

Los Glicoesfingolípidos modulan la señalización TGF- β para la fibrosis en los fibroblastos del pulmón humano.

M. Arias-Guillén¹ E .M. Carmona ², T.J. Kottom ³, A.H. Limper ³

1Area de pulmón INS-HUCA. Facultad de Medicina. Oviedo

2Mayo Clinic - Rochester, MN/US,

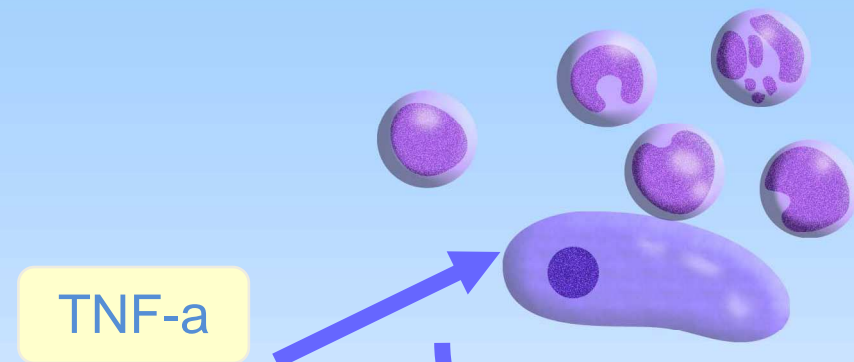
3Mayo Clinic College of Medicine - Rochester, MN/US

INTRODUCCION

- La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una enfermedad progresiva caracterizada por el depósito excesivo de colágeno en el pulmón.
- Una teoría ampliamente aceptada sugiere que una vez que el epitelio pulmonar ha sido dañado, una respuesta alterada en relación con la remodelación del epitelio puede resultar en fibrosis pulmonar.
- Como parte de esta respuesta anormal los fibroblastos son reclutados a la zona dañada y exhiben un fenotipo fibroproliferativo.

