

INFLUÊNCIA DO ENVELHECIMENTO NA FERTILIDADE MASCULINA E A GENÉTICA ASSOCIADA

Igor Luiz Vieira de Lima Santos¹
Maria das Graças Morais de Medeiros²
Amanda Geovana Pereira de Araújo³
Tainá Oliveira de Araújo⁴
Carliane Rebeca Coelho da Silva⁵

RESUMO

O envelhecimento humano é um fenômeno fisiológico e social que envolve as mais diversas modificações corpóreas no indivíduo. Essas alterações podem promover o aparecimento de novos problemas com o passar do tempo. Dentre eles, é possível citar a infertilidade ou ainda o aparecimento de problemas genéticos na prole historicamente e geralmente muito mais associados com a idade feminina. Contudo a relação desses problemas com o envelhecimento masculino já está sendo bem descrita na última década. A finalidade deste trabalho é atualizar os dados referentes a essa temática de modo amplo para facilitar o entendimento. Os resultados mostram que vários estudos genéticos têm apontado numerosos mecanismos possivelmente envolvidos no processo de infertilidade masculina com a identificação de vários genes influenciadores. Atualmente laboratórios renomados possuem painéis genéticos para análises de genes envolvidos nesse acometimento. Alguns desses painéis chegam a analisar simultaneamente 107 genes potencialmente envolvidos com a infertilidade dentre os aproximadamente 2300 genes catalogados como participantes. Isto é uma nova e eficaz ferramenta para a aquisição de informações que possam contribuir para um melhor prognóstico dos pacientes. Novas abordagens serão elaboradas e na medida que a ciência avança novos genes candidatos podem ser identificados como envolvidos no processo melhorando seu entendimento.

Palavras-chave: Genes, Idade, Infertilidade, Idosos, Testes Genéticos.

INTRODUÇÃO

A infertilidade masculina é uma condição patológica multifatorial que, de acordo com dados atuais, afeta aproximadamente 7% da população masculina. O perfil genético da infertilidade masculina é altamente complexo, uma vez que os fenótipos histológicos do sêmen e do testículo são extremamente heterogêneos e pelo menos 2.000 genes estão envolvidos na espermatogênese (Krausz & Riera-Escamilla, 2018). A espermatogênese envolve a ação

¹ Prof. Adjunto, Doutor em Biotecnologia pela RENORBIO da Universidade Federal de Campina Grande - PB, igorsantosufcg@gmail.com;

² Graduanda do Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande - PB, medeirosmaria1995@gmail.com;

³ Graduanda pelo Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande - PB, amanda.cansenza@gmail.com;

⁴ Graduanda do Curso de Bacharelado em Enfermagem da Universidade Federal de Campina Grande - PB, tainaoaraujo@gmail.com;

⁵ Professora Orientadora: Pós-Doutora pela RENORBIO / UFRPE - PE, carliane.rebeca@gmail.com. (83) 3322.3222

agregada de até 2300 genes, sendo que qualquer um deles poderia, potencialmente, fornecer alvos para testes diagnósticos de infertilidade masculina (Hotaling & Carrel, 2014). De acordo com Tahmasbpour et al., (2014) a infertilidade masculina é um grande problema de saúde que afeta aproximadamente 10 a 15% dos casais em todo o mundo. Especificamente, nos países ocidentais, 15% dos casais são diagnosticados com infertilidade masculina. Em cerca de 50% desses casos, o problema subjacente está no homem, seja unicamente ou em combinação com fatores femininos, então fica evidente a metade da influência masculina neste problema. A infertilidade masculina é uma síndrome multifatorial englobando uma ampla variedade de distúrbios pré ou pós-concepcionais, gerando problemas na prole (Colaco & Modi, 2018).

A procriação tardia está se tornando um fenômeno comum nos países industrializados em desenvolvimento. Tem sido descrito que o volume do sêmen, a motilidade espermática e a sua qualidade morfológica diminuem com a idade, por outro lado os dados sobre a sua concentração ainda são conflitantes e não foram completamente relacionados. As mudanças com os parâmetros do sêmen pela idade refletem as modificações histológicas que são encontradas em diferentes graus nos testículos individualmente (Kuhnert & Nieschlag, 2004). As causas dessas mudanças na qualidade do sêmen com a idade são não definitivamente conhecidas. No entanto, os pesquisadores levantaram a hipótese que o dano acumulado no DNA, a exposição a tóxicos do meio ambiente, infecções, declínios hormonais, e função alterada da glândula sexual acessória podem contribuir (Colaco & Modi, 2018).

