

## Nota de Premsa

**Informació embargada fins el 22 de març de 2018 a les 17h (hora a Barcelona, Espanya)**

---

### **El rellotge circadiari marca el ritme del cicle cel·lular i el desenvolupament de tumors en plantes**

- **Descobreixen que el rellotge circadiari de les plantes és capaç de controlar directament la velocitat de la divisió cel·lular**
- **La investigació, que es publica aquesta setmana a la revista *Developmental Cell*, ha estat liderada per la investigadora del CSIC al CRAG, Paloma Mas**
- **L'estudi obre la possibilitat de modificar el rellotge circadiari per controlar el desenvolupament de tumors en plantes, i podria arribar a tenir aplicacions en el camp de la biomedicina**

Bellaterra, 19 de març de 2018

Si hi ha quelcom evident a la natura és la ritmicitat que ens envolta, des dels batecs del cor fins als ritmes de floració en plantes. Aquesta ritmicitat ve determinada, en gran part, per les oscil·lacions en l'activitat de proteïnes presents a les nostres cèl·lules que marquen els ritmes dels processos que controlen. Els dos principals oscil·ladors cel·lulars són l'anomenat rellotge biològic o circadiari i el cicle cel·lular. D'una banda, el rellotge circadiari –guardonat l'any passat amb el Premi Nobel de Fisiologia o Medicina– és el responsable de generar les oscil·lacions dels processos biològics en coordinació amb el cicle de dia i nit i els canvis de llum i temperatura associats. D'altra banda, el cicle cel·lular s'encarrega de la divisió i el creixement de les cèl·lules. Si el cicle cel·lular no funciona correctament, els efectes als organismes són molt dramàtics, essent el cas més conegut el desenvolupament de càncer. Per aquest motiu, el cicle cel·lular ha d'estar molt fortament regulat per tal d'evitar un possible mal funcionament.

Ara, un equip del Centre de Recerca en Agrigenòmica (CRAG), liderat per la investigadora del CSIC Paloma Mas, ha demostrat per primera vegada en plantes que el rellotge circadiari controla la velocitat del cicle cel·lular i que, d'aquesta manera, regula el creixement i la divisió de les cèl·lules en sincronització amb els cicles del dia i la nit. *"Hem demostrat una cosa que sospitàvem de fa temps, que el rellotge circadiari controla el cicle cel·lular en plantes"*, explica Paloma Mas, la investigadora principal de l'estudi.

#### **L'augment de la proteïna TOC1 alenteix el rellotge circadiari i la divisió cel·lular**

El descobriment, que es publica aquesta setmana a la revista *Developmental Cell*, es va fer amb la planta model *Arabidopsis thaliana*. L'equip del CRAG va utilitzar plantes modificades en què el rellotge circadiari anava més lent a causa d'un augment de la quantitat de TOC1, un component essencial del rellotge circadiari en plantes. Els estudis van mostrar que les fulles d'aquestes plantes eren més petites del normal. *"Al comptar el número de cèl·lules de les fulles de les plantes que sobre-expressaven TOC1 vam veure que hi havia menys cèl·lules, fet que suggeria que modificant el*

*rellotge circadiari també estàvem modificant el ritme de divisió cel·lular”, explica Jorge Fung, estudiant pre-doctoral i primer autor del treball.*

D'altra banda, l'equip del CRAG va observar l'efecte contrari al disminuir la quantitat de TOC1: *“no només el rellotge circadiari va més ràpid quan hi ha menys TOC1, sinó que també el cicle cel·lular s'accelera”,* indica Paloma Mas. Així, els autors del treball demostren que la velocitat del rellotge circadiari marca el ritme del cicle cel·lular.

### **TOC1 reprimeix un gen essencial del cicle cel·lular**

Per revelar com el ritme circadiari afectava el cicle de divisió cel·lular, l'equip del CRAG va analitzar la durada de cadascuna de les fases del cicle cel·lular a les fulles de les plantes amb més TOC1 i la va comparar amb la de les plantes control. D'aquesta manera, van descobrir que les plantes amb un cicle circadiari més llarg passaven més hores aturades a la fase G1 del cicle cel·lular. *“Les cèl·lules de les plantes que sobre-expressen TOC1 tarden més en entrar a la fase S del cicle cel·lular, fase en què es copia el DNA fins duplicar el seu material genètic”,* comenta Jorge Fung.

Analitzant l'expressió dels gens del cicle cel·lular a les fulles d'*Arabidopsis*, els investigadors van descobrir que diversos d'aquests gens presentaven unes oscil·lacions alterades en resposta a la modificació del ritme circadiari. Especialment, va resultar molt evident que el pic d'expressió diürn del gen *CDC6* es perdia totalment com a conseqüència de l'augment d'activitat de TOC1. *“CDC6 és una proteïna clau del cicle cel·lular, en particular durant la duplicació del DNA a la fase S”,* aclareix Paloma Mas.

Altres experiments van permetre demostrar que TOC1 s'uneix al promotor del gen *CDC6* per reprimir-ne l'expressió. *“Aquests resultats demostren que el mecanisme molecular pel qual el rellotge circadiari regula el cicle cel·lular depèn de la funció repressora de TOC1 sobre CDC6”,* explica Paloma Mas. *“És un descobriment totalment nou en plantes”,* afegeix.

### **Els canvis en el ritme circadiari tenen conseqüències en el desenvolupament dels tumors**

Finalment, els investigadors van hipotetitzar que, si el ritme circadiari modificava el cicle cel·lular, també podria afectar el desenvolupament de tumors, els quals es produeixen quan les cèl·lules proliferen descontroladament. Per demostrar-ho, l'equip del CRAG va infectar plantes d'*Arabidopsis* amb un bacteri que indueix la formació de tumors a la planta i va comprovar que, efectivament, el creixement dels tumors era diferent entre les plantes control i les plantes amb el rellotge circadiari alterat. Així, a les plantes que contenien més quantitat de TOC1, els tumors van créixer més lentament que a les plantes control, fet que correlaciona amb un cicle cel·lular més lent.

És evident que tot aquell coneixement que ens permeti controlar el creixement i la productivitat de les plantes té un interès agronòmic. Aquest descobriment, a més, obre la porta a futurs estudis enfocats a identificar mecanismes que desaccelerin el rellotge circadiari com a possible arma terapèutica per retardar el desenvolupament de tumors en humans.

-----

### Sobre els autors i el finançament de l'estudi

A més dels investigadors del CRAG, Jorge Fung-Uceda i Paloma Mas, també han participat en l'estudi investigadors de la Universitat Sungkyunkwan de la República de Corea, i del "Centre for Plant Systems Biology" del VIB de Bèlgica.

L'estudi ha estat finançat per projectes de: el Ministeri d'Economia, Indústria i Competitivitat, FEDER, la Generalitat de Catalunya, la Fundació Nacional per a la Investigació de Corea i la Comissió Europea.

### Sobre el Centre de Recerca en Agrigenòmica (CRAG)

El Centre de Recerca en Agrigenòmica (CRAG) és un centre que forma part del sistema CERCA de la Generalitat de Catalunya, i que es va establir com a consorci de quatre institucions: el Consell Superior d'Investigacions Científiques (CSIC), l'Institut d'Investigació i Tecnologia Agroalimentàries (IRTA), la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB) i la Universitat de Barcelona (UB). La investigació del CRAG s'estén de la investigació bàsica en biologia molecular de plantes i animals de granja, a les aplicacions de tècniques moleculars per la cria d'espècies importants per l'agricultura i la producció d'aliments en estreta col·laboració amb la indústria. El CRAG ha estat reconegut com a "Centre d'Excel·lència Severo Ochoa 2016-2019" pel Ministeri d'Economia, Indústria i Competitivitat.

### Imatges:

**Arabidopsis thaliana.jpg:** Fotografia d'una planta d'*Arabidopsis* normal (a dalt a l'esquerra) i les seves fulles (a baix a l'esquerra) comparada amb una planta d'*Arabidopsis* que ha estat modificada per alentir-ne el ritme circadiari (dreta). Com es pot observar a la imatge, la planta modificada i les seves fulles són més petites que la planta silvestre com a conseqüència d'una divisió cel·lular més lenta. (CRAG)

**Paloma Mas i Jorge Fung.jpg:** Fotografia de la investigadora principal de l'estudi, Paloma Mas, i del primer autor de l'estudi, Jorge Fung. (CRAG)

**Arabidopsis in vitro.jpg:** Plantes d'*Arabidopsis* crescudes en càmeres de cultiu *in vitro* al CRAG. La placa de l'esquerra té plantes control i, la de la dreta, plantes amb el rellotge circadiari modificat. (CRAG)

### Les imatges es poden descarregar a:

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

**Article de referència:** 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

### Per més informació i entrevistes:

Departament de Comunicació  
Centre de Recerca en Agrigenòmica (CRAG)  
+34 93 563 66 00 Ext 3033  
+34 609 088 368  
email: [zoila.babot@cragenomica.es](mailto:zoila.babot@cragenomica.es)