




PRINCIPAIS GENES REGULADORES DA ESPERMATOGÊNESE ASSOCIADOS À INFERTILIDADE MASCULINA

MAIN GENES REGULATING SPERMATOGENESIS ASSOCIATED WITH MALE INFERTILITY

PRINCIPALES GENES QUE REGULAN LA ESPERMATOGÉNESIS ASOCIADA A LA INFERTILIDAD MASCULINA

 <https://doi.org/10.56238/levv17n60-076>

Data de submissão: 28/04/2026

Data de publicação: 28/05/2026

Thais Soares Carvalho

Graduanda de Biomedicina

Instituição: Centro Universitário Instituto de Educação Superior de Brasília (IESB)

Thais Santana de Oliveira

Professora Mestre em Biomedicina

Instituição: Centro Universitário Instituto de Educação Superior de Brasília (IESB)

RESUMO

Introdução: A espermatogênese é regulada pela atuação coordenada de genes específicos em suas diferentes etapas, sendo o SYCP3, o NR5A1 e o receptor androgênico (AR) reguladores centrais, com funções distintas e complementares na produção espermática. **Objetivo:** Analisou como esses genes atuam na espermatogênese e como suas alterações contribuem para a infertilidade masculina. **Metodologia:** Tratou-se de uma revisão de literatura integrativa, na qual foram selecionados 13 artigos publicados entre 2021 e 2025, obtidos nas bases de dados PubMed, PubMed Central e Biblioteca Virtual em Saúde, a partir de critérios previamente definidos de inclusão e exclusão. **Resultados:** 13 artigos fizeram parte do corpus da revisão. Os achados evidenciaram que o SYCP3, como componente estrutural do complexo sinaptonêmico, é essencial para o pareamento cromossômico durante a prófase I, sendo suas variantes patogênicas associadas ao bloqueio meiótico e à azoospermia, com potencial como biomarcador diagnóstico. De forma complementar, o NR5A1 atua hierarquicamente na regulação da diferenciação das células de Sertoli e de Leydig, além de controlar cascatas gênicas que incluem o próprio AR, o que explica a variabilidade fenotípica associada às suas mutações. O AR, por sua vez, medeia a sinalização androgênica nas células de Sertoli, sendo indispensável para o suporte parácrino às células germinativas. Observou-se ainda que esses genes compõem uma rede regulatória integrada, cujas disfunções podem ser amplificadas por mecanismos epigenéticos. **Considerações finais:** A compreensão integrada desses reguladores é fundamental para o avanço no diagnóstico e no manejo clínico da infertilidade masculina de origem genética.

Palavras-chave: Genes. Infertilidade Masculina. Mutação. NR5A1. SYCP3. AR.

ABSTRACT

Introduction: Spermatogenesis is regulated by the coordinated action of specific genes in its different stages, with SYCP3, NR5A1, and the androgen receptor (AR) being central regulators with distinct and complementary functions in sperm production. **Objective:** To analyze how these genes act in

spermatogenesis and how their alterations contribute to male infertility. Methodology: This was an integrative literature review, in which 13 articles published between 2021 and 2025 were selected from the PubMed, PubMed Central, and Virtual Health Library databases, based on previously defined inclusion and exclusion criteria. Results: 13 articles were included in the review corpus. The findings showed that SYCP3, as a structural component of the synaptonemal complex, is essential for chromosome pairing during prophase I, and its pathogenic variants are associated with meiotic arrest and azoospermia, with potential as a diagnostic biomarker. Complementarily, NR5A1 acts hierarchically in the regulation of Sertoli and Leydig cell differentiation, in addition to controlling gene cascades that include AR itself, which explains the phenotypic variability associated with its mutations. AR, in turn, mediates androgen signaling in Sertoli cells, being indispensable for paracrine support of germ cells. It was also observed that these genes comprise an integrated regulatory network, whose dysfunctions can be amplified by epigenetic mechanisms. Final considerations: An integrated understanding of these regulators is fundamental for advancing the diagnosis and clinical management of male infertility of genetic origin.

Keywords: Genes. Male Infertility. Mutation. NR5A1. SYCP3. AR.

