

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN A DESARROLLAR

El/la candidat@ se incorporará al grupo de ‘Metaloproteinasas de Matriz en Angiogénesis e Inflamación’ liderado por Alicia G. Arroyo en el Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas en Madrid (<https://www.cib.csic.es/es/departamentos/biomedicina-molecular/metaloproteinasas-de-matriz-en-angiogenesis-e-inflamacion>). Nuestro grupo lleva décadas interesado en comprender los mecanismos de reparación de los tejidos en respuesta a daño, y en particular en las respuestas de la microvasculatura (angiogénesis y remodelado) y del sistema inmune innato (monocitos/macrófagos) sometidas al flujo sanguíneo y su interrelación. Para ello, empleamos y hemos implementado tecnologías que nos permiten visualizar y analizar el comportamiento de células endoteliales y de monocitos circulantes *in vitro* e *in vivo* mediante microscopía (multidimensional, confocal, intravital) y análisis de imagen 2D/3D (ImageJ, MatLab®, Imaris®), herramientas computacionales (lenguaje R), citometría de flujo (convencional, espectral y de imagen), Proteómica, bioquímica de proteínas y ensayos funcionales *in vitro* (células primarias, co-cultivos, cámaras de flujo) y en modelos animales.

El investigador contratado realizará su tesis Doctoral dentro del proyecto financiado por la Agencia Estatal de Investigación ‘MT4-MMP y actores relacionados en la inmunovigilancia intravascular del endotelio por los monocitos patrulleros: implicaciones en homeostasis y remodelado vascular’ (PID2023-146297OB-C21).

El **Plan de Formación para el PIF** incluye: i) adquirir los conocimientos científicos para comprender el problema biológico; ii) aprender las bases y aplicación del método científico experimental y buenas prácticas éticas; iii) formación en una diversidad de enfoques experimentales: cultivo celular, biología celular, bioquímica de proteínas, microscopía avanzada y análisis de imagen 2D/3D, herramientas computacionales, ensayos funcionales y modelos animales; iv) inscripción en el Programa de Doctorado BBMBiomed (UCM); v) presentación y discusión de resultados en inglés en las reuniones de laboratorio, seminarios de departamento y reuniones internacionales; vi) fomento de estancias cortas en laboratorios competitivos para adquirir formación complementaria; vii) redacción de artículos para su publicación en revistas internacionales reconocidas; y viii) estímulo del trabajo en equipo multidisciplinar y colaborativo.

Los monocitos patrulleros (PMo) están dotados de la capacidad de rastrear la cara apical del endotelio en busca de daño para promover su reparación. Nuestro grupo ha propuesto que el modo de rastreo y búsqueda de los PMo pasa de ser difusivo aleatorio en condiciones sanas a ser tipo Levy en presencia de daño (Moreno-Cañadas et al., *Front Immunol* 2021) y hemos descubierto que la ausencia de la proteasa MT4-MMP aumenta esta vigilancia intravascular (Clemente et al., *Nat Commun* 2018). Nuestra **hipótesis** es que descifrar las señales de daño endotelial y su interacción con los PMo permitiría potenciar las acciones protectoras de los PMo en la vasculatura.

El trabajo de **Tesis Doctoral** se centrará en la ‘*Identificación de reguladores de la vigilancia inmunitaria endotelial por monocitos patrulleros para promover la salud vascular*’, con dos **Objetivos principales**: 1) caracterizar las señales de daño en células endoteliales que promuevan el modo de rastreo y búsqueda tipo Levy por los PMo y 2) analizar el impacto de la vigilancia intravascular por PMo de las células endoteliales en homeostasis y remodelado vascular. Para ello el investigador predoctoral utilizará co-cultivos de células primarias endoteliales (estimuladas con factores relacionados con la inflamación, la hipoxia o las fuerzas mecánicas) y monocitos patrulleros de ratón y

analizará las señales de daño y su impacto mediante microscopía multidimensional y análisis de imagen unicelular y *clustering* jerárquico con ImageJ y lenguaje R; microscopía confocal y time-lapse y reconstrucción 3D con Imaris®; y citometría de flujo convencional y de imagen y cuantificación con software FlowJo & IDEAS. Se realizarán también abordajes pioneros para caracterizar nuevas interacciones moleculares (biotinilación de proximidad) y celulares (tecnología uLIPSTIC) implicadas en el diálogo endotelio-monocito, así como modelos animales. Este proyecto sentará las bases para futuras inmunoterapias basadas en PMo dirigidas al huésped para prevenir la disfunción endotelial y reducir las enfermedades cardio-metabólicas

