

13:00h.- PRESENTACIÓN DEL SEMINARIO

13:10h.- Papel de p38 α MAPK y C3G como reguladores de los procesos de migración e invasión en células normales y tumorales.

Prof. Almudena Porras Gallo. Profesora Titular del Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Farmacia de la UCM. Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC).

La p38 α MAPK es la isoforma más abundante de las p38 MAPKs y la más ubicua, siendo esencial para el desarrollo embrionario. Regula múltiples funciones celulares, incluida la adhesión y migración.

C3G es una proteína activadora del intercambio de nucleótidos de guanina de miembros de la familia de Ras y Rho, siendo Rap-1 su principal diana. Regula diversas funciones celulares, incluida la adhesión y migración. Nuestro grupo ha descrito una relación funcional entre C3G y p38 α en fibroblastos embrionarios de ratón (MEFs) y en leucemia mieloide crónica, de tal forma que C3G a través de la regulación negativa de la actividad de p38 α MAPK regula la apoptosis. Además, esta ruta C3G/p38 α parece también regular la migración e invasión en MEFs y células de colon carcinoma, HCT116. Asimismo, la expresión de algunas proteínas de matriz extracelular de la familia de las fibulinas se regula por p38 α y C3G. En concreto, la fibulina 3, la cual, puede mediar invasión en algunos tipos de tumores, se regula negativamente por p38 α y C3G en MEFs y células HCT116. Actualmente, estamos analizando su función en migración e invasión. También, estamos caracterizando los mecanismos moleculares implicados en la regulación de su expresión por p38 α MAPK.

Bibliografía:

- Maia V, Ortiz-Rivero S, Sanz M, Gutierrez-Berzal J, Alvarez-Fernández I, Gutierrez-Herrero S, de Pereda JM, Porras A, Guerrero C. (2013) C3G forms complexes with Bcr-Abl and p38alpha MAPK at the focal adhesions in chronic myeloid leukemia cells: implication in the regulation of leukemic cell adhesion. Cell Commun Signal. 23;11(1),9-.
- Gutiérrez-Herrero, S, Maia, V, Gutiérrez-Berzal, J, Calzada, N, Sanz, M, González-Manchón, C, Pericacho, M, Ortiz-Rivero, S, González-Porras, J. R., Arechederra, M, Porras, A, Guerrero,

C (2012). C3G transgenic mouse models with specific expression in platelets reveal a new role for C3G in platelet clotting through its GEF activity. BBA Mol Cell Res. 1823(8), 1366-1377.

- Gutierrez-Uzquiza A, Arechederra M, Bragado P, Aguirre-Ghiso JA, Porras A (2012). p38[alpha]mediates cell survival in response to oxidative stress via induction of antioxidant genes. Effect on the p70S6K pathway. J Biol Chem. 287, 2632-2642.
- Gutiérrez-Uzquiza A, Arechederra M, Molina I, Baños R, Maia V, Benito M, Guerrero C, Porras A. (2010). C3G down-regulates p38 MAPK activity in response to stress by Rap-1 independent mechanisms: Involvement in cell death. Cell Signal. 22, 533-542.
- Maia V, Sanz M, Gutierrez-Berzal J, de Luis A, Gutierrez-Uzquiza A, Porras A, Guerrero C*. (2009). C3G silencing enhances STI-571-induced apoptosis in CML cells through p38 MAPK activation, but it antagonizes STI-571 inhibitory effect on survival. Cell Signal. 21, 1229-1235.

13:30h.- Estudio multidisciplinar de la conectividad anatómica y funcional en pacientes con DCL para el diagnóstico precoz de la EA. Datos preliminares

Dr. Jose Antonio Cabranes Díaz. Jefe de Sección del Servicio de Psiquiatría & Prof. Asociado del Dpto. de Psiquiatría de la Facultad de Medicina de la UCM. Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC).

Aunque en la literatura se han descrito diversos biomarcadores para diferenciar a personas con quejas de memoria de pacientes con DCL, su sensibilidad y su especificidad no han sido bien establecidas todavía. Basándonos en la hipótesis que establece que las alteraciones cognitivas de estos enfermos reflejan un daño en la capacidad para integrar la información de diferentes dominios cognitivos, realizamos un acercamiento multidisciplinar (genético, neuropsicológico y de neuroimagen morfológica y funcional) incluyendo nuevas perspectivas, como la conectividad, con el propósito de tener un diagnóstico más precoz, un mejor conocimiento de las bases biológicas que subyacen y una predicción más precisa de su evolución

Bibliografía:

- Encinas, M., R. De Juan, A. Marcos, et al., Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2003. 30(11): p. 1473-80.
- Cabranes, J.A., R. De Juan, M. Encinas, et al., Neurol Res, 2004. 26(5): p. 496-501.
- Barabash, A., A. Marcos, I. Ancin, et al., Neurobiol Aging, 2009. 30(8): p. 1254-64.

