

Alteraciones cromosómicas en jóvenes con oligozoospermia y polizoospermia

Elia Roldán Reyes^{1,2,3} y Jessica Oliver Gallegos^{1,2}

Laboratorio de Citogenética y Mutagénesis¹, UMIEZ-CII, Licenciatura de Biología², Posgrado e Investigación²

Facultad de Estudios Superiores Zaragoza

Universidad Nacional Autónoma de México

Ciudad de México, México

eliar@unam.mx¹, bio.jessicaog@gmail.com

Abstract—Reproductive disorders are associated with a male factor in 30-50% of cases, with predominant genetic causes, due to the presence of chromosomal aberrations, more frequent in men with altered sperm density. The objective of the work was to establish a relationship between the presence of chromosomal aberrations using GTG banding in peripheral blood lymphocytes and problems of oligozoospermia and polyzoospermia in young university students (FES Zaragoza, UNAM). Structural chromosomal aberrations presented significant high frequencies in oligozoospermics, with 2 altered mosaic karyotypes, due to the presence of duplications and inversions, reflected in impaired spermatogenesis and an inverse relationship between increased chromosomal aberrations and decreased sperm count. Obtaining samples with altered sperm density was the greatest limitation of the work.

Keyword— *GTG bands, sperm density, duplication, spermatobioscopy, paracentric inversion, mosaicism.*

Resumen—Los trastornos reproductivos se asocian a un factor masculino en el 30-50 % de los casos, con causas genéticas predominantes, por presencia de aberraciones cromosómicas frecuentes en hombres con densidad espermática alterada. El objetivo del trabajo fue establecer la relación entre la presencia de aberraciones cromosómicas empleando bandeado GTG en linfocitos de sangre periférica y, problemas de oligozoospermia y polizoospermia en jóvenes estudiantes universitarios (FESZ, UNAM). Las aberraciones cromosómicas estructurales presentaron frecuencias altas significativas en oligozoospermicos, con 2 cariotipos alterados en mosaico, con duplicaciones e inversiones, y espermatogénesis deteriorada. Así como una relación inversa entre incremento de aberraciones cromosómicas y disminución de la cuenta espermática. La obtención de muestras con densidad espermática alterada fue la mayor limitante del trabajo.

Palabras claves— *Bandas Giemsa-Tripsina (GTG), densidad espermática, duplicación, espermiograma, inversión paracéntrica, mosaicismo.*

I. INTRODUCCIÓN

Las aberraciones cromosómicas (AC) son cualquier alteración en el juego cromosómico normal. Los defectos cromosómicos surgen a nivel del cromosoma individual o del conjunto cromosómico y pueden afectar tanto el número como la estructura de los cromosomas. Cuando los eventos de segregación cromosómica proceden incorrectamente, dan lugar a diferentes aberraciones cromosómicas numéricas (ACN), donde los cromosomas homólogos se separan con desviaciones del número normal (aneuploidía) o como un múltiplo del cariotipo completo (euploidía) por eventos de no disyunción [1].

Los individuos que tienen alterada la información genética por pérdida, ganancia o cambio de posición de segmentos cromosómicos, presentan aberraciones cromosómicas de tipo estructural (ACE). Existen varios reordenamientos estructurales, por ejemplo duplicaciones (dup), deleciones (del), inversiones (inv), translocaciones (t) anillos (r), isocromosomas (i) y cromosomas dicentricos (dic) y acéntricos (as) [2].

¹ Autor de correspondencia

El bandeo G permite visualizar estos rearrreglos genómicos al estudiar el patrón de bandas e interbandas característico de cada uno de los 46 cromosomas humanos. Donde las bandas oscuras contienen ADN rico en bases A-T, son regiones de heterocromatina, la cual se encuentra más compactada y donde los procesos de síntesis y replicación se llevan a cabo en baja proporción, pobres en genes constitutivos que replica tardíamente; las bandas claras contienen ADN rico en G-C que replica tempranamente, son regiones de eucromatina, la cual tiene una conformación más abierta debido a que se llevan a cabo una gran cantidad de procesos y tienen muchos genes constitutivos. Las bandas G (oscuras) contienen principalmente los segmentos L1 y L2 (ricos en AT) y casi la mitad de los genes específicos de tejido. La histona H1 es más abundante en las bandas G y está enriquecida en nucleosomas que contienen ADN metilado [3].

Las bandas G están numeradas consecutivamente lejos del centrómero en los brazos cortos (p) y largos (q), que permite la elaboración del cariotipo, en el cual los cromosomas se ordenan en 7 grupos que se designan con las primeras letras mayúsculas del abecedario en orden decreciente de acuerdo a su tamaño, posición del centrómero y patrón de bandas [4].

