

María de los Angeles García Pardo

Profesora de Investigación
agarciapardo@cib.csic.es



Assistant Research Scientist, 1974-1976
Research Assistant Professor, 1981-1986
NYU Medical Center (NY, USA)

PhD, 1976
Universidad Complutense de Madrid

Postdoctoral, 1977-1978
MIT, Cambridge (MA, USA)

Adjunto, 1978-1981
Fundación Jiménez Díaz, Madrid

Assistant Investigator, 1986-1989
The New York Blood Center (NY, USA)

Assistant Professor, 1990
Columbia University (NY, USA)

Científica Titular, 1987
Jefe de Grupo, 1991
Investigadora Científica, 1993
Profesora de Investigación, 2007
CIB, CSIC

Otros miembros | Other lab members:

Noemí Aguilera Montilla
Elvira Bailón Fernández
Mónica Aceves Tejedo

Estefanía Ugarte-Berzal
Irene Amigo Jiménez
Emilia Arjona Bolaños

<http://www.cib.csic.es/es/grupo.php?idgrupo=71>

Mecanismos Patológicos en Neoplasias Hematológicas Humanas

Nuestro interés fundamental es la caracterización de los mecanismos moleculares implicados en la progresión de dos neoplasias de linfocitos B: la leucemia linfocítica crónica (LLC) y el mieloma múltiple. Nos hemos centrado en el papel de moléculas implicadas en adhesión, migración y supervivencia celular, como la integrina $\alpha 4 \beta 1$, CD44 y la metaloproteína de matriz-9. Estudiamos su regulación y función *in vitro* e *in vivo* en estas patologías.

Nuestro grupo estudia los mecanismos que contribuyen a la progresión de la leucemia linfocítica crónica (LLC), la más común en países occidentales. Nos centramos en moléculas implicadas en adhesión celular, migración y supervivencia, como la metaloproteína de matriz-9 (MMP-9). MMP-9 se une a células LLC a través de la integrina $\alpha 4 \beta 1$ y CD44v. Hemos identificado las secuencias P3 y P6 (Fig. 1) en el dominio hemopexina de MMP-9 (PEX9), que son responsables de su interacción con los receptores celulares. Utilizando modelos murinos de xenotransplante, hemos demostrado que la sobreexpresión de MMP-9 en células LLC modula rutas reguladoras de la migración e inhibe la migración *in vivo* a médula ósea y bazo. Por tanto, MMP-9 (abundante en estos órganos) puede contribuir a la retención de células LLC en nichos, favoreciendo su supervivencia y resistencia a fármacos. De hecho, MMP-9 induce resistencia de células LLC a trióxido de arsénico y fludarabina, a través de la modulación de proteínas de la familia Bcl-2 y el mantenimiento de niveles altos de proteínas anti-apoptóticas (Fig. 2). Nuestros resultados establecen que bloqueando MMP-9 en combinaciones terapéuticas podría mejorar la respuesta al tratamiento de la LLC. Actualmente, estudiamos, entre otras, las funciones de MMP-9 que no requieren su actividad catalítica y que también contribuyen a la patología de LLC.

El mieloma múltiple (MM) también es una patología de células B frecuente, en la que células plasmáticas se acumulan en la médula ósea e inducen lesiones óseas e inmunodeficiencia. En colaboración con el Dr. Joaquín Teixidó utilizamos técnicas de imagen *in vivo* para examinar los mecanismos moleculares que regulan la adhesión inicial de células MM al endotelio de médula ósea. Hemos encontrado que la integrina $\alpha 4 \beta 1$ y los ligandos de selectinas juegan un papel crítico en este proceso. El mejor conocimiento de estos mecanismos ayudará a diseñar nuevas dianas terapéuticas apropiadas para el mieloma.

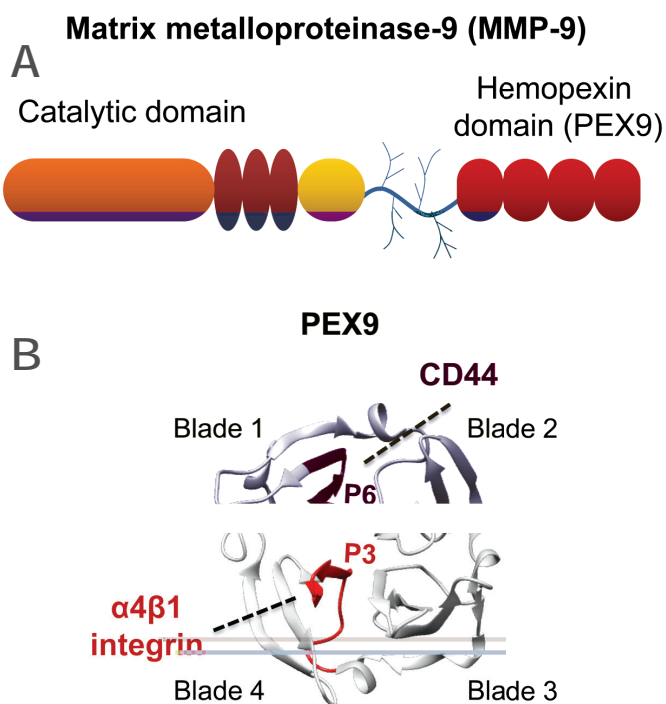


Figura 1 | Figure 1

A) Diagrama de la MMP-9 mostrando los dominios catalítico y hemopexina (PEX9). B) Diagrama mostrando las cuatro regiones estructurales (blades) de PEX9 y la localización espacial y receptores de las dos secuencias, P3 y P6, identificadas por nosotros. Ver también J Biol Chem 2014.

A) Schematic diagram of MMP-9 showing the catalytic and hemopexin (PEX9) domains. B) Schematic drawing of the four structural blades of PEX9 and the spatial localization and receptor interaction of the two active sequences, P3 and P6 that we identified. See also J Biol Chem 2014.

Financiación | Funding

- S2010/BMD-2314, 2012-2015 (Comunidad de Madrid)
- SAF2012-31613, 2013-1015 (MINECO)
- RTICC D12/0036/0061, 2013-2016 (FIS)

Pathological Mechanisms in Human Hematological Neoplasias

Our major interest is the characterization of the molecular mechanisms accounting for the progression of two B-lymphocyte neoplasias: chronic lymphocytic leukemia (CLL) and multiple myeloma. We focus on molecules involved in cell adhesion, migration and survival, including $\alpha 4 \beta 1$ integrin, CD44 and matrix metalloproteinase-9. We are studying their regulation and functional role *in vitro* and *in vivo* in these malignancies.

Our group studies the mechanisms contributing to the progression of chronic lymphocytic leukemia (CLL), the most common leukemia in Western countries. We focus on molecules involved in cell adhesion, migration, and survival, particularly matrix metalloproteinase-9 (MMP-9). MMP-9 binds to CLL cells via $\alpha 4 \beta 1$ integrin and CD44v. We have identified two sequences (P3 and P6, Fig.1) within the hemopexin domain of MMP-9 (PEX9), responsible for MMP-9 interaction with these cell receptors. Using xenograft models in mice, we have also found that overexpression of MMP-9 in CLL cells leads to modulation of several migration regulatory pathways and impairment of *in vivo* homing to bone marrow and spleen. MMP-9 (abundant in these organs) may thus contribute to the retention of CLL cells in niches, favoring malignant cell survival and drug resistance. Indeed, MMP-9 induces CLL cell resistance to

arsenic trioxide and fludarabine by modulating proteins of the Bcl-2 family and upregulating the corresponding anti-apoptotic/pro-apoptotic ratios (Fig. 2). Our results establish that targeting MMP-9 in combined therapies may thus improve CLL response to treatment. Our current studies include non-catalytic MMP-9 functions that also contribute to malignancy.

Multiple myeloma (MM) is also a common B-cell malignancy, where plasma cells accumulate in the bone marrow and induce osteolytic bone lesions and immunodeficiency. In collaboration with Dr. Joaquín Teixidó we are using *in vivo* imaging approaches to examine the molecular mechanisms governing the initial MM cell attachment to the bone marrow endothelium. We have found a critical role for the $\alpha 4 \beta 1$ integrin and selectin ligands in this process. A better knowledge of these mechanisms should help design new appropriate targets for myeloma.

