

Consuelo González Manchón

Científica Titular
cgmanchon@cib.csic.es



MD, 1983
Universidad de Extremadura
PhD, 1987
Universidad Complutense de Madrid
Postdoctoral, 1988-1990
Salk Institute, la Jolla (CA, USA)
Científica Titular, 1999
Jefa de Grupo, 2005
CIB, CSIC

Matilde Sánchez Ayuso

Investigadora vinculada Ad Honorem
msayuso@cib.csic.es



PhD, 1969
Universidad Complutense de Madrid
Postdoctoral, 1969-1971 y 1971-1973
Universidad de Harvard
Universidad de Pennsylvania (USA)
Directora Gral. de Investigación, 2003-2004
Ministerio de Ciencia y Tecnología
Científica Titular, 1973
Investigadora Científica, 1979
SubDtra. Gral. Relaciones Int., 1996-2002
SubDtra. Gral. Organismos y Programas Internacionales, 2002-2003
Vocal Asesora, 2004-2013
Miembro Consejo Rector, 2012
CIB, CSIC

Otros miembros | Other lab members:

Gracia Porras Franco
Angélica Horrillo Ledesma
Tomás Fontela Casado

Víctor Sánchez Zafrá
María Dolores Llobat Bordes
Ana Abad Martín

<http://www.cib.csic.es/es/grupo.php?idgrupo=58>

Fisiopatología de Trastornos Hemostáticos

Utilizamos plaquetas y modelos celulares y animales diseñados en el laboratorio para investigar el papel de proteínas plaquetarias y endoteliales en la fisiopatología de la hemostasia, con el objetivo final de identificar mecanismos y/o moléculas como potenciales dianas terapéuticas.

Líneas de investigación y objetivos actuales:

1. Una primera línea tiene como objetivo aclarar las bases genético-moleculares y mecanismos patogénicos de síndromes hemorrágicos asociados a alteraciones de receptores de superficie y otras moléculas plaquetarias. En la actualidad, nos centramos sobre todo en estudiar los mecanismos involucrados en la disfunción plaquetaria asociada a mutaciones del receptor de fibrinógeno (integrina $\alpha IIb\beta 3$) en casos de tromboastenia de Glanzmann y síndromes tromboasténicos relacionados; analizar el defecto molecular y su repercusión funcional en enfermedades que cursan con macrotrombocitopenia, como el síndrome de Bernard-Soulier y enfermedades relacionadas con el gen MYH9; e identificar el gen responsable en casos familiares de alteración del número y tamaño de las plaquetas de causa desconocida.

2. En una segunda línea de investigación nos proponemos desvelar la función, hasta ahora desconocida, de proteínas que se expresan de forma abundante en plaquetas y/o endotelio, mediante la caracterización fenotípica de líneas murinas modificadas genéticamente generadas en este laboratorio. Hemos estudiado las plaquetas de ratones con ablación del ligando del receptor CD40 (CD40L) en distintas etapas del desarrollo hematopoyético, concluyendo que el CD40L fijado a la membrana plaquetaria participa en el control de la hemostasia actuando como un coactivador plaquetario y que el CD40L endotelial no tiene relevancia funcional en condiciones basales. Por otra parte, tras aclarar el significado funcional de la expresión de la podocalicina (Podxl) en las plaquetas, recientemente hemos descubierto que esta proteína tiene un papel esencial en el control de la permeabilidad vascular. Los ratones carentes de Podxl en el endotelio desarrollan una vasculitis generalizada con muerte prematura por fallo orgánico. Nos proponemos aclarar el mecanismo molecular y validar el modelo animal para el estudio de esta enfermedad en humanos.

Financiación | Funding

- SAF2007-61701 (MINECO)
- BFU2010-15237/BMC (MINECO)
- PIE-201020E018 (CSIC)

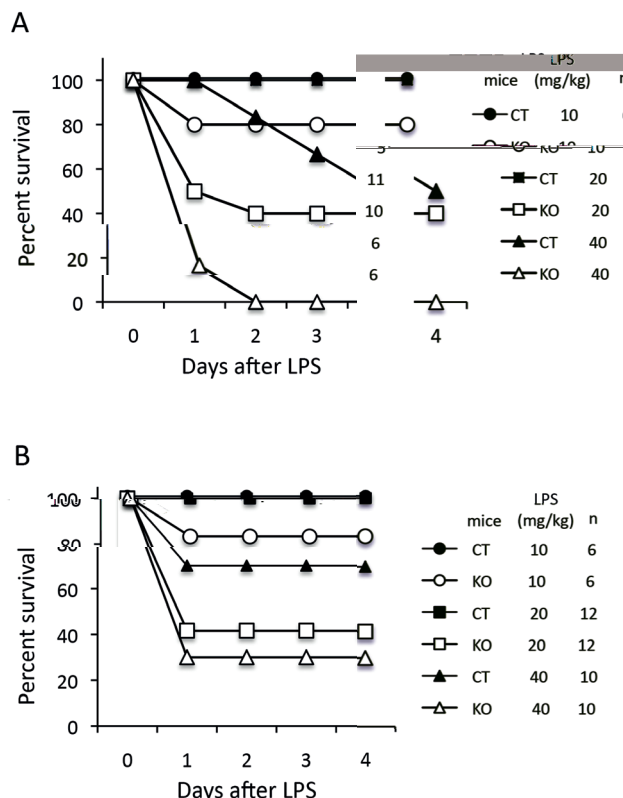


Figura 1 | Figure 1

Supervivencia de ratones tratados con lipopolisacáridos (LPS). Ratones "floxed" (CT) o deficientes en Podxl (KO) de 9-10 semanas (A) o 5-6 semanas (B) de edad fueron tratados con la administración intraperitoneal de LPS, y la supervivencia se registró durante 4 días. n indica el número de animales de cada grupo.

Survival of lipopolysaccharides (LPS)-treated mice. "Floxed" (CT) or Podxl-deficient (KO) mice aged 9-10 weeks (A) or 5-6 weeks (B) were treated with intraperitoneal administration of LPS, and survival was monitored over 4 days. n indicates the number of animals analyzed in each group.

Pathophysiology of Hemostatic Disorders

By using platelets and cell and animal models designed in our laboratory, we investigate the role of platelet and endothelial proteins in the pathophysiology of hemostasis, with the ultimate objective of identifying mechanisms and/or molecules as potential therapeutic targets.

Research areas and current objectives:

1. A first line is intended to clarify the molecular genetic basis and pathogenic mechanisms of hemorrhagic syndromes associated with alterations of surface receptors and other platelet molecules. Currently, we focus mainly on studying the mechanisms involved in platelet dysfunction associated with mutations in the fibrinogen receptor (integrin $\alpha\text{IIb}\beta_3$) in cases of Glanzmann thrombasthenia and thrombasthenia-like syndromes; analyze the molecular defect and its functional impact on diseases with macrothrombocytopenia such as Bernard-Soulier syndrome and MYH9-related disorders; and identify the responsible gene in familial cases of alteration in the number and size of platelets of unknown cause.

2. In a second line of research we plan to reveal the function, hitherto unknown, of some proteins abundantly expressed on platelets and/or endothelium, through phenotypic characterization of genetically modified mouse lines generated in this laboratory. We have studied the platelets of mice with ablation of the ligand of receptor CD40 (CD40L) at different stages of hematopoietic development, concluding that CD40L fixed to the platelet membrane is involved in the control of hemostasis by acting as a platelet coactivator, and that endothelial CD40L has no functional relevance in basal conditions. Moreover, after clarifying the functional significance of the expression of podocalicina (Podxl) in platelets, we have recently discovered that this protein plays an essential role in the control of vascular permeability. Mice lacking Podxl in the endothelium develop a generalized vasculitis with premature death due to organ failure. We intend to clarify the molecular mechanism and validate this animal model for the study of the disease in humans.

Publicaciones Seleccionadas Selected Publications

- Fernández D, Horrillo A, Alquezar C, González-Manchón C, Parrilla R, Ayuso MS [2013] *Control of cell adhesion and migration by podocalyxin. Implication of Rac1 and Cdc42* **Biochem Biophys Res Commun** 432:302-307.
- Horrillo A, Fontela T, Arias-Salgado EG, Llobat D, Porras G, Ayuso MS, González-Manchón C [2014] *Generation of mice with conditional ablation of the Cd40lg gene: new insights on the role of CD40L*. **Transgenic Res** 23:53-66.
- Sánchez-Guiu I, Antón AI, Padilla J, Velasco F, Lucía JF, Lozano M, Cid A, Sevivas T, López-Fernández MF, Vicente V, González-Manchón C, Rivera J, Lozano ML [2014] *Functional and molecular characterization of inherited platelet disorders in the Iberian Peninsula: results from a collaborative study*. **Orphanet J Rare Dis**. doi: 10.1186/s13023-014-0213-6.

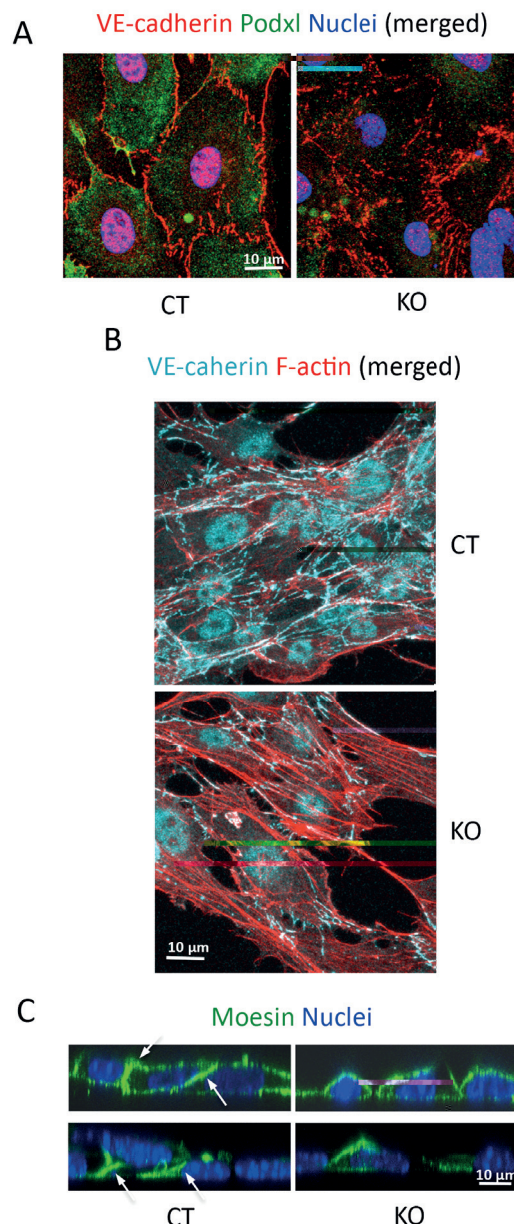


Figura 2 | Figure 2

Desmontaje de uniones adherentes en células endoteliales (ECs) carentes de Podxl. A) La distribución de VE-caderina no se restablece tras el estímulo con trombina (TB) en ECs carentes de Podxl. B) El mayor marcaje de moesina en los contactos celulares (flechas) no se observa en las ECs carentes de Podxl. C) Las fibras de estrés de F-actina persisten en ECs carentes de Podxl tras 60-min con TB.

Disassembly of adherens junctions in endothelial cells (ECs) from Podxl-deficient mice. A) Lack of recovery of VE-cadherin distribution after thrombin stimulation in Podxl-deficient ECs. B) Moesin is preferentially accumulated at the cell contacts in control (arrows), but not in Podxl-deficient ECs. C) F-actin stress fibers remained in Podxl-deficient ECs after 60 min-thrombin stimulation.