RESUMEN

Introducción: La espermatogénesis está regulada por la acción coordinada de genes específicos en sus diferentes etapas, siendo SYCP3, NR5A1 y el receptor de andrógenos (AR) reguladores centrales con funciones distintas y complementarias en la producción de espermatozoides. Objetivo: Analizar cómo actúan estos genes en la espermatogénesis y cómo sus alteraciones contribuyen a la infertilidad masculina. Metodología: Se realizó una revisión bibliográfica integradora, seleccionando 13 artículos publicados entre 2021 y 2025 de las bases de datos PubMed, PubMed Central y Virtual Health Library, según criterios de inclusión y exclusión previamente definidos. Resultados: Se incluyeron 13 artículos en la revisión. Los hallazgos mostraron que SYCP3, como componente estructural del complejo sinaptonémico, es esencial para el apareamiento cromosómico durante la profase I, y sus variantes patogénicas se asocian con la detención meiótica y la azoospermia, con potencial como biomarcador diagnóstico. Complementariamente, NR5A1 actúa jerárquicamente en la regulación de la diferenciación de las células de Sertoli y Leydig, además de controlar cascadas génicas que incluyen al propio AR, lo que explica la variabilidad fenotípica asociada a sus mutaciones. El AR, a su vez, media la señalización de andrógenos en las células de Sertoli, siendo indispensable para el soporte paracrino de las células germinales. También se observó que estos genes conforman una red reguladora integrada, cuyas disfunciones pueden amplificarse mediante mecanismos epigenéticos. Consideraciones finales: Una comprensión integral de estos reguladores es fundamental para avanzar en el diagnóstico y el manejo clínico de la infertilidad masculina de origen genético.

Palabras clave: Genes. Infertilidad Masculina. Mutación. NR5A1. SYCP3. AR.

1 INTRODUÇÃO

A espermatogênese é o processo de formação dos espermatozoides a partir de células-tronco denominadas espermatogônias, ocorrendo nos túbulos seminíferos desde a puberdade. Trata-se de um processo contínuo e altamente organizado, dividido em três etapas principais: fase proliferativa, fase meiótica e espermiogênese, que atuam de forma integrada para garantir a produção de gametas masculinos funcionais (Trost; Mbengue; Kaessmann, 2023).

Ao longo desse processo, as células germinativas passam por sucessivas transformações. Na fase proliferativa, ocorrem divisões mitóticas que permitem tanto a manutenção da linhagem celular quanto a formação de células que darão continuidade à espermatogênese (Trost; Mbengue; Kaessmann, 2023). Em seguida, na fase meiótica, os espermatócitos passam por divisões que reduzem o número de cromossomos e promovem variabilidade genética (Rotimi *et al.*, 2024). Por fim, durante a espermiogênese, as espermátides sofrem um processo de diferenciação que resulta na formação dos espermatozoides, com modificações estruturais essenciais para sua função (Trost; Mbengue; Kaessmann, 2023).

Para que essas etapas ocorram adequadamente, esse processo depende de um controle hormonal preciso, mediado pelo eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HPG). Nesse contexto, o hormônio luteinizante (LH) estimula as células de Leydig na produção de testosterona, enquanto o hormônio folículo-estimulante (FSH) atua nas células de Sertoli, promovendo suporte essencial ao desenvolvimento das células germinativas (Esteves; Humaidan, 2025). A ação conjunta desses hormônios é fundamental para a manutenção da função testicular e da produção espermática.

Nesse cenário, os fatores genéticos exercem papel relevante na regulação das diferentes etapas da espermatogênese e na manutenção da função reprodutiva, entre os quais se incluem os genes *NR5A1*, *SYCP3* e *AR* (Wallach *et al.*, 2010). O *NR5A1* está envolvido na regulação da esteroidogênese e da função testicular, contribuindo para a produção de testosterona e para a atividade das células de Leydig e de Sertoli (Naamneh Elzenaty *et al.*, 2024). O gene *SYCP3*, por sua vez, está associado à meiose, sendo essencial para o pareamento cromossômico e a recombinação genética (Ismael *et al.*, 2023). Já o *AR* desempenha papel fundamental na mediação dos efeitos dos andrógenos, influenciando diretamente o desenvolvimento, a maturação e a função dos espermatozoides (Ciarloni *et al.*, 2025).

Adicionalmente, alterações na regulação hormonal podem impactar diretamente a ação desses genes e comprometer a espermatogênese. A redução da testosterona intratesticular pode interferir na função de reguladores como o *NR5A1* (Naamneh Elzenaty *et al.*, 2024), enquanto alterações na sinalização do *AR* podem prejudicar a comunicação entre as células de Sertoli e as células germinativas. Essas alterações também podem afetar a expressão de genes como o *SYCP3*, comprometendo a meiose e a formação adequada dos espermatozoides (Ismael *et al.*, 2023). Quando esses mecanismos genéticos e hormonais falham, a produção de espermatozoides pode ser

comprometida, contribuindo para a infertilidade masculina, condição de relevância clínica e impacto direto na saúde reprodutiva (Salas-huetos; Aston, 2021).

