

El etanol inhibe la producción de eicosanoides estimulada por zimosán en macrófagos peritoneales de ratón

Belén Fernández, et al.

Centro de Investigación del Hospital Universitario "Doce de Octubre," Carretera de Andalucía s/n, E-28041 Madrid, Spain

June 22, 1993

Los macrófagos peritoneales residentes sintetizan y liberan eicosanoides cuando se les expone a zimosán, una partícula fagocitable. La incubación de estas células con etanol resultó en una inhibición dependiente de la dosis de la liberación de ácido araquidónico y la generación de eicosanoides en respuesta al zimosán. El etanol afectó la cantidad, pero no la proporción, de eicosanoides liberados. Cuando se analizó en un sistema libre de células, la actividad de la fosfolipasa A endógena no se vio afectada por la presencia de etanol en el medio de incubación ni por la preincubación de las células con etanol. El etanol también inhibió la liberación de ácido araquidónico en respuesta al acetato de miristoil forbol, un compuesto que, como el zimosán, desencadena una respuesta sensible a la toxina pertussis. Cuando se utilizaron células que habían sido tratadas previamente con toxina pertussis, no se observó ningún efecto inhibitorio adicional del etanol en la respuesta tanto al zimosán como al acetato de miristoil forbol. Por otra parte, el etanol no tuvo efecto sobre la liberación de ácido araquidónico estimulada por el ionóforo A23187 o el lipopolisacárido, dos compuestos que desencadenan una respuesta insensible a la toxina pertussis. Además, el etanol fue capaz de abolir casi por completo la liberación de ácido araquidónico en respuesta al fluoroaluminato, un activador directo de las proteínas G. En conjunto, los resultados de este estudio sugieren que el etanol inhibe la producción de eicosanoides estimulada por zimosán al interactuar con una proteína G -o un proceso mediado por la proteína G- que está involucrado críticamente en la movilización del ácido araquidónico.

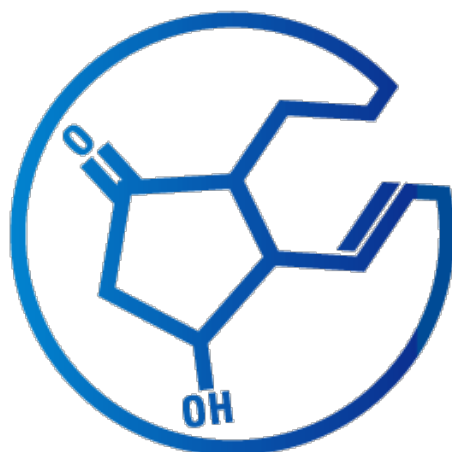
Financiación: Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social (FIS89/0202)

REFERENCES

1. Scott, W.A., Zrike, J.M., Hammill, AL., Kempe, J. and Cohn, Z.A. (1980) *J. Exp. Med.* 152, 324-335.
2. Emilsson, A. and Sundler, R. (1986) *Biochim. Biophys. Acta* 876, 533-542.
3. Balsinde, J., Fernandez, B., Solis-Herruzo, J.A. and Diez, E. (1992) *Biochim. Biophys. Acta* 1136, 75-82.
4. Bonney, R.J., Wightman, P.D., Davies, P., Sadowski, S.J., Kuehl, F.A., Jr. and Humes, JL (1978) *Biochem. J.* 176, 433-442.
5. Rouzer, C.A., Scott, W.A., Cohn, Z.A., Blackburn, P. and Manning, J.M. (1980) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77, 4928-4932.
6. Schade, U.F., Moll, H. and Rietschel, E.T. (1987) *Prostaglandins* 34, 401-412.
7. Aderem, A.A., Wright, S.D., Silverstein, S.C. and Cohn, Z.A. (1985) *J. Exp. Med.* 161, 617-622.
8. Aderem, A.A., Scott, W.A. and Cohn, Z.A. (1986) *J. Exp. Med.* 163, 139-154.
9. Balsinde, J., Fernandez, B. and Diez, E. (1990) *J. Immunol.* 144, 4298-4304.
10. Fernandez, B. and Balsinde, J. (1990) *FEBS Lett.* 268, 107-109.
11. Fernandez, B. and Balsinde, J. (1991) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 180, 1036-1040.

