



Salamanca/Madrid, martes 29 de septiembre de 2020

## Identifican la causa genética de un tipo de infertilidad femenina

- Científicos del Centro de Investigación del Cáncer descubren que el gen HSF2BP es responsable de una forma de insuficiencia ovárica
- La insuficiencia ovárica es una de las principales causas de infertilidad femenina y afecta a entre un 1% y 3% de las mujeres menores de 40 años

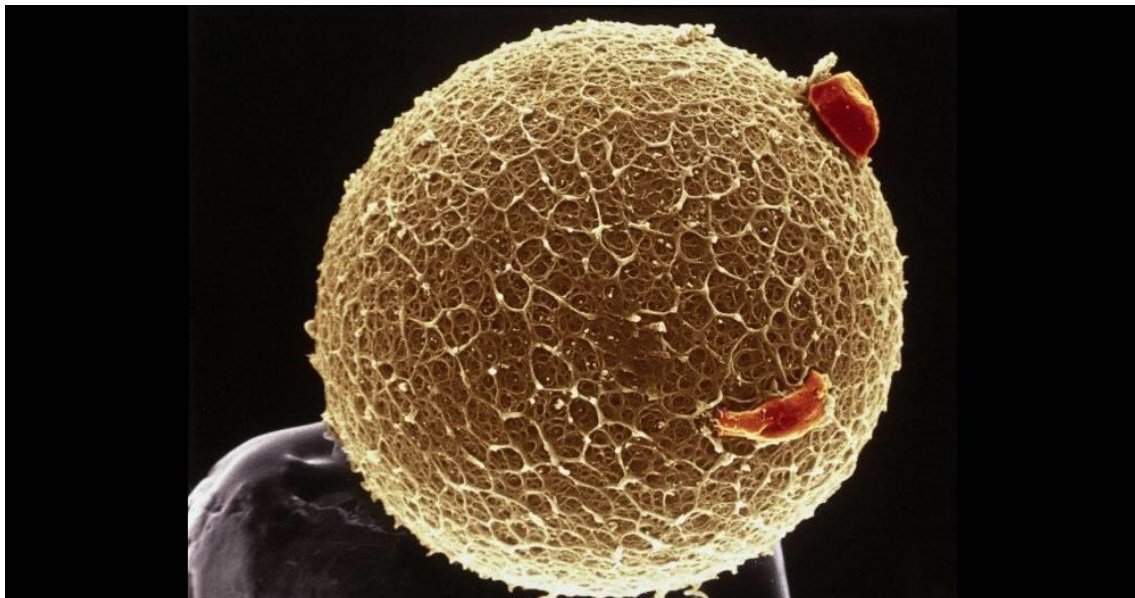


Imagen de un óvulo tomada con micrografía electrónica de barrido. / Yorgos Nikas

La infertilidad humana es un problema de salud pública que tiene una incidencia de aproximadamente un 12% entre las parejas en edad fértil a nivel mundial. Una de las principales causas de infertilidad femenina es la insuficiencia ovárica primaria, que afecta a entre el 1% y el 3% de las mujeres menores de 40 años. Aunque gran parte de estas infertilidades tiene un origen desconocido, se cree que en muchos casos las causas podrían ser de origen genético. Un grupo de investigación del [Centro de Investigación del Cáncer](#), centro mixto del Consejo Superior de Investigaciones

Científicas (CSIC) y la Universidad de Salamanca (CIC-CSIC-USAL), dirigido por el investigador del CSIC **Alberto M. Pendás** ha identificado en una familia afectada de insuficiencia ovárica primaria una variante del gen HSF2BP como responsable causal de dicha enfermedad. Los resultados del trabajo se han publicado en la revista [Biomedicina eLife](#).

Para profundizar en el mecanismo por el cual la mutación en el gen provoca la infertilidad, los investigadores identificaron una proteína desconocida hasta ahora, llamada BRME1, que interacciona fuertemente con la proteína HSF2BP, estabilizándola. La variante infértil humana del gen HSF2BP provoca una reducción de la expresión de la proteína BRME1, que a su vez disminuye la estabilidad de la propia proteína HSF2BP, dando lugar a defectos de la división celular meiótica durante la gestación de gametos, que finalmente provocan la insuficiencia ovárica prematura.

“La meiosis es un tipo de división celular especializada, característica de los organismos que producen gametos, para llevar a cabo la reproducción sexual”, explica Pendás. “A diferencia de la mitosis, donde a partir de una célula diploide se obtienen dos células idénticas a ella, la meiosis es una división reduccional (dos divisiones cromosómicas consecutivas) en la que partir de una célula diploide se producen células haploides/gametos (n, espermatozoides y oocitos) gracias a un proceso denominado recombinación meiótica. Dicho proceso asegura la unión física entre los cromosomas paternos y maternos, lo que permite su ulterior separación precisa en los gametos”, añade el investigador. Como consecuencia de ello, además, se produce diversidad genética. Errores en cualquiera de estos procesos dan lugar a trisomías como el síndrome de Down, abortos espontáneos o infertilidad.

La investigadora del grupo de Pendás, **Natalia Felipe-Medina**, primera autora del trabajo, señala que “la identificación y caracterización de la proteína BRME1, así como la caracterización en profundidad de los defectos meióticos de los mutantes de HSF2BP, aportan nuevos e importantes conocimientos sobre los mecanismos moleculares que gobiernan una nueva y desconocida proteína esencial para la recombinación meiótica”.

Para demostrar el papel de las proteínas HSF2BP y BRME1, se han generado y estudiado ratones modificados genéticamente que llevan tanto la variante infértil humana en el gen HSF2BP como la delección del gen HSF2BP y BRME1. De esta forma, pudieron comprobar que los ratones deficientes en el gen HSF2BP eran estériles por defectos meióticos casi idénticos a los ratones carentes del gen BRME1, mientras que los ratones humanizados con el gen HSF2BP presentaban alteraciones sutiles en la recombinación meiótica, que provocaban una disminución de su fertilidad.

Natalia Felipe-Medina, Sandrine Caburet, Fernando Sánchez-Sáez, Yazmine B Condezo, Dirk G de Rooij, Laura Gómez-H, Rodrigo García-Valiente, Anne Laure Todeschini, Paloma Duque, Manuel Adolfo Sánchez-Martin, Stavit A Shalev, Elena Llano, Reiner A Veitia is a corresponding author, Alberto M Pendás. **A missense in HSF2BP causing primary ovarian insufficiency affects meiotic recombination by its novel interactor C19ORF57/BRME1.** [Biomedicina eLife](#). DOI: 10.7554/eLife.569