



IKER
GAZTE
NAZIOARTEKO
IKERKETA EUSKARAZ

VI. IKERGAZTE

NAZIOARTEKO IKERKETA EUSKARAZ

2025eko maiatzaren 28, 29 eta 30a
Bilbo, Euskal Herria

ANTOLATZAILEA:
Udako Euskal Unibertsitatea (UEU)



Aitortu-PartekatuBerdin 4.0

OSASUN ZIENTZIAK

**Zentrosomako TEDC2 proteinaren
potentzial tumorigenikoa
aztertzeke sagu transgenikoaren
garapena**

*Alejandro García Domingo-Aldama,
Larraitx Fernández-Ares,
Ainhoa Iglesias-Ara,
Asier Fullaondo eta
Ana María Zubiaga*

185-192 or.
<https://dx.doi.org/10.26876/ikergazte.vi.04.22>

ANTOLATZAILEA



BABESLEAK



EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO



LAGUNTZAILEAK



Zentrosomako TEDC2 proteinaren potentzial tumorigenikoa aztertzeko sagu transgenikoaren garapena

Alejandro G. Domingo-Aldama, Larraitz Fernández-Ares, Ainhoa Iglesias-Ara,
Asier Fullaondo eta Ana M. Zubiaga

*Genetika, Antropologia Fisikoa eta Animalien Fisiologia Saila; Zientzia eta Teknologia
Fakultatea; Universidad del País Vasco / Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU)*
alejandro.garciad@ehu.eus

Laburpena

Zentrosoma mikrotubuluak nukleatzen dituen animalia-zelulen organulu bat da, eta bere akatsak, besteak beste, minbiziaren hastapen eta garapenarekin erlazionatu dira. Berriki identifikatu den TEDC2 zentrosomako proteinak garrantzi handia izan dezake minbiziaren garapenean. Izan ere, TEDC2 tumore-lagin gehienetan gainadierazita dago eta minbizi-pazienteen pronostiko okerragoarekin lotu izan da. TEDC2ren gainadierazpenak minbizietan duen garrantzia ikertu ahal izateko, lan honetan sagu transgenikoa garatu dugu, non proteina horren gainadierazpena Tet-On sistemaren bidez indusitu daitekeen. Sistemak funtzionatzeko beharrezkoak diren transgeneak saguen genomak txertatuta daudela konfirmatu dugu; baita doxiziklina gehituta *Tedc2*ren mRNA maila emendatzeko gai garela.

Hitz gakoak: TEDC2, zentrosoma, minbizi, sagu-eredu, transgeniko, Tet-On

Abstract

*The centrosome is an organelle of animal cells that nucleates microtubules and whose defects are associated with cancer initiation and development. The centrosomal protein TEDC2 has a high tumorigenic potential, as it is overexpressed in most tumor samples and is associated with a worse prognosis of cancer patients. To investigate the role of TEDC2 overexpression in cancer, in this work we have generated a transgenic mouse model in which the overexpression of this protein can be induced by the Tet-On system. We have confirmed that the transgenes required for the functioning of the system are integrated into the mouse genome and that, upon doxycycline addition, we are able to increase *Tedc2* mRNA levels in fibroblast cell lines derived from these mice.*

Keywords: TEDC2, centrosome, cancer, mouse model, transgenic, Tet-On

1. Sarrera eta motibazioa

Zentrosoma mikrotubuluak polimerizatzen eta antolatzen dituen animalia-zelulen organulua da. Organulu hau zilindro-itxurako bi zentrioloz osaturik dago, material perizentriolar deituriko proteina-matrize batez inguratuta daudenak (Bühler & Stolz, 2022). Zentrosomak eratutako mikrotubulu-sareak hainbat funtzio betetzen ditu zelulan, hala nola, molekula eta organuluak garraio intrazelularra, zelulen migrazioa edota zelulen zatiketa. Funtzio horiek zelularentzako oinarritzakoak direnez, zentrosomaren integritatea bermatzeak berebiziko garrantzia du. Izan ere, zentrosomen egiturazko edo zenbakizko akatsak hainbat gaixotasunekin erlazionatu dira, besteak beste minbiziarekin.

Akats zentrosomikoak minbizi-zelulen ohiko ezaugarriak dira (Marteil et al., 2018) eta minbizi-gradu altuagoekin eta pronostiko okerragoekin lotuta daude (Nigg & Holland, 2018). Alterazio hauek minbiziaren ezaugarri bereizgarri batzuk eskuratzen laguntzen dute. Eraginik ikertuena zentrosoma akatsek eragindako ezegonkortasun genomikoa da. Ezegonkortasun genomikoak mutazio-tasa emendatzen du, minbizi-zelulek bizirauteko, proliferatzeko edo metastatizatze behar dituzten gaitasunak eskuratzea ahalbidetu dezakeena (Hanahan & Weinberg, 2011). Ezegonkortasun genomikoen jatorria, aberrazio zentrosomikoek ardatz mitotikoan eragiten dituzten akatsetan dago, DNAREN kalteak edo kromosomen banaketa okerrak eragin baititzakete (Kiermaier et al., 2024; Nigg & Holland, 2018; Song et al., 2023). Horretaz gain, aberrazio zentrosomikoek metastasian lagun dezakete. Izan ere, mikrotubuluak nukleatzeko ahalmena handiagotzeak, minbizi-zelulen protrusioa sustatzen du, migrazioa eta inbasio-ahalmena areagotuz (Godinho & Pellman, 2014).

