

## Por qué no puedo tener hijos

**Un equipo salmantino** identifica el mecanismo por el que dos mutaciones presentes en humanos provocan infertilidad / Constata que las células no reproductivas del ratón con la variante humana de RAD51B no reparan correctamente los daños del ADN y acumulan aberraciones cromosómicas, que provocan una elevadísima incidencia de tumores de la glándula pituitaria

PÁGINAS 2 Y 3



## &gt; SALAMANCA

# La explicación de por qué no puedo concebir

Un equipo salmantino identifica el mecanismo por el que dos mutaciones presentes en humanos provocan infertilidad. Por **E. Lera**

Una de cada seis familias ve truncado su sueño de ser padres al no poder tener hijos, según la Sociedad Española de Fertilidad. Un duelo tabú, donde las emociones brotan porque duele perder esa intimidad para conseguir lo que se supone una función natural de tu cuerpo. Es doloroso, y mucho, pensar que es posible que lo intentes y no lo consigas. La clave está en afrontarlo porque las personas que sufren infertilidad padecen la pérdida de su capacidad reproductiva natural y, por ello, tienen que adaptarse a su nueva situación.

La infertilidad se define como la imposibilidad de concebir después de 12 meses o más de relaciones sexuales habituales y afecta a entre un 10-15% de las parejas en edad reproductiva. A diferencia de lo que la mayor parte de la sociedad piensa la infertilidad no se debe solo a la mujer, sino que la provocan por igual factores masculinos (25%) y femeninos (25%) o una conjunción de ambos (25%). Su diagnóstico preciso es complejo, ya que en muchos casos se desconoce su causa, es decir, la razón por la cual una pareja no es capaz de concebir si aparentemente no existen problemas en ninguno de los dos miembros.

Por todo ello, es complicado determinar la fracción de mujeres afectadas por infertilidad. La in-

suficiencia ovárica primaria es un tipo de infertilidad femenina causada por el agotamiento o reducción sustancial de la reserva de óvulos antes de los 40 años, aunque existen formas más agudas en las que las mujeres afectadas nunca llegan a tener la menarquía. Esta dolencia es una enfermedad muy frecuente dado que entre el 1-3% de las mujeres sufren menopausia antes de los 40 años. Además, está asociada con una falta de ciclos menstruales, lo que conlleva una alteración en la producción de hormonas y en la ovulación similar a la menopausia. Las causas son muy variadas y van desde factores ambientales como pueden ser la exposición a drogas o tratamientos antitumorales como la quimioterapia a factores genéticos hereditarios.

Para arrojar luz sobre este asunto, investigadores del Centro del Cáncer de Salamanca, en colaboración con el doctor Veitia del Instituto Jacques Monod de París y del doctor Berenice Mendonca de la Universidad de Sao Paulo en Brasil, han identificado una mutación o variante en el gen RAD51B como candidata responsable de producir la infertilidad en el estudio de una familia afectada de insuficiencia ovárica primaria hereditaria. «Nuestro trabajo comienza con una secuenciación del exoma completo (fracción del ge-



Una investigadora en el Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca. R. GRÁFICO: ENRIQUE CARRASCAL

noma que codifica proteínas) de tres hermanas de esta familia, dos de las cuales sufren insuficiencia ovárica primaria», explica el investigador Alberto M. Pendás.

En este punto, detalla que el análisis comparativo de la secuencia de sus genomas permitió iden-

tificar una mutación puntual en RAD51B (provocaría la terminación muy prematura de la proteína que daría lugar teóricamente a una proteína tan pequeña que sería incapaz de ser funcional) como la responsable de la enfermedad. A partir de ahí generaron la

misma mutación, pero en el gen RAD51B del ratón (modelo de ratón humanizado). «Mediante cruces genéticos de estos ratones analizamos su fertilidad y a través del uso de diferentes técnicas bioquímicas, de biología celular y molecular y proteómicas



analizamos en detalle las alteraciones en la división reduccional (meiosis) que sucede para dar lugar a los gametos masculinos en los testículos (espermatozoides) y femeninos en los ovarios (ovocitos)».

También demostraron que la

variante en RAD51B es la causante de la insuficiencia ovárica primaria al comprobar que los ratones con la mutación humana en RAD51B presentan una tendencia a tener menos descendientes. Además, descubrieron que la mutación en RAD51B no solo afecta a la línea germinal, células productoras de espermatozoides y óvulos, sino también a las células no reproductivas, tanto en los ratones humanizados como en las células sanguíneas de las dos hermanas afectadas con la insuficiencia ovárica primaria.

«Dichas células presentan una relativa incapacidad para reparar roturas que ocurren en el genoma por agentes químicos presentes en nuestro entorno o de forma espontánea, lo que representa una de las causas más frecuentes del cáncer. En consecuencia, observamos que los ratones humanizados con la variante de RAD51B desarrollaban un 700% más de tumores de pituitaria que los ratones hermanos sanos carentes de la mutación», apunta Alberto M. Pendás.