É possível se questionar se o aumento da idade paterna poderia afetar a saúde reprodutiva da prole, mas até o momento isso não foi esclarecido. Vários questionamentos podem surgir com essa pergunta inicial e a continuidade dos estudos é essencial para responder tais perguntas. Outro ponto importante a mencionar é o aumento uso da terapia com testosterona nos últimos anos, especialmente entre os homens em idade reprodutiva, e isto tem severos efeitos deletérios na espermatogênese (Eisenberg & Meldrum, 2017). Já foi descrito que a testosterona exógena inibe a espermatogênese através da supressão central do eixo hormonal hipotalâmico-hipofisário-gonadal reduzindo a produção de espermatozoides e não deve ser usada em homens que desejam conceber sua prole (Samplaski & Nangia, 2015).

Homens com idade acima de 40 anos contribuem para reduzir a fertilidade e fecundidade do casal, especialmente quando a parceira também tem idade avançada (Kuhnert & Nieschlag, 2004). Com a correria da vida moderna, a necessidade de realização profissional tentando alcançar a estabilidade financeira e os próprios interesses individuais atuais os seres humanos têm protelado ao máximo o objetivo de se tornarem pais (Andersen & Urhoj, 2107).

Isto pode ter uma repercussão direta no processo de envelhecimento humano tornando a população mundial mais idosa devido inclusive ao baixo índice de natalidade associada a uma expectativa de vida mais alta. Vários estudos têm focado nessa novidade do comportamento humano associado ao processo de envelhecimento (Andersen & Urhoj, 2107; Oud et al., 2019).

As condições adversas mais consistentemente associadas ao aumento da idade paterna são natimortos, síndromes músculo-esqueléticas, fenda palatina, leucemia linfoblástica aguda e retinoblastoma, e distúrbios do neurodesenvolvimento no espectro do autismo e da esquizofrenia (Andersen & Urhoj, 2017). O aumento do risco de acondroplasia é reconhecido há muito tempo, Epilepsia, Síndrome de Apert, Síndrome de Pfeiffer, Síndrome de Crouzon, Neurofibromatose, Câncer de Mama, Tumor no Sistema Nervoso Central, Síndrome de Down (Lawson & Fletcher, 2014; Ramasamy et al., 2015).

No Brasil e em várias partes do mundo ainda existe uma grande falta de informação a esse respeito disponível em meios de comunicação mais acessíveis para o público em massa, favorecendo o desconhecimento sobre essa problemática atual. As questões envolvendo a infertilidade masculina ainda são consideradas como tabus de discussão mundo afora devido principalmente aos anseios do próprio indivíduo acometido por esse transtorno. Esse problema pode gerar dificuldades nas mais diversas áreas detentoras da qualidade de vida do indivíduo como relacionamentos, trabalho e bem estar social. Sendo assim é de extrema importância discorrer sobre essa temática de modo claro e aplicado, buscando as explicações pertinentes que possam acarretar e piorar esse tipo de problema. Principalmente levando em consideração o componente genético associado, visto que para muitos indivíduos a infertilidade pode ser descrita como idiopática, ou seja, sem causa definida até então. Porém, com o uso de ferramentas tecnológicas aplicáveis e conhecimento especializado pertinente e aprofundado é possível iniciarmos o auxílio na identificação e explicação de fatores implícitos e, até então, ocultos que podem ser os responsáveis por esse acometimento. Necessariamente não importando no envolvimento da masculinidade do indivíduo frente a sociedade ou a ele mesmo e assim procurar desmistificar esse transtorno que pode ter uma explicação genética inevitável, assim como tantos outros tipos de distúrbios.

