

Η επίδραση των μεταλλάξεων του χρωμοσώματος Y στην υγεία του άνδρα

The effect of Y chromosome mutations on male health

Γεώργιος Ταμβάκος
Προπτυχιακός φοιτητής
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών/Κατεύθυνση Ιατρικών
Εργαστηρίων, ΠαΔΑ
tamvakog@gmail.com

Πέτρος Καρκαλούσος
Αναπληρωτής καθηγητής
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών/Κατεύθυνση Ιατρικών
Εργαστηρίων, ΠαΔΑ
petef@uniwa.gr

Εγκρίθηκε τον Ιούλιο του 2024

Περίληψη – Οι μεταλλάξεις επηρεάζουν ολόκληρο το ανθρώπινο γονιδίωμα. Το χρωμόσωμα Y, που χαρακτηρίζει το ανδρικό φύλο, δε θα μπορούσε να αποτελεί εξαίρεση αφού οι μεταλλάξεις του να επηρεάζουν με πολλούς τρόπους την υγεία του άνδρα. Δομικά το Y χρωμόσωμα αποτελείται από περίπου 57 εκατομμύρια ζεύγη βάσεων, πολύ μεγάλο πλήθος γονιδίων και πολλές επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες DNA εντός των οποίων υπάρχουν πολλά ψευδογονίδια τα οποία δεν έχουν κάποια γνωστή λειτουργία. Θεωρείται ένα μικρό ακροκεντρικό χρωμόσωμα χωρίς πολλά ομόλογα αλληλόμορφα στο χρωμόσωμα X... Συγκριτικά με το χρωμόσωμα X περιέχει μόνο 57 γονίδια τα οποία συνθέτουν πρωτεΐνες ενώ το χρωμόσωμα X περιέχει 700. Χρωμοσωμικές ελλείψεις, διπλασιασμοί και άλλες χρωμοσωμικές ανωμαλίες αλλά και μεταλλάξεις μπορούν να προκαλέσουν διάφορες παθήσεις όπως μερική ή πλήρη αζωοσπερμία, Alzheimer, μειωμένη σωματική ανάπτυξη, σύνδρομο Klinefelter κ.α. Οι παθήσεις αυτές μπορούν να εντοπιστούν με κλινική εξέταση και εργαστηριακές εξετάσεις.

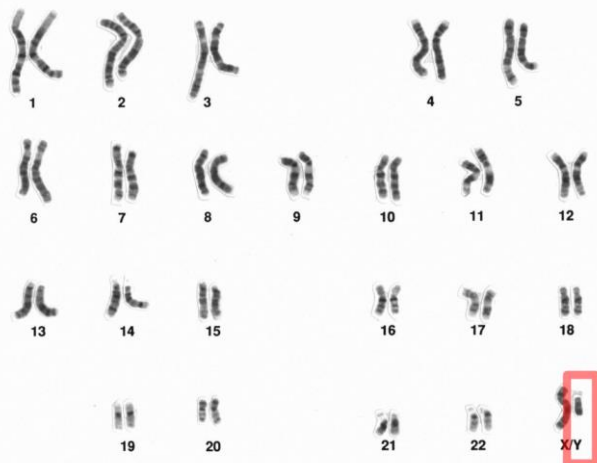
Λέξεις κλειδιά: Χρωμόσωμα Y, μεταλλάξεις, ολιγοσπερμία, αζωοσπερμία, γονίδια

Summary – Mutations affect the entire human genome. The Y chromosome, which characterizes the male sex, could not be an exception since its mutations affect a man's health in many ways. Structurally the Y chromosome consists of about 57 million base pairs, a very large number of genes and many repetitive DNA sequences within which there are many pseudogenes that have no known function. It is considered a small acrocentric chromosome without many homologous alleles on the chromosome. Compared to the X chromosome it contains only 57 genes that synthesize proteins while the X chromosome contains 700. Chromosomal deficiencies, duplications and other chromosomal abnormalities but also mutations can cause various diseases such as partial or complete azoospermia, Alzheimer's, reduced physical development, Klinefelter syndrome, etc. These diseases can be detected by clinical examination and laboratory test.

