

Santiago Rodríguez de Córdoba

Profesor de Investigación
srdecordoba@cib.csic.es



PhD, 1981
Hospital Ramón y Cajal,
Universidad Complutense de Madrid
Visiting Scientist, 1981
Associate Investigator, 1985
The New York Blood Center (NY, USA)
Científico Titular, 1986
Incorporación, 1989
Investigador Científico, 1990
Profesor de Investigación, 2000
CIB, CSIC
Director Unidad de Patología Molecular,
1996-2002
Fundación Jiménez Díaz, Madrid

Otros miembros | Other lab members:

Agustín Tortajada Alonso
Sheila Pinto García
Angela Ruiz Sánchez
Lara Durán Trío
Lucía Juana López
Jesús María García Fernández
Marta Subías Hidalgo

Jaouad Anter
Emilia Arjona Bolaños
Hector Martín Merinero
Javier Gayarre Navarro
Daniel Sánchez Chinchilla
Alicia López Vivó

<http://www.cib.csic.es/es/grupo.php?idgrupo=21>

Patología Molecular / Genética del Complemento

El objetivo del grupo es descifrar las bases moleculares de enfermedades humanas. Nuestra actividad incluye identificar los genes que las causan y caracterizar funcionalmente sus variantes patogénicas mediante el análisis bioquímico, celular y estructural de las proteínas que codifican. Además, generamos modelos animales de estas enfermedades con el fin de entender los mecanismos patogénicos y desarrollar estrategias diagnósticas y terapéuticas.

Tras identificar varios genes causantes de enfermedades, nuestro trabajo actual se centra en:

Complemento y enfermedad. El complemento es esencial en la inmunidad innata con papeles fundamentales en la infección, la eliminación de restos celulares y complejos inmunes y la modulación de la inmunidad adquirida. Sin embargo, es una espada de doble filo ya que su activación descontrolada se asocia con muchas enfermedades. La manera exacta por la que el complemento cambia de proteger a destruir no se entiende totalmente. Para comprenderlo estamos caracterizando las consecuencias funcionales de variaciones genéticas de los genes del complemento asociados al síndrome hemolítico urémico atípico, a las glomerulopatías C3 y a la degeneración macular asociada a la edad.

Enfermedad de Lafora (LD). LD es una enfermedad neurodegenerativa fatal y la causa más frecuente de epilepsia progresiva mioclónica en Europa meridional. Dos genes causan LD, EPM2A, que codifica una tirosina-fosfatasa dual denominada laforina y EPM2B, que codifica una

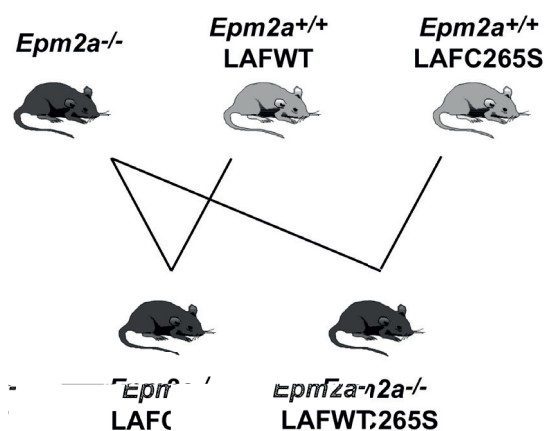


Figura 1 | Figure 1

Modelos animales utilizados en los estudios sobre las bases moleculares de la enfermedad de Lafora.

Animal models used in studies on the molecular basis of Lafora disease.

E3-ubiquitina ligasa llamada malina. Después de “clonar” el gen EPM2A y mostrar que laforina interacciona con proteínas del metabolismo del glucógeno, hemos demostrado que el complejo laforina-malina regula la síntesis del glucógeno a través de la ubiquitinilación y degradación proteosomal de glucógeno Sintasa y de PTG. También hemos demostrado que laforina juega un papel en autofagia. Usando una colección de modelos animales generados en el laboratorio estamos descifrando los mecanismos patogénicos de la LD.