La solución para resolver la infertilidad pasa, según sostiene, en el mejor de los casos por la utilización de las populares técnicas de reproducción asistida, ya que en más de la mitad de las situaciones el origen es genético y la modificación genética de humanos no es posible por razones éticas. «El conocimiento de los genes responsables de infertilidades humanas permite y permitirá en un futuro muy próximo determinar mediante la secuenciación del genoma del paciente, a partir de la extracción de una muestra de sangre, si la infertilidad que padece es de origen genético y el tipo de severidad de esta. Asimismo, este conocimiento ayuda a determinar, por tanto, si éticamente es asumible utilizar las técnicas de reproducción asistida para sobrepasar las barreras de la infertilidad y transmitir dichas alteraciones a nuestros hijos».

Para el investigador del Centro del Cáncer, la identificación y ca-

racterización en profundidad de los defectos meióticos y mitóticos de la variante en RAD51B en la familia con insuficiencia ovárica primaria aporta nuevos e importantes conocimientos sobre los mecanismos moleculares que gobiernan el proceso más característico de la meiosis, la recombinación meiótica y de su participación también en el mantenimiento de la estabilidad genómica durante la replicación del DNA que ocurre en todas las células somáticas.

De igual forma, este trabajo, que se ha publicado en la revista Cell Death and Differentiation, tiene una aplicación práctica clara que radica en la posibilidad de sumar un nuevo gen a la reducida 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 RAD51B en este estudio. «Ello tiene implicaciones clínicas en el consejo genético de aquellas parejas en las que se identifiquen variantes genéticas en RAD51B. Asimismo, hemos identificado y demostrado por primera vez una variante en RAD51B que actúa in vivo como un nuevo oncogén driver de tumores de pituitaria», insiste.

En este proyecto han empleado numerosas técnicas de secuenciación masiva, bioquímica, biología molecular, proteómica y edición genómica usando la tecnología CRISPR-Cas9 para identificar la mutación responsable de la insuficiencia ovárica primaria en la familia, generar la misma mutación en el gen RAD51B del ratón y determinar su función en el mantenimiento de la estabilidad genómica.

Los siguientes pasos, avanza, son seguir identificando nuevos genes esenciales para el mantenimiento de la estabilidad del genoma, contribuyendo a aumentar el conocimiento sobre estos procesos y cómo su alteración da lugar a enfermedades humanas como son la infertilidad o el cáncer.

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

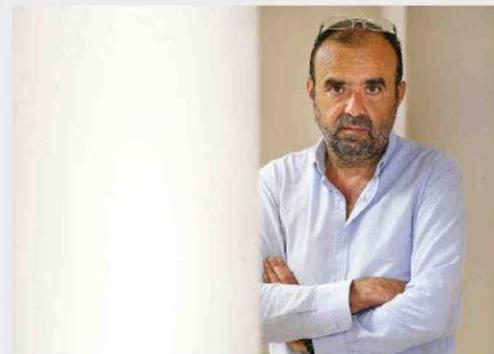
### «La ciencia es cultura y tiene una enorme capacidad de transformación de nuestras vidas»

Alberto M. Pendás, investigador del Centro del Cáncer de Salamanca, asegura que «para alcanzar la excelencia es necesaria una masa crítica y ésta no se consigue fomentando exclusivamente a una muy reducida élite científica». En este punto, aclara que para ser puntero hay que apostar de manera decidida por la investigación básica en todos los ámbitos, desde los laboratorios de los departamentos de las universidades hasta los centros de excelencia.

Es verdad, reconoce, que los investigadores están bien valorados. «Todo el mundo habla sobre nuestra importancia y más en los tiempos pandémicos que corren. En las encuestas del CIS los científicos suelen salir en los primeros puestos del ranking, sin embargo, no estoy muy seguro de que la sociedad y, en especial, la clase política quiera pagar su aparente elevado coste. La práctica

diaria demuestra que no desea pagarlo», lamenta.

En este sentido, Alberto M. Pendás asegura que en España la cultura científica no existe en casi todos los ámbitos, desde el periodístico al político. «La distinción que suele hacerse entre letras y ciencias en nuestro país es preocupante y demuestra el peligro de este reduccionismo. Se asume que el pensamiento creativo es el sustrato del arte, pero éste no está restringido a las letras, ya que constituye parte esencial en el proceso de creación científica. La ciencia es cultura y tiene una enorme capacidad de transformación de nuestras vidas, mucho más que otras disciplinas. No estoy seguro de que la sociedad sea consciente de ello. Probablemente, parte de la culpa la tenemos también los que trabajamos en ciencia de forma aislada y al margen de la sociedad», concluye.



El investigador Alberto M. Pendás.