

TRABAJOS DE REVISIÓN

Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón"

PAPEL DEL ESTRÉS OXIDATIVO EN LA INFERTILIDAD MASCULINA

Dr. Lázaro E. Alba Zayas, Dra. Giselle Monzón Benítez, Dr. Luis A. Peláez Yáñez y Dra. Yusleidy Quintero Pérez

RESUMEN

Resulta incuestionable la participación del estrés oxidativo en la patogenia de la infertilidad masculina. Una buena parte de los pacientes que sufren de este padecimiento presentan niveles elevados de especies reactivas del oxígeno, cuya presencia en el semen constituye un reflejo del desbalance entre su producción por los elementos celulares y su degradación por los sistemas antioxidantes. Como consecuencia de este desequilibrio, los lipoperóxidos generados dan al traste con la capacidad fertilizante de los espermatozoides. La determinación de indicadores de daño oxidativo y defensa antioxidante proporciona una información muy útil sobre la calidad de la espermatogénesis y resulta de gran valor para el diagnóstico de la infertilidad que involucra al estrés oxidativo y en la selección de los pacientes para la terapia antioxidante.

Descriptores DeCS. ESTRES OXIDATIVO; ESPECIES DE OXIGENO REACTIVO; SEMEN; ESPERMATOZOIDES; INFERTILIDAD MASCULINA/etiología; INFERTILIDAD MASCULINA/diagnóstico; INFERTILIDAD MASCULINA/quimioterapia; ANTIOXIDANTES/uso terapéutico.

El daño oxidativo a los tejidos representa el punto final común de múltiples enfermedades y condiciones patológicas. Son crecientes las evidencias que señalan al estrés oxidativo como un factor significativo involucrado en la etiología de la infertilidad masculina, pues provoca la pérdida de las funciones espermáticas por causa de la generación excesiva de especies reactivas del oxígeno (ERO) o a la disminución de la actividad antioxidante del semen.¹

FUENTES DE LAS ERO EN EL SEMEN

La producción celular de ERO fue observada por primera vez en espermatozoides de mamíferos a finales de los años cuarenta.² Varios investigadores coinciden en afirmar que los gametos masculinos constituyen la principal fuente de esos radicales libres en el semen.¹⁻⁶ Los niveles de oxirradicales producidos por los espermatozoides dañados o defectuosos son superiores a los generados por aquellos morfológicamente normales.⁵ En pacientes

con oligozoospermia se encuentran valores elevados del anión superóxido ($\cdot O_2^-$) y existe una correlación positiva entre la generación de este radical y la actividad de la diaforasa, oxidorreductasa mitocondrial dependiente de NADH y específica de los espermatozoides. Esta enzima es 3 veces más activa en esos pacientes que en los normozoospermicos.⁷

Asimismo, los leucocitos infiltrados en el semen, principalmente los polimorfonucleares neutrófilos (PMN), liberan ERO.^{1,6,8} Las citocinas producidas por estas células son también un factor importante que contribuye al estrés oxidativo. En hombres infértiles con leucocitospermia se ha observado un mecanismo interesante que conduce al desequilibrio entre pro-oxidantes y antioxidantes: el aumento de las células blancas se acompaña de una elevación de los niveles de interleucina-8 (IL-8), la cual, por su efecto quimiotáctico, estimula la exudación leucocitaria; posteriormente, los leucocitos producen ERO, que a su vez favorecen la liberación de esta quimiocina.⁹

Al igual que los espermatozoides y los glóbulos blancos, las células germinales presentes en el semen generan oxirradicales. Se ha demostrado que el plasma seminal no produce estas especies reactivas.⁵

Los radicales libres del oxígeno, determinados a través de la quimioluminiscencia, aparecen en el semen de 40 % de los pacientes infértiles. Sin embargo, en los hombres fértiles no se presenta este hallazgo.¹⁰

EFFECTOS DE LAS ERO SOBRE LOS ESPERMATOZOIDES

Las ERO pueden tener efectos beneficiosos o perjudiciales sobre las funciones espermáticas, esto depende de la naturaleza y la concentración de la especie involucrada, así como del momento y el sitio de exposición.^{3, 11}

