

L'ESTERILITAT

per Jordi López Camps

34 (498/agost 1981

ciència 8)

En pocs anys l'estudi de les cèl·lules reproductores masculines ha adquirit un relleu notable. L'interès per l'estudi d'aquests tipus de cèl·lules ha conduït a l'aparició de dues noves disciplines: l'andrologia i l'espermatologia; ambdues matèries fins fa poc estaven subordinades a altres especialitats de la medicina i la biologia.

Jordi López Camps (Barcelona, 1950) obtingué l'any 1979 el doctorat amb el treball: "Espermatogènesi de crustacis inferiors", treball que mereixé un accésit del premi Ciutat de Barcelona 1980. Treballa al servei de microscopia electrònica de la Universitat de Barcelona. El seu camp de recerca és l'espermatologia.

Els primers estudis espermatològics se centraren en l'anàlisi descriptiva de les característiques morfològiques dels gàmetes i, en alguns casos, abordaven els aspectes relacionats amb la seva formació. Més endavant el centre d'interès ha anat relacionant-se amb els fenòmens complexos de la fecundació fins a desembocar, en els darrers anys, en la recerca de mitjans artificials que permetessin assolir la fecundació *in vitro*. Gràcies als diversos treballs fets en mamífers i equinoderms avui la fecundació *in vitro* ha deixat d'ésser un terreny inassequible. L'andrologia, recollint les dades experimentals que li proporcionava l'espermatologia, ha incorporat els avenços d'aquests estudis en el camp humà. Fonamentalment en la diagnosi i el tractament de les infertilitats; en l'estudi dels múltiples problemes que presenten les disfuncions reproductores masculines i, molt més recentment, en el desenvolupament d'una tècnica acurada i complexa que ha permès obtenir, amb prou èxit de viabilitat, la fecundació *in vitro* en l'espècie humana.

La contracepció masculina

Malgrat els importants avenços assolits, tenint sempre present que moltes de les qüestions estudiades encara són plenes d'importants preguntes sense resposta, ens trobem que subsisteixen determinats aspectes que ni andròlegs ni espermatòlegs no han abordat satisfactòriament. El problema pendent més evident està relacionat amb el fenomen complex de la contracepció masculina.

Malgrat els programes patrocinats des de diverses institucions internacionals el problema de la contracepció masculina no ha rebut tanta atenció, ni un volum de recerca tan gran com la investigació dels sistemes

contraceptius femenins. Simplificant la qüestió, podríem caricaturitzar aquesta situació afirmant que la societat masculista sembla haver-se acontentat amb una contracepció masculina que es fonamenta en la vasectomia bilateral, els preservatius o el coit interromput. No obstant això sembla que en aquesta notable i gravíssima deficiència se li van trobant unes certes vies de superació. La recerca que determinats centres estan fent sobre mitjans contraceptius masculins, encara que es trobi en fases experimentals, permet d'ésser moderadament optimista. Un dels casos més espectaculars ha estat la troballa dels andròlegs de la República Popular Xinesa del gossypol, descobrint que es complementa amb les experiències que, en altres països, es fan amb els esteroides, principalment els progestàgens. Ara per ara, però, aquestes sembla que són les úniques vies que permeten algunes garanties per a arribar a convertir-se en la píndola contraceptiva masculina. Al costat del problema de la contracepció masculina existeixen altres qüestions que resten encara bastant marginals en els plans de treball dels andròlegs i els espermatòlegs, sense que això signifiqui restar importància al problema de la contracepció, principalment per les seves profundes implicacions socials. Aquests aspectes, avui marginals, fan referència a les causes, no heretades, que produeixen modificacions en la qualitat, la quantitat i l'estat de les cèl·lules reproductores, així com en els fluids i els òrgans que intervenen en la reproducció. La raó de l'aparició d'alteracions en els paràmetres que s'utilitzen per valorar el grau de viabilitat d'aquests elements pot estar en l'existència de diversos factors: influències d'agents contaminants presents en l'ambient on normalment es desenvolupa la vida humana; la contaminació especial provocada per qualsevol desastre ecològic; les pròpies condicions de treball i la qualitat de vida; el tipus de dieta alimentària i un seguit de causes que, d'alguna manera, podrien incloure's en els motius anteriors. Un capítol a part, per la importància dels seus efectes, mereixen tots aquells components mutàgens, tant els d'origen químic com els que tenen el seu origen en radiacions. En aquest treball no els considerarem directament, ja que ací es farà més èmfasi en aquelles substàncies o circumstàncies que, indistintament al seu origen, tenen influències en la línia germinal masculina i en l'aparell reproductor, a part de les seves repercussions en la dotació genètica dels espermatozoides. Per exemple, alteracions de la morfologia dels gàmetes; modificacions i bloqueigs d'algunes de les propietats dels espermatozoides madurs, etc... En tots aquests casos, els efectes d'aquestes modificacions poden ésser alteracions gamètiques que poden portar a l'esterilitat total o temporal, i a

