

## Laboratorio de Señalización Intracelular. Instituto de Parasitología y Biomedicina “López-Neyra” (Granada)

*Jaime Sancho López, Mercedes Zubiaur Marcos*

Departamento de Biología Celular e Inmunología. Instituto de Parasitología y Biomedicina “López-Neyra”. Granada

### Componentes del grupo

Jaime Sancho López, Investigador Científico del CSIC; Mercedes Zubiaur Marcos, Investigadora contratada Programa Ramón y Cajal; Pilar Muñoz Fernández, Becaria predoctoral; Esther J. Pavón Castellero, Becaria predoctoral; Esther Zumaquero Martínez, Becaria predoctoral.

- 2) Papel de CD38 en la regulación de los procesos inflamatorios en enfermedades autoinmunes.
- 3) Identificación de moléculas señalizadoras como dianas terapéuticas.
- 4) Desarrollo de modelos celulares y animales para el estudio de enfermedades autoinmunes e inflamatorias

### Objetivos científicos

La línea principal de investigación del laboratorio es el estudio de la transducción de señales y la identificación de moléculas señalizadoras como posibles dianas terapéuticas o biomarcadores de enfermedad, con especial énfasis en aquellas modificaciones postraduccionales que favorecen o impiden la transmisión de señales activadoras al interior de las células. Nuestro grupo tiene especial interés en utilizar las nuevas tecnologías proteómicas a estos estudios, en particular a la comprensión de las bases moleculares de enfermedades relacionadas con alteraciones en la señalización intracelular.

### Línea y sublíneas de investigación

#### Línea:

- Transducción de señales e identificación de biomarcadores en fluidos biológicos y células de pacientes con enfermedades autoinmunes u otras enfermedades.

#### Sublíneas:

- 1) Proteómica de sueros y células en enfermedades autoinmunes o inflamatorias.

### Proyectos financiados en convocatorias públicas

- Relación funcional entre las señales de transducción mediadas por el receptor para el antígeno (complejo TCR/CD3) y CD38 en los linfocitos T que controlan la enfermedad inflamatoria del intestino.
- Papel de CD38 en la función de los linfocitos T que regulan procesos inflamatorios inducidos por infecciones y procesos tumorales.
- Identificación por técnicas de proteómica de los complejos señalizadores utilizados por los linfocitos T reguladores en las enfermedades autoinmunes.
- Papel de CD38 en la regulación de los procesos inflamatorios en enfermedades autoinmunes.
- Descubrimiento de biomarcadores de enfermedades autoinmunes.
- Compartimentación subcelular y enfermedad. Nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas.
- Marcadores proteómicos de riesgo cardiovascular en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico.

## Colaboraciones

- Dr. Ángel Corbí, CIB-CSIC, Madrid.
- Dr. Francisco Sánchez-Madrid, Hospital de la Princesa, Madrid.
- Dr. Norberto Ortego y Dr. José Luis Callejas, Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Hospital Clínico, Granada.
- Dr. Javier Salmerón, Servicio de Digestivo, Hospital Clínico, Granada.
- Dr. Enrique Raya, Servicio de Reumatología, Hospital Clínico, Granada.
- Dr. Gabriel Herrero-Beaumont, Fundación Jiménez Díaz, Madrid.
- Dr. Fabio Malavasi, Universidad de Turín, Turín.
- Dr. Cox Terhorst, Harvard Medical School, Boston.
- Dr. Bernard Malissen, Institute d'Immunologie, Marseille-Luminy.
- Dr. Wowa Maslinski, Institute of Rheumatology, Varsovia.
- Dr. Leopoldo Santos-Argumedo, CINVESTAV, México.
- Guirado, M., de Aós, I., Orta, T., Rivas, L., Terhorst, C., Zubiaur, M., and Sancho, J. 2002. Phosphorylation of the N-terminal and C-terminal CD3- $\epsilon$ -ITAM tyrosines is differentially regulated in T cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 291, 574-581. Publicado electrónicamente el 20 de febrero de 2002: doi:10.1006/bbrc.2002.6492.
- Howie, D., Simarro, M., Sayos, J., Guirado, M., Sancho, J., and Terhorst, C. 2002. Molecular dissection of the signaling and costimulatory functions of CD150 (SLAM): CD150/SAP binding and CD150-mediated costimulation. *Blood.* 99, 957-965.
- Deaglio, S., Zubiaur, M., Gregorini, A., Bottarel, F., Ausiello, C.M., Dianzani, U., Sancho, J., and Malavasi, F. 2002. Human CD38 and CD16 are functionally dependent and physically associated in natural killer cells. *Blood.* 99, 2490-2498.
- Muñoz, P., Navarro, M.C., Pavón, E.J., Salmerón, J., Malavasi, F., Sancho, J., and Zubiaur, M. 2003. CD38 Signaling in T Cells Is Initiated within a Subset of Membrane Rafts Containing Lck and the CD3- $\zeta$  Subunit of the T Cell Antigen Receptor. *J. Biol. Chem.* 279, 50791-50802. Publicado electrónicamente el 30 de septiembre de 2003. doi: 10.1074/jbc.M308034200.
- Pavón, E.J., Muñoz, P., Navarro, M.C., Raya-Alvarez, E., Callejas-Rubio, J.L., Navarro-Pelayo, F., Ortego-Centeno, N., Sancho, J., and Zubiaur, M. 2006. Increased association of CD38 with lipid rafts in T cells from patients with systemic lupus erythematosus and in activated normal T cells. *Mol. Immunol.* 43, 1029-1039. doi:10.1016/j.molimm.2005.05.002.
- Pavón, E. J., Muñoz, P., Lario, A., Longobardo, V., Martin, A. B., Callejas-Rubio, J. L., Raya-Alvarez, E., Ortego-Centeno, N., Zubiaur, M., and Sancho, J. 2005. Mass spectrometric proteome analysis of plasma from patients with Systemic Lupus Erythematosus: Increased presence of haptoglobin  $\alpha 2$  polypeptide chains over the  $\alpha 1$  isoforms. *Proteomics.* 6, S282-S292. doi: 10.1002/pmic.20050404.

## Publicaciones

- Mallone, R., Funaro, A., Zubiaur, M., Baj, G., Ausiello, C., Tachetti, C., Sancho J., Grossi, C., and Malavasi, F. 2001. Signaling through CD38 induces Natural Killer (NK) cell activation. *Int. Immunol.* 13, 397-409.
- Zubiaur, M., Fernández, O., Ferrero, E., Salmerón J., Malavasi, F., Malissen, B., and Sancho, J. 2002. CD38 is associated with lipid rafts and upon receptor stimulation leads to Akt/PKB and Erk activation in the absence of the CD3- $\zeta$  immune receptor tyrosine-based activation motifs. *J. Biol. Chem.* 277, 13-22. Publicado *on line* el 31 de octubre de 2001. doi:10.1074/jbc.M107474200.

- Caparrós, E., Muñoz, P., Sierra-Filardi, E., Serrano-Gómez, D., Puig-Kröger, A., Rodríguez-Fernández, J.L., Mellado, M., Sancho, J., Zubiaur, M., and Corbi, A.L. 2006. DC-SIGN ligation on dendritic cells results in ERK and PI3K activation and modulates cytokine production. *Blood*. 107(10):3950-3958. doi: 10.1182/blood-2005-03-1252.
- Guirado, M., de Aós, I., Orta, T., Zheng, D., Rivas, L., Terhorst, C., Zubiaur, M., Sancho, J. 2001. Signaling capacity of the T cell receptor is positively regulated by the binding of Lck to the N-terminal tyrosine of the CD3-ε ITAM. En: *Proceedings of the 14th European Immunology Meeting EFIS2000*. Ed: Mackiewicz, A., Kurpisz, M., Zeromski, J. Monduzzi Editore, Bologna, Italia. pp. 693-699.
- Zubiaur, M., Guirado M., Terhorst, C., Malavasi, F., and Sancho, J. 2001. Role of the CD3-γδε transducing module in CD38-mediated signaling in Jurkat T cells. En: *Proceedings of the 14th European Immunology Meeting EFIS2000*. Ed: Mackiewicz, A., Kurpisz, M., Zeromski, J. Monduzzi Editore, Bologna, Italia. pp. 685-691.
- Guirado M., de Aós, I., Muñoz, C., Terhorst, C., Zubiaur, M., Sancho, J. 2002. Insights into T cell antigen receptor (TCR) signaling: CD3-ε is more than a signal amplifier. *Inmunología*. 21, 92-101.

- 3) Técnicas de aislamiento y caracterización de proteínas: inmunoprecipitaciones, técnicas de Western-blot, ensayos *in vitro* de actividad cinasa, *arrays* de proteínas.
- 4) Sistemas de reconstitución *in vivo* en células COS o linfocitos T
- 5) Expresión de proteínas de fusión en bacterias, sistema de los dos híbridos, sistemas de genes reporteros y animales transgénicos.
- 6) Microscopía confocal y de célula viva para determinar la localización de proteínas señalizadoras en linfocitos T polarizados.

### Tesis doctorales (desde el año 2001)

- Título: Implicaciones funcionales de la asociación de proteínas que contienen dominios SH2 con un motivo de activación presente en la subunidad CD3-ε del receptor para el antígeno de los linfocitos T.  
 Doctorando: María Guirado Torres. Calificación: Sobresaliente “Cum Laude” por unanimidad.
- Título: Mecanismos de transmisión de señales por receptores de activación de linfocitos T.  
 Doctorando: Teresa Orta García. Calificación: Sobresaliente “Cum Laude” por unanimidad.
- Título: CD38: Una proteína involucrada en ontogenia, activación, funciones efectoras y memoria de linfocitos T murinos.  
 Doctorando: Claudia Sandoval. Centro de Investigaciones y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional de México. Clasificación: Sobresaliente “Cum Laude” por unanimidad.

### Técnicas

- 1) Geles bidimensionales e identificación de proteínas por MALDI-TOFF.
- 2) Cultivo de líneas celulares y producción de anticuerpos monoclonales.