Key words: Chromosome Y, mutations, oligospermia, azoospermia, genes

I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το χρωμόσωμα Y αποτελεί το χρωμόσωμα που χαρακτηρίζεται από τη μεγαλύτερη γονιδιακή ανεπάρκεια εντός του ανθρώπινου γονιδιώματος. Ο κύριος ρόλος του στους ανθρώπους είναι η φυσιολογική ανάπτυξη των όρχεων και η διατήρηση της σπερματογένεσης κατά την ενήλικη ζωή. Χαρακτηρίζεται από μακρά ιστορία στην εξέλιξη του ανθρώπου και αποτελεί ένα ολοένα και πιο ισχυρό σήμα διαφοροποίησης των δύο φύλων ενώ παράλληλα επηρεάζει πολύ σημαντικά την υγεία των ανδρών. Πρόσφατα το περιοδικό Nature έκανε μια δημοσίευση σχετικά με την πλήρη χαρτογράφηση του χρωμοσώματος Y των ανθρώπων. Η χαρτογράφηση απέδειξε ότι το 95% του χρωμοσώματος δεν ανασυνδυάζεται. Προκειμένου να πραγματοποιηθεί η χαρτογράφηση δημιουργήθηκαν STS (Sequence Tagged Sites) τα οποία τμηματοποίησαν τα γονίδια εντός του χρωμοσώματος και παράλληλα είχαν ιχνηθετηθεί παρέχοντας τη δυνατότητα να μελετήσουμε τα γονίδια του χρωμοσώματος ξεχωριστά μέσω συμπληρωματικών κλώνων DNA. Παράλληλα προκειμένου να αποφευχθεί ο εντοπισμός τμημάτων του χρωμοσώματος τα οποία επαναλαμβάνονται πολλά από τα STS δημιουργήθηκαν μόνο μια φορά. Το χρωμόσωμα Y χαρακτηρίζεται από ορισμένα ανατομικά χαρακτηριστικά που διαφοροποιούν όχι μόνο τη μορφολογία του αλλά και τον τρόπο που το προσεγγίζουμε προκειμένου να διακρίνουμε τις ελλείψεις του που τελικά επηρεάζουν την υγεία μας. Κατά την εξέλιξη του ανθρώπινου είδους οι άνδρες έχασαν το 90% των γονιδίων τα οποία μοιραζόταν με το χρωμόσωμα X και απέκτησαν δικά τους εξειδικευμένα χαρακτηριστικά απαραίτητα για την επιβίωσή τους. Πρόσφατες έρευνες έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι η συμβολή του χρωμοσώματος Y στην υγεία έχει πιο διευρυμένο ρόλο από αυτόν που θεωρούσαμε αρχικά αφού φαίνεται να έχει ενεργό ρόλο σε παθήσεις όπως η νόσος Alzheimer καθώς και ένα σύνολο κακοηθειών. Σκοπός αυτού του άρθρου είναι να περιγραφούν οι επιδράσεις των μεταλλάξεων και των ελλείψεων του χρωμοσώματος Y στην υγεία του άνδρα (1).



Εικόνα 1. Ο καρυότυπος του άνδρα (Πηγή: [Karvyotype \(healthjade.net\)](http://Karvyotype.healthjade.net) με άδεια Creative Commons).

II. ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ

Οι μικροελλείψεις πάνω στο Y χρωμόσωμα αποτελούν βασικό αίτιο υπογονιμότητας διότι επηρεάζουν τους φυσικούς χαρακτήρες των σπερματοζωαρίων όπως την κινητικότητα τους και τη ζωτικότητα τους. Αυτές οι μεταλλάξεις είναι υπεύθυνες για την εμφάνιση αζωοσπερμίας και ολιγοσπερμίας σε άνδρες σε ποσοστό 15%. Κατά την αζωοσπερμία υπάρχει πλήρη απουσία σπερματοζωαρίων ενώ στην ολιγοσπερμία μειωμένος αριθμός σπερματοζωαρίων (15×10^6 σπερματοζωάρια/mL) και στη σοβαρή ολιγοσπερμία ακόμα μικρότερος (5×10^6 σπερματοζωάρια/mL) αντίστοιχα.

Αυτές οι καταστάσεις ανήκουν στη σφαίρα της ιδιοπαθούς υπογονιμότητας και δεν είναι κληρονομικές. Συνεπώς προκύπτουν μέσω αναδιατάξεων των γονιδίων εντός του χρωμοσώματος κατά την παραγωγή των σπερματοζωαρίων. Σε άλλες παθολογικές καταστάσεις μπορούν να εμφανιστούν περισσότερα από ένα Y χρωμοσώματα γεγονός που προκαλεί επίσης υπογονιμότητα (1).

Πρόσφατα ανακαλύφθηκε ότι η απώλεια της τυπικής δομής του χρωμοσώματος Y σε σωματικά κύτταρα ενηλίκων μπορεί να είναι σημαντική για την ανάπτυξη νόσων με την πάροδο του χρόνου. Τέτοιοι νόσοι είναι οι μυελοειδείς νεοπλασίες και το αδενοκαρκίνωμα μειώνοντας τη μέση επιβίωση από 58,8 μήνες σε μόλις 19,4 μήνες. Παρόλα αυτά η απώλεια του Y χρωμοσώματος συνδέεται με αιματολογικές παθήσεις οι οποίες ανακλύπουν σε βάθος 22 ετών με τους ασθενείς να παρουσιάζουν μερική, πλήρη ή και καθόλου απώλεια του χρωμοσώματος.

Απώλεια του χρωμοσώματος σχετίζεται επίσης με τη νόσο Alzheimer. Η ελαττωμένη έκφραση του χρωμοσώματος Y με το πέρασμα του χρόνου συμβαίνει μέσω μεθυλίωσης. Αντίθετα στα αυτοσωμικά γονίδια η μεθυλίωση ελαττώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης παθήσεων. Με τον ίδιο μηχανισμό έχουμε και αύξηση του κινδύνου κακοηθειών που φτάνει σε ένα ποσοστό της τάξης του 3,66%.

Μια μεγάλη κατηγορία της δράσης των φυλοσύνδετων γονιδίων γενικότερα στον άνθρωπο είναι η επίδραση τους

στην ανάπτυξη του ανθρώπου. Υπάρχει ένα σύνολο γονιδίων τα οποία ονομάζονται *SHOX genes* (Short Stature Homeobox-containing genes) τα οποία εδράζονται στα φυλοσύνδετα χρωμοσώματα X και Y. Τα κυριότερα γονίδια από αυτά είναι τα *SHOXa* και *SHOXb*. Κάθε ένα περιέχει εξόνια με πολύ μικρές διαφορές στην κωδικοποίηση τους στην 3'UTR. Τα φυσιολογικά προϊόντα των γονιδίων αυτών είναι για το *SHOXa* μια πρωτεΐνη 292 αμινοξέων η οποία εκφράζεται στους σκελετικούς μύες, στον πλακούντα, στην καρδιά, στα οστά και στα χονδροκύτταρα. Η παραγόμενη πρωτεΐνη του γονιδίου *SHOXb* αποτελείται από 225 αμινοξέα και εντοπίζεται στα οστά, στον πλακούντα και στους νεφρούς (2)(3). Γενετικές ανωμαλίες αυτών των γονιδίων (ελλείψεις ή διπλά γονίδια) προκαλούν ελαττωμένη ανάπτυξη κυρίως κατά τα πρώτα έτη της ζωής του ανθρώπου. Αν και στους ενήλικες άνδρες οι ελλείψεις αυτών των γονιδίων δεν προκαλούν εμφανή διαταραχή δεν συμβαίνει το ίδιο και με τα παιδιά στα οποία υποαναπτύσσεται το μεσαίο τμήμα των άκρων τους (γόνατα και αγκώνες) κατά τη σχολική ηλικία. Τα νεογέννητα εμφανίζουν μικρότερο ρυθμό ανάπτυξης (2).