MASCULINA

la subfertilitat. Cal senyalar que, en alguns casos, els efectes dels agents mutàgens, segons a quin nivell de l'espermatogènesi actüin i les seves influències, poden ésser similars als agents que provoquen disfuncions gamètiques.

L'estudi acurat i profund d'aquests agents, tant químics com físics, que poden provocar disfuncions reproductores, té una doble dimensió. El seu coneixement permetrà, per una part, determinar amb exactitud el grau de les influències negatives que determinades substàncies i condicions laborals tenen sobre la reproducció. Però per altra part, actuant d'equilibri compensador d'aquestes disfuncions, l'anàlisi dels components que determinen un descens dels índexs reproductors dels individus mascles ha de permetre que s'adoptin les mesures oportunes per a evitar aquest perill, i, en determinades ocasions, intentar trobar, a partir d'aquests components, productes contraceptius masculins que puguin ésser controlables clínicament. La troballa que han fet els xinesos del gossypol ($C_{30}H_{30}O_8$) és un bon exemple de com descobrir un contraceptiu a partir de l'estudi de factors que determinaven un descens de l'índex reproductor. L'estudi d'aquesta substància es va iniciar en observar que els individus masculins que consumien en la seva dieta un oli extret de la llavor del cotó presentaven poca capacitat reproductora. A partir d'aquesta constatació s'arribà a sintetitzar el gossypol, substància present en la planta de cotó. Avui dia els xinesos estan utilitzant aquest producte, encara en una fase

experimental, com a contraceptiu masculí oral.

El treball i la capacitat reproductora

Les influències de les condicions de treball damunt de la capacitat reproductora té molta més importància de la que es pot deduir de la poca atenció donada a aquesta qüestió. L'anàlisi dels pocs treballs existents sobre aquest aspecte demostra, d'una manera preocupant, que els efectes de les condicions laborals són molt importants. Obviament aquesta constatació implica que, per tal d'evitar els efectes negatius que determinats llocs de treball tenen, s'hauria de modificar les condicions d'higiene i seguretat en el treball en certs processos productius. Tasca que, per tal d'ésser realment eficaç, implica una important despesa econòmica que no deu entrar en els càlculs de rendibilitat empresarial. Com a exemple d'això és útil el treball dels hongaresos Sas i Szöllösi (*Impaired spermiogenesis as a common finding among professional drivers*. "Arch. Andrology" 3, 1979) que demostren els efectes negatius que tenen els motors sobre la qualitat del semen i en la reproducció d'aquelles persones que, per motius professionals, utilitzen vehicles motoritzats. Els resultats de cinc anys de recerca queden recollits en el següent quadre, elaborat sobre la base de dues-centes vuitanta-una observacions.

Conductors de:	Valors normals d'anàlisi	Hipospèrnia	Oligozoospermia	Asthenozoospermia	Màxima Oligozoospermia	Azoospermia	Oligozoospermia + Azoospermia	TOTAL	Relació Normal Patològics
Cotxes	47	17	9	16	2	—	2	91	1:0.9
Camions	13	6	6	9	3	2	5	39	1:2
Camionetes	18	17	15	15	6	4	10	75	1:3
Equipament agrícola	17	10	6	6	6	2	8	47	1:2
Maquinària industrial pesant	5	6	7	7	3	1	4	29	1:5
Totals	100	56	43	53	20	9	29	281	1:2

