

Nota de Prensa

Información embargada hasta el 22 de Marzo de 2018 a las 17h (hora en Barcelona, España)

El reloj circadiano marca el ritmo del ciclo celular y el desarrollo de tumores en plantas

- **Descubren que el reloj circadiano de las plantas es capaz de controlar directamente la velocidad de la división celular**
- **La investigación, que se publica esta semana en la revista *Developmental Cell*, ha sido liderada por la investigadora del CSIC en el CRAG, Paloma Mas**
- **El estudio abre la posibilidad de modificar el reloj circadiano para controlar el desarrollo de tumores en plantas, y podría llegar a tener aplicaciones en el campo de la biomedicina**

Bellaterra, 19 de marzo de 2018

Si hay algo evidente en la naturaleza es la ritmicidad que nos rodea, desde los latidos del corazón hasta los ritmos de floración en plantas. Esta ritmicidad viene determinada en gran parte por las oscilaciones en la actividad de proteínas presentes en nuestras células que marcan los ritmos de los procesos que controlan. Los dos principales osciladores celulares son el denominado reloj biológico o circadiano y el ciclo celular. El reloj circadiano - galardonado el año pasado con el Premio Nobel de Fisiología - es el responsable de generar las oscilaciones de procesos biológicos en coordinación con el ciclo de día y noche y los cambios de luz y temperatura asociados. El ciclo celular, por su parte, se encarga de la división y el crecimiento de las células. Si el ciclo celular no funciona correctamente, los efectos en los organismos son muy dramáticos, siendo el caso más conocido el desarrollo de cáncer. Por ello, el ciclo celular debe estar muy fuertemente regulado para evitar un posible mal funcionamiento.

Ahora, un equipo de investigación del Centro de Investigación en Agrigenómica (CRAG), liderado por la investigadora del CSIC Paloma Mas, ha demostrado por primera vez en plantas que el reloj circadiano controla la velocidad del ciclo celular, y que de esta forma regula el crecimiento y la división de las células en sincronización con los ciclos del día y la noche. *“Hemos demostrado algo que sospechábamos desde hace tiempo, que el reloj circadiano controla el ciclo celular en plantas”*, explica Paloma Mas, la investigadora principal del estudio.

El aumento de la proteína TOC1 ralentiza el reloj circadiano y la división celular

El descubrimiento, que se publica esta semana en la revista *Developmental Cell*, se hizo en la planta modelo *Arabidopsis thaliana*. El equipo del CRAG utilizó plantas modificadas en las que el reloj circadiano va más lento debido a un aumento en la cantidad de TOC1, un componente esencial del reloj circadiano en plantas. Los estudios mostraron que las hojas de estas plantas eran más pequeñas de lo normal. *“Al contar el número de las células en las hojas de las plantas que sobre-*

expresan TOC1, vimos que había menos células lo que sugería que, modificando el reloj circadiano, estábamos también modificando el ritmo de división celular”, explica Jorge Fung, estudiante predoctoral y primer autor del trabajo.

Por otro lado, el equipo del CRAG observó el efecto contrario al disminuir la cantidad de TOC1: *“no sólo el reloj circadiano va más rápido cuando hay menos TOC1 sino que también el ciclo celular se acelera”,* indica Paloma Mas. Así, los autores del trabajo demuestran que la velocidad del reloj circadiano marca el ritmo del ciclo celular.

TOC1 reprime un gen esencial del ciclo celular

Para desvelar cómo el ritmo circadiano afectaba el ciclo de división celular, el equipo del CRAG analizó la duración de cada una de las fases del ciclo celular en las hojas de las plantas con más TOC1 y lo comparó con plantas control. Así, descubrieron que las plantas con un ciclo circadiano más largo pasaban más horas detenidas en la fase G1 del ciclo celular. *“Las células de las plantas que sobre-expresan TOC1 tardan más en entrar en la fase S del ciclo celular, fase en la que se copia el DNA hasta duplicar su material genético”,* comenta Jorge Fung.

Analizando la expresión de los genes del ciclo celular en las hojas de *Arabidopsis*, los investigadores descubrieron que varios de estos genes presentaban unas oscilaciones alteradas en respuesta a la modificación del ritmo circadiano. En especial, resultó muy evidente que el pico de expresión diurno del gen *CDC6* se perdía totalmente como consecuencia del aumento de actividad de TOC1. *“CDC6 es una proteína clave en el ciclo celular, en particular durante la duplicación del DNA en la fase S”,* aclara Paloma Mas.

