

3.4.3. Anomalies meiotiques detectables tan sols mitjançant l'estudi de CS.

Aquest grup inclou els 6 casos amb un bloqueig quasi complet a espermatòcit primari però amb alguna figura de metafase I normal, que a nivell de CS es caracteritzen, o bé per la presència de CS anòmals (fig. 30), o bé per un bloqueig a leptotè/zigotè (fig. 27); també inclou aquest grup els 20 casos amb bloqueig meiotic total a espermatòcit primari, que es caracteritzen per l'absència de CS o per un bloqueig pre-paquitènic; i, per últim, el cas de Síndrome de Klinefelter.

3.4.4. Absència de cèl.lules germinals

Aquest grup inclou els 18 casos amb una manca absoluta de cèl.lules germinals a les preparacions estudiades; per tant, no s'observaven cèl.lules en divisió ni complexos sinaptinèmics.

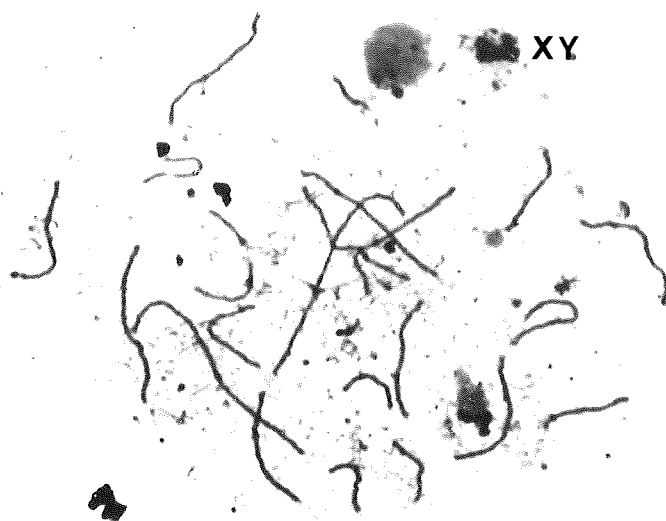


Figura 37.- Espermatòcit paquitènic d'un individu del grup I, amb comportament meiotic normal. Podem observar els 23,XY CS perfectament aparellats.

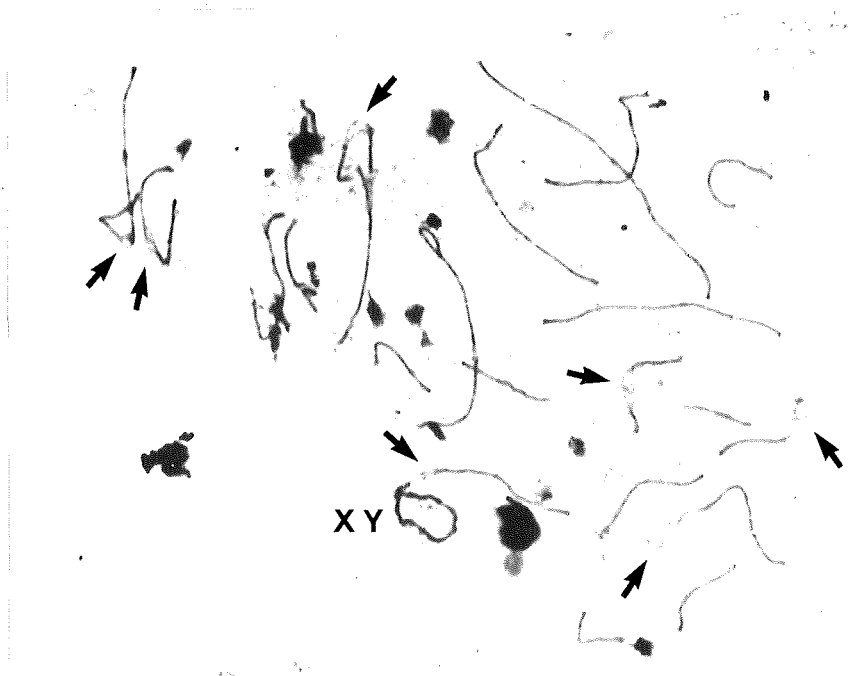


Figura 38.- Espermatòcit paquitènic d'un individu del grup II que presentava desinapsi parcial de bivalents. La figura presenta 23,XY elements amb nombroses anomalies d'aparellament (fletxes).