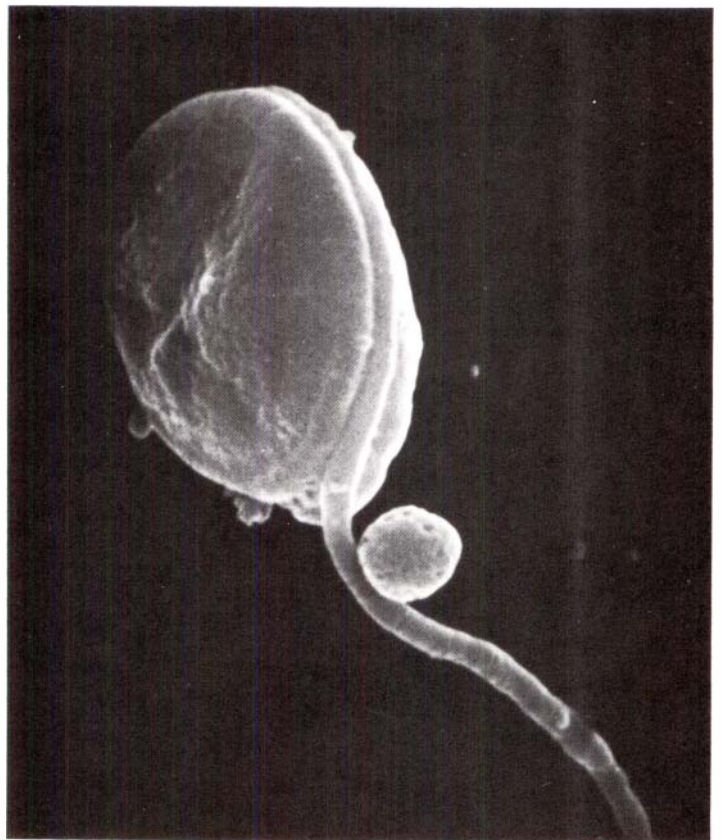
Valors normals d'anàlisi: Valors que hom espera trobar en una anàlisi normal de semen; *Hipospèrnia:* Volum de semen per sota de 2 ml.; *Oligozoospermia:* menys de 400 milions d'esper-

matozoides per mil·límetre; *Asthenozoospermia:* Absència d'espermatozoides en el semen (definicions recomanades per Eliasson: *Analysis of semen*, dins *Progress in Infertility*, S.J. Behrman i R.W. Kistner, editors, Boston, 1975).

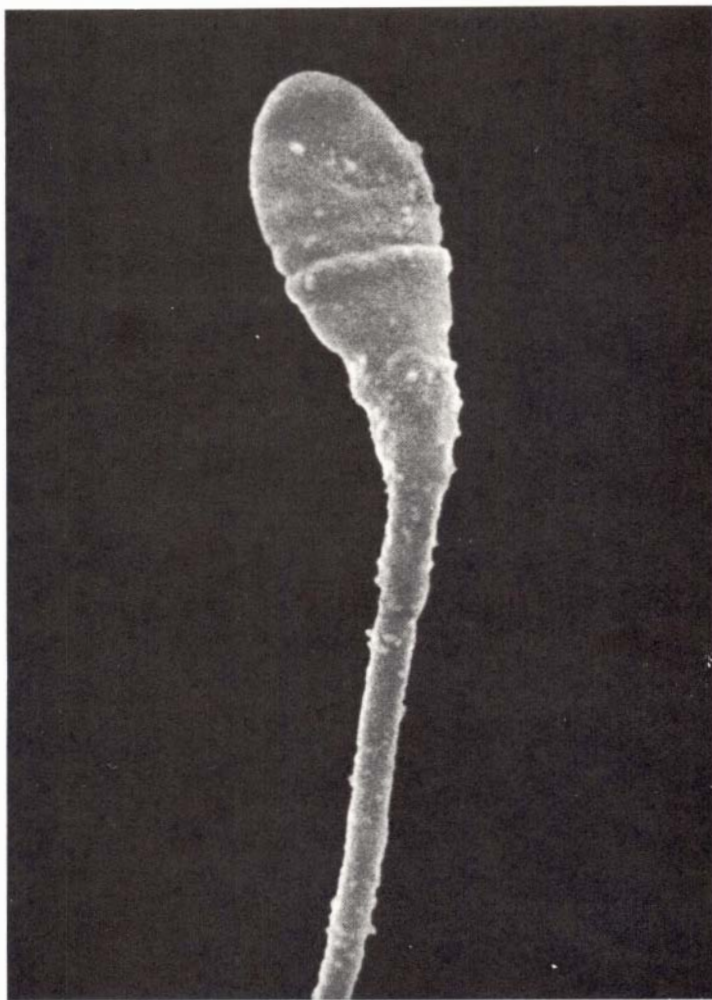
Aquestes dades deixen ben palès que la subfertilitat és molt alta en els conductors o professionals de vehicles motoritzats. Les dades que mostren aquests autors demostren que hi ha una correlació estreta entre el nombre d'anys de treball en vehicles de motor i les alteracions espermatogèniques. De l'anàlisi d'aquestes professions pot veure's que la patologia (ocasionalment irreversible) dels treballadors agrícoles i dels maquinistes industrials és més elevada que en els conductors de cotxes. Les raons que poden provocar l'aparició d'aquesta patologia són bastant complexes. Dues, però, semblen ésser les més importants: la necessitat de mantenir una prolongada situació de *stress* en el moment d'utilitzar el vehicle i els efectes que la vibració mecànica i el soroll tenen damunt del sistema reproductor. Diversos estudis experimentals fets en rosegadors fan pensar que el soroll i la vibració poden ésser les causes més que probables de les patologies reproductores més freqüents en els conductors i els maquinistes.