Nesse contexto, o presente estudo promove a difusão de informações a respeito dessa temática que normalmente está restrita a uma pouca parcela acadêmica e científica da população. Este trabalho utilizou-se de um estudo tecnológico e exploratório, bem como de revisão bibliográfica aplicada, onde foram utilizadas bases mundiais científicas de pesquisa online, principalmente o NCBI, PubMed e UniProt. Também foram consultados laboratórios

de renome mundial (Fulgent Genetics, Prevention Genetics e Centogene) para a aquisição de informações pertinentes sobre a genética e a investigação envolvida nesse contexto. Levou-se em consideração as variações idiomáticas e terminológicas em intervalos temporais diversos das publicações, procurando abarcar o máximo de informações relevantes possíveis e históricas a respeito do conteúdo e sua responsabilidade clínica em entender e discutir os dados sobre as potenciais possibilidades envolvendo o acometimento da infertilidade masculina.

METODOLOGIA

O referente trabalho trata-se de um estudo inicial com potencial tecnológico e explicativo, bem como de revisão bibliográfica como ferramenta para a compreensão dos efeitos do processo do envelhecimento humano em homens acometidos pela infertilidade, além de aprofundar de forma qualitativa os conhecimentos envolvendo a preocupação sobre esta problemática. Além disso, a análise das informações obtidas em bancos de dados públicos disponíveis on-line possibilita a descoberta de possíveis novos genes candidatos, bem como de identificação da infertilidade masculina.

A pesquisa literária foi realizada no segundo semestre de 2018 sendo concentrada nas plataformas bibliográficas de pesquisas científicas NCBI, PubMed, e UniProt utilizando os seguintes descritores: “Masculino”, “Infertilidade”, “Idosos”, traduzindo-os para a compatibilidade da plataforma de pesquisa que apresenta o idioma inglês. A utilização dos descritores, isoladamente ou em conjunto, com operadores booleanos do tipo “AND, OR e NOT” foi empregada para aprimorar as pesquisas garantindo a inclusão dos artigos considerados de referência ou mais atuais sobre a temática proposta.

Os critérios de inclusão estabelecidos foram: artigos que apresentaram estruturas textuais completas disponíveis nas plataformas de pesquisa, publicações que apresentaram dados qualitativos condizentes com os objetivos propostos, além de estudos científicos de referência e prioritários, mas não exclusivos, dos últimos 10 anos. Foram excluídos da pesquisa trabalhos que não atendiam aos critérios de buscas, bem como aqueles que divergiam do objetivo proposto no presente trabalho.

As análises iniciais dos conteúdos encontrados se basearam numa leitura detalhada dos artigos, resultando em uma seleção de quais artigos atenderiam a necessidade de solucionar a problemática e sua compreensão. Por fim, as informações pertinentes foram agrupadas de maneira sistematizada para discussão sobre o tema, neste artigo foram trabalhados um total de 19 artigos em inglês para compor esse trabalho.

DESENVOLVIMENTO

Nos Estados Unidos da América estudos apontam que a idade da paternidade está aumentando. Nas últimas três décadas a taxa de natalidade de pais com idade de 30 anos diminuiu e pais com 30 anos ou mais aumentou. Na década de 80 a taxa de natalidade para pais com idade entre 25 e 29 anos foi de 123,1 nascimentos entre 1.000 ocorridos, já em 2014 este índice caiu para 89,7 (queda de 27%). Em contrapartida, a taxa de natalidade por 1.000 pais com idade entre 30 e 34 anos para o mesmo período aumentou de 90,1 para 103,9 (aumento de 15%). Quando aumentamos a idade da análise este aumento foi mais acentuado ainda, para os pais mais velhos entre as idades de 35–39, 40–44 e 45–49 anos, as taxas de natalidade aumentaram 61%, 63% e 52%, respectivamente (Eisenberg & Meldrum, 2017). Além disso, o conhecimento popular muitas vezes não catalogado na literatura está repleto de homens tendo filhos saudáveis com 70 anos ou mais de idade. O fato dessa possibilidade existir e ser biologicamente viável, não necessariamente representa ser eficiente ou menos danoso do ponto de vista genético. A extensão dos efeitos da idade nas funções reprodutivas do sexo masculino, apesar dos preconceitos envolvidos, tem sido cientificamente questionada.

“Dados de nascimentos de países desenvolvidos indicam que a idade paterna média está aumentando. À medida que a tendência à paternidade mais velha se estabeleceu, surgiram preocupações de que isso pode estar ligado a resultados adversos, como complicações na gravidez, anomalias congênitas e implicações para a saúde a longo prazo para a criança. Como o esperma dos pais mais velhos pode ser prejudicado devido aos efeitos gerais do envelhecimento, seus filhos podem estar em risco devido a defeitos na qualidade do espermatozóide na concepção (Lawson e Fletcher, p.283, 2014).”