Por causa de su alto contenido en

ácidos grasos poliinsaturados, los espermatozoides humanos son especialmente sensibles al daño por ERO, y al parecer el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) es el más tóxico de estos radicales. Además, los lipoperóxidos y sus productos de degradación (malonildialdehído, hidroxialcúenos, etc.) son altamente tóxicos para las células sexuales masculinas y provocan un daño irreversible a la motilidad. La peroxidación de los lípidos de la membrana se correlaciona con la disminución de la motilidad espermática y con los defectos morfológicos del cuerpo de los gametos masculinos. Bajos niveles de ERO no afectan la viabilidad de los espermatozoides, pero producen la inmovilización de estos y el daño reversible de su filamento axial, fundamentalmente a través de la disminución del ATP intracelular, lo que lleva a una fosforilación insuficiente de las proteínas de este filamento. Por otro lado, altas concentraciones de H_2O_2 inducen la lipoperoxidación y causan la muerte celular. Es necesario destacar también que varias observaciones sugieren la existencia de una asociación negativa entre la capacidad de fusión espermatozoide-óvulo y los niveles de ERO.^{1, 11, 12}

ARSENAL ANTIOXIDANTE DEL SEMEN

En este fluido biológico, además de los procesos que generan moléculas pro-oxidantes, existen mecanismos encargados de eliminar estas sustancias. Estos mecanismos desempeñan una función importante en la prevención del daño celular interno, y por lo tanto, en la protección de la capacidad fertilizante de los espermatozoides.

La presencia de superóxido dismutasa (SOD) en el semen humano está bien establecida y constituye uno de los elementos principales en la protección de las células sexuales masculinas contra el estrés oxidativo.¹³ En el plasma seminal la activi-

dad de la SOD es elevada, su valor resulta 20 veces superior al del plasma sanguíneo. Diversos estudios informan que la CuZn-SOD es responsable de 75 % de esta actividad y que la SOD extracelular (EC-SOD) lo es de 25 %. Ambas isoenzimas tienen como origen primario a la próstata y el epidídimo. La actividad de la Mn-SOD es insignificante en este fluido seminal.¹⁴ Por su parte, los espermatozoides humanos contienen excepcionalmente grandes cantidades de CuZn-SOD y poseen una ínfima cantidad de EC-SOD. En estas células la actividad de la isoenzima que emplea el Mn es baja.¹⁴

El arsenal antioxidante del semen también incluye al sistema glutatión peroxidasa / reductasa y a la catalasa. Esta última se origina principalmente en el plasma seminal, aunque se han encontrado bajos niveles de actividad en los espermatozoides.^{15,16}

En estudios realizados sobre la infertilidad masculina se ha detectado una disminución de la actividad de estos sistemas enzimáticos, sobre todo de la SOD;¹⁷ sin embargo, algunas investigaciones revelan un incremento de la catalasa.¹⁰ Otras sustancias de naturaleza no enzimática contribuyen a la capacidad antioxidante del semen. Entre ellas se encuentran la albúmina y moléculas pequeñas como el glutatión, las vitaminas A, C y E, el piruvato, la taurina, la hipotaurina y la fructosa.¹⁸⁻²⁰ El ascorbato

y los tioles realizan el aporte cuantitativo más importante. Precisamente, en hombres con astenozoospermia se ha comprobado una disminución significativa de la concentración de ácido ascórbico en el semen.²¹

CONSIDERACIONES FINALES

Resulta incuestionable la participación del estrés oxidativo en la patogenia de la infertilidad masculina. Una buena parte de los pacientes que sufren de este padecimiento presentan niveles elevados de ERO, cuya presencia en el semen constituye un reflejo del desbalance entre su producción por los elementos celulares y su degradación por los sistemas antioxidantes. Como consecuencia de este desequilibrio, los lipoperóxidos generados dan al traste con la capacidad fertilizante de los espermatozoides. La determinación de indicadores de daño oxidativo y defensa antioxidante proporciona una información muy útil sobre la calidad de la espermatogénesis y resulta de gran valor para el diagnóstico de la infertilidad que involucra al estrés oxidativo y en la selección de los pacientes para la terapia antioxidante.

SUMMARY

The participation of the oxidative stress in the pathogeny of male infertility is unquestionable. A considerable number of the patients suffering from this affection have elevated levels of reactive oxygen species, whose presence in semen is a reflex of the unbalance between their production by the cellular elements and their degradation by the antioxidant systems. As a result of this unbalance, the generated lipoperoxides spoil the fertilizing capacity of the spermatozoa. The determination of indicators of oxidative damage and antioxidant defense gives a very useful information on the quality of spermatogenesis and it is also of great value for the diagnosis of the infertility involving the oxidative stress and the selection of patients for antioxidant therapy.

