five anti-*Candida* antibodies in serum. Molecular and Cellular Proteomics 10: M110.004010.

**Reales-Calderon JA, Sylvester M, Strijbis K, Jensen ON, Nombela C, Molero G y Gil C.** *Candida albicans* induces pro-inflammatory and anti-apoptotic signals in macrophages as revealed by quantitative proteomics and phosphoproteomics. (2013) Journal of Proteomics 91: 106-135.

**Reales-Calderón JA, Aguilera-Montilla N, Corbí AL, Molero G, Gil C.** Proteomic characterization of human proinflammatory M1 and anti-inflammatory M2 macrophages and their response to *Candida albicans* (2014) Proteomics. 2014.doi: 10.1002/pmic.201300508.

**Segura V, Medina-Aunon JA, Guruceaga E, Gharbi SI, Gonzalez-Tejedo C, Sanchez del Pino MM, Canals F, Fuentes M, Casal JI, Martinez-Bartolome S, Elortza F, Mato JM, Arizmendi M, Abian J, de Oliveira E, Gil C, Vivanco F, Blanco F, Albar JP y Corrales F.** Spanish Human Proteome Project: dissection of chromosome 16. (2013) Journal of Proteome Research 12: 112-122.

**Segura V, Medina-Aunon JA, Mora MI** *et al.,* Surfing transcriptomic landscapes. A step beyond the annotation of chromosome 16 proteome. (2014) Journal of Proteome Research 13: 158-172.

**Vialas V, Nogales-Cadenas R, Nombela C, Pascual-Montano A y Gil C.** Proteopathogen, a protein database for studying *Candida albicans*-host interaction. (2009) Proteomics. 9: 4664-8.

**Vialas V, Perumal P, Gutierrez D, Ximenez-Embun P, Nombela C, Gil C y Chaffin WL.** Cell surface shaving of *Candida albicans* biofilms, hyphae, and yeast form cells. (2012) Proteomics 12: 2331 - 2339.

**Vialas V, Sun Z, Loureiro y Penha CV, Carrascal M, Abián J, Monteoliva L, Deutsch EW, Aebersold R, Moritz RL, Gil C.** (2014) A *Candida albicans* PeptideAtlas. Journal of Proteomics. 2014 97:62-8.

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

**Elisabet Bállega, Samuel Bru, Sergio García, Sara Hernández, Joan Marc Martínez, Eva Quandt, Natalia Ricco, Javier Jiménez y Josep Clotet**

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

jclotet@uic.es

Foto de grupo. Miembros actuales del grupo CCCCC durante el descanso de una reunión de trabajo. Desde la derecha: Samuel Bru, Sara Hernández, Sergio García, Joan Marc Martínez, Elisabet Bállega, Eva Quandt, Josep Clotet y Javier Jiménez (falta Natalia Ricco).

A nadie se le escapa la importancia clínica derivada de la proliferación celular, que no es sino la manifestación palpable del ciclo celular. Las células, independientemente de su organización y clasificación biológica, disponen de una serie de mecanismos encargados de asegurar su proliferación y relativa perpetuación. Nuestro grupo se vale de distintos modelos de célula eucariota, que van desde el más básico —la levadura *Saccharomyces cerevisiae*— hasta otros mucho más complejos -como cultivos de células madre, líneas celulares e incluso tejidos tumorales-, para cumplir el objetivo director de añadir un pequeño grano de arena en la playa de la regulación del ciclo celular; playa que se adentra cada vez más el océano oscuro y profundo del cáncer o, en otras palabras, de las patologías del ciclo celular; en su conocimiento, en su tratamiento y en su curación.

El ciclo celular está dirigido por unas proteínas de expresión cíclica llamadas genéricamente ciclinas cuya misión principal es la de regular la actividad de una familia de proteínas llamadas CDK *(Cyclin Dependent Kinases)*. La variedad de ciclinas es grande y también lo es la de las CDK's, lo que determina una serie de preguntas -también respuestas- al conocimiento de los procesos que determinan el correcto ritmo y progresión del ciclo celular. A modo de ejemplo la mencionada diversidad de ciclinas permite explicar por qué una misma proteína quinasa (CDK) puede actuar sobre diferentes sustratos de forma cíclica permitiendo así, entre otros muchos fenómenos, que comience la división del DNA y que solo después de que ésta termine las células descendientes se dividan. También genera preguntas como por qué las células disponen de más de una CDK si bien solo una de ellas es estrictamente necesaria y suficiente, en definitiva esencial, para la progresión del ciclo celular (Cdk1 en mamíferos, Cdc28 en la levadura).

