



**INSTITUTO  
LATINOAMERICANO DE  
CIENCIAS DE LA VIDA Y  
DE LA NATURALEZA  
(ILACVN)**

**CIENCIAS BIOLÓGICAS – ECOLOGÍA Y  
BIODIVERSIDAD**

**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LAS ANORMALIDADES  
CROMOSÓMICAS ASOCIADAS A LA INFERTILIDAD HUMANA:  
PRINCIPIOS SOBRE GAMETOGÉNESIS, ESTRUCTURA Y  
EVOLUCIÓN DE LOS CROMOSOMAS SEXUALES**

**LUISA FERNANDA RODRÍGUEZ ORREGO**

Foz do Iguaçu

2023



**INSTITUTO  
LATINOAMERICANO DE  
CIENCIAS DE LA VIDA Y  
DE LA NATURALEZA  
(ILACVN)**

**CIENCIAS BIOLÓGICAS – ECOLOGÍA Y  
BIODIVERSIDAD**

**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LAS ANORMALIDADES  
CROMOSÓMICAS ASOCIADAS A LA INFERTILIDAD HUMANA:  
PRINCIPIOS SOBRE GAMETOGÉNESIS, ESTRUCTURA Y  
EVOLUCIÓN DE LOS CROMOSOMAS SEXUALES.**

**LUISA FERNANDA RODRÍGUEZ ORREGO**

Trabajo de Conclusión de Carrera presentado al Instituto Latinoamericano de Ciencias de la Vida y de la Naturaleza de la Universidad Federal de la Integración Latinoamericana, como requisito parcial a la obtención del título de Bacharel en Ciencias Biológicas – Ecología y Biodiversidad.

Orientador: Prof. Dr. Hermes José Schmitz

Coorientador(a): Profa. Dra. Jessica Moraes Malheiros

Foz do Iguaçu

2023

LUISA FERNANDA RODRÍGUEZ ORREGO

**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LAS ANORMALIDADES  
CROMOSÓMICAS ASOCIADAS A LA INFERTILIDAD HUMANA:  
PRINCIPIOS SOBRE GAMETOGÉNESIS, ESTRUCTURA Y  
EVOLUCIÓN DE LOS CROMOSOMAS SEXUALES.**

Trabajo de Conclusión de Carrera  
presentado al Instituto Latinoamericano  
de Ciencias de la Vida y de la  
Naturaleza de la Universidad Federal de  
la Integración Latinoamericana, como  
requisito parcial a la obtención del título  
de Bacharel en Ciencias Biológicas –  
Ecología y Biodiversidad.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Orientador: Prof. Dr. Hermes Jose Schmitz

---

Coorientadora: Prof.<sup>a</sup>. Dra. Jessica Moraes Malheiros.

---

Prof. Dra. Carla Vermeulen Carvalho Grade

---

Prof. Luiz Henrique Garcia Pereira

Foz do Iguaçu, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

## TERMO DE SUBMISSÃO DE TRABALHOS ACADÊMICOS

Nome completo do autor(a): Luisa Fernanda Rodríguez Orrego.

Curso: Ciências Biológicas – Ecologia e Biodiversidade

Tipo de Documento

( X ) graduação

(.....) artigo

(.....) especialização

( X ) trabalho de conclusão de curso

(.....) mestrado

(.....) monografia

(.....) doutorado

(.....) dissertação

(.....) tese

(.....) CD/DVD – obras audiovisuais

(.....)\_\_\_\_\_

Título do trabalho acadêmico: Evolução dos cromossomos sexuais e aspectos genéticos relacionados à infertilidade humana.

Nome do orientador: Prof. Dr. Hermes José Schmitz

Nome do coorientador: Profa. Dra. Jessica Moraes Malheiros.

Data da Defesa: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

### Licença não-exclusiva de Distribuição

O referido autor(a):

a) Declara que o documento entregue é seu trabalho original, e que o detém o direito de conceder os direitos contidos nesta licença. Declara também que a entrega do documento não infringe, tanto quanto lhe é possível saber, os direitos de qualquer outra pessoa ou entidade.

b) Se o documento entregue contém material do qual não detém os direitos de autor, declara que obteve autorização do detentor dos direitos de autor para conceder à UNILA – Universidade Federal da Integração LatinoAmericana os direitos requeridos por esta licença, e que esse material cujos direitos são de terceiros está claramente identificado e reconhecido no texto ou conteúdo do documento entregue.

Se o documento entregue é baseado em trabalho financiado ou apoiado por outra instituição que não a Universidade Federal da Integração Latino-Americana, declara que cumpriu quaisquer obrigações exigidas pelo respectivo contrato ou acordo.

Na qualidade de titular dos direitos do conteúdo supracitado, o autor autoriza a Biblioteca Latino-Americana – BIUNILA a disponibilizar a obra, gratuitamente e de acordo com a licença pública Creative Commons **Licença 3.0 Unported**.

Foz do Iguaçu, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Responsável

Dedico este trabajo a mi hijo Emilio,  
que me ha dado la fortaleza y resiliencia  
necesaria para superar todos los desafíos.

## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero agradecer a mi familia por apoyarme a lo largo de estos años de formación, especialmente a mi mamá, por siempre creer y nunca perder la fé en mi y en mis capacidades.

Agradezco a los profesores de la UNILA que hicieron parte de mi formación académica y personal, por toda la paciencia y esfuerzo al enseñar y por siempre intentar entender la realidad y contextos personales de los estudiantes. Especialmente, a mi coorientadora la profesora Jessica Moraes, que tuvo la paciencia para enseñarme conocimientos valiosos para este TCC, y al profesor Hermes que me ayudó a finalizar este trabajo con suceso.

Gracias a los colegas de mi curso, que me ayudaron también en mi formación académica y personal.

Por último, gracias a la Universidad Federal da Integração Latinoamericana, por permitirme hacer parte de este proyecto de integración latinoamericana tan especial, por permitirme realizar viajes inolvidables junto a mis colegas del curso de ciencias biológicas, y por ofrecer todos los recursos y herramientas necesarias para mi formación académica.

## RESUMEN

Este trabajo de conclusión de curso es una revisión bibliográfica acerca de las anomalías cromosómicas que están relacionadas con la infertilidad humana. La infertilidad humana es un desorden complejo y multifactorial, que afecta a una de cada seis personas en el mundo y depende de una variedad de condiciones genéticas y ambientales que determinan su aparición. Fueron abordadas en esta revisión bibliográfica aneuploidías cromosómicas como el síndrome de Klinefelter, el síndrome de Turner, y el síndrome de triple X, así como anomalías estructurales cromosómicas como las microdeleciones del cromosoma Y y las translocaciones e inversiones cromosómicas, las cuales afectan a la fertilidad humana por diversos mecanismos. Estos síndromes cromosómicos pueden explicar la mayor parte de los casos de infertilidad de origen genético, pues diversos mecanismos cruciales para la reproducción se ven afectados. Por ejemplo, una sinapsis cromosómica anormal durante el entrecruzamiento, provoca el bloqueo de la gametogénesis debido a una interrupción de la meiosis, y genera una consecuente infertilidad. Por otro lado, la teoría del gen dosis sensible explicaría porque las anomalías cromosómicas pueden afectar la fertilidad, pues una cantidad anormal de un gen sensible a la dosis deletado o duplicado, tendría efectos deletéreos teniendo en cuenta la relación lineal que existe entre los genes y sus productos finales, que son las proteínas, ocasionando así un bloqueo en la espermatogénesis y una consecuente infertilidad. Diversos mecanismos de compensación de la dosis de genes que evitan los efectos deletéreos de la hemicigosis han evolucionado, como la inactivación y la doble regulación positiva del cromosoma X. Así mismo, el cromosoma Y humano ha sido sometido a una fuerte selección con el efecto de preservar genes que son indispensables para el desarrollo gonadal y la espermatogénesis; así como genes sensibles a la dosis que comparten funciones regulatorias con su cromosoma X homólogo, y que cumplen funciones indispensables como el splicing e inicio de la traducción.

**Palabras clave:** Infertilidad, gen dosis sensible, aneuploidías cromosómicas, anomalías cromosómicas, evolución, cromosomas sexuales.

## RESUMO

Este trabalho de conclusão de curso é uma revisão bibliográfica sobre as anomalias cromossômicas que estão relacionadas à infertilidade humana. A infertilidade humana é um distúrbio complexo e multifatorial, que afeta uma em cada seis pessoas no mundo e depende de uma variedade de condições genéticas e ambientais que determinam seu aparecimento. Aneuploidias cromossômicas, como síndrome de Klinefelter, síndrome de Turner e síndrome do triplo X, foram abordadas nesta revisão bibliográfica, bem como anormalidades estruturais cromossômicas, como as microdeleções do cromossomo Y e translocações e inversões cromossômicas, que afetam a fertilidade por diversos mecanismos. Estas síndromes cromossômicas podem explicar a maioria dos casos de infertilidade de origem genética, uma vez que vários mecanismos cruciais para a reprodução são afetados. Por exemplo, uma sinapse cromossômica anormal durante o crossing over faz com que a gametogênese seja bloqueada devido a uma interrupção na meiose, levando à consequente infertilidade. Por outro lado, a teoria do gene dose-sensível explicaria por que as anomalias cromossômicas podem afetar a fertilidade, uma vez que uma quantidade anormal de um gene dose-sensível deletado ou duplicado teria efeitos deletérios, levando-se em conta a relação linear existente entre os genes e seus produtos finais, que são as proteínas, causando assim um bloqueio na espermatogênese e consequente infertilidade. Vários mecanismos de compensação de dose gênica que evitam os efeitos deletérios da hemizigose evoluíram, como a inativação e a dupla regulação positiva do cromossomo X. Da mesma forma, o cromossomo Y humano foi submetido a forte seleção com o efeito de preservar genes essenciais para o desenvolvimento gonadal e espermatogênese; bem como genes sensíveis à dose que compartilham funções reguladoras com seu cromossomo X homólogo e que cumprem funções essenciais, como splicing e iniciação da tradução.

**Palavras-chave:** Infertilidade, gene dose-sensível, aneuploidias cromossômicas, anormalidades cromossômicas, evolução, cromossomos sexuais.



## **ABSTRACT**

This course conclusion work is a bibliographical review about the chromosomal abnormalities that are related to human infertility. Human infertility is a complex and multifactorial disorder, which affects one in six people in the world and depends on a variety of genetic and environmental conditions that determine its appearance. Chromosomal aneuploidies such as Klinefelter syndrome, Turner syndrome, and triple X syndrome were addressed in this bibliographic review, as well as chromosomal structural abnormalities such as Y chromosome microdeletions and chromosomal translocations and inversions, which affect human fertility by various mechanisms. These chromosomal syndromes can explain most of the cases of infertility of genetic origin, since various crucial mechanisms for reproduction are affected. For example, an abnormal chromosomal synapse during crossing over causes gametogenesis to be blocked due to an interruption in meiosis, leading to consequent infertility. On the other hand, the dose-sensitive gene theory would explain why chromosomal abnormalities can affect fertility, since an abnormal amount of a deleted or duplicated dose-sensitive gene would have deleterious effects, taking into account the linear relationship that exists between genes and its final products, which are proteins, thus causing a blockage in spermatogenesis and consequent infertility. Various gene dose compensation mechanisms that avoid the deleterious effects of hemizygoty have evolved, such as inactivation and double upregulation of the X chromosome. Likewise, the human Y chromosome has been subjected to strong selection with the effect of preserving genes that are essential for gonadal development and spermatogenesis; as well as dose-sensitive genes that share regulatory functions with their homologous X chromosome, and that fulfill essential functions such as splicing and translation initiation.

**Keywords:** Infertility, dose-sensitive gene, chromosomal aneuploidies, chromosomal abnormalities, evolution, sex chromosomes.

## LISTA DE FIGURAS

<b>FIGURA 1.</b> Contenido genético y estructura del cromosoma Y humano	14
<b>FIGURA 2.</b> Evolución de los cromosomas sexuales en mamíferos euterios	16
<b>FIGURA 3.</b> Tipos de sensibilidad a la dosis	21
<b>FIGURA 4</b> Esquema de los patrones de delección de la región AZF del cromosoma Y	33
<b>FIGURA 5.</b> Translocación robertsoniana entre dos cromosomas acéntricos	34
<b>FIGURA 6</b> Translocación recíproca entre dos cromosomas	36
<b>FIGURA 7</b> Alzas de inversión formadas en un cromosoma con un segmento invertido.	37
<b>FIGURA 8</b> Cariotipo de un hombre portador del síndrome de Klinefelter.	40
<b>FIGURA 9</b> Fenotipo asociado al síndrome de Turner	43

## ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	13
1.1	Estructura del cromosoma Y humano	13
1.2	Historia evolutiva de los cromosomas sexuales	15
	<i>Mecanismo de compensación de la dosis de genes</i>	18
1.3	Espermatogénesis en los mamíferos	21
1.4	Ovogénesis en los mamíferos	25
2.	CAUSAS GENÉTICAS DE LA INFERTILIDAD HUMANA	26
2.1	Anormalidades estructurales cromosómicas	28
	<i>Microdeleciones del cromosoma Y</i>	29
	<i>Translocaciones e inversiones cromosómicas</i>	33
2.2	Trastornos cromosómicos: aneuploidía constitucional	38
	<i>Síndrome de Klinefelter (47 XXY)</i>	38
	<i>Varones XYY</i>	40
	<i>Síndrome de Turner (45, X0)</i>	41
	<i>Síndrome del hombre 46, XX</i>	43
	<i>Síndrome 47, XXX</i>	44
3.	CONCLUSIÓN	46
4.	REFERENCIAS	47



## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1 Estructura del cromosoma Y humano

El sistema de cromosomas sexuales de mamíferos, incluyendo los seres humanos, consiste en hembras XX y varones XY, lo que quiere decir que el sexo masculino es el sexo heterogamético. Dentro de la historia evolutiva, los cromosomas X y Y humanos eran completamente homólogos, pues compartían el mismo contenido genético y el mismo origen evolutivo (OHNO, 1967). Sin embargo, desde hace millares de años, el cromosoma Y humano ha sufrido un decaimiento genético progresivo, perdiendo el 90% de los genes compartidos con el cromosoma X, y dando lugar a uno de los cromosomas más pequeños del genoma humano (WILSON & MAKOVA, 2013; COLACO & MODI, 2019).

No obstante, el cromosoma Y no es simplemente un cromosoma X degenerado; también ha ganado genes a través de la transposición y amplificación (SKALETSKY et al., 2003; WILSON et al., 2014). Además, la longevidad de ciertos pares de genes X-Y ha demostrado que la desintegración del cromosoma Y no es un proceso estocástico, pues hay ciertos genes que presentan una convergencia evolutiva en euterios y marsupiales (BELLOTT et al., 2014).

Muchos genes del cromosoma Y han evolucionado bajo una fuerte selección purificadora; y no cabe duda que estos genes tienen funciones únicas y patrones de expresión críticos para la supervivencia (WILSON & MAKOVA, 2013; WILSON et al., 2014). Así, el cromosoma Y es crucial para la inicialización, mantenimiento y finalización del proceso de espermatogénesis, además de controlar la determinación del sexo gonadal masculino (SUBRINI & TURNER, 2021).

El cromosoma Y tiene una longitud de 60 Mb, y de manera similar a todos los demás cromosomas del genoma humano, comprende un brazo corto (p) y un brazo largo (q), divididos por una región centromérica (Figura 1) (COLACO & MODI, 2019). Además, el cromosoma Y está formado por una región pericéntrica que contiene los genes determinantes del sexo (GOODFELLOW et al., 1985).