Els agents químics de l'ambient

Altres factors que tenen influències negatives damunt la capacitat reproductora dels individus masculins provenen dels nombrosos agents químics presents en l'ambient i que, com està experimentat, presenten una alta capacitat de provocar lesions genètiques i/o alterar la morfogènesi dels espermatozoides. Lesions que converteixen els gàmetes en cèl·lules totalment inviàbles per a la reproducció. La gran sensibilitat que mostren les cèl·lules reproductores als productes mutàgens ha fet que aquestes s'utilitzin com a control de la influència d'aquestes substàncies, així com per a analitzar els efectes de diversos productes coneguts com a cancerígens o teratrogens. La utilitat dels espermatozoides per a establir controls es deu al fet que el seu desenvolupament morfogènic es troba sota un rigorós control genètic. Una substància que tingui la capacitat de produir anomalies en els gàmetes és un producte que té la propietat d'interferir la integritat de l'ADN i la seva expressió. Actualment estan en curs una sèrie de treballs per tal de determinar, amb més exactitud, quina és la importància dels factors genètics i no genètics en la determinació de les anomalies dels espermatozoides. Per altra part, sobre la sensibilitat de les cèl·lules reproductores masculines per a presentar anomalies, cal especificar que aquesta sensibilitat no té un paral·lelisme amb les cèl·lules somàtiques i amb les cèl·lules de la línia germinal femenina. De tal manera que determinats composts que poden provocar importants alteracions de la morfologia dels espermatozoides poden no tenir efecte en les cèl·lules somàtiques, (A.J. Wyrobek i W.R. Bruce: *Chemical induction of*



1. Espermatozoide huma anormal
(Fotografia feta al Servei de
Microscopia Electronica de la
Universitat de Barcelona amb un
microscopi de scanning; fou
realitzada amb 12.000 augmentis).



2. Espermatozoide humana que es considera normal (La fotografia fou feta al Servei de Microscopia Electrónica de la Universitat de Barcelona amb un microscopi de scanning; fou realitzada amb 10.500 augments).

sperm abnormalities in mice. "Proc. Nat. Acad. Sci. USA", 72, 1975). Un treball recent ha evidenciat que diversos agents coneguts per la seva capacitat mutàgena *in vitro* damunt de cèl·lules somàtiques no tenen cap influència en la línia germinal masculina, i a l'inrevés (W.R. Bruce i J.A. Heddle: *The mutagenic activity of 61 agents as determined by the micronucleus, Salmonella, and sperm abnormality assays*. "J. Genet. Cytol.", 21, 1979).

Els estudis de Wyrobeck i Bruce esmentats, els d'A.J. Wyrobeck (*Changes in Mammalian sperm morphology after X-ray and chemical exposures* "Genetics", 92, 1979) i els de Bruce i Heddle contenen uns amplis catàlegs dels principals agents mutàgens i els seus efectes coneguts damunt dels espermatozoides.

