

The aetiology of sperm protamine abnormalities and their potential impact on the sperm epigenome

Int J Andrology 2008; 31:537–545; DOI:10.1111/j.1365-2605.2008.00872.x

DOUGLAS T. CARRELL (1,2), BENJAMIN R. EMERY (1) AND SUE HAMMOUD (1)

(1) Andrology and IVF Laboratories, Department of Surgery (Urology), Department of Physiology, University of Utah School of Medicine, and (2) Department of Obstetrics and Gynecology, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City, UT, USA

Correspondence to: Douglas T. Carrell, Andrology and IVF Laboratories, Suite #205, 675 S. Arapeen Dr., Salt Lake City, UT 84108, USA. E-mail: douglas.carrell@hsc.utah.edu

During the elongating spermatid stage of spermatogenesis, there is a step-wise replacement of nuclear histones with protamines 1 and 2. In fertile men, the ratio of protamine 1 / protamine 2 (P1/P2) is within the narrow range of 0.8–1.2. Ratios above or below that range are associated with infertility, exhibiting a wide range of defects including decreased sperm counts, morphology, fertilization ability, and embryo implantation capacity. In this review, we highlight studies evaluating potential causes of abnormal protamine expression, including the sequencing of genes relevant to protamine expression in both affected patients and controls. While the variants of the protamine genes themselves do not appear to be responsible for most observed defects, variants of the *Contrin* gene, a transcription factor and translation repressor, appear to be contributory to some cases of abnormal expression. Additionally, we explore the potential effects of abnormal protamine replacement on the epigenome of human sperm. Ongoing studies are evaluating the role of retained histones and DNA methylation in sperm, which may be affected in sperm with aberrant protamine replacement. This important area of epigenetic research has profound clinical implications.

L'eziologia delle anomalie delle protamine spermatiche e il loro impatto potenziale sull'epigenoma spermatico

Durante lo stadio della spermatogenesi di allungamento degli spermatici c'è una sostituzione attentamente controllata degli istoni nucleari con le protamine 1 e 2. Negli uomini fertili il rapporto tra protamina 1 e protamina 2 (P1/P2) è contenuto nello stretto intervallo di 0.8-1.2. Un rapporto sopra o sotto questo intervallo è associato a infertilità, presentando un'ampia gamma di difetti che includono la diminuzione del numero, della normale morfologia, della capacità di fertilizzazione degli spermatozoi e della capacità di impianto dell'embrione. In questa revisione sottolineiamo gli studi che hanno valutato le potenziali cause della anomala espressione delle protamine, incluso il sequenziamento dei geni rilevanti per l'espressione delle protamine sia nei pazienti che nei controlli. Mentre le varianti dei geni per le protamine non sembrano direttamente essere responsabili prevalenti dei difetti osservati, le varianti del gene per la *Contrina*, un fattore per la trascrizione e un repressore per la traduzione, sembra contribuire ad alcuni casi di espressione anomala. Inoltre, abbiamo esaminato i potenziali effetti sull'epigenoma degli spermatozoi umani della sostituzione con protamine anomale. Gli studi in corso stanno valutando il ruolo della ritenzione degli istoni e della metilazione del DNA negli spermatozoi, fatti che possono agire negli spermatozoi con la sostituzione di protamine aberranti. Questa importante area della ricerca epigenetica ha profonde implicazioni cliniche.

Il commento – Una revisione molto importante del lavoro svolto sinora per comprendere una parte delle ragioni alla base dei difetti di fertilità che si manifestano con aspetti diversi che vanno dalla concentrazione degli spermatozoi, alla loro capacità funzionale e che si estendono alla capacità dell'embrione di impiantarsi e sopravvivere. E' bene qui precisare che nella formazione degli spermatozoi sani uno dei passaggi fondamentali è quello di sostituire gli istoni (le proteine intorno a cui il DNA normalmente è avvolto e che garantiscono il suo stato ordinato e lo rendono rapidamente accessibile quando deve essere trascritto per dare luogo alla sintesi delle proteine) con le protamine (un particolare tipo di proteine ricche di zolfo che permettono il consistente impaccamento protettivo del DNA nella testa degli spermatozoi consentendo che esso arrivi integro nella cellula uovo). Gli studi presentati dimostrano che nei casi di infertilità anche grave tale processo è alterato non tanto per la costruzione di protamine alterate ma prevalentemente per la carenza di produzione delle protamine e in particolare della protamina 2, cosicché non sono in grado di svolgere correttamente il loro compito di organizzazione e difesa del DNA. Tutto ciò porta inoltre alla permanenza degli istoni paterni che così potrebbero entrare in conflitto con gli istoni materni e alla permanenza della metilazione del DNA (uno dei processi che blocca la trascrizione del DNA), dando luogo ad alterazioni della costruzione dell'embrione e impedendo ad esso il suo impianto e/o il suo corretto sviluppo. La possibilità di definire il livello e la qualità delle protamine (il rapporto di esse rispetto agli istoni e il rapporto tra le due varianti) ha importanti implicazioni nella valutazione delle ragioni di una infertilità, nella previsione di una sua correzione sia per poter dare luogo ad una fertilità normale sia per poter garantire l'eventuale successo delle varie tecniche di inseminazione assistita: la farmacologia dovrà nei prossimi anni trovare molecole in grado di agire utilmente. Per ora possiamo solo determinare i livelli suddetti, sempre che

i laboratori inseriscano questa determinazione nell'esame dello sperma, e così decidere se una disfertilità sia ragionevolmente correggibile con gli strumenti attuali oppure se ciò non sia possibile, per quanto probabilmente ancora una volta il miglior equilibrio corporeo e l'eliminazione dei fattori tossici ambientali e dello stile di vita si mantengano determinanti per la corretta costruzione degli spermatozoi, garantendo la buona funzionalità degli organi a ciò preposti.