HISTORIAL CIENTÍFICO-TÉCNICO DEL GRUPO (últimos 5 años)

1. Composición del equipo de investigación

El equipo de investigación ‘Metaloproteinasas de Matriz en Angiogenesis e Inflamación’ se encuentra integrado en el Departamento de Biomedicina (<https://www.cib.csic.es/research/molecular-biomedicine>) del Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas (CIB-CSIC) en Madrid. La composición actual del equipo de investigación es:

1. **Alicia G^a Arroyo**, MD, PhD. Jefe del Grupo.
2. **Laura Luque Martín**, PhD (doctora en Biociencia Moleculares, UAM). Investigadora postdoctoral.
3. **Alberto Jiménez Montiel**, FP Superior y graduado en Ciencias Biomédicas (universidad del Ulster, UK). Lab manager.
4. **Javier Cruz Caballero**, MsC y graduado en Biotecnología (UPM). Investigador predoctoral.
5. **Laura Cuesta Ramos**, MsC y graduada en Biología (UCM). Investigadora predoctoral.
6. **Cristina Sánchez Camacho**, PhD (doctora en Biología, (UCM). Científico Visitante.

2. Trabajos de investigación desarrollados

A. Nuevas dianas para mejorar la perfusión tisular tras daño en enfermedades cardiovasculares e inflamatorias

1. Identificación del **remodelado y la angioadaptación** en capilares y arteriolas como principales respuestas a la isquemia tisular en el corazón infartado de cerdo resultando en una **distribución heterogénea del flujo vascular**. La modulación de estos eventos podría mejorar la perfusión tisular post-isquemia (Gkontra et al., 2017, *Sci Rep*; Gkontra et al., 2019 *J Am Heart Assoc*).
2. **Nuevas estrategias para potencia las vascularización y disminuir la fibrosis tras el infarto de miocardio** en ratón: i) suministro secuencial de VEGF-A y S1P mediante la inyección intravenosa de células de médula ósea transducidas con lentivirus como nueva terapia celular (Zak et al., 2019 *Hum Gene Ther*); y ii) delección selectiva de MT1-MMP en macrófagos que reduce la transición endotelio-mesénquima y mejora la función cardíaca (Alonso-Herranz et al., 2020 *eLife*).
3. **MT1-MMP** como una **nueva diana** para disminuir la duplicación capilar patológica y mejorar la **progresión de la colitis** utilizando modelos de ratón y muestras de pacientes (Esteban et al., 2020, *EMBO Mol Med*).
4. Ruta **MT4-MMP/p38MAPK** como regulador de la **función mitocondrial en células de músculo liso vascular (VSMC)**. El aumento de la activación de p38 prima a las VSMCs deficientes en MT4-MMP a proliferar mejor y mejorar la **arteriogenesis post-oclusión** (Sahún-Español et al., 2022 *Sci Rep*).

B. Nuevos actores en el remodelado vascular en fisiopatología

1. El eje **MT4-MMP/Osteopontin** como esencial para el desarrollo de la **pared aórtica** y su ausencia hace que la aorta sea más propensa a desarrollar **aneurismas** en respuesta a angiotensina II. Aspectos traslacionales incluyen la identificación de mutaciones del gen de MT4-MMP en pacientes y estrategias basadas en lentivirus para el rescate del fenotipo (Martín-Alonso et al., 2015, *Circ Res*).
2. Proponemos nuevos conceptos en la poda capilar resaltando el papel de los **gradientes de flujo vascular** y el **acoplamiento de señales mecánicas y químicas** (Santamaria et al., 2020, *Front Phys*).
3. Caracterización de nuevos actores (**contra-gradientes químicos**) implicados, junto con el flujo vascular, en la **poda capilar** en la retina postnatal de ratón (González-Álvarez, TFM-UMP 2021; Cruz-Caballero, TFM-UAM 2022).
4. Reconocimiento y caracterización del remodelado capilar en redes 3D complejas tales como el **corazón (poda)** y el **pulmón (duplicación)** postnatal de ratón (Santamaria et al., 2023, *Front Cell Dev Biol*); Jiménez-Montiel, TFG-Univ of Ulster 2023).
5. Identificación de actores en duplicación capilar en la membrana corioalantoidea de pollo mediante Proteómica y análisis de imagen 3D (Lledó-Elosegui, TFG-UE 2024).