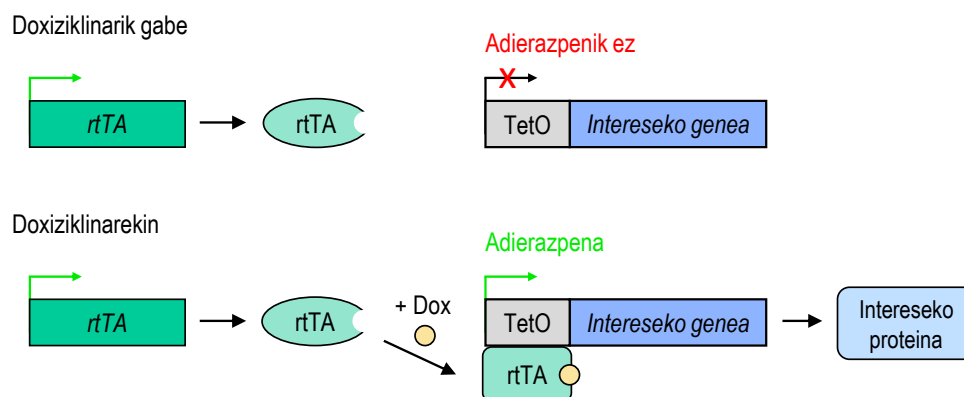
Zentrosomen egiturazko edo zenbakizko akatsak zentrosomako proteinen adierazpen asaldatuaren ondorioz sor daitezke. Adibidez, zentrosomaren bikoizketan parte hartzen duten PLK4 edo CEP131 proteinen gainadierazpenek, zentrosomen anplifikazioa eragiten dute (Coelho et al., 2015; Kim et al., 2019). Berriki, TEDC2 izeneko zentrosomako proteinaren gainadierazpenak Huh7 hepatoma-zelulen proliferazioa, migrazioa eta epitelio-mesenkima

trantsizioa sustatzen duela deskribatu da (Li et al., 2023). TEDC2k zentrosoman betetzen duen funtzioa ez da guztiz ezaguna, baina azkenengo ikerketek zentrioloetan egiturazko funtzioa betetzen duela proposatzen dute (Breslow et al., 2018; Pudlowski et al., 2024). Gure ikerketa taldeko analisi bioinformatikoek erakutsi dute *TEDC2* tumore-lagin mota gehienetan gainadierazten dela eta, gainera, pazienteen pronostiko okerragoarekin korrelazionaturik dagoela aurkitu dugu (De la Iglesia, 2023). Hori dela eta, TEDC2k minbiziaren hastapenean eta garapenean duen potentziala aztertzeak interes handia du.

2. Arloko egoera eta ikerketaren helburuak

Minbizia gaixotasun konplexua da, zeinean minbizi-zelulen barne eta kanpo faktoreek eragiten duten. Hori dela eta, minbizi-zelula-lerroen azterketara mugatzea ez da nahikoa. Gaixotasun honen ikuspegi osatuago bat eskuratzeko, *in vivo* ereduak erabiltzeak garrantzi handia du. Proteinen gainadierazpenaren eragina *in vivo* aztertzeke ohiko moduetariko bat sagu transgenikoak sortzea da. Adibidez, sagu transgenikoen hainbat sistema erabili dira Plk4ren gainadierazpena eragiteko (Coelho et al., 2015; Levine et al., 2017). Ikerketa talde askok Tet-On izeneko sistema erabiltzen dute beraien intereseko proteina gainadierazteko. Izan ere, sistema honi esker, gainadierazpenaren unea eta maila kontrola daitezke saguari doxiziklina emanaz. Horretarako bi baldintza bete behar dira: gainadierazi beharreko genea tetraziklina-operoi (TetO) baten kontrolpean egotea eta zelulan alderantzizko tetraziklina aktibatzailea (rtTA, ingelesezko *reverse tetracycline activator*) adieraztea (1. irudia). Horrela, doxiziklinaren presentzian, rtTA proteina doxiziklinarekin lotu eta egitura-aldaketa bat jasango du, TetO operoiarenganako lotura ahalbidetuz. Modu honetan, operoia aktibatuko da eta intereseko genearen adierazpena sustatuko du (Das et al., 2016).

1. irudia. Tet-On sistemaren irudikapen eskematikoa. Dox: doxiziklina.