Las AC pueden afectar tanto la producción de esperma como el equilibrio de los factores epigenéticos y genéticos durante la maduración de los espermatozoides y producir espermiogénesis defectuosa, esterilidad masculina, disminución de la fertilidad, mayor daño en el ADN y mala calidad del semen [5]. La mala calidad del semen es un factor que contribuye en la mitad de las parejas aproximadamente, el análisis del semen o también llamado seminograma o espermatobioscopia directa, es la prueba clínica más importante y rápida, para diagnosticar trastornos reproductivos [6]. La OMS estableció los parámetros básicos que se deben tomar en cuenta para realizar un estudio de muestras de calidad del semen y de espermatozoides (Tabla I).

La densidad o concentración de espermatozoides es considerada una medida para monitorear el potencial reproductivo masculino y se asocia principalmente con la genética del individuo, la medida de la concentración espermática indicará el estado de la espermatogénesis. La concentración de espermatozoides se considera normal o estandar, si el número de espermatozoides es superior a 20 millones de espermatozoides por mL de volumen eyaculado, e inferior a 200 millones por mL [8]. Algunos problemas asociados con la concentración de espermatozoides son:

La oligozoospermia (<20 millones/mL) tiene causas múltiples, pero a menudo son de etiología desconocida, ya que las causas más comúnmente conocidas como infección, varicocele, toxicidad testicular, enfermedad reciente, endocrinopatía, autoinmunidad o trauma, no siempre pueden identificarse en casos de oligospermia utilizando los criterios de diagnóstico disponibles. La oligozoospermia grave se refiere a menos de 1 millón de espermatozoides/mL que implican una alteración de la espermatogénesis, en la oligozoospermia leve o moderada, algunos espermatozoides son funcionalmente normales (Tabla II) [9]. La oligozoospermia se asocia con una mayor frecuencia de anomalías cromosómicas en los espermatozoides, los defectos genéticos más comunes son anomalías cromosómicas estructurales y numéricas, que se diagnostican en hasta 10% de hombres con recuentos de espermatozoides inferiores a 5 millones/mL.

Tabla I. Valores de referencia OMS 1999 y 2010 (4ª y 5ª Edición) para espermograma.

Parámetro	1999	2010
Licuefacción	Total en 60 min	Total en 60 min
pH	7.2-7.8	≥7.2
Volumen (mL)	2.0	1,5 (1.4- 1.7)
Concentración espermática (x106 / mL)	20	15
Concentración total (x106 / eyaculado)	40	39 (33-46)
Motilidad total (%)	No detallada	40 (38-42)
Motilidad progresiva (%)	50	32 (31-34)
Viabilidad (%)	75	58 (55-63)
Formas normales	15	4 (3-4)
Leucocitos (x106/mL)	< 1	< 1

Entre paréntesis se muestra el intervalo de confianza del 95% [7].

La polizoospermia (>200 millones/mL) podría dificultar el movimiento progresivo de los espermatozoides. En muchos casos se asocia a una disminución del volumen del eyaculado, también a una insuficiente cantidad de fructuosa segregada por las vesículas seminales para poder mantener la motilidad [11]. La actividad total de acrosina espermática disminuye considerablemente (-59,1 %), lo que indica un defecto funcional del potencial proteolítico del acrosoma espermático, donde la mayoría de los espermatozoides no experimentan la reacción acrosómica *in vitro*, esto hace que los espermatozoides sean incapaces de penetrar las capas externas del ovocito resultando en la reducción de la fertilidad. Se han encontrado pacientes con recuentos de espermatozoides extremadamente altos (650 millones/mL a 1.75 mil millones/mL), que tienen mala motilidad asociada y mala migración espermática, aunque los espermatozoides parecen morfológicamente normales [12]. El objetivo del trabajo de investigación fue establecer la relación entre la presencia de aberraciones cromosómicas empleando bandeó GTG en linfocitos de sangre periférica y, problemas de oligozoospermia y polizoospermia en jóvenes estudiantes universitarios (FESZ, UNAM).

Tabla II. Tipos de Oligozoospermia [10].

Nivel de oligozoospermia	Células (x106 / mL)
Leve	$14 \leq 5$
Moderada	$4 \leq 1$
Severa	< 1

A pesar de que se han hecho evaluaciones de variantes genéticas y de muchos genes candidatos, aun no se ha identificado la base genética de los defectos en la espermatogénesis humana. Esto se debe en parte a que la espermatogénesis es un proceso que involucra vías moleculares complejas que requieren cientos de genes vulnerables a la acumulación de defectos que podrían afectar todo el proceso espermatogénico. Además, la participación no solo de genes, sino también de sus elementos reguladores, por esto es necesario comprender la compleja base genética de estas alteraciones [13].

