

Joaquín Teixido Calvo

Profesor de Investigación
joaquin@ Cib.csic.es



PhD, 1985

Max Plank Institute für Molekulare Genetik,
Berlin Centro de Biología Molecular,
Universidad Autónoma de Madrid

Postdoctoral, 1986-1992

University of Massachusetts
Dana Farber Cancer Institute (Boston, USA)
Hospital de La Princesa (Madrid)

Científico Titular, 1992

Incorporación, 1994

Jefe de Grupo, 1994

Investigador Científico, 2003

Profesor de Investigación, 2007
CIB, CSIC

Otros miembros | Other lab members:

Georgina P. Coló.
Alicia Arranz de Miguel
Ana Díos Esponera
Mónica Moreno Martínez

Soledad Isern de Val
Marta Díaz Martínez
Silvia Sevilla Movilla
Nohemí Arellano Sánchez

<http://www.cib.csic.es/es/grupo.php?idgrupo=27>

Migración Celular en Procesos Fisiológicos y Patologías

Nuestros estudios están enfocados a la caracterización del papel de las quimioquinas y su señalización en adhesión y migración celular, tanto en procesos fisiológicos como en diferentes patologías. Nuestros estudios *in vitro* e *in vivo* incluyen modelos de respuesta inmune, y de inflamación y cáncer.

La estimulación por quimioquinas de la adhesión de células T mediada por la integrina VLA-4 es un paso crucial durante el tráfico de linfocitos T a sitios de inflamación. Tras la unión de quimioquinas a sus receptores se genera una señalización inside-out que incide en los dominios citoplásmicos de las integrinas. Actualmente estamos caracterizando las moléculas inside-out necesarias para la adhesión de células T dependiente de VLA-4, lo que mejorará nuestro conocimiento de mecanismos implicados en el tráfico de estas células. Las células de melanoma son altamente invasivas y muestran un notable potencial metastásico. Estamos caracterizando los mecanismos moleculares

requeridos en la invasión y metástasis de células de melanoma. Mutaciones prevalentes en melanoma incluyen B-Raf V600E y N-Ras Q61K, lo que conduce a hiperactivación de la MAP quinasa Erk1/2. Además, la pérdida de función de PTEN provoca hiperactivación de la vía de la PI3-quinasa, y la combinación de ambas alteraciones se traduce en metástasis de melanoma. Los miRNA juegan papeles clave en la progresión del melanoma, y es concebible que la expresión de miRNAs se altere tras mutaciones en B-Raf y/o pérdida de PTEN, lo cual podría variar las propiedades invasivas de las células de melanoma. Nuevas terapias dirigidas a la vía Ras-Raf-MEK-Erk1/2, como vemurafenib y trametinib

han mejorado la supervivencia en melanoma, aunque respuestas de resistencia son comunes. Estamos caracterizando los miRNAs alterados en células de melanoma resistentes a vemurafenib y trametinib. El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia de células B caracterizada por el tráfico y la acumulación de células malignas en la médula ósea (MO). Las células de MM utilizan VLA-4 para alojarse en la MO, lo que contribuye a la progresión de la enfermedad. La expresión y función de miRNAs en MM específicamente alteradas por la adhesión celular mediada por VLA-4 podría proporcionar pistas importantes sobre la progresión del MM.

Figura 1 | Figure 1

Quimioquinas, señalización inside-out y activación de integrinas. Tras la unión quimioquinas-receptor, se genera una señalización inside-out que conduce a activación de las integrinas y estimulación de la adhesión celular. Estamos caracterizando esta señalización inside-out necesaria para la activación de VLA-4 en células T y en células de mieloma múltiple.

Chemokines, inside-out signalling and integrin activation. Following the binding of chemokines to their receptors, an inside-out signalling that impinges on the cytoplasmic domains of integrins is generated, leading to integrin activation and stimulation of cell adhesion. We are characterizing this inside-out signalling required for VLA-4 activation in T cells and multiple myeloma cells.

