

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

Comunicación intercelular mediada por miRNAs exosomales en las anomalías vasculares

FOTO DEL GRUPO: OPCIONAL

Investigador Principal: Francisco Javier Blanco López (fjblanco@ugr.es)

Centro de Trabajo: Facultad de Medicina

Teléfono: 958240731

Resumen línea de investigación (opcional)

El tráfico de vesículas de membrana tiene una función crucial en las comunicaciones intercelulares dentro de un organismo. Así, los exosomas son un tipo de estas vesículas extracelulares que juegan un importante papel en numerosos escenarios tanto fisiológicos como patológicos. Los exosomas se liberan por todas las células del organismo, tienen un origen endocítico y realizan la transferencia intercelular de sus componentes, tanto a nivel local como sistémico. Este tráfico incluye importantes biomoléculas como lípidos, proteínas, DNA y RNA, de entre las que destacan los microRNAs (miRNAs). Debido a esta propiedad de transportar moléculas desde su célula de origen hasta otras a través de la circulación periférica, el estudio de los exosomas está en auge debido a que son una fuente de nuevos biomarcadores de diversas patologías en biopsias líquidas y, además, son potenciales vehículos para nuevas dianas terapéuticas.

En nuestro reciente trabajo de investigación hemos obtenido, gracias a las nuevas técnicas de secuenciación masiva (NGS) acopladas a la biopsia líquida, el conjunto de miRNAs transportados en exosomas en plasma como biomarcadores con alto valor diagnóstico para la telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT), o síndrome de Rendu-Osler-Weber, una enfermedad hereditaria rara con transmisión autosómica dominante. La HHT es una displasia vascular en la que se produce la pérdida localizada de la red capilar dando lugar a una conexión directa entre arteriola y vénula denominada telangiectasia, si es en piel y mucosas, o malformación arteriovenosa (AVM), si es en órganos internos como pulmón, hígado o cerebro entre otros. Estas anomalías vasculares pueden romperse y dar lugar a hemorragias desde leves a severas dependiendo del vaso afectado. Interesantemente, hemos observado que la expresión de estos biomarcadores se normaliza en pacientes de HHT tras ser sometidos a cirugías reparatorias de las AVMs, lo cual sugiere que estas anomalías vasculares son el origen de los miRNAs exosomales de plasma. De este modo, hemos identificado dentro de las AVMs las células responsables de dicha expresión diferencial de miRNAs transportados en exosomas, implicando a las células endoteliales y de músculo liso de la vasculatura, así como los macrófagos que las infiltran.

Esta línea de investigación consiste en profundizar en los mecanismos moleculares que regulan la diferenciación y polarización de monocitos a macrófagos y que implican estos

miRNAs transportados en exosomas. A su vez, se espera dilucidar el papel que dichos miRNAs exosomales juegan en funciones tales como la migración y proliferación de las células vasculares durante la angiogénesis. En conjunto, se espera diseccionar el diálogo molecular entre macrófagos y la vasculatura. Además, los resultados serán de aplicación al estudio de las bases moleculares que subyacen a la HHT y se pretende identificar nuevas dianas terapéuticas para la misma.

PUBLICACIONES RECIENTES

Pozo-Agundo A, Villaescusa N, Martorell-Marugán J, Soriano O, Leyva S, Jódar-Reyes AB, Botella LM, Carmona-Sáez P, Blanco FJ. *Identification of Exosomal MicroRNA Signature by Liquid Biopsy in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Patients*. Int J Mol Sci. 2021; 22(17):9450.

Ojeda-Fernández L, Recio-Poveda L, Aristorena M, Lastres P, Blanco FJ, Sanz-Rodríguez F, Gallardo-Vara E, de las Casas-Engel M, Corbí Á, Arthur HM, Bernabeu C, Botella LM. *Mice Lacking Endoglin in Macrophages Show an Impaired Immune Response*. PLoS Genet. 2016;12(3):e1005935.