Οι ελλείψεις των γονιδίων *SHOX* θυμίζουν σε μεγάλο βαθμό τα προβλήματα που προκαλεί το σύνδρομο Turner στις γυναίκες. Οι πάσχουσες χαρακτηρίζονται από μέτριο ή κοντό ανάστημα συνοδευόμενο αρκετές φορές από σκελετική δυσαναλογία, εφηβική καθυστέρηση, περιφερικό λεμφοίδημα, αυχενικές πτυχές, καρδιακές ανωμαλίες, χαμηλή γραμμή μαλλιών καθώς και αυτιά, μικρή κάτω γνάθο, δυσπλασία νυχιών, πολλαπλούς μελαγχρωματικούς σπίλους, χαρακτηριστικό πρόσωπο, βραχύ τέταρτο μετακάρπιο και χρόνια μέση ωτίτιδα. Ο φαινότυπος των πασχόντων ποικίλει και σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με τον καρυότυπο. Το χαμηλό ανάστημα εντοπίζεται στο 95% των πασχόντων των οποίων το ύψος μπορεί να διαφέρει μέχρι και 20 εκατοστά από το φυσιολογικό (2)(3).

Ο βασικός ρόλος του χρωμοσώματος Y είναι η φυσιολογική ανάπτυξη των όρχεων και η διατήρηση της σπερματογένεσης κατά την ενήλικη ζωή. Αυτό ρυθμίζεται από το γονίδιο *SRY* (Sex-determination Region Y) το οποίο εδράζεται στον κοντό βραχίονα του χρωμοσώματος Y. Το γονίδιο αυτό δημιουργήθηκε από μια μετάλλαξη των γονιδίων *SOX3* και κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη η οποία αποτελείται από 204 αμινοξέα. Η δράση του *SRY* σχετίζεται με την φυσιολογική ανάπτυξη και λειτουργία των κυττάρων Sertoli. Οι μεταλλάξεις του γονιδίου *SRY* κυμαίνονται γύρω στο 15%. Η κυριότερη πάθηση που προκαλούν οι μεταλλάξεις του γονιδίου αυτού είναι το σύνδρομο *Klinefelter*. Μέχρι το 1997, το γονίδιο *SRY* θεωρούταν ότι έχει μια ενεργή και μια αδρανή περιοχή στον κοντό και μακρύ βραχίονα του Y. Αυτό απορρίφθηκε το 1997 διότι τότε ανακαλύφθηκαν 12 οικογένειες γονιδίων με δέκα πλήρους μήκους συμπληρωματικές αλληλουχίες γενετικού υλικού. Τα γονίδια αυτά διαιρούνται σε δύο μεγάλες κατηγορίες. Η πρώτη περιέχει τα γονίδια τα οποία έχουν ομόλογα στο χρωμόσωμα X και η δεύτερη εκείνα που εκφράζονται αποκλειστικά στο χρωμόσωμα Y και η δράση τους αφορά αμιγώς στους όρχεις. Ο ρόλος αυτών των γονιδίων είναι να εκτελούν μια σειρά από ρυθμιστικές λειτουργίες σε όλο το γονιδίωμα (3)(4).