### Cromosoma Y humano

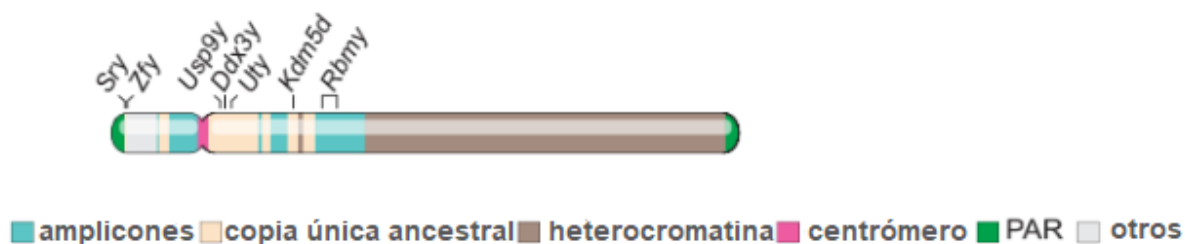


Figura 1: Contenido genético y estructura del cromosoma Y humano. En la figura podemos apreciar los genes *Sry*, *Zfy* y *Usp9y*, así como los amplicones ubicados en el brazo corto del cromosoma Y humano. En el brazo largo, se pueden apreciar los genes *Ddx3y*, *Uty*, *Kdm5d* y *Rbmy*, así como la región heterocromática. También se pueden apreciar las regiones PAR1 y PAR2 en el brazo corto y largo del cromosoma Y, respectivamente. La región heterocromática comprende aproximadamente el 60% del cromosoma Y humano. Fuente: modificado de Subrini & Turner, 2021.

A diferencia de otros cromosomas, el cromosoma Y ha desarrollado una estructura genómica única y compleja porque no se recombina con su cromosoma X homólogo durante la meiosis masculina. La recombinación entre los cromosomas humanos X y Y está restringida a las regiones pseudoautosómicas (PARs), siendo los humanos los únicos mamíferos que tienen las dos regiones (PAR1 y PAR2) (CHARCHAR et al., 2003; COLACO & MODI, 2019; MONTEIRO et al., 2021).

La recombinación entre los cromosomas X y Y se mantuvo debido a la necesidad de garantizar una segregación adecuada en la meiosis masculina. La región PAR1 comprende alrededor de 2,7 Mb en el brazo corto (Yp) en cuanto la región PAR2 ocupa alrededor de 330 kb de ADN en el brazo largo (Yq) (MANGS & MORRIS, 2007; KAUPPI et al., 2012). Debajo de la región PAR, en la región distal del brazo corto del cromosoma Y, está ubicado el gen *SRY*, el cual es el factor determinante de los testículos, y es responsable por iniciar la determinación sexual masculina, además de funcionar como un regulador transcripcional (Figura 1) (DOMENICE et al., 2004; KRAUSZ & RIERA-ESCAMILLA, 2018).

La mayor parte del cromosoma Y, excluyendo las PARs, se denomina "Y no recombinante" (NRY), que abarca aproximadamente el 95% del cromosoma Y y se compone de la región heterocromática (24 Mb) y la región eucromática (30 Mb), las cuales se encuentran distales a la PAR1 (TILFORD et al., 2001; COLACO & MODI,

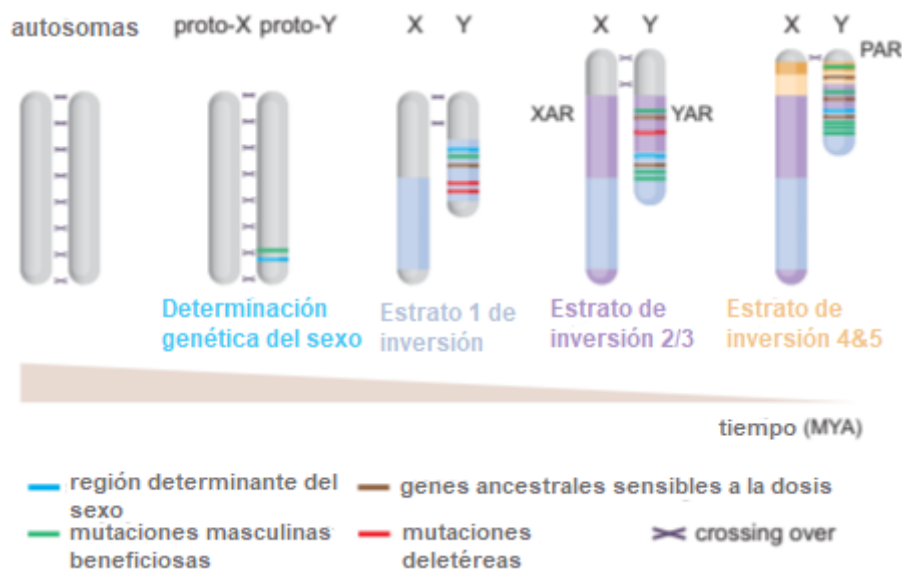
2019). La región eucromática dentro del NRY también se conoce como región específica masculina en Y (MSY) (COLACO & MODI, 2019). Un tercio de esta región está comprendida por amplicones, los cuales están conformados por familias de genes específicos de los testículos, que son críticos para la espermatogénesis (TILFORD et al., 2001).

## 1.2 Historia evolutiva de los cromosomas sexuales

Los cromosomas heteromórficos X y Y de los mamíferos han evolucionado a partir de un par ancestral de autosomas (Figura 2). En un principio, mutaciones del gen *SOX3* dieron paso a la creación de la región *SRY* a partir de la divergencia de un proto-Y (FOSTER & GRAVES, 1994; MARSHALL GRAVES, 1998). La evolución del gen de determinación sexual *SRY* ocurrió hace 160 millones de años, antes de la división entre marsupiales y euterios y después de la división entre terios y monotremas (POTRZEBOWSKI et al., 2008; LUO et al., 2011).

Una regulación y un comienzo adecuado en los niveles de expresión de *Sry* es clave para la diferenciación de las células de Sertoli. Estudios realizados en ratones han comprobado que durante la embriogénesis, *Sry* regula a *Sox9*, el cual activa el factor de crecimiento fibroblástico, con el objetivo de reprimir la vía femenina e impedir el desarrollo ovárico (KASHIMADA & KOOPMAN, 2010).

Las fuerzas evolutivas permitieron la selección y acumulación de aquellas mutaciones ventajosas masculinas que rondaban la región *SRY*; en el que todavía era un “proto-Y” (LARSON et al., 2018; SUBRINI & TURNER, 2021). La presión selectiva estuvo encaminada a suprimir el crossing over entre los cromosomas X y Y, así como a la aparición de múltiples inversiones, que provocaron el bloqueo de la recombinación meiótica y por ende el aislamiento de regiones específicas recombinantes (BELLOTT et al., 2014; CORTEZ et al., 2014; SUBRINI & TURNER, 2021).



**Figura 2:** Evolución de los cromosomas sexuales en mamíferos euterios. Los cromosomas X y Y evolucionaron de un par de autosomas. Primero, el gen determinante testicular *SRY* evolucionó en el proto-Y. Posteriormente, eventos sucesivos de estratificación ocurrieron, donde la recombinación meiótica X-Y se detuvo a lo largo de regiones específicas de Y, probablemente debido a inversiones. El primer estrato, también llamado región discreta no recombinante, incluye a la región *Sry* y se originó en el último ancestral terio común, hace 166 millones de años. Después de la separación de los marsupiales, las regiones añadidas X/Y (XAR/YAR) se fusionaron de un autosoma a los cromosomas sexuales en el ancestro euterio. Un segundo evento de estratificación ocurrió de manera independiente en los ancestros marsupiales y euterios. Concomitantemente, en los euterios, se formó un tercer estrato que comprende el YAR. Un cuarto y quinto estrato evolucionaron en el antepasado de los monos del viejo mundo. La recombinación actualmente sólo ocurre dentro de las regiones pseudoautosómicas (PAR). Fuente: modificado de SUBRINI & TURNER (2021).

La región no recombinante específica masculina sufrió una expansión durante la historia evolutiva, la cual ocurrió a expensas de las regiones pseudoautosómicas recombinantes (PARs). Ésta pérdida de regiones recombinantes ligadas al cromosoma Y precedió a mutaciones de pérdida de función génica, que a su vez provocaron el decaimiento de genes en todo el cromosoma Y, así como la amplificación de ADN repetitivo (BACHTROG, 2013).

También ocurrieron grandes deleciones de regiones no funcionales de ADN entre los estratos no recombinantes, las cuales provocaron una pérdida de aproximadamente el 97% de genes en el cromosoma Y humano (SKALETSKY et al., 2003; BACHTROG, 2013; BELLOTT et al., 2014; HUGHES & PAGE, 2015).



Aparentemente, ésta pérdida de genes no ha vuelto a ocurrir en humanos, desde hace 44 millones de años (BELLOTT et al., 2014; SUBRINI & TURNER, 2021).

De los 18 genes ancestrales presentes en el cromosoma Y del ancestral euterio de hace 97 millones de años, los humanos retuvieron 14, los toros 13, los chimpancés 11 y los ratones 9 (BELLOTT et al., 2014; SUBRINI & TURNER, 2021). Esta pérdida de genes en el cromosoma Y no ha sido un proceso al azar, contrario a esto, existe evidencia de que ciertos genes han mantenido su longevidad de manera convergente en euterios y marsupiales. Este caso puntual es el de un estrato de genes que evolucionó de manera independiente en los dos linajes, pero que contiene dos genes que prevalecieron de manera convergente, lo que indica que estos genes han sido seleccionados en el tiempo por sus características ventajosas (BELLOTT et al., 2014; SUBRINI & TURNER, 2021).

Otra familia de genes que fueron conservados dentro de los mamíferos euterios y que cumplen múltiples roles en la espermatogénesis, son la familia de genes *Zfy* (Figura 1), los cuales son necesarios para iniciar y mantener el proceso de inactivación meiótica de los cromosomas sexuales, además de desencadenar la apoptosis de las células que no llevan a cabo de manera correcta el proceso de inactivación y aquellas con cromosomas sexuales no pareados (VERNET et al., 2011; VERNET et al., 2016). Así mismo, los genes *Zfy* han demostrado tener una gran importancia en promover la finalización de la meiosis II, así como para una correcta morfogénesis de las espermátidas (SUBRINI & TURNER, 2021).

Según Subrini & Turner (2021), dos estrategias evolutivas permitieron preservar un conjunto específico de genes en el cromosoma Y: en primer lugar, la protección de pares de genes X-Y ancestrales que son sensibles a la dosis transcripcional. En segundo lugar, la retención y amplificación de familias de genes ligados a la función testicular.

El cromosoma X ha mantenido su contenido genético casi sin cambios durante el tiempo evolutivo; mientras que el cromosoma Y, como ya fue discutido anteriormente, sufrió una pérdida masiva de material genético a través de la historia. De ésta forma, las hembras de mamíferos cargan dos copias de X con numerosos

genes enlazados; mientras que los machos cargan una única copia. Esto ha generado un desbalance tanto en relación a la dosis de transcripción del cromosoma X y los cromosomas autosómicos, cuanto a la dosis transcripcional entre machos y hembras (SUBRINI & TURNER, 2021). Por estas razones ha sido necesaria la evolución de mecanismos de compensación de la dosis de genes.

### **1.2.1 Mecanismos de compensación de la dosis de genes**

Existen varios mecanismos por los cuales una alteración en la dosis de los genes puede producir efectos deletéreos. En el caso de la haploinsuficiencia aquellos genes en estado de hemicigosis no producen suficientes productos génicos para un correcto funcionamiento (Figura 3) (FISHER & SCAMBLER, 1994). El síndrome de delección 22q11 es un ejemplo bien documentado, en el cual la delección de una parte del cromosoma 22 tiene efectos negativos en el desarrollo de varios sistemas del cuerpo humano (KARAYIORGOU M, SIMON & GOGOS, 2010).

Por otro lado, la presencia de una copia excedente de un gen también podría tener efectos perjudiciales. Por ejemplo, la enfermedad de Charcot Marie Tooth es ocasionada por la duplicación del gen sensible a la dosis *PMP22*, que causa una neuropatía hereditaria (LUPSKI & GARCIA, 1992; KELLER, SEIFRIED & CHANCE, 1999). El mecanismo de la enfermedad podría basarse en una propensión a interacciones de baja afinidad por las altas concentraciones de las proteínas diana (Figura 3) (VAVOURI et al. 2009; CARDARELLI, MAXWELL & DAVIDSON, 2011). Lo interesante es que las personas que son normales fenotípicamente cargan tanto una delección, como una duplicación compensatoria de este gen. Este hecho soporta la teoría de los genes dosis sensibles, más que cualquier otra teoría que intente explicar la causa de esta enfermedad (RICE & MCLYSAGHT, 2017).

Así mismo, muchos morfogenos del desarrollo, sets de genes y complejos de proteínas tienen una estequiometría restringida en la cual cualquier perturbación en la dosis de los genes puede ser deletérea (RICE & MCLYSAGHT, 2017).

Los cromosomas sexuales XX y XY presentan una diferencia en la dosis de genes de 2:1 a favor de las hembras (MARSHALL GRAVES, 2015). El desbalance

en el cromosoma X, que posee una única copia en el sexo masculino y dos copias en el sexo femenino, implica que existan problemas a la hora del apareamiento de genes y durante la meiosis. Existe un mecanismo de doble regulación positiva del cromosoma X que funciona en hombres y en mujeres, el cual restablece el equilibrio entre el cromosoma X y los autosomas de los hombres (DENG et al., 2014). Ésta regulación positiva de X consiste en un aumento de los niveles de expresión de genes en el único cromosoma X activo con el efecto de equilibrar la expresión con los autosomas (que están presentes en dos copias).

Así mismo, otro mecanismo que compensa la pérdida de genes en el cromosoma Y es la inactivación del cromosoma X, proceso por el cual un cromosoma X se silencia epigenéticamente en las células somáticas de las mujeres. Dicha inactivación del cromosoma X es aleatoria, y consiste en la inhibición transcripcional, por medio de cambios moleculares como la metilación del ADN, así como por la unión con histonas especializadas y modificadas por la adición de varios grupos químicos (MOHANDAS, SPARKES & SHAPIRO, 1981; GRAVES & GARTLER, 1986; PETERSON & LANIEL, 2004).

Los cambios post-traduccionales en las histonas interfieren en la unión del ADN a otras proteínas. Así, se conforma un dominio de silenciamiento de la cromatina, en el cual el ADN metilado y las histonas modificadas inhiben la unión de la ARN polimerasa II a los promotores (FERRARI & ALEKSEYENKO, 2014). Se ha comprobado que los genes ligados al cromosoma X que tienen su par homólogo en el cromosoma Y escapan en mayor proporción a la inactivación en comparación con aquellos genes que carecen de homólogos en el cromosoma Y (BELLOTT et al., 2014; CORTEZ et al., 2014). Así, se evita un desbalance en la dosis en los pares de genes X-Y que preservan su función y su expresión génica.

Aquellos genes ancestrales del cromosoma Y que comparten funciones regulatorias con su cromosoma X homólogo, y por ende son muy sensibles a las mudanzas en los niveles de expresión, sobrevivieron preferencialmente en el cromosoma Y. Éstos pares de genes X-Y preservados cumplen funciones indispensables como lo son la regulación de la desmetilación de histona y de lisina;

así como la auto renovación de células madre, el splicing, y el inicio de la traducción y de la desubiquitinación (LAHN & PAGE, 1997; BELLOTT et al., 2014).

Cuando un par de genes X-Y pierde su copia Y debido a la descomposición, pasa por un período de transición durante el cual habrá un desequilibrio en la dosis de genes. Durante ese estado intermedio, la pareja tiene un gen Y no funcional y un gen X no compensado. Genes haploinsuficientes son aquellos que tienen una de sus copias inactiva o eliminada, y la copia funcional que queda del gen no es suficiente para producir la cantidad de producto génico necesaria para conservar el funcionamiento normal. La selección natural actúa en contra de los genes haploinsuficientes, condición que trae una desventaja; por tanto los genes sensibles a la dosis del cromosoma Y han estado bajo una fuerte presión de selección (SUBRINI & TURNER, 2021).

