

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN: Inducción de tolerancia inmunológica y terapia celular, Neuroinmunología y Uso terapéutico de células madre adultas en enfermedades inmunológicas

Investigador Principal: Dr. Mario Delgado Mora
(mdelgado@ipb.csic.es)

Instituto de Parasitología y Biomedicina Lopez-Neyra, CSIC, Avd Conocimiento, PT
Ciencias Salud, Granada 18016. 958181665,

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

Neuroinmunología de enfermedades inmunológicas, Inducción de tolerancia inmunológica y terapia celular. Uso terapéutico de células madre adultas en enfermedades inmunológicas

PUBLICACIONES RECIENTES

1. Rodriguez R, Rosu-Myles M, Aráuzo-Bravo M, Horrillo A, Pan Q, Gonzalez-Rey E, **Delgado M***, Menendez P*. Human bone marrow stromal cells lose immunosuppressive and anti-inflammatory properties upon oncogenic transformation. *Stem Cell Reports*. 3:606-619, 2014. **A**.
2. Tome, M., Sepulveda, J.C., **Delgado, M.**, Andrades, J.A., Campisi, J., Gonzalez, M.A. and Bernad, A. miR-335 correlates with senescence/aging in human mesenchymal stem cells and inhibits their therapeutic actions through inhibition of AP-1 activity. *Stem Cells* 32:2229-2244, 2014. **A**
3. Bueno, C., Roldan, M., Anguita, E., Romero-Moya, D., Martín-Antonio, B., Rosu-Myles, M., del Cañizo, M.C., García, R., Gómez-Casares, M., Fuster, J.L., Jurado, M., **Delgado, M.**, and Menendez, P. Bone marrow mesenchymal stem cells from patients with aplastic anemia preserve functional and immune properties and do not contribute to the pathogenesis of the disease. *Haematologica* 99:1168-75, 2014. **A**
4. Sepulveda, J.C., Tome, M., Fernandez, M.E., **Delgado, M.**, Campisi, J., Bernad, A. and Gonzalez, M.A. Cell senescence abrogates the therapeutic potential of human mesenchymal stem cells in the lethal endotoxemia model. *Stem Cells* 32:1865-1877, 2014. **A**
5. Neubrand, V., Pedreño, M., Caro, M., Forte-Lago, I., **Delgado, M.** and Gonzalez-Rey, E. Mesenchymal stem cells induce the ramification of microglia via the small RhoGTPases Cdc42 and Rac1. *Glia* 62:1932-1942, 2014. **A**
6. Gonzalez-Rey E. and **Delgado, M.** Therapeutic applications of mesenchymal stromal cells in inflammatory bowel disease. *Methods Mol. Biol.* 1213:331-339, 2014. **R**
7. Escolano, A., Martínez-Martínez, S., Alfranca, A., Urso, K., Sánchez-Díaz, R., Ornés, B., Izquierdo, H.M., **Delgado, M.**, Martín, F., Sabio, G., Sancho, D., Gómez-del Arco, P., and Redondo, J.M. Specific calcineurin-targeting results in a macrophage population that confers inflammation-resistance. *EMBO J.* 33:1117-1133, 2014. **A**
8. Campos-Salinas, J., Cavazutti, A., O'Valle, F., Forte-Lago, I., Caro, M., Beverley, S.M., **Delgado, M.**, and Gonzalez-Rey, E. Therapeutic efficacy of stable analogs of vasoactive intestinal peptide against pathogens. *J. Biol. Chem.* 289:14583-14599, 2014. **A**