TEDC2ren gainadierazpenak minbizian duen garrantzia ikertu ahal izateko, lan honen helburu nagusia sagu-eredu bat sortzea izan da, non *Tedc2*ren gainadierazpena Tet-On sistemaren bitartez induzitu daitekeen. Horretarako, hurrengo azpihelburuak proposatu dira:

- 1) *Tedc2* kodetzen duen plasmido bat eraiki, zeinetan proteina honen adierazpena Tet-On sistemaren bidez induzitu daitekeen.
- 2) Tet-On sistemaren bidez *Tedc2* gainadierazteko beharrezkoak diren transgeneak dituzten saguak sortu eta identifikatu.
- 3) Doxiziklinak sagu transgenikoetan *Tedc2*ren gainadierazpena eragiten duela baieztatu.

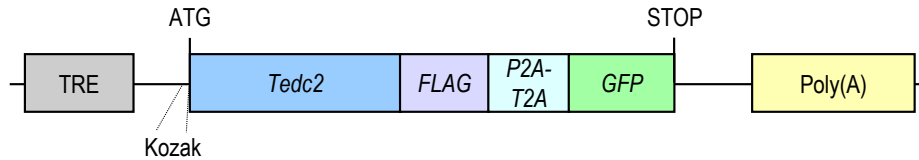
3. Ikerketaren muina

3.1 pTRE-*Tedc2* plasmidoaren balioztatzea

Tedc2 gainadierazten duen sagu transgenikoa sortzeko, hainbat elementuz osatutako plasmido bat eraiki genuen (2. irudia). Konstruktorearen adierazpena TRE sustatzaile batek zuzendu zuen, zazpi TetO operoi dituen. Salgai dauden anti-TEDC2 antigorputzak inespezifikoak direnez, *Tedc2*ren sagu-sekuentzia kodetzaileari *FLAG* etiketa bat gehitu genion 3' muturrean, horrela bere adierazpena jarraitu ahal izateko. Gainera, *Tedc2*ren adierazpenaren detekzioa errazteko, *GFP*ren sequentzia kodetzailea *Tedc2*tik ur behera jarri genuen. GFPk *Tedc2*ren funtzioan sor ditzakeen interferentziak ekiditeko, bien

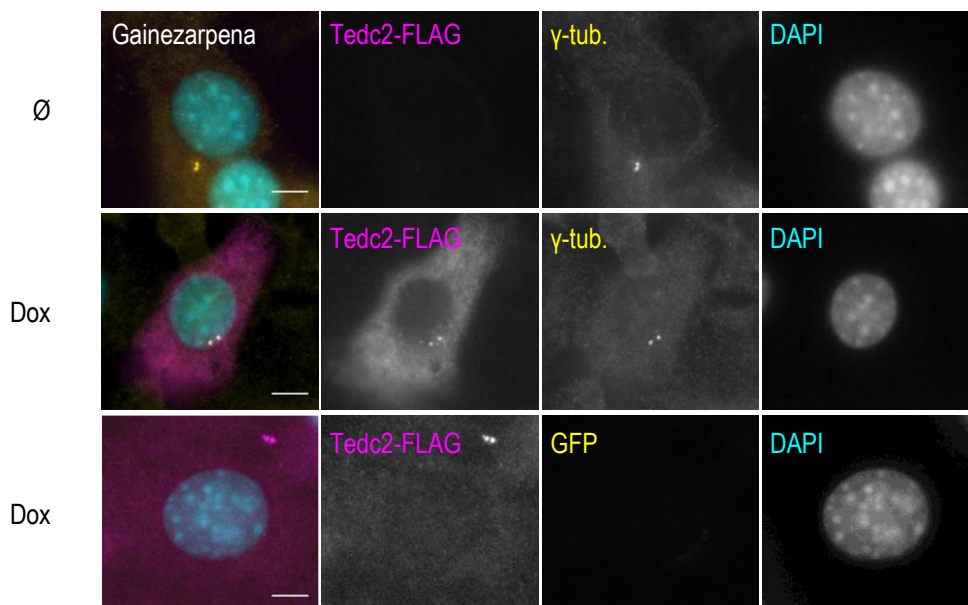
artean bi 2A peptido (P2A-T2A) sartu genituen, itzulpen-prozesua eteten baitute (Liu et al., 2017) bi proteina independente sortuz (Tcdc2-FLAG eta GFP). Itzulpen-prozesuaren hasiera eta amaiera zehazteko, Kozak sekuentzia sartu genuen *Tcdc2*ren aurretik eta amaiera-kodoi bat *GFP*ren ondoren, hurrenez hurren. Azkenik, transgenearen RNA mezulariaren egonkortasuna handitzeko, amaiera-kodoitik ur behera poli(A) SV40 seinalea sartu zen. Plasmido honi pTRE-*Tcdc2* deitu zitzaion.

2. irudia. Eraikitako pTRE-*Tcdc2* konstruktuen irudikapen eskematikoa.



