

SEBBM DIVULGACIÓN

ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS

C3G, una proteína multitarea y dual

Carmen Guerrero

Centro de Investigación del Cáncer y Dpto. de Medicina de la Universidad de Salamanca



Biografía

Carmen Guerrero Arroyo (Palencia, 1964). Licenciada en Biología por la Universidad de León en 1987. Doctorado en Ciencias Biológicas por la misma Universidad en 1992. Dos estancias postdoctorales en Estados Unidos (NIH, Bethesda, MD y Michael Reese Hospital, Chicago, IL), investigando distintos aspectos relacionados con rutas de señalización mediadas por proteínas Ras y RasGEF. Desde 1999, investigadora del Centro de Investigación del Cáncer y desde 2011 Profesora Titular del Departamento de Medicina de la Universidad de Salamanca. Sus principales contribuciones científicas están relacionadas con la proteína C3G, un activador de proteínas de la familia Ras, destacando los estudios sobre su función supresora de la transformación inducida por varios oncogenes de la ruta de Ras, su relación funcional con las proteínas p38 MAPK y su participación en la regulación de la supervivencia y la adhesión de las células de leucemia mieloide crónica.

Resumen

C3G es una proteína multidominio cuya principal función es la de favorecer el intercambio de GDP por GTP de proteínas que pertenecen a la familia de las GTPasas Ras. Participa en la regulación de múltiples funciones celulares, destacando adhesión, migración y apoptosis, procesos en los que colabora con la p38 α MAPK.

Summary

C3G is a multidomain protein whose main role is to promote the exchange of GDP for GTP in proteins belonging to the Ras family of GTPases. It participates in the regulation of multiple cellular functions, highlighting adhesion, migration and apoptosis, processes in which collaborates with p38 α MAPK.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA: http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107

C3G es una proteína intercambiadora de nucleótidos de guanina o GEF (*Guanine Nucleotide Exchange factor*) de dos proteínas de la familia Ras, Rap1/2 y R-Ras. Como todas las proteínas GEF, su principal función es estimular la disociación del GDP unido a las proteínas Ras inactivas, favoreciendo su unión a GTP (mucho más abundante en la célula) y, por tanto, su activación. C3G es una proteína modular de unos 140 kDa, en la que destaca, además de su dominio catalítico o "GEF", un dominio central rico en prolinas capaz de interactuar con dominios SH3 de diversas proteínas (destacando proteínas de los complejos de adhesión focal) y un dominio N-terminal que presenta una región de unión a E-cadherina (revisado en (1)).

Desde su descubrimiento en el año 1994, gracias a la clonación del gen que la codifica, los estudios sobre la proteína C3G han revelado su participación en multitud de funciones celulares, tales como adhesión y migración (su principal papel), apoptosis, diferenciación y transporte de glucosa, regulando procesos tan diversos como el desarrollo vascular, el del córtex cerebral y la maduración y expansión de los linfocitos B y T.

Además de participar en estas funciones normales de las células, alteraciones en la expresión y/o función de C3G se han asociado con distintas patologías, como glomerulonefritis, diabetes tipo 2 y especialmente, con diversos procesos tumorales (1). Sin embargo, el papel de C3G en cáncer es dual, pudiendo comportarse como supresor o promotor tumoral según el tipo de tumor y/o estadio. Así, hay sobre-expresión génica de C3G en cáncer de pulmón no microcítico, en cáncer de cabeza y cuello y en cáncer ovárico, mientras que su expresión está disminuida en carcinoma cervical escamoso, lo que está de acuerdo con su función supresora de la transformación de numerosos oncogenes observada *in vitro* en fibroblastos, función que fue descrita en nuestro laboratorio (2,3). No está muy claro su papel en cáncer de colon, habiendo datos que sugieren que los niveles de C3G aumentan (4), mientras que otros datos indican que pueden aumentar o disminuir (*Oncomine*).

La dualidad de C3G presenta un nivel adicional de complejidad en células de leucemia mieloide crónica (LMC) K562, donde tanto la sobre-expresión como el silenciamiento

génico de C3G inducen apoptosis. Además, el silenciamiento de C3G colabora con el Imatinib (compuesto utilizado en el tratamiento de la LMC por su capacidad de inhibir a la tirosina quinasa Bcr-Abl, responsable de la enfermedad) en la inducción de apoptosis, pero al mismo tiempo antagoniza el efecto inhibidor del Imatinib en proliferación y supervivencia (ver figura). Sorprendentemente, la sobre-expresión de C3G en células de LMC también promueve la apoptosis inducida por Imatinib. Asimismo, C3G ejerce este efecto dual en la regulación de la expresión de proteínas de las adhesiones focales, paxilina, FAK y p130Cas, que controlan la interacción de las células de LMC con la matriz extracelular y modulan, por tanto, su potencial tumorigénico y metastático. Estos datos subrayan la importancia de C3G en LMC e indican que en este tipo tumoral los niveles de C3G están rigurosamente regulados para mantener la homeostasis celular, ya que, tanto la sobre-expresión como la disminución en sus niveles alteran el balance supervivencia/muerte celular, así como la expresión de proteínas clave en la adhesión (5). Para complicar más las cosas, las células de LMC expresan grandes niveles de una isoforma truncada de C3G (p87C3G), potencialmente activada de forma constitutiva, cuya misión parece ser la de colaborar con la oncoproteína Bcr-Abl para alterar la adhesión y la señalización en estas células, antagonizando la función de la proteína completa p140C3G (5,6). La dualidad de C3G en apoptosis no es exclusiva de las células de LMC sino que también se produce en fibroblastos embrionarios de ratón (MEF, del inglés *Mouse Embryonic Fibroblasts*), donde C3G puede actuar como un regulador positivo o negativo dependiendo del estímulo apoptótico (7). Además, mientras que en LMC el efecto apoptótico de C3G es dependiente de su función GEF sobre su principal efector Rap1, en los MEFs C3G regula la apoptosis actuando de forma independiente de esta GTPasa. A pesar de la dualidad de la función de C3G, destaca el hecho de que todos los procesos descritos están mediados por su efecto inhibidor de la actividad de la quinasa p38 α MAPK, indiscutible socio de C3G en la