9. Morell, M., Camprubi, M., Culler, M., de Lecea, L. and **Delgado, M.** Cortistatin attenuates inflammatory pain via central and peripheral actions. *Neurobiol Dis.* 63:141-154, 2014. **A**
10. Parolini, O., Souza-Moreira, L., O'Valle, F., Magatti, M., Hernandez-Cortes, P., Gonzalez-Rey, E., **Delgado, M.** Therapeutic effect of human amniotic membrane-derived cells in experimental arthritis and other inflammatory disorders. *Arthritis Rheum.* 66:327-339, 2014. **A**
11. Roodveldt, C., Labrador-Garrido, A., Gonzalez-Rey, E., Lachaud, C.C., Guilliams, T., Fernandez-Montesinos, R., Benitez-Rondan, A., Robledo, G., Hmadcha, A., **Delgado, M.**, Dobson, C.M. and Pozo, D. Preconditioning of microglia by α -Synuclein strongly affects the response induced by Toll-like Receptor (TLR) stimulation. *PLoS ONE* 8:e79160. 2013. **A**
12. Campos-Salinas, J., Leon-Guerrero, D., Gonzalez-Rey, E., **Delgado, M.**, Castanys, S., Perez-Victoria, J.M. and Gamarro, F. LABCG2, a New ABC transporter implicated in phosphatidylserine exposure, is involved in the infectivity and pathogenicity of *Leishmania*. *PLoS Negl Trop Dis.* 7:e2179, 2013. **A**
13. Morell M, Souza-Moreira L, Caro M, O'Valle F, Forte-Lago I, de Lecea L, Gonzalez-Rey E, **Delgado M.** Analgesic effect of the neuropeptide cortistatin in murine models of arthritic inflammatory pain. *Arthritis Rheum.* 65:1390-1401, 2013. **A**
14. Duran-Prado M, Morell M, Delgado-Maroto V, Castaño JP, Aneiros-Fernandez J, de Lecea L, Culler MD, Hernandez-Cortes P, O'Valle F, **Delgado M.** Cortistatin inhibits migration and proliferation of human vascular smooth muscle cells and decreases neointimal formation on carotid artery ligation. *Circ Res.* 112:1444-1455. 2013. **A**
15. **Delgado, M.** and Ganea, D. Vasoactive intestinal peptide: a neuropeptide with pleiotropic immune functions. *Amino Acids* 45:25-39, 2013. **R**
16. Cobo M, Anderson P, Benabdellah K, Toscano MG, Muñoz P, García-Pérez A, Gutierrez I, **Delgado M,** Martin F. Mesenchymal stem cells expressing vasoactive intestinal peptide ameliorate symptoms in a model of chronic multiple sclerosis. *Cell Transplant.* 22:839-854. 2013. **A**
17. Anderson, P., Souza-Moreira, L., Morell, M., Caro, M., O'Valle, F., Gonzalez-Rey, E., and **Delgado, M.** Adipose-derived mesenchymal stromal cells induce immunomodulatory macrophages which protect from experimental colitis and sepsis. *Gut* 62:1131-1141, 2013. **A**
18. Souza-Moreira, L., Delgado-Maroto, V. and **Delgado, M.** Potential applications of vasoactive intestinal peptide-based therapies on transplantation. *Endoc. Metab. Immun. Dis.* 12:333-343, 2012. **R**
19. Robledo, G., González-Gay, M.A., Fernández-Gutiérrez, B., Lamas, J.R., Balsa, A., Pascual-Salcedo, D., Castañeda, S., Blanco, R., González-Alvaro, I., García, A., Raya, E., Gómez-Vaquero, C., **Delgado, M.** and Martín, J. NPSR1 gene is associated with reduced risk of rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 39:1166-1170, 2012. **A**
20. Sánchez, L., Gutierrez-Aranda, I., Ligeró, G., Rubio, R., Muñoz-López, M., García-Pérez, J.L., Ramos, V., Real, P.J., Bueno, C., Rodríguez, R., **Delgado, M.***, and Menendez, P*. Enrichment of human ESC-derived multipotent mesenchymal stem cells with immunosuppressive and anti-inflammatory properties capable to protect against experimental inflammatory bowel disease. *Stem Cells* 29:251-262, 2011. **A**
21. Roodveldt, C., Labrador, A., Gonzalez-Rey, E., Fernandez-Montesinos, R., Caro, M., Lachaud, C.C., Waudby, C., **Delgado, M.**, Dobson, C.M., and Pozo, D. Glial Innate Immunity Generated by Non-Aggregated Alpha-Synuclein in Mouse: Differences between Wild-type and Parkinson's Disease-Linked Mutants. *PLoS ONE* 2010, 5:e13481. **A**
22. Gonzalez-Rey, E., Ganea, D., and **Delgado, M.** Neuropeptides: keeping the balance between pathogen immunity and immune tolerance. *Curr. Opin. Pharmacol.* 10:473-481, 2010. **R**