Publicaciones Seleccionadas Selected Publications

- García-Bernal D, Redondo-Muñoz J, Dios-Esponera A, Chèvre R, Bailón E, Garayoa M, Arellano-Sánchez N, Gutiérrez NC, Hidalgo A, García-Pardo A, Teixidó J [2013] *Sphingosine-1-phosphate activates chemokine-promoted myeloma cell adhesion and migration involving $\alpha 4 \beta 1$ integrin function.* **J Pathol** 229(1): 36-48.
- Rey-Barroso J, Coló GP, Alvarez-Barrientos A, Redondo-Muñoz J, Carvajal-González JM, Mulero-Navarro S, García-Pardo A, Teixidó J, Fernández-Salguero PM [2013] *The dioxin receptor controls $\beta 1$ integrin activation in fibroblasts through a Cbp-Csk-Src pathway.* **Cell. Signaling** 25(4): 848-859.
- Bailón E, Ugarte-Berzal E, Amigo-Jiménez I, Van den Steen P, Opdenakker G, García-Marco JA, García-Pardo A [2014] *Overexpression of progelatinase B/proMMP-9 affects migration regulatory pathways and impairs chronic lymphocytic leukemia cell homing to bone marrow and spleen.* **J Leuk. Biol** 96(2): 185-199.
- Amigo-Jiménez I, Bailón E, Ugarte-Berzal E, Aguilera-Montilla N, García-Marco JA, García-Pardo A [2014] *Matrix metalloproteinase-9 is involved in chronic lymphocytic leukemia cell response to fludarabine and arsenic trioxide.* **Plos One** 9(6): e99993.
- Ugarte-Berzal E, Bailón E, Amigo-Jiménez I, Albar JP, García-Marco JA, García-Pardo A [2014] *A novel CD44-binding peptide from the proMMP-9 hemopexin domain impairs adhesion and migration of chronic lymphocytic leukemia cells.* **J Biol Chem** 289(22): 15340-15349.
- Vandooren J, Born B, Solomonov I, Zajac E, Saldova R, Senses M, Ugarte-Berzal E, Martens E, Van den Steen PE, Van Damme J, García-Pardo A, Froeyen M, Deryugina EI, Quigley JP, Moestrup SK, Rudd PM, Sagi I, Opdenakker G [2015] *Circular trimers of gelatinase B/matrix metalloproteinase-9 constitute a distinct population of functional enzyme molecules differentially regulated by tissue inhibitor of metalloproteinases-1.* **Biochem. J** 465(2): 259-270.

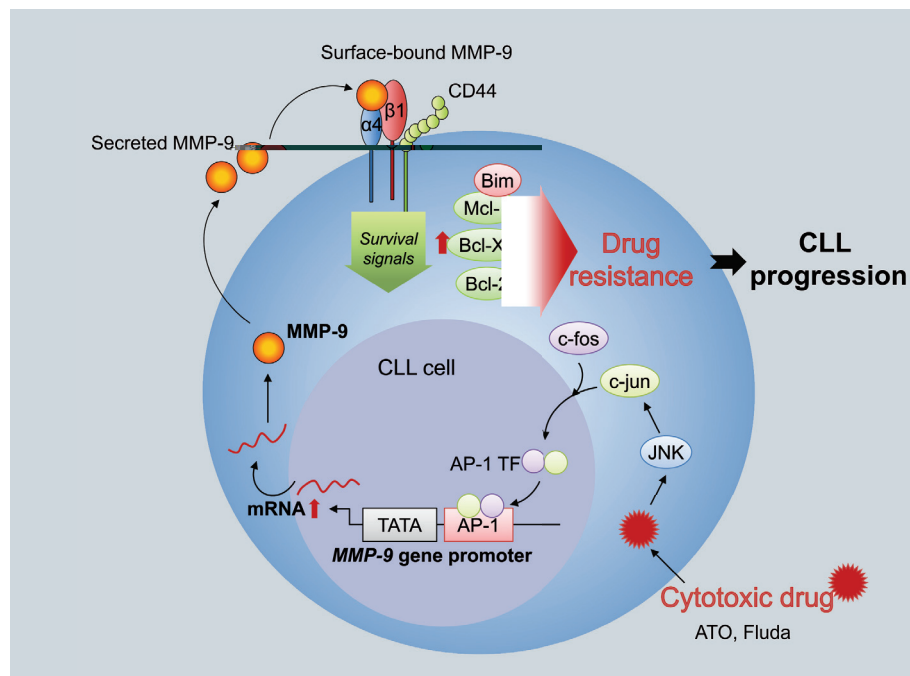


Figura 2 | Figure 2

Esquema mostrando el papel de MMP-9 en la respuesta de células LLC a trióxido de arsénico (ATO) y fludarabina (Fluda). MMP-9 aumenta en respuesta a estos agentes y se une a la superficie celular. Ello induce señalización que incrementa la expresión de proteínas anti-apoptóticas. Por tanto, MMP-9 contribuye a la resistencia a fármacos y progresión de la enfermedad.

Diagram showing the role of MMP-9 in the response of CLL cells to arsenic trioxide (ATO) and fludarabine (Fluda). MMP-9 is upregulated by these agents and binds to the cell surface. This results in induction of signals and upregulation of anti-apoptotic proteins. MMP-9 thus contributes to drug resistance and disease progression.