Por otro lado, los genes ligados al cromosoma Y que han sido preservados a lo largo de la evolución han demostrado una especialización en funciones relacionadas a la fertilidad masculina; como aquellos genes limitados exclusivamente a los testículos. Éstos genes específicos de los testículos han sido adquiridos a través de eventos de translocación invertida de los autosomas (BURGOYNE, 1998). Recientemente, se han documentado translocaciones invertidas de los autosomas en varios linajes de mamíferos (HUGHES et al., 2012; BELLOTT et al., 2014; CORTEZ et al., 2014).

Recientes estudios demostraron que genes con pares homólogos en los cromosomas X y Y han experimentado una masiva amplificación, formando tandems y repeticiones palindrómicas (ROZEN et al., 2003; SKALETSKY et al., 2003; SOH et al., 2014; TROMBETTA & CRUCIANI, 2017; HUGHES et al., 2020). Dichas amplificaciones han preservado genes específicos de los testículos, y han sido sucedidas por las repeticiones palindrómicas, que han sido mantenidas y homogeneizadas gracias a la recombinación intracromosómica (TROMBETTA & CRUCIANI, 2017). La variación de tamaños en las regiones pseudoautosómicas de distintos linajes de mamíferos comprueba que la degradación del cromosoma Y ha ocurrido de manera independiente en linajes diferentes (MARSHALL GRAVES, 2015; TROMBETTA & CRUCIANI, 2017).

La recombinación intracromosómica en Y remueve y fija mutaciones, y durante la historia evolutiva las mutaciones masculinas que representaron ventajas han sido seleccionadas (SUBRINI & TURNER, 2021). A diferencia de los cromosomas autosómicos de los mamíferos, los cuales albergan genes con funciones biológicas y patrones de expresión variables, los genes presentes en el cromosoma Y pueden ser clasificados en dos categorías: genes relacionados a los testículos y a la fertilidad; o genes ubicuos sensibles a la dosis (LAHN & PAGE, 1997; SUBRINI & TURNER, 2021).

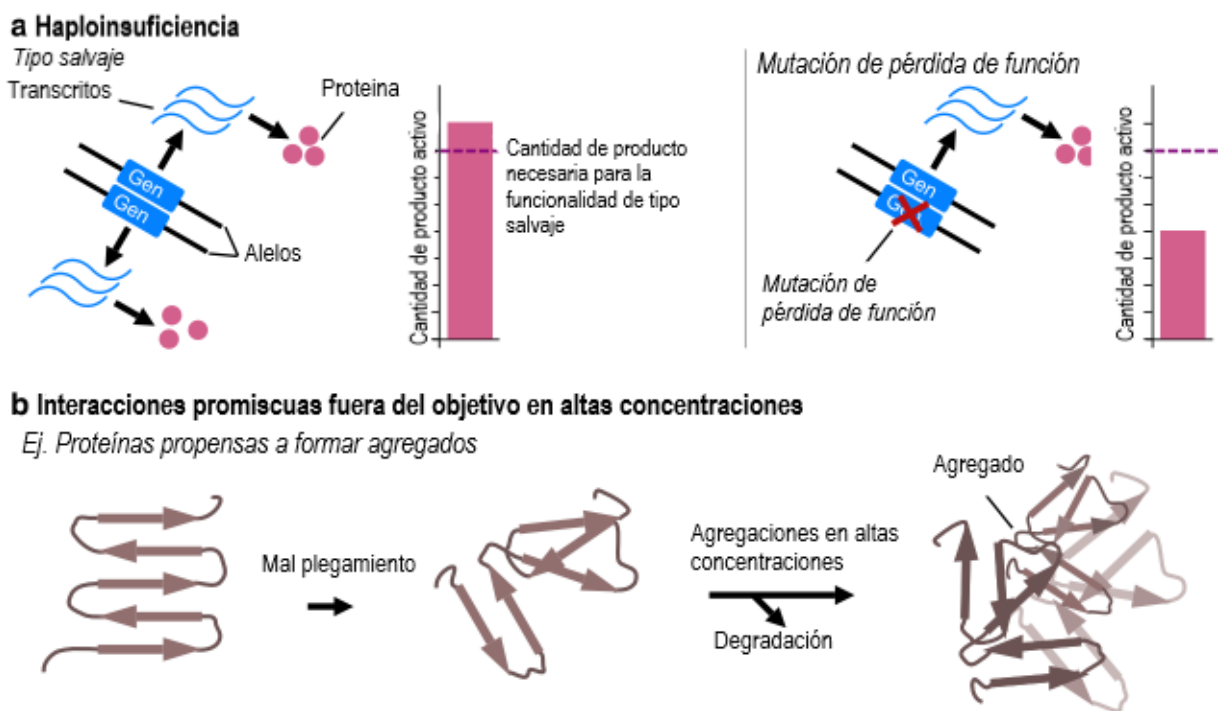


FIGURA 3: Tipos de sensibilidad a la dosis. a) Para algunas proteínas se requiere una cantidad mínima de producto activo para su funcionamiento normal (haploinsuficiencia). Una delección hemigota u otra pérdida de alelo funcional reducirá la cantidad de producto activo por debajo del umbral de funcionalidad. b) Algunas proteínas forman interacciones inapropiadas en altas concentraciones, como la agregación de proteínas. Estos agregados pueden ser tóxicos en sí mismos o pueden fenocopiar una eliminación al eliminar la disponibilidad de las proteínas. FUENTE: modificado de RICE & MCLYSAGHT (2017)

### 1.3 Espermatogénesis en mamíferos

La meiosis es una forma especializada de división celular que ocurre en los gametos y es esencial para completar la espermatogénesis. Durante la meiosis se forman cuatro gametos haploides de una única célula precursora diploide. En

general, los cromosomas pasan por una fase de replicación del ADN seguida de dos etapas de división celular (meiosis I y meiosis II); en tal división hay una reducción a la mitad del número de cromosomas para formar los gametos (HANN et al., 2011). Errores en la recombinación meiótica pueden generar gametos aneuploides, con cromosomas extras o faltantes; estos errores son la mayor causa de abortos espontáneos y discapacidades del desarrollo en humanos (HANN et al., 2011).

En seres humanos, un ciclo espermatogénico tiene una duración aproximada de 16 días, siendo necesarios aproximadamente 72 días para que las espermatogonias se diferencien en espermatozoides (MUCIACCIA et al., 2013). Durante la embriogénesis, las células germinativas primordiales, que tienen origen en la pared del saco vitelino, migran para las gónadas en desarrollo. La región *SRY* desencadena una señalización en cascada que tiene como efecto la diferenciación de células primordiales en células de Sertoli, las cuales tienen origen en el mesoderma intermediario (CAPEL, 2017; KURIMOTO & SAITOU, 2019). Además, ocurre una proliferación de células germinales que se detiene solamente al cabo de 20 semanas, cuando ocurre el bloqueo del desarrollo en los humanos (TAM & SNOW, 1981; KURIMOTO & SAITOU, 2019).

Las células de Sertoli son conductores indispensables de la espermatogénesis y juegan un papel central en la embriología de los testículos. Son responsables por la producción de hormona anti-mulleriana, la cual induce la regresión de los ductos mullerianos e impide el desarrollo de los genitales internos femeninos (INGRAHAM et al., 2000; NETO et al., 2016). Además, las células de Sertoli actúan como macrófagos, fagocitando células germinales degeneradas o cuerpos residuales de las espermatidas (NETO et al., 2016). También son las mayores mediadoras de la actividad androgénica durante la espermatogénesis, la cual es indispensable para una correcta progresión de la meiosis y maduración de las espermatidas; y por consiguiente para una espermatogénesis normal.

Después de los dos meses de nacimiento en humanos, las células germinales primordiales llevan a cabo divisiones mitóticas que dan lugar a células indiferenciadas conocidas como espermatogonias, las cuales se encuentran en el compartimento basal de los túbulos seminíferos. El proceso por el cual las células

madre espermatogoniales se diferencian y proliferan a partir de divisiones mitóticas marca el inicio de la espermatogénesis (SUBRINI & TURNER, 2021).

Las células espermatogoniales tipo B se someten al proceso de replicación de DNA meiótico y se diferencian en espermatocitos preleptotenos (DE ROOIJ, 2017; WU et al., 2009). Las espermatogonias permanecen inactivas hasta la pubertad, cuando comienzan a aumentar en número por medio de divisiones mitóticas. Algunas de esas espermatogonias detienen su división y se diferencian en espermatocitos primarios, los cuales sufren su primera división meiótica, que ocurre por medio de 2 rondas de división celular (MOORE et al., 2013). Durante la profase 1, los espermatocitos diploides primarios pasan por las fases de leptonema, cigonema, paquinema, y diplonema (HANN et al., 2011; BAUDAT et al., 2013).

Durante la fase de leptonema, son formadas roturas de doble cadena programadas de DNA meiótico. Durante el cigonema, hay búsquedas de homologías entre los cromosomas homólogos y éstos hacen sinapsis, formando bivalentes. Esto permite que haya un crossing over entre los homólogos, vía recombinación recíproca (HANN et al., 2011; SUBRINI & TURNER, 2021).

En la fase de paquinema, el emparejamiento de los cromosomas homólogos está finalizado, y es posible visualizar el par de cromosomas homólogos, que es denominado bivalente. Además, los cromosomas X y Y son silenciados transcripcionalmente por medio de un proceso de inactivación meiótica (TURNER, 2015); así como compartimentalizados en el cuerpo sexual (MCKEE & HANDEL, 1993). Este proceso de inactivación meiótica de los cromosomas sexuales es muy importante, y cualquier defecto en este proceso implicaría el bloqueo de la fase de paquinema y una consecuente apoptosis de las células germinales (SUBRINI & TURNER, 2021).

Durante la fase del diplonema, la inactivación meiótica de los cromosomas sexuales persiste (BURGOYNE et al., 2009), y hay un mayor grado de condensación de los cromosomas, por tanto las cromátidas hermanas están individualizadas y continúan adheridas por las cohesinas. Además, se desintegra el complejo sinaptonémico y se inicia una repulsión entre los cromosomas homólogos a partir de

los centrómeros, que permanecen asociados por los quiasmas. Después de la profase 1, sigue la metafase 1; en la cual los cromosomas homólogos se alinean en la placa metafásica, y comienzan a ser jalados para los polos, gracias a que los microtúbulos del huso comienzan a acortarse (DE ALMEIDA, VAINZOF & MARTINS; 2011).

Durante la anafase 1, los cromosomas homólogos de cada bivalente con sus dos cromátidas hermanas, son separados en polos opuestos de las células meióticas, y durante la telofase 1 estos cromosomas separados en grupos se descondensan, el huso se desintegra, las cariotecas se organizan y los nucleolos reaparecen. Durante la citocinesis, ocurre la primera división y formación de dos espermatocitos haploides secundarios. Durante la segunda división meiótica ocurre la separación de las cromátidas hermanas, además se da la formación de células cromátidas redondas, que forman cuatro espermátidas haploides y que posteriormente sufren un proceso de diferenciación post-meiótico denominado espermiogénesis (SUBRINI & TURNER, 2021).

Durante la espermiogénesis, el DNA de las cromátidas en diferenciación sufre una mayor compactación en el núcleo, debido a las protaminas, las cuales reemplazan a las histonas y permiten una condensación 20 veces mayor de la cromatina (BALHORN, 2007; VERZA & ESTEVEZ; 2011). La diferenciación morfológica de las espermátides da origen a los espermatozoides maduros, en los cuales el acrosoma comienza a formarse sobre la parte anterior del núcleo espermático y del flagelo, y la cola del espermatozoide se alarga en la parte posterior. Al final de este proceso post-meiótico, los espermatozoides son liberados en la luz de los túbulos seminíferos (VERZA & ESTEVEZ, 2011; SUBRINI & TURNER, 2021). Posteriormente los espermatozoides son impulsados al epidídimo, donde necesitan sufrir una maduración subsecuente, la cual tiene una duración aproximada de 10 a 14 días. Dicha maduración comienza con el proceso de activación del esperma, que consiste en adquirir la capacidad de mover el flagelo, y continua con en el proceso de capacitación del esperma, en el cual los esteroides de membrana sufren cambios con el fin de acoplar proteínas que actúan en diferentes vías de señalización (OLIVERA et al., 2006).



## 1.4 Ovogénesis en los mamíferos

Durante la embriogénesis, las células germinativas primordiales pluripotentes migran hacia la gónada primitiva y se diferencian en ovogonias (diploides), que se dividirán por medio de mitosis para formar nuevas ovogonias, en un período de extensa proliferación celular (PORRAS & MORENO, 2017). Este periodo proliferativo es limitado al periodo intrauterino; después todas las ovogonias detienen las divisiones mitóticas y entran en la profase meiótica.

Posteriormente, las ovogonias experimentan un crecimiento en su volumen, y se transforman en ovocito primario (todavía diploide). El aumento en el volumen del ovocito se debe al aumento en los constituyentes citoplasmáticos, y a la producción y reserva de vitelo, el cual funcionará como reserva nutritiva para el futuro gameto. Cuando se inicia la meiosis, una camada de células de la granulosa comienza a rodear a los ovocitos, formando los folículos primordiales (MOORE et al., 2013, PORRAS & MORENO, 2017).

Aquellos ovocitos que no son rodeados por células somáticas comienzan un proceso de apoptosis, lo que determina el conjunto de los folículos primordiales (SÁNCHEZ & SMITZ, 2012). Las células de la granulosa se convierten en células columnares y comienzan un proceso de división mitótica para formar un estrato granuloso de varias capas. Posteriormente los folículos primordiales se convierten en folículos primarios y después los ovocitos experimentan un crecimiento de hasta más de 20 micrones (PORRAS & MORENO, 2017).

Durante el tercer mes de gestación, las ovogonias y los ovocitos primarios pasan por las fases de leptoteno, zigoteno y paquiteno; y en el cuarto mes de gestación entran a la fase de diploteno. Durante el séptimo mes de gestación, las células foliculares circundantes producen un polipéptido que inhibe la meiosis en diploteno. Entonces, los ovocitos primarios entran en la fase de dictioteno, en la que pueden apreciarse los cromosomas distendidos. Los ovocitos primarios permanecen en la profase y la meiosis solamente será reanudada a partir de la pubertad (MOORE et al., 2013).

Durante la pubertad, en la foliculogénesis, el ovocito es estimulado por la hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculoestimulante (FSH), reanudando la meiosis y completando su maduración (PORRAS & MORENO, 2017). La reactivación de la meiosis y la entrada en la etapa de metafase I están determinadas por una cascada de señalización que depende en gran medida del factor de crecimiento epidérmico (EGF) (PARK et al., 2004). Así, el ovocito primario sufre la primera división meiótica, que da lugar al ovocito secundario y al primer corpúsculo polar. Ambas son células haploides y en el caso del corpúsculo polar, este recibe una cantidad de citoplasma significativamente menor en una división citoplasmática desigual (MOORE et al., 2013).

La maduración del ovocito es completada después de la detención en la metafase II, y la meiosis se completa solamente con la fertilización del ovocito y la extrusión del segundo corpúsculo polar (MOORE et al., 2013; PORRAS & MORENO, 2017). Cuando el ovocito secundario sufre la segunda división meiótica, se origina un óvulo y un segundo corpúsculo polar. El ovocito secundario liberado en la ovulación está envuelto por una cobertura de material amorfo, llamada zona pelúcida, y una capa de células foliculares llamada corona radiata (MOORE et al., 2013).

## **2. CAUSAS GENÉTICAS DE LA INFERTILIDAD HUMANA**

La infertilidad se define como la incapacidad de concebir después de al menos un año de relaciones sexuales regulares sin anticonceptivos (KURODA et al., 2020). La infertilidad masculina y femenina puede ser clasificada en infertilidad primaria y secundaria. La infertilidad primaria afecta la fisiología y la estructura de las células germinales, impidiendo su correcto desarrollo y provocando en última instancia la muerte celular.