Diante desse cenário, este trabalho buscou analisar como os genes NR5A1, SYCP3 e AR atuam na regulação da espermatogênese e de que forma suas alterações contribuem para o desenvolvimento da infertilidade masculina.

2 METODOLOGIA

Este estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura, cujo objetivo foi reunir e analisar evidências científicas atuais acerca da relação entre os genes reguladores da espermatogênese e a infertilidade masculina. O levantamento bibliográfico foi realizado entre agosto de 2025 e junho de 2026, por meio de uma busca estruturada nas bases de dados PubMed, PubMed Central (PMC) e Biblioteca Virtual em Saúde, sem restrição de idioma. Foram incluídos estudos publicados nos últimos cinco anos, a fim de assegurar a atualidade das informações analisadas.

Os descritores utilizados foram obtidos a partir da busca nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), sendo eles: “*Mutation*”, “*Genes*”, “*Infertility, Male*”, “*NR5A1*”, “*SYCP3*” e “*AR*”. A estratégia de busca estruturada foi elaborada com o uso de conectores booleanos e de campo “[title]” e “AND”, da seguinte forma: “*Infertility male [title] AND SYCP3 AND mutation*”, “*Infertility male [title] AND AR AND mutation*”, “*Infertility male [title] AND NR5A1 AND mutation*”.

Foram adotados como critérios de inclusão os artigos que apresentavam relação direta com o tema da pesquisa, relevância científica para a discussão proposta e disponibilidade em texto completo nas bases consultadas, sem restrição de idioma. Por outro lado, foram excluídos os estudos duplicados, guias e diretrizes, textos sem acesso livre, estudos não correlacionados com humanos, estudos com foco na saúde feminina e estudos sem abordagem molecular relevante, por não se enquadrarem no delineamento metodológico proposto.

A seleção dos estudos ocorreu em duas etapas, sendo a primeira composta pela leitura dos títulos e resumos para identificação da pertinência ao tema e aos critérios de inclusão, e a segunda pela análise integral dos artigos elegíveis, que constituíram o corpus final da revisão.

3 RESULTADOS

A partir da busca estruturada realizada nas bases de dados, foram identificados 200 estudos. Inicialmente, 137 artigos foram excluídos por não atenderem ao período estabelecido e 4 artigos não estavam disponíveis na íntegra. Em seguida, deu-se início à etapa de triagem, por meio da leitura de títulos e resumos, visando verificar a adequação aos critérios de inclusão e exclusão previamente definidos.

Nessa etapa, foram excluídos 5 estudos por não apresentarem abordagem molecular significativa, 3 por serem conduzidos exclusivamente em modelos não humanos, 3 por abordarem exclusivamente a população feminina, 13 por duplicidade e 8 por corresponderem a guias e diretrizes. Posteriormente, os estudos potencialmente elegíveis foram analisados conforme os critérios estabelecidos, resultando na seleção final de 13 artigos para compor o corpus de análise (Figura 1).

A Figura 1 apresenta o fluxograma das etapas de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos, elaborado com base nas recomendações do protocolo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), adaptado à metodologia de revisão integrativa.

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos artigos, 2026.



Fonte: Elaborado pela autora (2026).

Entre os 13 artigos selecionados para a revisão, foram analisados dados referentes à relação entre genes reguladores da espermatogênese e a infertilidade masculina, com ênfase em aspectos moleculares e funcionais da reprodução. Parte dos estudos buscou estabelecer associações com a regulação genética envolvida nesse processo, enquanto outros abordaram alterações hormonais, mecanismos celulares e disfunções espermatogênicas.

Dentre os principais alvos investigados, destacaram-se AR, NR5A1 e SYCP3, relacionados, respectivamente, à regulação hormonal, ao desenvolvimento gonadal e à espermatogênese. Os detalhes dos estudos analisados, incluindo autores, ano de publicação, objetivos e principais achados, estão apresentados no Quadro 1.

A partir dos estudos sintetizados no quadro, torna-se possível compreender de forma mais integrada como genes específicos controlam a espermatogênese e o que ocorre quando falham, questão central para o avanço diagnóstico nessa área.

Quadro 1 - Características dos artigos científicos selecionados, segundo título, autores, ano de publicação, objetivo e resultados, 2026.