II. MATERIAL Y MÉTODO

A. *Espermatobioscopia*

Se analizaron muestras seminales mediante espermatobioscopia directa de hombres jóvenes (18-29 años de edad), estudiantes universitarios (FES Zaragoza, UNAM). Todos los donantes firmaron un consentimiento informado y llenaron un cuestionario de tamizaje. Se obtuvieron las muestras por automasturbacion en un contenedor de plastico, esteril y de único uso. Los donadores debian cumplir con almenos tres días de abstinencia sexual. Las muestras se incubaron por 45 min a 37 °C para licuefacción total, una vez transcurrido este tiempo se evaluaron los parámetros fisicoquímico (semicualitativos): color, olor, pH, viscosidad y volumen, asi como los parámetros citológicos (cuantitativos): concentración espermática, porcentaje de espermatozoides móviles totales, de espermatozoides vivos (por tinción vital Eosina-Nigrosina), y de formas normales siguiendo las directrices de la OMS (1999) [14]. Del total de muestras se formaron tres grupos de estudio: 10 individuos con buena calidad seminal (control), 6 individuos con oligozoospermia y 4 individuos con polizoospermia.

B. *Cultivo de linfocitos de sangre periférica para obtención de cromosomas metafásicos.*

A los donadores se les tomó una muestra de 3 mL de sangre periférica con una jeringa previamente heparinizada (Pissa México), se colocaron 10 gotas de muestra en tubos estériles de cultivo, con 5 mL de medio de cultivo RPMI-1640, adicionado con 1 mL de fitohemaglutinina (agente mitogénico) y 1 mL de Gentamicina (antibiótico) (1 mg/mL) (Sigma-Aldrich, USA). Los cultivos se incubaron por 48 horas a 37°C, media hora antes de cumplirse las 48 horas se les agregó 150 µL de Colcemida (Gibco Karyo-MAX, USA). Una vez transcurridas las 48 hrs de cultivo, se adicionó solución hipotónica KCl (0.075 M, previamente incubada a 37° C) (Baker México), durante 40 min. Para fijar, se usaron 5 mL de solución de Carnoy 3:1 (metanol: ácido acético glacial V/V) (Merck, Alemania), durante 10 min. Posteriormente, la muestra se centrifugó y se retiró el sobrenadante, hasta obtener el botón celular, por último, se resuspendió repetidamente y, se goteo en portaobjetos fríos (a una altura aproximada de 30 cm).

C. *Bandeo GTG*

En el análisis Citogenético de bandas G convencional, las laminillas con cromosomas en metafase se sometieron a tratamiento con Tripsina/EDTA (0.05 %) (Gibco Alemania) con pH 7.0 durante 30 segundos, después se colocaron en una caja Coplin de enjuague seguida de otra de hidratación con Buffer Gür (pH 6.8) (Gibco Alemania) por 5 minutos cada una, posteriormente se tiñeron con Giemsa 3:1 (buffer Sorensen:Giemsa) (Sigma USA) durante 3 minutos, y finalmente se hizo un enjuague con agua corriente y agua destilada. Se observaron en un microscopio de campo claro a 100x. Se analizaron 30 metafases por individuo, que tuvieran un buen contraste de bandas y cumplieran con los criterio de análisis cromosómico. La nomenclatura se describió de acuerdo con el Sistema Internacional para la Nomenclatura de Citogenética Humana (ISCN, 2009). El nivel de resolución del análisis cromosómico fue de 400-550 bandas, y se registraron en hojas de detección.

D. *Análisis Estadístico*

En la calidad seminal se usó una prueba “t” de Student y Z de proporciones, para validar los individuos con oligozoospermia y polizoospermia en relación con el grupo control y con los parámetros seminales estándares establecidos por la OMS (1999). Para el análisis de aberraciones cromosómicas, se aplicó Chi² con corrección de Yates (X²-Y), para evaluar diferencias en la frecuencia de ACN y ACE entre los grupos. Los datos con p<0.05 se establecieron como significativos.

III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A. Espermatobioscopia

En el análisis de espermatobioscopia directa, las muestras control, con oligozoospermia y polizoospermia presentaron valores fisicoquímicos y porcentajes de morfología, viabilidad y progresión, dentro de los estándares establecidos por la OMS (1999) y sin diferencias significativas entre grupos (Tabla III).