Ejemplos de infertilidad primaria femenina son la insuficiencia ovárica prematura (IOP) y el síndrome de ovario poliquístico (SOP). La insuficiencia ovárica prematura es la pérdida de la función ovárica normal antes de los 40 años, es caracterizada por la disponibilidad deficiente de hormonas sexuales y una disminución de la reserva ovárica. Todo esto genera en las mujeres que padecen de

este síndrome, el establecimiento prematuro de la menopausia, además de infertilidad o subfertilidad (WESEVICH et al., 2020).

Entre las causas genéticas de la insuficiencia ovárica prematura están incluidas las anormalidades cromosómicas, los polimorfismos genéticos y las mutaciones de un solo gen (WESEVICH et al., 2020). Los defectos ligados al cromosoma X como las deleciones, duplicaciones y translocaciones, han demostrado ocasionar el desarrollo de la IOP; cómo por ejemplo en el síndrome de Turner o en la trisomía X.

El SOP por otro lado, es un trastorno multifactorial poligénico complejo altamente hereditario, que resulta de la interacción de factores ambientales y genéticos en locus relacionados con enzimas implicadas en la síntesis, secreción y acción de los andrógenos, el metabolismo de los carbohidratos, y mecanismos de inflamación sistémica; todo esto tiene como consecuencia un exceso de producción de andrógenos de origen ovárico y suprarrenal (AZZIZ R, 2018; ORTIZ-FLORES et al. 2018), que desencadena una disfunción ovulatoria.

Se han estudiado numerosos genes candidatos para explicar el SOP, a través de estudios de asociación de genoma completo, y dichos genes han mostrado estar relacionados con la acción de las gonadotropinas, el desarrollo del folículo ovárico, la acción de la insulina y el crecimiento de los órganos (MYKHALCHENKO et al., 2017). El SOP ha persistido por milenios y tiene una prevalencia similar en todo el mundo, probablemente su evolución ha sido impulsada por mecanismos evolutivos no adaptativos, incluida la deriva genética resultante de un efecto fundador en serie y un mecanismo de equilibrio de la población, resultante de selección sexual antagonica (FESSLER et al., 2016).

La infertilidad primaria masculina generalmente está asociada con defectos en la espermatogénesis, un conteo anormal de espermatozoides, así como anormalidades en la movilidad y la morfología del espermatozoide (ZORRILLA & YATSENKO, 2013). Por otro lado, la infertilidad secundaria masculina o femenina está definida como la incapacidad para concebir, habiendo ya tenido hijos previamente (ZEGERS-HOCHSCHILD et al., 2017). La infertilidad secundaria ocurre

frecuentemente debido al paso del tiempo, siendo sus principales causas una mala calidad del espermatozoides, una edad materna avanzada y una disminución de la reserva ovárica.

La fertilidad natural humana sigue una curva en U inversa durante los años de reproducción materna, y hay estudios que muestran que las anomalías cromosómicas embrionarias originadas de la meiosis durante la formación del ovocito son la mayor causa de la disminución de la fertilidad a los dos lados finales de la curva (GRUHN et al., 2019). Este fenómeno es exclusivo de los humanos, pues en los chimpancés, por ejemplo, la fertilidad se mantiene estable durante toda la vida reproductiva materna. Se presume que este fenómeno se debe a presiones selectivas que equilibran los riesgos y la aptitud evolutiva de la maternidad humana (GRUHN et al., 2019).

A pesar de los enormes esfuerzos, las causas genéticas de la infertilidad permanecen sin explicación para la gran mayoría de los pacientes con infertilidad masculina o femenina. Una dificultad particular es la enorme cantidad de genes candidatos a estudiar; hay más de 2300 genes expresados en los testículos, y cientos de esos genes influyen en la función reproductiva en humanos y podrían contribuir con la infertilidad masculina (ZORRILLA & YATSENKO, 2013).

## **2.1 Anormalidades estructurales cromosómicas**

Las anomalías cromosómicas afectan aproximadamente la mitad de todos los embriones humanos pre-implantados (FRANASIAK et al., 2014; TAYLOR et al., 2014; RUBIO et al., 2019), una cifra alta si se compara con animales como el ratón, el cual apenas presenta 1% de anomalías cromosómicas en sus embriones tempranos (BOND & CHANDLEY, 1983). Es por esto que se ha sugerido que la propensión a cierto grado de errores durante la segregación en la gametogénesis es beneficiosa para la especie humana (VIOTTI, 2020).

Las anomalías cromosómicas estructurales como las translocaciones (balanceadas y robertsonianas), deleciones e inversiones, son anomalías que alteran el orden natural de los segmentos cromosómicos, y ocurren en cerca del 5%

de los hombres infértiles y 0.5% de la población general (WALSH et al., 2009; O'FLYNN O'BRIEN et al., 2010; VIOTTI, 2020).

En los hombres infértiles, las anomalías estructurales cromosómicas no necesariamente están asociadas a síntomas o problemas específicos de salud, y pueden encontrarse en el cromosoma Y o en los cromosomas autosómicos (KRAUSZ & RIERA-ESCAMILLA, 2018; VIOTTI, 2020). Sin embargo, la fertilidad puede verse perjudicada por mecanismos como el bloqueo de la espermatogénesis y detención de la meiosis, debido a una sinapsis cromosómica anormal durante el crossing over (MARCHETTI & WYROBEK, 2005; MARTIN, 2008; HARTON & TEMPEST, 2012).

Otro mecanismo que puede explicar el efecto perjudicial en la fertilidad es el efecto de un gen dosis sensible, el cual al sufrir alteraciones en su dosis, ya sea por medio de duplicación o deleción, provoca efectos deletéreos; en este caso un bloqueo en la espermatogénesis y consecuente infertilidad (MARCHETTI & WYROBEK, 2005; MARTIN, 2008; HANN et al., 2011; HARTON & TEMPEST, 2012; RICE & MCLYSAGHT, 2017).

Los genes sensibles a la dosis están asociados típicamente con enfermedades neuropsiquiátricas, diabetes y cáncer. Esa sensibilidad a la dosis refleja la relación lineal que existe entre el número de copias de un gen y el producto final que son las proteínas. Se han reportado inclusive mecanismos de compensación en eucariotas para mitigar el desbalance causado por la alteración en la dosis de genes (RICE & MCLYSAGHT, 2017).

### ***Microdeleciones del cromosoma Y***

Tiepolo y Zufardi (1976) postularon la implicación funcional de la región específica masculina del cromosoma Y (MSY) con la infertilidad masculina, cuando observaron deleciones *de novo* terminales, microscópicamente visibles, en el brazo largo (q) del cromosoma Y, en hombres con azoospermia. Esto llevó a la proposición de la existencia de un *locus*, denominado factor de azoospermia (AZF) en Yq11 (KRAUSZ & RIERA-ESCAMILLA, 2018; COLACO & MODI, 2019). Se estima que el

*locus* AZF contiene alrededor de 244 genes, de los cuales 28 codifican proteínas, 28 son genes que se transcriben pero no se traducen (ARN no codificante) y 188 son pseudogenes (COLACO & MODI, 2019) (Figura 3).

Las deleciones en esta región influyen, en general, en 27 genes únicos o familias de genes, y están asociadas a la incapacidad de producir espermatozoides y consiguiente azoospermia (VOGT et al., 1996; KURODA-KAWAGUCHI et al., 2001; ZORRILLA & YATSENKO, 2013). Existen secuencias homólogas repetidas en el límite de las regiones AZF, las cuales están predispuestas a la recombinación homóloga no alélica (NAHR), el cual es un mecanismo que genera reordenamientos en el genoma, y que es capaz de producir deleciones, inversiones, translocaciones y duplicaciones (PARKS et al., 2015; KRAUSZ & RIERA-ESCAMILLA, 2018).

Existen cinco sitios frágiles en el brazo largo (q) del cromosoma Y, en los cuales este reordenamiento puede generar la eliminación reiterada de segmentos significativos de ADN, de 0.8 Mb a 7.7 Mb. Estas deleciones pueden ocurrir en los 3 dominios genéticos del factor azoospermia: AZFa (proximal), AZFb (intermedio), AZFc (distal) (KRAUSZ & RIERA-ESCAMILLA, 2018). Existen también deleciones que no son causadas por el mecanismo de recombinación homóloga no alélica, que pueden remover regiones parciales de AZFa o AZFb (Figura 3)(SKALETSKY et al., 2003; KRAUSZ et al., 2014).

La región AZFa se extiende alrededor de 1,1 Mb, codificando genes de copia única que tienen homólogos en el cromosoma X. Por lo regular, AZFa contiene quince genes, tres de ellos codifican proteínas (*DDX3Y*, *UTY* y *USP9Y*) y son expresados en casi todos los tejidos; uno de ellos es una unidad de transcripción específica del testículo (*TTY15*); y 11 son pseudogenes (ZORRILLA & YATSENKO, 2013; COLACO & MODI, 2019). Las deleciones de las regiones AZFa son poco frecuentes y han sido relacionadas con el síndrome de células de Sertoli, el cual se caracteriza por una pérdida completa de células germinales, degeneración de los túbulos seminíferos y es causada por la eliminación de dos genes: *USP9Y* y *DBY* (HARTON & TEMPEST, 2012; KAMINSKI et al., 2020).

La región AZFb está ubicada en la región central de Yq11, con una longitud de alrededor de 3,2 Mb y contiene un total de 132 genes; apenas 15 de ellos codifican proteínas; 17 de ellos son ARN no codificantes y 100 son pseudogenes (COLACO & MODI, 2019). AZFb contiene tres regiones de copia única, así como una matriz de repetición de 19 ADN satelitales (DYZ) específicos del cromosoma Y, los cuales son secuencias de ADN repetidas en tándem con un alto número de copias, y que generalmente pertenecen a la heterocromatina (VOGT, 1996; NAVARRO-COSTA et al., 2010; COLACO & MODI, 2019).

La región AZFb tiene una estructura genómica compleja y repeticiones de alta identidad conocidas como amplicones palindrómicos, los cuales constan de 14 unidades segmentarias que contienen un 99% de similitud, y que forman un bucle de horquilla (VOGT, 1996; KURODA-KAWAGUCHI et al. 2001; NAVARRO-COSTA et al., 2010; COLACO & MODI, 2018; KURODA et al., 2020). Este bucle de horquilla tiene una función importante en el mantenimiento de la función y la diversidad en la región específica masculina en el cromosoma Y (MSY), pues permite que el cromosoma Y realice la recombinación homóloga, inclusive en ausencia del cromosoma homólogo correspondiente, permitiendo la reparación del ADN (SKALETSKY et al., 2003).

Sin embargo, los amplicones palindrómicos son propensos a recombinaciones homólogas no alélicas entre AZFb y AZFc, y se han documentado dos deleciones frecuentes en esta región: 1) una deleción de 6.2 Mb, la cual elimina múltiples copias de genes específicos de los testículos (*CDY*, *HSFY*, *RBMY* y *PRY*) y 2) una deleción de 7,7 Mb, la cual se extiende 1,5 Mb mas allá de la región AZFc (VOGT et al. 1996; KURODA-KAWAGUCHI et al. 2001; ZORRILLA & YATSENKO, 2013). Estas deleciones de la región AZFb tienen como consecuencia la detención de la espermatogénesis en la etapa de espermatozoides maduros (VOGT et al. 1996; HARTON & TEMPEST, 2012).

La región AZFc es la que sufre deleciones con más frecuencia en hombres infértiles, representando un 69% de todas las microdeleciones de la región AZF. Este locus tiene una longitud de 4,5 Mb y contiene 97 genes; 11 codifican proteínas, 10 son ARN no codificantes y 76 son pseudogenes (COLACO & MODI, 2019;

KAMINSKI et al., 2020). La región AZFc contiene múltiples copias de cinco repeticiones grandes (b1, b2, b3, b4 y gr) que están predispuestas a varias deleciones parciales (KURODA-KAWAGUCHI et al., 2001). La recombinación homóloga entre los amplicones b2 y b4 ocasiona la deleción completa de la región AZF y está asociada a un grado variable de deficiencia espermatogénica (LUETJENS et al., 2002; OATES et al., 2002).

La deleción completa de la región AZFc también está asociada a la pérdida de cuatro familias de genes sensibles a la dosis (*BPY2*, *PRY2*, *DAZ* y *CDY1*) específicas de células germinales (REIJO et al., 1995; KURODA-KAWAGUCHI et al., 2001). Dentro de la variedad de genes presentes en el locus AZF, la mayor frecuencia de deleción en los hombres infértiles es reportada para la familia de genes *DAZ*. Esta familia de genes ha reportado ser esencial para el proceso espermatogénico (BALKAN et al., 2008).

Los genes *DAZ* codifican proteínas de unión a ARN propias de células germinales, y su pérdida afecta la traducción en las células germinales y conlleva al bloqueo de la meiosis (KURODA-KAWAGUCHI et al., 2001). Por otra parte, la deleción más común dentro del locus AZFc es la deleción gr/gr, la cual involucra la remoción de un segmento de casi la mitad de la longitud de AZFc (1.6 Mb), incluyendo genes como *DAZ*, *CDY1* y *BPY2*, y es ocasionada por la recombinación entre los amplicones g1/g2, r1/r3, y r2r4 (REPPING et al. 2003; KURODA et al., 2020).

La mayoría de las deleciones de la región AZF son *de novo* y probablemente surgen durante la meiosis del padre del hombre afectado; todas estas regiones contienen genes con una expresión alta/exclusiva de los testículos, los cuales tienen un gran papel en la espermatogénesis (KRAUSZ & CASAMONTI, 2017; KRAUSZ & RIERA-ESCAMILLA, 2018). Este tipo de deleciones va a ser transmitida de manera obligatoria a la descendencia masculina, que presentará la falla en la espermatogénesis en la edad adulta (KRAUSZ & RIERA-ESCAMILLA, 2018).



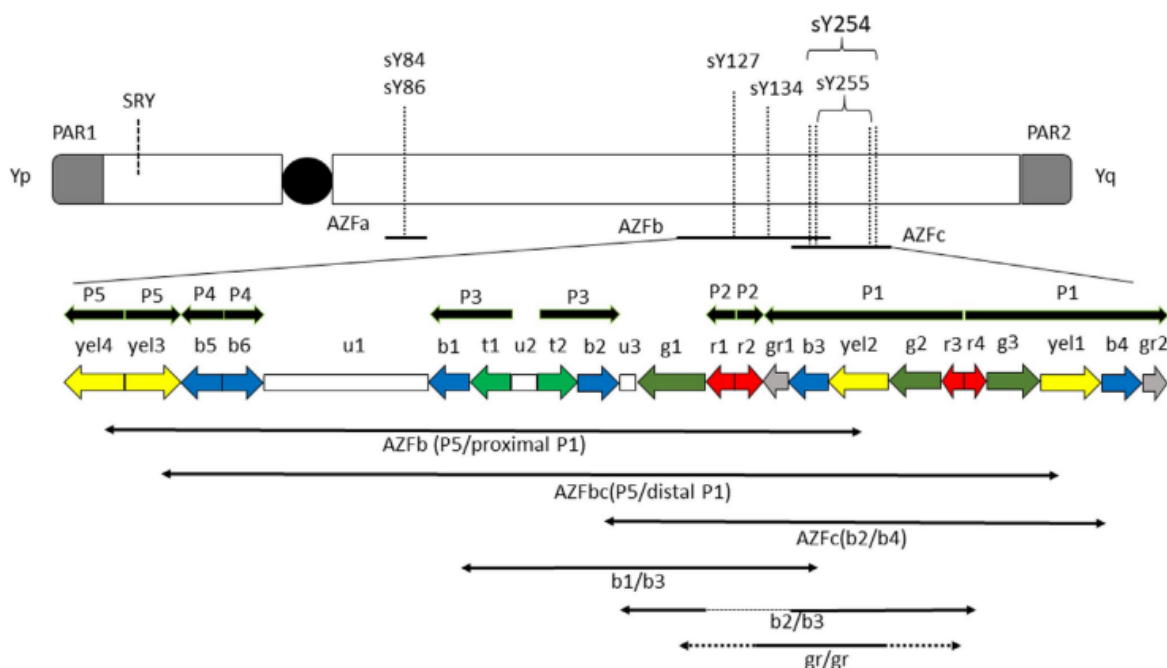


Figura 4 - Esquema de los patrones de deleción de la región AZF basado en los palíndromos del brazo largo del cromosoma Y. En ésta figura se muestran las deleciones de AZF (AZFa, AZFb, AZFb+c, AZFc) y las deleciones parciales (b1/b3, b2/b3, gr/gr), las cuales están indicadas con flechas. Además están indicados los primers STS con los nombres sY85, sY86, sY127, sY134, sY254, sY255. FUENTE: KURODA et al., 2020.

