CCCCC Group: Ciclinas, CDK's, Ciclo Celular, Cáncer

Samuel Bru, Reyes Carballar, Laura Gasa, Núria Massip, Eva Quandt, Mariana Ribeiro, Natalia Ricco, Abril Sánchez Javier Jiménez y Josep Clotet



Dept. de Ciencias Básicas, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat Internacional de Catalunya, Barcelona.



Grupo de Pep Clotet en la UIC (Universitat Internacional de Catalunya)

Si el cáncer es una enfermedad del ciclo celular y las levaduras un buen modelo genético para estudiar el ciclo celular... Estos han sido los condicionales de muchos de grupos de investigación de todo el mundo que les, nos ha, llevado a estudiar el ciclo celular de un organismo eucariótico sencillo como es la levadura, en nuestro caso *Saccharomyces cerevisiae*.

Pero, ¿cómo permanecer ajenos a los cambios que la propia ciencia provoca? La aparición de técnicas como el CRISPR-Cas está relegando la estrategia del empleo de modelos en beneficio del uso de líneas celulares de eucariotas superiores o incluso modelos animales.

Nuestro grupo comenzó estudiando el ciclo celular y su regulación por nutrientes hace casi un lustro en el modelo de *S. cerevisiae* y, nos hemos esforzado para adaptar nuestras

preguntas y nuestras hipótesis a la evolución técnica que vivimos.

¿Cómo afectan y regulan los nutrientes a la progresión del ciclo celular? Inicialmente nos dedicamos a estudiar la influencia de la escasez de fosfato en la función de las ciclinas de G. (Menoyo et al. 2013). Estos estudios nos llevaron a un grupo de ciclinas, poco estudiadas, tal vez por regular a una CDK distinta a la archiconocida Cdc28 (CDK1 en mamíferos cdc2 en S. pombe) llamada Pho85. Si estas ciclinas (Pcl's) son poco conocidas en cerevisiae lo son mucho menos aun en células humanas, donde, originalmente se les puso el nombre de ciclinas huérfanas (orphan cyclins) va que su existencia se desveló solo al analizar el genoma humano y ver que tenían cierta homología estructural con las ciclinas canónicas. Es en este momento cuando decidimos trasladar todo el conocimiento que habíamos generado en las ciclinas "atípicas" de

la levadura a las humanas. Hemos realizado una caracterización funcional de las mismas e intentando emparejarlas con su correspondiente CDK, lo que nos ha permitido proponer su cambio de nombre de "huérfanas a atípicas (Quandt *et al.* 2019) y, por supuesto, nos hemos dedicado a estudiar su implicación en cáncer (Gasa *et al.* 2017; Sánchez-Botet *et al.* 2018).

Nuestro grupo sigue otra línea de investigación, con origen común a la anterior: la regulación del ciclo celular por el fosfato. Y con un objetivo también coherente con la línea anterior: Estudio de la biología del cáncer. Esta línea se articula alrededor del estudio del polifosfato, molécula formada por varias unidades de fosfato con múltiples funciones y representada a lo largo de toda la escala evolutiva.

Siguiendo una trayectoria como la presentada para la ciclinas, comenzamos estudian-



SEM@FORO

NUM. 67 | JUNIO 2019

do la función del polifosfato en la regulación del ciclo celular en el modelo de la levadura lo que nos permitió establecer su función esencial en el ciclo celular al ser la fuente de fosfato necesaria para la masiva demanda del mismo en el momento de la división celular (Bru et al. 2016) así como reparar daños en el ADN (Bru et al. 2017). Del modelo de levadura hemos pasado al modelo de células humanas, donde hemos sido capaces de demostrar la implicación del polifosfato en fenómenos de reparación del ADN, tal y como ocurre en la levadura (Bru et al. 2017). En este momento seguimos transladando el conocimiento del polifosfato y su maquinaria metabólica que hemos aprendido de la levadura a células de mamíferos donde hemos

sido capaces de identificar y de caracterizar la primera enzima con capacidad hidrolítica de polifosfato (Samper et al, próxima publicación) y estamos caracterizando el papel que esta molécula puede tener en la capacidad tumorigénica de diferentes líneas celulares

BIBLIOGRAFÍA

Menoyo S, Ricco N, Bru S, Hernández-Ortega S, Escoté X, Aldea M, Clotet J. (2013). Phosphate-activated cyclin-dependent kinase stabilizes G1 cyclin to trigger cell cycle entry. MCB. 33(7):1273-84.