23. Toscano, M.G., **Delgado, M.**, Kong, W., Martin, F., Skarica, M., and Ganea, D. Dendritic cells transduced with lentiviral vectors expressing VIP differentiate into VIP-secreting tolerogenic-like DCs. *Mol Ther.* 2010, 18:1035-1045. **A**
24. Prasse, A., Zissel, G., Lützen, N., Schupp, J., Schmiedlin, R., Gonzalez-Rey, E., Rensing-Ehl, A., Bacher, G., Cavalli, V., Bevec, D., Müller-Quernheim, J.*, and **Delgado, M.*** Inhalation of Vasoactive Intestinal Peptide exerts immunoregulatory effects in sarcoidosis. *Am J Resp Crit Care Med* 182:540-548, 2010. **A**
25. Gonzalez-Rey, E., Delgado-Maroto, V., Sousa-Moreira, L., and **Delgado, M.** Neuropeptides as a therapeutic approach for autoimmune disorders. *Curr. Pharm. Des.* 2010, 16:3158-3172. **R**
26. Gonzalez-Rey, E., Gonzalez, M.A., Varela, N., O'Valle, F., Hernandez-Cortes, P., Rico, L., Buscher, D., and **Delgado, M.** Human adipose-derived mesenchymal stem cells reduce inflammatory and T cell responses and induce regulatory T cells in vitro in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 69:241-248, 2010. **A**
27. **Delgado, M.** Generating tolerogenic dendritic cells with neuropeptides. *Hum. Immunol.* 70:300-307, 2009. **R**
28. Delarosa, O., Lombardo, E., Beraza, A., Mancheño, P., Ramírez, C., Menta, R., Rico, L., Camarillo, E., García, L., Abad, J.L., Trigueros, C., **Delgado, M.**, and Büscher, D. Requirement of IFN-gamma-mediated Indoleamine 2,3 dioxygenase expression in the modulation of lymphocyte proliferation by human adipose-derived stem cells. *Tissue Eng. Part A* 15:2795-2806, 2009. **A**
29. Gonzalez-Rey, E., Anderson, P., Gonzalez, M.A., Rico, L., Buscher, D., and **Delgado, M.** Human adult stem cells derived from adipose tissue protect against experimental colitis and sepsis. *Gut* 58:929-939, 2009. **A**
30. Gonzalez, M.A., Gonzalez-Rey, E., Rico, L., Buscher, D., and **Delgado, M.** Adipose-derived mesenchymal stem cells alleviate experimental colitis by inhibiting inflammatory and autoimmune responses. *Gastroenterology* 136:978-989, 2009. **A**
31. Gonzalez, M.A., Gonzalez-Rey, E., Rico, L., Buscher, D., and **Delgado, M.** Treatment of experimental arthritis with adipose-derived mesenchymal stem cells by inducing immune tolerance. *Arthritis Rheum.* 60:1006-1019, 2009. **A**
32. **Delgado, M.**, Anderson, P., Caro, M., Garcia-Salcedo, J.A. and Gonzalez-Rey, E. Neuropeptides kill African trypanosomes by targeting intracellular compartments and inducing autophagic-like death. *Cell Death Differ.* 16:406-416, 2009. **A**
33. **Delgado, M.**, Ganea D. Anti-inflammatory neuropeptides: a new class of endogenous immunoregulatory agents. *Brain Behav. Immun.* 22:1146-1151, 2008. **R**
34. **Delgado, M.**, Varela, N. and Gonzalez-Rey, E. Vasoactive intestinal peptide protects against beta-amyloid-induced neurodegeneration by inhibiting microglia activation at multiple levels. *Glia* 56:1091-1113, 2008. **A**
35. Anderson, P. and **Delgado, M.** Endogenous anti-inflammatory neuropeptides and pro-resolving lipid mediators: a new therapeutic approach for immune disorders. *J. Cell. Mol. Med.* 12:1830-1847, 2008. **R**
36. Moreno, B., Melero, I., de Pablos, J.L., Martino, G., Uccelli, A., Montalban, X., Avila, J., Rivest, S., Acarin, L., Appel, S., Khoury, S., McGeer, P., Ferrer, I., **Delgado, M.**, Obeso, J., Schwartz, M., Villoslada, P. Immunotherapy for neurological diseases. *Cell. Immunol.* 128:294-305; 2008. **R**
37. Chorny, A. and **Delgado, M.** Neuropeptides rescue mice from lethal sepsis by downregulating secretion of the late-acting inflammatory mediator high mobility group box 1. *Am. J. Pathol.* 172:1297-1307, 2008. **A**
38. Chorny, A., Anderson, P., Gonzalez-Rey, E. and **Delgado, M.** Ghrelin protects against experimental sepsis at multiple levels: downregulation of HMGB1 and inflammatory mediators and antimicrobial effect. *J. Immunol.* 180:8369-8377, 2008. **A**
39. Salazar L, Aravena O, Abello P, Escobar A, Contreras-Levicoy J, Rojas-Colonelli N, Catalán D, Aguirre A, Zúñiga R, Pesce B, González C, Cepeda R, Cuchacovich M,

