



Universidad de Concepción  
Facultad de Ciencias Naturales y Oceanográficas



# Regulación de la localización de p27 por la GTPasa

**Rheb**



Seminario de Título presentado a la  
Facultad de Ciencias Naturales y Oceanográficas  
para optar al título de Biólogo

Yaritza Pamela Andrea Ormazabál Valladares

Tutor: Dr. Ariel Castro Alma

Concepción, 2015

## RESUMEN

La GTPasa pequeña Rheb es el conector molecular entre los complejos TSC y mTORC1, los cuales regulan procesos claves para el metabolismo celular y cuyo desbalance es responsable de numerosas patologías, incluida el cáncer. Nuestro laboratorio reportó que Rheb regula la actividad de AMPK y que Rheb influye en la localización de p27 hacia el citosol. No obstante otras publicaciones han relacionado a AMPK en la estabilización de p27 en citosol, a su vez un recurrente aumento de CDK2 en el núcleo. También se ha correlacionado que la localización citoplasmática de p27, como un mal pronóstico en algunos tipos de cáncer, como el de mamas, renal, tiroides, leucemia y mieloides

Los últimos hallazgos de nuestro laboratorio en relación al cáncer de colon, se observo una sobreexpresión recurrente de Rheb. Esta sobreexpresión beneficia a la sobrevivencia celular mediada por p27. Además de este hallazgo se encontro una mutación de Rheb, que se denomino como Rheb E40k. A partir de estos datos se infiere que está mutación favorece también está función.

La suma de estos antecedentes nos permite proponer que en condiciones de estrés metabólico, Rheb promueve la localización citosólica de p27, a través de la activación de AMPK. así como también lo realiza Rheb E40k, que promueve la localización citosólica de p27, a través de la activación de AMPK.

Para esto se utilizó un modelo celular adecuado para dichas condiciones. Se utilizaron células MEFs TSC2 +/+, centrandonos en la reprogramación del metabolismo energético de la célula. Para analizar la localización de p27 en relación a la sobreexpresión de Rheb y activación de AMPK, se utilizo un inhibidor de la quinasa de AMPK. Se observó por medio de Western blot e inmunocitoquímica. la localización de p27.

Con estos resultados podemos concluir, que Rheb wt al activar AMPK promueve la localización de p27 hacía el citosol en condiciones de estrés metabólico. Sin embargo los resultados obtenidos en relación a la mutante Rheb E40k abren nuevas incertidumbre entorno a está mutación, debido a su comportamiento anormal en diferentes condiciones.

Estos resultados abarcan nuevos conocimiento en relación a los mecanismo moleculares que se alteran en el cáncer, proporcionando nuevos blancos terapéuticos contra esta patología.