Figura 39.- Espermatòcit paquitènic amb 23,XY elements i presència d'anomalies d'aparellament en els elements laterals dels complexos (fletxes). Correspon a individu amb desinapsi individual de bivalents.

4. DISCUSSION

4.1. Estudi de complexos sinaptinèmics amb microscopi òptic

Fins fa pocs anys l'estudi dels complexos sinaptinèmics s'havia dut a terme exclusivament amb microscopi electrònic, ja fos mitjançant talls ultrafins i posterior reconstrucció tridimensional dels nuclis (Moses, 1958; Sotelo i Wettstein, 1966; Gillies, 1973; Holm i Rasmussen, 1977, etc.) o emprant tècniques d'extensió i recollida amb reixeta (Counce i Meyer, 1973; Moses i col., 1975, etc.) (veure 1.3.).

La descripció per Fletcher (1979) i Pathak i Hsu (1979) de complexos sinaptinèmics de diferents espècies de mamífers a microscopi òptic mitjançant tincions argèntiques, va oferir noves possibilitats a l'estudi dels CS.

La posada a punt en aquest treball de les tècniques descrites per Fletcher (1979), Pathak i Hsu (1979) i Pathak i Elder (1980) ha permès l'estudi dels CS en biòpsies testiculars humanes amb microscopi electrònic.

Aquesta tècnica permet estudiar la morfologia, formació dels CS a profase, identificació dels elements a paquità i l'anàlisi de la sinapsi cromosòmica amb una precisió comparable a l'oferta pel microscopi electrònic, tenint en compte els diferents nivells de resolució de cada microscopi.

Malgrat les limitacions del nivell de resolució del microscopi òptic, aquesta tècnica presenta nombrosos avantatges, especialment en l'aplicació a l'estudi de biòpsies testiculars humanes.

Respecte a les tècniques de tallis seriats, ofereix la possibilitat d'estudiar tant nuclis sencers com CS sencers i representa, a més a més, una considerable simplificació del procés en eliminar la reconstrucció tridimensional.

Quant a les tècniques d'extensió per a microscopia electrònica, degut a la petita mida de les biòpsies testiculars, el tractament d'extensió i recollida en reixetes representa la pèrdua de gran nombre de cèl.lules. Per tant, és freqüent l'observació de reixetes buides, amb poques cèl.lules o amb material d'escassa qualitat. Per tant, és un mètode que ens ofereix molta resolució però permet obtenir poca informació quantitativa del material testicular a estudiar.

L'estudi de CS amb microscopi òptic és un mètode que permet l'estudi de nuclis sencers i CS sencers. Poden ésser analitzades centenars de cèl.lules per preparació i, per tant, es poden dur a terme recomptes cel.lulars i estudis molt acurats, així com una selecció dels nuclis de més qualitat per aprofundir en la seva anàlisi. Per últim, l'estudi de CS amb microscopi òptic ens ofereix un mètode ràpid d'anàlisi de les biòpsies testiculars, ja que poden obtenir-se resultats del comportament meiòtic a profase en menys de 24 hores.

4.2. Comportament meiótic a profase en individus normals

L'estudi de complexos sinaptinèmics en biopsies testiculars d'individus amb activitat meiótica normal i fertilitat coneguda ha servit, per primera vegada a microscopi òptic, per descriure el cicle sinàptic a profase, la perfecta caracterització de cada un dels estadis profàsics, i la identificació i cariotipat dels CS a paquitè.

Holm i Rasmussen (1977) i Rasmussen i Holm (1978), mitjançant l'observació amb microscopi electrònic de talls seriats i posterior reconstrucció tridimensional dels nuclis, varen aportar una primera descripció dels estadis profàsics segons la formació dels complexos sinaptinèmics.

Moses (1977a) i més tard Solari (1980), emprant tècniques d'extensió varen descriure amb detall l'estructura dels CS en els nuclis paquitènics d'espermatòcits humans.