Patogenesis FPI

Reclutamiento de células inflamatorias



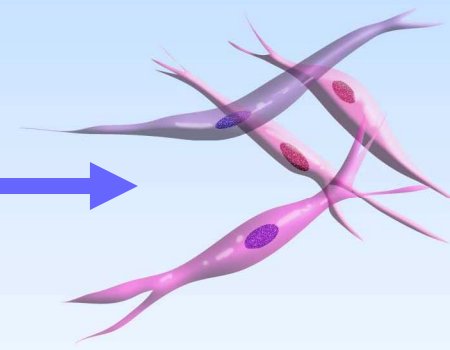
Evento de inicio

TNF- α

PDGF

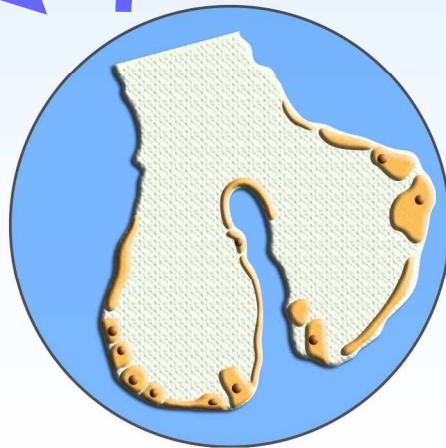
TGF- β

Migración/
proliferación
Fibroblastos



TGF- β

Activación
Epitelial

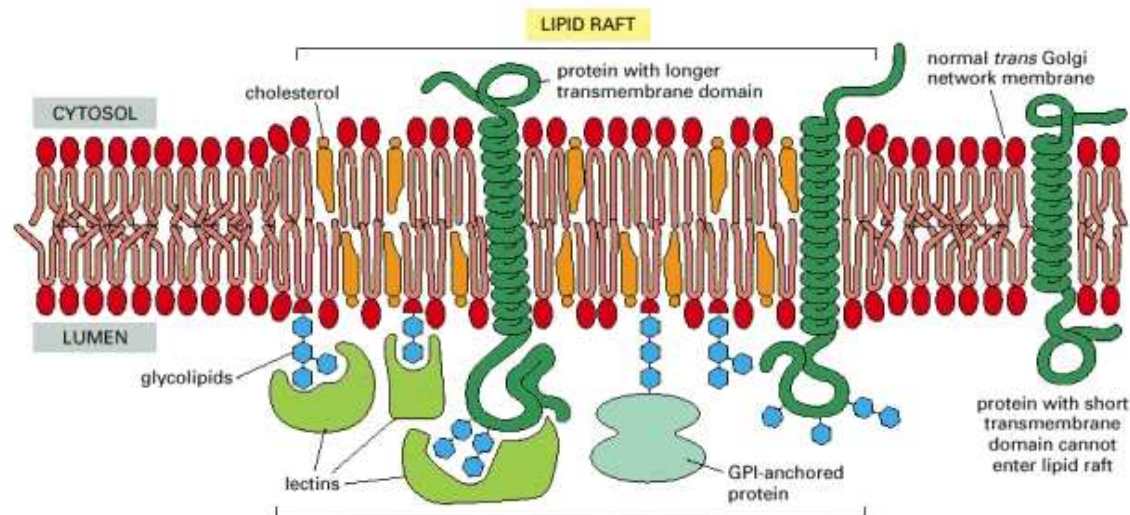


Miofibroblastos



Proliferación

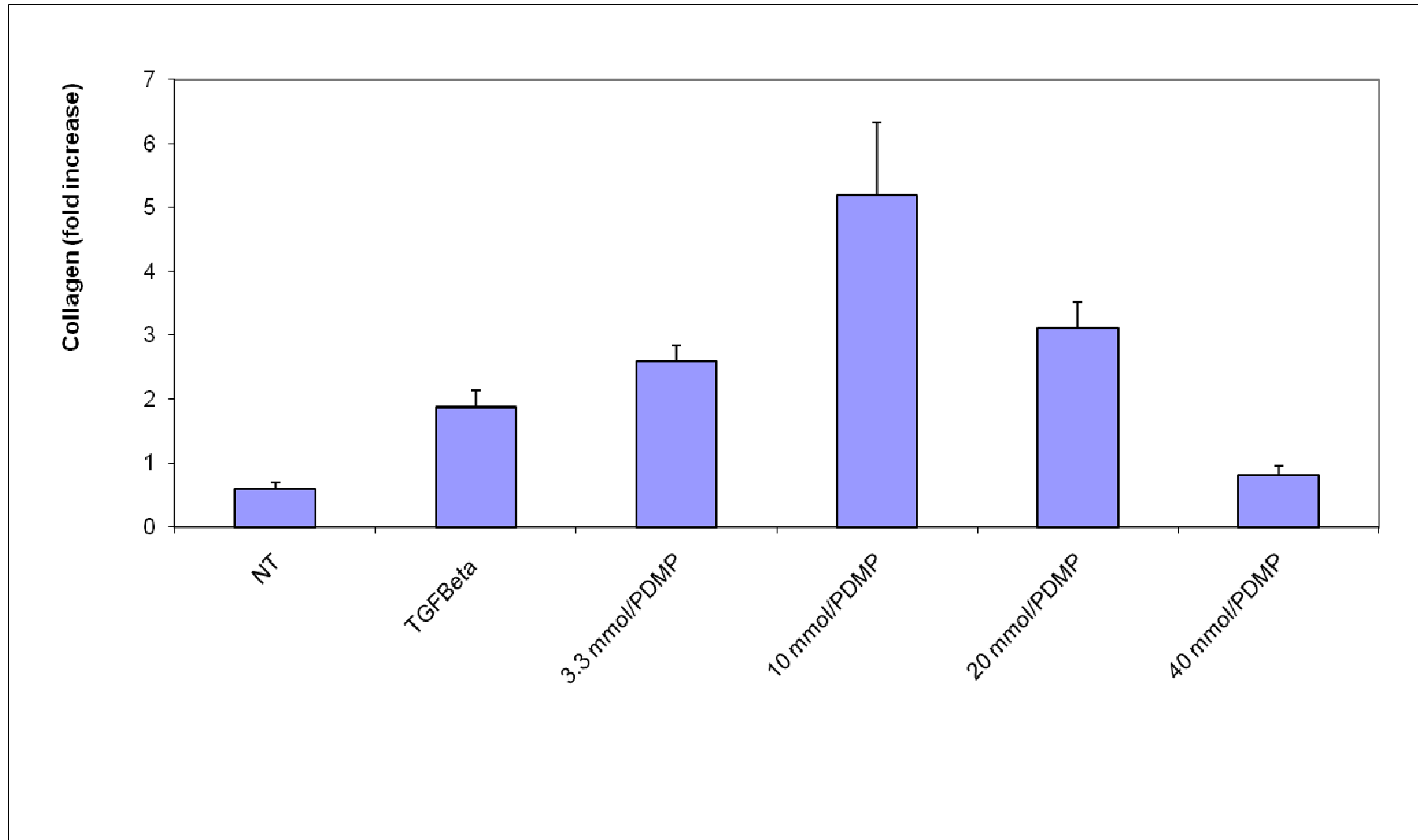
- Estudios recientes indican que los *lipid rafts* son importantes mediadores de la comunicación entre los receptores y facilitan las vías de señalización.
- Debido a esto se ha investigado el papel de PDMP (D-treo-1-fenil-2-decanolamino-3-morfolino-1-propanol-HCl.), un inhibidor de los glicosfingolípidos, como un potencial modulador de la señalización de TGF-beta en fibroblastos de pulmón humano.



