

## *Grupo de investigación en Metabolismo Energético Traslacional (MET)*

Responsable del grupo: **Dr. José Manuel Cuezva Marcos**

En el grupo de Metabolismo Energético Traslacional desarrollamos un trabajo de investigación centrado en la caracterización de los mecanismos celulares y moleculares que regulan la actividad de la mitocondria en células de mamífero. Específicamente, focalizamos nuestros estudios en el complejo de la H<sup>+</sup>-ATP sintasa, cuello de botella de la generación de energía biológica en la fosforilación oxidativa (OXPHOS).

El objetivo general de nuestro grupo es trasladar el metabolismo energético y la huella bioenergética al ámbito clínico como marcador en medicina personalizada y predictiva. Nuestros objetivos científicos específicos son:

1. Estudio de la función bioenergética de la mitocondria en patología humana mediante el desarrollo de modelos celulares y de ratón de interferencia con la fosforilación oxidativa.
2. Estudio de la correlación, valor diagnóstico/pronóstico y predictivo de respuesta a tratamiento de los marcadores del metabolismo energético en diversos tipos de neoplasias.
3. Producción de anticuerpos monoclonales de alta afinidad contra proteínas del metabolismo energético para su implementación en microarrays, ya sean para la búsqueda de marcadores moleculares de la enfermedad o para el análisis de la expresión de proteínas del metabolismo energético en patología humana.
4. Aplicación de la tecnología de microarrays de proteínas (*Reverse PhaseProteinArrays*) en biopsias de tejido humano para la cuantificación y validación diagnóstica, pronóstica y de respuesta a tratamiento de los marcadores del metabolismo energético celular en diversos tipos de neoplasias y enfermedades raras.
5. Generación de microarrays de anticuerpos monoclonales (*Forward PhaseProteinArrays*) para la caracterización del proteoma del metabolismo energético en biopsias de tejido humano. Esta actividad se encuadra dentro de un consorcio (MITOLAB-CM).

### — Principales publicaciones

- 1 Formentini L, Pereira MP, Sánchez-Cenizo L, Santacatterina F, Lucas JJ, Navarro C, Martínez-Serrano A, Cuezva JM. In vivo inhibition of the mitochondrial H<sup>+</sup>-ATP synthase in neurons promotes metabolic preconditioning. *EMBO J* 2014; 33 (7): 762-78.
- 2 Sánchez-Aragó M, García-Bermúdez J, Martínez-Reyes I, Santacatterina F, Cuezva JM. Degradation of IF1 controls energy metabolism during osteogenic differentiation of stem cells. *EMBO Rep* 2013; 14 (7): 638-44.
- 3 Sánchez-Aragó M, Formentini L, Cuezva JM. Mitochondria-mediated energy adaption in cancer: the H<sup>(+)</sup>-ATP synthase-gear switch of metabolism in human tumors. *Antioxid Redox Signal* 2013; 19 (3): 285-98.
- 4 Formentini L, Sánchez-Aragó M, Sánchez-Cenizo L, Cuezva JM. The mitochondrial ATPase inhibitory factor 1 triggers a ROS-mediated retrograde prosurvival and proliferative response. *Mol Cell* 2012; 45 (6): 731-42.
- 5 Sánchez-Cenizo L, Formentini L, Aldea M, Ortega AD, García-Huerta P, Sánchez-Aragó M, Cuezva JM. Up-regulation of the ATPase inhibitory factor 1 (IF1) of the mitochondrial H<sup>+</sup>-ATP synthase in human tumors mediates the metabolic shift of cancer cells to a Warburg phenotype. *J Biol Chem* 2010; 285 (33): 25308-13.
- 6 Ortega AD, Sala S, Espinosa E, González-Barón M, Cuezva JM. HuR and the bioenergetic signature of breast cancer: a low tumor expression of the RNA-binding protein predicts a higher risk of disease recurrence. *Carcinogenesis* 2008; 29 (11): 2053-61.
- 7 López-Ríos F, Sánchez-Aragó M, García-García E, Ortega AD, Berrendero JR, Pozo-Rodríguez F, López-Encuentra A, Ballestín C, Cuezva JM. Loss of the mitochondrial bioenergetic capacity underlies the glucose avidity of carcinomas. *Cancer Res* 2007; 67 (19): 9013-7.
- 8 Isidoro A, Casado E, Redondo A, Acebo P, Espinosa E, Alonso AM, Cejas P, Hardisson D, Fresno Vara JA, Belda-Iniesta C, González-Barón M, Cuezva JM. Breast carcinomas fulfill the Warburg hypothesis and provide metabolic markers of cancer prognosis. *Carcinogenesis* 2005; 26 (12): 2095-104.
- 9 Cuezva JM, Chen G, Alonso AM, Isidoro A, Misek DE, Hanash SM, Beer DG. The bioenergetic signature of lung adenocarcinomas is a molecular marker of cancer diagnosis and prognosis. *Carcinogenesis* 2004; 25 (7): 1157-63.
- 10 Cuezva JM, Krajewska M, de Heredia ML, Krajewski S, Santamaría G, Kim H, Zapata JM, Marusawa H, Chamorro M, Reed JC. The bioenergetic signature of cancer: a marker of tumor progression. *Cancer Res* 2002; 62 (22): 6674-81.