Otros experimentos permitieron demostrar que TOC1 se une al promotor del gen *CDC6* para reprimir su expresión. *“Estos resultados demuestran que el mecanismo molecular por el cual el reloj circadiano regula el ciclo celular depende de la función represora de TOC1 sobre CDC6”,* explica Paloma Mas. *“Es un descubrimiento totalmente nuevo en plantas”,* añade.

Los cambios en el ritmo circadiano tienen consecuencias en el desarrollo de los tumores

Finalmente, los investigadores hipotetizaron que si el ritmo circadiano modificaba el ciclo celular, también podría tener un efecto en el desarrollo de tumores, los cuales ocurren cuando las células proliferan descontroladamente. Para probarlo, el equipo del CRAG infectó las plantas de *Arabidopsis* con una bacteria que induce la formación de tumores en la planta y comprobó que, efectivamente, el crecimiento de los tumores era distinto entre las plantas control y las plantas con el reloj circadiano alterado. Así, en las plantas que contenían más cantidad de TOC1, los tumores crecieron más lentamente que en las plantas control, lo que correlaciona con un ciclo celular más lento.

Es evidente que todo conocimiento que nos permita controlar el crecimiento y la productividad de las plantas tiene un interés agronómico. Este descubrimiento además abre la puerta a futuros estudios enfocados en identificar mecanismos que desaceleren el reloj circadiano como posible arma terapéutica para retrasar el desarrollo de tumores en humanos.

Sobre los autores y la financiación del estudio

Además de los investigadores del CRAG, Jorge Fung-Uceda y Paloma Mas, también han participado en el estudio investigadores de la Univesidad Sungkyunkwan de la República de Corea, y del "Centre for Plant Systems Biology" del VIB de Bélgica.

El trabajo ha sido financiado por proyectos de: el Ministerio de Economía, Industria y Competitividad, FEDER, la Generalitat de Catalunya, la Fundación Nacional para la Investigación de Corea y la Comisión Europea.

Sobre el Centro de Investigación en Agrigenómica (CRAG)

El Centro de Investigación en Agrigenómica (CRAG) es un centro que forma parte del sistema CERCA de la Generalidad de Cataluña, y que se estableció como consorcio de cuatro instituciones: el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), el Instituto de Investigación y Tecnología Agroalimentarias (IRTA), la Universidad Autónoma de Barcelona (UAB) y la Universidad de Barcelona (UB). La investigación del CRAG se extiende desde la investigación básica en biología molecular de plantas y animales de granja, a las aplicaciones de técnicas moleculares para la cría de especies importantes para la agricultura y la producción de alimentos en estrecha colaboración con la industria. El CRAG ha sido reconocido como "Centro de Excelencia Severo Ochoa 2016-2019" por el Ministerio de Economía, Industria y Competitividad.

Imágenes:

Arabidopsis thaliana.jpg: Foto de una planta de *Arabidopsis* normal (arriba a la izquierda) y sus hojas (abajo a la izquierda) comparada con una planta de *Arabidopsis* que ha sido modificada para ralentizar su ritmo circadiano (derecha). Como se puede observar en la imagen, la planta modificada y sus hojas (abajo) son más pequeñas que la planta silvestre como consecuencia de una división celular más lenta. (Modificada de Fung-Uceda et al. *Developmental Cell*, 2018)

Paloma Mas y Jorge Fung.jpg: Foto de la investigadora principal del trabajo, Paloma Mas y del primer autor del trabajo, Jorge Fung. (CRAG)

Arabidopsis in vitro.jpg: plantas de *Arabidopsis* crecidas en cámaras de cultivo in vitro en el CRAG. La placa de la izquierda tiene plantas control y la de la derecha plantas con el reloj circadiano modificado. (CRAG)

Las imágenes se pueden descargar en:

<https://drive.google.com/open?id=1LpijX6Qpr5gKrbG0SRD-3YI8aBsU5bLD>

Artículo de referencia: Jorge Fung-Uceda, Kyounghee Lee, Pil Joon Seo, Stefanie Polyn, Lieven De Veylder and Paloma Mas. *The circadian clock sets the time of DNA replication licensing to regulate growth in Arabidopsis*. *Developmental Cell* (2018) DOI: 10.1016/j.devcel.2018.02.022

Para más información y entrevistas:

Departamento de Comunicación
Centro de Investigación en Agrigenómica (CRAG)
+34 93 563 66 00 Ext 3033
+34 609 088 368
email: zoila.babot@cragenomica.es