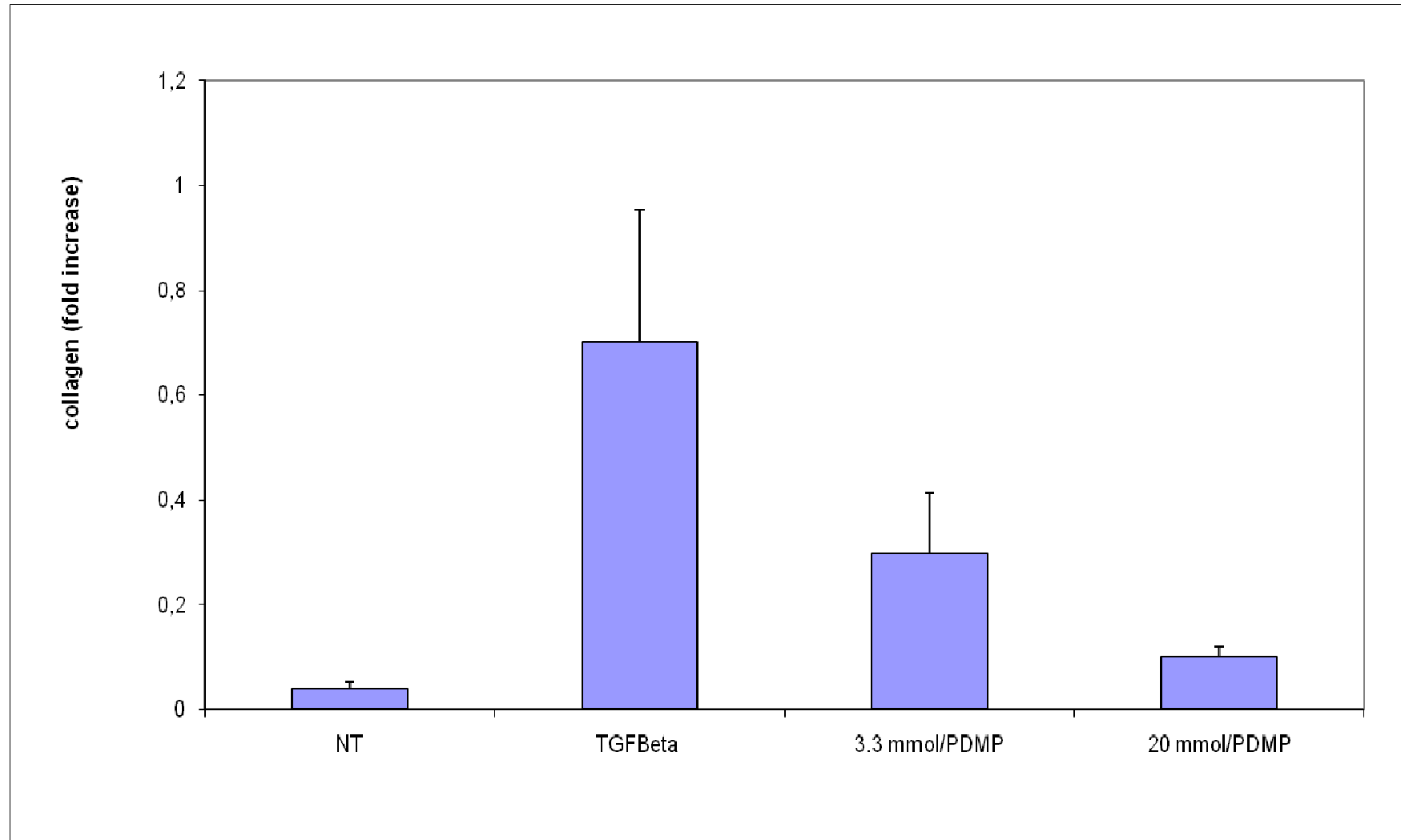
Material y métodos

- Se estimularon células MRC-5 (fibroblastos de pulmón humano) con TGF-beta1 (5ng/ml) en presencia o ausencia de PDMP.
- Se midió la generación de componentes de matriz extracelular fibronectina y colágeno tipo I mediante PCR en tiempo real usando el sistema iCycler (BioRad).
- También se estudió el papel de PDMP en la anulación de la conversión de células epiteliales en diferenciación mesenquimal (transformación mesenquimal epitelial) en las células epiteliales del pulmón de ratones (RLE) estimuladas mediante TGF-beta.
- Para conocer mejor papel de PDMP en la señalización de proteínas totales se aislaron células humanas de epitelio pulmonar de la línea MRC-5 activadas mediante TGF-beta-e y se realizó inmunotransferencia para detectar la señalización pSmad2

