



Proyecto n° PG-09-7401-2008

La identificación de la cascada de señalización asociada a la primera señal de GMPc durante la activación muscarínica del músculo liso traqueobronquial de bovino.

Responsable: González de Alfonso, Ramona

Etapas cumplidas / Etapas totales 2/2

Especialidad: Farmacología

Resumen: Se demostró por primera vez en la literatura, que en el músculo liso de las vías aéreas (MLVA), ente patobiológico del asma bronquial, la activación contráctil (activación muscarínica) ejercida por los agonistas muscarínicos sobre el MLVA produce una señal de GMPc a los 20 seg. Esta señal es el producto de la activación de una cascada de señalización que ha sido descrita, en la sección de Biomembranas del Instituto de Medicina Experimental (IME) de la Facultad de Medicina de la UCV, que involucra a un receptor M2AChR que activa a una proteína G heterotrimérica sensible a PTX del tipo Gol. Esta activación favorece la translocación de la guanililciclase soluble sensible a NO (NO-sGC) del citoplasma de la célula muscular lisa hacia la cara interna de la membrana plasmática (sarcolema) de este músculo. Esta NO-sGC unida temporalmente a la membrana plasmática se activa produciendo el incremento del GMPc a los 20 seg durante la activación muscarínica del músculo liso de las vías aéreas.

Productos

Publicaciones

Capítulos en Libros

Alfonzo, M., Pláceres-Uray, F., Hassam-Soto, W., Borges, A., González, R. y Becemberg, I. "Two guanylylcyclases regulate the muscarinic activation of airway smooth muscle. In current basic and pathological approaches to the function of muscle cells and tissues from molecules to humans", *INTECH*, 2012; Cap. 6:113- 132. Edited by Haruo Sugi.

Artículos

1. Pláceres-Uray, F., González, R., Becemberg, I. y Alfonso, M., "Muscarinic agonists acting through M2 acetylcholine receptors stimulate the migration of an NO-sensitive guanylylcyclase to the plasma membrane of bovine tracheal smooth muscle", *Journal of Receptors and Signal Transduction*, **30**(1): 10-23, 2010. Pláceres, F., González, R., Becemberg, I. y Alfonso, M., "Soluble guanylyl cyclase is reduced in airway smooth muscle cells from a murine model of allergic asthma", *World Allergy Organization Journal*, WAOJ, **3**(12):271-276, 2010.
2. Hassam-Soto, W., Guerra, L., González, R., Becemberg, I. y Alfonso, M., "Selective mastoparan inhibition of muscarinic activation of bovine tracheal smooth muscle", *AVFT*, **31**(4):72- 79, 2012.
3. Alfonso, M., González, R., Alfonso, M. y Becemberg, I., "Cyclic GMP regulates M3AChR activity at plasma membranes from airway smooth muscle", *Rev. Molecular Membrane Biology*, **30**(8): 403-417, 2013.
4. Pláceres-Uray, F., Febres-Aldana, Ch., Fernández-Ruiz, R., González, R., Becemberg, I. y Alfonso, M., "M2 muscarinic acetylcholine receptor modulates rat airway smooth muscle



cell proliferation”, *World Allergy Organization Journal*, **6**(1):22, 2013. (Online Dec 30, 2013. doi: 10.1186/1939-4551-6-22).

5. F. Pláceres Uray, F., Gonzalez de Alfonzo, R., Lippo de Bécemberg, I. y Alfonzo, M.J., “Muscarinic agonists acting through M2 acetylcholine receptors stimulate the migration of an NO-sensitive guanylyl cyclase to the plasma membrane of bovine tracheal smooth muscle”, *Journal of Receptor and Signal Transduction*, **30**, 10-23, 2010.

Eventos

1. Pláceres, F., González de Alfonzo R, Lippo de Becemberg, I. y Alfonzo, M.J, “Soluble guanylyl cyclase is reduced in airway smooth muscle cells from a murin model of allergic asthma”, *XXI World Allergy Congress*, Buenos Aires, Argentina, 2009.

2. Fernández-Ruiz, R., Pláceres, F., Febres-Aldana, C., Gonzalez de Alfonzo, R., Alfonzo, M.J. y Lippo de Bécemberg, I., “Role of ANP and CNP on the proliferation of tracheal smooth muscle cells from sensitive ovalbumin rats”, *XXI World Allergy Congress*, Buenos Aires, Argentina, 2009.

3. Febres-Aldana, C., Pláceres, F., Fernández-Ruiz, R., González de Alfonzo, R., Alfonzo, M. J. y Lippo de Bécemberg I., “The sodium nitroprusside, via soluble guanylyl cyclase activation, inhibits the cellular proliferation of airway smooth muscle cells (ASMC) of tracheal rat from murine model of asthma”, *XXI World Allergy Congress*, Buenos Aires, Argentina, 2009.

4. Febres-Aldana, C., Pláceres, F., Fernández-Ruiz, R., González de Alfonzo, R., Alfonzo, M.J. y Lippo de Bécemberg, I., “Muscarinic agonist effects on proliferation of airways smooth muscle cells is mediated by the muscarinic receptor type-2 (m2 AChR)”, *XXI World Allergy Congress*, Buenos Aires, Argentina, 2009.

5. Loboguerrero, D., Pláceres, F., González de Alfonzo R., Alfonzo, M.J. y Lippo de Bécemberg, I., “Statins effects over the proliferation of airway smooth muscle cells”, *XXI World Allergy Congress*, Buenos Aires, Argentina. 2009.

6. Alfonzo, M.J., Alfonzo-González, J., González de Alfonzo, R., Misle, A. y Lippo de Becemberg, I., “Muscarinic M3AChR is regulated by cGMP, via a PKG-II dependent phosphorylation in plasma membranes from tracheal smooth muscle”, *UPHAR, 16th Congress on Basic and Clinical Pharmacology*, Copenhagen, Dinamarca, 2010.

7. Pláceres, F., González de Alfonzo, R., Alfonzo, M. y Lippo de Bécemberg, I., “Hypersensitivity of the M3AChR/Gq16 protein/ NPR-GC-B coupling mechanism associated to muscarinic activation of airway smooth muscle cells in rat asthma model”, *Annual Meeting of the American College of Allergy, Asthma and Immunology*, Boston, Massachusetts, 2011 (También presentado en *LXI Convención Anual de AsoVAC*, 2011).

8. Pláceres-Uray, F., González de Alfonzo, R., Lippo de Bécemberg, I. y Alfonzo, J.M., “La carbamilcolina incrementa la fosforilación de las MAPK en células del músculo liso de las vías aéreas provenientes de un modelo de asma murino”, *LXII Convención Anual de AsoVAC*, 2012. (También presentado en *Annual Meeting of the American College of Allergy, Asthma and Immunology*, Anaheim, California, 2012 y en *I Congreso Venezolano de Ciencia, Tecnología e Innovación*, Caracas, 2012.)

9. Alfonzo-González, M.A.; González de Alfonzo, R., Alfonzo, M.J. y Lippo de Becemberg, I., “El GMP cíclico regula la actividad del M3AChR vía PKG-II presente en las membranas plasmáticas del músculo liso de las vías aéreas”, *LXIII Convención Anual de AsoVAC*, 2013.



Otros

Tesis de Pregrado

1. Christopher Febres, “Efecto de la carbamilcolina y el nitroprusiato de sodio sobre la proliferación de células de músculo liso traqueal de rata en un modelo de asma”, 2009.
2. Ruth Fernández, “Papel de los péptidos natriuréticos sobre la proliferación de las células de músculo liso traqueal de rata en un modelo de asma”, 2009.