- Molina MC, Salazar-Onfray F, **Delgado M**, Toes RE, Aguilón JC. Modulation of established murine collagen-induced arthritis by a single inoculation of short-term lipopolysaccharide-stimulated dendritic cells. *Ann. Rheum. Dis.*, 67:1235-1241, 2008. **A**
40. **Delgado, M.**, Robledo, G., Rueda, B., Varela, N., Caro, M., Orozco, G., O'Valle, F., Hernandez-Cortes, P., Gonzalez-Rey, E. and Martin, J. Genetic association of vasoactive intestinal peptide receptor with rheumatoid arthritis. Altered expression and signal in immune cells. *Arthritis Rheum.* 58:1010-1019, 2008. **A**
41. Gonzalez-Rey, E., and **Delgado, M.** Emergence of cortistatin as a new immunomodulatory factor with therapeutic potential in immune disorders. *Mol. Cell. Endocrinol.* 286:135-140, 2008. **R**
42. **Delgado, M.**, Garcia-Toscano, M., Benabdellah, K, Cobo, M., O'Valle, F., Gonzalez-Rey, E. and Martin, F. In vivo delivery of lentiviral vectors expressing vasoactive intestinal peptide complementary DNA as gene therapy for collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum.* 58:1026-1037, 2008. **A**

TESIS DIRIGIDAS RECIENTEMENTE (5 ÚLTIMOS AÑOS).

- *Effect of the neuropeptides in the homeostasis during inflammation and autoimmunity.* Alejo Chorny. University of Granada (Granada, Spain). Biology (2009). Director: Mario Delgado.

Current position: Postdoctoral Fellow, Mount Sinai School of Medicine (New York, USA).

- *Therapeutic action of cortistatin on EAE and its paradoxical role on inflammation and autoimmunity*". Luciana de Souza Moreira. Biology. 2012. Director: Elena Gonzalez-Rey

Current position: Associate Researcher, FioCruz, Fundação Oswaldo Cruz (Brasil)

- *Using anti-inflammatory neuropeptides in cardiovascular diseases: atherosclerosis and autoinflammatory myocarditis.* Virginia Delgado Maroto. University of Granada (Granada, Spain). Biology (2014). Director: Mario Delgado

TRABAJOS FIN DE MÁSTER REALIZADOS

- Juan Jesus Ortiz Fernández (Spain). Master Thesis: "Role of adrenomedullin in mast cells functions". (2012).

- Maxime Guyetant (France). Master Thesis: "Characterization of the action of cortistatin under hypoxic conditions induced by brain trauma". (2012)

- Lorena Carballo-Lago (Spain). Master Thesis: "Immunomodulatory effect of cortistatin in de- and remyelination". (2015).

- Jose María Villaescusa-González (Spain). Master Thesis: "Role of cortistatin as a neuroprotective agent in a dopaminergic cellular model". (2015).

PROYECTOS Y AYUDAS DE INVESTIGACIÓN

Como Investigador Principal:

Título del proyecto: Efecto terapéutico de VIP en esclerosis múltiple. Estudio en el modelo de encefalomiелitis autoinmune experimental.

Entidad financiadora: FIS- Ministerio de Sanidad

Duración, desde: 2003 hasta: 2006

Investigador responsable: Mario Delgado

Título del proyecto: Efecto terapéutico del péptido intestinal vasoactivo en un modelo de esclerosis múltiple. Mecanismos celulares y moleculares.

Entidad financiadora: Fundación La Caixa

Duración, desde: 2003 hasta: 2006

Investigador responsable: Mario Delgado

Título del proyecto: Uso de péptidos reguladores en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes.

Entidad financiadora: Fundación Areces

Duración, desde: 2004 hasta: 2007

Investigador responsable: Mario Delgado

Título del proyecto: Neuropeptides and regulatory T cells

Entidad financiadora: National Institute of Allergy and Infectious Diseases, USA

Duración, desde: 2004 hasta: 2008

Investigador responsable: Mario Delgado

Título del proyecto: Neuroinmunología de enfermedades inflamatorias y autoinmunes

Entidad financiadora: Junta de Andalucía

Duración, desde: 2003 hasta: 2005

Investigador responsable: Mario Delgado

Título del proyecto: Caracterización de Adrenomedulina y Urocortina en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes. Mecanismos celulares y moleculares.