Un altre aspecte a tenir en present, en aquest terreny de les substàncies químicament perilloses, és l'ús prolongat que durant anys s'ha fet de determinats productes que, molt de temps després, s'ha comprovat que tenien influències negatives damunt la biologia de la reproducció. Uns dels exemples més notoris d'aquesta frivolitat sanitària han estat diversos fumigants comunament utilitzats o la presència de determinades substàncies en l'ambient dels llocs de treball. L'exposició continuada a aquests productes s'ha vist que pot provocar importants lesions i que algunes de les seves disfuncions orgàniques es localitzen en el sistema reproductor. Com s'ha dit abans, unes substàncies la perillositat de les quals ha estat comprovada són diversos fumigants. Un d'aquests és el dibromclorpropa (DBCP), producte molt utilitzat com a protector de cítrics, raïm, préssecs, etc... Medicament, des de feia temps ja es coneixia la seva toxicitat si el període d'exposició era prolongat. Però des de fa només tres anys se sap que els treballadors d'una indústria nord-americana que fabrica el DBCP no han pogut tenir fills. Posteriorment, gràcies als estudis experimentals de D. Whorton i altres ("J. Occ. Med", 21, 1979) i Sandifer i altres (*Spermatogenesis in agricultural workers exposed to dibromochloropropane (DBCP)* "Bull. Environm. Contam. Toxicol.", 23, 1979), s'ha establert que aquest producte afecta notablement l'espermatogènesi, a nivell testicular, de totes les persones que han estat exposades a la seva influència durant el procés de fabricació industrial. Malauradament aquests estudis no s'han fet extensius a tots aquells camperols que periòdicament han anat utilitzant el DBCP. Un altre fumigant del qual s'ha estudiat els efectes damunt de l'aparell reproductor és el dibrometile (EDB). Els treballs experimentals de J.L. Courtens i altres (*Abnormal spermiogenesis in bulls treated with ethylene dibromide: an ultrastructural and cytochemical study*. "J. Ultrastruct. Res.", 71, 1980), Amir i altres (*Changes induced to bull spermatis and testicular spermatozoa by a single peritesticular injection of ethylene dibromide*, "Int. J. Ardrol.", 2, 1979) i A.H. Eljack (*Effect of ethylene dibromide on differentiation of the acrosome,*

nucleus and transient nuclear appendages in ram spermatids. "J. Ultrastruct. Res.", 67, 1979) han contribuït a clarificar quins són els efectes d'aquest producte sobre l'espermatogènesi de diversos mamífers. En aquest cas l'EDB provoca, en la majoria dels mamífers domèstics, l'aparició de diverses malformacions totalment aberrants. L'efecte de l'EDB, a part de tenir importants repercussions mutàgenes, sembla que se situa en l'alteració del procés normal de morfogènesi de les cèl·lules reproductores masculines.

Uns efectes similars als dels fumigants són produïts per diversos components nitroaromàtics. La importància d'aquestes substàncies es descobrí gràcies als estudis fets sobre les implicacions quimioterapèutiques de l'ús del cloramfenicol, ja que els components nitroaromàtics tenen uns grups químics que també es presenten en aquest antibiòtic. Les substàncies nitroaromàtiques —derivades del furane, pirrole i tiazole— actuen, predominantment, suprimint l'estadi meiótic de l'espermatogènesi i aturant tot el procés de formació dels gàmetes. Per aquesta raó, juntament amb d'altres influències d'aquest antibiòtic, és poc recomanable l'ús terapèutic dels components nitroaromàtics.

Diversos treballs han evidenciat els efectes negatius que diverses substàncies farmacològiques tenen sobre la reproducció. A més dels composts nitroaromàtics s'inclouen dins d'aquest grup: els productes alquilants, és a dir, totes aquelles substàncies que tenen la propietat de donar radicals àlcals a partir d'una àmplia varietat de grups químics (—OH; —SH; —COOH; —NH₂), grups que estan àmpliament representats en la majoria de fluids testiculars, sang o cèl·lules.

