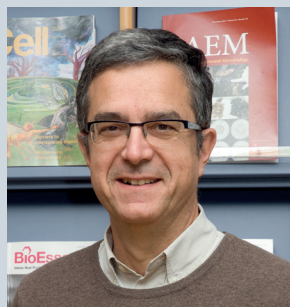


José Ignacio Casal Álvarez

Investigador Científico
icasal@cib.csic.es



PhD, 1984
Universidad Autónoma de Madrid

Postdoctoral, 1985-1986
Massachusetts Institute of Technology (MIT, USA)

Jefe de Proyecto, 1987-1997
Director de Investigación, 1997-2001
INGENASA

Director Programa de Biotecnología, 2001-2008
CNIO

Investigador Científico, 2007
Incorporación, 2008
CIB, CSIC

Otros miembros | Other lab members:

Ruben A. Bartolome
Sofía Torres
Marta L. Mendes
Irene García Palmero

Alberto Peláez
Roi Villar
Beatriz Escudero

<http://www.cib.csic.es/es/grupo.php?idgrupo=66>

Proteómica Funcional

Nuestro grupo estudia varios aspectos de la biología del cáncer colorrectal: i) mecanismos moleculares implicados en la metástasis de cáncer colorrectal, ii) caracterización de la transición epitelio-mesénquima y sus mediadores y iii) identificación de biomarcadores diagnósticos y pronósticos de valor clínico. El laboratorio participa en una activa transferencia tecnológica, incluida la plataforma Proteored (ISCI).

Mecanismos moleculares implicados en la metástasis de cáncer colorrectal. Utilizando herramientas de proteómica cuantitativa estamos caracterizando dos líneas de cáncer de colon, KM12C y KM12SM, que difieren en propiedades metastáticas. Hemos identificado varias moléculas, entre otras IL13Rα2 y CDH17, que juegan un papel clave en adhesión, migración y supervivencia celular. En el caso de IL13Rα2, un supuesto receptor señuelo de IL-13, hemos demostrado tanto su capacidad para señalización como las moléculas que median su efecto. Respecto a la CDH17,

hemos demostrado que juega un papel clave en la colonización hepática del cáncer de colon y que su efecto sobre la activación de integrinas viene mediado por un motivo RGD presente en su secuencia.

Caracterización de la transición epitelio-mesénquima y sus mediadores (Snail, Twist, etc). El proceso de invasión tumoral va acompañado por cambios en la morfología y fenotipo celular conocidos como transición epitelio-mesénquima (EMT). Actualmente estamos estudiando las alteraciones proteómicas inducidas por factores de transcripción claves en

la regulación de la EMT como SNAIL o TWIST, tanto en células tumorales como estromales. En este sentido, estamos analizando las diferencias de expresión proteica entre fibroblastos activados por cáncer y fibroblastos normales tanto en muestras de cáncer humano como en modelos murinos.

Identificación de biomarcadores diagnósticos y pronósticos de valor clínico. Existen claras evidencias de la respuesta inmune a cáncer en humanos, como se ha demostrado por la presencia de autoanticuerpos en sueros de pacientes con cáncer. A partir de los antígenos asociados a tumor identificados, nuestro grupo está desarrollando inmunoensayos para el diagnóstico temprano del cáncer de colon. Los resultados han sido patentados y licenciados. Por otro lado, el estudio del efecto del estroma en progresión tumoral nos ha permitido descubrir diversos marcadores predictivos de supervivencia.