C. Potenciación de las acciones de los monocitos patrulleros para promover la salud y combatir la enfermedad

1. Identificación de la proteasa **MT4-MMP** como un nuevo **regulador del rastreo de los monocitos patrulleros** mediante el procesamiento de la **integrina αM** (Clemente et al., 2018, *Nat Commun*). Estos resultados han abierto una nueva línea de investigación en el grupo con gran potencial básico y traslacional.
2. Caracterización de las acciones de **MT4-MMP** en los monocitos patrulleros, en concreto, en el **rastreo y la captación de partículas** (González-Dorta, TFG-UPM 2018; Moreno-Cañadas, TFM-UCM 2020; Cuesta-Ramos, TFM-UCM 2023).
3. Proponemos el concepto innovador de que el **rastreo y el modo de búsqueda** (aleatorio difusivo versus tipo Levy) están **acoplados** en situaciones de homeostasis o daño (Moreno-Cañadas et al., 2021, *Front Immunol*).
4. Identificación de **MT4-MMP** como una nueva diana para potenciar la **eliminación de células de melanoma circulantes** por los monocitos patrulleros en la microvasculatura del pulmón via trogocytosis (Luque-Martín et al., 2024, *en preparación*).
5. Identificación de **MT4-MMP** como una nueva diana para la **eliminación de *S. pneumoniae*** por los monocitos patrulleros y los macrófagos en el pulmón vía fagocitosis (Sempere et al., 2024, *en preparación*, colaboración con J. Yuste ISCIII).

Palabras clave

Remodelado vascular, metaloproteinasas de matriz de membrana, células endoteliales, monocitos patrulleros, flujo sanguíneo, microscopía y análisis de imagen 2D/3D, Proteómica, enfermedades cardiovasculares e inflamatorias, inmunoterapias, modelos experimentales en ratón

3. Proyectos de I+D (nacionales e internacionales)

1. Plan Nacional I+D+I (Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades): MT4-MMP y actores relacionados en la inmunovigilancia intravascular del endotelio por los monocitos patrulleros: implicaciones en homeostasis y remodelado vascular. PID2023-146297OB-C21. 312.500 EUR. **2024-2027**. Investigador Principal. **Contrato predoctoral** asociado. (*resolución provisional*)
2. Fundación La Marató TV3: Repairing early endothelial cell damage to promote

- cardiovascular health: interplay between endothelial cells and monocytes as a primary strategy in ischemic diseases. 150.000 EUR. **2024-2027**. Investigador Principal. Coordinador: G. Arderiu (Hospital de la Santa Creu I Sant Pau).
3. Plan Nacional I+D+I (Ministerio de Ciencia e Innovación): Blood flow-dependent actions of MT-MMPs in health and disease 2.0. PID2020-112981RB-I00. 278.300 EUR. **2021-2024**. Investigador Principal. **Contrato predoctoral** asociado.
 4. BBVA Foundation: Imaging of Triple negative Breast cancer with specific miniaturized antibodies by ImmunoPET. PR[17]_BIO_IMG_0114. 124.841 EUR. **2018-2021**. Investigador Colaborador. Coordinador: M.A. Morcillo (CIEMAT).
 5. Sociedad Española de Inmunología (Micromecenazgo): Prevención de metástasis pulmonares por activación de leucocitos circulantes. Investigador Principal. 1.691,33 EUR. **2019-2021**.
 6. Plan Nacional I+D+I (Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades): Blood flow-dependent actions of MT-MMPs in health and disease. SAF2017-83229-R. 217.800 EUR. **2018-2020**. Investigador Principal. **Contrato predoctoral** asociado.