Desde el grupo del Dr. Clotet hemos hecho nuestra esta pregunta y durante los últimos años una de nuestras hipótesis de trabajo es demostrar que la manida esencialidad de Cdc28 (Cdk1) es cierta en condiciones estándar de laboratorio, pero sin embargo, en otras condiciones fisiológicas, (como durante la variación de la cantidad de nutrientes, la respuesta a diferentes estreses, a distintas hormonas, etc.) hay otras CDK's que reclaman su porción de esencialidad en la dirección de la progresión a través del ciclo celular. Ese es el caso de Pho85, CDK de *S. cerevisiae* que en condiciones normales puede ser eliminada del genoma produciendo numerosos defectos pero compatibles con la vida. Pero, sin embargo, hemos definido condiciones ambientales donde la eliminación de *PHO85* tiene consecuencias más severas (Truman *et al.,* 2012; Menoyo *et al.,* 2013). Con esta hipótesis como guía hemos encontrado y estamos caracterizando fenómenos importantes en la biología de las células que se encuentran específicamente dirigidos por la mencionada CDK Pho85. Entre ellos nos gustaría resaltar, en tanto en cuanto están en proceso de publicación, la dinámica del fosfato y el polifosfato celular, el mantenimiento de los telómeros y por tanto el envejecimiento, el transporte núcleo-citoplasma y la maquinaria de degradación de proteínas (Hernández-Ortega *et al.,* 2013).

Las ciclinas de la CDK Pho85, las *pickels* (por sus siglas en inglés: *Pho Cyclins*), presentan diferencias estructurales con sus hermanas de la CDK Cdc28: (i) son de menor tamaño, (ii) disponen de una única caja ciclina (secuencia con la que interaccionan físicamente con la CDK) y (iii) presentan un aspártico en el residuo 136 lo que se considera que soslaya la necesidad de fosforilación por Cak1, fosforilación que es totalmente esencial para la activación de las ciclinas de Cdc28.

Como mencionábamos anteriormente el mundo de la diversidad de ciclinas es tan amplio que solo gracias a la total secuenciación y anotación del genoma humano hemos podido catalogarlas a todas, apareciendo un grupo de «nuevas ciclinas» de función y relevancia desconocidas. Curiosamente algunas de las nuevas ciclinas son rabiosamente parecidas a las *pickels* en cuanto a las características antes mencionadas. A través de esta línea de investigación pretendemos entender la relevancia de estas proteínas pero no ya en un modelo de estudio sencillo de investigación básica sino sumergiéndonos en un sistema totalmente aplicado: el estudio de las ciclinas directamente en muestras de tumores provenientes de pacientes. Para ello estamos determinando diferencias de expresión modificación, degradación y dinámica de las mismas que desenmascaren la posible implicación de su desregulación en el desarrollo de los canceres más relevantes de nuestra sociedad. Todo ello sin renunciar a la caracterización molecular de las mismas en cuanto a la interacción con las distintas CDKs a los sustratos que utilizan etc. Semejante objetivo requiere de una aproximación proteómica en la que empleamos técnicas de *trapping*, proteínas quinasas sin actividad o inactivadas con análogos de sustratos para un posterior análisis y validación por ensayos bioquímicos y de genética molecular convencional.

## BIBLIOGRAFÍA

**Hernández-Ortega S, Bru S, Ricco N, Ramírez S, Casals N, Jiménez J, Isasa M, Crosas B y Clotet J.** (2013) Defective in mitotic arrest 1 (Dma1) ubiquitin ligase controls G1 cyclin degradation. JBC. 288(7):4704-14.

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

**Truman AW, Kristjansdottir K, Wolfgeher D, Hasin N, Polier S, Zhang H, Perrett S, Prodromou C, Jones GW y Kron SJ.** (2012). CDK-dependent Hsp70 Phosphorylation controls G1 cyclin abundance and cell-cycle progression. Cell. 151(6):1308-18