Título	Autores	Ano	Objetivo	Resultados
The Roles of Luteinizing Hormone, Follicle-Stimulating Hormone and Testosterone in Spermatogenesis and Folliculogenesis Revisited	Oduwole, et al.	2021	Investigar o papel do LH, FSH e testosterona na espermatogênese.	Mutações no gene <i>LHβ</i> que reduzem drasticamente a produção de testosterona não impedem a espermatogênese completa.
Androgens and spermatogenesis	Christin-Maitre, et al.	2022	Revisar o papel dos andrógenos, especialmente da testosterona e AR, na regulação da espermatogênese.	Mutações no AR são frequentemente encontradas em pacientes com distúrbios do desenvolvimento reprodutivo masculino e podem ser responsáveis por casos de infertilidade.
Steroidogenic factor 1 (<i>NR5A1</i>) induces multiple transcriptional changes during differentiation of human gonadal-like cells	Sepponen, et al.	2022	valiar os efeitos do gene <i>NR5A1</i> durante a transição de células gonadais bipotenciais para células testiculares, utilizando um modelo baseado em células-tronco pluripotentes humanas.	A ativação do <i>NR5A1</i> induziu 2.691 elementos genéticos diferencialmente expressos e foi associada à expressão dinâmica de múltiplos genes relacionados ao desenvolvimento gonadal e à infertilidade.
Polymorphisms and expression levels of <i>TNP2</i> , <i>SYCP3</i> , and <i>AZFα</i> genes in patients with azoospermia	Jebur, et al.	2023	Avaliar polimorfismos dos genes <i>TNP2</i> e <i>SYCP3</i> , microdeleções na região <i>AZFα</i> e os níveis de expressão desses genes em 100 pacientes com azoospermia.	A frequência alélica do alelo mutante do <i>SYCP3</i> (alelo C) foi significativamente alterada em pacientes com azoospermia, e os genes <i>SYCP3</i> e <i>DDX3Y</i> apresentaram expressão reduzida nesse grupo.
<i>NR5A1</i> /SF-1 Collaborates with Inhibin α and the Androgen Receptor	Naamneh, et al.	2024	Investigar as interações entre o receptor nuclear <i>NR5A1</i> /SF-1, a inibina α (INHA) e o AR, em contexto de distúrbios do desenvolvimento sexual (DSD).	Foram identificadas variantes nos genes <i>NR1H2</i> e <i>INHA</i> associadas à esteroidogênese, desenvolvimento sexual e reprodução, e novos sítios de ligação de SF-1 e <i>NR1H2</i> nos promotores dos genes AR e <i>INHA</i> foram descobertos.
CAGn Polymorphic Locus of Androgen Receptor (<i>AR</i>) Gene in Russian Infertile and Fertile Men	Chernykh, et al.	2024	Avaliar o locus polimórfico CAGn no éxon 1 do gene AR em 9.000 homens russos inférteis e 286 homens férteis, investigando sua associação com infertilidade masculina	A alta frequência de expansões de repetições CAG no gene AR em pacientes inférteis sugere a possibilidade de diagnóstico pré-sintomático de atrofia espinobulbar muscular (SBMA).
Contribution of Androgen Receptor CAG Repeat	Ciarloni, et al.	2025	Realizar uma revisão narrativa sobre a relação entre o número de repetições CAG no	O polimorfismo CAG apresenta possível efeito modulatório sobre a espermatogênese, a função sexual e o risco de