La densidad espermática, en el grupo con polizoospermia tuvo un aumento significativo ($p < 0.05$) con 325.60×10^6 cel/mL, así como, una disminución significativa en el grupo con oligozoospermia con una media de 9.77×10^6 cel/mL, respecto del grupo control con 89.18×10^6 cel/mL y del valor establecido por la OMS (1999) ($20 - 200 \times 10^6$ cel/mL). La densidad más baja dentro de los grupos fue de 1.45×10^6 cel/mL, un caso de oligozoospermia grave, por otro lado, la densidad más alta fue de 414×10^6 cel/mL.

Estas diferencias significativas fueron muy importantes ya que, nos permitió relacionar directamente la presencia de aberraciones cromosómicas detectadas en el análisis citogénético, únicamente con las alteraciones en la densidad espermática y descartar otras variables, con ayuda además de la información obtenida de los cuestionarios de tamizaje y los resultados estándares de los parámetros fisicoquímicos, de morfología, viabilidad y progresión.

La densidad espermática es considerada una medida para monitorear el potencial reproductivo masculino y fue el parámetro con mayor importancia dentro de nuestro trabajo, la presencia de estas aberraciones nos habla de alteraciones que pueden afectar procesos de proliferación o muerte celular, que se reflejan en el aumento o disminución de células que llegan a término.

Tabla III. Valores fisicoquímicos y citológicos de los grupos: control, oligozoospermicos y polizoospermicos.

Parámetro	Grupos			
	OMS 1999	Control (X±EE)	Oligozoospermicos (X±EE)	Polizoospermicos (X±EE)
N	-	10	6	4
pH	7.2 - 7.8	7.3 ± 0.38	7.4 ± 0.4	7.0 ± 0.12
Volumen (mL)	1.5 - 6.0	3.4 ± 1.97	1.6 ± 0.46	3.1 ± 1.35
Densidad ($\times 10^6$ cel/mL)	20 - 200	89.18 ± 6.27	$9.77 \pm 7.53^*$	$325.60 \pm 3.20^*$
Morfología (%)	15.0	37.65 ± 5.59	37.21 ± 3.27	29.93 ± 8.12
Viabilidad (%)	55 - 63	59.69 ± 8.75	50.12 ± 5.25	57.81 ± 3.28
Progresión (%)	31 - 34	56.56 ± 10.42	33.37 ± 2.15	65.50 ± 4.89

N: tamaño de muestra, X± EE: media ± error estandar, *t* de Student, * $p < 0.05$.

B. Índice mitótico y Aberraciones cromosómicas

El índice mitótico (IM) es muy utilizado como biomarcador de un buen porcentaje de división en un cultivo celular [15], en el presente estudio los resultados de las medias de los tres grupos fueron de 1.9, 1.5 y 1.4 respectivamente (Tabla IV), lo que indica que las células, reaccionaron al mitógeno, completando al menos un ciclo de división, importante en nuestros cultivos ya que se requería un buen

número de metafases para poder realizar el cariotipo, sin que las células completaran más ciclos para evitar que las alteraciones, si existían, fueran reparadas por los mecanismos propios de la célula.

El IM no presentó diferencias significativas en los grupos con oligozoospermia y polizoospermia, respecto del grupo control, lo que refleja que no hubo diferencias en el comportamiento de división de los cultivos celulares en relación con las alteraciones en la densidad espermática.

Tabla IV. Frecuencia y porcentaje de aberraciones cromosómicas en los grupos: control, oligozoospermicos y polizoospermicos.

Análisis Citogenético	Calidad Espermática (Grupos)			
	Control	Oligozoospermicos	Polizoospermicos	Total (X ±EE)
IM (%)	1.9	1.5	1.4	1.6 ± 0.2
	Frecuencia / (%)			
Cariotipo normal	290 (96.66)	124 (68.88)	108 (90.0)	522 (87.0)
ACN	9.0 (3.00)	19 (10.55)	12 (10.0)	40 (6.66)
ACE	1.0 (0.33)	37 (20.55) *	0.0 (0.0)	38 (6.33)
Total de Metafases (N)	300 (100)	180 (100)	120 (100)	600 (100)

IM: Índice Mitótico, ACN: Aberraciones cromosómicas numéricas, ACE: Aberraciones cromosómicas estructurales, X± EE: media ± error estándar, X²-Yates *p< 0.05.

Las anomalías citogenéticas (tanto somáticas como meióticas) son causa importante de infertilidad masculina, por esto la realización de un cariotipado, sigue siendo la primera prueba genética tras una espermatoscopia anormal o de mala calidad, ya que permite la detección del síndrome de Klinefelter, que representa, la causa genética más frecuente, la detección de translocaciones balanceadas o recíprocas, que se encuentran aproximadamente 10 veces más frecuentes en hombres infértiles que en la población general, alteraciones genéticas frecuentes de infertilidad masculina no obstructiva [16].

