

Relationship between sperm telomere length and sperm quality in infertile men **Andrologia 2020;52:e13546; DOI: 10.1111/and.13546**

ZAHRA DARMISHONNEJAD (1), FARZANEH ZAREI-KHEIRABADI (1,2), MARZIYEH TAVALAEE (1), MASOUMEH ZAREI-KHEIRABADI (1), DINA ZOHRABI (2), MOHAMMAD HOSSEIN NASR-ESFAHANI (1,3)

(1) Department of Reproductive Biotechnology, Reproductive Biomedicine Research Center, Royan Institute for Biotechnology, ACECR, Isfahan, Iran, (2) Department of Biology, Faculty of Science, NourDanesh Institute of Higher Education, Isfahan, Iran, (3) Isfahan Fertility and Infertility Center, Isfahan, Iran

Correspondence to: Mohammad Hossein Nasr-Esfahani, Department of Reproductive Biotechnology, Reproductive Biomedicine Research Center Royan Institute for Biotechnology, ACECR, Isfahan, Iran. Email: mh.nasr-esfahani@royaninstitute.org

Telomeres, noncoding and repetitive DNA sequences, play a significant function in chromatin integrity. Telomere length is age-dependent in somatic cells, while it increases in sperm cell with age. Therefore, we aimed to assess sperm chromatin, leucocyte and sperm telomere length (LTL, STL) in spermatozoon of 38 infertile and 19 fertile men aged between 20 and 50 years. Protamine deficiency (chromomycin A3 test), DNA fragmentation (TUNEL assay), lipid peroxidation (Bodipy probe) and telomere length (quantitative real-time PCR) were assessed. A significant decrease in mean of sperm concentration and motility and a significant increase in means of sperm abnormal morphology, DNA fragmentation, lipid peroxidation and protamine deficiency were observed in infertile compared with fertile men. In addition, the mean of LTL and STL were significantly shorter in infertile men compared with fertile individuals. We observed significant associations between telomere length with sperm concentration, DNA fragmentation and lipid peroxidation. We hypothesised that increased oxidative stress in spermatozoa of infertile men can result in abnormal packaging of chromatin, damage of DNA and shorter sperm telomere length. Together, these anomalies may account for fertility failure in these individuals.

La correlazione tra la lunghezza dei telomeri spermatici e la qualità dello sperma negli uomini infertili

I telomeri, sequenze di DNA ripetitive e non codificanti, svolgono una significativa funzione nella integrità della cromatina. La lunghezza dei telomeri è dipendente dall'età nelle cellule somatiche, mentre essa aumenta con l'età nelle cellule spermatiche. Pertanto abbiamo voluto determinare la cromatina spermatica e la lunghezza dei telomeri dei leucociti e degli spermatozoi (LTL, STL) in 38 uomini infertili e 19 fertili con età tra i 20 e i 50 anni. Furono determinate la deficienza di protamina (test con cromomicina A3), la frammentazione del DNA (test TUNEL), la perossidazione dei lipidi (sonda BRODIPY) e la lunghezza dei telomeri (PCR quantitativa in tempo reale). Furono osservate una significativa riduzione della media della concentrazione e della motilità spermatica e un significativo incremento della media degli spermatozoi anormali, della frammentazione del DNA, della perossidazione dei lipidi e della deficienza di protamina negli uomini infertili rispetto ai fertili. Inoltre, la media della LTL e della STL furono significativamente minori negli uomini infertili rispetto agli individui fertili. Abbiamo osservato una significativa associazione tra la lunghezza dei telomeri con la concentrazione degli spermatozoi, con la frammentazione del DNA e con la perossidazione dei lipidi. Abbiamo ipotizzato che l'aumento dello stress ossidativo negli spermatozoi degli uomini infertili può produrre un anormale impaccamento della cromatina, un danno del DNA e una riduzione della lunghezza dei telomeri spermatici. Insieme questa anomalie possono giustificare l'incapacità fertile in questi individui.

Il commento - La questione della lunghezza dei telomeri, ovvero di quelle sequenze poste ai termini di ciascun cromosoma con lo scopo di tutelarne l'integrità, è stata spesso analizzata in molte predisposizioni alle malattie, ma poco in relazione alla qualità degli spermatozoi. Noi presentammo qui uno studio nel 2013 sul tema (Andrologia 2013;45:289–304) e non abbiamo più avuto occasione di poterlo riprendere: lo studio degli attuali Autori ci consente di riproporre la questione che è sensibilmente importante ai fini della valutazione della qualità degli spermatozoi sia nell'ambito di almeno una parte delle disfertilità "idiopatiche" sia nell'ambito delle disfertilità derivanti da una o più delle ragioni note, prima tra tutte lo stress ossidativo spermatico con tutte le cause che lo generano. Gli Autori mettono bene in evidenza come sia ben correlato l'aumento del livello dello stress ossidativo (determinato con il livello della perossidazione dei lipidi e della frammentazione del DNA spermatici) con la riduzione della lunghezza dei telomeri spermatici. In parallelo anche della riduzione dei telomeri dei leucociti, ovviamente quanto lo stress ossidativo è a carattere generale e non solo nello stretto ambiente spermatico (testicoli, prostata, vescicole seminali). La riduzione dei telomeri rende più instabile il DNA cromosomico e ne favorisce la frammentazione, con tutti i danni derivanti per la qualità dell'informazione genica, già in sé indotta dall'azione ossidativa diretta. Sono note la gran parte delle ragioni che inducono l'aumento dello stress ossidativo e che nei commenti agli articoli qui spesso abbiamo presentato, ma purtroppo spesso nella diagnostica e nella terapia vengono poco prese in

considerazione, soprattutto quando la loro entità appaia lieve o moderata ad un esame insufficiente e/o carente: gli Autori sottolineano quanto sia importante tale valutazione e sollecitano a valutarne gli effetti concreti non solo con l'analisi della frammentazione del DNA ma anche con la determinazione della lunghezza dei telomeri sia spermatici che leucocitari. In tale modo si potrà effettivamente definire il quadro del soggetto disfertile e/o infertile a agire di conseguenza, in particolare nella decisione di attivare o meno la PMA in cui è sempre alto il rischio di immettere uno spermatozoo alterato nell'informazione genica con tutto ciò che tale condizione rischia di comportare. Certo la valutazione dei telomeri è sempre un esame di secondo livello per i costi che tuttavia sono in questi anni decisamente diminuiti, rendendo la determinazione più accessibile. Vogliamo infine cogliere l'occasione per sottolineare come nessuna delle ragioni ben note di induzione e sostegno di uno stress ossidativo generale e/o spermatico debba mai essere minimizzata o trascurata e, una volta evidenziata, debba essere utilmente trattata con la correzione dei fattori squilibrati in gioco, per quanto possano singolarmente essere considerati apparentemente modesti.