



Cause genetiche dell'infertilità maschile

Dott. Marina Baldi

Biologa, Specialista in Genetica medica - Genetista Forense

L'infertilità maschile è un problema eterogeneo e complesso che colpisce circa il 7-12% degli uomini in età riproduttiva. Uno dei principali fattori che contribuiscono a questa condizione è rappresentato da alterazioni genetiche che compromettono la spermatogenesi e la funzione testicolare. Con la biologia molecolare sono stati fatti significativi progressi nella comprensione e diagnosi delle basi genetiche del problema.

Le anomalie cromosomiche rappresentano una delle principali cause genetiche dell'infertilità maschile. Gli studi indicano che circa il 15% degli uomini azoospermici e il 5% degli uomini oligospermici presentano anomalie cromosomiche significative (Batrinou et al., 2021).

La principale sindrome cromosomica associata ad infertilità è la Sindrome di Klinefelter (47,XXY), caratterizzata dalla presenza di un cromosoma X in sovrannumero. Gli uomini con questa sindrome presentano ipogonadismo e, nella maggior parte dei casi, azoospermia. (Krausz & Riera-Escamilla, 2018).

Le microdelezioni nelle regioni AZF (fattore di azoospermia) del cromosoma Y sono riscontrabili nel 10-15% degli uomini azoospermici idiopatici. Le regioni AZF, suddivise in AZFa, AZFb e AZFc, contengono geni essenziali per la spermatogenesi. La delezione di queste regioni può portare a una riduzione o assenza di produzione di spermatozoi (Tafari et al., 2020). Sono state inoltre individuate mutazioni nei geni DAZ (Deleted in Azoospermia) situati nella regione AZFc del cromosoma Y sono cruciali per la spermatogenesi. Le delezioni o le mutazioni di questi geni sono comuni in uomini con oligozoospermia grave o azoospermia (Hotaling & Carrell, 2020).

L'infertilità maschile può anche essere causata da mutazioni in specifici geni coinvolti nella spermatogenesi. Il più noto è il gene CFTR (fibrosi cistica), le cui mutazioni, in associazione con i polimorfismi 5T/12TG possono causare l'assenza congenita dei vasi deferenti, portando ad azoospermia ostruttiva. (Gunduz et al., 2021).

Sono però numerosi i geni coinvolti nella spermatogenesi, e l'elenco, con i dati ottenuti dalle analisi genetiche di nuove generazioni, è in continuo aggiornamento. Vi sono alcune mutazioni di geni ben conosciuti quali quelle del gene KAL1, responsabili della sindrome di Kallmann, una condizione caratterizzata da ipogonadismo ipogonadotropo e anosmia. Le mutazioni di KAL1 interferiscono con la migrazione neuronale e la produzione di ormoni necessari per la spermatogenesi (Cannarella et al., 2019), oppure i difetti nel gene AR, che codifica per il recettore degli androgeni, possono causare sindromi di insensibilità agli androgeni. Ciò comporta una ridotta risposta degli organi bersaglio agli androgeni, compromettendo la maturazione degli spermatozoi e portando all'infertilità (Okutman et al., 2018).



Altri geni talvolta coinvolti sono ad esempio SYCP3 e TEX11, essenziali per la meiosi durante la spermatogenesi. Le mutazioni in SYCP3 (Synaptonemal Complex Protein 3) e TEX11 (Testis Expressed 11) possono causare difetti meiotici, portando a un'interruzione della produzione di gameti (Houston et al., 2021). Ugualmente rilevante il ruolo di ADGRG2, DNAH6, DNMT3L nella determinazione del quantitativo di cellule spermatiche oppure di BRDT, CEP135, DNAH1, NPHP4 e SUN5 per le anomalie morfologiche e di CFAP43, CFAP44, CFAP65 per la loro corretta motilità. Tale elenco, seppur articolato, non è assolutamente esaustivo e continuamente in aggiornamento.

