

NOTA DE PRENSA

>> EMBARGO <<

NO DISPONIBLE HASTA EL 7 DE ENERO DE 2020, 08:00 PM CET / HORA DE BERLÍN

Encarrilando a los espermatozoides

Investigadores apuntan a un nuevo mecanismo subyacente a la infertilidad masculina

Un componente esencial de cada célula eucariota es el citoesqueleto. Los microtúbulos, pequeños tubos que están formados a partir de una proteína llamada tubulina, son parte de este esqueleto celular. Los cilios y flagelos, que son estructuras similares a antenas que sobresalen de la mayoría de las células de nuestro cuerpo, contienen muchos microtúbulos. Un ejemplo de flagelo es la cola de los espermatozoides, que es esencial para la fertilidad masculina y, por tanto, para la reproducción sexual. El flagelo debe batir de manera muy precisa y coordinada para permitir nadar al frente a los espermatozoides. No hacerlo puede provocar infertilidad masculina. Investigadores del Instituto Curie de París, el Instituto Max Planck de Biología Celular Molecular y Genética (MPI-CBG) en Dresde, el centro europeo de estudios avanzados e investigación (caesar) en Bonn junto con la Universidad de Bonn, el Instituto Cochin en Paris y Human Technopole en Milán muestran que una modificación enzimática particular de la proteína tubulina, llamada glicilación, es esencial para permitir a los espermatozoides nadar en línea recta. Este hallazgo implica que una perturbación de esta modificación podría ser la base de algunas formas de infertilidad masculina en humanos.

Las células de nuestro cuerpo hacen uso de nuestra biblioteca de ADN para extraer planos que contienen las instrucciones para construir elementos estructurales y máquinas moleculares llamadas proteínas. Las proteínas, a su vez, pueden ser modificadas por otras proteínas llamadas

enzimas. Se sabe desde hace mucho tiempo que estas modificaciones tienen lugar en las células, sin embargo, sorprendentemente, su función es en muchos casos desconocida. Un excelente ejemplo de nuestra falta de conocimiento es el papel de las modificaciones de la tubulina, la proteína que forma los microtúbulos. Estos son filamentos largos que se utilizan para hacer andamios en las células. Si bien los microtúbulos son muy similares en todas las células de nuestro organismo, cumplen una amplia variedad de funciones. Una de las funciones más especializadas de los microtúbulos se encuentra en la cola del espermatozoide o flagelo. Los flagelos son esenciales para la fertilidad masculina y, por tanto, para la reproducción sexual. Estos tienen que batir de una manera muy precisa y coordinada para permitir nadar a los espermatozoides, y el no hacerlo puede conducir a la infertilidad masculina. Para mantener los espermatozoides nadando en línea recta, la modificación de la proteína tubulina por enzimas es esencial. Una de estas modificaciones se llama glicilación y hasta ahora se encontraba entre las modificaciones de la tubulina menos exploradas.

Científicos del Instituto Curie en París, el Instituto Max Planck de Biología Celular Molecular y Genética (MPI-CBG) en Dresde y el centro de estudios e investigación europeos avanzados (caesar) en Bonn junto con la Universidad de Bonn, el Instituto Cochin en París y el Human Technopole de Milán examinaron más de cerca la glicilación. Descubrieron que, en ausencia de esta modificación de la tubulina, se altera la forma en la que los flagelos se mueven, lo que resultaba en espermatozoides que en su mayoría nadan en círculos. El primer autor del estudio, Sudarshan Gadadhar del Instituto Curie explica: "El núcleo del flagelo de los espermatozoides está compuesto por microtúbulos, junto con decenas de miles de diminutos motores moleculares, llamados dineínas, que permiten doblar rítmicamente estos microtúbulos para propulsar y cambiar la dirección del espermatozoide. La actividad de estas proteínas motoras de dineína debe estar estrechamente coordinada. En ausencia de glicilación, se descoordinaron y, como resultado, de repente vimos espermatozoides nadando en círculos".

Para averiguarlo, los autores del estudio habían creado una línea de ratones que carece de los planos genéticos de las enzimas que glicilan los microtúbulos. "Observamos defectos funcionales

en el espermatozoide de ratones que carecen de glicosilación, lo que resultó en una reducción de la fertilidad. Dado que se sabe que los ratones son extremadamente fértiles, un defecto similar en los humanos podría conducir a la esterilidad masculina”, dice Carsten Janke, del Instituto Curie y uno de los coordinadores del estudio. Para descubrir por qué la falta de glicosilación provocaba alteraciones en la motilidad de los espermatozoides y la subfertilidad masculina, el equipo utilizó microscopía crioelectrónica para visualizar la estructura molecular del flagelo y de sus motores moleculares. El análisis de los flagelos de espermatozoides mutantes reveló que los flagelos se construyeron correctamente, pero la mutación interfirió con la actividad coordinada de las dineínas del axonema, los motores que impulsan el batido del flagelo. Esto explica por qué se altera la natación de los espermatozoides.

