



CENTRO DE INVESTIGACIÓN
DEL CÁNCER

Universidad de Salamanca-CSIC



Campus Miguel de Unamuno
37007 Salamanca, España
Tel. +34 923 29 47 20
Fax +34 923 29 47 43
www.cicancer.org

Investigadores del CIC de Salamanca avanzan en la comprensión del inicio de replicación del genoma

El grupo de investigación dirigido por el Dr. Avelino Bueno del Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca ha demostrado que la proteína Cdc6 forma parte de un proceso inhibitor mediante el cual se generan las condiciones necesarias para que tenga lugar el inicio de replicación del genoma. Lo espectacular de este estudio es la relación cruzada que existe entre Cdc6 y la actividad quinasa

El 19 de julio la prestigiosa revista *Nature* ha publicado el resultado de esta investigación, con el título *Cdc6 cooperates with Sic1 and Hct1 to inactivate mitotic cyclin-dependent kinases*, en la que se pone de manifiesto la importancia de esta proteína como inhibidor de actividad quinasa durante el ciclo de división celular.

La replicación o duplicación celular la hacemos todos los seres vivos de forma muy precisa. La regulación de esta actividad es fundamental para el correcto desarrollo de los procesos de proliferación celular. Para que la duplicación se haga de una manera fidedigna, es decir, para obtener dos células hijas con la misma potencialidad, la célula controla de una manera muy precisa el proceso de duplicación celular. Este control se realiza mediante un proceso enzimático que tiene actividad quinasa, denominado CDK. Este complejo controla cómo se da cada uno de los pasos que constituyen el ciclo celular. Entre otras funciones, este proceso enzimático controla a la proteína Cdc6 y también indica cuándo debe comenzar la replicación del material genético. Luego, Cdc6 está supeditado, en definitiva, a este complejo enzimático, a esa actividad quinasa.

Este trabajo ha puesto de manifiesto que esta actividad quinasa que controla a la proteína Cdc6 y que le dice cuándo debe comenzar la replicación del genoma es a su vez controlada por Cdc6. Expresado de otro modo, la actividad quinasa regula Cdc6 y esta investigación ha puesto de manifiesto que Cdc6 regula a la actividad quinasa, de tal forma que Cdc6 es capaz de regular la aparición de las condiciones que se deben dar para hacer su función en la replicación de DNA.

De esta manera, el proceso está exquisitamente regulado y los propios componentes que permiten la duplicación del genoma regulan a la actividad quinasa, que le dice a la célula cuándo iniciar la duplicación del genoma.



Y lo que tiene de trascendente en células de levadura, quizá tenga también su referendo en células humanas porque es posible que el Cdc6 humano también regule esta actividad quinasa de forma parecida a como ocurre en levaduras.

Esta investigación se ha realizado mediante el estudio de la levadura *Saacccharomyces cerevisiae*. Trabajar con células humanas está más limitado pues no se tienen las herramientas genéticas que permitan conocer a fondo cómo funciona un gen o una proteína en un punto determinado de un proceso celular concreto. En cambio, las levaduras, como las empleadas en esta investigación, tienen una fase haploide estable que permiten hacer análisis que no se pueden hacer en células humanas. Las levaduras son un modelo diferente que permite abordar el problema hasta sus más íntimas consecuencias. Las conclusiones elaboradas mediante los estudios realizados con las levaduras se pueden aplicar posteriormente a células animales, y por tanto, a células humanas. Sin este conocimiento previo construido a partir del estudio con levaduras, no podríamos saber determinados aspectos del ciclo celular. Las levaduras son una herramienta única. A su vez tienen la gran ventaja de que todo esto (la maquinaria que permite la progresión por el ciclo celular, la maquinaria que permite el inicio de replicación, la maquinaria que permite la mitosis, etc.) está conservado en todos los seres vivos eucariotas. Por tanto, las *piezas* son las mismas, lo único que hay más en las células humanas, pero en definitiva hacen lo mismo.

La ventaja del uso de levaduras es obvia pues en una primera fase se aprende cómo funciona el objeto del estudio en levaduras y luego aplicamos el conocimiento a las células humanas. Y este es el paso que estamos dando ahora en nuestro grupo, eso sí sin abandonar a las levaduras.

A lo largo de los últimos años se han hecho diversas aportaciones a la ciencia sobre la proteína Cdc6. Ya se sabía que participa en el inicio de replicación del genoma y, como otras proteínas que intervienen en este proceso, se está empezando a usar como marcador en progresión tumoral de cánceres de cuello uterino, a nivel preclínico.

Cuando las mujeres se realizan las distintas pruebas citológicas, a las células se les aplica un proceso estandarizado en el cual se emplean distintos marcadores que permiten saber si existen diferentes pruebas cancerígenas. Cdc6 se está utilizando a nivel preclínico como marcador. Pero este paso preclínico es esencial para que en un futuro inmediato Cdc6 se utilice como marcador de progresión tumoral. Cdc6 evita los falsos positivos y negativos que dan en estos ensayos.

El grupo de investigación dirigido por el Dr. Avelino Bueno ha añadido conocimiento acerca de Cdc6 y en estos momentos está empezando a trabajar con proteínas de replicación en células humanas para ver si tienen un papel inhibitor de la progresión del ciclo celular. Con este estudio se están asentando, al igual que los resultados de toda investigación básica, las bases para poder establecer en un futuro estrategias efectivas, en este caso, contra el cáncer. La aplicación inmediata tardará, posiblemente pasarán cuatro o cinco años hasta que esto cuaje en algún tratamiento efectivo contra esta enfermedad. Aunque quizá en el caso de la proteína Cdc6 el proceso sea más rápido pues ya se está utilizando a nivel preclínico como marcador.