**Cromossoma Y e infertilidade Masculina**

 A incidência de anomalias cromossómicas nos homens inférteis é de 5 a 6%. Destas, 4.2% reportam-se aos cromossomas sexuais. O cromossoma Y é o mais pequeno do genoma humano, sendo composto por 2 braços, um curto e um longo. Na extremidade distal de cada um dos braços, possui uma região PAR (pseudoautosomal region), que lhe permite emparelhar com o X durante a meiose. É deste modo que se faz a segregação meiótica dos cromossomas sexuais: o X e o Y emparelham por estas regiões, que são duas das poucas regiões homólogas (e sujeitas a recombinação) entre os dois cromossomas. O cromossoma Y possui genes para a determinação de sexo, desenvolvimento dos caracteres masculinos (SRY) e regiões referentes à espermatogénese (AZF), entre outras. Devido à velocidade a que ocorre este último processo, o cromossoma Y de um indivíduo sofre inúmeras replicações, durante a meiose e mitose. Além disso, o tecido testicular é um ambiente oxidativo, o que também torna o cromossoma Y mais susceptível a mutação, com taxa de mutação 4,8 vezes superior à do resto do genoma.

 As alterações no cromossoma Y podem ser numéricas ou estruturais. Dentro das **alterações numéricas**, a aneuploidia, caracterizada por um número de cromossomas homólogos superior ao normal, ocorre na Meiose I, quando não ocorre a sua disjunção (Anafase I), ou na meiose II e mitose, na respectiva Anafase, quando não há disjunção dos cromatídeos irmãos. Se a alteração for na Meiose I, obtêm-se mais células com alteração numérica cujos efeitos podem ser minimizados caso ocorra inactivação de um dos X. As **alterações estruturais** podem ser entre 2 cromossomas ou de um cromossoma com ele próprio. Translocações, no caso da infertilidade, ocorrem com a inserção do gene SRY num dos X, que conduz ao desenvolvimento masculino mas sem espermatogénese. As alterações estruturais podem ocorrer durante a recombinação genética da Meiose I, numa fase longa da prófase I denominada paquíteno. Nesta fase, existe intensa recombinação entre os homólogos. Também a replicação do Y é causa de mutações pontuais com perda de função ou polimorfismo. Por outro lado, as recombinações de um cromossoma com ele próprio ocorrem por assimetria entre os cromatídeos irmãos, o que pode causar deleções num dos cromatídeos, por translocação dos genes de um para o outro.

 São também causa de infertilidade deleções (ou microdeleções) e cromossomas em anel, onde ocorre perda das extremidades distais do cromossoma ou fusão dos telómeros, formando-se extremidades coesivas e o cromossoma fecha. Pode ocorrer deleção de genes importantes (como genes associados ao desenvolvimento masculino, SRY), causando síndrome de Swyer, em que ocorre cariótipo 46,XY mas, devido à ausência do gene SRY, há desenvolvimento de órgãos femininos, com elevada produção de testosterona.

 É importante notar que só foi possível estudar com maior detalhe as causas de infertilidade masculina associadas ao cromossoma Y devido ao desenvolvimento da técnica de PCR.

Na região AZF (Azoospermia Factor) do cromossoma Y existem pelo menos 60 genes que codificam proteínas envolvidas na espermatogénese. Esta região foi dividida em AZFa, AZFb e AZFc. A associação entre as microdeleções em cada zona e os seus efeitos na fertilidade masculina ainda não é consensual, mas acredita-se que existe um espectro muito variado de fenótipos (dependendo dos genes suprimidos).

As deleções na região **AZFa** são as mais raras (5%), havendo muito poucos doentes descritos com esta mutação; estas deleções causam Síndrome de células de Sertoli, o que leva a azoospermia.

 As deleções na região **AZFb** também são pouco comuns (16%) e normalmente causam paragem em meiose I, bloqueando a espermatogénese, o que também leva a azoospermia.