### **Translocaciones e inversiones cromosómicas**

Existen dos tipos de translocaciones cromosómicas: Robertsonianas y balanceadas. Las translocaciones Robertsonianas son las anomalías estructurales cromosómicas más comunes y resultan de la fusión de los dos brazos largos (q) de un par de cromosomas acrocéntricos (cromosoma 13, 14, 15, 21 o 22) (POOT & HOCHSTENBACHB, 2021). El cromosoma único resultante de esta fusión generalmente es dicéntrico y contiene mayoritariamente los brazos largos de los dos cromosomas originales. Los brazos cortos resultantes son acéntricos y por tanto son desechados durante las divisiones celulares subsecuentes (Figura 4) (FERLIN, ARREDI & FORESTA, 2006; POOT & HOCHSTENBACHB, 2021).

Las translocaciones Robertsonianas surgen predominantemente durante la meiosis femenina (POOT & HOCHSTENBACHB, 2021). Los portadores de este tipo de reestructuraciones usualmente son fenotípicamente normales, pero tienen mayor probabilidad de sufrir abortos espontáneos, infertilidad, disomía uniparental, y

descendencia aneuploide, debido a una producción de gametos desbalanceada (FERLIN, ARREDI & FORESTA; 2006; POOT & HOCHSTENBACHB, 2021). Además, los brazos cortos de los cromosomas acrocéntricos cargan las regiones organizadoras nucleolares (NORs), que además de tener una función en la síntesis de ARNr, son necesarios para su asociación con la vesícula sexual. Por ésto, los portadores de cromosomas con translocaciones Robertsonianas que han perdido su NOR tienen una probabilidad mayor de lisis celular y muerte de células germinales, con consecuente infertilidad (ROBEZ, 1986).

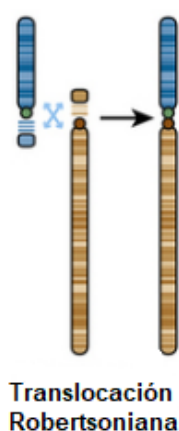


Figura 5: Translocación Robertsoniana entre dos cromosomas acéntricos. El cromosoma único resultante de esta fusión contiene mayoritariamente los brazos largos de los dos cromosomas originales. Los brazos cortos resultantes son desechados durante las divisiones celulares subsiguientes. Fuente: NUSSBAUM, MCINNES & WILLARD (2016)

Las translocaciones recíprocas resultan de la recombinación entre cromosomas no homólogos, con intercambio recíproco de los segmentos quebrados o recombinados. Normalmente, solamente dos cromosomas están involucrados, y como el intercambio es recíproco, el número total de cromosomas no es alterado. Las personas que presentan este tipo de translocaciones generalmente no presentan un efecto fenotípico, sin embargo tienen un mayor riesgo de producir gametos desbalanceados y de tener una progenie anormal. Cuando estos cromosomas se aparean en la meiosis, forman una estructura cuadrivalente para asegurar el alineamiento apropiado de las secuencias homólogas, en vez de las formaciones bivalentes típicas vistas en los cromosomas normales (Figura 5) (NUSSBAUM, MCINNES & WILLARD, 2016).

Durante la segregación, dos de los cuatro cromosomas en la formación cuadrivalente migran para cada polo de la anafase, y pueden segregarse de diferentes maneras, dependiendo de cuál de los cromosomas va para cada polo. La segregación alternada es el tipo usual de segregación meiótica, que produce gametos balanceados que tienen tanto el complemento cromosómico normal como dos cromosomas recíprocos. Los otros patrones de segregación siempre producen gametos desbalanceados (Figura 5) (NUSSBAUM, MCINNES & WILLARD, 2016).

Las translocaciones recíprocas pueden darse entre dos cromosomas autosómicos, o entre un cromosoma autosómico y un cromosoma sexual. Las translocaciones entre un cromosoma autosómico y un cromosoma sexual son muy poco comunes, y tienen un impacto muy negativo en la fertilidad humana (ALHARBI et al., 2022). Cuando hay una translocación recíproca entre dos cromosomas autosómicos, la fertilidad puede verse afectada porque existe una propensión a producir gametos genéticamente desbalanceados durante la disyunción; además, es común encontrar regiones asinapticas en el par de cromosomas que va a parearse, lo que puede conllevar a un fallo en la meiosis y una subsecuente lisis de células germinales (MIKLOS, 1974).

Además de esto, durante este tipo de translocaciones se ha documentado que los segmentos translocados de los cromosomas intentan parearse con los cromosomas no homólogos X y Y durante la meiosis, lo que interfiere con la inactivación del cromosoma X y puede resultar en un efecto de dosis letal en las células germinales (LYON, 1966; FOREJT, 1982).

Las translocaciones recíprocas entre un cromosoma Y y uno autosómico están asociadas con azoospermia en un 80% de los casos (ALHARBI et al., 2022). Por otra parte, las translocaciones recíprocas entre un cromosoma X y un autosómico están asociadas a un bloqueo en la espermatogénesis en hombres y consecuente azoospermia. En mujeres, las translocaciones X/autosomas están asociadas a bloqueos en la meiosis debido a una pérdida de los elementos de inactivación del cromosoma X durante la translocación, que hace que el cromosoma X permanezca transcripcionalmente activo y haya un fallo en el control genético de la progresión de las células germinales (LIFSCHYTZ & LINDSLEY, 1972).

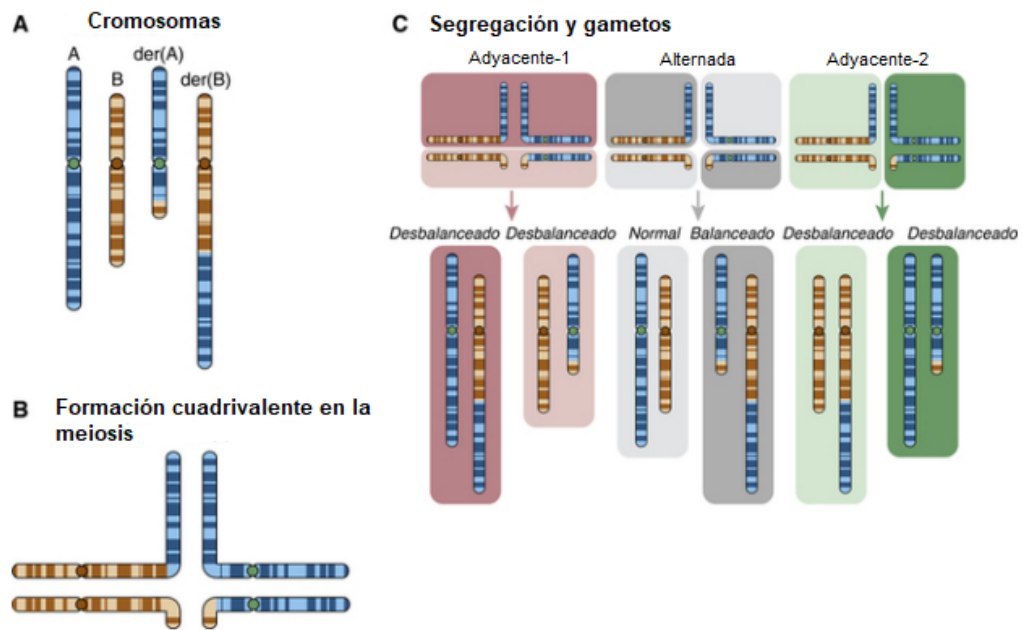


Figura 6: A) Translocación balanceada entre los cromosomas A y B, que involucra una troca recíproca entre la parte distal de los brazos largos de los dos cromosomas. B) La formación cuadrivalente en la meiosis es necesaria para que haya un alineamiento de los segmentos homólogos de los dos cromosomas derivados y de sus de sus homólogos normales. C) Patrones de segregación en un portador de translocación. La segregación adyacente 1 y 2 lleva apenas a gametos desbalanceados. Solamente la segregación alternada puede llevar a gametos balanceados. FUENTE: (NUSSBAUM, MCINNES & WILLARD, 2016)

Una inversión cromosómica es un reordenamiento estructural intracromosómico, en el cual un segmento de ADN sufre dos roturas, gira 180 grados y se reinserta de manera que las roturas se unen nuevamente (YOUNG et al., 2018). Las inversiones pueden ser de dos tipos: paracéntricas y pericéntricas. En una inversión paracéntrica, ambas roturas ocurren en el mismo brazo. En la inversión pericéntrica, ocurre una quiebra en cada uno de los brazos (Figura 6) (NUSSBAUM, MCINNES & WILLARD, 2016).

Aunque los portadores de inversiones cromosómicas son fenotípicamente normales, tienen un mayor riesgo de producir gametos anormales, que pueden dar lugar a una prole desbalanceada, ésto debido a que cuando una inversión está presente, es necesaria la formación de un alza para permitir el alineamiento y el pareamiento de los segmentos homólogos de los cromosomas normales invertidos en la meiosis I (Figura 6) (NUSSBAUM, MCINNES & WILLARD, 2016). Así, los portadores de inversiones cromosómicas reportan mayores tasas de abortos

espontáneos, fertilidad reducida, y descendencia con anomalías cromosómicas (HARTON & TEMPEST, 2012; YOUNG et al., 2018).

La frecuencia relativa de gametos balanceados o desbalanceados depende del tamaño de la región involucrada y de la posibilidad de que se presenten eventos de recombinación en los segmentos invertidos (HARTON & TEMPEST, 2012). Cuando las inversiones son cortas, pueden permanecer sin parearse, maximizando la sinapsis en el resto de la estructura bivalente. Cuando las regiones invertidas son largas, forman un bucle de horquilla (Figura 6), maximizando la homología de los nucleótidos, de manera que el segmento invertido se gire y se doble, y todas las regiones homólogas queden alineadas (YOUNG et al., 2018).

Cuando ocurre una recombinación dentro del segmento invertido, pueden darse gametos con cromátidas recombinantes desbalanceadas, así como pueden ocurrir deleciones o duplicaciones, que posteriormente ocasionan una interrupción en la formación de la estructura bivalente y del quiasma, desencadenando una falla en la recombinación y un bloqueo de la meiosis (ANTON et al., 2005; JOYCE & MCKIM, 2010). Por esto, la fertilidad en los portadores de inversiones cromosómicas se ve comprometida.

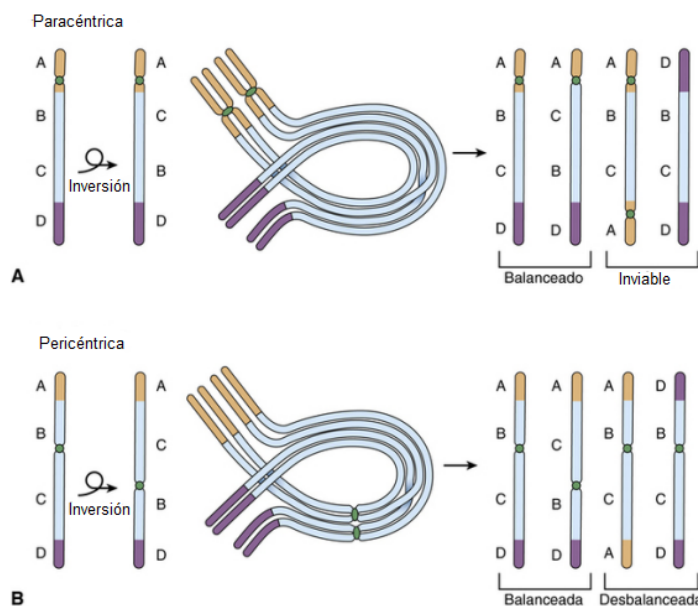


Figura 7: Crossing over con alzas de inversión formadas en la meiosis I en portadores de un cromosoma con el segmento B-C invertido. A) Inversión paracéntrica. Los gametos formados después de la segunda meiosis generalmente contienen tanto una copia normal (A-B-C-D) como una

copia balanceada (A-C-B-D) del cromosoma, porque los productos acéntricos y dicéntricos del Crossing over son inviables. B) Inversión pericéntrica. Los gametos formados después de la segunda meiosis pueden ser balanceados (normales invertidos) o desbalanceados. Los gametos desbalanceados contienen una copia del cromosoma con una duplicación o con ausencia del material que flanquea el segmento invertido (A-B-C-A) o (D-B-C-D). FUENTE: NUSSBAUM, MCINNES & WILLARD (2016)

## **2.2 Trastornos cromosómicos: aneuploidía constitucional**

### ***Síndrome de Klinefelter (47 XXY)***

El síndrome de Klinefelter es la anormalidad cromosómica más común en los hombres, acometiendo uno de cada 650 nacimientos del sexo masculino, siendo detectada en 3-4% de los hombres infértiles (KANAKIS & NIESCHLAG, 2017). Esta condición se caracteriza por la presencia de un cromosoma X adicional (Figura 7), producto de una no disyunción cromosómica por una falla de los cromosomas X homólogos para separarse en la anafase. Ésta no disyunción cromosómica puede tener lugar tanto en la meiosis I como en la meiosis II de la ovogénesis materna, o durante la meiosis I de la espermatogénesis paterna (KANAKIS & NIESCHLAG, 2017). No se han demostrado diferencias significativas en cuanto a la probabilidad de que el cromosoma X adicional sea de origen paterno o materno (JACOBS et al., 1988; THOMAS & HASSOLD, 2003).

El cariotipo 47, XXY acomete del 85 - 90% de los afectados con el síndrome (Figura 7), sin embargo el ~10% restante presentan varios grados de mosaicismo (47, XXY o 46, XY) que han sido reportados (KANAKIS & NIESCHLAG, 2017; GRAVHOLT et al., 2018). Las aneuploidías del cromosoma X de grado superior (polisomías 48, XXXY o 48, XXYY) tienen una aparición mucho más rara y están asociadas a anomalías más graves (KANAKIS & NIESCHLAG, 2017); sin embargo, según GRAVHOLT et al. (2018), no deben ser considerados dentro del diagnóstico del síndrome de Klinefelter.

Algunos estudios han sugerido que el incremento de algunos genes dosis sensibles que son traducidos a proteínas, presentes en el cromosoma X, podrían explicar las comorbilidades presentes en los hombres con el síndrome de Klinefelter

(BELLING et al., 2017). Esta serie de comorbilidades incluyen, además de la infertilidad, un perfil metabólico deteriorado; una tendencia a la trombosis, susceptibilidad a tipos específicos de neoplasias; así como una susceptibilidad a enfermedades autoinmunes, osteoporosis, y déficit de atención y del procesamiento verbal (KANAKIS & NIESCHLAG, 2017).

Se ha relacionado el gen *SHOX* presente en los cromosomas sexuales X y Y, con el fenotipo presente en los hombres con el síndrome de Klinefelter. Los genes dosis sensible presentes en los cromosomas sexuales también podrían estar relacionados con el fenotipo presente en los hombres con el síndrome de Klinefelter, debido a que teóricamente son expresados 3 veces (BELLOT et al., 2014; GRAVHOLT et al., 2018). También se ha relacionado el fenotipo presente en los hombres con este síndrome con una expresión diferente de genes autosómicos (BELLING et al., 2017).

