

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

Castañeda, A., Serrano, C., Hernández, J., Gutiérrez, I., Montejo, W., Gómez, M., Hernández, M., Betanzos, A., Candelario, A., Romo, H., Arias, J., Schnoor, M., Meraz, M., Gutiérrez, M., Martínez, I., Villegas, N., Martínez, D., & Nava, P. (2017). pVHL suppresses Akt/ β -catenin-mediated cell proliferation by inhibiting 14-3-3 ζ expression. *Biochemical journal*, 4(16), pp.2679-2689.

Resumen. Los mecanismos que controlan la degradación de la β -catenina citosólica son importantes para regular la actividad co-transcripcional de la β -catenina. La pérdida de la proteína von Hippel–Lindau (pVHL) ha mostrado estabilizar la β -catenina, incrementando la transactivación de la β -catenina y mediando la proliferación de β -catenina en las células. Sin embargo, nunca se ha abordado el papel de la fosfoinositida 3-quinasa (PI3K)/Akt en la regulación de la señalización de fase anterior de la β -catenina desde la pVHL. Aquí, se reporta que la hiperactivación de PI3K/Akt en células con falta de pVHL contribuye a la estabilización y a la acumulación nuclear de β -catenina activa. La hiperactivación de PI3K/Akt es facilitada por la regulación al alza de 14-3-3 ζ y la regulación a la baja de 14-3-3 ϵ , 14-3-3 η y 14-3-3 θ . La regulación al alza de 14-3-3 ζ en función de la pVHL es importante para el reclutamiento de PI3K en la membrana de la célula y para la estabilización de la β -catenina soluble. En contraste, 14-3-3 ϵ y 14-3-3 η mejoran la señalización de la PI3K/Akt inhibiendo la PI3K y PDK1, respectivamente. Por lo tanto, nuestros resultados demostraron que los miembros de la familia 14-3-3 mejoran la señalización de la PI3K/Akt/ β -catenina para aumentar la proliferación. La inhibición de la activación de Akt y/o de la función 14-3-3, reduce fuertemente la señalización de β -catenina y disminuye la proliferación de células. Por consiguiente, la inhibición de Akt y de la función 14-3-3 reduce eficazmente la proliferación en las células 786-0 caracterizadas por la hiperactivación de señalizaciones de β -catenina debido a la pérdida de pVHL.

Abstract. The mechanisms controlling degradation of cytosolic β -catenin are important for regulating β -catenin co-transcriptional activity. Loss of von Hippel–Lindau protein (pVHL) has been shown to stabilize β -catenin, increasing β -catenin transactivation and β -catenin-mediated cell proliferation. However, the role of phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/Akt in the regulation of β -catenin signaling downstream from pVHL has never been addressed. Here, we report that hyperactivation of PI3K/Akt in cells lacking pVHL contributes to the stabilization and nuclear accumulation of active β -catenin. PI3K/Akt hyperactivation is facilitated by the up-regulation of 14-3-3 ζ and the down-regulation of 14-3-3 ϵ , 14-3-3 η and 14-3-3 θ . Up-regulation of 14-3-3 ζ in response to pVHL is important for the recruitment of PI3K to the cell membrane and for stabilization of soluble β -catenin. In contrast, 14-3-3 ϵ and 14-3-3 η enhanced PI3K/Akt signaling by inhibiting PI3K and PDK1, respectively. Thus, our results demonstrated that 14-3-3 family members enhance PI3K/Akt/ β -catenin signaling in order to increase proliferation. Inhibition of Akt activation and/or 14-3-3 function strongly reduces β -catenin signaling and decreases cell proliferation. Thus, inhibition of Akt and 14-3-3 function efficiently reduces cell proliferation in 786-0 cells characterized by hyperactivation of β -catenin signaling due to pVHL loss.