprod.* 2001 Aug;16(8):1543-7.
- Foresta C, Moro E, Ferlin A. Y chromosome microdeletions and alterations of spermatogenesis. *Endocr Rev.* 2001 Apr;22(2):226-39.
- Foresta C, Moro E, Rossi A, Rossato M, Garolla A, Ferlin A. Role of the AZFa candidate genes in male infertility. *J Endocrinol Invest.* 2000 Nov;23(10):646-51.
- Hodgkin J (2002) SRY state of affairs. *Trends in Genetics* 18, 593-594.
- Jacobs et al. (1959) A case of human intersexuality having a possible XXY sex determining mechanism. *Nature* 183, 30.
- Jobling MA, Tyler-Smith C. The human Y chromosome: an evolutionary marker comes of age. *Nat Rev Genet.* 2003 Aug;4(8):598-612.
- Margarit E, Coll MD, Oliva R, Gómez D, Soler A, Ballesta F (2000) SRY gene transferred to the long arm of the X chromosome in a Y-positive XX true hermaphrodite. *American Journal of Medical Genetics*, 90, 25-28.
- Margarit, Soler, Carrió, Oliva, Costa, Vendrell, Rosell, Ballesta (1998) Molecular, cytogenetic, and clinical characterization of six XX males including one prenatal diagnosis. *Journal Medical Genetics* 35, 727-730.
- Mengual L (2003) Infertilitat masculina: Causes, factors de risc genètic i caracterització molecular dels espermatozoides. Tesis doctoral. Universitat de Barcelona.
- Oliva R, Margarit E, Ballecà JL, Carrió A, Sánchez A, Milà M, Ballesta F, Alvarez-Vijande JR (1998) Prevalence of Y chromosome microdeletions in consecutive oligospermic and azoospermic ICSI candidates. *Fertility and Sterility* 70, 506-510.
- Oliva R, Ballesta F, Clària J, Oriola J (2003) *Genética Médica*. Edicions Universitat de Barcelona.
- Paracchini S, Stuppia L, Gatta V, Palka G, Moro E, Foresta C, Mengua L, Oliva R, Balleca JL, Kremer JA, van Golde RJ, Tuerlings JH, Hargreave T, Ross A, Cooke H, Huellen K, Vogt PH, Tyler-Smith C. Y-chromosomal DNA haplotypes in infertile European males carrying Y-microdeletions. *J Endocrinol Invest.* 2000 Nov;23(10):671-6.
- 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.
- Simoni M. Molecular diagnosis of Y chromosome microdeletions in Europe: state-of-the-art and quality control. *Hum Reprod.* 2001 Mar;16(3):402-9.
- Skaletsky H, Kuroda-Kawaguchi T, Minx PJ, Cordum HS, Hillier L, Brown LG, et al. The male-specific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes. *Nature.* 2003 Jun 19;423(6942):825-37.
- Sun C, H Skaletsky, B Birren, K Devon, Z Tang, S Silber, R Oates & D C Page (2003) An azoospermic man with a de novo point mutation in the Y-chromosomal gene USP9Y. *Nat Genet* 23, 429 - 432.

Tiepolo and Zufardi (1976) Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human Y chromosome long arm Hum Genet 34, 119-124.

Vollrath D, Foote S, Hilton A, Brown LG, Beer-Romero P, Bogan JS, Page DC. The human Y chromosome: a 43-interval map based on naturally occurring deletions. Science. 1992 Oct 2;258(5079):52-9.