Se ha reportado una hipermetilación global en el genoma de los hombres con síndrome de Klinefelter; hay evidencia de que estos cambios pueden estar mediados por el cromosoma X supernumerario (GRAVHOLT et al., 2018). Sin embargo, aún no se pueden explicar las diferencias en los fenotipos variados presentes en este síndrome. Por otro lado, la descendencia de los hombres con síndrome de Klinefelter reporta una mayor tasa de aneuploidías cromosómicas y de cromosomas sexuales, aunque el semen de los pacientes con el síndrome de Klinefelter usualmente tiene un genoma haploide 23 X o 23 Y normal (HENNEBICQ et al., 2001).

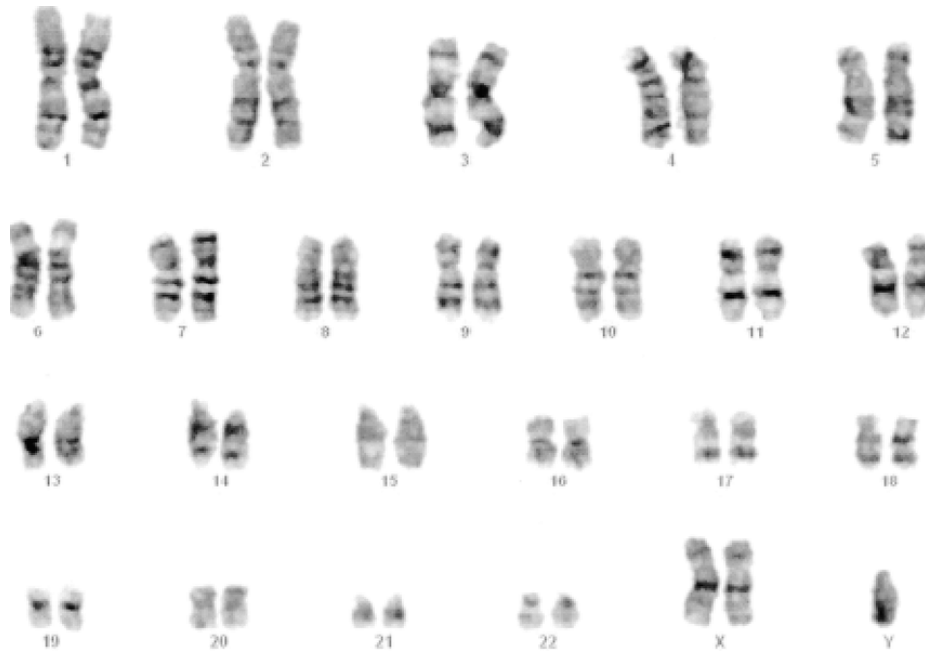


Figura 8: Cariotipo de un hombre portador del síndrome de Klinefelter. Observe que existen 2 cromosomas X y un cromosoma Y, en lugar de un solo cromosoma X y un cromosoma Y. Fuente: NAGVENKAR et al. (2005)

### **Varones XYY**

Este síndrome ocurre en uno de cada 1000 hombres, pero es más común en los hombres infértiles. Se caracteriza por una copia extra del cromosoma Y, el cual es el resultado de la no disyunción paterna en la meiosis II (84%) o el error mitótico pos-zigótico (16%) (MORETTI et al., 2007; EL-DAHTORY & ESHEIKHA, 2009; KIM et al., 2013; ROBINSON & JACOBS, 1999). El error mitótico pos-zigótico produce el cariotipo mosaico (46, XY; 47, XYY) (ROBINSON & JACOBS, 1999).

Generalmente el síndrome de 47, XYY no es una anomalía hereditaria, si no que ocurre como un error aleatorio en la segregación cromosómica durante la espermatogénesis, y resulta en la producción de semen con una copia extra en el cromosoma Y (PARNAZ et al., 2017).

La mayoría de los hombres con cariotipo 47, XYY son fértiles, tienen una espermatogénesis normal y producen hijos cromosómicamente normales (BROWN, 1968); sin embargo se han detectado diferentes grados de deficiencia espermatogénica (SKAKKEBAEK & HELLER, 1973; GRIFFIN & FINCH, 2005;



ABDEL-RAZIC et al., 2012). Además de esto, en comparación con el síndrome de Klinefelter, en el síndrome 47, XYY se han observado mayores índices de anomalías del neurodesarrollo, dificultades en la socialización y en el lenguaje (SKUSE et al., 2018). El fenotipo de los hombres 47, XYY puede ser atribuible a un exceso de dosis de genes homólogos expresados en los cromosomas X y Y, en la región PAR, como consecuencia de la copia adicional del cromosoma Y (RAPOLD, 1993).

Aunque la mayoría de los hombres con cariotipo XYY son fértiles y tienen una espermatogénesis normal, un porcentaje de ellos ha demostrado tener un emparejamiento meiótico anormal, lo que implica el bloqueo de la meiosis, con eventual apoptosis de los espermatozoides y posterior oligozoospermia e infertilidad (MARTIN, 2008; HARTON & TEMPEST, 2012).

En algunas ocasiones el cromosoma Y adicional puede perderse antes de la meiosis, preservando la fertilidad en los hombres 47, XYY; esto explica por qué la mayoría de los espermatozoides producidos por estos hombres tienen un cariotipo normal (RIVES et al., 2005; MORETTI et al., 2007; EL- DAHTORY & ELSHEIKHA, 2009; KIM et al., 2013). De hecho, no hay evidencias que sugieren un mayor riesgo de aneuploidías en la descendencia de los hombres 47, XYY (FERLIN et al., 2006). La variación en el estado de fertilidad de los hombres 47, XYY puede deberse a diferencias en el momento en el cual las células pierden espontáneamente el cromosoma Y adicional y forman clones de células normales que pueden descolonizar los testículos (FAED et al., 1976; ABDEL-RAZIC et al., 2012 ).

### ***Síndrome de Turner (45, X0)***

El síndrome de Turner (ST) es causado por una delección parcial o completa del segundo cromosoma sexual; las mujeres con el síndrome de Turner tienen 45 cromosomas, en lugar de los 46 cromosomas habituales (JACOBS et al., 1997; ALVAREZ-NAVA & LANES, 2018). El ST es una de las anormalidades cromosómicas más frecuentes en mujeres, ocurriendo en uno de cada 2500 nacimientos femeninos (BOUET et al., 2016). El fenotipo se caracteriza por una baja estatura, disgenesia gonadal, malformaciones óseas, y desórdenes metabólicos, los cuales disminuyen la

expectativa de vida de las mujeres con ST (Figura 8) (ALVAREZ-NAVA & LANES, 2018).

En la mayoría de los casos, el cromosoma perdido es de origen paterno, siendo el único cromosoma X normal de origen materno en más del 80% de los casos (HALL et al., 2006). La pérdida del cromosoma X en el ovocito es consecuencia de la no disyunción cromosómica en la meiosis (ZORILLA & YATSENKO, 2013); sin embargo los mecanismos por los cuales el síndrome de Turner afecta el desarrollo aún no están completamente elucidados (ALVAREZ-NAVA & LANES, 2018).

La teoría del gen dosis sensible supone que la delección de numerosos genes presentes en el cromosoma X puede afectar varios tejidos, órganos y sistemas durante el desarrollo embrionario, el periodo de crecimiento y la vida adulta. La ausencia o el número reducido de genes sensibles a la dosis localizados en el brazo corto del cromosoma X podrían ser la causa del síndrome de Turner (ALVAREZ-NAVA & LANES, 2018). A esto se le conoce como haploinsuficiencia de genes; normalmente estos genes se expresan en ambos cromosomas X en las mujeres y los genes ubicados en las regiones PARs (PAR1 y PAR2) tienen una homología completa con las regiones equivalentes en el cromosoma Y (SKUSE et al., 2018).

También hay muchos genes que se encuentran fuera de los PAR que escapan a la inactivación del X (CARREL & WILLARD, 2005), de los cuales son necesarias ambas copias para un desarrollo femenino normal (BERLETCH et al., 2011). La inactivación de genes haploinsuficientes es un mecanismo evolutivo de animales con determinación del sexo heterogamético (DE CLARE et al., 2011). Los genes inactivados en el cromosoma X contribuyen al desarrollo y al mantenimiento de los tejidos ováricos, y por esta razón las funciones reproductivas se ven afectadas en las mujeres con TS (SKUSE et al., 1997). Sin embargo, se ha reportado una menor gravedad de la enfermedad en las hembras mosaicas (BOUET et al., 2016).



FIGURA 9: Fenotipo asociado al síndrome de Turner. Se pueden apreciar los pliegues epicánticos, hipertelorismo, pecho en forma de escudo con pezones muy espaciados y mal desarrollo de las mamas (disgenesia gonadal). También se observan malformaciones óseas y membranas del cuello severas, así como pliegues anormales de la mano izquierda. FUENTE: (ABDALLA & NABIL, 2012)

### ***Síndrome del hombre 46, XX***

También conocido como el síndrome de la Chapelle, el síndrome del hombre 46, XX tiene una prevalencia de uno en cada 20000 nacimientos masculinos (KRAUSZ & RIERA-ESCAMILLA, 2018; DE FALCO et al., 2019). El fenotipo de los hombres afectados se caracteriza por una baja estatura, alta incidencia de testículos mal descendidos, hipogonadismo, genitales externos ambiguos, ginecomastia, e infertilidad debido a la azoospermia (ZENTENO-RUIZ et al., 2001; KRAUSZ & RIERA-ESCAMILLA, 2018). Este síndrome se caracteriza por la presencia del gen SRY (región determinante del sexo Y), el cual está presente en aproximadamente 90% de los casos (DE FALCO et al., 2019).

El gen SRY está localizado debajo de la región pseudoautosómica (PAR) del brazo corto del cromosoma Y, y codifica el factor determinante de los testículos (TDF) que es crucial para la diferenciación de la gónada embrionaria en testículos (SINCLAIR et al., 1990; KRAUSZ & RIERA-ESCAMILLA, 2018). Se ha reportado que la mayoría de los casos de los hombres 46, XX se dan por causa de una

translocación del gen SRY en el cromosoma X, la cual ocurre durante la meiosis, en las regiones donde los dos cromosomas sexuales son recombinados (regiones PAR) (KRAUSZ & RIERA-ESCAMILLA, 2018; TERRIBILE et al., 2019).

En un 10% de casos de hombres 46, XX, no hay una translocación de la región PAR, y se cree que la causa podría ser la activación de genes descendentes abajo del gen SRY, los cuales están involucrados en la cascada de determinación testicular. Los casos SRY negativos usualmente presentan un grado variable de genitales externos ambiguos (KRAUSZ & RIERA-ESCAMILLA, 2018; DE FALCO et al., 2019).

### **Síndrome 47, XXX**

La trisomía X es la aneuploidía de los cromosomas sexuales femeninos más común y se caracteriza por la presencia de un cromosoma X supernumerario, lo que da lugar al cariotipo 47, XXX (JACOBS et al., 1959; TARTAGLIA et al., 2010). Ésta aneuploidía cromosómica ocurre aproximadamente en uno de cada 1000 nacimientos femeninos (JACOBS, 1979; RATCLIFFE, 1994). El fenotipo de las mujeres afectadas se caracteriza por una estatura alta, pliegues epicánticos, clinodactilia, constipación e hipotonía en la infancia (TARTAGLIA et al., 2010). De manera similar a otras aneuploidías, se ha reportado una asociación entre una avanzada edad materna y el riesgo de la trisomía X (BARR et al., 1969; GARDNER, 2004).

El cromosoma X extra es el resultado de la no disyunción materna durante la meiosis I; y en el 20% de los casos, dicho evento de no disyunción ocurre después de la concepción, lo cual se conoce como una no disyunción post cigótica (BARR et al., 1969; HALL et al., 2006; TARTAGLIA et al., 2010). Según MacDonald et al. (1994), la mayor parte de las veces, la trisomía X es producto de un error de origen materno, y tan solo un 10% de los errores proviene de origen paterno. Los errores son más comunes en la meiosis maternal I que en la meiosis maternal II. La trisomía X puede también estar asociada al mosaicismo, que puede ocurrir en un número grande de combinaciones, e incluso en combinaciones con el síndrome de Turner

(por ejemplo, 45X, 47XXX, o 45X/46XX/47XXX) (NIELSEN, 1990; TARTAGLIA et al., 2010).

En la trisomía X, dos de los 3 cromosomas X son inactivados, y los genes de las regiones pseudoautosómicas (PARs) escapan a la inactivación y permanecen genéticamente activos, y también lo hacen un promedio del 5-10% de los genes ubicados por fuera de estas regiones. Esto podría explicar las variadas características fenotípicas presentes en las mujeres afectadas por este síndrome (RAPPOLD, 1993).

Aunque las mujeres 47, XXX son fértiles (VILLANUEVA & REBAR, 1983), se han reportado una serie de trastornos hormonales y anomalías genitourinarias relacionados a la fertilidad (GOSWAMI et al., 2003; OTTER et al., 2010). Algunos estudios indican una baja concentración de la hormona antimülleriana en mujeres con la trisomía X (DAVIS et al., 2021). Ésta baja concentración de la hormona antimülleriana es un biomarcador de la disminución de la reserva ovárica y puede explicar el riesgo mayor de insuficiencia ovárica prematura y consecuente infertilidad en las mujeres con la trisomía X (GOSWAMI et al., 2003; OTTER et al., 2010; DAVIS et al., 2021).

### 3. CONCLUSIÓN

Las causas genéticas de la infertilidad son complejas y dependen de diferentes factores. Las causas de la infertilidad para más de un 20% de las parejas que intentan concebir son de origen desconocido, y el origen genético de la infertilidad permanece sin explicación para la mayoría de los hombres y mujeres infértiles. El diagnóstico genético de la infertilidad es actualmente un gran desafío, debido a la gran cantidad de genes a ser estudiados, pues solamente en los testículos son expresados más de 2300 genes, y muchos de estos genes están relacionados con la función reproductiva en humanos. Por ésto, actualmente es necesario realizar un gran esfuerzo para llevar a cabo un buen diagnóstico de los casos de infertilidad. Las aneuploidías y las anomalías estructurales cromosómicas son una causa importante de la infertilidad humana de origen genético, por que afectan la fertilidad por distintos mecanismos, debido a una sinapsis cromosómica anormal durante el crossing over. Además, genes sensibles a la dosis que se encuentren duplicados por la existencia de un cromosoma supernumerario también pueden tener efectos deletéreos sobre la fertilidad. Por esto es importante realizar el examen del cariotipo a pacientes que sufren de infertilidad. Por otra parte, el avance de las técnicas de diagnóstico genético, secuenciamiento del ADN y el uso de modelos transgénicos pueden ayudar mucho a realizar diagnósticos más precisos de infertilidad, y eventualmente utilizar técnicas de reproducción asistida que ayuden a las parejas que están intentando concebir.

#### 4. REFERENCIAS

ABDALLA E. & NABIL K. Axenfeld-Rieger Spectrum in a Patient with 45,X Turner Syndrome. *Ophthalmic Genetics*, 33(2), 111–115, 2012.

ABDEL-RAZIC M., ABDEL-HAMID I. & ELSOBKY E. Nonmosaic 47,XYY syndrome presenting with male infertility: Case series. *Andrologia*, 44, 200–204. 2012.

ALHARBI Y. et al. Reciprocal Translocation T(Y;16) in a Male Patient With Non-obstructive Azoospermia: A Case Report and Literature Review. *Cureus* 14(8), e28365. 2022.

ALVAREZ-NAVA F. & LANES R. Epigenetics in Turner syndrome. *BMC Clinical Epigenetics*, 10, 45. 2018.

ANGELL R. First-meiotic-division nondisjunction in human oocytes. *Am J Hum Genet*, 61, 23-32. 1997.

ANTON E., BLANCO J., EGOZCUE J., VIDAL F. Sperm studies in heterozygote inversion carriers: a review. *Cytogenet Genome Res*, 111, 297–304. 2005.