Les nostres dades quant a caracterització dels estadis profàsics són bàsicament coincidents amb les dels altres autors (veure 3.1.), cosa que demostra la fidelitat dels estudis amb microscopi òptic respecte als de microscopi electrònic i ens permet diferenciar clarament els estadis pre-sinàptics (leptotè i zigotè), l'estadi de sinapsi (paquitè) i l'estadi post-sinàptic (diplotè). Dades indispensables per a la detecció i caracterització de qualsevol anomalia en la sinapsi.

Hem definit, per primera vegada, l'estadi de diplotè en espermatozòcits humans mitjançant l'estudi de complexos sinaptinèmics. Degut a la seva curta durada, és un estadi poc freqüent en les preparacions meiótiques, i per tant difícil

de trobar en els estudis de CS amb microscopi electrònic, ja que hom hi analitza un nombre reduït de nuclis.

En l'estadi de paquitè tots els complexos sinaptinèmics presenten els seus elements laterals aparellats i el parell sexual apareix sempre associat. El recompte de complexos en els nuclis en paquitè és sempre de 23,XY i sempre que la qualitat dels nuclis ho permetia són cariotipats.

El cariotipat de CS a paquitè amb microscopi òptic s'ha realitzat tenint en compte els idiogrames presentats per Holm i Rasmussen (1977) i Solari (1980) amb total coincidència en els resultats obtinguts.

Fins i tot en les millors condicions, el cariotipat cromosòmic a paquitè és difícil; per tant, l'oportunitat de realitzar-lo emprant CS ofereix noves possibilitats a l'hora de caracteritzar re-estructuracions, difícils de identificar a metafase I degut a les terminalitzacions de quiasmes.

Solari (1980) definia 5 subestadis paquitènics atenent-se a les diferents conformacions observades en el parell XY. En el nostre treball, hem pogut diferenciar-ne tan sols 4.

També Solari (1980) descrivia la presència de petites zones no sinapsades en les primeres etapes de paquitè, zones que ell associava a les constriccions secundàries dels bivalents 1 i 9. En les nostres preparacions, a l'estadi de paquitè, apareixen tots els bivalents perfectament aparellats i no hem observat la presència d'aquestes regions no aparellades.

Aquestes diferències creiem que són degudes tan sols al grau de resolució superior que ofereix el microscopi elec-

trònic i, en el segon cas, també possiblement a la tinció amb PTA (àcid fosfotúngic), molt més fina però impossible d'utilitzar amb microscopi òptic.

La distribució d'estadis profàsics obtinguda en els individus control és: 18.8% en leptotè; 31.8% en zigotè; 47,4% en paquitè i un 2% en diplotè. La relació entre zigotè i paquitè és de 1/1.5. Aquestes dades presenten un valor important a l'hora d'interpretar els possibles bloqueigs profàsics en els individus infèrtils.

L'estudi de CS en els individus control, ens ha permès:

- la caracterització dels estadis profàsics amb microscopi òptic
- establir la freqüència d'estadis profàsics
- obtenir el cariotip standard de CS amb microscopi òptic i
- elaborar el patró de la sinapsi cromosòmica normal,

dades que ens ofereixen les bases per l'anàlisi de les possibles alteracions cromosòmiques o sinàptiques en biopsies testiculars d'individus infèrtils.

4.3. Comportament meiòtic a profase en individus infèrtils

Tenint en compte tan sols l'estudi de CS a profase, els individus infèrtils estudiats presenten formació normal en 34.2% dels casos; presenten bloqueig en estadis pre-paquitènics un 20.8%; en el 28.8% dels individus s'observava una formació anormal dels CS i el 16.2% no presentava cel.lules germinals.

La formació normal de complexos sinaptinèmics implica un comportament meiòtic normal a profase I. En aquests individus es presentaven tots els estadis profàsics, i la freqüència de cada un d'ells era similar a la presentada pels individus-control. Alguns dels pacients presentaven un petit grau de bloqueig reflectit al seminograma (oligozoospermia), però que no es detectava a nivell meiòtic. El cariotipat de CS a paquitè presentava sempre 23,XY elements amb aparellament correcte dels bivalents. Tots els nuclis paquitènics presentaven el parell XY associat, formant la típica vesícula sexual, i no hem observat en cap cas la presència dels elements gonosòmics en forma d'univalents. Per tant, la possible causa de la infertilitat d'aquests pacients, caldrà buscar-la en tot cas a partir d'estadis més avançats de la meiosi o en altres etiologies no associades a la infertilitat d'origen meiòtic.

