

Karima Al-Akioui Sanz

Datos de contacto

ORCID ID: 0000-0002-7701-1002

Correo electrónico:
mizquierdo@iib.uam.es

Titulación

Dr. Ciencias Químicas

Reseña biográfica

Realicé la tesis doctoral en el Servicio de Inmunología del Hospital de la Princesa (Madrid), en la que estuve trabajando en el tema de la reconstitución inmune y activación de los linfocitos T tras el trasplante de médula ósea en humanos (1986-1990). Posteriormente, realicé una primera etapa posdoctoral (1990-1994) en el ICRF (London, UK), en la que trabajé en el estudio de las señales intracelulares implicadas en la activación de p21ras y sobre la función de p21ras en el proceso de la activación de los linfocitos T. A continuación, regresé a España trabajando como posdoctoral reinsertado (1994-1996) en el Instituto de Biomedicina y Parasitología "López Neyra" (CSIC, Granada), donde estudiamos la señales intracelulares implicadas la apoptosis de los linfocitos T. Posteriormente (1997-1999) realicé otra tercera etapa posdoctoral en el Departamento de Inmunología y Oncología del CNB (CSIC, Madrid) trabajando en la función de las caspasas durante los procesos de selección negativa por apoptosis en el timo, utilizando modelos de ratones transgénicos que expresaban inhibidores de caspasas de Baculovirus (p35 y oplAP). Coincidiendo con el final de esta etapa, en el año 2000 obtuve una plaza de Científico Titular en el CSIC y tomé posesión de ella en el IBGM (CSIC, Valladolid), donde formé un grupo de investigación independiente y empecé a trabajar como IP, dirigiendo hasta la fecha varios Proyectos de Investigación en el contexto de dos temáticas diferentes: 1) estudio del papel de las señales intracelulares (p. ej. calcio, diacilglicerol) y su función en los procesos de activación y muerte celular programada de los linfocitos T; 2) estudio de los mecanismos moleculares implicados en la secreción de los exosomas y su implicación en los procesos de muerte celular programada en linfocitos T, así como su papel en la regulación de la homeostasis en el sistema inmune. Es de resaltar que, en el contexto de esta segunda línea de trabajo, fuimos uno de los grupos pioneros en España en trabajar en el área temática de los exosomas, cuando apenas había en la literatura publicaciones que incluían en el título el término "exosomas" (había una media de 3-4 artículos al año hasta 2004, creciendo hasta los 3.619 artículos en 2019- datos obtenidos de PUBMED-). En el año 2004 me trasladé con el grupo de investigación al IIB "Alberto Sols", donde fui promocionado a Investigador Científico en 2009 y donde seguimos trabajando en el momento presente. A reseñar del CV investigador es la continuidad demostrada en el área general de trabajo (a saber: estudio de la señalización intracelular durante los procesos de activación y muerte de los linfocitos T), en un contexto de independencia como IP. También es pertinente resaltar la capacidad que tiene nuestro equipo de adaptarse a nuevos retos, tanto logísticos (traslados a diferentes institutos pertenecientes al CSIC), como a enfrentarse a cambios en las áreas específicas de trabajo, así como al abordaje de nuevas aproximaciones multidisciplinares (por ejemplo: Análisis de Imagen de Alta Resolución, Nanotecnología), y todo ello manteniendo la misma área temática general de investigación.