Non dobbiamo tralasciare il DNA mitocondriale, mtDNA, che ha un ruolo importante nel procurare energia per la spermatogenesi e per la motilità spermatica. È un DNA facilmente soggetto a mutazioni per la sua posizione vicina agli istoni ed agli introni. Infatti, l'85% degli spermatozoi ha da 2 a 7 delezioni nell'mtDNA ed il numero di queste aumenta con gli stress ossidativi e con l'età. Il loro ruolo è ancora non del tutto chiaro, in quanto le delezioni sembrano essere statisticamente di dimensioni maggiori nei soggetti azoospermici che nella popolazione generale.

Un capitolo a parte è quello della epigenetica che è la scienza che si riferisce a cambiamenti ereditabili nell'espressione genica che non implicano alterazioni nella sequenza del DNA. Studi recenti hanno evidenziato che alterazioni nel pattern di metilazione del DNA possono influire negativamente sulla produzione e maturazione degli spermatozoi. Modifiche patologiche nella metilazione possono inibire l'espressione di geni chiave per la spermatogenesi. Anche le modificazioni post-traduzionali degli istoni, si sono rivelate cruciali per la compattazione del DNA nello sperma e la regolazione dell'espressione genica. (Kumar et al., 2020)

È facile quindi comprendere che le cause genetiche dell'infertilità maschile sono variegata e complesse. Gli avanzamenti tecnologici nelle analisi del DNA nucleare e ultimamente anche nel DNA mitocondriale, come il sequenziamento di nuova generazione (NGS), stanno ulteriormente ampliando le conoscenze molecolari, portando a una diagnosi più accurata e, si spera, a future terapie mirate. La consulenza genetica rimane una componente essenziale nel percorso diagnostico e nel counseling dei pazienti affetti da infertilità maschile.

Bibliografia

- Batrinou, L., Bosdou, J. K., Syrkos, S., Tzifis, G., Tzitzimikas, S., Geret, S. et al. (2021). Male Infertility Gene Panels Using Next Generation Sequencing—Revisiting the Path for Successful Diagnosis. *Diagnostics*, 11(4), 635. doi:10.3390/diagnostics11040635.



- Cannarella, R., Condorelli, R. A., Duca, Y., La Vignera, S., & Calogero, A. E. (2019). Genetic and Molecular Basis of Idiopathic Male Infertility: From Basic Research to Clinical Practice. *Frontiers in Endocrinology* , 10, 916. doi:10.3389/fendo.2019.00916.
- Gunduz, E., Mammadov, R., & Guzel, Y. (2021). The genetic basis of male infertility: Current approaches in diagnosis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* , 258, 303-308. doi:10.1016/j.ejogrb.2021.01.047.
- Hotaling, J. M., & Carrell, D. T. (2020). Clinical Genetic Counseling for Male Infertility. *Journal of Clinical Medicine* , 9(6), 1500. doi:10.3390/jcm9061500.
- Houston, B. J., Mihalas, B. P., Nagirnaja, L., Tait, L., Aitken, R. J., McLachlan, R. I., ... & Nixon, B. (2021). A novel framework for identifying and prioritizing candidate genes of male infertility. *Human Reproduction* , 36(12), 3141-3151. doi:10.1093/humrep/deab218.
- Krausz, C., & Riera-Escamilla, A. (2018). Genetics of Male Infertility: From Research to Clinical Practice. *Current Genetic Medicine Reports* , 6(4), 239-247. doi:10.1007/s40142-018-0155-6.
- Okutman, O., Rhouma, M. B., Benkhalifa, M., & Müller, J. (2018). Genetic evaluation of male infertility. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* , 30(3), 217-224. doi:10.1097/GCO.0000000000000454.
- Tafuri, K., Sinisi, D., & Palka, G. (2020). Genetic causes of male infertility and their management. *International Journal of Urology* , 27(11), 1026-1036. doi:10.1111/iju.14313.
- Tiepolo, D., Luddi, A., Marcelli, G., & Piomboni, P. (2020). Diagnosing male infertility in the era of next-generation sequencing. *Ther Adv Urol* , 12, 1756287220943330. doi:10.1177/1756287220943330.