La frecuencia de aberraciones cromosómicas en los grupos, control, con oligozoospermia y polizoospermia, tuvieron un mayor porcentaje de cariotipo normal (46, XY) (Fig. 1.a-b). Además de presencia de aberraciones cromosómicas numéricas (aneuploidías) (Fig. 1.c-d) en los tres grupos, sin embargo, no fue significativa (Tabla IV). Esto debido a que existe un porcentaje de anomalías cromosómicas somáticas de 0.6 %- 0.15 % aproximadamente, en la población masculina en general, sin mayores implicaciones, relacionadas con el estilo de vida humano, los hábitos alimenticios; así como, las consecuencias ambientales y la exposición a xenobióticos. Además, en células cultivadas forzadas a permanecer en mitosis, la dispersión de los cromosomas en un área mayor y el limitado alcance de los microtúbulos astrales obstaculiza la captura eficiente de los cromosomas. Esto aumenta la probabilidad de divisiones de células multipolares y aneuploides.

En el grupo con oligozoospermia, se observó un aumento significativo de aberraciones cromosómicas estructurales, con la presencia de dos genotipos alterados en mosaico, en primer lugar, la duplicación de uno de los cromosomas del par 5, en el brazo p (Fig. 1.e), una duplicación directa y con punto de inserción en el mismo brazo cromosómico que el segmento original (homobraquial), la importancia de la duplicación va a depender de la severidad y la magnitud del defecto del cromosoma involucrado.

Referente a las duplicaciones en individuos con oligozoospermia se encuentran pocas referencias; sin embargo, hay datos que relacionan el cromosoma 5 con genes importantes para la fertilidad masculina. Zhang *et al.* (2018) [17] reportaron que en el cromosoma 5 se encuentra *Camk4* (que codifica la proteína quinasa IV dependiente de Ca²⁺ /calmodulina), que se expresa en espermátidas y se asocia con la

cromatina. El gen *Spink13* (que codifica el inhibidor de la serina proteasa) asociado con la maduración de los espermatozoide y el punto de ruptura en 5p13 estaba relacionado con la espermatogénesis deteriorada, este último dato es acorde con nuestros resultados.

El segundo genotipo presente, fue la inversión paracéntrica en uno de los cromosomas del par 16 en el brazo q (Fig. 1.f), el cambio en la orientación de ese segmento del cromosoma puede afectar patrones de expresión génica, ya sea por un cambio regulatorio que causa una mayor producción de una proteína normal o al crear una plantilla de genes alterados que codifica un producto proteico anormal, generando trastornos en la espermatogénesis.

Algunas investigaciones como la de Corté *et al.* (2004) [18] con estudios en el norte de México, así como la de Martínez *et al.* (2008) [19], al igual que nosotros, en el presente trabajo, obtuvieron cariotipos con inversiones, entre otras alteraciones. Otro trabajo relacionado, es el de Pimentel *et al.* (2011) [20], realizaron un estudio en un grupo que comprendía trastornos reproductivos donde se incluyeron la infertilidad, la esterilidad y los trastornos de la gametogénesis masculina. Ellos reportaron un porcentaje significativamente mayor de aberraciones cromosómicas estructurales (12.51%), específicamente translocaciones e inversiones, comparable con el porcentaje de inversiones, en el grupo de oligozoospermicos.

Lo cual establece una asociación entre las inversiones autosómicas y la infertilidad en los hombres y, una relación en el incremento de estas alteraciones y la disminución de la cuenta espermática. Una vía que podría estar alterada es la ubiquitinación de proteínas, ya que se ha reportado que las deficiencias en el semen muestran una alteración grave de la expresión de la vía ubiquitina-proteosoma. Con lo que podríamos esperar que una alteración con un fuerte impacto negativo dominante sobre las células germinales sea rápidamente eliminada de la población gracias a los puntos de control (check point), al detener el ciclo celular, o al inducir un incremento en la apoptosis celular, lo que genera la pérdida de células germinales, y por tanto la disminución de la cuenta espermática.

Un gen candidato para la oligozoospermia severa es *UBE2B*. Codifica para la enzima conjugadora de ubiquitina 2B, su ausencia o delección provoca interrupción meiótica espermatogénica que podría significar un aumento de la apoptosis. Debido a que juega un papel dinámico durante la espermatogénesis, y sobre todo en la fase de diferenciación de espermátidas, donde ocurre un remodelamiento celular masivo, en el cual la ubiquitinación de proteínas está fuertemente involucrada, ya que existe una degradación masiva de proteínas citosólicas nucleares. Esta destrucción selectiva de proteínas celulares es un mecanismo esencial en el proceso de espermatogénesis, desempeñando un papel fundamental en la formación del gameto masculino [21].