ANTONARAKIS S.E. et al. Down syndrome. *Nat Rev Dis Primers*, 6(1), 9. 2020.

ATTANASIO A., BLANK B., RAGER K., GUPTA D. Effect of human chorionic gonadotropin on the plasma levels of testosterone, estradiol, sex hormone binding globuline and free testosterone in Klinefelter syndrome. *Endokrinologie*, 80, 129–134. 1982.

BACHTROG D. 2013. Y-chromosome evolution: Emerging insights into processes of y-chromosome degeneration. *Nature Reviews. Genetics*, 14, 113–124. 2013.

BALHORN R. 2007. The protamine family of sperm nuclear proteins. *Genome Biology*, 8, 227. 2007.

BALKAN M., TEKES S. & GEDIK A. Cytogenetic and Y chromosome microdeletion screening studies in infertile males with Oligozoospermia and Azoospermia in Southeast Turkey. *J Assist Reprod Genet*, 25, 559–565. 2008.

BARR M.L., SERGOVICH F.L., CARR D.H., SAVER E.L. The triplo-X female: An appraisal based on a study of 12 cases and a review of the literature. *Can Med Assoc J*, 101, 247-258. 1969.

BAUDAT F., IMAI Y. & DE MASSY B. 2013. Meiotic recombination in mammals: Localization and regulation. *Nature Reviews. Genetics*, 14, 794–806. 2013.

BELLING K. et al.. Klinefelter syndrome comorbidities linked to increased X chromosome gene dosage and altered protein interactome activity. *Hum Mol Genet*, 26, 1219–1229. 2017.

BELLOTT D. et al. Mammalian Y chromosomes retain widely expressed dosage-sensitive regulators. *Nature*, 508, 494–499. 2014.

BERLETCH J. et al. Genes that escape from X inactivation. *Hum Genet*, 130, 237–245. 2011.

BERNSTEIN, L. & TREFF N. Editorial: causes of oocyte aneuploidy and infertility in advanced maternal age and emerging therapeutic approaches. *Frontiers in endocrinology*, 12. 2021.

BOND DJ. & CHANDLEY A.C. *Aneuploidy: The Origins and Causes of Aneuploidy in Experimental Organisms*. Oxford University Press, 27–54. 1983.

BOVICELLI L. et al. Reproduction in down syndrome. *Obstet Gynecol*, 59, 13S–7S. 1982.

BOUET P.E. et al. Fertility and Pregnancy in Turner Syndrome. *J Obstet Gynaecol Can.*, 38, 712-718. 2016.

BROCKDORFF N., BOWNESS J.S. & WEI G. 2020. Progress toward understanding chromosome silencing by xist RNA. *Genes & Development*, 34, 733–744. 2020.

BROWN W. Males with an XYY sex chromosome complement. *Journal of Medical Genetics*, 5, 341–359. 1968.

BUCCIONE R., SCHROEDER A.C., EPPIG J.J. Interactions between somatic cells and germ cells throughout mammalian oogenesis. *Biol Reprod*, 43, 543-547. 1990.



- BURGOYNE P.S. The mammalian y chromosome: A new perspective. *BioEssays*, 20, 363–366. 1998.
- BURGOYNE P.S, MAHADEVIAIAH S.K. & TURNER J.M.A. 2009. The consequences of asynapsis for mammalian meiosis. *Nature Reviews. Genetics* 10: 207–216. 2009.
- CAMPBELL W. et al. Serum gonadotrophins in Down's syndrome. *J Med Genet*, 19, 98–99. 1982.
- CANFIELD M. et al. National estimates and race/ethnic-specific variation of selected birth defects in the United States, 1999–2001. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 76, 747–756. 2006.
- CAPALBO A. et al. Implementing PGD/PGD-A in IVF clinics: Considerations for the best laboratory approach and management. *J. Assist. Reprod. Genet*, 33, 1279–1286. 2016.
- CAPALBO A. et al. Human female meiosis revised: New insights into the mechanisms of chromosome segregation and aneuploidies from advanced genomics and time-lapse imaging. *Hum. Reprod*, 23, 706–722. 2017.
- CAPEL B. Vertebrate sex determination: Evolutionary plasticity of a fundamental switch. *Nature Reviews. Genetics*, 18, 675–689. 2017.
- CARDARELLI L., MAXWELL K.L. & DAVIDSON A.R. Assembly mechanism is the key determinant of the dosage sensitivity of a phage structural protein. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108, 10168–10173. 2011.
- CARREL L. & WILLARD H.F. X-inactivation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females. *Nature*, 434, 400–404. 2005.
- CHAMANI I.J. & KEEFE D. Epigenetics and Female Reproductive Aging. *Frontiers in endocrinology*, 10. 2019.
- CHARCHAR F.J. et al. Complex events in the evolution of the human pseudoautosomal region 2 (PAR2). *Genome Res*, 13, 281–286. 2003.
- CIMADOMO D. et al. Impact of maternal age on oocyte and embryo competence. *Frontiers in endocrinology*, 9, 327. 2018.

- CLIFT D. & SCHUH M. Restarting life: fertilization and the transition from meiosis to mitosis. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 14, 549-562. 2013.
- COLACO S. & MODI D. Consequences of Y chromosome microdeletions beyond male infertility. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 36, 1329–1337. 2019.
- CORTEZ D. et al. 2014. Origins and functional evolution of Y chromosomes across mammals. *Nature*, 508, 488–493. 2014.
- COTTON A.M. et al. Analysis of expressed SNPs identifies variable extents of expression from the human inactive X chromosome. *Genome Biol*, 14, R122. 2013.
- DAVIS S. et al. Diminished ovarian reserve in girls and adolescents with Trisomy X Syndrome. *Reprod Sci*, 11, 1985-1991. 2021.
- DE ALMEIDA E., VAINZOF M. & MARTINS P. *Genética e biologia molecular. Curso Redefor de especialização em biologia para professores de Biologia*. 2011.
- DE CLARE M., PIR P. & OLIVER S. Haploinsufficiency and the sex chromosomes: from yeasts to humans. *BMC Biology*, 9, 15. 2011.
- DE FALCO L. et al. Detection of SRY-positive 46,XX male syndrome by the analysis of cell-free fetal DNA via non-invasive prenatal testing. *Clin Case Rep*, 7, 1977–1981. 2019.
- DE ROOIJ D.G. The nature and dynamics of spermatogonial stem cells. *Development*, 144, 3022–3030. 2017.
- DENG X. et al. 2014. X chromosome regulation: Diverse patterns in development, tissues and disease. *Nature Reviews. Genetics*, 15, 367–378. 2014.
- DOMENICE S. et al. Mutations in the SRY, DAX1, SF1 and WNT4 genes in Brazilian sex-reversed patients. *Braz J Med Biol Res*, 37, 1. 2004.
- DOWNS S.M. Regulation of the G2/M transition in rodent oocytes. *Mol. Reprod. Dev*, 77, 566–85. 2010.
- DURO E. & MARSTON A.L. From equator to pole: splitting chromosomes in mitosis and meiosis. *Genes Dev*, 29, 109-122. 2015.

- EL-DAHTORY F. & ESHEIKHA H.M. Male infertility related to an aberrant karyotype, 47,XYY: Four case reports. *Cases Journal*, 2, 28. 2009.
- FAED M. et al. Spermatogenesis in an infertile XYY man. *Human Genetics*, 33, 341–347. 1976.
- FERRARI, F. et al. Transcriptional control of a whole chromosome: emerging models for dosage compensation. *Nat. Struct. Mol. Biol*, 21, 118–125. 2014.
- FERLIN A., ARREDI B., FORESTA C. Genetic causes of male infertility. *Reproductive Toxicology*, 22, 133–141. 2006.
- FESSLER D.M.T., NATTERSON-HOROWITZ B., AZZIZ R. Evolutionary determinants of polycystic ovary syndrome: part 2. *Fertil Steril*, 106, 42-47. 2016.
- FISHER E. & SCAMBLER P. Human haploinsufficiency—one for sorrow, two for joy. *Nat Genet*, 7, 5–7. 1994.
- FOREJT J. et al. X-Y involvement in male sterility caused by autosome trans-locations: a hypothesis. In *Genetic Control of Gamete Production and Function*. Academic Press, 261–273. 1982.
- FOSTER J.W. & GRAVES J.A. An SRY-related sequence on the marsupial x chromosome: Implications for the evolution of the mammalian testis-determining gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 5, 1927-1931. 1994.
- FRANASIAK J.M. et al. Aneuploidy across individual chromosomes at the embryonic level in trophoctoderm biopsies: Changes with patient age and chromosome structure. *J. Assist. Reprod. Genet*, 31, 1501–1509. 2014.
- GARDNER R. Chromosome abnormalities and genetic counselling. In: *Oxford Monographs on Medical Genetics*, Oxford University Press, 206. 2004.
- GOSWAMI R. et al. Prevalence of the triple X syndrome in phenotypically normal women with premature ovarian failure and its association with autoimmune thyroid disorders. *Fertil Steril*, 80, 1052–1054. 2003.
- GRAVES, J.A. & GARTLER, S.M. Mammalian X chromosome inactivation: testing the hypothesis of transcriptional control. *Somat. Cell. Mol. Genet*, 12, 275–280. 1986.

- GRAVHOLT C. et al. Klinefelter syndrome: Integrating genetics, neuropsychology, and endocrinology. *Endocrine Reviews*, 39(4), 389–423. 2018.
- GRIFFIN D.K. & FINCH K.A. The genetic and cytogenetic basis of male infertility. *Human Fertility*, 8, 19–26. 2005.
- GRINSPON R. et al. Early onset of primary hypogonadism revealed by serum anti Mullerian hormone determination during infancy and childhood in trisomy 21. *Int J Androl*, 34, 487–498. 2011.
- GRUHN J.R. Chromosome errors in human eggs shape natural fertility over reproductive life span. *Science*, 365, 1466-1469. 2019.
- GUELLAEN G. et al. Human XX males with Y single-copy DNA fragments. *Nature*, 307, 30–31. 1984.
- HALL H., HUNT P. & HASSOLD T. Meiosis and sex chromosome aneuploidy: how meiotic errors cause aneuploidy; how aneuploidy causes meiotic errors. *Curr Opin Genet Dev*, 16, 323–329. 2006.
- HANN M.C., LAU P.E. & TEMPEST H.G. Meiotic recombination and male infertility: from basic science to clinical reality? *Asian J Androl*, 13(2), 212–218. 2011.
- HARTON G.L. & TEMPEST H.G. Chromosomal disorders & male infertility. *Asian J. Androl*, 14(1), 32-39. 2012.
- HASSOLD T., HALL H. & HUNT P. The origin of human aneuploidy: where we have been, where we are going. *Hum Mol Genet*, 16, 203–208. 2007.
- HASSOLD T. & HUNT P. To err (meiotically) is human: the genesis of human aneuploidy. *Nat Rev Genet*, 2, 280–291. 2001.
- HASSOLD T. & HUNT P. Maternal age and chromosomally abnormal pregnancies: what we know and what we wish we knew. *Curr Opin Pediatr*, 21, 703-708. 2009.
- HEFFNER L.J. Advanced Maternal Age — How Old Is Too Old? *New England Journal of Medicine*, 351(19), 1927–1929. 2004.
- HENNEBICQ S. et al. Risk of trisomy 21 in offspring of patients with Klinefelter's syndrome. *Lancet*, 357(9274), 2104–2105. 2001.

- HOJAGER B. et al. Follicular development in ovaries of children with Down's syndrome. *Acta Paediatr Scand*, 67(5), 637–643. 1978.
- HSIANG G. Gonadal function in patients with Down syndrome. *Am J Med Genet.*, 27(2), 449–458. 1987.
- HUGHES J.F. et al. Strict evolutionary conservation followed rapid gene loss on human and rhesus y chromosomes. *Nature*, 483, 82–86. 2012.
- HUGHES J.F. et al. Sequence analysis in *Bos taurus* reveals pervasiveness of X-Y arms races in mammalian lineages. *Genome Research*, 30, 1716–1726. 2020.
- HUGHES J.F. & PAGE D.C. The biology and evolution of mammalian Y chromosomes. *Annual Review of Genetics*, 49, 507–527. 2015.
- INGRAHAM H.A. et al. Autocrine and paracrine Mullerian inhibiting substance hormone signaling in reproduction. *Recent progress in hormone research*, 55, 53-67. 2000.
- JACOBS P. The incidence and etiology of sex chromosome abnormalities in man. *Birth defects original article series*, 15, 3–14. 1979.
- JACOBS P. et al. Evidence for the existence of the human “super female”. *Lancet*, 274, 423-425. 1959.
- JACOBS P.A. et al. Klinefelter's syndrome: an analysis of the origin of the additional sex chromosome using molecular probes. *Ann Hum Genet*, 52, 93-109. 1988.
- JACOBS P. et al. Turner syndrome: a cytogenetic and molecular study. *Ann Human Genet*, 61, 471-483. 1997.
- JOHANNISSON R. et al. Down's syndrome in the male. Reproductive pathology and meiotic studies. *Hum Genet*, 63(2), 132–138. 1983.
- JOYCE E.F. & MCKIM K.S. Chromosome axis defects induce a checkpoint-mediated delay and interchromosomal effect on crossing over during *Drosophila* meiosis. *PLoS Genet*, 6(8), e1001059. 2010.
- KAMINSKI P. et al. External and Genetic Conditions Determining Male Infertility. *International Journal of Molecular Sciences*, 21, 5274. 2020.

KANAKIS G.A. & NIESCHLAG A. Klinefelter syndrome: more than hypogonadism. *Metabolism. Clinical and experimental*, 86, 135-144. 2017.

KARAYIORGOU M., SIMON T.J. & GOGOS J.A. 22q11.2 microdeletions: linking DNA structural variation to brain dysfunction and schizophrenia. *Nat Rev. Neurosci.*, 11, 402–416. 2010.

KASHIMADA K. & KOOPMAN P. SRY: The master switch in mammalian sex determination. *Development*, 137, 3921–3930. 2010.

KAUPPI L., JASIN M. & KEENEY S. The tricky path to recombining X and Y chromosomes in meiosis. *Ann NY Acad Sci*, 1267, 18–23. 2012.

KELLER M.P., SEIFRIED B.A. & CHANCE P.F. Molecular evolution of the CMT1A-REP region: a human- and chimpanzee-specific repeat. *Mol Biol Evol*, 16, 1019–26. 1999.

KIM I.W. et al. 47,XYY syndrome and male infertility. *Reviews in Urology*, 15, 188–196. 2013.

KRAUSZ C. et al. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions: state-of-the-art 2013. *Andrology*, 2, 5-19. 2014.

KRAUSZ C. & CASAMONTI E. Spermatogenic failure and the Y chromosome. *Hum. Genet*, 136, 637–655. 2017.

KRAUSZ C. & RIERA-ESCAMILLA A. Genetics of male infertility. *Nat Rev Urol*, 15(6), 369-384. 2018.

KURIMOTO K. & SAITOU M. Germ cell reprogramming. *Current Topics in Developmental Biology*, 135, 91–125. 2019.

KURODA S. et al. Genetic disorders and male infertility. *Reproductive medicine and biology*, 19(4), 3-6. 2020.

KURODA-KAWAGUCHI T. et al. The AZFc region of the Y chromosome features massive palindromes and uniform recurrent deletions in infertile men. *Nat Genet.*, 29(3), 279–86. 2001.

LAHN B.T. & PAGE D.C. Functional coherence of the human Y chromosome. *Science*, 278, 675–680. 1997.

LARSON E.L. et al. Spermatogenesis and the evolution of mammalian sex chromosomes. *Trends in Genetics*, 34, 722–732. 2018.

LI X. et al. Correlation analysis between ultrasound findings and abnormal karyotypes in the embryos from early pregnancy loss after in vitro fertilization-embryo transfer. *J Assist Reprod Genet*, 34, 43-50. 2017.

