

## **Biological and clinical significance of DNA damage in the male germ line**

**Int J Andrology 2009; 32:046-056; DOI:10.1111/j.1365-2605.2008.00943.x**

R. JOHN AITKEN (1), GEOFFRY N. DE IULIIS (1) AND ROBERT I. MCLACHLAN (2)

(1) ARC Centre of Excellence in Biotechnology and Development, Discipline of Biological Sciences, University of Newcastle, NSW, and (2) Prince Henry's Institute of Medical Research, Monash Medical Centre, Clayton, Victoria, Australia

Correspondance to: R. John Aitken, Laureate Professor of Biological Sciences, Discipline of Biological Sciences, School of Environmental and Life Sciences, University of Newcastle, Callaghan, NSW 2308, Australia. E-mail: [jaitken@mail.newcastle.edu.au](mailto:jaitken@mail.newcastle.edu.au)

DNA damage is a common feature of human spermatozoa with purported links to poor rates of conception, impaired embryonic development, an increased incidence of miscarriage and the appearance of various kinds of morbidity in the offspring including childhood cancer. However, difficulties in interpretation arise, because these associations are not consistently observed across all data sets. Such inconsistency reflects the inherent complexity of the reproductive process, large variations in sample size, differences in patient selection, inadequate study design as well as inter-individual differences in the type of DNA damage being detected and the effectiveness of repair mechanisms in the oocyte. This review considers the type, source and measurement of DNA damage in human spermatozoa. It also addresses the clinical utility of the information generated in such studies, and highlights areas where further research is needed to bridge the gap between an intriguing biological phenomenon and the evidence-based clinical management of male patients characterized by high levels of DNA damage in their spermatozoa.

### **Il significato biologico e clinico del danno al DNA nella linea germinale maschile**

Il danno al DNA è un comune aspetto degli spermatozoi umani con evidenti legami al scadente frequenza del concepimento, all'alterato sviluppo embrionario, all'aumento dell'incidenza dell'aborto spontaneo e alla comparsa di vari tipi di malattie del neonato, incluso il cancro infantile. Tuttavia appaiono difficoltà di interpretazione perché non sono osservabili coerenti associazioni nell'ambito di tutti i gruppi di dati. Questa incoerenza riflette la complessità inerente al processo riproduttivo, la grande variazione delle dimensioni dei campioni, le differenze nella selezione del paziente, l'inadeguatezza del progetto di studio così come le differenze inter-individuali nei tipi di danno al DNA rilevate e l'efficacia dei meccanismi di riparazione nell'ovocito. Questa revisione prende in considerazione il tipo, la sorgente e la misura del danno al DNA negli spermatozoi umani. Inoltre rimarca l'utilità clinica delle informazioni prodotte in questi studi e sottolinea le aree in cui ulteriori ricerche sono necessarie per colmare il vuoto tra gli intriganti fenomeni biologici e la conduzione clinica dei pazienti maschi basata sulle evidenze, caratterizzate dagli alti livelli del danno al DNA nei loro spermatozoi.

**Il commento** – Nel tempo attuale in cui le tecniche di fecondazione assistita, in particolare la ICSI, si sono affermate e diffuse come soluzione alle difficoltà di capacità fertile per alterazioni della qualità e quantità degli spermatozoi (olispermia e astenospermia), questo studio di revisione appare significativo nel far porre l'attenzione sulle problematiche inerenti alle alterazioni del DNA degli spermatozoi e soprattutto alle possibilità di determinare le ragioni affinché si possano trattare o si possa sconsigliare il ricorso alla fecondazione assistita. Risulta come sia difficile avere comportamenti standardizzati in quanto diversi sono i fattori in gioco, non ultima la capacità non ancora misurabile della riparazione del danno al DNA dello spermatozoo, che ha dato luogo alla fecondazione, da parte dell'ovocita: tale possibilità si ritiene essere la principale ragione per cui talvolta un DNA spermatico alterato, probabilmente in modo limitato, possa non generare problematiche all'embrione prima e al neonato dopo o all'adulto nel futuro. Il fattore fondamentale che gioca un ruolo pesante nella alterazione del DNA degli spermatozoi è, come abbondantemente dimostrato, lo stress ossidativo che induce rotture e modificazioni del DNA che portano a morte degli spermatozoi stessi (apoptosi e quindi oligo o azoospermia) o a disfunzioni espresse con la carente mobilità o la carente capacità penetrativa (astenospermia) o modificazioni delle informazioni il cui risultato potrà indurre malformazioni, malattie e tumori nell'embrione prima, nel neonato dopo e nell'adulto in futuro. Purtroppo non molte sono le tecniche di evidenziazione delle alterazioni e le migliori e più pratiche oggi sono la tecnica TUNEL e la tecnica COMET, il dosaggio delle protamine (le proteine che compattano il DNA per evitare le alterazioni), che consentono tuttavia di evidenziare solo l'insieme degli spermatozoi con discreto livello di alterazione del DNA, ma non consentono di isolare con certezza spermatozoi assolutamente sani. Gli autori sollecitano la necessità di rendere le tecniche sempre più accessibili e sempre meglio affidabili, ma resta il fatto che la prevenzione al danno rimanga la strada migliore in assoluto, tramite la diagnosi precoce delle condizioni che portano allo stress ossidativo e il riequilibrio prodotto dalle corrette terapie nel tempo necessario alla loro azione: insomma, come spesso abbiamo sottolineato, mai rimandare la verifica della

qualità dello sperma, mantenere un equilibrato controllo della qualità stessa nel tempo con gli esami periodici, trattare precocemente le condizioni che sostengono lo stress ossidativo.