Las inversiones paracéntricas rara vez se reportan, debido a que solo pueden detectarse mediante el uso de procedimientos de bandas. Algunos investigadores han sugerido, que en el hombre parecen tener un riesgo pequeño (2 % a 3 %), ya que los individuos estudiados, no muestran cromosomas recombinados en el esperma, lo que sugiere que no se formó un bucle de inversión o que el cruce se suprimió dentro del bucle; sin embargo, se han observado cromosomas recombinados, en recién nacidos, y se estima que el riesgo es de 3.8 %, lo cual podría causar un gran impacto en la descendencia al producir gametos aberrantes [22, 23]. Las inversiones que producen cromosomas recombinados son, en general, grandes inversiones que abarcan más de la mitad de la longitud del cromosoma, como el cromosoma 16. Cromosomas pequeños donde, la región involucrada es una región heterocromática que representa genes con baja expresión o que no se expresan, por lo cual parece tener pocas implicaciones, sin embargo, los individuos presentan disminución de la cuenta espermática.

Ambos genotipos están presentes en mosaico, las inversiones y duplicaciones, se observaron en 25 y 10 metafases respectivamente, por lo que se consideran como mosaicismos de bajo nivel, lo cual implica riesgo para el individuo y posiblemente para su descendencia, sin embargo, si las alteraciones no se

presentaran en mosaico, es decir junto con líneas celulares con un genotipo normal, el impacto sería aún mayor.