Μια ακόμα μετάλλαξη η οποία επηρεάζει το χρωμόσωμα Y με επιπτώσεις στην υγεία είναι αυτή της Y πρωτεΐνης. Αυτή η πρωτεΐνη προέρχεται από μια σειρά γονιδίων τα οποία προέρχονται στο σύνολό τους από το χρωμόσωμα Y. Μια ομόλογη πρωτεΐνη παράγεται και από το χρωμόσωμα X. Ο ρόλος και των δύο είναι να δρουν ως πρωτογονίδια ο ρόλος των οποίων είναι η καταστολή των όγκων και η του κύκλου ζωής του κυττάρου. Εκφράζονται σε μια πληθώρα ιστών όπως είναι οι καρκινικοί ιστοί και ενοχοποιούνται για την πρόκληση γοναδοβλαστώματος ενώ οι μεταλλάξεις του γονιδίου μπορούν να θέσουν σε κίνδυνο τη σπερματογένεση (4).

Μέχρι τώρα έχει γίνει αναφορά στα γονίδια τα οποία εδράζονται κατά κύριο λόγο στο φυλοσύνδετο τμήμα του χρωμοσώματος Y. Το τμήμα αυτό αποτελείται από γενετικούς τόπους οι οποίοι ονομάζονται ψευδοαυτοσωμικοί ή PARs (PseudoAutosomal Regions). Διαίρονται σε *PAR1* και *PAR2* τα οποία απαντώνται αντίστοιχα στα άκρα του κοντού και του μακρού βραχίονα του χρωμοσώματος Y. Αποτελούν μικρές περιοχές οι οποίες έχουν ομόλογα γονίδια στο X και στο Y χρωμόσωμα. Κατά τη διάρκεια της μείωσης εξαιτίας της της πολύ μεγάλης ποικιλίας των γενετικών αλληλουχιών δεν υφίστανται σύζευξη με εξαίρεση τις περιοχές που ζευγαρώνουν με το χρωμόσωμα X κατά τη διαδικασία. Ωστόσο η διαδικασία αυτή συμβαίνει ξεχωριστά από το υπόλοιπο γονιδίωμα. Η διαδικασία γίνεται ξεχωριστά επειδή λαμβάνει χώρα τελευταία μετά από κάθε άλλο αυτοσωμικό γονίδιο που εδράζεται στα φυλοσύνδετα χρωμοσώματα. Παρόλα αυτά το ποσοστό διασταύρωσης του *PAR1* παρουσιάζεται ταχύτατα οδηγώντας σε γενετικές ανωμαλίες όπως είναι το σύνδρομο Turner και Kliefenfelter (3)(5).

Παρατηρείται απώλεια του χρωμοσώματος Y από τον οργανισμό φυσιολογικά γηρασκόντων ανδρών και πιο συγκεκριμένα από τα κύτταρα του περιφερικού αίματος. Έχει παρατηρηθεί ότι μεγάλο ποσοστό πασχόντων από Alzheimer έχουν παράλληλα ελλείψεις στο χρωμόσωμα Y. Παράλληλα παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος στους ασθενείς αυτούς να αναπτύξουν τη νόσο όπως συμβαίνει και με διάφορα είδη καρκίνων. Ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στην απώλεια του χρωμοσώματος Y στα κύτταρα που βρίσκονται στο περιφερικό αίμα και αυξημένου κινδύνου για τις δύο καταστάσεις (κακοήθειες και Alzheimer) βρέθηκε μετά τον αποκλεισμό των ανδρών με το άλλο αποτέλεσμα από τις ομάδες ελέγχου, υποστηρίζοντας την υποψία για ανταγωνιστικούς κινδύνους. Δηλαδή ο κίνδυνος ανάπτυξης της μιας από τις δύο παθήσεις λειτουργεί ανταγωνιστικά στην ανάπτυξη της άλλης πάθησης. Αυτό όμως εγείρει και άλλα ερωτήματα όπως το αν παραμένει φυσιολογική η λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος με την απώλεια του χρωμοσώματος. Η υπόθεση είναι ότι οι φυσιολογικές λειτουργίες των κυττάρων του ανοσοποιητικού, όπως η καταστολή των καρκινικών κυττάρων σε άλλα όργανα, επηρεάζονται αρνητικά σε κύτταρα χωρίς το χρωμόσωμα Y. Παρουσιάζει αρκετά μεγάλο ενδιαφέρον το γεγονός ότι η ανεπαρκής ανοσοεπιτήρηση στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα, που εξαλείφει τα παθολογικά κύτταρα του εγκεφάλου που σχετίζονται με τον φαινότυπο Alzheimer στον