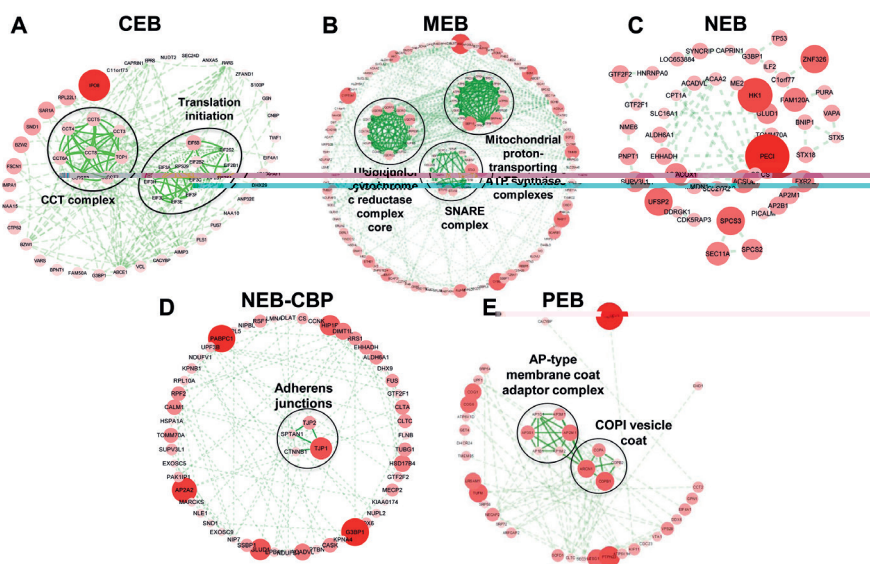
Financiación | Funding

- Validation studies on new diagnostic and therapeutic targets for colorectal cancer using different proteomic strategies. **Plan Nacional MINECO**. BIO2012-31023.
- Transcriptoma, proteoma e interactoma en el tejido epitelial y estromal del colon humano y sus alteraciones patológicas. S2011/BMD-2344/Colomics2. **Comunidad de Madrid**.
- COLODETECT: Desarrollo de dispositivos en formato ELISA para el diagnóstico temprano del cáncer de colon y recto. **Proyectos INNPACTO. MICINN**.
- Ayudas a grupos estables de investigación en cáncer. **Proyecto financiado por la Asociación Española contra el Cáncer**.
- Plataforma nacional de proteómica (Proteored). **Instituto de Salud Carlos III**.

Figura 1 | Figure 1

Proteínas, complejos macromoleculares y vías de señalización significativamente aumentadas en la metástasis de cáncer colorrectal. Representación por Cytoscape de las proteínas más abundantes en las cinco fracciones subcelulares analizadas por separado: citoplasma (CEB), membranas en plasma, mitocondria y ER/Golgi (MEB), nuclear (NEB), unida a cromatina (NEB-CBP) y citoesqueleto (PEB).

Up-regulated proteins, macromolecular complexes and pathways in colorectal cancer metastasis. Cytoscape was used for representation of up-regulated alterations in all five subcellular fractions separately analyzed: cytoplasm (CEB), plasma, mitochondria and ER/Golgi membranes (MEB), nuclear (NEB), chromatin-bound (NEB-CBP) and cytoskeletal proteins (PEB).



Up-regulated pathways and protein complexes in KM12SM liver-metastatic cells

Functional Proteomics

Our group studies various aspects of the biology of colorectal cancer: i) molecular mechanisms involved in metastasis of colorectal cancer, ii) characterization of the epithelial-mesenchymal transition and its mediators and iii) identification of diagnostic and prognostic biomarkers of clinical value. The laboratory participates in an active technology transfer, including Proteored (ISCIII) platform.

Molecular mechanisms involved in metastasis of colorectal cancer. Using quantitative proteomics tools we are characterizing two lines of colon cancer, KM12C and KM12SM, differing in metastatic properties. We have identified several molecules, including IL13R α 2 and CDH17, which play a key role in adhesion, migration and cell survival. For IL13R α 2, considered a decoy receptor for IL-13, we have demonstrated its ability to transduce signals and the signalling molecules mediating its effect. Regarding CDH17, we have demonstrated that plays a key role in liver colonization of colon cancer and that its effect on integrin activation is mediated by an RGD motif in its sequence.

Characterization of epithelial-mesenchymal transition and its mediators (Snail, Twist, etc). The process of tumour invasion is accompanied by changes in cell morphology and phenotype known as epithelial-mesenchymal transition (EMT). We are currently studying the proteomic alterations induced by key transcription factors in the regulation of EMT as SNAIL and TWIST in both, tumoral and adjacent stromal cells. Furthermore, we have analysed the differences in protein expression between cancer activated fibroblasts and normal fibroblasts in samples of human and murine cancer models.

Identification of diagnostic and prognostic biomarkers of clinical value. There is clear evidence of an immune response to cancer in humans, as demonstrated by the presence of autoantibodies in sera from patients with cancer. From the tumour-associated antigens identified, our group is developing immunoassays for early diagnosis of colon cancer. The results have been patented and licensed. On the other hand, the study of the effect of stroma in tumour progression has allowed us to discover

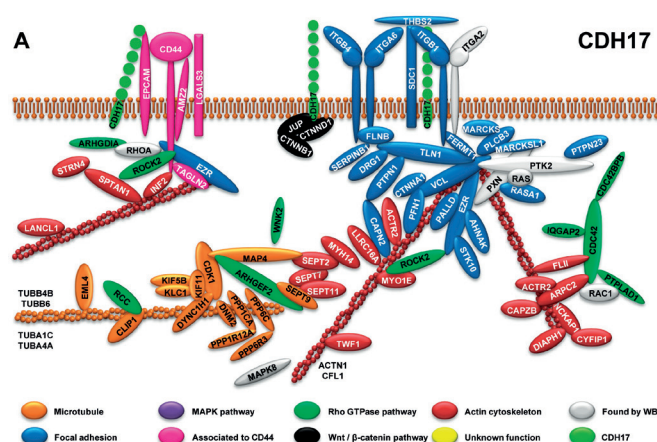


Figura 2 | Figure 2

Redes identificadas por análisis proteómico tras inmunoprecipitación con CDH17. Los lisados de células KM12SM inmunoprecipitados se resolvieron por SDS-PAGE y se digirieron con tripsina. Los péptidos resultantes se analizaron en un espectrómetro de masas LTQ-Orbitrap-Velos. El dibujo representa interacciones proteicas conocidas tras un análisis bioinformático utilizando STRING y minería de datos.