Gallardo-Vara E, Blanco FJ, Roqué M, Friedman SL, Suzuki T, Botella LM, Bernabeu C. *Transcription factor KLF6 upregulates expression of metalloprotease MMP14 and subsequent release of soluble endoglin during vascular injury*. Angiogenesis. 2016;19(2):155-71.

Blanco FJ, Deng L, Stevens H, Lu R, Caudrillier A, McBride M, McClure JD, Grant J, Thomas M, Frid M, Stenmark K, White K, Seto AG, Morrell NW, Bradshaw AC, MacLean MR, Baker AH. *MicroRNA-143 Activation Regulates Smooth Muscle and Endothelial Cell Crosstalk in Pulmonary Arterial Hypertension*. Circ Res. 2015;117(10):870-83.

Blanco FJ, Ojeda-Fernandez L, Aristorena M, Gallardo-Vara E, Benguria A, Dopazo A, Langa C, Botella LM, Bernabeu C. *Genome-wide transcriptional and functional análisis of endoglin isoforms in the human promonocytic cell line U937*. J Cell Physiol. 2015;230(4):947-58.

Aristorena M, Blanco FJ, de Las Casas-Engel M, Ojeda-Fernandez L, Gallardo-Vara E, Corbi A, Botella LM, Bernabeu C. *Expression of endoglin isoforms in the myeloid lineage and their role during aging and macrophage polarization*. J Cell Sci. 2014;127(Pt 12):2723-35.

TESIS DIRIGIDAS RECIENTEMENTE

“Papel de las isoformas de endoglina en el linaje mieloide”. Universidad Complutense de Madrid. Mikel Aristorena San Adrián (14/03/2014). Sobresaliente, Cum laude

“Estudio del mecanismo de liberación de endoglina soluble y su relevancia en homeostasis vascular”. Universidad Complutense de Madrid. Ana Cristina Valbuena Diez (11/12/2012). Sobresaliente, Cum laude

PROYECTOS Y AYUDAS DE INVESTIGACIÓN

Título: Estudio de microRNAs exosomales en el desarrollo de malformaciones arteriovenosas y su potencial papel como nuevas dianas terapéuticas.

Investigador Principal: Francisco Javier Blanco

Programa: Programa Operativo FEDER-UGR

Referencia: B-CTS-34-UGR20

Periodo: 2021-2023

Título: Análisis funcional de miRNAs exosomales asociados a la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria.

Investigador Principal: Francisco Javier Blanco

Programa: Programa Estatal de I+D+i Orientados a los Retos de la Sociedad

Referencia: SAF2015-74313-JIN

Periodo: 2017-2019

Título: Análisis funcional de miRNAs exosomales asociados a la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria.

Investigador Principal: Francisco Javier Blanco

Programa: Plan Propio de Investigación de la UGR

Periodo: 2017-2021

Título: Development of miR-145 antagonism as a novel therapeutic strategy for application to the treatment of pulmonary arterial hypertension.

Investigador Principal: Margaret R. MacLean; Andrew H. Baker

Programa: British Heart Foundation (UK)

Referencia: SP/12/9/29593

Periodo: 2013-2015

TRABAJOS FIN DE MÁSTER DIRIGIDOS

Curso 2022/23. "Papel de los miRNAs en la evolución neoplásica, diagnóstico, pronóstico y resistencia al tratamiento del Mieloma Múltiple y otras Neoplasias de células plasmáticas". María Elena Cornejo Calvo.

Curso 2021/22. "Influencia de miR-150 en la polarización de macrófagos y obtención de modelos celulares para telangiectasia hemorrágica hereditaria". Lucas Garín Ortega.

Curso 2019/20. "Papel de los macrófagos en síndrome de Rendu". Olga Arjona Soriano.

Curso 2018/19. "Comunicación intercelular mediada por exosomas en la vasculatura". Nerea Villaescusa García.

Curso 2017/18. "Caracterización y estudio de miRNAs exosomales asociados a la telangiectasia hemorrágica hereditaria". Andrés García de Fuentes.