Respecte als individus que presentaven bloqueig, avaluar-ne les possibles causes és difícil. En tots els casos es tractava de bloqueigs dràstics en els quals no va poder ésser estudiada cap cèl.lula a l'estadi de paquitè i per tant no es va poder determinar l'existència d'anomalies d'aparella

ment per tractar-se d'un bloqueig pre-sinàptic.

Stern i Hotta (1973) i Hotta i col. (1977) demostraren que la petita quantitat de DNA sintetitzat a zigotè (Z-DNA) té un paper important en la sinapsi cromosòmica i qualsevol anomalia en aquesta síntesi pot anul·lar el procés sinàptic.

Gillies (1975) i Esponda (1981) postulen que els principals components del CS són sintetitzats i engalats durant leptotè/zigotè.

L'etiologia dels bloquejos observats en estadis pre-paquitènics podria raure en mutacions gèniques, similars a les descrites en d'altres espècies (Chaganti, 1965; Palmer, 1971; Russell i Meier, 1975; Reame i Hafez, 1975; Baker i col., 1976). Aquestes mutacions afectarien la síntesi del Z-DNA i/o la síntesi dels elements del CS, cosa que donaria lloc a l'anul·lació de la sinapsi observada en aquests pacients.

Els estudis publicats sobre formació de complexos sinaptinèmics a l'espècie humana (Holm i Rasmussen, 1977; Rasmussen i Holm, 1978; Solari, 1980) i les nostres dades, demostren que a l'estadi de paquitè s'observa l'aparellament complet dels elements del complex sinaptinèmic. Els CS apareixen com un eix continu al llarg dels bivalents i reflecteixen la total sinapsi cromosòmica.

En un 28.8% d'individus infèrtils estudiats, en l'estudi profàsic s'ha observat la presència d'anomalies als complexos sinaptinèmics dels nuclis paquitènics analitzats.

Les formacions anormals dels CS observades, sense considerar la formació de trivalents (veure 4.5), pertanyen a tres

tipus diferents; CS amb zones no aparellades dels elements laterals; CS fragmentats i CS d'aspecte laxe.

Cal tenir en compte que en tots els individus estudiats només s'han detectat anomalies en els CS autosòmics; els elements gonosòmics apareixen sempre aparellats presentant qualsevol de les disposicions típiques de l'estadi de paquitè.

Els diferents tipus d'alteracions dels CS no es presentaven mai simultàniament a la mateixa cèl.lula encara que sí que podien observar-se en diferents nuclis d'un mateix individu.

Els individus afectats podien presentar els CS alterats en totes les cèl.lules analitzades o tan sols en un determinat tant per cent, i el nombre de CS afectats també depenia dels casos estudiats.

Sempre que la qualitat dels nuclis ho permetia, s'intentava la identificació dels CS afectats (impossible en els casos de fragmentació). No va observar-se cap tipus d'incidència específica en determinats complexos.

En tots els individus que presentaven CS alterats s'ha observat també un comportament meiòtic anormal en fases més avançades (veure 4.4.) ja sigui amb presència d'univalents o multivalents a metafase I, desinapsi de bivalents, o bé bloqueig meiòtic a paquitè o metafase I. Cosa que indica que els CS són essencials per a la correcta sinapsi cromosòmica durant la profase i també per a la desinapsi normal dels bivalents.

La incorporació d'inhibidors de la síntesi de proteïnes (Roth i Parchman, 1971) a cèl.lules en l'estadi de paquitè

provoca que al cap de poc temps els complexos sinaptinèmics es desorganitzin, mentre que aquest fenomen no té lloc si les cèl·lules es tracten en altres períodes.

Sembla ésser, doncs, que certes proteïnes o enzims controlen l'engalzament i manteniment dels CS durant el paquitè, possiblement a nivell de l'element central del complex format per les cues de les molècules de miosina (De Martino i col., 1980).

