

The asynaptic chromatin in spermatocytes of translocation carriers contains the histone variant γ -H2AX and associates with the XY body

Roberta Sciarano, Monica Rahn, Gaston Rey Valzacchi, and Alberto Solari

Human Reproduction 2007;22(1):142-150.

Reproducción 2009;24:38-39

Background: the close apposition of multivalents with the XY body has been repeatedly described in heterozygous carriers of chromosomal rearrangements. Because in many of these carriers spermatogenesis is deeply disturbed at the spermatocyte level, the association of autosomal chromatin with the XY body may impair the spermatocyte life.

Methods: testicular biopsies from three men carriers of three different chromosomal rearrangements have been analysed by electron microscopy (EM) and immunolocalization of meiotic proteins.

Results: there is an ordered transition from isolated multivalents at early pachytene to XY body association in late pachytene, as shown in a carrier of a *rob* t(13;14) translocation by EM and in a reciprocal translocation t(9;14) carrier by immunofluorescence. The non-synapsed ends of the quadrivalent show BRCA1 located on the axes and the variant histone γ -H2AX located on the chromatin. The area covered by γ -H2AX increases with the association of the asynaptic ends with the XY body in the t(9;14) carrier, and the area covered with γ -H2AX in the t(Y;15) carrier is larger

than that of the XY body of controls.

Conclusions: the affinity between the inactive XY body and asynaptic regions of multivalents is given a material basis, and transcriptional inactivation is probably shared by these two chromatin types.

Antecedentes: la aposición cercana de los multivalentes con el cuerpo XY (*) ha sido repetidamente descrita en portadores heterocigotas de rearrreglos cromosómicos. Como en muchos de estos portadores la espermatogénesis está profundamente alterada en el nivel del espermatocito, la asociación de cromatina autosómica con el cuerpo XY podría inhibir/alterar la vida del espermatocito.

Métodos: se analizaron biopsias testiculares de tres portadores de 3 rearrreglos cromosómicos, por microscopía electrónica (ME) y por inmunolocalización de proteínas meióticas.

Resultados: hay una transición ordenada entre multivalentes aislados en el paquitene temprano y asociación con cuerpos XY en el paquitene tardío como se muestra en un portador de una translocación robertsoniana t(13;14) por ME y en un

Trabajos argentinos publicados en el exterior

portador de una traslocación recíproca $t(9;14)$ por inmunolocalización. Los extremos no sinaptizados del cuadrivalente muestran al gen BRCA1 ubicado en los ejes y la variante histona γ -H2AX localizada en la cromatina. El área cubierta de γ -H2AX aumenta con la asociación de las terminales asinápticas con el cuerpo XY en el portador de la $t(9;14)$, y el área cubierta con γ -H2AX en el portador de $t(Y-15)$ es mayor que la de los cuerpos XY de los controles.

Conclusiones: se le da una base material a la afinidad entre el cuerpo XY inactivo y las regiones asinápticas de los multivalentes, y la inactivación trascricional probablemente se comparta entre estos 2 tipos de cromatina.

**Por largo tiempo se consideró que los cromosomas sexuales X e Y, no eran pasibles de recombinación ni de asociación meiótica. La asociación del X con el Y, llamada sinapsis parcial, fue descubierta en nuestro laboratorio en 1970 (Solari, 1970; Solari y Tres, 1970); demostrando un comportamiento tan regular que ha servido para lograr la cronología de los demás sucesos que ocurren en la profase meiótica (paquitene). Posteriormente, en nuestro laboratorio se demostró la existencia de recombinación limitada a un extremo de los brazos cortos del X e Y, lo que fue llamado "Región Pseudoautosómica" (RPA). En 1990 se logró el aislamiento o donado del gen SRY del Y humano, determinante del testículo. La región recombinante RPA ha sido intensamente estudiada, contando con 10 genes y su presencia es esencial para la meiosis normal, por cuanto su pérdida determina el bloqueo de la espermatogénesis. El par XY humano durante el estadio paquitene se encuentra condensado y carente de transcripción, formando un cuerpo denso llamado cuerpo XY. La presencia del cuerpo XY inactivo es fundamental en el origen de muchos bloqueos genéticos de la espermatogénesis. Solari, Soc Arg de Genética.*

<http://www.drwebsa.com.ar/sagml/conferen.htm>

Comentario del Dr Gastón Rey Valsacchi:

Un alto porcentaje de las alteraciones de la espermatogénesis hoy son consideradas idiopáticas. La posibilidad de encontrar una causa que justifique este cuadro permite en los pacientes marcar un pronóstico terapéutico. Se sabe que la patología genética es mucho más frecuente en los hombres infértiles que en la población general y que estos cuadros genéticos suelen asociarse con las alteraciones más severas de la espermatogénesis. Teniendo en cuenta que actualmente existen técnicas de reproducción asistida (especialmente el ICSI) que permite el tratamiento de factores muy severos, es importante evaluar esta población de hombres desde un punto de vista genético.

Desde hace muchos años nos interesó evaluar cómo las alteraciones genéticas repercutían en la espermatogénesis habiendo descripto las características ultraestructurales de ciertas translocaciones.

En este trabajo evaluamos en 3 pacientes con 3 tipos distintos de translocaciones, las características histológicas e inmunocitoquímicas de proteínas meióticas durante la espermatogénesis, pudiendo observar la asociación de los multivalentes con el cuerpo XY, fenómeno que se daría por encontrarse ambas estructuras en estado de inactivación trascricional. Así también se sugirió que esta asociación sería un proceso de aproximación pasivo, lento y gradual en un núcleo de una célula (espermatocono I) que se caracteriza por una intensa actividad trascricional. Por lo tanto, la aproximación pasiva del multivalente y del cuerpo XY resultaría de la suma de movimientos aleatorios del resto de la cromatina autosómica que como dijimos se encuentra en una intensa actividad trascricional.

Por lo tanto este trabajo permite explicar un mecanismo de alteración de la espermatogénesis y de esta manera intenta dar una interpretación más cabal del por qué de la infertilidad y abrir una puerta sobre posibles alteraciones meióticas involucradas como causa de infertilidad masculina.