Pesquisas abrangentes definem o impacto da idade materna avançada sobre a fecundidade de casais e os resultados reprodutivos, mas significativamente menos pesquisas foram focadas na compreensão do impacto da idade paterna avançada. Assim, nos dias atuais cada vez mais casais têm concebido filhos com idade mais avançada. As suposições sobre os efeitos deletérios de mutações ou de alterações nos cromossomos da prole normalmente referenciam influências da idade materna. Pesquisas limitadas sugerem que a importância da idade paterna é significativamente menor do que a da idade materna, mas a idade avançada do pai está implicada em uma variedade de condições que afetam a prole (Ramasamy et al., 2015).

Têm-se a concepção de que a fertilidade reduzida tipicamente ocorre entre mulheres na faixa dos 30 anos, culminando com problemas genéticos sérios associados ao desenvolvimento fetal anormal na prole das mulheres com idades superiores aos 40 anos onde incidências como a Síndrome de Down aumentam substancialmente por problemas de aneuploidias meióticas.

No entanto, evidências crescentes modernas indicam que a idade paterna avançada também está associada a mudanças na reprodução. Numerosos estudos têm investigado a associação da idade com o declínio ocorrido nas características do sêmen, apesar disso o impacto da idade paterna sobre os valores dos parâmetros do sêmen ainda permanece inconclusivo (Johnson et al, 2015).

A paternidade mais tardia é considerada por muitos como tendo vantagens, os futuros pais podem se sentir mais estáveis para criar filhos (Andersen & Urhoj, 2017). Além disso, muitos homens começam uma segunda família mais tarde na vida (Zitzmann, 2013). Assim, a idade paterna se torna uma questão emergente. O envelhecimento afeta a fertilidade masculina por um escopo de fatores, que não são totalmente compreendidos até o momento. Vários mecanismos podem ajudar a fertilidade masculina dentre eles dietas ricas em gorduras insaturadas, grãos integrais, vegetais e peixes têm sido associadas à melhoria da fertilidade em mulheres e homens. Embora as evidências atuais sobre o papel do leite, do álcool e da cafeína sejam inconsistentes, as gorduras saturadas e o açúcar têm sido associados a resultados de fertilidade mais baixos em mulheres e homens. Ou seja, fica evidente que a nutrição está diretamente envolvida nesse processo, além disso, mulheres e homens com obesidade [índice de massa corporal (IMC) $\geq 30 \text{ kg} / \text{m}^2$] apresentam maior risco de infertilidade. De modo oposto este risco é estendido para mulheres que estão abaixo do peso (IMC $< 20 \text{ kg} / \text{m}^2$). Dieta e IMC influenciam os resultados durante o tratamento clínico para infertilidade (Panth et al., 2018). A associação com a idade tem geralmente influenciado na quantidade de produção de células espermáticas, bem como as suas reduções de motilidade e também observa-se deterioração da arquitetura histológica testicular.

As novas tecnologias genéticas têm permitido aos seres humanos a identificação de genes candidatos potencialmente envolvidos nos mais diversos tipos de perturbações fisiológicas, dentre elas a infertilidade. A utilização dessas tecnologias tem favorecido o entendimento de como o avanço da idade paterna está também associado ao risco na gravidez possivelmente promovendo perturbações genéticas. Existem indicações de que algumas patologias autossômicas dominantes raras estão claramente relacionadas à idade paterna (Ramasamy et al., 2015). Padrões alterados de epigenética e expressão gênica no esperma do indivíduo mais velho parecem afetar uma gama de distúrbios neurocognitivos e também a homeostase metabólica entre gerações. Tais efeitos acometendo homens com mais de 40 anos podem ter impacto nas questões socioeconômicas. O aconselhamento genético de homens mais velhos em busca de paternidade deve ser realizado para ponderar as probabilidades estatísticas

ligadas ao planejamento familiar eficiente para cada indivíduo, evitando ao máximo o impedimento de sua realização (Zitzmann, 2013).