Polymorphism to Human Reproduction			éxon 1 do AR e o sistema reprodutivo humano.	câncer de próstata e testicular em homens.
Functional and clinical insights into nuclear receptor variants for advancing precision diagnostics in male infertility	Gaikwad, et al.	2025	Investigar variantes raras nos genes NR5A1 e AR em 2.127 homens inférteis para avançar no diagnóstico de precisão da infertilidade masculina.	Variantes patogênicas nesses genes associam-se a fenótipos variados, desde alterações no desenvolvimento sexual até infertilidade isolada, sendo a ausência de métodos padronizados para classificação de variantes de significado incerto o principal obstáculo diagnóstico.
Chromosomal Roadblocks in Male Fertility: Mechanisms, Risk Factors and Syndromes	Mitrakas, et al.	2025	Revisar como anomalias cromossômicas, fatores ambientais e de estilo de vida perturbam a espermatogênese e contribuem para a infertilidade masculina.	Anomalias cromossômicas numéricas e estruturais prejudicam a segregação e recombinação cromossômica, frequentemente resultando em azoospermia ou oligospermia, agravadas por falhas nos checkpoints meióticos e erros de recombinação.
A focused evaluation of genetic and epigenetic contributions to common infertility conditions	Gunes, et al.	2025	Examinar os mecanismos genéticos e epigenéticos associados à infertilidade, com foco nas principais vias moleculares e processos regulatórios envolvidos.	Padrões anormais de metilação do DNA, especialmente em genes como DNMT3A/B/L, H19, MEST e SOX30, foram associados à redução da produção de espermatozoides.
Genetics of male infertility	Corsini, et al.	2025	Delinear o papel das alterações genéticas, como anomalias cromossômicas, mutações em genes isolados, alterações epigenéticas e defeitos no DNA mitocondrial, na infertilidade masculina	Avanços recentes no sequenciamento de nova geração trouxeram novas perspectivas para a compreensão da infertilidade masculina, ampliando significativamente a identificação de causas genéticas anteriormente desconhecidas.
Genetic syndromes leading to male infertility: a systematic review	Cheng, et al.	2025	Revisar sistematicamente síndromes genéticas associadas à infertilidade masculina e suas relações causais.	A etiologia da infertilidade masculina permanece idiopática em cerca de 40% dos pacientes, e as diretrizes de testagem genômica ainda são inconsistentes, evidenciando lacunas diagnósticas mesmo com os avanços no sequenciamento genômico.
Genetic and epigenetic insights into non-obstructive azoospermia: mechanisms, biomarkers, and clinical perspectives	Wang, et al.	2025	Sintetizar o conhecimento genético e epigenético sobre a azoospermia não obstrutiva (ANO), integrando anomalias cromossômicas, mutações gênicas e desregulação de RNAs não codificantes.	Defeitos cromossômicos, mutações em reguladores meióticos e remodeladores da cromatina foram identificados como mecanismos centrais da ANO, transformando-a de condição idiopática para um distúrbio biologicamente heterogêneo.

Fonte: Elaborado pela autora (2026).

4 DISCUSSÃO

A infertilidade masculina afeta aproximadamente 7% dos homens em idade reprodutiva e, em cerca de 40% dos casos, sua causa permanece desconhecida mesmo com o uso de tecnologias avançadas de sequenciamento genético. Esse dado, destacado por Cheng *et al.* (2025) evidencia que identificar variantes genéticas ainda não é suficiente para explicar a maioria dos casos, em parte porque as diretrizes de testagem permanecem inconsistentes entre as principais sociedades médicas internacionais.

Entre os genes com participação bem documentada na regulação da espermatogênese, *SYCP3*, *NR5A1* e *AR* se destacam por atuarem em etapas distintas e complementares do processo. Zhao *et al.* (2025) ao revisarem 191 relações gene-doença associadas à infertilidade masculina, confirmaram que *NR5A1* e *AR* apresentam evidência definitiva de causalidade, enquanto *SYCP3* configura entre os genes com evidência validada para azoospermia não obstrutiva. Cada um desses genes atua em uma camada diferente da regulação espermatogênica, e entender suas falhas separadamente é necessário para compreendê-las em conjunto.

O *SYCP3* atua na fase meiótica da espermatogênese, sendo um componente estrutural do complexo sinaptonêmico, proteína responsável pelo pareamento dos cromossomos homólogos durante a prófase I. Wang *et al.* (2025) descrevem que sua ausência em modelos experimentais resulta em falha completa da sinapse cromossômica, com espermátocitos retidos nos estágios de zigóteno e paquíteno e ativação intensa de vias apoptóticas nas células germinativas. Mitrakas *et al.* (2025) reforçam que quando essas proteínas do complexo sinaptonêmico falham, a segregação cromossômica fica comprometida, levando à produção de espermatozoides com número anormal de cromossomos e, conseqüentemente, a um prognóstico reprodutivo desfavorável.

Um aspecto relevante é que os achados em modelos animais não se traduzem diretamente para humanos. Em animais de experimentação, a ausência do *SYCP3* está associada à infertilidade apenas em condição de homozigose, ou seja, quando ambas as cópias do gene estão ausentes. Em humanos, Wang *et al.* (2025) descrevem que indivíduos heterozigotos para a mutação c.643delA já desenvolvem bloqueio meiótico na fase de paquíteno, resultando em azoospermia. Esse achado indica que o gene humano opera sob mecanismos de controle de qualidade meiótica mais rigorosos do que os observados em modelos animais.