Sagu transgenikoa sortu aurretik, pTRE-*Tcdc2* plasmidoak behar bezala funtzionatzen zuela egiaztatu genuen. Horretarako, rtTA proteina modu etengabea adierazten duten NIH3T3 sagu-fibroblastoak (gure ikerketa taldeak aurretik sortuak) pTRE-*Tcdc2*rekin transfektatu ziren eta, doxiziklina gehitu ondoren, fluoreszentsiako mikroskopioan behatu ziren (3. irudia). Bere giza ortologoaren antzera, saguaren Tcdc2-FLAG zentrosoman kokatzen dela baieztatu genuen, γ -tubulina izeneko zentrosomako markatzailearekin kolokalizatzen baitzuen. Espero bezala, ez genuen GFPren kolokalizaziorik ikusi Tcdc2-FLAG fokuekin, 2A peptidoek bi proteinen “zatiketa” egokia lortu zutela iradokitzen duena.

3. irudia. pTRE-*Tcdc2* plasmidoaren balioztatzea NIH3T3-rtTA zelula-lerroan. Zelulak 500 ng plasmidorekin transfektatu eta 4 μ g/ml doxiziklinarekin (Dox) tratatu ziren. 24 ordu geroago, metanolarekin fixatu eta anti-FLAG (Tcdc2 detektatzeko) eta anti- γ -tubulina/anti-GFP erabilita tindatu ziren. Nukleoak DAPIrekin tindatu ziren. Eskala-barra: 5 μ m.



3.2 Tcdc2 Tet-On saguen sorrera eta identifikazioa

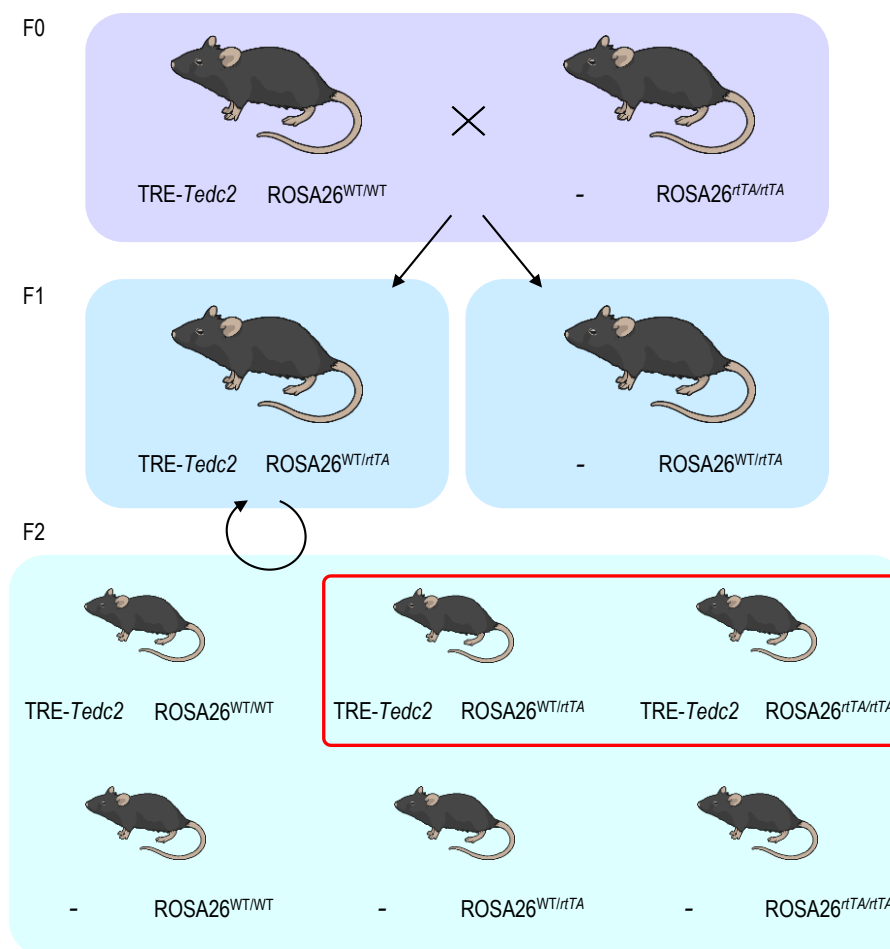
pTRE-*Tcdc2* plasmidoa balioztatu ondoren, sagu transgenikoak Instituto Gulbenkian de Ciência (Lisboa, Portugal) zentroan sortu ziren. Laburki, sustatzailea, *Tcdc2-FLAG-P2A-T2A-GFP* eta poli(A) seinalea daramatzen sekuentzia murrizketa-entzimak erabiliz isolatu eta obozito ernalduen pronukleoetan injektatu zen. Obozito horiek ordeztu ama batean ezarri ziren sagu fundatzaileak garatzeko (zazpi guztira). Sagu horiek bi motatakoak izan daitezke, edo guztiz transgenikoak, konstruktuen integrazioa zigotoan gertatu bazen, edo kimerikoak, baldin eta konstruktuen integrazioa ez bazen zigoto fasean gertatu.