Les anomalies del complex sinaptinèmic associades a la infertilitat descrites en aquest treball podrien anar relacionades amb mutacions gèniques que afectessin l'engalzament i/o manteniment de les molècules de miosina a l'element central dels complexos, ja que la presència de complexos normals i anormals en els mateixos nuclis indica que la síntesi i la regulació de la síntesi de miosina és normal.

4.4. Activitat meiòtica en individus infèrtils. Comparació de les dades meiòtiques convencionals i el comportament meiòtic a profase

Segons els nostres resultats, en l'estudi conjunt cromosòmic i de complexos sinap-tinèmics, els individus infèrtils estudiats presentaven en un 34.2% meiosi normal; en un 25.3% anomalies a meiosi detectables per l'estudi cromosòmic i de CS; un 24.3% anomalies detectables exclusivament mitjançant l'estudi de CS i en un 16.2% absència de cèl·lules germinals.

Tots els individus amb formació normal de complexos sinap-tinèmics a profase presentaven meiosi completa amb figures normals a metafase I i metafase II.

El nostre percentatge d'individus considerats com a meiòticament normals és similar al presentat per Templado (1981) del 35.5%, però una mica inferior a dades anteriors aportades per diferents autors.

Mc Dermott (1974), en una sèrie d'individus azoospermics, observava una meiosi normal en un 42% dels casos, mentre que Hendry i col. (1976) en individus infèrtils aportava dades del 47.9%. i Mičić i col. (1978) presentaven una freqüència del 44.4% d'individus amb meiosi normal.

El motiu de les diferències en les freqüències observades creiem que es deu en part al criteri de selecció dels individus estudiats i en part al fet que l'estudi de CS permet una millor caracterització del procés meiòtic i, per tant, la detecció d'anomalies a profase que abans passaven desapercibudes.

La presència d'univalents de mida petita a metafase I, detectada per diferents autors (Sasaki i Makino, 1965; Eberle, 1966; Luciani, 1970b; Skakkebaek i col., 1973; Templado, 1981) era considerada com a "normal" a la majoria dels casos.

En els estudis de CS hem observat aquesta situació associada a la presència d'anomalies en el CS, cosa que ja no significa un comportament meiòtic normal i confirma el que hem proposat anteriorment.

Per tant, considerem que a l'hora de definir un comportament meiòtic com a normal cal tenir en compte l'estudi de complexos sinaptinèmics.

A les metafases I estudiades en individus infèrtils amb comportament meiòtic normal, així com en individus control, és freqüent la presència dels cromosomes sexuals com a univalents (Ford i Hamerton, 1956; Sasaki i Makino, 1965; Hultén i col., 1966; Kjessler, 1966; Eberle, 1966; Luciani, 1970a i b; Skakkebaek i col., 1973; Chandley i col., 1976b; Ferguson-Smith, 1976; Templado, 1981). Les freqüències observades per a aquesta dissociació oscil·len entre el 4.4% i el 28% de cèl·lules analitzades, segons els diferents autors.

S'ha discutit repetidament per part dels autors que descriuen aquesta dissociació, si el seu origen es deu a la falta d'aparellament del parell XY a zigotè/paquitè o bé a una dissociació precoç, ja que s'observa sempre en estadis tardencs de metafase I (Ford i Evans, 1964; Hultén i col., 1966; Skakkebaek i col., 1973).

En l'estudi de CS en individus meiòticament normals, els

eixos del parell XY a paquitè s'observaven aparellats, presentant qualsevol de les quatre configuracions típiques descrites per a aquest estadi (veure 3.1.1.).

Aquesta observació confirmaria la teoria dels autors que consideren la presència d'univalents gonosòmics a metafase I deguda a la dissociació precoç del parell XY respecte a la resta de cromosomes. Comportament que fins a cert punt podem esperar si tenim en compte la petita mida dels CS que es forma entre X i Y, i la asincronia, descrita per Solari (1980), que presenta aquest parell d'elements respecte a la resta de CS tot al llarg de la profase meiótica.

Segons Baker i col. (1976), en estudis fets en diferents espècies vegetals, la gran part de mutacions que interfereixen la meiosi afecten la primera divisió i són pràcticament nul·les les que afecten la segona divisió. Cal considerar, doncs, que la primera divisió meiótica és un pas decisiu en el mecanisme meiótic.

