

01 DE DICIEMBRE DE 1999

Una mutación en el cromosoma Y detiene la producción de espermatozoides

Luego de una ardua búsqueda, el investigador del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) David Page ha encontrado la primera mutación en el cromosoma Y que impide la producción de espermatozoides, causando así infertilidad masculina. El descubrimiento, que ha sido descrito en el número de diciembre de la revista *Nature Genetics*, eventualmente podría ayudar en el diseño de anticonceptivos masculinos y en los tratamientos para la infertilidad masculina.

"Ha sido muy difícil encontrar la punta del ovillo-la evidencia definitiva de que un gen en particular es la causa de la infertilidad masculina", dijo Page, cuyo laboratorio se encuentra en el Instituto Whitehead para Investigación Biomédica en el Instituto de Tecnología de Massachusetts. "Por supuesto que éste es un solo caso, por lo tanto, no hemos resuelto un problema de la salud pública. Pero al menos ésta es la primera instancia en la que se puede dar una explicación".

A medida que la información disponible sobre el ADN se ha ido incrementando, los investigadores han ido descubriendo las causas genéticas de un diluvio de enfermedades. Sin embargo, el estudio de la infertilidad ha avanzado lentamente. "La idea misma de que la infertilidad pueda tener una base genética no parece tener nada de lógica", dijo Page. "La mayoría de la gente no ha ido más allá de la idea de lo que es la genética-el estudio de enfermedades transmitidas en las familias-y de la definición de infertilidad-incapacidad de tener familia".

Sin embargo, la genética y la infertilidad pueden coexistir. Por ejemplo, el impacto de una mutación que cause infertilidad puede ser enmascarado por los otros genes, dependiendo de su identidad, presentes en un individuo. De esta manera, es importante ver si señales de infertilidad masculina, como el bajo número de espermatozoides, también están presentes en individuos emparentados, tales como hermanos y tíos.

Por ahora sólo el 20 por ciento de los casos de infertilidad masculina pueden ser investigados ya sea por la pérdida de una porción importante del cromosoma masculino Y o por alguna otra gran anomalía cromosómica, como la presencia de un segundo cromosoma X en el hombre. Los hombres

normales tienen un cromosoma sexual X y otro Y, mientras que las mujeres tienen dos cromosomas sexuales X.

Page quería ver qué gen importante se encontraba en una de las grandes porciones ausentes en el cromosoma Y. Primero determinó la secuencia completa de ADN para la región del cromosoma Y que está ausente en varios hombres infértiles. Encontró que la región contenía sólo dos genes y entonces se propuso examinar la secuencia de ADN de los genes de 576 hombres infértiles.

Uno de los genes, llamado *USP9Y*, contenía secuencias variantes de ADN en las muestras de cinco hombres infértiles. Cuatro de los cambios resultaron ser inocuos-también estaban presentes en un hermano fértil, en un padre o no causaron cambios en la proteína producida por el gen. Pero el cambio encontrado uno de los individuos, llamado WHT2780, no estaba presente en el hermano fértil del mismo, a pesar de que los dos hermanos habían heredado el mismo cromosoma Y de su padre.

"La mutación debe haber aparecido por primera vez en el individuo WHT2780, siendo entonces la probable causa de su infertilidad", explicó Page.

WHT2780 no produce ningún espermatozoide pero sí produce una mezcla desordenada de células precursoras de espermatozoides. Los espermatozoides normalmente pasan a través de esos estadios previos durante un período de 65 días, mientras se mueven a través de los túbulos seminíferos apretadamente enrollados que serpentean a lo largo de los testículos.

"Esperaba que estas mutaciones pudieran causar interrupciones en momentos discretos en el proceso de 65 días", dijo Page. "En un hombre infértil típico, el problema es una reducción en el volumen total de la producción de esperma".

Algunos túbulos parecen funcionar apropiadamente, mientras que otros no funcionan en absoluto. "Es como si las luces se fueran apagando una por una", dijo Page. "Me hace preguntar si la clave para muchos de estos problemas se encontrará en las células germinales-las células progenitoras de espermatozoides-cuyo trabajo es mantener los túbulos poblados con células productoras de espermatozoides.

Para ver si esa especulación es una realidad, Page necesita determinar la función de *USP9Y* e identificar más genes que causen infertilidad masculina. Esta última tarea no será fácil dado que algunos genes en el cromosoma Y vienen en múltiples y similares versiones que confunden el análisis, pero el trabajo de Page será hacerlo más fácil gracias a la determinación de la secuencia completa del cromosoma Y. Page y sus colegas esperan tener finalizada la secuencia del cromosoma Y para fines del año 2000.

Una mejor comprensión de cómo una mutación causa infertilidad podría indicar cómo crear infertilidad voluntariamente. Una droga que antagonice un gen tal como *USP9Y* tiene el potencial para ser un anticonceptivo masculino.

Luego vendrá el provocativo desafío de corregir las mutaciones que causen infertilidad. "Pueden haber otras cuestiones importantes en la salud pública a ser encontradas", dijo Page. "Será un desafío hallarlas, pero seguramente están esperando ahí".