Já foram descobertas várias evidências epidemiológicas de efeitos adversos à saúde em filhos de pais com idade avançada. As condições adversas mais consistentemente associadas ao aumento da idade paterna são natimortos, síndromes músculo-esqueléticas, fenda palatina, leucemia linfoblástica aguda, retinoblastoma, e distúrbios do neurodesenvolvimento no espectro do autismo e da esquizofrenia. Desse modo, a crescente idade paterna deve ser levada em consideração no impacto a saúde pública global (Andersen e Urhoj, 2017).

À medida que a idade paterna aumenta no mundo desenvolvido, mais atenção tem sido dada aos efeitos da idade sobre a função reprodutiva e sexual masculina. Embora o potencial biológico para a reprodução continue durante a maior parte da vida de um homem, ocorrem mudanças na produção e na qualidade dos seus espermatozoides. Além disso, a função erétil muda com a idade, causada pelos mesmos fatores que levam a outras doenças vasculares (Eisenberg & Meldrum, 2017). A maior frequência de fatores genéticos conhecidos que contribuem para a infertilidade masculina (25%) está na azoospermia, mas o número de anomalias genéticas identificadas em outras categorias seminais e etiológicas está em constante crescimento (Krausz & Riera-Escamilla, 2018).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados obtidos mostram que diferentemente do que ocorre com a mulher, o homem não possui um estoque de gametas desde que nasce e que vai diminuindo com o tempo até se esgotar, quando então ele não poderia mais se reproduzir. Mas, nem por isso ele está livre dos efeitos que o envelhecimento possa ter sobre a sua fertilidade. O envelhecimento do homem afeta a fertilidade dele, mas de maneira diferente. Sua capacidade reprodutiva começa a cair a partir dos 35 anos de idade, mesmo assim é possível vermos homens com 80 anos se tornando pais.

Dentre os fatores analisados que podem favorecer a esterilidade masculina com o tempo estão o consumo exagerado de álcool, o acúmulo de toxinas no organismo com o passar dos anos e o uso de anabolizantes comprometendo a saúde reprodutiva do homem. Apesar disso as principais causas de infertilidade masculina são alterações hormonais, infecções e varicocele. Estes últimos são bastante influenciados pela idade favorecendo o aparecimento desses problemas nos indivíduos mais idosos. Apesar de tantas possibilidades possíveis para a

infertilidade masculina muitas vezes não é eficiente definir uma causa exata, nesses casos existe a denominação de infertilidade idiopática.

A infertilidade de causa hormonal e a idiopática possuem tratamentos pouco específicos para o problema, devido à grande quantidade de variáveis que devem ser consideradas (Swiniarski, 2014). Existem milhares de genes já descritos como envolvidos no processo, sendo assim ainda não se compreende exatamente quais são os reguladores do sistema reprodutivo masculino para se poder atuar sobre eles diretamente tendo como iniciadores alterações hormonais, recorrendo-se no final à reprodução assistida.

Usando dados de 90 estudos (93,839 indivíduos), realizamos uma revisão sistemática e meta-análise para quantificar o efeito do sexo masculino idade em sete características ejaculadas (volume de sêmen, concentração espermática, contagem total de espermatozoides, morfologia, motilidade total, motilidade progressiva e fragmentação de DNA). Declínios associados à idade no volume de sêmen, motilidade percentual, motilidade progressiva, morfologia normal e células não-fragmentadas foram estatisticamente significantes e os resultados geralmente pareciam ser robustos. Inesperadamente, a concentração de espermatozoides não diminuiu com o aumento da idade masculina, embora tenhamos descoberto que a concentração de espermatozoides diminuiu com o tempo. Nossos resultados indicam que a idade do sexo masculino precisa de mais reconhecimento como potencial contribuinte para os resultados negativos da gravidez e redução da saúde da prole associada à primeira reprodução tardia. Sugerimos que um maior foco na análise de fragmentação de DNA e motilidade progressiva em um ambiente clínico possa levar a melhores resultados para os pacientes durante tratamentos de fertilidade em casais idosos (Johnson et al., p.22, 2015).

É possível também notar que existe um número crescente de pacientes jovens que requerem regimes de medicação a longo prazo, porém os efeitos adversos das medicações na reprodução masculina são muitas vezes inadequadamente considerados, reconhecidos e investigados. Os medicamentos assim como todos os fatores ambientais aos quais o indivíduo está submetido podem afetar a reprodução masculina por meio de efeitos hormonais centrais, efeitos gonadotóxicos diretos, efeitos sobre a função espermática ou sobre a função sexual (Samplaski & Nangia, 2015).

