



## &gt; SALAMANCA

# El detonante de la esterilidad de la mujer

Investigadores del Centro del Cáncer de Salamanca identifican la causa genética de un tipo de infertilidad femenina. Por **E. Lera**

«No puedes tener hijos». El diagnóstico de infertilidad suele suponer un duro golpe a la pareja. Necesitan tiempo para asimilar la noticia y decidir qué paso dar a continuación. Lejos de ser algo anecdótico, los problemas de esterilidad son cada vez más frecuentes. Se estima que afecta entre un 10-15% de las parejas en edad reproductiva, pudiendo deberse a factores masculinos (25%), femeninos (25%) o una conjunción de ambos. La cuarta parte restante corresponde a aquellos casos en los que no se ha podido determinar la causa.

Y es que el diagnóstico de esta patología es complejo, ya que en muchos casos se desconoce su origen, es decir, la razón por la cual una pareja no es capaz de concebir si de forma aparente no existen problemas en ninguno de los dos miembros. Por todo esto, es difícil determinar la fracción de mujeres afectadas por infertilidad. Sin embargo, cuando se debe a una insuficiencia ovárica primaria (POI), es más fácil de diagnosticar la proporción de mujeres afectadas, puesto que sus síntomas son más fáciles de reconocer, caracterizándose por una pérdida de la función ovárica antes de los 40 años que se manifiesta en forma de ausencia de menstruación durante cuatro o más meses y unos niveles de FSH en el rango típico de la menopau-

sia. Esta condición sí se sabe que afecta al 1-3% de las mujeres menores de 40 años.

La solución para resolver la infertilidad pasa en el mejor de los casos por atravesar la puerta de una clínica de reproducción asistida. En más de la mitad de los casos es de origen genético, y la modificación genética de humanos no es posible por razones éticas. La utilización de estas técnicas permite, por tanto, en determinadas situaciones, sobrepasar las barreras de la esterilidad. Eso sí, este paso hacia delante suele llevarse a cabo tras más de un año intentando concebir sin éxito, tiempo al que hay que sumar el que se ha estado demorando la decisión de buscar el embarazo porque aún no es el momento idóneo.

En esta carrera de fondo participa un equipo del Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca que ha publicado en la revista *eLife* un estudio en el que han identificado una mutación en el gen HSF2BP como candidata a producir esta infertilidad familiar. «Nuestro trabajo comienza con una secuenciación del exoma completo de las mujeres de la familia afectada por POI. Se secuenció el exoma de tres hermanas de la familia, dos afectadas por POI y una fértil. El análisis comparativo permitió identificar una mutación puntual en HSF2BP como la res-



Dos investigadoras en el Centro del Cáncer de Salamanca. REPORTAJE GRÁFICO: ENRIQUE CARRASCAL

ponsable de la enfermedad. A partir de ahí, generamos dos modelos murinos modificados genéticamente, uno que carecía del gen HSF2BP y otro que portaba la mutación candidata de cambio de sentido en HSF2BP previamente identificada en la familia», explica el investigador Alberto M. Pendás.

El siguiente paso fue cruzar a nivel genético estos ratones y analizar su fertilidad. Para ello, mediante el uso de diferentes técnicas bioquímicas y de biología celular y molecular, analizaron en detalle las alteraciones en la división reduccional, que se producen para dar lugar a los gametos masculinos en los testículos (espermatocitos) y femeninos en los ovarios (oocitos).

En paralelo con estos trabajos mediante un ensayo de interacción de proteínas en levaduras identificaron una nueva proteína, C19ORF57/BRME1, que interacciona de forma estrecha con HSF2BP formando un heterodímero o, en otras palabras, la unión estrecha de dos proteínas diferentes. A través de técnicas de biología molecular —proteómica, clonaje de secuencias de ADN en vectores de expresión e inmunoprecipitación— validan esta interacción, descartan otros posibles interactores de estas proteínas e identifican a PALB2 y la proteína supresora de tumores de mama

BRCA2 como miembros de un macro complejo proteico que es necesario para llevar a cabo la recombinación meiótica que ocurre durante la gametogénesis. Además, declara Pendás, generarán también un modelo murino que carecía de BRME1 y comprobaban que era estéril por defectos en la recombinación meiótica casi idénticos a los ratones carentes de HSF2BP. «Estos resultados sugieren que las proteínas HSF2BP y BRME1 actúan de forma conjunta y concertada en este mismo proceso. Finalmente, demostramos que la variante en HSF2BP es la causante de la POI al comprobar que los ratones con la mutación huma-

na carecía de BRME1 y comprobaban que era estéril por defectos en la recombinación meiótica casi idénticos a los ratones carentes de HSF2BP. «Estos resultados sugieren que las proteínas HSF2BP y BRME1 actúan de forma conjunta y concertada en este mismo proceso. Finalmente, demostramos que la variante en HSF2BP es la causante de la POI al comprobar que los ratones con la mutación huma-

na carecía de BRME1 y comprobaban que era estéril por defectos en la recombinación meiótica casi idénticos a los ratones carentes de HSF2BP. «Estos resultados sugieren que las proteínas HSF2BP y BRME1 actúan de forma conjunta y concertada en este mismo proceso. Finalmente, demostramos que la variante en HSF2BP es la causante de la POI al comprobar que los ratones con la mutación huma-



na en HSF2BP eran subfértiles como consecuencia de una reducción de la expresión de ella misma (HSF2BP) y de su nuevo interactor BRME1».