εγκέφαλο, έχει προταθεί επίσης ως μηχανισμός στην ανάπτυξη της νόσου. Η υπόθεση είναι αρκετά ελκυστική καθώς έχει τη δυνατότητα να εξηγήσει τους μηχανισμούς μέσω των οποίων η απώλεια του χρωμοσώματος στα κύτταρα του περιφερικού αίματος μπορεί να οδηγήσει τόσο σε αυξημένους νεοπλασματικούς πολλαπλασιασμούς κυττάρων και κατ' επέκταση σε όγκους σε ολόκληρο το σώμα, όσο και σε αυξημένες νευροεκφυλιστικές διεργασίες στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα που με τη σειρά τους προκαλούν παθήσεις όπως η νόσος Alzheimer (6)(7).

III. ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΕΝΤΟΠΙΣΜΟΥ

Η γενικότερη ανάλυση του χρωμοσώματος Y παρουσιάζει ορισμένες προκλήσεις καθώς πρέπει πρώτα να περάσει από το ερευνητικό κομμάτι και μετά να εφαρμοστεί στην καθημερινή πρακτική. Η δυσκολία κατά κύριο λόγο έγκειται στο γεγονός ότι το χρωμόσωμα Y έχει ομόλογες αλληλουχίες με το χρωμόσωμα X αλλά και πολλά ακόμα μέρη του γονιδιώματος. Ως αποτέλεσμα είναι πιο δύσκολο να χαρτογραφηθεί η αλληλουχία ανάμεσα στα φυλετικά χρωμοσώματα. Δυστυχώς, παρά το γεγονός ότι έχουν προταθεί νέες μεθοδολογίες προκειμένου να βελτιωθεί η αλληλούχιση του DNA και του RNA στα φυλετικά χρωμοσώματα, αυτά έχουν κυρίως επικεντρωθεί στη βελτίωση της ποσοτικοποίησης των αναγνώσεων στο χρωμόσωμα X σε κάποιο και όχι στο χρωμόσωμα Y (8).

Η διάγνωση των μεταλλάξεων του χρωμοσώματος Y είναι μια διαδικασία που δεν περιορίζεται σε αναλύσεις PCR (Polymerase Chain Reaction) είτε στην κλινική εικόνα του ασθενούς. Αποτελεί συνδυασμό πολλών παραγόντων και εκεί έγκειται και η δυσκολία της.

Το σύνδρομο Turner διαγιγνώσκεται μέσω της χαρακτηριστικής κλινικής εικόνας του ασθενούς κατά την οποία έχουμε:

- μη φυσιολογικούς όρχεις τυπικά μικρότερου μεγέθους από τους φυσιολογικούς,
- απουσία δυσμορφικών χαρακτηριστικών και συγγενών ανωμαλιών με εξαίρεση το ουροποιητικό σύστημα.

Σε συνδυασμό με τα παραπάνω υπάρχουν και τα ακόλουθα εργαστηριακά ευρήματα:

- καρύοτυπος XX,
- αζωοσπερμία,
- υπεργοναδοτροφικός υπεργοναδισμός,
- η βιοψία των όρχεων δείχνει μείωση στο μέγεθος και τον αριθμό των σπερματοζωαρίων, περιωληνιακή ίνωση, απουσία γεννητικών κυττάρων και υπερπλασία των κυττάρων Leydig.