Os resultados obtidos demonstram que os objetivos para se proceder a avaliação genética dos indivíduos para a infertilidade estão em condições: potencialmente corrigíveis; irreversíveis que são passíveis de uso de técnicas de reprodução assistida envolvendo o esperma do parceiro masculino; condições irreversíveis que não são passíveis e para as quais os procedimentos de reprodução assistida não podem ajudar; condições potencialmente fatais ou debilitantes que podem ser a causa subjacente da infertilidade e requerem atenção médica; e por fim anormalidades genéticas que podem afetar a saúde da prole se técnicas reprodutivas assistidas forem empregadas. Qualquer um desses motivos é importante para a análise genética visto que pode existir uma repercussão fisiológica global dos indivíduos envolvidos.

A busca pelos resultados demonstrou que atualmente as empresas que trabalham com a análise das variantes genéticas para a infertilidade masculina atuam buscando genes alvos diferentes. Dentre elas é possível citar a Prevention Genetics (PG), Fulgent Genetics (FG) e Centogene, estas empresas trabalham com painéis genéticos multivariados propiciando uma abordagem mais ampla para as variações genéticas encontradas nos indivíduos portadores de infertilidade masculina. A Tabela 1 relaciona três laboratórios de renome mundial e os genes candidatos para a identificação de problemas relacionados a espermatogênese de modo geral. A PG opta por um painel possuindo 107 genes, enquanto a FG opta pelo uso de 45 genes e a Centogene utiliza apenas 5 genes associados com essa problemática. Apesar do uso de muitos genes ser de ampla importância para a tomada de decisões médicas de como proceder com o possível tratamento poucos são os genes que já foram comprovados em estudos do tipo coorte.

Aproximadamente 10% dos pacientes com alterações genéticas associadas ao problema apresentam alterações na Variante do Número de Cópia (CNV) que podem não ser detectadas pelas abordagens tradicionais. As descobertas dos testes genéticos atuais baseiam-se nas análises realizadas até o momento para identificar deleções e duplicações envolvendo genes simples usando técnicas de sequenciamento de próxima geração (NGS) (Wang et al., 2018). Neste tipo de estudo constatou-se que mudanças estruturais estão presentes em um número substancial de pacientes, sugerindo que o CNV deve ser universalmente usado em testes genéticos clínicos. Com poucas exceções as CNVs exônicas não são tipicamente detectáveis ou relatadas a partir de métodos citogenéticos, como microarranjos cromossômicos de genoma inteiro, nesse contexto que reside a importância da utilização das técnicas mais poderosas como algoritmos direcionados para o sequenciamento em larga escala por NGS. A sensibilidade clínica do teste para CNV é difícil de estimar devido à falta de grandes estudos de coorte para todos os genes dos painéis analisados. Variações estruturais, como as CNVs envolvem alterações no número de cópias de regiões específicas do DNA, que podem ser excluídas ou duplicadas. Até o presente momento, CNVs foram relatadas nos genes *SOX3*, *LHCGR*, *SRY*, *NR0B1*, *DMRT1*, *NR5A1*, *GATA4*, *WT1*, *WNT4* e *FGFR2*. Isto é uma possibilidade implícita de que por mais que sejam analisados 107 genes como no caso do painel mais completo da PG, nem todos esses poderão ser esclarecedores do ponto de vista clínico podendo não indicar ou elucidar as tratativas necessárias para melhoria do paciente.

A análise tecnológica e descritiva individualizada de cada gene poderá trazer cada vez mais respostas sobre seu funcionamento e as implicações pontuais em cada paciente, isto acontecerá naturalmente a cada vez que os pesquisadores tiverem acesso ao genoma dos

indivíduos acometidos. As novas tecnologias genéticas de análises em larga escala com o tempo propiciarão novas descobertas nesse e em tantos outros ramos da medicina.

Tabela 1: Laboratórios e painéis de genes associados a infertilidade masculina de acordo com estudos recentes.