L'acció d'aquests agents és difícil d'avaluar, però se sap que poden provocar importants lesions genètiques i que determinen una esterilitat que s'hereta parcialment. Les bis (dicloacetil) diamines després d'un ús prolongat i intensiu tenen el mateix efecte. La particularitat de les diamines és la seva alta especificitat, ja que només semblen afectar negativament els components del sistema reproductor masculí, mentre que són inactives damunt del sistema reproductor femení i en les cèl·lules somàtiques. Malgrat les influències negatives d'aquests productes farmacològics, les dades experimentals permeten pronosticar una reversibilitat dels seus efectes. Això no obstant, queda pendent determinar exactament les repercussions que poden tenir sobre la fertilitat, ja que en molts dels casos no es coneix prou bé els seus efectes genètics. De tal manera que els espermatozoides afectats per aquests productes farmacològics poden ésser, després d'un cert període, totalment fèrtils però poden presentar-se problemes de mortalitat embrionària, tant abans com després de la implantació, (H. Jackson: *Control of fertility mechanisms affecting gametogenesis*, dins *Fertilization* (C.B. Metz i A. Monroy editors), 1969).

La capacitat reproductora i l'"stress"

Les alteracions reproductores en els mascles no sols poden ser

provocades per la incorporació orgànica de determinades substàncies. Un important capítol de les disfuncions gamètiques té el seu origen en la influència que diverses situacions de *stress* tenen damunt de l'organisme. A part de les òbvies modificacions que es poden provocar per manipulacions mecàniques o traumàtiques del sistema reproductor, ens aturarem en la descripció d'alguns casos particulars de *stress*. Determinades deficiències en la dieta alimentària poden provocar modificacions importants en el desenvolupament testicular. Estudis experimentals han demostrat que la manca d'una d'aquestes vitamines causa lesions irreparables en l'epiteli seminífer. Per altra part, la presència de determinats ions o altres components en l'alimentació, deguda a la poca atenció que s'ha tingut sobre l'estat del menjar o en la manipulació a què ha estat sotmès, poden tenir uns efectes similars. Recentment a Itàlia ha esclatat un viu debat sobre el tractament artificial, a base d'estrògens, a què se sotmeten diversos animals a fi que engrèixin ràpidament, i que les influències que aquestes hormones, incorporades a la dieta de manera continuada, poden tenir en el desenvolupament i el bon funcionament testicular. En altres circumstàncies determinats productes, que normalment intervenen en la dieta sense cap aparent efecte deleteri, poden arribar a convertir-se en importants agents de lesions gamètiques. Un d'aquests productes és la cafeïna. Si aquesta xantina metilada, igual com altres, és subministrada en alts percentatges en la dieta de rosegadors, poc temps després es produeix una atròfia testicular que comporta l'oligozoospermia i l'absència d'espermatogènesi (L. Friedman i altres: *Testicular atrophy and imparaired spermatogenesis in rats fed high levels of the methylxanthines caffeine, theobromine or teophylline.* "J. Environm. Pathol. Toxicol.", 2, 1979). La importància que la dieta té en el sistema reproductor masculí requereix avui una atenció especial, principalment per les poques possibilitats d'intervenció que els ciutadans tenim per a controlar l'estat en què es troben els productes que formen part de la nostra alimentació.

L'efecte d'una temperatura elevada

Una de les altres causes de lesions gamètiques que tenen el seu origen en un fenomen de *stress* és l'efecte de la temperatura elevada damunt de l'espermatogènesi. En aquestes condicions l'espermatogènesi s'atura i no es torna a reprendre fins que les causes que han determinat l'increment de la temperatura han desaparegut. Aquest *stress* tèrmic no tant sols pot provocar-se per l'ús excessiu de saunes, banys de vapor o d'aigua calenta, sinó que l'empobriment de la qualitat del semen pot tenir el seu origen en la continuada permanència, per raons de treball, sota condicions d'alta temperatura que afecten, directament o indirectament, la regió escrotal. L'ús d'una roba de treball —o seguint imperatius de la moda— massa ajustada i poc transpirable pot ésser un motiu suficient per a una elevació de la

temperatura testicular. Un altre tipus de *stress* que origina un semen de baixa qualitat és la persistència de situacions d'immobilitat continuada, a la qual es pot arribar per múltiples raons. En darrer lloc cal esmentar les influències negatives que s'ha demostrat que té una situació de *stress* psíquic. Aquest estat no sols és propi d'aquelles persones que tenen una malaltia mental, sinó que les alteracions gamètiques es poden donar en totes aquelles persones que es trobin sotmeses a tensions mentals o emocionals. Situacions que, per desgràcia, són habituals en la nostra societat.