Η διαφορά με το σύνδρομο Kliefenfelter είναι η προσθήκη στην κλινική εικόνα ορισμένων χαρακτηριστικών όπως είναι η γυναικομαστία το ψηλό, λεπτό σώμα με μακριά πόδια σε συνδυασμό με έναν πιο κοντό κορμό, η οστεοπόρωση (κυρίως σε νέους ή μεσήλικες άνδρες), δυσκολίες ομιλίας, ελλείμματα προσοχής και τέλος οι μαθησιακές δυσκολίες.

Η διάγνωση των μεταλλάξεων στα γονίδια *SHOX* γίνεται συνδυάζοντας κλινικά και ραδιογραφικά ευρήματα. Χαμηλό ύψος, μεσομέλεια και μορφολογικές ανωμαλίες στους καρπούς είναι κάποια από τα κλινικά ευρήματα. Όσον αφορά στα ραδιογραφικά ευρήματα έχουμε κατά πρώτον τριγωνισμό της άπω επίφυσης, πρώιμη σύντηξη του ωλένιου μισού της άπω επίφυσης, εντοπισμένη διαόγεια στο άπω ωλένιο όριο και ραχιαία σε συνδυασμό με ωλένια καμπύλη (8).

IV. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, το χρωμόσωμα Y χαρακτηρίζεται από ένα πλήθος μεταλλάξεων σε πολλά γονιδιά από τα οποία αποτελείται. Ελλείψεις και διπλασιασμοί στα χρωμοσώματα αποτελούν κάποιες από τις πιο κοινές μεταλλάξεις που απαντώνται. Κάθε μια μετάλλαξη οδηγεί σε μια διαφορετική πάθηση όπως το σύνδρομο Klinefelter, η μυκική ανάπτυξη μέχρι και το σύνδρομο Alzheimer. Οι τρόποι με τους οποίους πραγματοποιείται η διάγνωση τέτοιων παθήσεων είναι ένας συνδυασμός τόσο της υπάρχουσας κλινικής εικόνας όσο και των μεθόδων αλληλούχισης του DNA. Δηλαδή δε στηρίζονται αμιγώς στην κλινική παρατήρηση αλλά απαιτείται και εργαστηριακός έλεγχος προκειμένου να επιβεβαιωθεί μια διάγνωση.

ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Wilson MA. *The Y chromosome and its impact on health and disease. Human Molecular Genetics. 2021 Jul 29;30(R2): R296–300. DOI:10.1093/hmg/ddab215*
2. Binder G, Rappold GA, Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Gripp KW, et al., editors. *SHOX Deficiency Disorders PubMed. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. PMID: 20301394*
3. Colaco S, Modi D. *Genetics of the human Y chromosome and its association with male infertility. Reproductive Biology and Endocrinology 2018 Feb 17;16(1). DOI: 10.1186/s12958-018-0330-5*
4. Délot EC, Vilain EJ, Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Gripp KW, et al., editors. *Nonsyndromic 46,XX Testicular Disorders/Differences of Sex Development PubMed. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 PMID: 20301589*
5. Wattendorf DJ, Muenke M. *Klinefelter Syndrome. American Family Physician. 2005 Dec 1;72(11):2259–62. PMID:16342856*
6. Forsberg LA. *Loss of chromosome Y (LOY) in blood cells is associated with increased risk for disease and mortality in aging men. Human Genetics 2017 May 1;136(5):657–63. DOI: 10.1007/s00439-017-1799-2*
7. Subrini J, Turner J. *Y chromosome functions in mammalian spermatogenesis. eLife. 2021 Oct 4;10 DOI: 10.7554/eLife.67345*
8. Jobling MA, Tyler-Smith C. *Human Y-chromosome variation in the genome-sequencing era. Nature Reviews Genetics. 2017 May 30;18(8):485–97. DOI: 10.1038/nrg.2017.36*