Chemokines: main activators of leukocyte integrins through inside-out signaling

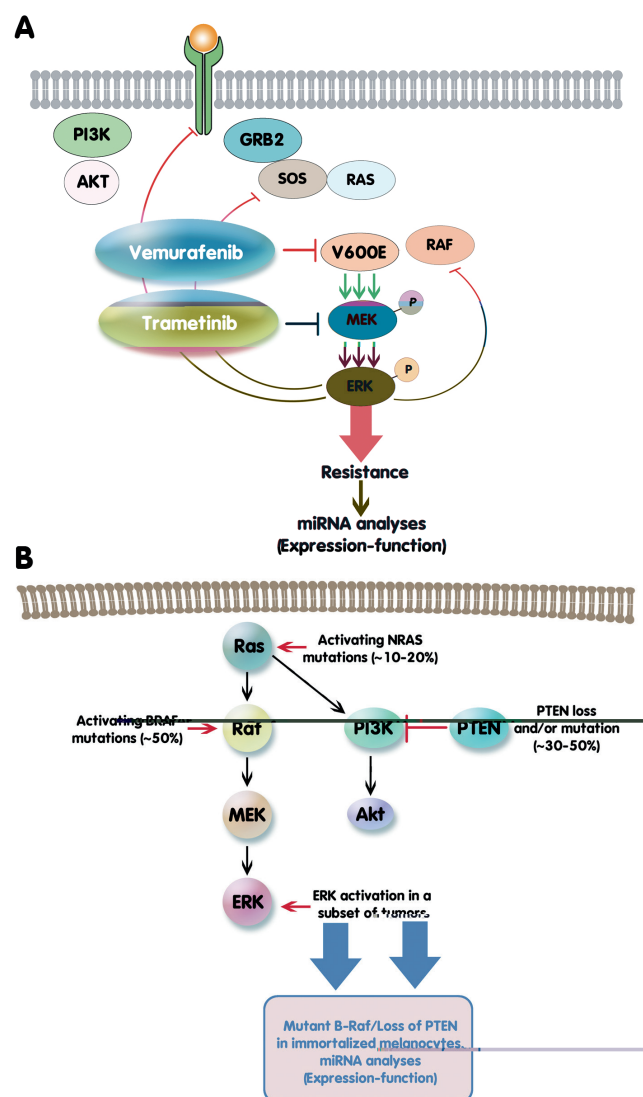


Publicaciones Seleccionadas Selected Publications

- Coló GP, Hernández-Varas P, Lock J, Bartolomé RA, Arellano-Sánchez N, Strömblad S and Teixidó, J. [2012] *Focal adhesion disassembly is regulated by a RIAM to MEK-1 pathway*. **J. Cell Sci.** 125, 5338-5352.
- García-Bernal D, Redondo-Muñoz J, Dios-Esponera A, Chèvre R, Bailón E, Garayoa M, Arellano-Sánchez N, Gutierrez NC, Hidalgo A, García-Pardo A and Teixidó J. [2013] *Sphingosine-1-phosphate upregulates chemokine-stimulated myeloma cell adhesion and migration involving $\alpha 4 \beta 1$ integrin through activation of DOCK2/Rac1 signalling*. **J Pathol.** 229, 36-48.
- Rey-Barroso J, Colo GP, Alvarez-Barrientos A, Redondo-Muñoz J, Carvajal-González JM, Mulero-Navarro S, García-Pardo A, Teixidó J and Fernandez-Salguero PM. [2013] *The dioxin receptor controls $\beta 1$ integrin activation in fibroblasts through a cbp-csk-src pathway*. **Cell Signalling**. 25, 849-859.
- Peláez-García, A, R Banderas, S Torres, P Hernández-Varas, J Teixidó, F Bonilla, A García de Herreros and J. I. Casal. [2013] *FGFR4 role in epithelial-mesenchymal transition and its therapeutic value in colorectal cancer*. **PLOS One.** 16;8(5):e63695.
- Bartolomé RA, Díaz-Martínez M, Coló GP, Arellano-Sánchez N, Torres-Ayuso P, Kleinovink JW, Mérida I and Teixidó J. [2014] *A Blk-p190RhoGAP signalling module downstream of activated Gq13 functionally opposes CXCL12-stimulated RhoA activation and cell invasion*. **Cell Signalling** 26, 2551-2561.

Cell Migration in Physiology and Disease

Our main research concerns the characterization of intracellular signalling required for cell adhesion and migration in response to chemokines. Chemokines play key roles in cell migration both in physiological processes and in several pathologies. Our *in vitro* and *in vivo* research include models on immune response, and on inflammation and cancer.



Stimulation by chemokines of integrin VLA-4-dependent T cell adhesion is a crucial step for lymphocyte trafficking during T lymphocyte trafficking to sites of inflammation. Following the binding of chemokines to their receptors, an inside-out signalling that impinges on the cytoplasmic domains of integrins is generated. We are currently characterizing the inside-out signalling molecules required for VLA-4-dependent T cell adhesion, which will add molecular mechanistic insights into the process of T cell trafficking. Melanoma cells are highly invasive and show remarkable metastatic potential. One of our goals is the characterization of molecular mechanisms underlying melanoma cell invasion and metastasis. Highly prevalent mutations in melanoma include the B-Raf V600E and N-Ras Q61K mutations, which lead to hyperactivation of the Erk1/2 MAP kinase. Moreover, loss of function of the PTEN causes hyperactivation of the PI3-kinase pathway. Importantly, combination of these genetic alterations leads to metastatic disease. miRNAs play pivotal roles in melanoma progression, and thus it is conceivable that miRNA expression might be altered following mutation at B-Raf and/or loss of PTEN, which could change invasive and proliferative properties of melanoma cells. New therapies targeted to the Ras-Raf-MEK-Erk1/2 pathway, such as vemurafenib and trametinib have improved survival of melanoma patients, though resistance responses are common. We are characterizing the miRNAs specifically altered in vemurafenib- or trametinib-resistant melanoma cells. Multiple myeloma (MM) is a B-cell neoplasm characterized by malignant cell trafficking to and accumulation in the bone marrow (BM). MM cells use VLA-4 to home and lodge in the BM, contributing to disease progression. Expression and function of miRNAs in MM specifically regulated by VLA-4-dependent cell adhesion could provide important insights into MM progression.

Figura 2 | Figure 2

Melanoma y miRNA. (A) Utilizamos células de melanoma mutadas en B-Raf o N-Ras para generar resistencia a vemurafenib o trametinib. Caracterizaremos los miRNAs alterados en las células resistentes. (B) Melanocitos immortalizados que expresen B-Raf V600E, que carezcan de PTEN, o una combinación de estas alteraciones, serán analizados para alteraciones en expresión y función de miRNAs.

Melanoma and miRNA. (A) We are using melanoma cells carrying mutations at B-Raf or N-Ras to generate resistance to vemurafenib or trametinib. miRNAs specifically altered in resistant cells will be identified and characterized. (B) Immortalized melanocytes expressing B-Raf V600E, lacking PTEN, or a combination of both, will be analyzed for alterations in miRNA expression and function.

Financiación | Funding

- SAF2011-24022 (MINECO)
- S2010/BMD-2314. **Biomedicina. Comunidad de Madrid**
- Red Temática Investigación Cooperativa en Cáncer. RD12/0036/0061 **Ministerio de Sanidad y Consumo**