LIFSCHYTZ E. & LINDSLEY D.L. The role of X-chromosome inactivation during spermatogenesis. *Proceedings National Academy of Sciences*, 69, 182–186. 1972.

LIU Y. et al. Overexpression of DYRK1A, a Down syndrome candidate gene, impairs primordial germ cells maintenance and migration in zebrafish. *Sci Rep*, 7, 15313. 2017.

LODA A. & HEARD E. Xist RNA in action: Past, present, and future. *PLOS Genetics*, 15, 1008333. 2019.

LUETJENS C.M. et al. Manifestation of Y-chromosomal deletions in the human testis: a morphometrical and immunohistochemical evaluation. *Hum Reprod.*, 17, 2258-2266. 2002.

LUO Z.X. et al. A jurassic eutherian mammal and divergence of marsupials and placentals. *Nature*, 476, 442–445. 2011.

LUPSKI J.R. & GARCIA C.A. Molecular genetics and neuropathology of Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Brain Pathol.*, 2, 337–349. 1992.

LYON M.F. Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus* L.). *Nature*, 190, 372–373. 1961.

LYON M.F. & MEREDITH R. Autosomal translocations causing male sterility and viable aneuploidy in the mouse. *Cytogenetics*, 5, 335–354. 1966.

MA, J. et al. Why is oocyte aneuploidy increased with maternal aging? *Journal of genetics and genomics*, 47(11), :659-671. 2020.

MACDONALD M. et al. The origin of 47,XXY and 47,XXX aneuploidy: heterogeneous mechanisms and role of aberrant recombination. *Hum Mol Genet.*, 3, 1365–1371. 1994.

MANGS A.H. & MORRIS B.J. The Human Pseudoautosomal Region (PAR): Origin, Function and Future. *Curr Genomics*, 8, 129–136. 2007.

MARCHETTI F. & WYROBEK A.J. Mechanisms and consequences of paternally-transmitted chromosomal abnormalities. *Birth Defects Res C Embryo Today*, 75(2), 112–29. 2005.

MARSHALL GRAVES J.A. Evolution of vertebrate sex chromosomes and dosage compensation. *Nature Reviews. Genetics* 17. 33-46. 2015.

MARSHALL GRAVES J.A. Evolution of the mammalian Y chromosome and sex-determining genes. *The Journal of Experimental Zoology*, 1, 2-B. 1998.

MARTIN R. Cytogenetic determinants of male fertility. *Human Reproduction Update*, 14, 379–390. 2008.

MATE G., BERNSTEIN L.R. & TOROK A.L. Epigenetics and Female Reproductive Aging. *Frontiers in endocrinology*, 10, 473. 2018.

MCKEE B.D. & HANDEL M.A. Sex chromosomes, recombination, and chromatin conformation. *Chromosoma*, 102, 71–80. 1993.

MIKWAR M., MAC FARLANE A.J. & MARCHETTI F. Mechanisms of oocyte aneuploidy associated with advanced maternal age. *Mutation Research-Reviews in Mutation Research*, 785, 108320. 2020.

MOHANDAS T., SPARKES R.S. & SHAPIRO L.J. Reactivation of an inactive human X chromosome: evidence for X inactivation by DNA methylation. *Science*, 211, 393–396. 1981.

MONTEIRO B. et al. Evolutionary dynamics of the human pseudoautosomal regions. *PLoS Genet*, 17(4), 1009532. 2021.

MOORE K., PERSAUD T.V.N. & TORCHIA M. *Embriología básica*. Octava edición. Ed. elsevier. Rio de Janeiro. 2013.



- MORETTI E. et al. Sperm ultrastructure and meiotic segregation in an infertile 47, XYY man. *Andrologia*, 39, 229–234. 2007.
- MUCIACCIA B. et al. Novel stage classification of human spermatogenesis based on acrosome development. *Biology of Reproduction*, 89, 60. 2013.
- MYKHALCHENKO K. et al. Genetics of the polycystic ovary syndrome. *Expert Rev Mol Diagn*, 17(7), 723-733. 2017.
- NAGAOKA S.I., HASSOLD T.J. & HUNT P.A. Human aneuploidy: mechanisms and new insights into an age-old problem, *Nat Rev Genet*, 13, 493-504. 2012.
- NAGVENKAR P. et al. Chromosomal studies in infertile men with oligozoospermia & non-obstructive azoospermia. *Indian J Med Res* 122, pp. 34-42. 2005.
- NAVARRO-COSTA P., PLANCHA C.E., GONÇALVES J. Genetic dissection of the AZF regions of the human Y chromosome: thriller or filler for male infertility? *J Biomed Biotechnology*, 2010, 936569. 2010.
- NETO F. et al. Spermatogenesis in Humans and its affecting factors. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 59, 10-26. 2016.
- NIELSEN J. Sex chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: Results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark. *Birth Defects Orig Artic Ser*, 26, 209-223. 1990.
- NUSSBAUM R, MCINNES R & WILLARD H. *Genética médica*. Octava edición. Ed. Elsevier. 2016.
- O'FLYNN O'BRIEN K.L., VARGUESE A.C. & AGARWAL A. The genetic causes of male factor infertility: a review. *Fertil Steril*, 93(1), 1–12. 2010.
- OATES R.D. et al. Clinical characterization of 42 oligospermic or azoospermic men with microdeletion of the AZFc region of the Y chromosome, and of 18 children conceived via ICSI. *Hum Reprod*, 17, 2813-2824. 2002.
- OHNO S. Sex Chromosomes and Sex-Linked Genes. *Sex Chromosomes and Sex-linked Genes*. Monographs on Endocrinology, 20(4), 407-408. 1967.

OLIVERA M. et al. El espermatozoide, desde la eyaculación hasta la fertilización. Revista colombiana de ciencias pecuarias. Vol. 19. 2006.

ORTIZ-FLORES A., LUQUE-RAMIREZ M., ESCOBAR-MORREALE H. Síndrome de ovario poliquístico en la mujer adulta. Ed. Elsevier. 2018.

OTTER M., SCHRANDER-STUMPEL C.T. & CURFS L.M. Triple X syndrome: a review of the literature. Eur J Hum Genet, 18, 265-271. 2010.

OTTOLINI C.S. et al. Genome-wide maps of recombination and chromosome segregation in human oocytes and embryos show selection for maternal recombination rates, Nat Genet, 47, 727-735. 2015.

PAGE D.C., DE LA CHAPELLE A. & WEISSENBAACH J. Chromosome Y-specific DNA in related human XX males. Nature, 315, 224–226. 1985.

PARIZOT E. et al. Down syndrome and infertility: what support should we provide? Journal of Assisted Reproduction and Genetics, 36(6), 1063-1067. 2019.

PARK J. et al. EGF-like growth factors as mediators of LH action in the ovulatory follicle. Science, 303, 682–684. 2004.

PARKS M. et al. Detecting non-allelic homologous recombination from high-throughput sequencing data. BMC Biology. Genome Biology, 16, 72. 2015.

PARNAZ B. et al. Clinical aspects of infertile 47,XYY patients: a retrospective study, Human Fertility, 22(2), 88-93. 2017.

PELLESTOR F. et al. Maternal aging and chromosomal abnormalities: new data drawn from in vitro unfertilized human oocytes, Hum Genet, 112, 195-203. 2003.

PELLESTOR F., ANAHORY T. & HAMAMAH S. Effect of maternal age on the frequency of cytogenetic abnormalities in human oocytes. Cytogenetic genome research, 111, 206-212. 2005.

PETERSON C.L. & LANIEL M.A. Histones and histone modifications. Curr. Biol, 14, 546–551. 2004.

POOT M. & HOCHSTENBACH R. Prevalence and Phenotypic Impact of Robertsonian Translocations. Karger, 12(1), 1-11. 2021.

PORRAS-GOMEZ T.J & MORENO-MENDOZA N. Neo-oogenesis in mammals. *Zygote*, 25(4), 404-422. 2017.

POTRZEBOWSKI L. et al. Chromosomal gene movements reflect the recent origin and biology of therian sex chromosomes. *PLOS Biology*, 6, 80. 2008.

RAPPOLD G.A. The pseudoautosomal regions of the human sex chromosomes. *Hum Genet*, 92, 315-324. 1993.

RATCLIFFE S.G. The psychological and psychiatric consequences of sex chromosome abnormalities in children, based on population studies. In: F Poustka (Ed.), *Basic approaches to genetic and molecular biological developmental psychiatry*. Quintessenz, 99–122. 1994.

REIJO R. et al. Diverse spermatogenic defects in humans caused by Y chromosome deletions encompassing a novel RNA-binding protein gene. *Nature Genetics*, 10, 383–393. 1995.

REPPING S. et al. Polymorphism for a 1.6-Mb deletion of the human Y chromosome persists through balance between recurrent mutation and haploid selection. *Nat Genet*, 35, 247-251. 2003.

RICE A., & MCLYSAGHT A. Dosage-sensitive genes in evolution and disease. *BMC Biology*, 15, 78. 2017.

RIVES N. et al. From spermatocytes to spermatozoa in an infertile XYY male. *International Journal of Andrology*, 28, 304–310. 2005.

ROBEZ Z. Meiotic association between the XY chromosomes and the autosomal quadrivalent of a reciprocal translocation in 2 infertile men, 46XY t(19:22) and 46XY t(17:21). *Cytogenetics and Cellular Genetics*, 43, 154-160. 1986.

ROBINSON D.O. & JACOBS P.A. The origin of the extra Y chromosome in males with a 47,XYY karyotype. *Human Molecular Genetics*, 8, 2205–2209. 1999.

ROZEN S et al. Abundant gene conversion between arms of palindromes in human and APE y chromosomes. *Nature*, 423, 873–876. 2003.

RUBIO C. et al. Clinical application of embryo aneuploidy testing by next-generation sequencing. *Biol. Reprod*, 101, 1083–1090. 2019.

SANCHEZ F. & SMITZ J. Molecular control of oogenesis. *Biochim. Biophys. Acta*, 12, 1896–1912. 2012.

SANCHEZ-PAVON E., MENDOZA H. & GARCIA-FERREIRA J. Trisomy 21 and Assisted Reproductive Technologies: A review. *JBRA Assisted Reproduction*, 26(1), 129-141. 2022.

SANTONOCITO M. The apoptotic transcriptome of the human MII oocyte: characterization and age-related changes. *Apoptosis*, 18, 201–11. 2013.

SCHIMDT L. et al. Demographic and medical consequences of the postponement of parenthood. *Human Reproduction Update*, 18, 29-43. 2012.

SCHUPF N. et al. Early menopause in women with Down's syndrome. *J Intellect Disability Res*, 41, 264–267. 1997.

SHELTZER J.M. & AMON A. The aneuploidy paradox: Costs and benefits of an incorrect karyotype. *Trends Genet.*, 27, 446–453. 2011.

SINCLAIR A.H. et al. A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved dna-binding motif. *Nature*, 346, 240–244. 1990.

SKAKKEBAEK N. & HELLER C. Quantification of human seminiferous epithelium. I. Histological studies in twenty- one fertile men with normal chromosome complements. *Journal of Reproduction and Fertility*, 32, 379–389. 1973.

SKALETSKY H., et al. The male-specific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes. *Nature*, 423, 825–837. 2003.

SKUSE D.H. et al. Evidence for Turner's syndrome of an imprinted X-linked locus affecting cognitive function. *Nature*, 387, 705-708. 1997.

SKUSE D., PRINTZLAU F. & WOLSTENCROFT J. Sex chromosome aneuploidies. *Handbook of Clinical Neurology*, 147:355-376. 2018.

- SMYTH C.M. & BREMNER W.J. Klinefelter Syndrome. *Arch Intern Med.*, 158, 1309-1314. 1998.
- SOH Y.Q.S. et al. Sequencing the mouse y chromosome reveals convergent gene acquisition and amplification on both sex chromosomes. *Cell*, 159, 800–813. 2014.
- SRB A.M., OWEN R.D. & EDGAR R.S. *General Genetics*, 2, 207. 1965.
- SUBRINI J. & TURNER J. Y chromosome functions in mammalian spermatogenesis. *eLife*, 10, 67345. 2021.
- TAM P.P. & SNOW M.H.L. Proliferation and migration of primordial germ cells during compensatory growth in mouse embryos. *Journal of Embryology and Experimental Morphology*, 64, 133–147. 1981.
- TARTAGLIA N. et al. A review of trisomy X (47,XXX). *Orphanet J Rare Dis*, 5, 8. 2010.
- TAYLOR T.H. et al. The origin, mechanisms, incidence and clinical consequences of chromosomal mosaicism in humans. *Hum. Reprod.*, 20, 571–581. 2014.
- TERRIBILE M. et al. 46,XX Testicular Disorder of Sex Development (DSD): A Case Report and Systematic Review. *Medicina*, 55, 371. 2019.
- TIEPOLO L. & ZUFFARDI O. Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human Y chromosome long arm. *Hum. Genet.*, 34, 119–124. 1976.
- TILFORD C. et al. A physical map of the human Y chromosome. *Nature*, 409, 943-945. 2001.
- TROMBETTA B. & CRUCIANI F. Y chromosome palindromes and gene conversion. *Human Genetics*, 136, 605–619. 2017.
- THOMAS N.S. & HASSOLD T.J. Aberrant recombination and the origin of Klinefelter syndrome. *Hum Reprod*, 9, 309–317. 2003.
- VAVOURI T. et al. Intrinsic protein disorder and interaction promiscuity are widely associated with dosage sensitivity. *Cell*, 138, 198–208. 2009.

VERNET N. et al. The Y-encoded gene *zfy2* acts to remove cells with unpaired chromosomes at the first meiotic metaphase in male mice. *Current Biology*, 21, 787–793. 2011.

VERNET N. et al. *Zfy* genes are required for efficient meiotic sex chromosome inactivation (MSCI) in spermatocytes. *Human Molecular Genetics*, 25, 5300–5310. 2016.

VERZA J.R. & ESTEVES S.C. Relationship of in vitro acrosome reaction to sperm function: an update. *Open Reprod Sci J*, 3, 72-84. 2011.

VILLANUEVA A.L. & REBAR R.W. Triple-X syndrome and premature ovarian failure. *Obstet Gynecol*, 62, 70-73. 1983.

VIOTTI M. Preimplantation Genetic Testing for Chromosomal Abnormalities: Aneuploidy, Mosaicism, and Structural Rearrangements. *Genes*, 11, 602. 2020.

VOGT P.H. Human Y chromosome function in male germ cell development. In: *Advances in developmental biology*: Academic Press; 191–257. 1996.

VOGT P.H. et al. Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. *Hum Mol Genet.*, 5, 933-943. 1996.

WEBSTER A. & SCHUH M. Mechanisms of Aneuploidy in Human Eggs, *Trends Cell Biol*, 27, 55-68. 2017.

WILSON SAYRES M.A. et al. Natural selection reduced diversity on human Y chromosomes. *PLoS Genet.*, 10, e1004064. 2014.

WILSON SAYRES M.A. & MAKOVA K.D. Gene survival and death on the human Y chromosome. *Mol. Biol. Evol.*, 30, 781–787. 2013

WU X. et al. Prepubertal human spermatogonia and mouse gonocytes share conserved gene expression of germline stem cell regulatory molecules. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(51), 21672-72009. 2009.

YOUNG D. et al. Infertility patients with chromosome inversions are not susceptible to an inter-chromosomal effect. Springer Nature. *J Assist Reprod Genet.*, 36(3), 509-516. 2018.

ZEGERS-HOCHSCHILD F. et al. The international glossary on infertility and fertility care. *Fertil. Steril.*, 108 (3), 393-406. 2017.

ZENTENO-RUIZ J.C., KOFMAN-ALFARO S. & MENDEZ J.P. 46,XX sex reversal. *Arch. Med. Res*, 32, 559–566. 2001.

ZORRILLA M. & YATSENKO A.N. The Genetics of Infertility: Current Status of the Field. *Curr Genet Med Rep*, 1, 247–260. 2013.