Centro de Investigación del Cáncer
IBMCC - FICUS
(Universidad de Salamanca-CSIC)
Campus Miguel de Unamuno
37007 Salamanca (España)
Tel.: 923 294720
www.cicancer.org

# Revelado el papel esencial de una proteína en la meiosis de mamíferos y la estabilidad genómica

- Investigadores del Centro de Investigación del Cáncer (Universidad de Salamanca-CSIC) describen una nueva función de una enzima en el proceso de la meiosis, una división celular que tiene lugar en los organismos de reproducción sexual que reduce la cantidad de cromosomas en los gametos y que es necesario para asegurar la diversidad genética y su estabilidad entre generaciones. Este estudio abre nuevas vías para la investigación sobre los mecanismos moleculares de la meiosis y sus posibles implicaciones en la fertilidad y en las enfermedades genéticas.

- Este hallazgo, realizado en modelos de ratón, profundiza en los mecanismos que regulan el entrecruzamiento entre los cromosomas paterno y maternos, proceso que permite el intercambio de material genético entre ambos cromosomas, así como la correcta segregación cromosómica de la meiosis. En la investigación se detalla el papel crucial de la proteína recién identificada RNF212B en el proceso de meiosis y en la estabilidad genómica.

- Los avances han sido publicados en la revista Actas de la Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos (PNAS).

Las células humanas y animales son diploides, es decir, proceden de la fusión de dos gametos o células haploides, que tienen 23 pares de cromosomas cada una (espermatozoide y óvulo). La producción de los gametos o células sexuales es uno de los procesos más complejos que ocurren durante el desarrollo y requiere de una forma de división celular altamente especializada denominada meiosis. Durante esta división se reduce el número de cromosomas a la mitad (23 cromosomas) creando espermatozoides y óvulos a partir de células progenitoras diploides (46 cromosomas). Para repartir exactamente a la mitad el contenido cromosómico a cada gameto, las células utilizan un mecanismo muy fiable, en el que cada cromosoma encuentra y se une a su pareja, asegurando de esta forma su ulterior reparto equitativo. Los denominados sobrecruzamientos entre cromosomas provocan estas uniones físicas entre pares de cromosomas homólogos (paterno y materno) que además genera el intercambio de segmentos cromosómicos entre ambos cromosomas. La recombinación entre los cromosomas a partir de los sobrecruzamientos y su posterior reparto aleatorio genera nuevas combinaciones de genes que son esenciales para mantener la diversidad genética de la progenie y de la población. Por tanto, este tipo de reparto es esencial para la

Centro de Investigación del Cáncer
IBMCC - FICUS
(Universidad de Salamanca-CSIC)
Campus Miguel de Unamuno
37007 Salamanca (España)
Tel.: 923 294720
www.cicancer.org

evolución de las especies. El control exhaustivo de los mecanismos implicados en este delicado proceso es fundamental porque si se producen errores, las células sexuales acaban siendo aneuploides (número anormal de cromosomas) y en consecuencia pueden dar lugar a abortos espontáneos e infertilidad o pueden causar enfermedades genéticas como el síndrome de Down, en el que uno de los gametos aporta 2 copias del cromosoma del par 21, en vez de solo uno, dando lugar a un individuo con 47 cromosomas.

**El papel de las ligasas E3 en la meiosis**

Alberto M. Pendás y Elena Llano, investigadores del Centro de Investigación del Cáncer, acaban de publicar los resultados de este último trabajo donde se describe una ruta molecular que se encuentra conservada evolutivamente desde las levaduras hasta los mamíferos y que es fundamental para comprender cómo se producen los sobrecruzamientos y cómo se configura el paisaje de la recombinación meiótica en eucariotas. En el estudio se resalta la importancia evolutiva de las ligasas E3 en el mantenimiento de la integridad genética durante la meiosis. Las E3 ligasas son enzimas que unen pequeñas proteínas (SUMO o Ubiquitina) a otras proteínas más grandes, modulando su función, localización o estabilidad. Este grupo de investigación ha identificado que la E3 ligasa RNF212B es un factor crucial en la formación y maduración de los sobrecruzamientos. La ausencia de RNF212B *in vivo* provoca la ausencia de sobrecruzamientos entre cromosomas homólogos lo que provoca que éstos, al no estar físicamente unidos, no se puedan repartir adecuadamente a los gametos. Estos resultados explican la razón por la cual personas con defectos en el gen RNF212B sean estériles (azoospérmicos).

El estudio demuestra cómo RNF212B regula la formación y maduración de los entrecruzamientos a través de su actividad enzimática como E3 ligasa, subrayando su importancia en el mantenimiento de la integridad genética. Gracias a este estudio se ha comprendido la función de RNF212B en la meiosis y se ha profundizado en el proceso que mantiene la diversidad y estabilidad genética a lo largo de las generaciones. Alberto M. Pendás, responsable de la investigación resalta que "RNF212B asegura la maduración adecuada de los entrecruzamientos, de manera que los cromosomas homólogos se unan entre sí durante las primeras fases de la meiosis para evitar errores en el reparto de los cromosomas que provocan enfermedades reproductivas graves".

Esta investigación desentraña los intrincados procesos que ocurren durante la meiosis a través de la identificación y caracterización funcional de una nueva E3 ligasa. Así mismo,

Centro de Investigación del Cáncer
IBMCC - FICUS
(Universidad de Salamanca-CSIC)
Campus Miguel de Unamuno
37007 Salamanca (España)
Tel.: 923 294720
www.cicancer.org

profundiza en la comprensión de los mecanismos que regulan la designación y maduración de los sobrecruzamientos, así como la segregación precisa de los cromosomas durante la meiosis. Los defectos o desregulación de estos procesos pueden provocar gametos aneuploides, que dan lugar a abortos espontáneos y enfermedades genéticas como la infertilidad y el síndrome de Down.

Este trabajo de investigación no solo mejora nuestra comprensión de la meiosis, sino que también subraya la complejidad de los procesos que aseguran la segregación precisa de los cromosomas y la generación de gametos viables. Estas nuevas aportaciones pueden allanar el camino para establecer nuevas estrategias que permitan abordar los desafíos reproductivos y las enfermedades genéticas.

**Direcciones futuras**

Comprender las funciones e interacciones de la ligasa E3 RNF212B podría llevar a enfoques terapéuticos novedosos para abordar los errores meióticos y mejorar la salud reproductiva, así como para el desarrollo de nuevos métodos anticonceptivos no hormonales y reversibles para los hombres. La continua exploración de estos mecanismos promete avanzar nuestro conocimiento sobre la regulación genética y su impacto en la salud humana.

Los autores senior de la publicación son Alberto M. Pendás, investigador principal en el Centro de Investigación del Cáncer del CSIC y Elena Llano, profesora titular del departamento de Fisiología de la Universidad de Salamanca. Los coautores primeros son Yazmine B. Condezo y Raquel Sainz-Urruela. La investigación ha contado con la financiación del Ministerio de Ciencia y la Junta de Castilla y León.

**publicación:**

doi: 10.1073/pnas.2320995121

https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.2320995121?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed