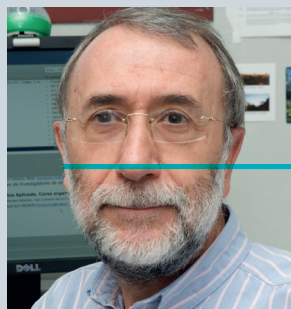


Carmelo Bernabeu Quirante

Profesor de Investigación
bernabeu.c@cib.csic.es



PhD, 1977
Universidad Autónoma de Madrid
Postdoctoral Scholar, 1980-1981
Molecular Biology Institute, University of California, (Los Angeles, USA)
Research Fellow, 1982-1983
Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston (Massachusetts, USA)
Científico Titular, 1985
Investigador Científico, 1987
Jefe de Grupo, 1988
Profesor de Investigación, 2003
CIB, CSIC

Luisa M. Botella Cubells

Investigadora Científica
cibluisa@cib.csic.es



PhD, 1985
Universidad de Valencia
Visiting Scientist, Post-doc, 1986-1988
Genetiska Institutionen, Wallenberg Laboratory, Universidad de Lund (Suecia)
Científica Titular, 1989
Investigadora Científica, 2007
CIB, CSIC

Otros miembros | Other lab members:

Francisco Javier Blanco Lopez
Elisa Rossi
Lidia Ruiz Llorente
Virginia Albiñana Díaz
Maria de la Paz Zafra Martin

Mikel Aristorena San Adrian
Maria Luisa Ojeda Fernandez
Eunate Gallardo Vara
Luis Gamella Pozuelo
Gyula Tamas Fulop

Jorge Colau Martinez
Carmen Langa Poza
Lucia Recio Poveda

@ <http://www.cib.csic.es/es/grupo.php?idgrupo=22>

Receptores de TGF- β en Celulas Endoteliales

Endoglin y ALK1 son miembros del complejo receptor de TGF- β en células endoteliales con implicaciones en la fisiopatología vascular. Mutaciones en los genes de endoglin o ALK1 (ACVRL1) son responsables de la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (HHT), una enfermedad vascular autosómica dominante. Endoglin y ALK1 regulan la angiogénesis y homeostasis vascular, y una forma soluble de endoglin tiene un papel patogénico en preeclampsia.

Nuestro laboratorio estudia la expresión génica, estructura y función de los receptores de TGF- β endoglin y ALK1, tanto en la fisiología normal como en el contexto de la patología humana, y en especial en HHT. Ambos receptores son capaces de unir específicamente el ligando BMP9, un miembro de la superfamilia del TGF- β . Mutaciones en los genes de endoglin o ALK1 dan lugar a HHT1 y HHT2, respectivamente, las cuales están asociadas con frecuentes epistaxis, hemorragias gastrointestinales, telangiectasias cutáneas, y malformaciones arteriovenosas en pulmón, hígado y cerebro. Entre los objetivos científicos del grupo se incluyen: i) Llevar a cabo el diagnóstico molecular en la población de pacientes HHT españoles; ii) Buscar nuevos biomarcadores en HHT; iii) Analizar los mecanismos de regulación transcripcional de los genes de endoglin y ALK1; iv) Obtener cultivos primarios de células endoteliales y monocitos activados a partir de sangre periférica de pacientes HHT para estudios funcionales y para ensayos de terapias célula-génicas en ratones; v) Analizar la función y los patrones de expresión génica de células que sobreexpresan endoglin; vi) Generar ratones KO condicionales de endoglin en el linaje mielóide para analizar el impacto de HHT en el sistema inmune; vii) Buscar medicamentos huérfanos con posible aplicación en HHT y estudiar su mecanismo de acción; viii) Estudiar el papel de endoglin endotelial en adhesión celular como ligando de integrinas leucocitarias y de pericitos; y ix) Analizar la vía de señalización activada por la unión de BMP9 a endoglin/ALK1, en la patología vascular.

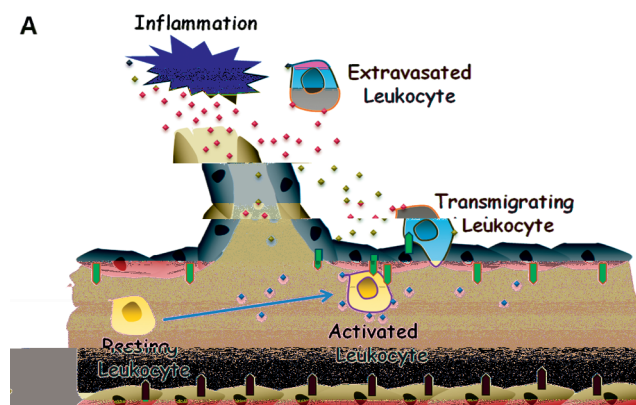


Figura 1 | Figure 1

Papel hipotético de endoglin en extravasación de leucocitos a través del endotelio vascular. (A,B) Durante la inflamación, la quimioquina CXCL12 activa la integrina $\beta 1$, que a su vez se une a endoglin de células endoteliales (EC), permitiendo la extravasación y migración de leucocitos al foco inflamatorio. (C) Endoglin soluble compite por la unión entre integrina $\beta 1$ y endoglin de membrana. Adaptado de Rossi et al. (2013; Blood 121: 403-415).

