



CIC
CENTRO DE INVESTIGACIÓN
DEL CÁNCER

Universidad de Salamanca-CSIC



Campus Miguel de Unamuno
37007 Salamanca, España
Tel. +34 923 29 47 20
Fax +34 923 29 47 43
www.cicancer.org

Estudios *in vivo* relacionan la acción de la proteína Shugoshina-2 con casos de anomalías cromosómicas e infertilidad.

CIC, 1 de septiembre de 2008. El laboratorio dirigido por el Dr. Alberto M. Pendás, investigador principal del Centro de Investigación del Cáncer y científico titular del CSIC, ha obtenido una de las pocas pruebas que asocian *in vivo* la aneuploidía, alteración en el número de cromosomas que puede comportar problemas de infertilidad y defectos congénitos, con la pérdida de cohesión centromérica —proceso fundamental e imprescindible para que se lleve a cabo correctamente la meiosis, es decir, la división celular en la línea germinal o reproductiva. Este trabajo se ha realizado mediante el desarrollo y estudio de ratones deficientes en el gen que codifica la proteína denominada Shugoshina-2. Los resultados de la investigación —cuyo peso fundamental ha recaído sobre la Dra. Elena Llano (Investigadora del CIC y Ramón y Cajal de la Universidad de Salamanca)—, serán publicados el 1 de septiembre en la revista *Genes and Development*.

Recientemente se han identificado en mamíferos dos proteínas denominadas Shugoshina-1 (SGOL1) y Shugoshina-2 (SGOL2), las cuales pueden estar involucradas en el origen del cáncer y/o en la gametogénesis, aunque su función real se desconoce. El trabajo desarrollado por grupo de investigación coordinado por el Dr. Alberto M. Pendás pretendía comprender la función que desempeña *in vivo* estas proteínas. Para ello, han generado ratones *knock-out* (KO) —el ratón es el mamífero manipulable genéticamente que más se asemeja al hombre— deficientes en el gen que codifica la proteína SGOL2 de ratón.

A diferencia de lo esperado, los ratones KO para SGOL2 son viables, se desarrollan de forma normal, y no muestran ninguna alteración patológica en el primer año de vida durante el que han sido analizados. En concordancia con todas estas observaciones, el ciclo celular y en especial las mitosis procedentes de los ratones deficientes en SGOL2 son normales. Por el contrario, los ratones deficientes en SGOL2 (tanto los machos como las hembras) son infértiles debido a una pérdida de la cohesión centromérica en la meiosis por la digestión prematura de la subunidad REC8 específica del complejo de Cohesinas meióticas. Esta falta



de cohesión provoca una pérdida de tensión en la segunda división meiótica que imposibilita la correcta segregación de las cromátidas a las espermatidas (precursores de los espermatozoides) en el caso de los machos y al oocito en el caso de las hembras. Como consecuencia de todo ello, los gametos que se generan en los ratones KO para SGOL2 tienen un número aneuploide de cromátidas que en machos varía de 1 a 40 frente a los 20 que tienen sus hermanos silvestres (los ratones tienen 40 cromosomas).

Es de destacar que gran parte de las trisomías humanas del cromosoma 18, y en menor medida de las trisomías de los cromosomas 13, 14, 15 y 21, están causadas por alteraciones generadas en la segregación cromosómica en la segunda división meiótica. A pesar del grave problema que estas alteraciones conllevan —abortos espontáneos, defectos congénitos y retardo mental—, se conocen muy pocas proteínas con una acción meiótica tan específica como la que ha observado *in vivo* para Shugoshina-2 (SGOL2).

En definitiva, mediante esta investigación se postula que pequeñas alteraciones en la ruta de la cohesión centromérica debido a mutaciones/polimorfismos o a defectos acumulados como consecuencia del envejecimiento organísmal, puedan ser responsables de una fracción de las infertilidades por aneuploidía cuyo mecanismo molecular se desconoce.

La investigación ha sido financiada por el Ministerio de Educación y Ciencia, con un proyecto de Biomedicina SAF, por la Fundación Mutua Madrileña y por la Junta de Castilla y León.