Nature Metabolism: Una enzima de la levadura del pan enseña a las células humanas a reparar defectos mitocondriales

16/02/2026

Un equipo del CNIC ha descubierto que una herramienta genética de la levadura permite a las células humanas fabricar los "ladrillos" del ADN incluso cuando sus mitocondrias fallan

La **síntesis de nucleótidos**, los componentes básicos del ADN y el ARN, es esencial para la división y el crecimiento celular. En la mayoría de las células animales, este proceso depende estrechamente del correcto funcionamiento de las mitocondrias, las estructuras celulares responsables de la respiración y la producción de energía. Cuando la respiración mitocondrial falla -una situación frecuente en enfermedades mitocondriales y en determinados tipos de cáncer- las células pierden la capacidad de proliferar con normalidad. Ahora, un estudio publicado en Nature Metabolism, demuestra que esta dependencia no es irreversible.

Un equipo internacional liderado por José Antonio Enríquez, del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC) y del CIBER de Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES), ha conseguido desacoplar experimentalmente la síntesis de nucleótidos del funcionamiento mitocondrial mediante una herramienta, **ScURA**, ya disponible para la comunidad científica y que permitirá explorar nuevas hipótesis sobre el metabolismo celular.

Además, la investigación, que ha contado con la participación de la Universidad de Colonia (Alemania), la Universidad de Valladolid y el Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM, CSIC–Universidad de Valladolid), puede servir para comprender mejor el papel de la mitocondria en enfermedades raras y en cáncer.

En los seres humanos, la respiración es esencial para generar la energía necesaria para la vida. Del mismo modo, en cada una de nuestras células, las mitocondrias utilizan oxígeno para sostener múltiples procesos vitales. Sin embargo, algunos organismos, como la levadura *Saccharomyces cerevisiae*, pueden vivir sin oxígeno y han desarrollado rutas metabólicas alternativas para fabricar los "ladrillos necesarios para sintetizar ARN y ADN.

Partiendo de esta observación, el equipo identificó en la levadura una enzima capaz de sostener la síntesis de nucleótidos sin depender de la respiración mitocondrial. Dicha enzima utiliza fumarato, un metabolito derivado de los nutrientes, en lugar de oxígeno. El gen de esta enzima, llamado *Sc* URA, fue extraído del genoma de la levadura e insertado en células humanas

A diferencia de las células de personas sanas, estas células no pueden cultivarse en el laboratorio en condiciones estándar porque necesitan una suplementación extra de nutrientes y componentes básicos para el ADN. Cuando los investigadores del CNIC insertaron ScURA en las células enfermas, observaron que estas eran capaces de crecer en condiciones normales, como si fueran células sanas. Han "aprendido" a construir ADN de una manera nueva gracias a la levadura, apuntan los autores.

Los resultados fueron concluyentes: las células humanas que expresaban ScURA fueron capaces de seguir produciendo ADN y ARN incluso cuando la cadena respiratoria mitocondrial estaba bloqueada. A diferencia de la enzima humana equivalente, que está acoplada a la mitocondria, la versión de levadura actúa en el citosol y emplea una ruta metabólica alternativa.

El equipo descubrió que *Sc*URA hacía que las células utilizaran sus nutrientes de manera más eficiente sin modificar otras funciones celulares importantes. Este fue un primer pequeño paso para lograr un objetivo ambicioso: mejorar la vida de las personas que sufren enfermedades relacionadas con las mitocondrias.

"La mitocondria no solo produce energía; también condiciona procesos básicos como la síntesis de ADN", explica José Antonio Enríquez, autor senior del estudio y líder liderado del grupo GENOXPHOS del CNIC. "Nuestro trabajo demuestra que, si **proporcionamos a la célula una vía alternativa para fabricar nucleótidos**, es posible sostener la proliferación celular incluso cuando la respiración mitocondrial falla".

Uno de los hallazgos más relevantes es que las células modificadas con ScURA pueden crecer sin necesidad de suplementar el medio de cultivo con uridina, una estrategia habitualmente utilizada en el laboratorio para compensar defectos mitocondriales.

Además, esta aproximación rescata la proliferación celular en distintos modelos experimentales de enfermedades mitocondriales, incluidas aquellas causadas por mutaciones graves en complejos esenciales de la cadena respiratoria.

Para el primer autor del trabajo, Andrea Curtabbi, investigador del CNIC, “esta herramienta nos permite separar por primera vez de forma clara los efectos directos de la disfunción mitocondrial sobre la síntesis de nucleótidos de otros efectos secundarios del metabolismo celular”.

Las enfermedades mitocondriales son dolencias graves, a menudo sin tratamiento, en las que las células no pueden mantener funciones básicas debido a fallos en la respiración. En condiciones normales, dichas células requieren suplementos adicionales para poder crecer en el laboratorio. Sin embargo, al introducir ScURA, los investigadores observaron que podían proliferar en condiciones estándar, de manera similar a células sanas.

Asimismo, el estudio muestra que esta enzima alternativa mejora la eficiencia en el uso de nutrientes sin alterar otras funciones celulares esenciales, lo que la convierte en una herramienta experimental especialmente valiosa.

Por último, los autores destacan el potencial del trabajo para comprender mejor el papel de la mitocondria en enfermedades raras y en cáncer. “Identificar qué procesos metabólicos son realmente limitantes cuando falla la respiración mitocondrial es clave para diseñar estrategias terapéuticas más precisas”, concluye José Antonio Enríquez.

En futuros proyectos, el equipo planea extender estos resultados a más modelos de enfermedad y optimizar esta aproximación con vistas a investigaciones preclínicas.

Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación (proyectos PID2021-127988OB-I00 y TED2021-131611B-100), el Human Frontier Science Program (RGP0016/2018), la Fundación Leducq (17CVD04) y el Instituto de Salud Carlos III – CIBERFES (CB16/10/00282).

- *Curtabbi, A., Jaroszewicz, S. N., Sanz-Cortés, R., Acín-Pérez, R., Prymidis, D., Cherevatenko, M., Martínez-de-Mena, R., Esteban-Amo, M. J., de la Fuente, M. A., Frezza, C., & Enríquez, J. A. (2026). Ectopic expression of cytosolic DHODH uncouples de novo pyrimidine biosynthesis from mitochondrial electron transport. Nature Metabolism. 10.1038/s42255-026-01454-7.*

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/nature-metabolism-enzima-levadura-pan-ensena-celulas-humanas-reparar-defectos