Sortutako TRE-*Tcdc2* sagu fundatzaileek ez dute adierazten TRE sustatzailea aktibatzeke beharrezkoa den rtTA proteina. Beraz, sistemak funtzionatzeko, rtTA adierazten zuten sagu

batzuekin gurutzatu behar genituen (4. irudia). Aukeratutako saguak ROSA26-rtTA saguak izan ziren (Field doktorearen oparia). ROSA26-rtTA saguetan, *rtTA*ren sekuentzia kodetzailea ROSA26 sustatzaile konstitutiboaren kontrolpean dago.

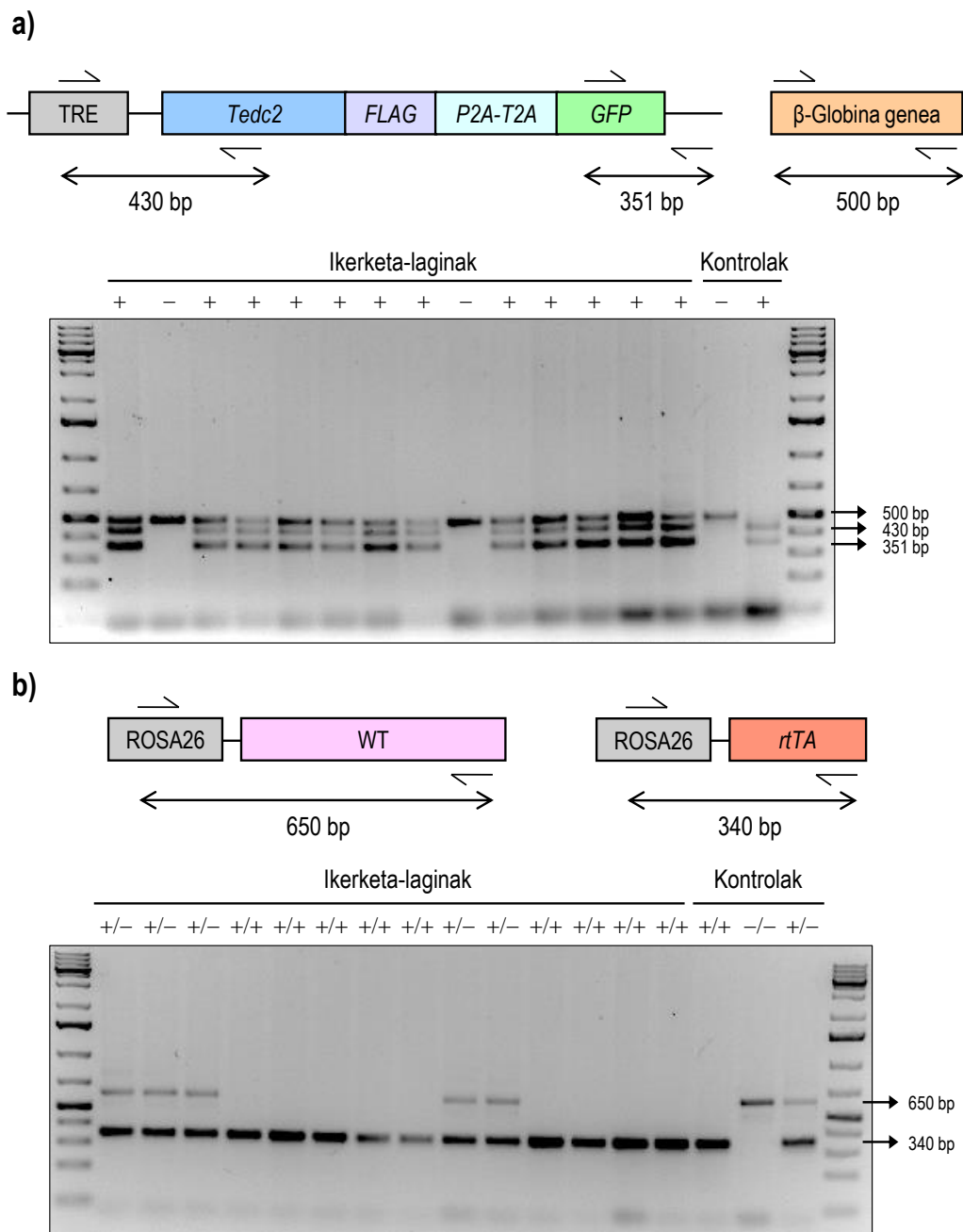
Tet-On sistemaren eraginkortasuna desberdina izan daiteke TRE-Tedc2 sagu fundatzaile bakoitzaren ondorengoetan. Izan ere, fundatzaile bakoitzaren genomak TRE-Tedc2 kopia kopuru ezberdin batean integratu zitekeen, baita toki desberdinetan ere, eta horrek eragin nabarmena izan dezake Tedc2-FLAG gainadierazpen mailan. Hori dela eta, TRE-Tedc2 sagu fundatzaileak bere aldetik gurutzatu genituen ROSA26-rtTA saguekin, guztira zazpi gurutzamendu ezberdin mantenduz. F1 belaunaldiko TRE-Tedc2rako zein ROSA26-rtTArako sagu positiboak elkarren artean gurutzatu ziren F2a lortzeko.