En la práctica el estudio de las causas genéticas de la infertilidad se basa en el trabajo con ratones de laboratorio por la imposibilidad de llevar a cabo estos estudios en humanos. En este sentido, dice que en los últimos años se han identificado un gran número de factores genéticos asociados con infertilidad gracias, principalmente, al análisis de estos modelos animales. Sin embargo, son pocos los casos en los que se ha podido establecer una relación directa

causal con la infertilidad en humanos y eso es lo que han conseguido en este trabajo. De igual forma, defiende que desde el punto de vista del conocimiento básico la innovación reside en haber identificado una nueva ruta de proteínas, cuya función se desconocía, que participan en la recombinación meiótica.

Para llegar a las conclusiones la investigadora Natalia Felipe-Medina relata que han analizado el fenotipo de los modelos murinos generados mediante el empleo combinado de técnicas de proteómica, genética y de microscopía de super-resolución. «Mediante la aplicación de todas estas técnicas, en-

tre las que destaca el análisis por inmunofluorescencia de preparaciones obtenidas a partir de túbulos seminíferos y oocitos de ratones mutantes, evaluamos si la expresión de diferentes proteínas que participan en la meiosis se encontraba alterada o no para determinar de forma precisa el lugar en la cascada donde se estaba produciendo el problema, esto es, determinar en qué lugar se encuentra el cortocircuito. Los resultados obtenidos junto con la experiencia en el estudio de la meiosis de nuestro laboratorio fueron dando lugar a nuevos resultados, los cuales llevaron a experimentos a partir de los que logramos las conclusiones definitivas. La principal conclusión de todo el trabajo es que la mutación en HSF2BP identificada en la familia afectada por POI produce defectos en la meiosis y fertilidad del ratón que son similares a los que ocurren en las familias infértiles y ésta es por tanto la causante de la enfermedad en humanos».

La caracterización en profundidad de los defectos meióticos de los mutantes de HSF2BP, así como la identificación y caracterización de la nueva y desconocida proteína BRME1, aportan «nuevos e importantes conocimientos» sobre los mecanismos moleculares que gobiernan el proceso más característico de la meiosis, la recombinación meiótica. Por otra parte, el estudio tiene una aplicación práctica clara que radica en la posibilidad de sumar un nuevo gen a la lista de genes analizados en los paneles de infertilidad, donde se incluyen aquellos que han demostrado una relación directa con problemas de fertilidad en humanos, como es el caso de HSF2BP.

Su idea es seguir avanzando en la identificación de nuevos genes esenciales para la meiosis y la gametogénesis contribuyendo a aumentar el conocimiento sobre estos procesos y, siempre que sea posible, tratando de extrapolar estos datos a la población humana mediante el estudio de exomas de familias afectadas por esta enfermedad.

## ALBERTO M. PENDÁS / INVESTIGADOR DEL CENTRO DEL CÁNCER DE SALAMANCA

### «Para ser puntero hay que apostar de forma decidida por la investigación básica»

«Para alcanzar la excelencia es necesaria la masa crítica. El ejemplo de las canteras de jugadores de los clubes de fútbol y de una liga competitiva donde se ejerciten los equipos y los jugadores es ya un clásico, pero no por ello exento de validez. Quiero decir con esto que para ser puntero hay que apostar de forma decidida por la investigación básica en todos los ámbitos, desde los laboratorios de los departamentos de las universidades hasta los centros de excelencia». Así explica Alberto M. Pendás, investigador del Centro del Cáncer de Salamanca, cómo debería ser el trabajo de las administraciones públicas para colocar a Castilla y León en un lugar de referencia en cuanto a investigación e innovación.

No obstante, reconoce que el Gobierno autonómico está realizando un esfuerzo por apoyar y promover la investigación en la Comunidad. Su grupo recibe ayuda por parte del Ejecutivo de Alfonso Fernández Mañue-

co a través de proyectos competitivos y de financiación de contratos predoctorales y posdoctorales. A esto se une que el Centro del Cáncer está reconocido como el primer centro de excelencia de Castilla y León, lo que permite, según declara, disponer de financiación adicional.

Aunque agradece a la Junta este respaldo económico, tiene claro que «todo esfuerzo es poco» si se quiere promover la investigación científica del mismo modo que lo hacen los vecinos europeos. «Las crisis económicas nos afectan tremendamente como país y de manera habitual se resuelven disminuyendo las partidas presupuestarias destinadas a investigación. Esto ha ocurrido en el pasado y espero que no ocurra de nuevo con la actual crisis causada por la Covid-19», reflexiona para, a continuación, añadir que la ciencia es cultura y tiene una enorme capacidad de transformación de nuestras vidas.



El investigador Alberto M. Pendás.