Hypothetical role of endoglin in leukocyte extravasation through the vessel endothelium. (A,B) On inflammatory stimuli, chemokine CXCL12 activates $\beta 1$ integrin which, in turn, binds to endoglin present on endothelial cells (EC), allowing extravasation and migration of leukocytes to the inflammatory site. (C) Soluble endoglin competes for the binding between $\beta 1$ integrin and membrane endoglin. Adapted from Rossi et al. (2013; Blood 121: 403-415).

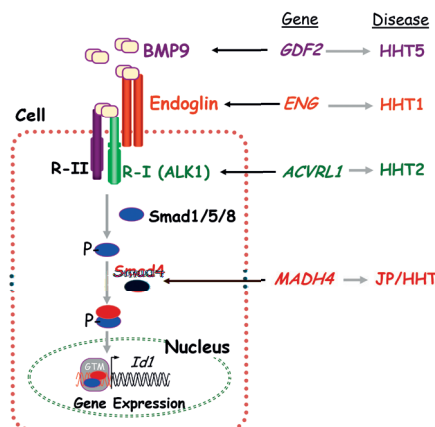
Financiación | Funding

- SAF2013-43421-R (MINECO)
- SAF2010-19222 (MINECO)
- SAF2011-23475 (MINECO)
- ISCIII-CB06/07/0038 (CIBERER, ISCIII)

TGF- β Receptors in Endothelial Cells

Endoglin and ALK1 are components of the TGF- β receptor complex. Mutations in these genes lead to HHT1 and HHT2, respectively.

Our laboratory studies the gene expression, structure and function of the TGF- β receptors endoglin and ALK1, in normal physiology and in the context of human pathology, with special emphasis in HHT. Both receptors are able to bind specifically the ligand BMP9, a member of the TGF- β superfamily. Mutations in endoglin or ALK1 genes give rise to HHT1 or HHT2, respectively, which are associated with frequent epistaxis, gastrointestinal hemorrhages, cutaneous telangiectases and arteriovenous malformations in lung, liver and brain. Among the scientific aims of our group are: i) To carry out the molecular diagnosis of the Spanish HHT patients; ii) To search for new biomarkers in HHT; iii) Analyze the mechanisms of transcriptional regulation of endoglin and ALK1 genes; iv) Generate primary cultures of endothelial cells and activated monocytes derived from blood samples of HHT patients for functional studies and assays of cellulo-genetic therapies in mice; v) Analyze the function and gene expression patterns of cells overexpressing endoglin; vi) Generate a conditional Endoglin KO mice in the myeloid lineage to analyze the impact of HHT on the immune system; vii) Search for orphan drugs with potential application in HHT and study of their mechanisms of action; viii) Analyze the role of endothelial endoglin in cell adhesion as a ligand of leukocytes and pericytes integrins; and ix) Investigate the signaling pathway triggered by BMP upon binding to endoglin/ALK1, in vascular pathology.



Publicaciones Seleccionadas Selected Publications

- Garrido-Martín EM, Blanco FJ, Roqué M, Novensá L, Tarocchi M, Lee UE, Suzuki T, Friedman SL, Botella LM, Bernabéu C. [2013]. *Vascular injury triggers kruppel-like factor 6 (KLF6) mobilization and cooperation with Sp1 to promote endothelial activation through upregulation of the activin receptor-like kinase 1 (ALK1) gene.* **Circ. Res.** 112: 113-127.
- Rossi E, Sanz-Rodríguez F, Eleno N, Düwell A, Blanco FJ, Langa C, Botella LM, Cabañas C, Lopez-Novoa JM, Bernabéu C. [2013]. *Endothelial endoglin is involved in inflammation: role in leukocyte adhesion and transmigration.* **Blood.** 121: 403-415.
- Tabruyn SP, Hansen S, Ojeda-Fernández ML, Bow N, Zarrabeitia R, Recio-Poveda L, Bernabéu C, Martial JA, Botella LM, Struman I. [2013]. *MIR-205 is downregulated in hereditary hemorrhagic telangiectasia and impairs TGF- β signaling pathways in endothelial cells.* **Angiogenesis** 16: 877-887.
- Wooderchak-Donahue WL, McDonald J, O'Fallon B, Upton PD, Li W, Roman BL, Young S, Plant P, Füllöp GT, Langa C, Morrell NW, Botella LM, Bernabéu C, Stevenson DA, Runo JR, Bayrak-Toydemir P. [2013]. *BMP9 Mutations Cause a Vascular-Anomaly Syndrome with Phenotypic Overlap with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia.* **Am. J. Hum. Genet.** 93: 530-537.
- Fontalba A, Fernández-Luna JL, Zarrabeitia R, Recio-Poveda L, Albiñana V, Ojeda-Fernández ML, Bernabéu C, Alcaraz LA, Botella LM. [2013]. *Copy number variations in endoglin locus: mapping of large deletions in Spanish families with hereditary hemorrhagic telangiectasia type 1.* **BMC Med. Genet.** 14(1): 121.
- Aristorena M, Blanco FJ, de Las Casas-Engel M, Ojeda-Fernandez L, Gallardo-Vara E, Corbi A, Botella LM, Bernabéu C. [2014]. *Expression of endoglin isoforms in the myeloid lineage and their role during aging and macrophage polarization.* **J. Cell Sci.** 127: 2723-2735.