Com és que aquests estats de *stress* poden provocar lesions gamètiques? La resposta és força complexa, ja que hi ha diverses possibilitats d'intervenció. En alguns casos l'*stress* afecta, principalment, la síntesi, l'alliberament o la sensibilitat dels neurotransmissors de l'hipotàlem així com la resposta de la pituitària. En aquest cas les amines biògenes —amines primàries obtingudes per la descarboxilació dels aminoàcids— poden ésser els components bioquímics més afectats. Però també pot donar-se que la influència de l'*stress* es doni directament sobre les gònades, l'espermatoïgenesis o l'aport sanguini del testicle (R.L. Urry: *Stress and Infertility*, dins *Male infertility* (A.T.K. Cockett i R.L. Urry editors), Nova York, 1977).

L'hereditat

La importància d'aquests factors que provoquen anormalitats en la població gamètica, i que contribueixen al descens dels índexs de reproducció, no està només en les repercussions que sofreix l'individu que, per múltiples raons, es troba exposat als efectes d'aquests agents. La majoria d'anormalitats provocades per diversos agents es transmeten com a mutacions genètiques dominants i poden afectar la fertilitat de la descendència i anar acompanyades d'importants aberracions cromosòmiques. Davant d'aquest perill no és suficient la catalogació d'aquestes substàncies, productes i altres influències. Un dels problemes fonamentals està en la determinació exacta de quins són realment els agents causants d'aberracions en el sistema reproductor i on es troben. L'esforç, o part d'ell, hauria d'anar encaminat a l'anàlisi de les substàncies presents en determinades condicions de treball i/o ambientals i mirar si tenen influències disfuncionals a nivell reproductor. Per altra part la catalogació de les substàncies químiques i altres agents que modifiquen els paràmetres normals reproductors dels mascles ha de representar un avenç, en la mesura que el coneixement de les seves influències permeti ~~no hauria de permetre~~ al legislador disposar d'una informació correcta per tal d'assegurar el seu control rigorós i evitar que es malmeti la salut de la població. No obstant això, la qüestió no és tan simple. El bon coneixement dels perills que comporten aquestes substàncies no és prou garantia que s'apli-

quin correctament les mesures de protecció de la salut, atès que els interessos econòmics en la majoria dels casos són més valorats que la pròpia salut pública.

Finalment...

Les conclusions finals no poden ésser gaire triomfalistes davant la situació actual del problema. Perquè si als efectes deleteris que determinats agents poden tenir damunt del funcionament testicular s'afegeixen les repercussions patològiques que poden donar-se, per l'acció d'aquests productes i d'altres —tots els mutàgens pròpiament dits—, en el transport dels espermatozoides en els conductes femenins i en el desenvolupament embrionari, el panorama que se'ns presenta no és gaire entusiasmador. Un camí a iniciar per a resoldre aquesta qüestió fóra utilitzar la gran sensibilitat que tenen els espermatozoides —en particular la seva morfologia del cap— per a manifestar aberracions sota la influència de qualsevol toxicitat ambiental, sigui física o química. Aquesta sensibilitat permet establir uns tests a partir dels quals es pot determinar el grau de perillositat, quant a la qüestió reproductiva, que tenen determinades condicions de treball o ambientals. Aquest tipus de test de control del semen, que no representa cap complicació metodològica, hauria de conduir a l'establiment d'una normativa que defensés les persones de tota mena d'agressió ambiental generada per un procés industrial desinteressat de la prevenció de la salut pública. Si no es dona una preocupació seriosa en aquest camp per part dels organismes competents es pot concloure d'una manera similar al títol d'una obra de teatre: d'ací a cent anys, tots estèrils.

(Jordi López Camps)

Materials de lectura

- A.D. Johnson i W.R. Gomes (editors): *The testis* Vol. III. Nova York, Academic Press, 1970
 R.E. Mancini i L. Martini: *Male fertility and sterility*. Nova York, Academic Press, 1974.
 A.T.K. Cockett i R.L. Urry (editors): *Male infertility*. Nova York, Grune and Stratton, 1977