

## UN MECANISMO RÁPIDO PARA LA AUTORREPARACIÓN MUSCULAR INDEPENDIENTE DE LAS CÉLULAS MADRE

Se sabía que el músculo se regenera a través de un proceso complejo que implica varios pasos y depende de las células madre. Ahora, un nuevo estudio publicado en *Science* y que está liderado por investigadores de la Universitat Pompeu Fabra/Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares y el Instituto de Medicina Molecular (iMM, Portugal) y en colaboración con INCLIVA, se describe un nuevo mecanismo para la reparación muscular después de un daño fisiológico; este proceso es autónomo de las fibras musculares y es independiente de las células madre musculares, las cuales intervienen en la reparación de lesiones musculares severas. En el artículo

se demuestra que el daño promueve la reordenación y migración de los mionúcleos hacia el sitio de la lesión. Este proceso está mediado por calcio activando CDC42 y, a su vez, fosfoquinasa C, proteínas clave



en señalización del proceso de migración ya que la inhibición de una de ellas reduce el proceso migratorio de los núcleos; a nivel funcional también se demuestra la participa-

ción de los microtúbulos y dineína para dicha migración. Por tanto, el desplazamiento de los núcleos se erige como un mecanismo para suministrar de forma rápida y localizada los mRNAs de las proteínas que se acumulan en la zona dañada como HSp27 o filamina C, o de las  $\alpha$ -actinina y NMIIB que servirán para reparar los sarcómeros dañados. Asimismo, en el artículo también se hace patente la implicación de las mitocondrias tanto en el sellado de la lesión como en la posterior reconstrucción muscular. Este nuevo mecanismo abre el camino hacia una comprensión más amplia de la reparación muscular en procesos fisiológicos y patológicos. ■

William Roman, Helena Pinheiro, Mafalda R Pimentel, Jessica Segalés, Luis M Oliveira, Esther García-Domínguez, Mari Carmen Gómez-Cabrera, Antonio L Serrano, Edgar R Gomes, Pura Muñoz-Cánoves. 2021. Muscle repair after physiological damage relies on nuclear migration for cellular reconstruction. *Science*. 374(6565):355-359. doi: 10.1126/science.abe5620. Epub 2021 Oct 14.

## SUMOILACIÓN VERSUS UBIQUITINACIÓN EN EL COMPLEJO REPLICATIVO DEL DNA

La coenzima Q (CoQ) es el equilibrio entre sumoilación y ubiquitinación en el complejo replicativo del DNA ejerce un papel importante en la función de dicho complejo, de tal modo que las horquillas de replicación activas presentan mayores niveles de SUMO y menores de ubiquitina que otras zonas de los cromosomas. El anterior equilibrio está regulado por la desubiquitinasa USP7. Por otra parte, VCP (CDC48) es una segregasa que libera proteínas modificadas a partir de complejos en diferentes localizaciones celulares, y cuya especificidad de sustrato viene determinada por los cofactores a los que se puede unir, entre ellos FAF1. Este trabajo, en el que intervienen de

modo relevante sendos grupos del CNIO y del CMBSO, relaciona la función de USP7 con VCP/FAF1 a nivel del complejo replicativo del DNA. Dicha relación es caracterizada por los autores a partir de estudios iniciales tanto en *C. elegans*

Sumoilación y ubiquitinación son esenciales en el control temporal de la replicación del DNA, en tanto que la actuación coordinada de USP7 y VCP es necesaria para tal control

como en células de mamífero que demuestran el carácter sintético letal que tiene la ausencia simultánea (por métodos genéticos o farmacológicos) de las funciones de USP7 y VCP. Subsiguientes aproximaciones

experimentales permiten a los autores demostrar que la sumoilación y la ubiquitinación de los componentes del replisoma están coordinadas, y que FAF1, al reconocer las proteínas del complejo replicativo que están a la vez sumoiladas y ubiquitinadas, permite dirigir VCP al replisoma para extraerlas de éste una vez las mismas han cumplido su función replicativa, en tanto que USP7 sería un modulador del nivel de ubiquitinación de las mismas. En resumen, sumoilación y ubiquitinación son esenciales en el control temporal de la replicación del DNA, en tanto que la actuación coordinada de USP7 y VCP es necesaria para tal control, mediante un mecanismo que está conservado evolutivamente. ■

André Franz, Pablo Valledor, Patricia Ubieta-Capella, Domenic Pilger, Antonio Galarreta, Vanesa Lafarga, Alejandro Fernández-Llorente, Guillermo de la Vega-Barranco, Fabian den Brave, Thorsten Hoppe, Óscar Fernández-Capetillo, Emilio Lecona. 2021. USP7 and VCP FAF1 define the SUMO/Ubiquitin landscape at the DNA replication fork. *Cell Rep*. 37(2):109819. doi: 10.1016/j.