Nesse sentido, Ismael *et al.* (2023) ao avaliarem pacientes com azoospermia, identificaram redução da expressão do *SYCP3* no tecido testicular de homens inférteis, associada ao polimorfismo rs769825641, o que confere a esse gene potencial como biomarcador diagnóstico, especialmente quando analisado em conjunto com o *DDX3Y*.

Diferentemente do *SYCP3*, o *NR5A1* atua em etapas anteriores à meiose e, conforme demonstrado por Sepponen *et al.* (2022), coordena a diferenciação das células de Sertoli e de Leydig

e regula a expressão de genes esteroideogênicos essenciais para o desenvolvimento gonadal masculino. Em estudo com células-tronco pluripotentes humanas, os autores demonstraram que a ativação do NR5A1 foi capaz de induzir alterações em mais de 2.600 elementos genéticos relacionados ao desenvolvimento gonadal, e que nenhuma característica fenotípica testicular foi observada na ausência desse gene. Isso coloca o NR5A1 como um regulador hierarquicamente superior dentro da rede de controle da espermatogênese.

As variantes patogênicas no *NR5A1* produzem fenótipos bastante variáveis, o que dificulta o diagnóstico baseado apenas na sequência genética. Gaikwad *et al.* (2025), em estudo com mais de dois mil homens inférteis, observaram que as alterações nesse gene podem gerar desde distúrbios do desenvolvimento sexual até infertilidade isolada sem outras manifestações clínicas. Mesmo com o uso combinado de análises computacionais e funcionais, apenas 60% das variantes foram classificadas como provavelmente patogênicas segundo critérios da American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), o que reforça a necessidade de complementar o sequenciamento com testes funcionais. Naamneh Elzenaty *et al.* (2024) acrescentam que parte dessa variabilidade pode ser explicada por herança oligogênica, na qual múltiplos genes atuam juntos para determinar a gravidade do fenótipo.

O *AR*, por sua vez, é o principal mediador da sinalização androgênica dentro dos túbulos seminíferos. Christin-maitre; Young (2022) explicam que, diferentemente do que se poderia supor, o *AR* não é expresso nas próprias células germinativas, mas nas células de Sertoli e nas células mioídes peritubulares, que constroem o microambiente necessário para o desenvolvimento espermático. Quando esse receptor falha ou é insuficientemente ativado, o suporte parácrino às células germinativas fica comprometido, resultando em queda na quantidade e na qualidade dos espermatozoides produzidos.

A relação entre níveis de testosterona e ativação do *AR* é mais flexível do que se acreditava. Oduwole; Huhtaniemi; Misrahi, (2021) documentaram um caso em que a espermatogênese foi mantida mesmo com testosterona reduzida a cerca de 1 a 2% do valor normal, sugerindo que o limiar mínimo de ativação do *AR* pode ser inferior ao classicamente estabelecido.

Além do limiar hormonal, a atividade do *AR* pode ser influenciada por características genéticas do próprio receptor. Ciarloni *et al.* (2025) demonstraram que o número de repetições CAG no éxon 1 do *AR* se correlaciona inversamente com a atividade do receptor, ou seja, quanto maior o trato de poliglutamina, menor a sensibilidade androgênica e maior o risco de comprometimento da espermatogênese. Esse achado é reforçado por Chernykh *et al.* (2024), que, ao analisarem uma coorte de 9.000 homens russos inférteis, observaram maior frequência de alelos com número de repetições aumentado ou reduzido em comparação a homens férteis. Além disso, os autores identificaram que expansões extremas desse polimorfismo, com 42 ou mais repetições, ocorrem em homens inférteis

com frequência estimada de 1 para 3.000, sendo também características de uma doença neurológica progressiva denominada atrofia muscular espinhal e bulbar. Esse achado amplia o significado clínico da avaliação do polimorfismo CAG, que passa a ser relevante não apenas para o diagnóstico de infertilidade, mas também como marcador pré-sintomático de uma condição neurológica.

Compreender esses três genes isoladamente, não é suficiente para explicar a complexidade da infertilidade masculina de origem genética. Naamneh Elzenaty *et al.* (2024) demonstraram que o *NR5A1* regula diretamente a transcrição do *AR* nas células de Leydig, o que significa que uma variante nesse gene pode comprometer ao mesmo tempo a esteroidogênese e a expressão do receptor androgênico. Sepponen *et al.* (2022) complementam ao mostrar que a ativação do *NR5A1* também induz a expressão de reguladores das células de Sertoli, conectando esse gene ao ambiente no qual o *SYCP3* precisará atuar durante a meiose. Esses achados indicam que as falhas em *SYCP3*, *NR5A1* e *AR* não ocorrem de forma independente, mas se amplificam dentro de uma rede regulatória integrada.