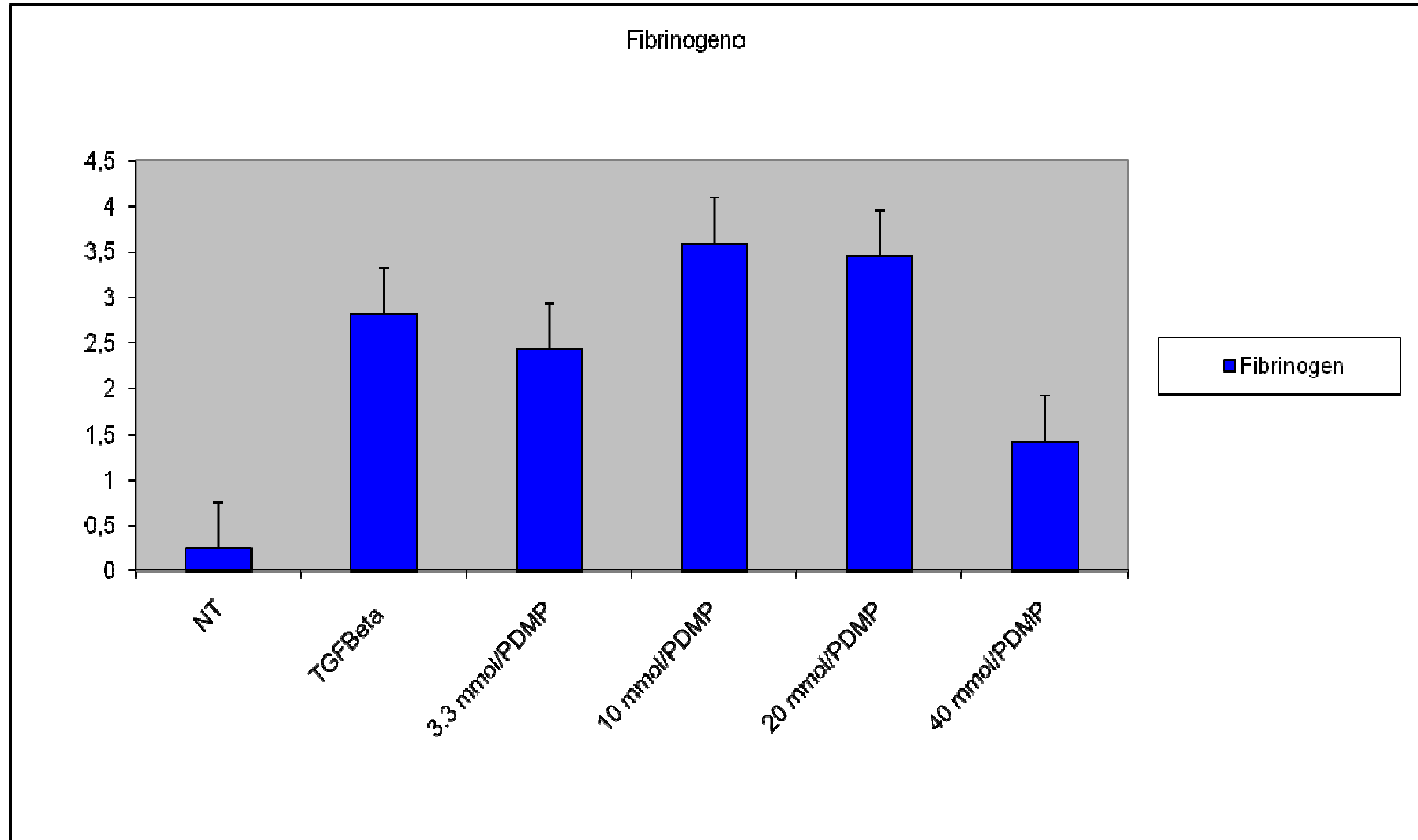
RESULTADOS



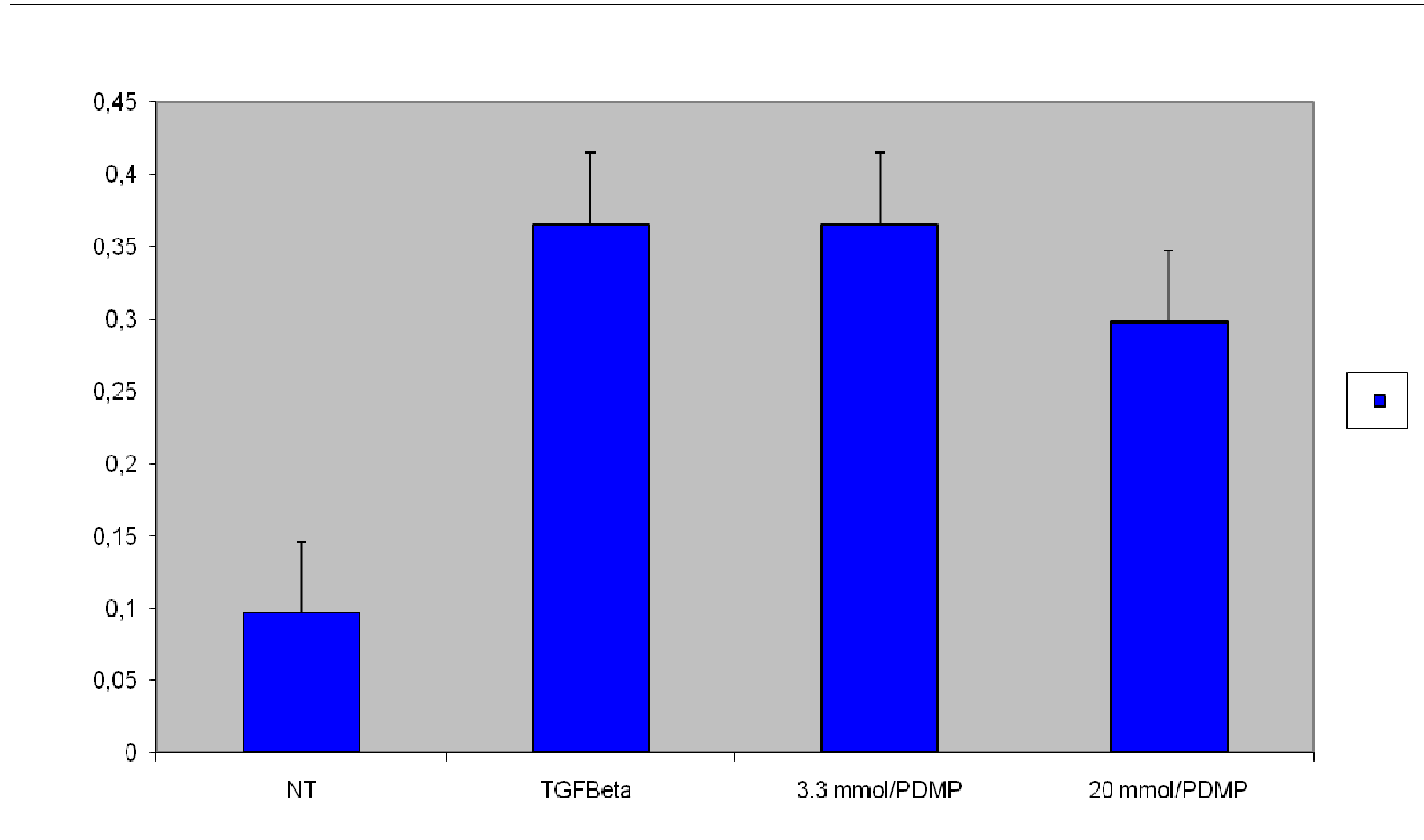
RESULTADOS



RESULTADOS



RESULTADOS



conclusiones

- Las células tratadas con PDMP presentan disminución en la formación de colágeno y fibronectina en una línea celular de fibroblastos de pulmón humano.
- El PDMP reduce la expresión de músculo liso alfa en las células RLE como muestra de reducción de la transformación de miofibroblastos.
- También tenemos los primeros datos que sugieren PDMP interrumpe la cascada de señalización TGF-beta1-Smad que media en la respuesta fibroproliferativa.