Laboratório	Genes Envolvidos
Prevention Genetics https://www.preventiongenetics.com/testInfo.php?sel=test&val=Male+Infertility+Sequencing+Panel+with+CNV+Detection	ADGRG2, AIRE, AKR1C4, AMH, AMHR2, ANOS1, AR, ARL6, ARX, ATRX, AURKC, AXL, BBS1, BBS10, BBS12, BBS2, BBS4, BBS5, BBS7, BBS9, BRDT, CATSPER1, CBX2, CCDC141, CFAP43, CFAP44, CFTR, CHD7, CYP11A1, CYP17A1, CYP19A1, DHH, DMRT1, DMRT2, DNAH1, DUSP6, FEZF1, FGF17, FGF8, FGFR1, FGFR2, FLRT3, FOXL2, FSHB, GALNTL5, GATA4, GNRH1, GNRHR, HESX1, HFE, HS6ST1, HSD17B3, IL17RD, INSL3, KISS1, KISS1R, KLHL10, LEP, LEPR, LHB, LHCGR, LHX3, LHX4, MAMLD1, MAP3K1, MKKS, NANOS1, NPAS2, NR0B1, NR5A1, NSMF, PCSK1, PICK1, PLCZ1, POR, PROK2, PROKR2, PROP1, RSP01, SEMA3A, SEMA3E, SEPT12, SLC26A8, SOX10, SOX2, SOX3, SOX9, SPATA16, SPRY4, SRA1, SRD5A2, SRY, STAR, SUN5, SYCE1, SYCP3, TAC3, TACR3, TAF4B, TEX11, TRIM32, TTC8, WDR11, WNT4, WT1, WWOX, ZMYND15
Fulgent Genetics https://fulgentgenetics.com/infertility-male	AMH, AMHR2, ANOS1, AR, AURKC, CATSPER1, CFTR, CYP17A1, CYP19A1, CYP21A2, DNAH1, DPY19L2, FGF8, FGFR1, FSHB, FSHR, GNRH1, GNRHR, HESX1, HSD17B3, KISS1, KISS1R, KLHL10, LHB, LHCGR, LHX3, LHX4, NR0B1, NR5A1, NSMF, POU1F1, PROKR2, PROP1, RSP01, SEMA3A, SOX3, SOX9, SPATA16, SRD5A2, SRY, TAC3, TACR3, USP9Y, WDR11, WNT4
Centogene https://www.centogene.com/genetic-testing/infertility-testing.html	AR, CATSPER1, CFTR, FSHR, LHCGR

Nos homens, anormalidades genéticas podem causar infertilidade afetando a produção de espermatozóides ou o transporte de espermatozóides. Os fatores genéticos mais comuns relacionados à infertilidade masculina são: mutações no gene da fibrose cística e anormalidades cromossômicas como a síndrome de Klinefelter. O desenvolvimento da medicina genômica provavelmente explicará muito do que hoje é considerado infertilidade masculina idiopática. De fato, nossa compreensão dos defeitos genéticos que causam a infertilidade não está mais confinada a aneuploidias cromossômicas (por exemplo, síndrome de Klinefelter) e defeitos de um único gene (fibrose cística e ausência congênita do ducto deferente) (Walsh et al., 2009).

Causas genéticas de azoospermia incluem anormalidades cromossômicas, microdeleções do cromossomo Y e mutações ou deleções específicas de vários genes cromossômicos (Miyamoto, et al., 2017). As microdeleções das regiões AZFa, AZFb e AZFc no cromossomo Y são causas genéticas freqüentes de testiculopatia e defeitos espermatogênicos que levam à infertilidade masculina (Rani et al., 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se com o trabalho que existem alterações bioquímicas nos indivíduos que podem promover o aparecimento de problemas de fertilidade masculina com o passar dos anos. Muitas das alterações observadas podem ser de caráter ambiental influenciadas pelo estilo de vida do indivíduo, interagindo com uma predisposição genética já associada a certos tipos de infertilidade. Sendo assim, fica clara a relação da idade com a qualidade da reprodução masculina e sua influência na qualidade de vida da prole, podendo acarretar o acometimento de síndromes diversas. Estes fatores serão discutidos numa nova oportunidade devido a quantidade enorme de dados que estão sendo obtidos pelos métodos atuais de manipulação genética como as Associações Genômicas Amplas (GWAS). Sendo assim, as tecnologias da genética moderna podem contribuir de fato para descobertas mais efetivas nesse ramo da ciência que tem se tornado tão importante por sua maior demanda nos dias atuais. Principalmente com técnicas genéticas de última geração propiciando a descoberta dos fatores gênicos envolvidos e permitindo tratamentos mais direcionados para cada caso.

