

Madrid, viernes, 18 de julio de 2025

Descubren un mecanismo que controla el sistema de alarma celular durante la replicación del material genético

- Este trabajo del CBM muestra que las células regulan el sistema de alarma controlando el número de fragmentos de ADN que se generan durante su replicación.
- El hallazgo abre posibilidades para desarrollar nuevas estrategias contra el cáncer.

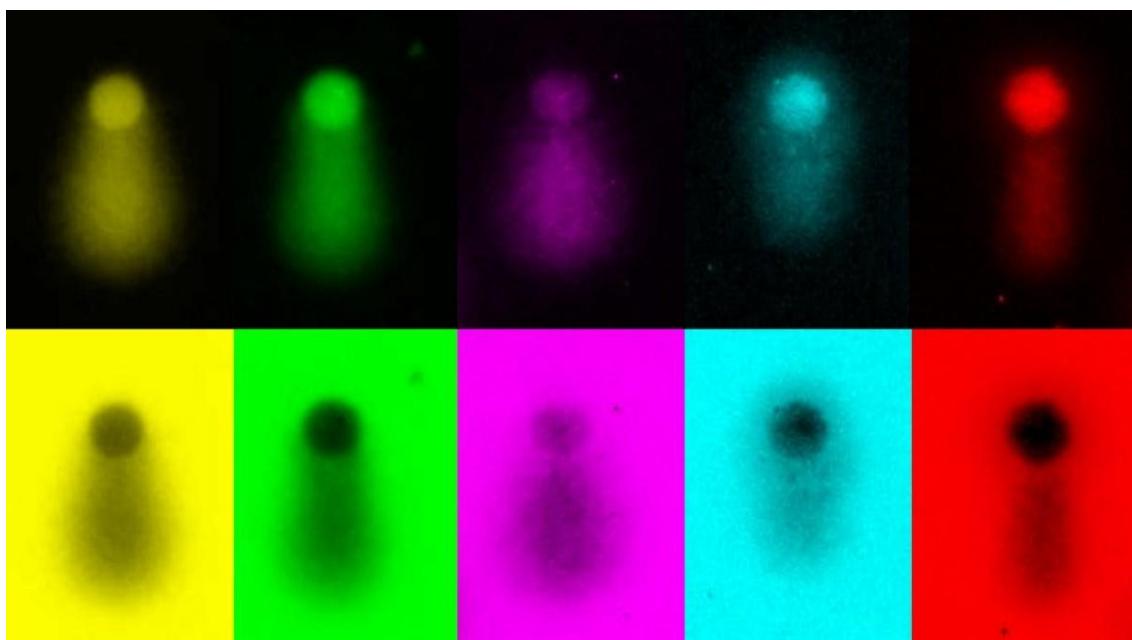


Imagen artística del ADN durante la replicación, en forma de cola de cometa / R. Martín Rufo y E. Lecona.

Investigadores del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBM, CSIC-UAM) han identificado un mecanismo que permite a las células copiar su ADN de manera segura y ordenada. Esto permite comprender cómo las células copian su material genético y entender cómo estos mecanismos se ven afectados en enfermedades como el cáncer. El hallazgo publicado en *Nature Communications* profundiza en la comprensión de un

proceso fundamental para la vida, como la replicación del material genético y abre la puerta a nuevas estrategias terapéuticas contra los tumores.

Antes de dividirse, cada célula debe hacer una copia exacta de su material genético para transmitirlo a las células hijas. Este proceso, conocido como replicación del ADN, es esencial para el crecimiento del organismo, la renovación de estructuras del cuerpo, como la piel, la sangre o el intestino, y la reparación de lesiones. Sin embargo, también representa un momento crítico, ya que los errores en la copia del material genético pueden generar mutaciones que afecten el correcto funcionamiento celular o incluso deriven en enfermedades como el cáncer.