En el nostre treball, no s'ha observat en cap cas de formació correcta de SC a la profase cap tipus d'anomalia meiótica posterior.

Tenint en compte aquestes dades, sembla ésser que la regulació del mecanisme meiótic té lloc principalment a profase I i més concretament durant la sinapsi cromosòmics: els nuclis amb formació normal de complexos sinaptinèmics, i per tant amb aparellament correcte de bivalents, tenen un comportament meiótic normal fins a la metafase I i la metafase II. Per tant, en aquest grup d'individus la causa de la infertilitat observada no seria d'origen meiótic.

En 28 casos (25.3%) amb anomalies meiótiques, en l'estudi

convencional (els 7 individus amb bloqueig meiótic complet i anomalies d'aparellament a profase, els 2 casos amb anomalies estructurals, els 7 casos amb univalents de mida petita a metafase I i els 12 casos de desinapsi) s'han detectat alhora anomalies en la formació dels CS (veure 4.3.).

La desinapsi és l'anomalia meiótica més comuna a les sèries d'individus infèrtils estudiades (Hultén i col., 1970; Pearson i col., 1970; Dutrillaux i Guéguén, 1971; Skakkebaek i col., 1973; Koulischer i Schoysman, 1974; Chaganti i German, 1974, 1979; Koueke, 1975; Templado i col., 1976, 1978, 1982); caracteritzada per una disminució en el nombre de quiasmes a la metafase I i per l'aparellament aparentment normal de bivalents a la profase I amb presència de vesícula sexual.

L'etiologia de les desinapsis observades no es coneix encara amb exactitud. Pearson i col. (1970) descriuen un pacient que presentava desinapsi associada a un defecte en la reparació del DNA en cèl·lules somàtiques. No obstant, altres autors (Hultén i col., 1974; Sasaki i Tonomura, 1977; Chaganti i German, 1979; Thompson i col., 1979) demostren que en els individus estudiats per ells aquesta reparació era normal.

Gillies (1974) i Carpenter (1979), mitjançant l'estudi de mutants aquiasmàtics de *Drosophila* que presentaven formació normal de complexos sinaptinèmics, encara que nòduls de recombinació alterats, varen demostrar que la presència dels CS no és una condició suficient per a la recombinació.

Aquestes dades posen en dubte si els processos de sinapsi

i desinapsi van directament relacionats o no amb la recombinació.

Als 12 casos de desinapsi estudiats per nosaltres, s'observaven formacions anormals dels complexos sinaptinèmics.

Dels 12 individus analitzats, 5 presentaven errors en l'aparellament dels CS, 3 CS fragmentats, 3 errors en l'aparellament dels CS i fragmentació de CS i en un individu s'ha observat la presència de complexos sinaptinèmics laxes i fragmentació.

Les anomalies a l'estructura dels CS afectarien lògicament la seva funció, i donarien com a resultat alteracions en la recombinació que després es reflectirien en la baixa freqüència de quiasmes observada a la metafase I.

Els CS amb elements no aparellats podrien correspondre a bivalents cromosòmics que no arribessin mai a completar la seva sinapsi.

Els CS fragmentats podrien representar complexos sinaptinèmics ja en vies de degradació com a conseqüència d'una desinapsi prematura i desfasada.

Creiem que l'estudi de tan sols 12 individus amb aquestes característiques no ens permet fer afirmacions, però no podem deixar de notar la semblança entre l'aspecte que presenten els CS amb anomalies d'aparellament i l'aspecte dels CS en estadis pre-sinàptics, i l'aspecte general dels nuclis en diplotè i la fragmentació de CS.

Tenint en compte el que hem exposat, podem concloure que el CS no és condició suficient però sí indispensable perquè tingui lloc un comportament meiòtic normal.

Per tant, els diferents tipus de desinapsi descrits semblen deguts a anomalies dels complexos sinaptinèmics (veure 4.3) i donen per resultat que el procés sinàptic sigui incomplet parcialment o total.

En un 24.3% dels casos analitzats, les alteracions de la meiosi podien ésser caracteritzades tan sols mitjançant l'estudi de CS.

Aquest grup d'individus és format pels 20 casos amb un bloqueig total a espermatòcit primari, els 6 casos amb un bloqueig quasi complet a espermatòcit primari però amb alguna figura en metafase I i pel cas de Síndrome de Klinefelter.

