

Madrid, viernes 1 de octubre de 2021

Desvelan el papel de secuencias de ADN en el origen de los gametos

- Un estudio del IBBTEC-CSIC-UC indaga en la formación de las células primordiales que originan los óvulos y espermatozoides
- Este proyecto podría suponer un gran avance para generar gametos *in vitro* que permitan mitigar problemas de infertilidad



Imagen de la fertilización de un óvulo. / Pixabay

Un equipo científico del Instituto de Biomedicina y Biotecnología de Cantabria, centro mixto entre el Consejo Superior de Investigaciones Científicas, la Universidad de Cantabria y el Gobierno de Cantabria (CSIC-UC-SODERCAN), describe el papel de las secuencias de ADN conocidas como potenciadores y de las proteínas llamadas histonas en la formación de las células germinales primordiales, que originan los óvulos y espermatozoides. Este descubrimiento, publicado en la revista *Nature Communications* y fruto de una colaboración con la Universidad de Colonia, podría resultar de gran importancia en la mejora de los protocolos para generar óvulos y espermatozoides *in vitro*, una posible solución al creciente problema de la infertilidad en humanos.

“Durante el desarrollo embrionario, la capacidad de diferenciación hacia las células germinales sólo se adquiere de forma transitoria y durante un periodo de tiempo muy limitado. Sin embargo, los factores moleculares que determinan esa competencia para generar células germinales han sido históricamente muy difíciles de investigar debido a limitaciones técnicas. En nuestro trabajo hemos usado protocolos de diferenciación *in vitro* para poder descubrir el importante papel del estado epigenético de los potenciadores en la formación de las células germinales”, explica **Álvaro Rada Iglesias**, científico del IBBTEC que ha liderado el estudio.

La importancia de las células germinales primordiales radica en que a partir de ellas se forman los óvulos y los espermatozoides. Por tanto, desde el punto de vista de la supervivencia de nuestra propia especie, la correcta formación de estas células germinales es quizás el proceso de diferenciación celular más importante durante el desarrollo embrionario. Los fallos en esa formación o en el proceso posterior de diferenciación celular mediante el que las células primordiales dan lugar a los óvulos o espermatozoides son una causa de infertilidad, y suponen un importante impacto médico y socioeconómico.

Pese a su gran relevancia, estos mecanismos moleculares son aún en gran medida desconocidos. En parte, esto se debe a que estas células germinales, muy escasas, se originan en etapas muy tempranas del desarrollo embrionario, lo que dificulta enormemente su estudio a nivel molecular. Para minimizar este problema, durante los últimos años han surgido sistemas de diferenciación *in vitro* que permiten observar el proceso de diferenciación por el que células madre embrionarias forman de manera eficiente células germinales, lo que se ha conseguido con ratones, pero también con células humanas. Mediante estos sistemas es posible obtener estas grandes cantidades de células germinales, sin necesidad de utilizar embriones.

El papel de potenciadores e histonas

Tras aplicar este sistema de diferenciación *in vitro* para investigar en detalle los mecanismos moleculares implicados en la formación de las células germinales, Rada-Iglesias y sus colaboradores muestran sus resultados en “Enhancer-associated H3K4 methylation safeguards *in vitro* germline competence”, publicado en *Nature Communications*. En este artículo describen cómo el estado epigenético de un conjunto de secuencias reguladoras llamadas potenciadores (*enhancers*) resulta fundamental para la correcta diferenciación de las células germinales. Más concretamente, demuestran que la presencia de determinadas modificaciones en las histonas –las proteínas que empaquetan el ADN en nuestras células– son necesarias para que los potenciadores puedan activar los genes requeridos durante la formación de las células germinales.

Bleckwehl, T., Crispaztu, G., Schaaf, K. *et al.* **Enhancer-associated H3K4 methylation safeguards *in vitro* germline competence.** *Nat Commun* **12**, 5771 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26065-6>