Além disso, os mecanismos epigenéticos também contribuem para esse cenário, podendo ampliar o impacto das variantes genéticas sobre a espermatogênese. Gunes *et al.* (2025) identificaram que padrões anormais de metilação em genes como *SOX30* e *H19* se associam à redução da produção espermática e ao pior desempenho em tratamentos de reprodução assistida. (Wang *et al.*, 2025) destacam ainda que a desregulação de pequenos RNAs não codificantes, como piRNAs e miRNAs, pode levar à reativação de sequências genéticas prejudiciais às células germinativas. Esses dados mostram que as consequências das falhas em *SYCP3*, *NR5A1* e *AR* vão além da sequência do DNA e se estendem a camadas de regulação que ainda precisam ser mais bem compreendidas.

O conjunto dos achados analisados aponta para um aspecto que representa tanto um avanço quanto um desafio para a andrologia contemporânea. Se por um lado o sequenciamento genético permitiu identificar variantes em genes como *SYCP3*, *NR5A1* e *AR* com relevância clínica bem documentada, por outro a ausência de padronização diagnóstica e a persistência de casos sem etiologia definida indicam que o conhecimento acumulado ainda não se traduziu plenamente em prática clínica. Zhao *et al.* (2025) e Cheng *et al.* (2025) convergem nesse ponto ao reconhecerem que o avanço tecnológico precisa ser acompanhado de protocolos funcionais e diretrizes clínicas mais consistentes para que a investigação genética da infertilidade masculina cumpra seu potencial diagnóstico.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão de literatura buscou compreender como os genes *AR*, *SYCP3* e *NR5A1* controlam a espermatogênese e o que ocorre quando falham. A análise dos estudos selecionados permitiu responder a essa pergunta de forma articulada, mostrando que cada gene atua em uma etapa distinta do processo reprodutivo masculino e que suas falhas produzem consequências clínicas bem documentadas.

O *SYCP3* mostrou-se essencial para a integridade estrutural da meiose, e suas variantes patogênicas se associam ao arresto meiótico e à azoospermia, com potencial de uso como biomarcador diagnóstico. O *NR5A1*, por sua vez, atua de forma hierarquicamente superior, regulando a diferenciação gonadal e a expressão de genes que incluem o próprio *AR*, o que explica a amplitude e a variabilidade dos fenótipos associados às suas mutações. Já o *AR* traduz a sinalização androgênica em suporte parácrino às células germinativas e, quando comprometido, impacta diretamente a quantidade e a qualidade dos espermatozoides produzidos.

Um dos achados mais relevantes desta revisão foi a evidência de que esses três genes não operam de forma isolada, mas compõem uma rede regulatória integrada. A regulação do *AR* pelo *NR5A1* nas células de Leydig e a dependência da progressão meiótica em relação ao microambiente androgênico construído pelo *AR* nas células de Sertoli demonstram que uma única falha genética pode desencadear efeitos em cascata sobre a espermatogênese. Adicionalmente, os mecanismos epigenéticos amplificam o impacto dessas variantes, tornando o quadro ainda mais complexo do ponto de vista biológico.

Do ponto de vista clínico e diagnóstico, os dados analisados evidenciam que o sequenciamento genético, apesar de transformador, ainda não é suficiente para explicar todos os casos de infertilidade masculina. A ausência de correlação genótipo-fenótipo consistente, especialmente no *NR5A1*, e a persistência de variantes de significado incerto reforçam a necessidade de análises funcionais complementares e de protocolos diagnósticos mais padronizados entre os serviços de saúde.

Nesse cenário, o biomédico desempenha papel fundamental na investigação da infertilidade masculina de origem genética, atuando na realização e interpretação de exames moleculares, na análise seminal e na integração dos dados laboratoriais ao contexto clínico do paciente. A identificação de variantes em genes como *SYCP3*, *NR5A1* e *AR* exige não apenas domínio técnico das metodologias de sequenciamento, mas também a capacidade de correlacionar achados moleculares aos fenótipos reprodutivos, contribuindo diretamente para o diagnóstico de precisão e para o direcionamento terapêutico em serviços de reprodução assistida.

Para pesquisas futuras, recomenda-se o aprofundamento dos estudos sobre a interação oligogênica entre esses genes e seus parceiros regulatórios, bem como a investigação do papel dos mecanismos epigenéticos na modulação dos fenótipos de infertilidade. O desenvolvimento de painéis genéticos funcionalmente validados e a padronização de critérios para classificação de variantes representam avanços necessários para que a genética da infertilidade masculina possa ser aplicada de forma mais efetiva na medicina de precisão.