4.Publicaciones

A. Artículos originales (último firmante) FI (factor de impacto); **NC** (número de citas totales/por año)

1. R. Santamaría, J. Cruz-Caballero, P. Gkontra, A. Jiménez-Montiel, C. Clemente, J.A. López, M. Villalba-Orero, J. Vázquez, A. Hutloff, E. Lara-Pezzi, **A.G. Arroyo**. **2023**. Capillary pruning couples tissue perfusion and oxygenation with cardiomyocyte maturation in the postnatal mouse heart. *Front Cell Dev Biol*. 11:1256127. **FI: 5.5**
2. Á. Sahún-Español, C. Clemente, J.I. Jiménez-Loygorri, E. Sierra-Filardi, L. Herrera-Melle, A. Gómez-Durán, G. Sabio, M. Monsalve, P. Boya, **A.G. Arroyo**. **2022**. p38 MAPK priming boosts VSMC proliferation and arteriogenesis by promoting PGC1 α -dependent mitochondrial dynamics. *Sci Rep*. 12(1):5938. **FI: 4.6; NC: 2/1**
3. L. Alonso-Herranz, A. Sahún-Español, P. Gonzalo, P. Gkontra, V. Núñez, M. Cedenilla, M. Villalba-Orero, J. Inserte, D. García-Dorado, **A.G. Arroyo***, M. Ricote*. **2020**. Macrophage MT1-MMP promotes TGF β 1-mediated endothelial to mesenchymal transition. *Elife*. 9:e57920. *co-autores senior. **FI: 8.140; NC: 27/6.75**
4. S. Esteban, C. Clemente, A. Koziol, P. Gonzalo, C. Rius, F. Martínez, P.M. Linares, M. Chaparro, A. Urzainqui, V. Andrés, M. Seiki, J.P. Gisbert, **A.G. Arroyo**. **2020**. Endothelial MT1-MMP targeting limits intussusceptive angiogenesis and colitis via TSP1-nitric oxide axis. *EMBO Mol Med*. 12(2):e10862. **FI: 10.624; NC: 24/4.8**
5. J. Gómez-Escudero, C. Clemente, D. García-Weber, R. Acín-Pérez, J. Millán, J.A. Enríquez, K. Bentley, P. Carmeliet, **A.G. Arroyo**. **2019**. PKM2 regulates endothelial cell junction dynamics and angiogenesis via ATP production. *Sci Rep*. 9(1):15022. **FI: 4.011; NC: 24/4.8**
6. P. Gkontra, W. El-Bouri, K-A. Norton, A. Santos, A.S. Popel, S.J. Payne, **A.G. Arroyo**. **2019**. Dynamic changes in microvascular flow conductivity and perfusion after myocardial infarction shown by image-based modeling. *J Am Heart Assoc*. 8:e011058. **FI: 4.660; NC: 6/1.2**
7. M.M. Zak, P. Gkontra, C. Clemente, M.L. Squadrito, A. Ferrarini, R.A. Mota, E. Oliver, S. Rocha, J. Aguero, J. Vazquez, M. De Palma, B. Ibañez, **A.G. Arroyo**. **2019**. Sequential bone marrow-cell delivery of VEGFA/S1P improves vascularization and limits adverse cardiac remodeling after myocardial infarction in mice. *Hum Gene Ther*. 30(7):893. **FI: 3.885; NC: 9/1.8**
8. C. Clemente, C. Rius, L. Alonso-Herranz, M. Martín-Alonso, Á. Pollán, E. Camafeita, F. Martínez, R.A. Mota, V. Núñez, C. Rodríguez, M. Seiki, J. Martínez-González, V.

Andrés, M. Ricote, and **A.G. Arroyo**. 2018. MT4-MMP deficiency increases patrolling monocyte recruitment to early lesions and accelerates atherosclerosis. *Nat Commun*. 9(1):910. **FI**: 11.878; **NC**: 25/4.17