Subject headings: OXIDATIVE STRESS, REACTIVE OXYGEN SPECIES; SEMEN; SPERMATOZOA, INFERTILITY, MALE/drug therapy; ANTIOXIDANTS/therapeutic use.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aitken RJ. A free radical theory of male infertility. *Reprod Fertil Dev* 1994;6(1):19-23.
2. ———. Free radicals, lipid peroxidation and sperm function. *Reprod Fertil Dev* 1995;7(4):659-68.
3. Lamirande E, Gagnon C. Impact of reactive oxygen species on spermatozoa: a balancing act between beneficial and detrimental effects. *Hum Reprod* 1995;10(Suppl): 15-21.
4. Iwasaki A, Gagnon C. Formation of ROS in spermatozoa of infertile patients. *Fertil Steril* 1992;57(2):409-16.
5. Aitken RJ, Clarkson SJ. Cellular basis of defective sperm function and its association with the genesis of reactive oxygen species by human spermatozoa. *J Reprod Fertil* 1987;81:459-69.
6. Aitken RJ, Buckingham D, West K, Wu FC, Zikopoulos K, Richardson DW. Differential contribution of leucocytes and spermatozoa to the generation of reactive oxygen species in the ejaculates of oligozoospermic patients and fertile donors. *J Reprod Fertil* 1992;94(2):451-62.
7. Gavella M, Lipovac V, Sverko V. Superoxide anion production and some sperm-specific enzyme activities in infertile men. *Andrología* 1995;27(1):7-12.
8. Kovalski NN, de Lamirande E, Gagnon C. Reactive oxygen species generated by human neutrophils inhibit sperm motility: protective effect of seminal plasma and scavengers. *Fertil Steril* 1992;58(4):809-16.
9. Rajasekaran M, Hellstrom WJ, Naz RK, Sikka SC. Oxidative stress and interleukins in seminal plasma during leukocytospermia. *Fertil Steril* 1994;64(1):166-71.
10. Zini A, de Lamirande E, Gagnon C. Reactive oxygen species in semen of infertile patients: levels of superoxide dismutase-and catalase-like activities in seminal plasma and spermatozoa. *Int J Androl* 1993;16:183-8.
11. Mazzilli F, Rossi T, Marchesini N, Ronconi C, Dondero F. Superoxide anion in human semen related to seminal parameters and clinical aspects. *Fertil Steril* 1994;62(4):862-8.
12. Aitken RJ, Clarkson SJ, Fishel S. Generation of reactive oxygen species, lipid peroxidation and sperm function. *Biol Reprod* 1989;40:183-97.
13. Alvarez JG, Touchstone JC, Blasco L, Storey BT. Spontaneous lipid peroxidation and production of hydrogen peroxide and superoxide in human spermatozoa. Superoxide dismutase as major enzyme protectant against oxygen toxicity. *J Androl* 1987;8(5):338-48.
14. Peeker R, Abramsson L, Marklund SL. Superoxide dismutase isoenzymes in human seminal plasma and spermatozoa. *Mol Hum Reprod* 1997;3(12):1061-6.
15. Alvarez JG, Storey BT. Role of glutathione peroxidase in protecting mammalian spermatozoa from loss of motility caused by spontaneous lipid peroxidation. *Gamete Res* 1989;23:77-90.
16. Jeulin C, Soufir JC, Weber P, Laval-Martin D, Calvayrac R. Catalase activity in human spermatozoa and seminal plasma. *Gamete Res* 1989;24:185-96.
17. Alkan I, Simsek F, Haklar G, Kervanciogly E, Ozveri H, Yalcin S. Reactive oxygen species production by spermatozoa of patients with idiopathic infertility: relationship to seminal plasma antioxidants. *J Urol* 1997;157(1):140-9.
18. Gavella M, Lipovac V, Vucic N, Rocić B. Superoxide anion scavenging capacity of human seminal plasma. *Int J Androl* 1996;19(2):82-90.
19. Niki E. Action of ascorbic acid as a scavenger of active and stable oxygen radicals. *Am J Clin Nutr* 1991;54:S1119-24.
20. Chow CK. Vitamin E and oxidative stress. *Free Radical Biol Med* 1991;11:215-32.
21. Lewis SE, Sterling ES, Young IS, Thompson W. Comparison of individual antioxidants of sperm and seminal plasma in fertile and infertile men. *Fertil Steril* 1997;67:142-7.

Recibido: 3 de abril del 2000. Aprobado: 27 de junio del 2000.

Dr. *Lázaro E. Alba Zayas*. Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón". Avenida 146 No.3102, esquina a 31, reparto Cubanacán, municipio Playa, Ciudad de La Habana, Cuba. CP 11600.