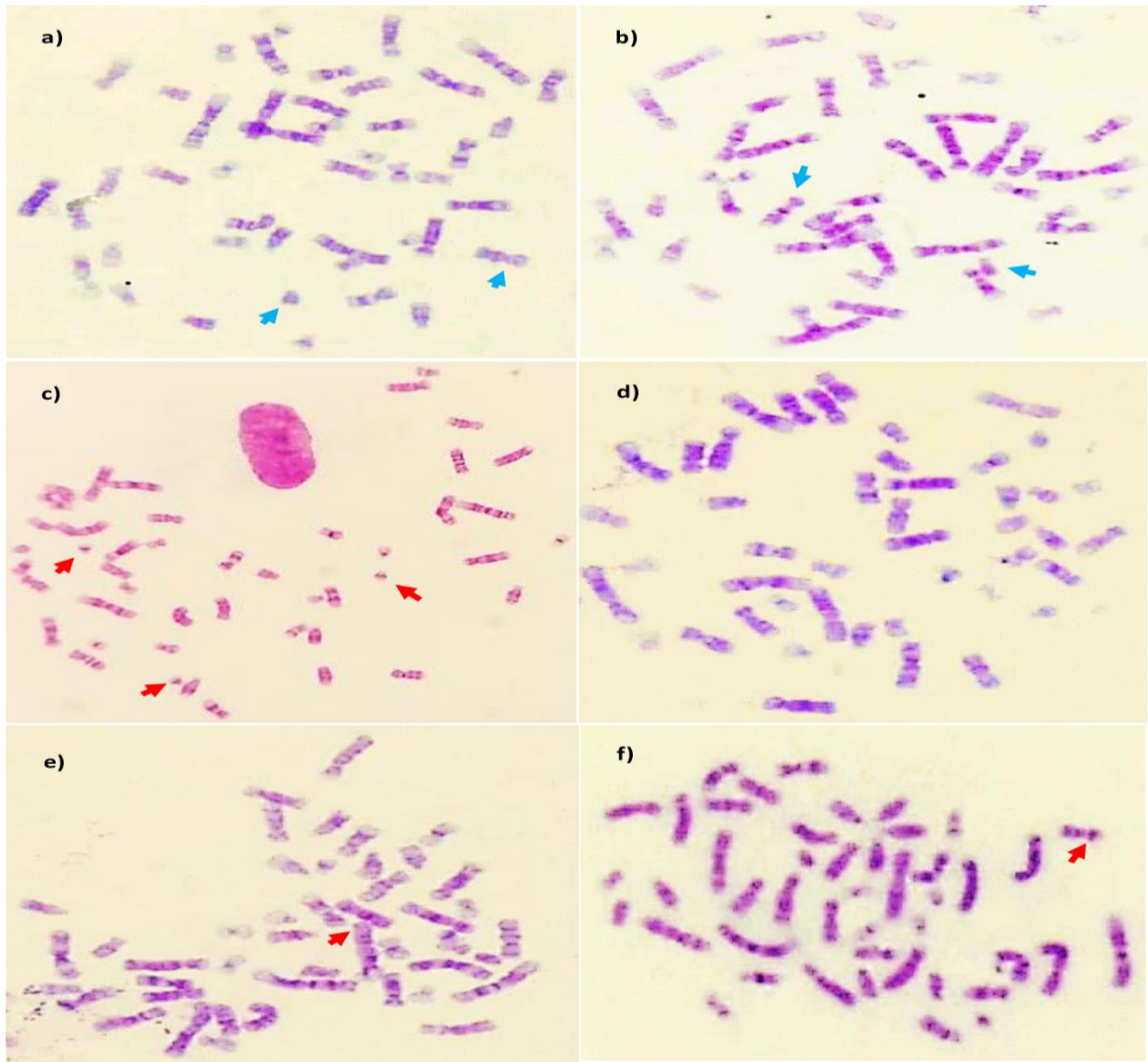


Fig. 1. Microfotografía de metafases: (a-b) normal 46, XY (flechas azules); (c-d) ACN [46,XY,+21] [45,XY,-12]; (e-f) ACE [46,XY,dup(5)(p)], [46,XY,inv(16)(q)] (flechas rojas). Campo Claro, 100x, Leica DM750.

La frecuencia de aberraciones cromosómicas en el grupo con polizoospermia no presentó incremento significativo. Esto señala un impacto menor a la genética del individuo con base en los trabajos reportados, y lo observado en nuestros resultados en comparación con individuos con oligozoospermia. Sin embargo, a pesar de estos resultados, es importante más estudios dirigidos a la polizoospermia [24], ya que aun los hombres con un cariotipo somático normal aún pueden presentar una línea celular

anormal en el tejido germinal (testículos). Estos hombres se denominan "mosaicos germinales" y es difícil detectarlos.

De acuerdo con la literatura, estudios han mostrado que del 1 al 17 % de hombres infértiles, son mosaicos germinales [25], por lo que esto sigue representando un riesgo, aún después de un resultado de cariotipo normal. Esto puede deberse a que los espermatozoides testiculares son más vulnerables al daño del ADN, debido a que las protaminas de la cromatina espermática, no están completamente entrecruzadas por enlaces disulfuro hasta que los espermatozoides atraviesan el epidídimo.

IV. CONCLUSIONES

La densidad espermática, presentó en el grupo con oligozoospermia una relación inversa en relación con el incremento de células con aberraciones cromosómicas estructurales (ACE), es decir, hubo aumento de la frecuencia de ACE y, disminución del número de espermatozoides por mL, debido posiblemente a alteraciones durante la espermatogénesis, que podrían implicar dificultades en la reproducción. Así mismo, la oligozoospermia resultó una condición más grave que, la polizoospermia.

Reconocimientos

Apoyo financiero de UNAM-PAPIIT IN-221919-3. A los donadores su participación en el presente proyecto.

REFERENCIAS

- [1] Anderson D., Baumgartner A., & Cemeli E. (2011). Cytogenetics. Genetic Toxicology, Oncogenesis, Developmental and Reproductive Toxicology. *John Wiley & Sons*: 1-27.
- [2] Shaffer, L. G., & Tommerup N. (2005). ISCN 2005: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature: Recommendations of the International Standing Committee on Human Cytogenetic Nomenclature Basilea.: Karger.
- [3] Bickmore, W. A. (2001). Karyotype Analysis and Chromosome Banding. En eLS. Wiley. 1-7
- [4] Miller O. & Therman E. (2001). Human chromosomes (4ta. Ed.). New York.; Springer-Verlag, 501 pp.
- [5] Dada, R., Kumar, M., Jesudasan, R., Fernández, J. L., Gosálvez, J., & Agarwal, A. (2012). Epigenetics and its role in male infertility. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 29(3): 213–223. <https://doi.org/10.1007/s10815-012-9715-0>
- [6] te Velde, E. R., & Bonde, J. P. (2013). Misconceptions about falling sperm counts and fertility in Europe. *Asian Journal of Andrology*, 15(2): 195–198
- [7] Sarabia, L. y Munuce, MJ (2011). Nuevos valores para el espermiograma OMS 2010. *Revista Médica de Chile*, 139(4): 548–549. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872011000400020>
- [8] Poirot C., y Cherruau B. (2005). Infertilidad masculina Aspectos clínicos e investigaciones biológicas. *Acta bioquímica clínica latinoamericana*. 39(2): 225-241.
- [9] Martin, Renée H., Rademaker, A. W., Greene, C., Ko, E., Hoang, T., Barclay, L., & Chernos, J. (2003). A comparison of the frequency of sperm chromosome abnormalities in men with mild, moderate, and severe oligozoospermia. *Biology of Reproduction*, 69(2): 535–539. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.102.015149>
- [10] Yatsenko, A. N., Georgiadis, A. P., Murthy, L. J., Lamb, D. J., & Matzuk, M. M. (2013). UBE2B mRNA alterations are associated with severe oligozoospermia in infertile men. *Molecular Human Reproduction*, 19(6), 388–394. <https://doi.org/10.1093/molehr/gat008>
- [11] Schill, W. B., & Feifel, M. (1984). Low acrosin activity in polyzoospermia. *Andrologia*, 16(6), 589– 591. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.1984.tb00418.x>

