

Mecanismos de señalización intracelular que gobiernan la síntesis de prostaglandinas en células proinflamatorias

Jesús Balsinde

*Instituto de Biología y Genética Molecular, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)
Universidad de Valladolid, 47005 Valladolid, Spain*

March 9, 2004

Las prostaglandinas constituyen una familia de derivados oxigenados del ácido araquidónico que median un gran número de procesos fisiopatológicos, particularmente los procesos inflamatorios. El objetivo fundamental del presente proyecto es la profundización en el conocimiento de los mecanismos moleculares que regulan la formación de prostaglandinas por células inmunocompetentes. Este proyecto se centra en la caracterización de sistemas reguladores intracelulares que modulan la actividad y/o expresión de fosfolipasas y ciclooxigenasas, que son los efectores finales del proceso anteriormente mencionado. El proyecto se desglosa en tres objetivos concretos claramente interrelacionados entre sí y que se citan a continuación: 1) Estudio de los niveles y expresión de la fosfolipasa secretada de grupo V, que es el principal efector implicado en la génesis del precursor de las prostaglandinas, es decir ácido araquidónico libre; 2) papel de las modificaciones de la membrana plasmática inducidas por la activación celular (movimiento asimétrico de fosfolípidos, importancia de los microdominios de membrana o rafts) en la actividad de fosfolipasas A_2 y ciclooxigenasas; 3) nuevos modos de regulación de la cascada del ácido araquidónico por fosfolípidos de inositol. Estos estudios están enfocados a aumentar el conocimiento sobre los mecanismos moleculares de la inflamación, lo que indudablemente podría facilitar el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento de las enfermedades con base inflamatoria como la artritis reumatoide o la enfermedad de Alzheimer (ref. proyecto BMC2001-2244).

(Transcripción de la exposición de defensa de proyecto realizada en el Ministerio de Ciencia y Tecnología el martes 9 de marzo de 2004).

Lista de diapositivas:

Diapo 1 – Título.

Diapo 2 – Contexto general y objetivos del trabajo: “Distinct roles for three PLA₂s...” [1-3].

Diapo 3 – Proyectos paralelos: Fundació la Marató de TV3.

Diapo 4 – Composición del equipo.

Diapo 5 – Resultados – Objetivo 1: Regulación sPLA₂ [4].

Diapo 6 – Resultados – Objetivo 1: Regulación sPLA₂ [4].

Diapo 7 – Resultados – Objetivo 2: Modificaciones de membrana (caveolas) [5].

Diapo 8 – Resultados – Objetivo 2: Modificaciones de membrana (caveolas) [5].

Diapo 9 – Resultados – Objetivo 3: Regulación de cPLA₂ por PIP₂ [6].

Diapo 10 – Resultados – Objetivo 2b: Modificaciones de membrana (lipoperoxidación) [7].

Diapo 11 – Resultados – Objetivo 2b: Modificaciones de membrana (lipoperoxidación) [7].

Diapo 12 – Publicaciones [5,7,8].

Diapo 13 – Publicaciones [3,4,9].

Diapo 14 – Nueva solicitud (refs. adicionales: 10-11).

REFERENCES

1. Balsinde, J., and E. A. Dennis. 1996. Distinct roles in signal transduction for each of the phospholipase A₂ enzymes present in P388D₁ macrophages. *J. Biol. Chem.* 271: 6758–6765.
2. Balsinde, J., and E. A. Dennis. 1997. Function and inhibition of intracellular calcium-independent phospholipase A₂. *J. Biol. Chem.* 272: 16069–16072.
3. Balsinde, J., M. V. Winstead, and E. A. Dennis. 2002. Phospholipase A₂ regulation of arachidonic acid mobilization. *FEBS Lett.* 531: 2–6.
4. Balboa, M. A., R. Pérez, and J. Balsinde. 2003. Amplification mechanisms of inflammation: paracrine stimulation of arachidonic acid mobilization by secreted phospholipase A₂ is regulated by cytosolic phospholipase A₂-derived hydroperoxyeicosatetraenoic acid. *J. Immunol.* 171: 989–994.
5. Balboa, M. A., Y. Shirai, G. Gaietta, M. H. Ellisman, J. Balsinde, and E. A. Dennis. 2003. Localization of group V phospholipase A₂ in caveolin-enriched granules in activated P388D₁ macrophage-like cells. *J. Biol. Chem.* 278: 48059–48065.
6. Balsinde, J., M. A. Balboa, W. H. Li, J. Llopis, and E. A. Dennis. 2000. Cellular regulation of cytosolic group IV phospholipase A₂ by phosphatidylinositol bisphosphate levels. *J. Immunol.* 164: 5398–5402.
7. Balboa, M. A., and J. Balsinde. 2002. Involvement of calcium-independent phospholipase A₂ in hydrogen peroxide-induced accumulation of free fatty acids in human U937 cells. *J. Biol. Chem.* 277: 40384–40389.
8. Fuentes, L., R. Pérez, M. L. Nieto, J. Balsinde, and M. A. Balboa. 2003. Bromoenol lactone promotes cell death by a mechanism involving phosphatidate phosphohydrolase-1 rather than calcium-independent phospholipase A₂. *J. Biol. Chem.* 278: 44683–44690.
9. Balboa, M. A., Y. Sáez, and J. Balsinde. 2003. Calcium-independent phospholipase A₂ is required for lysozyme secretion in U937 promonocytes. *J. Immunol.* 170: 5276–5280.
10. Balsinde, J. 2002. Roles of various phospholipases A₂ in providing lysophospholipid acceptors for fatty acid phospholipid incorporation and remodelling. *Biochem. J.* 364: 695–702.
11. Pérez, R., R. Melero, M. A. Balboa, and J. Balsinde. 2004. Role of group VIA calcium-independent phospholipase A₂ in arachidonic acid release, phospholipid fatty acid incorporation, and apoptosis in U937 cells responding to hydrogen peroxide. *J. Biol. Chem.* 279: 40385–40391.
12. Balsinde, J., M. A. Balboa, P. A. Insel, and E. A. Dennis. 1999. Regulation and inhibition of phospholipase A₂. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 39: 175–189.