Entidad financiadora: FIS-Ministerio Sanidad

Duración, desde: 2004 hasta: 2007

Investigador responsable: Mario Delgado

Título del proyecto: Uso de inhibidores de NFkB en artritis reumatoide.

Entidad financiadora: Grupos de Excelencia de la Junta de Andalucía

Duración, desde: 2005 hasta: 2008

Investigador responsable: Mario Delgado

Título del proyecto: Role of PGE2 in CNS and peripheral autoimmune disorders.

Entidad financiadora: National Institute of Allergy and Infectious Diseases, USA

Duración, desde: 2006 hasta: 2009

Investigador responsable: Mario Delgado

Título del proyecto: Efecto de Cortistatin y Ghrelin en tolerancia inmunológica.

Aplicaciones terapéuticas en autoinmunidad, trasplantes y abortos espontáneos.

Entidad financiadora: FIS-Ministerio de Sanidad

Duración, desde: 2006 hasta: 2008

Investigador responsable: Mario Delgado

Título del proyecto: Generación de células T reguladoras para el tratamiento de autoinmunidad, trasplantes y abortos espontáneos.

Entidad financiadora: Grupos de Excelencia de la Junta de Andalucía

Duración, desde: 2006 hasta: 2009

Investigador responsable: Mario Delgado

Título del proyecto: Nuevas terapias en aterosclerosis: uso de neuropeptidos anti-inflamatorios.

Entidad financiadora: FIS-Ministerio de Sanidad

Duración, desde: 2008 hasta: 2010

Investigador responsable: Mario Delgado

Título del proyecto: Estudios de actividad inmunorreguladora de células madre adultas en modelos animales de enfermedades inflamatorias.

Entidad financiadora: PETRI-Ministerio de Educación y Ciencia.

Duración, desde: 2007 hasta: 2009

Investigador responsable: Mario Delgado

Título del proyecto: Red Española de Esclerosis Múltiple.

Entidad financiadora: FIS-Ministerio de Sanidad.

Duración, desde: 2008 hasta: 2010

Investigador responsable: Mario Delgado

Título del proyecto: Estudio del efecto terapéutico de células madre adultas derivadas de adiposo en un modelo experimental de esclerosis múltiple.

Entidad financiadora: Fundación Alicia Koplowitz

Duración, desde: 2009 hasta: 2011

Investigador responsable: Mario Delgado

Título del proyecto: Convirtiendo las células madre en medicamentos: ASCs alogénicas y bioingeniería en sus aplicaciones clínicas

Entidad financiadora: Proyectos Singulares Estratégicos MICIIN.

Duración, desde: 2009 hasta: 2010

Investigador responsable: Mario Delgado

Título del proyecto: Estudio del efecto terapéutico de células madre adultas derivadas de adiposo en un modelo experimental de esclerosis múltiple. Inducción de tolerancia y capacidad regenerativa.

Entidad financiadora: FIS-Ministerio de Sanidad

Duración, desde: 2010 hasta: 2012

Investigador responsable: Mario Delgado

Título del proyecto: Actividad inmunorreguladora de células madre derivadas de adiposo: efecto terapéutico en enfermedades inflamatorias y autoinmunes.

Entidad financiadora: Grupos de Excelencia de la Junta de Andalucía

Duración, desde: 2010 hasta: 2012

Investigador responsable: Mario Delgado

Título del proyecto: Therapeutic application of cortistatin in type 1 diabetes and associated neuropathy and retinopathy.

Entidad financiadora: Ministerio de Economía y Competitividad

Duración, desde: 2013 hasta: 2015

Investigador responsable: Mario Delgado

Título del proyecto: Caracterización del efecto de cortistatina en dolor inflamatorio y neuropático.

Entidad financiadora: Grupos de Excelencia de la Junta de Andalucía

Duración, desde: 2014 hasta: 2016

Investigador responsable: Mario Delgado

Título del proyecto: siRNA Screen of Microglia to Identify Neuroprotective Drug Targets in Parkinson's Disease.

Entidad financiadora: Michael J. Fox Foundation for Parkinson's Research

Duración, desde: 2014 hasta: 2015

Investigador responsable: Mario Delgado