- [12] Töpfer-Petersen, E., Völcker, C., Heissler, E., & Schill, W. B. (1987). Absence of acrosome reaction in polyzoospermia. *Andrologia*, 19 Spec No, 225–228. <https://doi.org/10.1038/aja.2012.122in> <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.1987.tb02336.x>
- [13] Song, S.-H., Chiba, K., Ramasamy, R., & Lamb, D. J. (2016). Recent advances in the genetics of testicular failure. *Asian Journal of Andrology*, 18(3): 350–355. <https://doi.org/10.4103/1008-682X.178857>
- [14] World Health Organization (1999). Laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. Cambridge, U.K.: Cambridge University Press.
- [15] Champion, L., Linder, M. I., & Kutay, U. (2017). Cellular Reorganization during Mitotic Entry. *Trends in cell biology*, 27(1), 26–41. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2016.07.004>
- [16] Gekas, J., Thepot, F., Turleau, C., Siffroi, J. P., Dadoune, J. P., Briault, S., Rio, M., Bourouillou, G., Carré-Pigeon, F., Wasels, R., Benzacken, B., & Association des Cytogenéticiens de Langue Française. (2001). Chromosomal factors of infertility in candidate couples for ICSI: an equal risk of constitutional aberrations in women and men. *Human Reproduction* (Oxford, England), 16(1): 82–90. <https://doi.org/10.1093/humrep/16.1.82>
- [17] Zhang, H.-G., Wang, R.-X., Pan, Y., Zhang, H., Li, L.-L., Zhu, H.-B., & Liu, R.-Z. (2018). A report of nine cases and review of the literature of infertile men carrying balanced translocations involving chromosome 5. *Molecular Cytogenetics*, 11(10). <https://doi.org/10.1186/s13039-018-0360-x>
- [18] Cortés-Gutiérrez, E. I., Cerda-Flores, R. M., Dávila-Rodríguez, M. I., Hernández-Herrera, R., Vargas-Villarreal, J., & Leal-Garza, C. H. (2004). Chromosomal abnormalities and polymorphisms in Mexican infertile men. *Archives of Andrology*, 50(4): 261–265. <https://doi.org/10.1080/01485010490448750>
- [19] Martínez-Garza S. G., Gallegos-Rivas M. C., Vargas-Maciél M., & Rubio-Rubio J. M. (2008). Genetic screening in infertile Mexican men: chromosomal abnormalities, Y chromosome deletions, and androgen receptor CAG repeat length. *Journal Andrology*, 29(6): 654–660.
- [20] Pimentel Benítez, H. I., Martín Cuesta, N., García Borrego, A., Gómez Benítez, Z., Angulo Cebada, E., & Iglesias Carnot, H. E. (2011). Trastornos de la fertilidad y aberraciones cromosómicas asociadas. *Archivo médico Camagüey*, 15(5): 791–801. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552011000500003
- [21] Zapata, C. H.; Morales, R. P. y Jara, G. M. (2015) Papel del sistema ubiquitina proteasoma en la espermatogénesis. *International Journal of Medical and Surgical Sciences*, 2(4):621-634.
- [22] Hirsh, A. (2003). Male subfertility. *BMJ* (Clinical Research Ed.), 327(7416): 669–672. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7416.669>
- [23] Roldán Reyes E. y LA. López García (2017). Alteraciones cromosómicas espermáticas en pacientes con linfoma de Hodgkin Tratados con quimioterapia ABVD. *RelbCi*, 4(5): 84-91.
- [24] Roldán Reyes E. y CJ. Castillo Villanueva (2021). Índice acrosómico en hombres jóvenes con mala calidad seminal. *RelbCi*, 8(3): 39-48.
- [25] Martin, R. H. (2008). Cytogenetic determinants of male fertility. *Human Reproduction Update*, 14(4): 379–390. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmn017>