4. irudia. Jarraitutako gurutzamendu-estrategia. Kutxa gorrian Tedc2 Tet-On saguak adierazita daude, TRE-Tedc2rako positiboak eta ROSA26-rtTArako homozigotoak zein heterozigotoak direnak. Saguen irudiak NIAID NIH BIOART Source doako plataformatik atera dira (bioart.niaid.nih.gov/bioart/279).



Jaiotako saguek TRE-Tedc2 zein ROSA26-rtTA konstruktuek zeramatzen jakiteko, bi PCR erreakzio egin genituen saguak genotipatzeko. TRE-Tedc2ren sekuentzia osorik integratuta dagoela egiaztatzeko, bi eskualde ezberdin amplifikatu genituen: bata 5' muturretik gertu eta bestea 3' muturretik gertu (5a irudia). TRE-Tedc2 non integratu den ez dakigunez, ezin genituen sagu homozigotoak eta heterozigotoak bereizi. PCRko emaitzetan bi bandaren agerpenean oinarrituta, TRE-Tedc2 osoaren presentzia bakarrik zehaztu genezakeen, kopia kopurua jakin gabe. Amplifikazioaren akatsik egon ez dela ziurtatzeko, β -globina kodetzen duen genea erreakzioaren kontrol positibo bezala erabili genuen. ROSA26-rtTArene egoera finkatzeko, bigarren PCR bat egin genuen (5b irudia). Konstruktuen kokapena ezagutzeak sagu homozigoto positiboak, heterozigotoak eta homozigoto negatiboak bereiztea ahalbidetu zigun, PCRan hiru hasle ezberdin erabiliz. Modu honetan, TRE-Tedc2rako sagu positiboak eta ROSA26-rtTArako sagu homozigoto edo heterozigotoak identifikatu genituen eta Tedc2 Tet-On bezala izendatu ziren.

5. irudia. PCR bidezko genotipatze baten adibidea *Tedc2* Tet-On saguak identifikatzeko. Bi PCR erreakzio egin ziren TRE-*Tedc2*ren (a) eta ROSA26-*rtTA*ren (b) egoerak ebaluatzeko. PCRaren produktuak elektroforesi bidez migratu ziren % 2ko agarosazko geletan. PCR bakoitzaren hasleen gutxi gorabeherako posizioak adierazita daude, baita esperotako aplikoiaren tamainak.