Por fim, as deleções na zona **AZFc** são as mais comuns (60%), uma vez que esta região é formada por uma estrutura repetitiva de DNA – a família de genes **DAZ** (Deleted in Azoospermia). Existem cerca de 4-6 genes DAZ, que codificam uma *‘RNA-binding protein’*, que actua exclusivamente nas células germinativas. Assim, deleções na zona AZFc estão associadas à perda de genes DAZ, o que causa hipoespermatogénese. Acredita-se que as deleções nesta região são menos graves do que nas zonas AZFa e AZFb, devido à existência de um gene ‘*back-up’* (DAZ-like), semelhante aos genes DAZ, num autossoma. Inicialmente verifica-se ainda alguma produção de espermatozóides (oligospermia), podendo evoluir para quadros clínicos mais graves, causando azoospermia ou, eventualmente, consequências idênticas às das deleções em AZFa e AZFb (Síndrome de células de Sertoli e paragem em meiose I).

 Uma vez que nem todas as deleções ocorrem com a mesma frequência nem têm as mesmas consequências, torna-se importante identificá-las. Assim, a análise das microdeleções constitui um potencial factor de prognóstico, dado que permite distinguir as formas completas da mutação (ocorre bloqueio da espermatogénese e ausência total de células germinativas) das formas incompletas (alguma produção de espermatozóides, sendo possível a criopreservação ou fertilização *in vitro*).

 O síndrome de Klinefelter está também associado ao cromossoma Y e resulta numa alteração genética com cariotipo 47,XXY. Não obstante, existem outras variantes raras como – 48,XXYY; 48,XXXY ou 49,XXXYY. Ocorrem ainda casos de mosaicismo ( 46,XY/47,XXY). Pode resultar da não disjunção na Meiose I paterna (50%), na Meiose I materna (33%) ou de outros erros na Meiose II. Poderá ainda ser um erro mitótico pós-zigotico, levando aos casos de mosaicismo. Denomina-se de mosaico quando apresenta dois materiais genéticos distintos, porém provenientes do mesmo zigoto. O fenótipo mais comum consiste em hipogonadismo, azoospermia, atrofia testicular de consistência firme, hipodesenvolvimento dos caracteres sexuais secundários, geralmente associados a ginecomastia. Uma das mais importantes manifestações deste síndrome resulta na incapacidade das células germinativas sobreviverem em testículos aneuplóides, apresentando hialinização, esclerose e atrofia dos túbulos seminíferos e ausência quase completa de células germinativas. Esta patologia representa a causa de 14% das azoospermias. O tratamento baseia-se na terapia de reposição hormonal com testosterona.

 O diagnóstico pode ser feito com recurso a diferentes métodos, nomeadamente através da amplificação do material genético com a técnica de PCR, permitindo o posterior reconhecimento de sequências de DNA específicas. As mutações podem também ser identificadas através da análise do sémen do individuo, de uma biopsia testicular ou de análises citogenéticas, como G-banding ou fluorescence in situ hybridization (FISH). Contudo, este último método não permite a detecção de microdeleções ou microduplicações do material genético nem a sua localização nas regiões AZF. Uma outra técnica é Chromosome microarray (CMA), que permite a detecção de anomalias numéricas, deleções e duplicações da informação genética.

 Porém, existem genes com apenas uma cópia na região AZFa cujas mutações não são detectadas através da técnica de PCR, exigindo ouro tipo de testes, como a sequenciação genética da região em causa. No que respeita ao Síndrome de Klinefelter, pode ser diagnosticado através de analises citogenéticas ou com recurso à técnica de CMA.

 Um casal cujo indivíduo do sexo masculino sofra de infertilidade associada ao cromossoma Y pode recorrer à fertilização *in vitro* para a concepção. Este procedimento tem maior taxa de sucesso nos casos de deleção na região AZFc, devido à existência de uma copia do gene DAZ num autossoma, que permite a preservação de parte da espermatogénese, embora muito deficiente, em indivíduos cuja deleção no cromossoma Y envolva esse mesmo gene, como foi referido.