Transferencia de tecnología. Hemos generado una compañía spin-off del CIB (www.secugen.es) dedicada a secuenciación de DNA y diagnóstico molecular.



Molecular Pathology / Complement Genetics

We perform research with a specific interest in the molecular bases of human disease. Our activities involve gene identification, mutation detection and biochemical, cellular and structural analysis of the proteins encoded by the disease-associated genes. A major objective is generating animal models to increase our understanding of pathogenic mechanisms, to improve diagnostics and to develop preventive and therapeutic strategies.

GN29

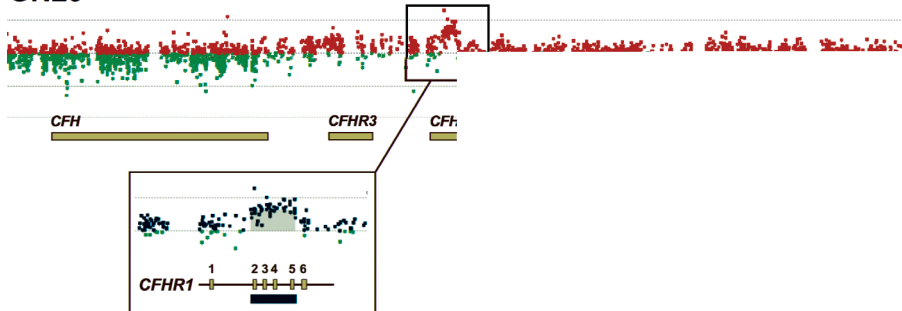


Figura 2 | Figure 2

CGH array of alta resolución mostrando la existencia de una duplicación interna en el gene CFHR1 en un paciente con glomerulopatía C3 (C3G). El estudio de la proteína FHR-1 mutante resultante de este reordenamiento genómico permitió desvelar un mecanismo patogénico nuevo en C3G y avanzar el conocimiento del papel biológico de las proteínas FHRs.

High resolution CGH array showing the existence of an internal duplication in the CFHR1 gene in a patient with C3-Glomerulopathy (C3G). The study of the FHR-1 mutant protein resulting of this genomic rearrangement allowed to disclose a new pathogenic mechanism in C3G and advance knowledge of the biological role of the FHR proteins.

After previous successes in mapping and identifying various disease-causing genes our current work focused on:

Disorders due to dysregulation of the complement system. Complement is central to innate immunity with roles in bacterial killing, apoptotic cell clearance, immune complex handling and modulating adaptive immunity. Complement is a double-edged sword, with uncontrolled activation contributing to pathology in many diseases. However, the precise way in which complement shifts from protective to destructive roles is not completely understood. Using in vitro and in vivo models, we are currently addressing the study of the functional consequences of different genetic variations of the complement genes associated to atypical hemolytic uremic syndrome, C3-glomerulopathy and age-related macular degeneration.

Lafora Disease (LD). LD is a fatal neurodegenerative disorder and the most frequent cause

of progressive myoclonus epilepsy in Southern Europe. Two genes cause LD, EPM2A encoding laforin, a dual protein tyrosine phosphatase and EPM2B encoding malin, a E3-ubiquitinating ligase. We cloned EPM2A and later demonstrated that laforin interacts with proteins implicated in glycogen metabolism. Recently we showed that the complex formed by laforin and malin regulates glycogen metabolism by a novel mechanism involving the ubiquitination and proteosomal degradation of GS and PTG proteins and have provided evidence that laforin has a role in autophagy. Using a collection of animal models generated in our lab we are currently exploring the pathogenic mechanisms underlying LD.

Technology transfer. Our expertise in DNA sequencing and its applications contributed to generate a spin-off company in the CIB (www.secugen.es) dedicated to DNA sequencing and molecular diagnostics.

Publicaciones Seleccionadas Selected Publications

- Valoti E, Alberti M, Tortajada A, García-Fernández JM, Gastoldi S, Besso L, Bresin E, Remuzzi G, Rodríguez de Córdoba S, Noris M [2015] *A novel atypical Hemolytic Uremic Syndrome – associated hybrid CFHR1/CFH gene encoding a fusion protein that antagonizes factor H-dependent complement regulation.* **J Am Soc Nephrol** 26:209-219.
- Subías Hidalgo M., Tortajada A., Gastoldi S., Galbusera M., López-Perrote A., de Juana López L., González-Fernández FA., Villegas-Martínez A., Domínguez M., Llorca O., Noris M., Morgan PB. and Rodríguez de Córdoba S [2014] *A novel antibody against human factor B that blocks formation of the C3bB proconvertase and inhibits complement activation in disease models.* **J Immunol** 93(11):5567-75.
- Sánchez-Chinchilla D, Pinto S, Hoppe B, Adragna M, López L, Justa Roldán ML, Peña A, López-Trascasa M, Sánchez-Corral P, Rodríguez de Córdoba S [2014] *Complement Mutations in Diacylglycerol Kinase-ε-Associated atypical Hemolytic Uremic Syndrome.* **Clin J Am Soc Nephrol**. 9:1611-1619.
- Paixao-Cavalcante D, Torreira E, Lindorfer MA, Rodríguez de Córdoba S, Morgan BP, Taylor RP, Llorca O, Harris CL [2014] *A humanised antibody that regulates the alternative pathway convertase: potential for therapy of renal disease associated with nephritic factors.* **J Immunol** 192:4844-51.
- Gayarre J., Durán-Trío L., Criado García O., Aguado C., Juana-López L., Crespo I., Knecht E., Bovolenta P. and Rodríguez de Córdoba S [2014] *The phosphatase activity of laforin is dispensable to rescue Epm2a-/- mice from Lafora disease.* **Brain**. 137:806-18.
- Liszewski MK., Kolev M., Le Fric G., Leung M., Bertram PG., Fara A., Subías M., Pickering MC., Drouet C., Meri S., Arstila P., Pekkarinen PT., Ma M., Cope A., Reinheckel T., Rodríguez de Córdoba S., Afzali B., Atkinson JP. and Kemper C [2013] *Intracellular complement activation sustains T cell homeostasis and mediates effector differentiation.* **Immunity** 39:1143-1157.
- Alcorio M, Tortajada A, Rodríguez de Córdoba S, Llorca O [2013] *Structural basis for the stabilization of the complement alternative pathway C3 convertase by properdin.* **Proc Natl Acad Sci USA** 110:13504-9.
- Tortajada A, Yébenes H, Albarategui-Garrido C, Anter J, García-Fernández JM, Martínez-Barricarte R, Alba-Domínguez M, Malik TH, Bedoya R, Cabrera Pérez R, López Trascasa M, Pickering MC, Harris CL, Sánchez-Corral P, Llorca O and Rodríguez de Córdoba S [2013] *C3 glomerulopathy-associated CFHR1 mutation alters FHR oligomerization and complement regulation.* **J Clin Invest** 123:2434-2446.
- Bresin E, Rurall E, Caprioli J, Sánchez-Corral P, Fremeaux-Bacchi V, Rodríguez de Córdoba S, Pinto S, Goodship TH, Alberti M, Ribes D, Valoti E, Remuzzi G, Noris M; on behalf of European Working Party on Complement Genetics in Renal Diseases [2013] *Combined complement gene mutations in atypical hemolytic uremic syndrome influence clinical phenotype.* **J Am Soc Nephrol** 24:475-486.

Financiación | Funding

- 100132 (Fundació Marató TV3)
- SAF2011-26583 (MINECO)
- S2010/BMD-2316 (CAM)
- EURenOmics (Proyecto Europeo FP7)
- ER14PR01ACC13G738, U738 (CIBERER-ISCIII)

Patente | Patent

Santiago Rodríguez de Córdoba y Mercedes Domínguez Rodríguez. 27 Marzo 2014. "Anticuerpo anti-factor B, composición farmacéutica útil para el tratamiento de enfermedades del complemento y sus aplicaciones". **PCT/ES2014/070236**.