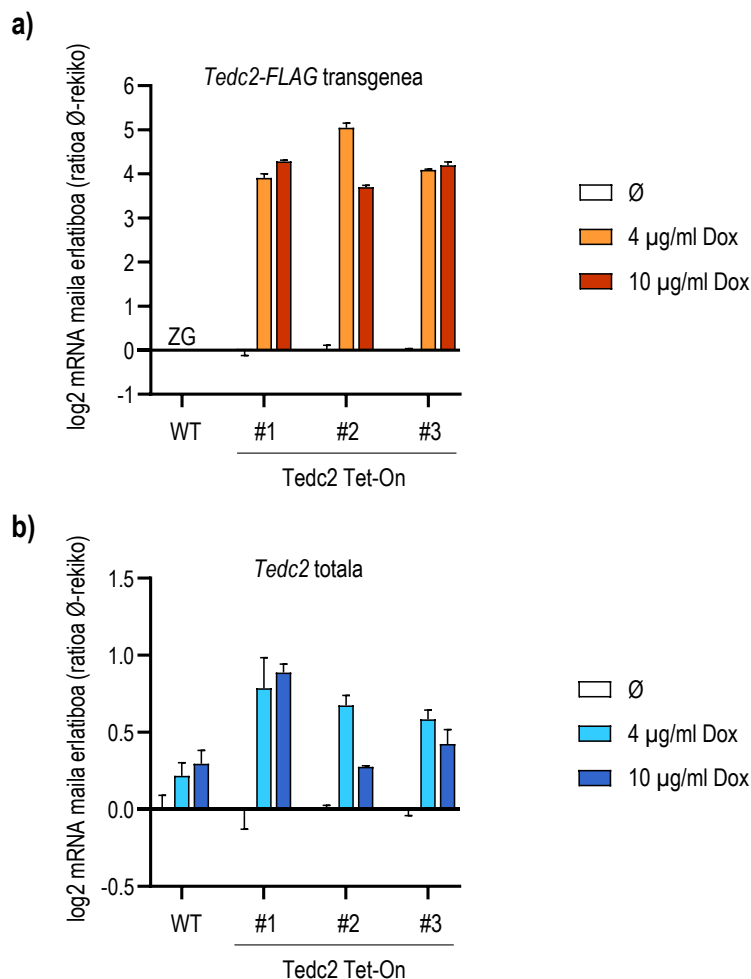


3.3 Doxiziklinak indusitutako *Tedc2*ren gainadierazpenaren azterketa

Behin *Tedc2* Tet-On saguak lortuta, doxiziklinak *Tedc2*-FLAGaren gainadierazpena eragiten duen aztertu genuen. Horretarako, saguen buztan eta belarrietatik fibroblastoak isolatu eta lerro primarioak garatu genituen. 24 orduko doxiziklina-tratamenduaren ostean, fibroblastoetatik RNA erauzi eta RT-qPCR bidez *Tedc2*ren adierazpena analizatu genuen. Bi hasle pare diseinatu genituen: lehenengo pareak bakarrik *Tedc2*-FLAG anplifikatzeko, eta bigarrenak *Tedc2*-FLAG eta *Tedc2* endogenoa anplifikatzeko, hau da, *Tedc2*ren maila osoa. Guztira, hiru *Tedc2* Tet-On sagu, bakoitza fundatzaile ezberdin batetik eratorria, eta sagu basati bat (WT, ingelesezko *wild type*) aztertu genituen. Doxiziklina gehitzean, hiru sagu transgenikoetan *Tedc2*-FLAG transgenearen adierazpen-maila igotzen zela ikusi genuen (6a irudia). Espero bezala, sagu basatian ez zen transgenea detektatu. *Tedc2*ren maila totala aztertzerakoan (6b irudia), joera bat zegoen zeinetan

doxiziklinak sagu transgenikoen *Tedc2*ren adierazpena igotzen zuen. Hortaz, badirudi sortutako sagu transgenikoek *Tedc2* gainadierazteko gai direla.

6. irudia. *Tedc2*-FLAG (a) eta *Tedc2* osoaren (b) mRNA maila, WT sagu batetik eta hiru *Tedc2* Tet-On saguetatik eratorritako fibroblasto-lerro primariotatik, doxiziklinarekin (Dox) tratatuak edo tratatu gabe. mRNAren maila erlatiboa doxiziklinarik gabeko kontrolarekiko ($\emptyset$) log2 ratio bezala kalkulaturik dago, hiru erreplika teknikoetan (batez bestekoa $\pm$ desbiderapen estandarra). ZG: zehaztugabeko balioa.



4. Ondorioak

Lan honetatik atera daitezkeen ondorio nagusiak hauek dira:

- 1) Eraikitako pTRE-*Tedc2* plasmidoak *Tedc2*ren adierazpena eragiten du doxiziklinaren presentzian. Bere giza ortologoa bezala, *Tedc2* sagu-zelulen zentrosoman kokatzen da.
- 2) Lortutako sagu transgenikoek Tet-On sistemak funtzionatzeko beharrezkoak diren bi elementuak, TRE-*Tedc2* eta *rtTA*, txertatuta dituzte beraien genoman.
- 3) *Tedc2* Tet-On saguetatik eratorritako fibroblasto-lerro primarioetan, doxiziklinak *Tedc2*ren adierazpena indusitzen du, mRNA mailan.

5. Etorkizunerako planteatzeko den norabidea

Tedc2 Tet-On saguen karakterizazioarekin jarraitzeko, hurrengo pausoa doxiziklinak indusitutako *Tedc2* mRNAren igoera proteina-mailan islatzen den aztertzean datza. Modu honetan, sagu-eredu honek *Tedc2*ren gainadierazpena aztertze balio digun ondorioztatu ahal izango dugu.

Behin gainadierazpena optimizatuta, *Tedc2*ren potentzial tumorigenikoa aztertzen hasiko gara. Horretarako, saguei doxiziklina emango zaie eta epe luzeko jarraipena egingo zaie tumoreak

garatzen dituzten aztertze. Hainbat organotan fenotipo tumoralen agerpena ebaluatuko da, azterketa histopatologikoen bitartez, proliferaziozko markatzaileak erabilita (Ki-67, adibidez) edota ezegonkortasun genomikoaren adierazleak aztertuz (mikronukleoak, aberrazio kromosomikoak...). Tedc2 Tet-On saguetatik eratorritako lerro primarioak erabiliz minbiziaren ezaugarri bereizgarri horien azterketan sakonduko da. Bestalde, Tedc2ren potentzial tumorigenikoaren atzean dagoen mekanismoa ikertuko da, zentrosomaren aberrazio posibleetan fokoa jarritz, tumore-ezaugarriak eskuratzea ekar baitezakete.