En els estudis meiòtics convencionals duts a terme per altres autors, la incidència dels pacients infèrtils que presenten bloqueig total a espermatòcit primari és considerable.

Mc Dermott (1974) presenta dades del 26% dels individus estudiats, Hendy i col. (1976) del 35.2%, Mičić i col. (1978) del 18.5% i Templado (1981) del 25.7%.

Aquests bloquejos són difícils d'interpretar des del punt de vista cromosòmic i l'única dada que ofereix una mica d'informació és l'estudi del CS.

Els individus analitzats, amb bloqueig total a espermatòcit primari, presentaven, o bé nuclis amb absència de complexos sinaptinèmics, o bé un bloqueig de tipus pre-sinàptic amb figures leptotèniques i zigotèniques exclusivament.

L'etiologia d'aquests bloquejos és difícil de determinar, encara que és possible que vagin relacionats amb anomalies sinàptiques (veure 4.3.).

S'inclouen també en el grup d'individus amb alteracions meiótiques detectables tan sols mitjançant l'estudi de CS, els 6 pacients amb bloqueig quasi complet a espermatòcit primari.

En aquests pacients les poques figures en metafase I observades eren normals, però en dur a terme l'anàlisi de CS es detectava un bloqueig presinàptic quasi total i anomalies en la formació dels CS en els pocs nuclis paquitènics observats (veure 4.3.). Resultats que posen en dubte la "normalitat" del procés meiótic.

També forma part d'aquest grup el pacient estudiat que presentava Síndrome de Klinefelter amb cariotip somàtic 46,XY/47,XXY.

Els individus amb Síndrome de Klinefelter acostumen a presentar túbuls seminífers atrofiats i hialinizats, els quals contenen pràcticament tan sols cèl.lules de Sertoli. En alguns casos s'observen escassos elements de la línia germinal, que no progressen de l'estadi d'espermatòcit (Luciani i Stahl, 1978). En casos de mosaic 46,XY/47,XXY, el dany testicular és menys dràstic i diferents autors han descrit la presència d'algunes figures meiótiques més avançades (Kjessler, 1966; Luciani i col., 1970a; Laurent i col., 1973), considerant que és en general la línia cèl.lular 46,XY la que entra en meiosi.

Skakkebaek i col. (1969), en un individu amb cariotip 47,XXY detectaven la formació de metafases I en les quals aparentment tenia lloc un aparellament entre el dos cromosomes X i el Y es presentava en forma d'univalent, cosa que demostraria que les cèl.lules 47,XXY són capaces d'entrar en meiosi.

L'individu amb Síndrome de Klinefelter estudiat per nosaltres presentava un bloqueig total a espermatòcit primari i les poques figures observades en l'estudi meiótic convencional eren d'escasa qualitat.

L'estudi de CS, realitzat per primer cop en aquests individus, presentava nombrosos espermatòcits en paquità, en els quals podien observar-se respectivament: nuclis amb 23,XY elements; nuclis amb 24 elements i, aparentment, absència de vesícula sexual i nuclis amb CS fragmentats

Els nuclis amb 23,XY elements correspondrien a la línia cel.lular 46,XY, que presenta comportament meiótic normal fins a paquità, figures també descrites per altres autors en l'estudi convencional en individus amb Síndrome de Klinefelter (Kjessler, 1966; Luciani i col., 1970a; Laurent i col., 1973). La fragmentació observada demostra que la formació dels CS en aquests individus no és sempre correcta i presenta una morfologia similar a la ja descrita en altres individus infèrtils.

La presència de nuclis en paquità amb 24 elements i en els quals no es diferencia cap formació similar a la vesícula sexual, estaria d'acord amb el que proposaven Skakkebaek i col. (1969). Confirmaria que la línia cel.lular 47,XXY també pot entrar en meiosi i tenir comportament meiótic

normal fins a paquitè amb l'aparellament dels dos cromosomes X i la presència de l'Y en forma d'univalent.

Per tant, com postulaven Luciani i Stahl (1978), podem considerar que l'esterilitat de la Síndrome de Klinefelter sembla deguda més al dany testicular (atròfia de túbuls seminífers) que a la disrupció de la meiosi deguda a la presència del cromosoma X extra.