Durante la replicación, las dos hebras que forman la doble hélice del ADN se copian de forma distinta. Una de ellas se replica de manera continua, mientras que la otra, conocida como hebra retardada, lo hace por tramos denominados fragmentos de Okazaki. Como ocurre en el asfaltado de una carretera en servicio, la copia de la hebra retardada se lleva a cabo avanzando poco a poco y de forma fragmentada. El comienzo de la replicación en estos tramos requiere la acción de un complejo de proteínas llamado POLA/PRIM (ADN polimerasa alfa/primasa). Este complejo genera unas pequeñas secuencias de ARN y ADN que son necesarias para comenzar la copia de cada nuevo tramo de la hebra retardada.

Proteína controladora del “tráfico”

El estudio ha revelado que las células cuentan con un mecanismo sofisticado para evitar que se generen demasiados fragmentos de Okazaki de forma simultánea. En el centro de este mecanismo se encuentra la proteína VCP/p97, que se comporta como un “controlador de tráfico” molecular. “Esta proteína funciona como una ‘grúa de proteínas’ en la célula. De forma similar a cómo una grúa retira los coches mal aparcados o averiados, VCP/p97 retira proteínas que no funcionan bien o que ya no deberían estar en esa parte de la célula”, explica gráficamente el Dr. Emilio Lecona, que ha liderado la investigación.

Para saber qué proteínas hay que retirar, VCP/p97 se guía por la presencia de otra proteína, denominada ubiquitina, que marca las proteínas “mal aparcadas” o “averiadas”. El complejo POLA/PRIM es marcado con ubiquitina durante la replicación del ADN para que VCP/p97 pueda reconocerlo y retirar el exceso de este complejo. Así la célula limita el número de fragmentos de Okazaki que se generan en la hebra retardada cuando se está duplicando el ADN.

Sistema de alarma

La célula cuenta con un sistema de alarma conocido como “estrés replicativo”, que permite frenar la duplicación del ADN cuando se detectan problemas, como mantener demasiadas zonas de copia activas al mismo tiempo. De forma similar a cómo el suministro de materiales condiciona el progreso de una obra, copiar el ADN en muchos sitios a la vez puede generar una escasez de recursos que ponga en riesgo la fidelidad de la copia del ADN y la estabilidad del genoma.

“Hemos demostrado que al aumentar el número de fragmentos de Okazaki durante la replicación se activa la alarma. Esto sería importante para conseguir que la replicación del ADN comience de forma gradual en diferentes regiones del genoma, evitando que se agoten los recursos celulares e impidiendo que se detenga la división celular. Nuestros resultados indican que las células “cuentan” el número de fragmentos de Okazaki a través de la respuesta al estrés replicativo, y utilizan VCP/p97 para retirar POLA/PRIM y evitar la activación excesiva de esta respuesta”, resalta el doctor Emilio Lecona, que ha liderado la investigación.

Además de ser una vía esencial para la división celular, la respuesta al estrés replicativo y VCP/p97 son también dianas muy prometedoras en el tratamiento contra el cáncer. Las células tumorales dependen de esta respuesta al estrés replicativo y de la acción de VCP/p97 para sobrevivir, ya que su material genético es altamente inestable.

“Este trabajo supone un avance para entender cómo funciona un proceso tan central en la biología celular como es la replicación del ADN. Y adicionalmente, ofrece nuevas opciones para mejorar el uso de los inhibidores de la respuesta a estrés replicativo en cáncer”, concluye Lecona.

En este trabajo, además del equipo del doctor Lecona ha participado el equipo del Dr. Juan Méndez, del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas.

Rodríguez-Acebes, S., Martín-Rufo, R., Gómez-Moya, A. et al. **DNA polymerase α/primase extraction from chromatin by VCP/p97 restricts ATR activation during unperturbed DNA replication**. *Nat Commun* **16**, 5706 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41467-025-60077-w>

CBM / CSIC Comunicación

comunicacion@csic.es