SOLICITADA ACREDITACIÓN A LA COMISIÓN DE FORMACIÓN CONTINUADA DE LAS PROFESIONES SANITARIAS DE LA C.A.M.

- Hof, P.R., K. Cox, and J.H. Morrison, J Comp Neurol, 1990. 301(1): p. 44-54.
- Tonomi, G., O. Sporns, and G.M. Edelman, Proc Natl Acad Sci U S A, 1994. 91(11): p. 5033-7.
- Walhovd, K.B., A.M. Fjell, I. Amlien, et al., Neuroimage, 2009. 45(1): p. 215-23.

13:50h.- Caracterización de la glucocinasa como sensor cerebral de glucosa. Implicaciones sobre el control de la ingesta de alimentos

Prof. Enrique Blázquez Fernández. Catedrático Emérito del Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular III de la Facultad de Medicina de la UCM. Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC).

La glucosa es utilizada como sustrato energético pero también como una molécula de señalización implicada en sistemas sensores. A partir de los años 90 hemos identificado y caracterizado en cerebros de humanos y rata a la glucocinasa (GK) y la proteína reguladora de la glucocinasa (GKRP), coexpresadas con GLUT-2 y los receptores de GLP-1 (péptido anorexígeno) en las neuronas hipotalámicas implicadas en el control de la conducta alimentaria. Esto nos permitió sugerir la existencia de un sistema sensor de glucosa con estos componentes y para ello demostramos la existencia de ARNm y proteínas de estas moléculas, así como la actividad catalítica de la GK y las interacciones de GK con GKRP. La actividad fosforilante de la glucosa mostró una alta Km para la glucosa y características cinéticas semejantes a las descritas en hígado, que no fue inhibida por la glucosa-6-fosfato. Esto permite que la metabolización de la glucosa sea proporcional a sus valores circulantes y que ello ocurra con la elevación de la glucemia (postprandial) debido a su alta Km. La expresión de GLUT-2, GK y GKRP podrían jugar un papel como sensores de glucosa, en los que GLUT-2 puede tener un papel permisivo y las interacciones de GK con GKRP desempeñan una auténtica actividad sensora de glucosa. Además los péptidos anorexígenos pueden actuar a través de este sistema para producir un estado de saciedad. De hecho la administración de GLP-1 en humanos redujo selectivamente el metabolismo cerebral de glucosa en áreas hipotalámicas implicadas en el control de la ingesta, mediante el uso de tecnología PET con 18F-desoxiglucosa. Esto ha abierto nuevo horizonte para el estudio del metabolismo cerebral de glucosa en pacientes obesos o con anorexia y bulimia nerviosas.

Bibliografía:

- Alvarez,E.,Roncero,I., Chowen,J.A., Vázquez,P. y Blázquez,E. (2002) Evidence that glucokinase regulatory protein is expressed and interacts with glucokinase in rat brain. J. Neurochem. 80: 45-53.
- Navarro,M.,Rodríguez Fonseca,F.,Alvarez,E.,Chowen,J.,Zuero,J.A., Gómez R.,Eng, J. y Blázquez, E. (1996) Colocalization of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptors, glucose transporter GLUT-2, and glucokinase mRNAs in rat hypothalamic cells: evidence for a role of GLP-1 receptor agonists as an inhibitory signal for food and water intake. J. Neurochem. 67: 1982-1991.
- Roncero,I., Alvarez,E., Chowen,J.A., Sanz,C., Rabano,A. y Blázquez E. (2004) Expression of glucose transporter isoform GLUT-2 and glucokinase genes in human brain. J. Neurochem. 88: 1203-1210.
- Dunn-Meynell,A.A.,Routh V.H., Kang L., Gaspers,L. y Levin B.E. (2002) Glucokinase is the likely mediator of glucosensing in both glucose-excited and glucose-inhibited central neurons. Diabetes 51: 2056-2065.
- Alvarez,E., Martínez M.D., Roncero,I., Chowen, J.A., García Cuartero,B., Gispert,J.D., Sanz, C., Vázquez,P., Maldonado,A., de Cáceres, J., Desco, M., Pozo,M.A. y Blázquez, E. (2005) The expression of GLP-1 receptor mRNA and protein allows the effect of GLP-1 on glucose metabolism in the human hypothalamus and brainstem. J. Neurochem. 92: 798-806.

14:10h.- PREGUNTAS

SOLICITADA ACREDITACIÓN A LA COMISIÓN DE FORMACIÓN CONTINUADA DE LAS PROFESIONES SANITARIAS DE LA C.A.M.