 Como a infertilidade associada ao cromossoma Y se deve normalmente a mutações *de novo*, quando indivíduos com esta patologia concebem um filho do sexo masculino (XY), através de reprodução medicamente assistida, este recebe todas as mutações existentes no cromossoma Y paterno. Tal não acontece se se tratar de uma menina (XX), uma vez que esta não receberá o cromossoma Y. O aconselhamento genético é muito importante dado que fornece informações acerca da natureza, modo de transmissão e implicações da patologia, ajudando o casal a tomar decisões, quer de ordem médica, quer pessoal.

**Bibliografia**

* Marchal, J. A.; Acosta, M. J.; Bullejos, M.; de la Guardia, R. D.; Sanchez, A. (2003). Sex chromosomes, sex determination, and sex-linked sequences in Microtidae;
* Blanco P., S. M. A. S. C., 2000. Divergent outcomes of intrachromosomal recombination on the human Y chromosome: male infertility and recurrent polymorphism, s.l.: Journal of Medical Genetics.
* Kauppi L, J. M. K. S., 2012. The tricky path to recombining X and Y chromosomes in meiosis.. [Online]
Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22954211 [Acedido em Fevereiro 2013].
* Milenkovic T, G.-S. M. Z. D. T. V. L. T. J. G. R. D. L. N., s.d. Molecular Analysis of Y chromosome in a 10 year-old boy with mixed gonadal dysgenesis and growth hormone deficiency, s.l.: Balkan Journal of Medical Genetics.
* Plaseska-Karanfilska D, N. P., 2012. Genetic Causes of Male Infertility. [Online]
Available at: http://www.bjmg.edu.mk/UploadedImages/pdf/5.pdf
* Reijo R., L. T. S. P., 1995. Diverse spermatogenic defects in humans caused by Y chromosome deletions encompassing a novel RNA-binding protein gene. Nature Genetics.
* Repping S., S. H. L. J. S. S., s.d. Recombination between Palindromes P5 and P1 on the Human Y Chromosome Causes Massive Deletions and Spermatogenic Failure. [Online]
Available at: http://www.cell.com/AJHG/retrieve/pii/S0002929707603747
* Sherman J. Silber, M.D, (the Infertility Center of St. Louis), The Y Chromosome and Male Infertility. Available at: http://www.infertile.com/infertility-treatments/y-chromosome.htm
* Layman, L. C., 2002. Human Gene Mutations Causing infertility. s.l.:Journal of Medical Genetics.
* Ferrás, C.; Costa, P.; S. F., F. C., J. M., C. A., M. J. P., C. A., J. S., P. V., S. S., A. G., L. F., M. S., A. B., 2004. Importância do Estudo das Microdeleções do Cromossoma Y na Infertilidade Masculina, [Online]
* Available at: http://www.apurologia.pt/acta/4-2004/imp-est-mic-cro-y.pdf
* Sherman J Silber, MD and Christine M Disteche, PhD. 2013. Y Chromosome Infertility, [Online] Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1339/ ( 27/02/2013)
* Vogt PH, Bender U., 2013. Human Y chromosome microdeletion analysis by PCR multiplex protocols identifying only clinically relevant AZF microdeletions, [Online]
* Availabe at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22992914
* Poongothai J., Gopenath T.S., Manonayaki S., 2009. Genetics of human male infertility, [Online]
* Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19421675
* Carrasquinho, J.; Coelho, M.; Lourenço, M.; Graça, B. – Sindrome de Klinefelter: Caso Clinico e Revisão Bibliográfica – Acta Urológica, 2006, 23; 3: 71-74
* Esteves, C. Sandro et Agarwal, Ashok – Novel Concepts in Male Infertility – International Brazilian Journal Urol. – Vol.37 (1). 5-15 Jan-Fev 2011
* Kenneth, Jones – Recognizable Patterns of Human Malformation – 5th edition- Smith´s - 2000 – p.72-73
* Alberts et al– Biologia Molecular da Célula – 4ªed. Artmed Editora, 2006