

**CC-02****AZOOSPERMIA E OLIGOZOOSPERMIA:  
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E CAUSAS GENÉTICAS**

Nuno Louro, MD

Unidade de Andrologia do Serviço de Urologia, Departamento de  
Cirurgia

Centro Hospitalar do Porto, EPE

Porto, Portugal

nunorlouro@gmail.com

Em cerca de metade dos casais inférteis existe um factor masculino causal, quer isoladamente quer em conjunto com factores femininos. Apesar disso, apenas é possível identificar a causa da infertilidade masculina em 60 a 70% dos casos. A percentagem de casos potencialmente atribuíveis a causas genéticas é desconhecida, mas é provável que sejam em número significativamente maior do que aquelas que são possíveis, actualmente, investigar. A pesquisa de alterações genéticas assume uma dupla importância, por um lado para estabelecer um diagnóstico e, por outro, pelas questões que pode levantar relativamente à transmissão de determinados genes e à possibilidade de realizar exame genético pré-implantação embrionária. As causas genéticas de infertilidade masculina incluem as anomalias cromossómicas e as mutações genéticas as quais podem influenciar a vários níveis muitos dos processos fisiológicos envolvidos no processo reprodutivo, como a homeostasia hormonal, a espermatogénese e a qualidade dos espermatozoides. As anomalias cromossómicas podem ser numéricas ou estruturais. A anomalia cromossómica mais frequente é o síndrome de Klinefelter, quer na sua forma clássica, quer em mosaicismos. Outras possibilidades de alterações cromossómicas são a presença de um cariótipo 47, XYY e 46, XX ou as translocações cromossómicas. Também relativamente frequentes são as alterações estruturais do cromossoma Y (translocações, deleções, inversões e anéis). Destas têm particular importância pela sua prevalência as microdeleções do braço longo do cromossoma Y, nomeadamente das regiões AZF (*azoospermic factor*) a, b e c. Destas a mais frequente envolve a região AZFc. Ao contrário das restantes, os portadores desta microdeleção têm habitualmente espermatozoides no esperma ou no testículo o que coloca o problema da transmissão desta característica para a descendência. As mutações ligadas ao X ou de genes autossómicos são mais raras. Destas as mais frequentes são as que originam o síndrome de Kallman e as mutações do gene do receptor de androgénios (que levam ao síndrome de insensibilidade aos androgénios, com manifestações fenotípicas variáveis).

Apesar da importância reconhecida do estudo genético em casos de infertilidade masculina, vários factores impedem o seu uso rotineiro, nomeadamente as questões do custo, disponibilidade e dificuldades técnicas. No entanto, dado o potencial de esclarecer a etiologia do problema, possibilitando a realização de aconselhamento genético, de forma a que os casais possam tomar decisões reprodutivas conscientes e informadas, a sua importância tem sido reconhecida de forma crescente, sendo uma das áreas da medicina reprodutiva com maior potencial de crescimento no futuro.

**CC-03****TOXIC RNA AND MYOTONIC DYSTROPHY: FROM  
THE DISSECTION OF DISEASE MECHANISMS TO THE  
DEVELOPMENT OF NOVEL THERAPEUTIC STRATEGIES**

Mário Gomes-Pereira, PhD

Inserm, Imagine Institute for Genetic Diseases

Paris Descartes University, Sorbonne Paris - Cité University

Paris, France

mario.pereira@inserm.fr

Myotonic dystrophy (DM) is an autosomal dominant disorder, caused by the abnormal expansion of non-coding DNA repeats. The disease is highly multisystemic: in addition to the traditional muscle and cardiac symptoms, the neurological manifestations are particularly debilitating, affecting the daily life of patients and their families.

Transgenic mouse models of the disease have helped elucidate the molecular mechanisms of disease. Today we know that repeat-containing expanded RNA accumulates in the cell nucleus and impairs the activity of RNA-binding proteins, affecting primarily the regulation of alternative splicing in multiple tissues. DM is therefore the prototype of toxic RNA-mediated spliceopathy. Despite progress in the understanding of the molecular pathogenesis in skeletal muscle and heart, the disease pathways in the central nervous system remain unclear. In the laboratory we have generated a transgenic mouse model of DM carrying a large repeat expansion. DM mice recreate molecular features of RNA toxicity in the brain, associated with relevant behavioural and electrophysiological phenotypes. We have been using these animals to study the cell populations, neuronal circuits and molecular pathways primarily affected by the disease mutation in the central nervous system.

The remarkable progress in the dissection of disease pathobiology opened new avenues to the rational design of molecular therapies. Strategies to destroy or neutralise toxic RNA repeats have successfully rescued the phenotype of DM mouse models, and are now in clinical trials. The research path from the identification of disease mutation to the development of promising therapies took less than 20 years, making of DM not only a paradigm of RNA toxicity, but also an example of step-by-step dissection of a complex disease mechanism towards rational therapy design.