Conclui-se que *SYCP3*, *NR5A1* e *AR* são reguladores centrais e interdependentes da espermatogênese, e que suas falhas configuram a infertilidade masculina de origem genética como um distúrbio de alta complexidade biológica. A compreensão integrada desses genes é um passo



fundamental para o aprimoramento do diagnóstico e do manejo clínico de homens com infertilidade de causa genética.



REFERÊNCIAS

- CHENG, Lucille G *et al.* Genetic syndromes leading to male infertility : a systematic review. **Fertility and Sterility**, [s. l.], v. 123, n. 6, p. 943–969, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2025.03.014>.
- CHERNYKH, Vyacheslav *et al.* CAG n Polymorphic Locus of Androgen Receptor (AR) Gene in Russian Infertile and Fertile Men. [s. l.], p. 1–12, 2024.
- CHRISTIN-MAITRE, Sophie; YOUNG, Jacques. Androgens and spermatogenesis &. **Annales d'Endocrinologie**, [s. l.], v. 83, n. 3, p. 155–158, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2022.04.010>.
- CIARLONI, Alessandro *et al.* Contribution of Androgen Receptor CAG Repeat Polymorphism to Human Reproduction. **Dna**, [s. l.], v. 5, n. 1, p. 9, 2025.
- ESTEVEES, Sandro C.; HUMAIDAN, Peter. The role of luteinizing hormone activity in spermatogenesis: from physiology to clinical practice. **Reproductive Biology and Endocrinology**, [s. l.], v. 23, n. Suppl 1, p. 1–20, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12958-024-01333-4>.
- GAIKWAD, Avinash S *et al.* Functional and clinical insights into nuclear receptor variants for advancing precision diagnostics in male infertility. **eBioMedicine**, [s. l.], v. 119, p. 105899, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2025.105899>.
- GUNES, Sezgin. A focused evaluation of genetic and epigenetic contributions to common infertility conditions. [s. l.], p. 1–22, 2025.
- ISMAEL, Mohammad *et al.* SYCP3 , and AZFa genes in patients with azoospermia. [s. l.], v. 50, n. 4, p. 253–261, 2023.
- MITRAKAS, Achilleas G *et al.* Chromosomal Roadblocks in Male Fertility : Mechanisms , Risk Factors and Syndromes. [s. l.], n. i, p. 1–20, 2025.
- NAAMNEH ELZENATY, Rawda *et al.* NR5A1/SF-1 Collaborates with Inhibin α and the Androgen Receptor. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 25, n. 18, p. 1–21, 2024.
- ODUWOLE, Olayiwola O; HUHTANIEMI, Ilpo T; MISRAHI, Micheline. The Roles of Luteinizing Hormone , Follicle-Stimulating Hormone and Testosterone in Spermatogenesis and Folliculogenesis Revisited. [s. l.], 2021.
- ROTIMI, Damilare Emmanuel *et al.* Energy metabolism and spermatogenesis. **Heliyon**, [s. l.], v. 10, n. 19, p. e38591, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e38591>.
- SALAS-HUETOS, Albert; ASTON, Kenneth I. Defining new genetic etiologies of male infertility : progress and future prospects. [s. l.], v. 10, n. 3, p. 1486–1498, 2021.
- SEPPONEN, Kirsi *et al.* Steroidogenic factor 1 (NR5A1) induces multiple transcriptional changes during differentiation of human gonadal-like cells. **Differentiation**, [s. l.], v. 128, n. August, p. 83–100, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.diff.2022.08.001>.
- TROST, Nils; MBENGUE, Noe; KAESSMANN, Henrik. The molecular evolution of mammalian spermatogenesis. **Cells and Development**, [s. l.], v. 175, n. June, p. 203865, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cdev.2023.203865>.



WALLACH, Edward E *et al.* The genetic causes of male factor infertility : A review. **Fertility and Sterility**, [s. l.], v. 93, n. 1, p. 1–12, 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.10.045>.

WANG, Xiaojie *et al.* Genetic and epigenetic insights into non- obstructive azoospermia : mechanisms , biomarkers , and clinical perspectives. [s. l.], v. 7, 2025.

ZHAO, Qian *et al.* A systematic review and evidence assessment of monogenic gene-disease relationships in human male infertility. [s. l.], n. August, p. 1–15, 2025.