Publicaciones

1. Raquel Bello-Morales, Beatriz Praena, Carmen de la Nuez, María Rejas, Milagros Guerra, Marcos Galán, Manuel Izquierdo, Víctor Calvo, Claude Krummenacher, and José López-Guerrero (JV100088-18R1), "Role of microvesicles in the spread of Herpes simplex virus type 1 in oligodendrocytic cells" *Journal of Virology*. 2018. doi: 10.1128/JVI.00088-18 .
2. Víctor Calvo and Manuel Izquierdo. "Imaging polarized secretory traffic at the immune synapse in living T lymphocytes". *Front Immunol*. 2018 Apr 6;9:684. doi: 10.3389/fimmu.2018.00684. eCollection 2018.
3. Gonzalo Herranz, Pablo Aguilera, Sergio Dávila, Alicia Sánchez, Bianca Stancu, Jesús Gómez, David Fernández, Raúl de Martín, Mario Quintanilla, Teresa Fernández, Pablo Rodríguez, Laura Márquez-Expósito, Ana Bello-Gamboa, Alberto Fraile-Ramos, Víctor Calvo, Manuel Izquierdo. "Protein kinase C delta regulates the depletion of actin at the immunological synapse required for polarized exosome secretion by T cells". *Front Immunol*. 2019 Apr 26;10:851. doi: 10.3389/fimmu.2019.00851. eCollection 2019.
4. Ana Bello-Gamboa, Juan Manuel Izquierdo, Marta Velasco, Solange Moreno, Alejandro Garrido , Laura Meyers, Juan Carlos Palomino, Víctor Calvo, Manuel Izquierdo. "Imaging the human immunological synapse". *Journal of Visualized Experiments. J Vis Exp*. 2019 Dec 26;(154). doi: 10.3791/60312.
5. Víctor Calvo, Manuel Izquierdo. "Inducible polarized secretion of exosomes in T and B lymphocytes". Doi: 10.3390/ijms21072631. *Int J Mol Sci*. 2020 Apr 10;21(7):2631. doi: 10.3390/ijms21072631.
6. Ana Bello-Gamboa, Marta Velasco, Solange Moreno, Gonzalo Herranz, Roxana Ilie, Silvia Huetos, Sergio Dávila, Alicia Sánchez, Jorge Bernardino de la Serna, Víctor Calvo, Manuel Izquierdo. "Actin reorganization at the centrosomal area and the immune synapse regulates polarized secretory traffic of multivesicular bodies in T lymphocytes". Doi: 10.1080/20013078.2020.1759926. *Journal of Extracellular Vesicles*. 2020. 9:1, 1759926, DOI: 10.1080/20013078.2020.1759926.
7. Víctor Calvo and Manuel Izquierdo. "Role of actin cytoskeleton reorganization in polarized secretory traffic at the immunological synapse". Doi: 10.3389/fcell.2021.629097. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 9:629097. doi:10.3389/fcell.2021.629097.
8. Sara Fernández-Hermira, Irene Sanz-Fernández, Marta Botas, Víctor Calvo and Manuel Izquierdo. "Analysis of centrosomal area actin reorganization and centrosome polarization upon lymphocyte activation at the immunological synapse". *Methods Cell Biol*. 2023;173:15-32. Epub 2021 Dec 28. <https://doi.org/10.1016/bs.mcb.2021.11.002>. Portada de publicación.
9. Calvo V and Izquierdo M. "T Lymphocyte and CAR-T Cell-Derived Extracellular Vesicles and Their Applications in Cancer Therapy". *Cells*. 2022, 11 (5), 790.
10. Dario Cillerós-Rodríguez, Raquel Martín-Morales, Pablo Barbeito, Abhijit Deb Roy Abdelhalim Loukil, Belén Sierra-Rodero, Gonzalo Herranz, Olatz Pampliega, Modesto Redrejo-Rodríguez, Sarah Goetz, Manuel Izquierdo, Takanari Inoue, Francesc R. García-Gonzalo "Multiple Ciliary Localization Signals Control INPP5E Ciliary Targeting". *Elife* 2022 <https://doi.org/10.7554/eLife.78383>.
11. Irma García-Martínez, Rosa Alén, Laura Pereira, Adrián Povo-Retana, Isabel Gómez-Hurtado, Eduardo López-Collazo, Lisardo Boscá, Rubén Francés, Jesús Balsinde, Manuel Izquierdo, Ángela M. Valverde. "Saturated fatty acid-enriched extracellular vesicles promote liver inflammation and hepatocyte insulin resistance". *Journal of Hepatology Reports*. 2023. 5 (8) : 100756. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2023.100756>.
12. Javier Ruiz-Navarro, Sofía Blázquez-Cucharero, Víctor Calvo and Manuel Izquierdo. "Imaging the immune synapse: three-dimensional analysis of the immune synapse". *Methods in Cell Biology*. 2024. In Press. <https://doi.org/10.1016/bs.mcb.2023.04.003>.
13. Álvaro Gómez-Morón, Silvia Requena-Galindo, Clara Pertusa, Marta Lozano-Prieto, Diego Calzadilla-Fraile, Camila Scagnetti, Inés Sánchez-García, Ana Adela Calero-García, Manuel Izquierdo and Noa B Martín-Cófreces. "End-Binding protein 1 regulates the metabolic fate of CD4+ T lymphoblasts and Jurkat T cells and the organization of the mitochondrial network". *Front Immunol*. 2023. 14 : 1197289. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1197289>.