REFERÊNCIAS

- Andersen, A. M. N., Urhoj, S. K. Is advanced paternal age a health risk for the offspring? **Fertility and Sterility**, v. 107, n. 2, p. 312 - 318, 2017.
- Colaco, S., Modi, D. Genetics of the human Y chromosome and its association with male infertility. **Reproductive biology and endocrinology**, v. 16, n. 14, p.1-24, 2018.
- Eisenberg, M. L., Meldrum, D. Effects of age on fertility and sexual function. **Fertility and Sterility**, v. 107, n. 2, p. 301-304, 2017.
- Hotaling, J., Carrell, D. T. Clinical genetic testing for male factor infertility: current applications and future directions. **Andrology**, v. 2, n. 3, p. 339-350, 2014
- Johnson, S. L., Dunleavy, J., Gemmell, N. J., Nakagawa, S. Consistent age-dependent declines in human semen quality: a systematic review and meta-analysis. **Ageing Research Reviews**, v. 19, p. 22-33, 2015
- Krausz, C., Riera-Escamilla, A. Genetics of male infertility. **Nature Reviews Urology**, v. 15, n. 6, p. 369-384, 2018.

Kühnert, B., Nieschlag, E. Reproductive functions of the ageing male. **Human Reproduction Update**, v. 10, n. 4, p. 327-339, 2004.

Lawson, G., Fletcher, R. Delayed fatherhood. **The Journal of Family Planning and Reproductive Health Care**, v. 40, n. 4, p. 283-288, 2014.

Miyamoto, T., Minase, G., Shin, T., Ueda, H., Okada, H., Sengoku, K. Human male infertility and its genetic causes. **Reproductive Medicine and Biology**, v. 16, n. 2, p. 81–88, 2017.

Oud, M. S., Volozonoka, L., Smits, R. M., Vissers, L., Ramos, L., & Veltman, J. A. A systematic review and standardized clinical validity assessment of male infertility genes. **Human Reproduction**, v. 34, n. 5, p. 932–941, 2019.

Panth, N., Gavarkovs, A., Tamez, M., & Mattei, J. The Influence of Diet on Fertility and the Implications for Public Health Nutrition in the United States. **Frontiers in Public Health**, v. 6, n. 211, p. 1-7, 2018.

Ramasamy, R., Chiba, K., Butler, P., Lamb, D. J. Male biological clock: a critical analysis of advanced paternal age. **Fertility and sterility**, v. 103, n. 6, p. 1402–1406, 2015.

Rani, D. S., Rajender, S., Pavani, K., Chaubey, G., Rasalkar, A. A., Gupta, N. J., Deendayal, M., Chakravarty, B., Thangaraj, K. High frequencies of Non Allelic Homologous Recombination (NAHR) events at the AZF loci and male infertility risk in Indian men. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 1-11, 2019.

Samplaski, M. K., Nangia, A. K. Adverse effects of common medications on male fertility. **Nature Reviews Urology**, v. 12, n. 2, p. 401-413, 2015.

Swiniarski, P. P. Sexology of elderly man with secondary infertility. **Central European Journal of Urology**, v. 67, n.2, p. 189–190, 2014.

Tahmasbpour, E., Balasubramanian, D., Agarwal, A. A multi-faceted approach to understanding male infertility: gene mutations, molecular defects and assisted reproductive techniques (ART). **Journal of Assisted Reproduction and Genetics**, v. 31, n. 9, p. 1115–1137, 2014.

Walsh, T. J., Pera, R. R., Turek, P. J. The genetics of male infertility. **Seminars in Reproductive Medicine**, v. 27, n. 2, p. 124-136, 2009.

Wang, H., Zhang, L., Wang, N., Zhu, H., Han, B., Sun, F., Yao, H., Zhang, Q., Zhu, W., Cheng, T., Cheng, K., Liu, Y., Zhao, S., Song, H., Qiao, J. Next-generation sequencing reveals genetic landscape in 46, XY disorders of sexual development patients with variable phenotypes. **Human Genetics**, v. 137, n. 3, p. 265-267, 2018.

Zitzmann, M. Effects of age on male fertility. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 27, n. 4, p. 617-628, 2013.