En comparar i analitzar les dades obtingudes mitjançant l'estudi meiòtic convencional i l'estudi de CS en la sèrie d'individus infèrtils del nostre treball, s'ha observat que els resultats obtinguts en l'estudi de CS són concordants i complementaris dels cromosòmics, cosa que revalida i fa necessària la utilització de les anàlisis de CS per a detectar i caracteritzar anomalies meiòtiques relacionades amb la infertilitat masculina.

4.5. Comportament meiòtic a profase en individus portadors de translocacions Robertsonianes

La presència d'anomalies cromosòmiques estructurals pot ésser causa directa de infertilitat i provocar diferents tipus d'alteracions de la meiosi (bloqueig, formació de gamets desequilibrats, etc.).

Són considerables els estudis meiòtics en individus infèrtils portadors de translocacions (Kjessler, 1966; Chandley i col., 1972; Luciani i col., 1972; Laurent i col., 1973; Hultén i Lindsten, 1973; Koulisher i Schoysman, 1974; Miró i col., 1980), però fins ara no existien dades respecte a la geometria de l'aparellament dels multivalents a la profase i no s'havia dut a terme cap tipus d'estudi de CS en aquests pacients.

Nicklas (1977) demostrava que l'orientació de cinetocors a la metafase I és determinant per a una disjunció meiòtica normal/equilibrada, orientació que ja vindrà determinada per l'aparellament dels bivalents a la profase.

La possibilitat d'analitzar amb detall les associacions dels bivalents o multivalents i la geometria dels CS en cèl.lules paquitèniques pot ésser molt valuosa per a l'estudi de la subfertilitat masculina, especialment en pacients portadors de fusions cèntriques.

Moses i col. (1979), en un estudi de CS amb microscopi electrònic fet en híbrids de Lemurs heterocigots per 5 fusions cèntriques, varen postular que la fertilitat i el

comportament meiòtic normal d'aquests individus era degut al fet que tots els bivalents estudiats s'aparellaven a paquità en forma cis, cosa que donava lloc al fet que els cinetocors, en situar-se a la placa metafàsica, es predisposessin a una segregació normal/equilibrada dels cromosomes implicats en la translocació.

Una situació equivalent té lloc en el rosegador Sigmodon fulviventer, en el quals els portadors d'una fusió centríca 10/11 sempre presenten aparellament del bivalent en cis i espermatogènesi activa (Elder i Pathak, 1980).

En el nostre treball s'ha dut a terme l'estudi de CS a microscopi òptic en dos individus portadors de fusions centríques, un portador d'una translocació 14/21 i l'altre d'una translocació 13/14.

L'estudi i cariotipat dels CS a paquità demostrava la presència de 22,XY elements en tots els nuclis amb la presència del trivalent corresponent, associat a un bloqueig meiòtic parcial a espermatòcit primari. En cada cas, el trivalent presentava una morfologia exacta a la esperada, tenint en compte els estudis mitòtics prèvis, i podia ésser identificat amb claredat.

Els braços curts dels cromosomes acrocèntrics implicats en la translocació eren sempre els últims a aparellar-se, i en la major part de nuclis estudiats aquest aparellament no era total, dada que coincideix amb el que descriuen Moses i col. (1979) als estudis fets sobre Lemurs.

Els complexos sinaptinèmics del trivalent presentaven, en ambdós casos, un predomini total d'aparellament en forma cis i tan sols un 1% dels CS estudiats apareix en configuració trans.

Encara que la configuració en trans entre elements acrocèntrics/metacèntrics sembla no ésser gaire probable, és evident que en portadors humans de fusions cèntriques és dona en un petit percentatge de casos.

La reducció de la fertilitat observada en els individus portadors de fusions cèntriques pot ésser deguda al bloqueig meiòtic observat en aquests individus (possiblement associat a la desinapsi presentada també per aquests pacients) i/o a la pèrdua de cigots no equilibrats. Mentre que la producció de gàmetes desequilibrats seria deguda a l'aparellament dels bivalents en configuració trans, on la diferent orientació del producte de fusió predisposa a la no disjunció.