14. Marta Ibáñez-Navarro, Adrián Fernández, Adela Escudero, Gloria Estes, Carmen Campos-Silva, Miguel Ángel Navarro-Aguadero, Alejandra Leivas, Beatriz Ruz Caracuel, Carlos Rodríguez-Antolín, Alejandra Ortiz, Alfonso Navarro-Zapata, Carmen Mestre-Durán, Manuel Izquierdo, María Bala-guer-Pérez, Cristina Ferreras, Joaquín Martínez¹, Mar Valés-Gómez, Antonio Pérez-Martínez, Lucía Fernández. "NKG2D-CAR memory T cells target pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia in vitro and in vivo but fail to eliminate leukemia initiating cells". *Front Immunol.* 2023. 14: 1187665. doi:10.3389/fimmu.2023.1187665.
15. Javier Ruiz-Navarro, Víctor Calvo, Manuel Izquierdo. "Extracellular vesicles and microvilli in the immune synapse". *Front. Immunol.* 2024. 14: 1324557. | <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1324557>.
16. Javier Ruiz-Navarro, Sara Fernández-Hermira, Irene Sanz-Fernández, Pablo Barbeito, Francesc R. Garcia-Gonzalo, Víctor Calvo, Manuel Izquierdo. "Formin-like 1 phosphorylation at S1086 is necessary for secretory polarized traffic of exosomes at the immune synapse". <https://www.researchsquare.com/article/rs-3096765/v1>. En revision.

Líneas de investigación

NANOinmunología de la activación y apoptosis de los linfocitos T

Nuestro interés es el estudio de las bases moleculares que subyacen a la respuesta inmune y descifrar los mecanismos moleculares que participan en la formación de la sinapsis inmune y en las respuestas biológicas que se derivan de ella. La sinapsis es una zona de estrecho contacto, que forma una interfaz entre las células del sistema inmunitario, que actúa como plataforma dinámica y plástica para la señalización intracelular, y que integra en el espacio y el tiempo las señales espaciales, mecánicas y bioquímicas que intervienen en la respuesta inmune, tanto celular como humoral. Estudiamos el tráfico intracelular implicado en la secreción polarizada de exosomas en la sinapsis realizada por linfocitos T con células presentadoras de antígeno. Los exosomas son nanovesículas lipídicas de doble membrana (50-100 nm) que se acumulan como vesículas intraluminales dentro de los endosomas tardíos para formar cuerpos multivesiculares (MVB). La estimulación celular induce la fusión de MVB con la membrana plasmática y la secreción de vesículas intraluminales como exosomas. En el sistema inmunitario, la activación del receptor del antígeno de los linfocitos T (TCR) induce la adquisición de funciones efectoras e inmunorreguladoras clave que involucran a los exosomas. Estas funciones son la actividad citolítica de los linfocitos T citotóxicos (CTL) y la apoptosis inducida por activación (AICD) de los linfocitos T. En los CTL, los MVB se denominan gránulos líticos. Cuando se activa el TCR, los CTL polarizan sus gránulos líticos para secretar moléculas proapoptóticas (ligando Fas, perforinas, granzimas) en la sinapsis, lo que induce la apoptosis de las células diana, como las células tumorales. Tanto los CTL como los linfocitos T cooperadores (Th) secretan exosomas con moléculas proapoptóticas, como el ligando Fas (FasL), y esto está involucrado en la muerte celular inducida por activación (AICD). La AICD mediada por el sistema Fas/FasL se considera clave en el control de la homeostasis de los linfocitos T y los defectos en la AICD conducen a enfermedades autoinmunes.

Los objetivos específicos son:

- 1) Estudiar los mecanismos que controlan el tráfico polarizado de MVBs/gránulos líticos en linfocitos T y estudiar la participación de los MVBs en la secreción de exosomas.
- 2) Estudiar la implicación de los exosomas en la apoptosis inducida por CTLs, así como en el proceso AICD.

El Grupo está en la frontera de la NANOTECNOLOGÍA aplicada a las CIENCIAS DE LA VIDA. Destaca su carácter multidisciplinar, que engloba técnicas de Biología Celular y técnicas de imagen, y herramientas de NANOTECNOLOGÍA (Essential Facilitating Technique in Horizon 2020 for the European Union), que transversalmente se requiere para la caracterización del tráfico vesicular y la función de los exosomas. Estas técnicas incluyen análisis multiparamétrico y de alto rendimiento de nanopartículas de origen biológico, y captura y mejora de imágenes de fluorescencia de alta resolución aplicadas al tráfico intracelular, que fueron desarrolladas en el Grupo y han producido publicaciones pioneras en el campo. El grupo está interesado en el desarrollo de nuevas metodologías y plataformas de captura y análisis de imágenes de fluorescencia (super-resolución), aplicadas al estudio de la sinapsis inmune en células vivas, todo ello aplicado al campo de la NANOINMUNOLOGÍA.

Filiación



Instituto de Investigación del Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ).



Instituto de Investigaciones Biomédicas Sols-Morreale (IIBM)



CSIC-UAM