6. Erreferentziak

- Breslow, D. K., Hoogendoorn, S., Kopp, A. R., Morgens, D. W., Vu, B. K., Kennedy, M. C., Han, K., Li, A., Hess, G. T., Bassik, M. C., Chen, J. K., & Nachury, M. V. (2018). A CRISPR-based screen for Hedgehog signaling provides insights into ciliary function and ciliopathies. *Nature Genetics*, 50(3), 460–471. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0054-7>
- Bühler, M., & Stolz, A. (2022). Estrogens—Origin of Centrosome Defects in Human Cancer? *Cells*, 11(3), 432. <https://doi.org/10.3390/cells11030432>
- Coelho, P. A., Bury, L., Shahbazi, M. N., Liakath-Ali, K., Tate, P. H., Wormald, S., Hindley, C. J., Huch, M., Archer, J., Skarnes, W. C., Zernicka-Goetz, M., & Glover, D. M. (2015). Over-expression of Plk4 induces centrosome amplification, loss of primary cilia and associated tissue hyperplasia in the mouse. *Open Biology*, 5(12), 150209. <https://doi.org/10.1098/rsob.150209>
- Das, A. T., Tenenbaum, L., & Berkhout, B. (2016). Tet-On Systems For Doxycycline-inducible Gene Expression. *Current Gene Therapy*, 16(3), 156–167. <https://doi.org/10.2174/1566523216666160524144041>
- De la Iglesia, E. (2023). *Functional characterization of TEDC2, a centriolar E2F target related to cancer*. University of the Basque Country (UPV/EHU).
- Godinho, S. A., & Pellman, D. (2014). Causes and consequences of centrosome abnormalities in cancer. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 369(1650), 20130467. <https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0467>
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, 144(5), 646–674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- Kiermaier, E., Stötzel, I., Schapfl, M. A., & Villunger, A. (2024). Amplified centrosomes—more than just a threat. *EMBO Reports*, 25(10), 4153–4167. <https://doi.org/10.1038/s44319-024-00260-0>
- Kim, D. H., Ahn, J. S., Han, H. J., Kim, H.-M., Hwang, J., Lee, K. H., Cha-Molstad, H., Ryoo, I.-J., Jang, J.-H., Ko, S.-K., Yang, J. O., Lee, H. G., Lee, S., Song, E. J., Kim, J. Y., Huh, Y. H., Kwon, Y. T., Soung, N.-K., & Kim, B. Y. (2019). Cep131 overexpression promotes centrosome amplification and colon cancer progression by regulating Plk4 stability. *Cell Death & Disease*, 10(8), 570. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1778-8>
- Levine, M. S., Bakker, B., Boeckx, B., Moyett, J., Lu, J., Vitre, B., Spierings, D. C., Lansdorp, P. M., Cleveland, D. W., Lambrechts, D., Foijer, F., & Holland, A. J. (2017). Centrosome Amplification Is Sufficient to Promote Spontaneous Tumorigenesis in Mammals. *Developmental Cell*, 40(3), 313–322.e5. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2016.12.022>
- Liu, Z., Chen, O., Wall, J. B. J., Zheng, M., Zhou, Y., Wang, L., Ruth Vaseghi, H., Qian, L., & Liu, J. (2017). Systematic comparison of 2A peptides for cloning multi-genes in a polycistronic vector. *Scientific Reports*, 7(1), 2193. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02460-2>
- Li, Y., Guo, B., Wang, L., Zhou, F., Yu, Z., Huang, Y., Chen, R., Zhang, M., Zhang, K., Zheng, L., Jing, S., Hong, W., & Han, T. (2023). TEDC2 plays an oncogenic role and serves as a therapeutic target of hepatocellular carcinoma. *Digestive and Liver Disease*. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2023.09.025>
- Martel, G., Guerrero, A., Vieira, A. F., de Almeida, B. P., Machado, P., Mendonça, S., Mesquita, M., Villarreal, B., Fonseca, I., Francia, M. E., Soares, K., Martins, N. P., Jana, S. C., Tranfield, E. M., Barbosa-Morais, N. L., Paredes, J., Pellman, D., Godinho, S. A., & Bettencourt-Dias, M. (2018). Over-elongation of centrioles in cancer promotes centriole amplification and chromosome missegregation. *Nature Communications*, 9(1), 1258. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03641-x>
- Nigg, E. A., & Holland, A. J. (2018). Once and only once: mechanisms of centriole duplication and their deregulation in disease. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 19(5), 297–312. <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.127>
- Pudlowski, R., Xu, L., Milenkovic, L., Hemsworth, K., Stearns, T., & Wang, J. T. (2024). A delta-tubulin/epsilon-tubulin/Ted protein complex is required for centriole architecture. <https://doi.org/10.7554/elife.98704.1>
- Song, S., Jung, S., & Kwon, M. (2023). Expanding roles of centrosome abnormalities in cancers. *BMB Reports*, 56(4), 216–224. <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2023-0025>

7. Eskerrak eta oharrak

Ikerketa-taldeko kide guztiak ezinbestekoak izan dira saguen kolonia mantentzeko lanetan. Ikerketa proiektu hau MCIU/AEI/FEDER, UE (RTI2018-097497-B-100, PID2021-122922OB-I00 eta RED2022-134792-T) eta Eusko Jaurlaritzako Hezkuntza Saileko (IT1547-22) dirulaguntzen bidez finantziatu da. Bestalde, A.G. Domingo-Aldama ikertzaileak eskerrak eman nahi dizkio Eusko Jaurlaritzari bere doktoretza aurreko dirulaguntzagatik. Saguekin loturiko prozedura guztiek Euskal Herriko Unibertsitateko Etika Batzordearen onarpena jaso dute.