12. Tripp, C.S., Mahoney, M. and Needleman, P. (1985) *J. Biol. Chem.* 260, 5895-5898.
13. Dieter, P., Schulze-Specking, A. and Decker, K. (1988) *Eur. J. Biochem.* 177, 61-67.
14. Fernandez, B. and Balsinde, J. (1993) *Biochim. Biophys. Acta* 1176, 169-174.
15. Glaser, K.B., Asmis, R. and Dennis, E.A. (1990) *J. Biol. Chem.* 265, 8658-8664.
16. Emilsson, E., Wijkander, J. and Sundler, R. (1986) *Biochem. J.* 239, 685-690.
17. Wijkander, J. and Sundler, R. (1989) *Biochim. Biophys. Acta* 1010, 78-87.
18. Wijkander, J. and Sundler, R. (1992) *FEBS Lett.* 311, 299-301.
19. Xing, M. and Mattera, R. (1992) *J. Biol. Chem.* 267, 25966-25975.
20. DuBourdieu, D.J. and Morgan, D.W. (1990) *Biochim. Biophys. Acta* 1054, 326-332.
21. MacGregor, R.R. (1986) *J. Am. Med. Assoc.* 256, 1474-1476.
22. Fradin, A., Henson, P.M. and Murphy, R.C. (1987) *Prostaglandins* 33, 579-589.
23. Baker, R.C., Tucker, M. and Clay, K.L. (1989) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 252, 1028-1033.
24. Rubin, R. (1989) *Arch. Biochem. Biophys.* 270, 99-113.
25. Fernandez, B., Solis-Herruzo, J.A. and Balsinde, J. (1992) *Eicosanoids* 5, 115-120.
26. Kadiri, C., Cherqui, G., Masliah, J., Rybkine, T., Etienne, J. and Bereziat, G. (1990) *Mol. Pharmacol.* 8, 418-425.
27. Diez, E., Balsinde, J., Aracil, M. and Schuller, A. (1987) *Biochim. Biophys. Acta* 921, 82-89.
28. Balsinde, J., Schuller, A. and Diez, E. (1988) *Biochim. Biophys. Acta* 970, 83-89.
29. Wightman, P.D., Humes, J.L., Davies, P. and Bonney, R.J. (1981) *Biochem. J.* 195, 427-433.
30. Kroner, E.E., Peskar, B.A., Fischer, H. and Ferber, E. (1981) *J. Biol. Chem.* 256, 3690-3697.
31. Bradford, M.M. (1976) *Anal. Biochem.* 72, 248-254.
32. Balsinde, J. (1993) *Biochim. Biophys. Acta* 1169, 54-58.
33. Balsinde, J., Fernandez, B., and Solis-Herruzo, J. A. (1994) *Eur. J. Biochem.* 221, 1013-1018
34. Dieter, P., Krause, H. and Schulze-Specking, A. (1990) *Eicosanoids* 3, 41-51.
35. Bagasra, O., Howedy, A. and Kajdacsy-Balla, A. (1988) *Immunology* 65, 405-409.
36. Ross, G.D., Cain, J.A. and Lachman, P.J. (1985) *J. Immunol.* 134, 3307-3315.
37. Balsinde, J., Diez, E. & Mollinedo, F. (1988) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 154: 502-508
38. Balsinde, J., Diez, E., Fernández, B. & Mollinedo, F. (1989) *Eur. J. Biochem.* 186: 717-724
39. Freissmuth, M., Casey, P.J. and Gilman, A.G. (1989) *FASEB J.* 3, 2125-2131.
40. Bigay, J., Deterre, P., Pfister, C. and Chabre, M. (1987) *EMBO J.* 6, 2907-2913.
41. Dawidowicz, E.A. (1985) *Hepatology* 5, 697-699.
42. Svensson, U., Holst, E. and Sundler, R. (1991) *Eur. J. Biochem.* 200, 699-705.
43. Duyster, J., Schwende, H., Fitzke, E., Hidaka, H. and Dieter, P. (1993) *Biochem. J.* 292, 203-207.
44. Glaser, K.B., Sung, A., Bauer, J. and Weichman, B.M. (1993) *Biochem. Pharmacol.* 45, 711-721.
45. Bokoch, G.M. and Gilman, A.G. (1984) *Cell* 39, 301-308.
46. Wang, J., Kester, M. and Dunn, M.J. (1988) *Biochim. Biophys. Acta* 963, 429-435.
47. Jakway, J.P. and DeFranco, AL. (1986) *Science* 234, 743-746
48. Hamilton, T.A. and Adams, D.O. (1987) *Immunol. Today* 8, 151-158.
49. Prpic, V., Weiel, J.E., Somers, S.D., DiGiuseppi, J., Gonias, S.L., Pizzo, S.V., Hamilton, T.A., Herman, B. and Adams, D.O. (1987) *J. Immunol.* 139, 526-533.
50. Westcott, J.Y. and Murphy, R.C. (1983) *Prostaglandins* 26, 223-239.
51. Westcott, J.Y. and Murphy, R.C. (1985) *Biochim. Biophys. Acta* 833, 262-271.
52. Toivanen, J., Ylikorkala, O. and Viinikka, L. (1983) *Thromb. Res.* 33, 1-8.
53. Dorio, R.J., Hoek, J.B., Rubin, E. and Forman, H.J. (1988) *Biochem. Pharmacol.* 37, 3528-3531.
54. Fernández, B., Balboa, M. A., Solís-Herruzo, J. A. & Balsinde, J. (1994) *J. Biol. Chem.* 269: 26711-26716.
55. O'Neill, S., Tipton, K.F., Pritchard, J.S. and Quinlan, A. (1984) *Arch. Intern. Med.* 144, 641-642.
56. Banga, H.S., Halenda, S.P. and Feinstein, M.B. (1991) *Biochim. Biophys. Acta* 1091, 115-119.
57. Goppelt-Struebe, M., Korner, C.F., Hausmann, G., Gemsa, D. and Resch, K. (1986) *Prostaglandins* 32, 373-385.

58. Kaefer, V., Goppelt-Struebe, M. and Resch, K. (1988) *Prostaglandins* 35, 885-902.
59. Balsinde, J., and Mollinedo, F. (1991) *J. Biol. Chem.* 266, 18726-18730
60. Balsinde, J., Diez, E., Schuller, A., and Mollinedo, F. (1988) *J. Biol. Chem.* 263, 1929-1936
61. Balsinde, J., E. Diez, and F. Mollinedo (1991) *J. Biol. Chem.* 266: 15638–15643



**THE EICOSANOID
RESEARCH DIVISION**
VALLADOLID