¿Por qué es tan importante este descubrimiento? Los otros autores coordinadores, Gaia Pigino del MPI-CBG y el Human Technopole, y Luis Alvarez del instituto caesar, resumen: “Este estudio, que muestra la importancia de la glicosilación para el control de los motores de dineína del flagelo, es un ejemplo de cómo las modificaciones de los microtúbulos afectan directamente la función de otras proteínas en las células. Nuestros hallazgos proporcionan evidencia directa de que los microtúbulos tienen un papel activo en la regulación de procesos biológicos fundamentales a través de un código de modificaciones de la tubulina. Además, este estudio apunta a un nuevo mecanismo subyacente a la infertilidad masculina. Dado que los flagelos de espermatozoide son uno de los muchos tipos de cilios en nuestro cuerpo, es de esperar que modificaciones similares de la tubulina sean importantes en varias funciones relacionadas con los cilios. Por lo tanto, nuestro trabajo abre la puerta a una comprensión más profunda de múltiples enfermedades, como trastornos del desarrollo, cáncer, enfermedades renales o trastornos respiratorios y de la vista”.



Pie de foto:

Análisis asistido por computadora de datos de microscopía óptica que muestran la trayectoria de nado lineal de un espermatozoide normal (arriba) y las trayectorias de nado anormales circular y diagonal de los espermatozoides mutantes (medio e inferior) que carecen de glicosilación de la tubulina. Copyright: Gadadhar et al. / *Science* 2021

Publicación original:

Sudarshan Gadadhar, Gonzalo Alvarez Viar, Jan Niklas Hansen, An Gong, Aleksandr Kostarev, Côme Ialy-Radio, Sophie Leboucher, Marjorie Whitfield, Ahmed Ziyat, Aminata Touré, Luis Alvarez, Gaia Pigino, Carsten Janke: “Tubulin glycylation controls axonemal dynein activity, flagellar beat, and male fertility”, *Science*, 8. January 2021. Doi: 10.1126/science.abd4914

Sobre el Instituto Curie

El Instituto Curie, el principal centro de cáncer de Francia, combina un centro de investigación de renombre internacional con un grupo hospitalario de vanguardia que trata todos los tipos de cáncer, incluidos los más raros. Fundado en 1909 por Marie Curie, el Instituto Curie emplea a 3.600 investigadores, médicos y profesionales de la salud en tres localidades (París, Saint-Cloud y Orsay), que trabajan en sus tres misiones: tratamiento, investigación y enseñanza. Este instituto de fundación privada con estatus de utilidad pública, está autorizado para recibir donaciones y legados, y gracias al apoyo de sus donantes, puede hacer descubrimientos con mayor rapidez, mejorando los tratamientos y la calidad de vida de los pacientes.

Sobre el MPI-CBG

El Instituto Max Planck de Biología Celular Molecular y Genética (MPI-CBG), ubicado en Dresde, es uno de los más de 80 institutos de la Sociedad Max Planck, una organización independiente alemana sin ánimo de lucro. 550 científicos motivados por la curiosidad y provenientes de más de 50 países trabajan para responder a la siguiente pregunta: ¿Cómo forman tejidos las células? Los programas de investigación básica del MPI-CBG abarcan múltiples escalas de magnitud, desde conjuntos moleculares hasta orgánulos, células, tejidos, órganos y organismos.

Sobre el Human Technopole

El Human Technopole (HT) es el nuevo instituto italiano de ciencias de la vida con sede en el corazón de MIND (Distrito de Innovación de Milán), el área que acogió la EXPO de Milán 2015. La misión del HT es mejorar nuestra salud y bienestar mediante: la investigación de vanguardia en las ciencias de la vida para desarrollar enfoques novedosos en medicina preventiva y personalizada; establecer y operar servicios e instalaciones científicos que se pondrán a disposición de usuarios externos para responder a las necesidades de la comunidad científica; capacitar a la próxima generación de científicos; promover la innovación y el progreso mediante la transferencia de tecnología. Una vez que esté en pleno funcionamiento, empleará a más de 1.000 científicos de todo el mundo.

Sobre el centro de estudios e investigaciones europeos avanzados (caesar)

caesar es un instituto de neuroetología asociado con la Sociedad Max Planck y ubicado en Bonn. El instituto estudia cómo la actividad colectiva de la gran cantidad de neuronas interconectadas en el cerebro da lugar a los abundantes modos de conducta de los animales. Para ello, se desarrollan métodos para la cuantificación de conductas y el estudio y caracterización de los circuitos neuronales subyacentes a través de diversas escalas: desde la arquitectura de los circuitos neuronales a la escala del nanómetro hasta la obtención de imágenes funcionales a gran escala de los mismos durante el comportamiento de los animales.

Contacto:

Dr. Carsten Janke

Carsten.janke@curie.fr

Institut Curie, PSL Research University, CNRS UMR3348,
F-91405 Orsay, France

Dr. Gaia Pigino

pigino@mpi-cbg.de

Max Planck Institute of Molecular Cell Biology and Genetics,
D-01307 Dresden, Germany
Human Technopole,
I-20157 Milan, Italy

Dr. Luis Alvarez

luis.alvarez@caesar.de

Center of Advanced European Studies and Research,
D-53175 Bonn, Germany.