regulación de la apoptosis y la adhesión. La relación funcional entre C3G y p38 α MAPK en cáncer no se limita a las células de LMC sino que también la encontramos en un modelo tumoral de carcinoma de colon, donde la ruta C3G-p38 α MAPK regula la migración/invasión de estas células. De nuevo, en este caso hallamos una disociación entre la función de C3G y la de su diana Rap1, lo que pone de manifiesto la complejidad de la señalización dependiente de C3G.

Referencias

1. Radha, V., Mitra, A., Dayma, K., and Sasikumar, K. (2011) Signalling to actin: role of C3G, a multitasking guanine-nucleotide-exchange factor. *Biosci. Rep.* **31**, 231-244
2. Guerrero, C., Martín-Encabo, S., Fernández-Medarde, A., and Santos, E. (2004) C3G-mediated suppression of oncogene-induced focus formation in fibroblasts involves inhibition of ERK activation, cyclin A expression and alterations of anchorage-independent growth. *Oncogene* **23**, 4885-4893
3. Martín-Encabo, S., Santos, E., and Guerrero, C. (2007) C3G mediated suppression of malignant transformation involves activation of PP2A phosphatases at the subcortical actin cytoskeleton. *Experimental Cell Research* **313**, 3881-3891
4. Samuelsson, J., Alonso, S., Ruiz-Larroya, T., Cheung, T. H., Wong, Y. F., and Perucho, M. (2011) Frequent somatic demethylation of RAPGEF1/C3G intronic sequences in gastrointestinal and gynecological cancer. *International Journal of Oncology* **38**, 1575-1577
5. Maia, V., Ortiz-Rivero, S., Sanz, M., Gutierrez-Berzal, J., Alvarez-Fernández, I., Gutierrez-Herrero, S., De Pereda, J., Porras, A., and Guerrero, C. (2013) C3G forms complexes with Bcr-Abl and p38alpha MAPK at the focal adhesions in chronic myeloid leukemia cells: implication in the regulation of leukemic cell adhesion. *Cell Commun. Signal.* **11**, 9
6. Gutierrez-Berzal, J., Castellano, E., Martín-Encabo, S., Gutierrez-Cianca, N., Hernandez, J. M., Santos, E., and Guerrero, C. (2006) Characterization of p87C3G, a novel, truncated C3G isoform that is overexpressed in chronic myeloid leukemia and interacts with Bcr-Abl. *Experimental Cell Research* **312**, 938-948
7. Gutiérrez-Uzquiza, A., Arechederra, M., Molina, I., Baños, R., Maia, V., Benito, M., Guerrero, C., and Porras, A. (2010) C3G down-regulates p38 MAPK activity in response to stress by Rap-1 independent mechanisms: Involvement in cell death. *Cell. Signal.* **22**, 533-542

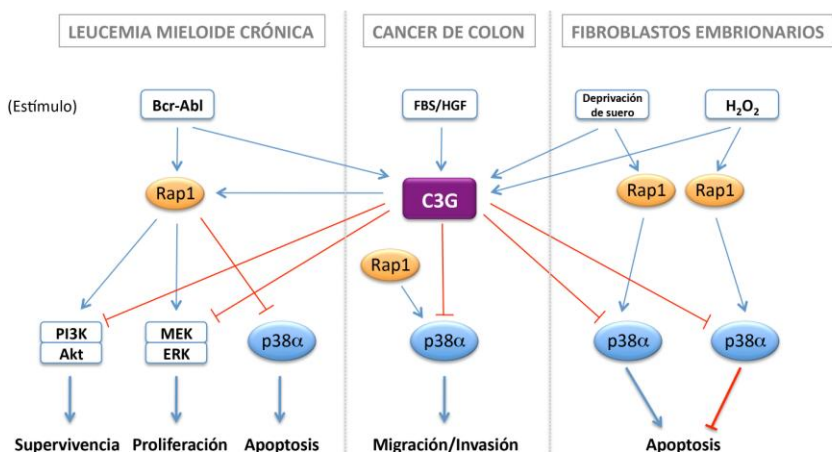


Figura. Rutas de señalización reguladas por C3G en los modelos celulares indicados

Figura. Rutas de señalización reguladas por C3G en los modelos celulares indicados