

Publicación del Grupo de Señalización por cannabinoides en células tumorales dirigido por el Dr. Guillermo Velasco.

Loss of Tribbles pseudokinase-3 promotes Akt-driven tumorigenesis via FOXO inactivation.

Salazar M, Lorente M, García-Taboada E, Pérez Gómez E, Dávila D, Zúñiga-García P, María Flores J, Rodríguez A, Hegedus Z, Mosén-Ansorena D, Aransay AM, Hernández-Tiedra S, López-Valero I, Quintanilla M, Sánchez C, Iovanna JL, Dusetti N, Guzmán M, Francis SE, Carracedo A, Kiss-Toth E, Velasco G. *Cell Death Differ.* 2014 Aug 29. doi: 10.1038/cdd.2014.133. [Epub ahead of print]

Factor de Impacto: 8.385 y en el Percentil 10 de las revistas de la Categoría de Bioquímica y Biología Molecular.

Relevancia

El estudio muestra que la proteína Tribbles 3 actúa un gen supresor tumoral en diversos modelos animales de cáncer e identifica el papel dicha proteína como regulador negativo de la vía de Akt (una de las que se encuentra más frecuentemente alteradas en muchos tipos de tumores).

Posible aplicabilidad de los resultados

Los resultados de este trabajo sugieren que la expresión de Tribbles 3 podría utilizarse como un marcador de mal pronóstico en determinados tipos de tumores. Además el estudio permite sentar las bases del diseño de nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento del cáncer basadas en el bloqueo de la vía de Akt mediante la regulación de los niveles o la actividad de Tribbles 3.

Breve resumen

En este estudio hemos encontrado que la proteína Tribbles 3 actúa como un gen supresor tumoral. Así, los resultados de este trabajo muestran que la inactivación genética de Trib3 produce un aumento de las propiedades tumorigénicas de distintos tipos de células tumorales y acelera la velocidad de formación y crecimiento de tumores en varios modelos de ratones. En el trabajo también analizamos el mecanismo de acción de Trib3 y encontramos que su acción supresora tumoral se basa en su capacidad para inhibir la fosforilación de la quinasa Akt así como de uno de los sustratos de esta proteína (el factor de transcripción Foxo3).

[Cell Death Differ.](#) 2014 Aug 29. doi: 10.1038/cdd.2014.133. [Epub ahead of print]

Loss of Tribbles pseudokinase-3 promotes Akt-driven tumorigenesis via FOXO inactivation.

[Salazar M¹, Lorente M¹, García-Taboada E², Pérez Gómez E³, Dávila D¹, Zúñiga-García P⁴, María Flores J⁵, Rodríguez A⁶, Hegedus Z⁷, Mosén-Ansorena D⁸, Aransay AM⁷, Hernández-Tiedra S¹, López-Valero I¹, Quintanilla M⁹, Sánchez C³, Iovanna JL⁹, Dusetti N⁹, Guzmán M¹⁰, Francis SE¹¹, Carracedo A¹², Kiss-Toth E¹¹, Velasco G¹.](#)

[Author information](#)

Abstract

Tribbles pseudokinase-3 (TRIB3) has been proposed to act as an inhibitor of AKT although the precise molecular basis of this activity and whether the loss of TRIB3 contributes to cancer initiation and progression remain to be clarified. In this study, by using a wide array of in vitro and in vivo approaches, including a Trib3 knockout mouse, we demonstrate that TRIB3 has a tumor-suppressing role. We also find that the mechanism by which TRIB3 loss enhances tumorigenesis relies on the dysregulation of the phosphorylation of AKT by the mTORC2 complex, which leads to an enhanced phosphorylation of AKT on Ser473 and the subsequent hyperphosphorylation and inactivation of the transcription factor FOXO3. These observations support the notion that loss of TRIB3 is associated with a more aggressive phenotype in various types of tumors by enhancing the activity of the mTORC2/AKT/FOXO axis. *Cell Death and Differentiation* advance online publication, 29 August 2014; doi:10.1038/cdd.2014.133.