A Sánchez-Botet, L Gasa, E Quandt, S Hernández-Ortega, J Jiménez ,P Mezquita, MA Carrasco-García, SJ Kron, A Vidal, A Villanueva, MPC. Ribeiro and J Clotet. (2018). The atypical cyclin CNTD2 promotes colon cancer cell proliferation and migration. Scientific Reports 8:11797.

L. Gasa, A. Sanchez-Botet, E. Quandt, S. Hernández-Ortega, J. Jiménez, M. A. Carrasco-García, S. Simonetti, S. J. Kron, M. P. Ribeiro, E. Nadal, A. Villanueva and J. Clotet. (2017). A systematic analysis of orphan cyclins reveals CNTD2 as a new oncogenic driver in lung cancer. Scientific Reports 7:10228.

Bru S, Samper-Martína B, Quandt E, Hernández-Ortega S, Martínez-Laínez JM, Garí E, Rafel M, Torres-Torronteras J, Martí R, Ribeiro MP, Jiménez J, and Clotet J. (2017). polyphosphate is a Key Factor for Cell Survival after DNA Damage in Eukaryotic Cells. DNA Repair. 57:171-178

Bru, S.; Martínez-Laínez, JM.; Hernández-Ortega, S; Quandt, E.; Jiménez, J.; Clotet, J. (2016). Polyphosphate is Involved in Cell Cycle Progression and Genomic Stability in Saccharomyces cerevisiae. Molecular microbiology 101:367-380.

Nuevos socios de la SEM

- Aldeguer Riquelme, Borja
- Alonso de Valle, Aida
- Alvarado González, María
- Anguita Maeso, Manuel
- Aparicio Jiménez, Miguel Ángel
- Astráin Redín, Leire
- Baldanta Callejo, Sara
- Barrero Rojas, Esther
- Blanco Picazo, Pedro
- Bodalo Ponce, Alejandro
- Bonet García, Neus Isabel
- · Capilla, Javier
- · Castillo Barahona, Luis
- Ceballos Munuera, Álvaro
- · Cerdán García, Lidia
- · Corell Escuin, Paula
- Cortés Acosta, Elías
- de Celis Rodriguez, Miguel
- del Val Oriza, Elba
- Díaz-Alejo Guerrero, Héctor Miguel
- Domínguez Ruiz, Gabriela
- Duque González, Javier
- Ezquerra Aznárez, José Manuel
- Fernández Hospital, Xavier
- Fernández Morata, Julia

- Galisteo Gómez, Cristina
- Galvez Roldán, Clara
- García López, Alejandro
- Garre, Alberto
- Garrote Sánchez, Emilio
- Gayán Ordás, Elisa
- Guillem Bernal, María
- Guillén Morer, Silvia
- Gutiérrez Pozo, María
- Hernández Rico, Jorge
- Hipólito Carrillo de Albornoz, Alberto
- Huedo Moreno, Pol
- Lavado Benito, Carla Ariadna
- Loperena Barber, Maite
- López Pérez, Julia
- Márquez Costa, Rosa
- Martínez-Alesón, Paloma
- Moreno Lozano, Cristina
- Moreno Pérez, Alba
- Moreno-Cid Mora, Juan Antonio
- Mura Mora, Andrea
- Nadal Calvo, Laura
- Olivera-Ardid, Sara
- Ortúzar Turza, Maite
- Pagán Albertos, Elisa

- Parga Martínez, Ana
- Pavón Vergés, Mónica
- Pérez Ferrer, Pedro Antonio
- Pernas Pleite, Carlos
- Rodríguez González, Miguel Ángel
- Rodríguez Martín, Samuel
- Rodríguez Ruiz, Juan Pablo
- Román Hurtado, Fernando
- Royo Llonch, Marta
- Ruiz Castilla, Francisco Javier
- Ruiz Muñoz, Marina
- Sánchez León, Enrique
- Santamaría Palacios, Jorge
- Seco Martín, Elena M.
- Sempere García, Julio
- Seseña Prieto Susana
- Martirani Von Abercr, Sophie Marie
- Tajuelo Moreno-Palancas, Ana
- Trigo da Roza, Filipa
- Valenti Sanguino, Marta
- · Valiente Parra, Nicolás
- Vendrell Fernández, Sol
- · Vidal Verdú, Angela
- Zunk Parras, Sara Ángeles

Altas desde el 08/11/2018 hasta 29/04/2019

