



1. DATOS BÁSICOS DEL TFG:

Título: Estudio de las bases genéticas de la azoospermia no obstructiva idiopática en una familia no consanguínea

Descripción general (resumen y metodología):

Este Trabajo de Fin de Grado (TFG) tiene como objetivo identificar las bases genéticas de la azoospermia no obstructiva (NOA) idiopática en una familia no consanguínea con dos hermanos afectados. La NOA, un fallo espermatogénico grave de etiología predominantemente multifactorial, puede presentarse ocasionalmente como un rasgo monogénico mendeliano en contextos familiares. La metodología integrada combinará un análisis clínico exhaustivo -que incluirá evaluación del historial médico, examen físico, análisis seminal convencional - con aproximaciones genómicas avanzadas. En este caso, se implementará una estrategia análoga a la empleada exitosamente en el estudio de la globozoospermia, otro trastorno de infertilidad masculina con base genética. Brevemente, se usarán datos de genotipado de alto rendimiento para el análisis de variantes raras en todo el genoma, complementado con imputación genotípica para maximizar la cobertura de datos, así como de secuenciación de nueva generación (NGS). Se analizarán de manera especial las regiones que contienen genes candidatos implicados en la espermatogénesis (como SYCP3, TEX11 o DMRT1), identificando de posibles patrones de heterocigosis compuesta en los hermanos afectados.

Los hallazgos genéticos se validarán mediante secuenciación Sanger y se evaluará su impacto funcional mediante herramientas bioinformáticas predictivas. Este abordaje podría revelar mutaciones causales no descritas previamente, contribuyendo tanto al diagnóstico genético preciso como al asesoramiento reproductivo en NOA, al tiempo que demostraría la utilidad de las estrategias genómicas integradas en el estudio de enfermedades raras con base genética.

Plan de trabajo y metodología general:

1. Reunión con el tutor para establecer objetivos específicos, revisar bibliografía sobre NOA y genes candidatos.
2. Obtención de historiales clínicos y muestras biológicas de la familia afectada.
3. Obtención o generación de datos GWAS o de secuenciación.
4. Familiarización con las herramientas bioinformáticas necesarias.
5. Procesamiento de datos de genotipado/NGS.
6. Identificación de variantes raras y aplicación de modelos de heterocigosis compuesta.
7. Análisis in silico de impacto funcional.
8. Confirmación de variantes candidatas mediante secuenciación Sanger.
9. Interpretación y discusión.
10. Elaboración de la memoria.
11. Preparación de la defensa.

Tipología: Trabajos experimentales, de toma de datos de campo o de laboratorio.

Objetivos planteados:

Identificar variantes patogénicas en una familia con NOA, con el fin de desarrollar un modelo diagnóstico que integre datos moleculares y clínicos. El estudio pretende validar un enfoque biotecnológico escalable para el análisis de defectos espermatogénicos, contribuyendo a la medicina reproductiva personalizada.

Bibliografía básica:

- 1.-) Cerván-Martín M, Castilla JA, Palomino-Morales RJ, Carmona FD. Genetic Landscape of Nonobstructive Azoospermia and New Perspectives for the Clinic. *J Clin Med*. 2020 Jan 21;9(2):300. doi: 10.3390/jcm9020300. PMID: 31973052; PMCID: PMC7074441.
- 2.-) Guzmán-Jiménez A, González-Muñoz S, Cerván-Martín M, Garrido N, Castilla JA, Gonzalvo MC, Clavero A, Molina M, Luján S, Santos-Ribeiro S, Vilches MÁ, Espuch A, Maldonado V, Galiano-Gutiérrez N, Santamaría-López E, González-Ravina C, Quintana-Ferraz F, Gómez S, Amorós D, Martínez-Granados L, Ortega-González Y, Burgos M, Pereira-Caetano I, Bulbul O, Castellano S, Romano M, Albani E, Bassas L, Seixas S, Gonçalves J, Lopes AM, Larriba S, Palomino-Morales RJ, Carmona FD, Bossini-Castillo L. A comprehensive study of common and rare genetic variants in spermatogenesis-related loci identifies new risk factors for idiopathic severe spermatogenic failure. *Hum Reprod Open*. 2024 Nov 13;2024(4):hoae069. doi: 10.1093/hropen/hoae069. PMID: 39678461; PMCID: PMC11645127.
- 3.-) López-Rodrigo O, Bossini-Castillo L, Carmona FD, Bassas L, Larriba S. Genome-wide compound heterozygote analysis highlights DPY19L2 alleles in a non-consanguineous Spanish family with total globozoospermia. *Reprod Biomed Online*. 2022 Aug;45(2):332-340. doi: 10.1016/j.rbmo.2022.03.035. Epub 2022 Apr 10. PMID: 35610156.
- 4.-) Houston BJ, Riera-Escamilla A, Wyrwoll MJ, Salas-Huetos A, Xavier MJ, Nagirnaja L, Friedrich C, Conrad DF, Aston KI, Krausz C, Tüttelmann F, O'Bryan MK, Veltman JA, Oud MS. A systematic review of the validated monogenic causes of human male infertility: 2020 update and a discussion of emerging gene-disease relationships. *Hum Reprod Update*. 2021 Dec 21;28(1):15-29. doi: 10.1093/humupd/dmab030. PMID: 34498060; PMCID: PMC8730311.
- 5.-) Eichler EE. Genetic Variation, Comparative Genomics, and the Diagnosis of Disease. *N Engl J Med*. 2019 Jul 4;381(1):64-74. doi: 10.1056/NEJMr1809315. PMID: 31269367; PMCID: PMC6681822.
- 6.-) Chung CCY, Hue SPY, Ng NYT, Doong PHL; Hong Kong Genome Project; Chu ATW, Chung BHY. Meta-analysis of the diagnostic and clinical utility of exome and genome sequencing in pediatric and adult patients with rare diseases across diverse populations. *Genet Med*. 2023 Sep;25(9):100896. doi: 10.1016/j.gim.2023.100896. Epub 2023 May 13. PMID: 37191093.
- 7.-) Krenz H, Gromoll J, Darde T, Chalmel F, Dugas M, Tüttelmann F. The Male Fertility Gene Atlas: a web tool for collecting and integrating OMICS data in the context of male infertility. *Hum Reprod*. 2020 Sep 1;35(9):1983-1990. doi: 10.1093/humrep/deaa155. PMID: 32766702.
- 8.-) Krausz C, Riera-Escamilla A, Moreno-Mendoza D, Holleman K, Cioppi F, Algaba F, Pybus M, Friedrich C, Wyrwoll MJ, Casamonti E, Pietroforte S, Nagirnaja L, Lopes AM, Kliesch S, Pilatz A, Carrell DT, Conrad DF, Ars E, Ruiz-Castañe E, Aston KI, Baarends WM, Tüttelmann F. Genetic dissection of spermatogenic arrest through exome analysis: clinical implications for the management of azoospermic men. *Genet Med*. 2020 Dec;22(12):1956-1966. doi: 10.1038/s41436-020-0907-1. Epub 2020 Aug 3. PMID: 32741963; PMCID: PMC7710580.

Recomendaciones y orientaciones para el estudiante:

El trabajo experimental se llevará a cabo en el Centro de Investigación Biomédica de la Universidad de Granada.

Plazas: 1

2. DATOS DEL TUTOR/A:

Nombre y apellidos: LARA MARÍA BOSSINI CASTILLO

Ámbito de conocimiento/Departamento: GENÉTICA

Correo electrónico: lbossinicastillo@ugr.es

3. COTUTOR/A DE LA UGR (en su caso):

Nombre y apellidos:

Ámbito de conocimiento/Departamento:

Correo electrónico:

4. COTUTOR/A EXTERNO/A (en su caso):

Nombre y apellidos:

Correo electrónico:

Nombre de la empresa o institución:

Dirección postal:

Puesto del tutor en la empresa o institución:

Centro de convenio Externo:

5. DATOS DEL ESTUDIANTE:

Nombre y apellidos: AURORA SOTO ARROYO

Correo electrónico: aurorasoto99@correo.ugr.es