Protein networks identified by proteomic analyses after immunoprecipitation with CDH17. Immunoprecipitates were resolved by a short SDS-PAGE and digested with trypsin. The resulting peptides were analyzed by nanoLC-MS/MS in a LTQ-Orbitrap-Velos mass spectrometer. The cartoon displays the detected proteins according to known interactions bioinformatics analysis using STRING and data mining.

various survival predictive markers that may play an important role in the clinical management of patients with colon cancer.

Publicaciones Seleccionadas Selected Publications

- Bartolomé RA, Peláez-García A, Gomez I, Torres S, Fernandez-Aceñero MJ, Escudero-Paniagua B, Imbad JI, Casal JI [2014] *An RGD motif present in cadherin 17 induces integrin activation and tumor growth. J Biol Chem* (doi:10.1074/jbc.M114.600502).
- Alba-Castellón L, Battle R, Franci C, Fernández-Aceñero MJ, Mazzolini R, Peña R, Loubat J, Alameda F, Rodríguez R, Curto J, Albanell J, Muñoz A, Bonilla F, Casal JI, Rojo F, García de Herreros A [2014] *Snail1 Expression Is Required for Sarcomagenesis. Neoplasia*. DOI: 10.1016/j.neo.2014.05.002.
- Herrera A, Herrera M, Alba-Castellón L, Silva J, García V, Loubat-Casanovas J, Álvarez A, García JM, Rodríguez R, Gil B, Citores MJ, Larriba MJ, Casal JI, García de Herreros A, Bonilla F, Peña C [2014] *Protumorigenic effects of Snail-expression fibroblasts on colon cancer cells. Int. J. Cancer*. DOI: 10.1002/ijc.28613.
- Segura V et al [2013] *Surfing transcriptomic landscapes. A step beyond the annotation of Chromosome 16 proteome. J Proteome Res* (DOI: 10.1021/pr400721r).
- Barderas R, Villar R, Fernández-Aceñero MJ, Babel I, Peláez-García A, Torres S, Casal JI [2013] *Murine models of sporadic colon cancer demonstrate the value of autoantibody detection for preclinical cancer diagnosis. Sci Rep* 3. DOI:10.1038/srep02938.
- Herrera M, Islam AB, Herrera A, Martín P, García V, Silva J, García JM, Salas C, Casal JI, García de Herreros A, Bonilla F, Peña C [2013] *Functional heterogeneity of cancer-*

associated fibroblasts from human colon tumors shows specific prognostic gene expression signature. Clin Cancer Res (DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0694).

- Torres S, RA Bartolomé, M Mendes, R Barderas, MJ Fernandez-Aceñero, A Peláez-García, C Peña, M Lopez-Lucendo, R Villar-Vázquez, A García de Herreros, F Bonilla, Casal JI [2013] *Proteome profiling of cancer-associated fibroblasts identifies novel proinflammatory signatures and prognostic markers for colorectal cancer. Clin Cancer Res*. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1130 .
- Peláez-García A, Barderas R, Torres S, P Hernández-Varas, J Teixidó, F Bonilla, A García de Herreros, Casal JI [2013] *FGFR4 role in epithelial-mesenchymal transition and its therapeutic value in colorectal cancer. PLOS ONE*. 8(5): e63695.
- Bartolomé RA., Barderas R, Torres S, Fernandez-Aceñero MJ, Mendes M, García-Foncillas J, Lopez-Lucendo M, Casal JI [2013] *Cadherin-17 interacts with α 2 β 1 integrin to regulate cell proliferation and adhesion in colorectal cancer cells causing liver metastasis. Oncogene*. doi:10.1038/onc.2013.117.
- Barderas R, Mendes M, Torres S, Bartolomé RA, Lopez-Lucendo M, Villar-Vazquez R, Peláez A, Fuente E, Bonilla F, Casal JI [2013] *In-depth characterization of the secretome of colorectal cancer metastatic cells identifies key proteins in cell adhesion, migration and invasion. Mol Cell Proteomics* (doi: 10.1074/mcp.M112.022848).
- Herrera M, Herrera A, Domínguez G, Silva J, García V, García JM, Gómez I, Soldevilla B, Muñoz C, Provencio M, Campos-Martin Y, de Herreros AG, Casal JI, Bonilla F, Peña C [2013] *Cancer-Associated Fibroblast and M2 Macrophage markers together predict outcome in Colorectal Cancer patients. Cancer Sci* (doi: 10.1111/cas.12096).