B. Artículos originales (en colaboración)

9. F. Mulero, M. Oteo, G. Garaulet, N. Magro, L. Rebollo, G. Medrano, C. Santiveri, E. Romero, R.E. Sellek, Y. Margolles, R. Campos-Olivas, **A.G. Arroyo**, L.A. Fernández, M.A. Morcillo, and J.L. Martínez-Torrecuadrada. 2022. Development of anti-membrane type 1-matrix metalloproteinase nanobodies as immunoPET probes for triple negative breast cancer imaging. *Front Med (Lausanne)*. 9:1058455. **FI**: 4.71
10. M. Martín-Alonso, S. Iqbal, P.M. Vornewald, H.T. Lindholm, M.J. Damen, F. Martínez, S. Hoel, A. Díez-Sánchez, M. Altelaar, P. Katajisto, **A.G. Arroyo**, and M.J. Oudhoff. 2021. Smooth muscle-specific MMP17 (MT4-MMP) regulates the intestinal stem cell niche and regeneration after damage. *Nat Commun*. 12(1):6741. **FI**: 17.694; **NC**: 8/2.67
11. E. Muñoz-Sáez, N. Moracho, A.I.R. Learte, **A.G. Arroyo**, and C. Sánchez-Camacho. 2021. Dynamic Expression of Membrane Type 1-Matrix Metalloproteinase (Mtl1-mmp/Mmp14) in the Mouse Embryo. *Cells* 10(9):2448. **FI**: 6.6; **NC**: 4/1.33

C. Revisiones, editoriales, comentarios, capítulos de libros

12. E. Muñoz-Sáez, N. Moracho, A.I.R. Learte, A. Collignon, **A.G. Arroyo**, A. Noel, N.E. Sounni, C. Sánchez-Camacho. 2023. Molecular Mechanisms Driven by MT4-MMP in Cancer Progression. *Int J Mol Sci*. 24(12):9944. **FI**: 5.6; **NC**:
13. R. Moreno-Cañadas, L. Luque-Martín, and **A.G. Arroyo**. 2021. Intravascular Crawling of Patrolling Monocytes: A Lévy-Like Motility for Unique Search Functions? *Front Immunol* 12:3763. **FI**: 7.561; **NC**: 1/0.33
14. E. Muñoz-Sáez, N. Moracho, A.I.R. Learte, **A.G. Arroyo**, and C. Sánchez-Camacho. 2021. Dynamic Expression of Membrane Type 1-Matrix Metalloproteinase (Mtl1-mmp/Mmp14) in the Mouse Embryo. *Cells* 10(9):2448. **FI**: 6.6; **NC**: 4/1.33
15. N. Moracho, A.I.R. Learte, E. Muñoz-Sáez, M.A. Marchena, M.A. Cid, **A.G. Arroyo**, and C. Sánchez-Camacho. 2021. Emerging roles of MT-MMPs in embryonic development. *Dev Dyn*. **FI**: 3.78; **NC**: 5/1.77
16. R. Santamaría, M. González-Álvarez, R. Delgado, S. Esteban, and A.G. Arroyo. 2020. Remodeling of the microvasculature: may the blood flow be with you. *Front Physiol* 11:586852. **FI**:3.367; **NC**: 10/2.5

(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=arroyo+ag+not+del+arroyo+ag+not+efar+not+glucagon+not+monkeypox&sort=date&size=100>, ver este enlace para listado completo)

5. Propiedad industrial

1. Patente: Inhibitors of Membrane-type 4 matrix metalloproteinase (MT4-MMP) and its use in the treatment of diseases benefiting from an increase in the activity of patrolling monocytes. Inventores: Alicia G. Arroyo, C. Clemente, F. Martínez, R. A. Mota. nº. PCT/EP2018/080212. País de prioridad: Oficina Europea de Patentes. Fecha de solicitud: 5/11/2018. Entidad: CNIC.
2. Licencia de explotación comercial de 3 anticuerpos monoclonales anti-MT1-MMP con Chemicon International Inc. (2003-2018). US\$3000 adelanto y 20% *royalty*/año.

6. Capacidad formativa del director/a de tesis.

A. Dirección de Tesis Doctorales

El Director de Tesis ha supervisado 15 Tesis defendidas (14/15 *cum laude*) y hay dos en marcha. En todas excepto en una los doctorandos han publicado al menos un artículo como primer firmante y otros en colaboración y han realizado en la mayoría de los casos estancias en grupos internacionales. De los doctores egresados ~50% trabajan como investigadores en el sector académico y ~30% en el sector privado de I+D. En los últimos cinco años el Director ha supervisado y se han defendido las siguientes Tesis doctorales:

1. L. Cuesta-Ramos. Identificación de nuevos reguladores de la trogocitosis de células tumorales circulantes por los monocitos: patrulleros: impacto en metástasis pulmonares. UCM. **Diciembre 2028** (prevista). **Contrato predoctoral CAM**.
2. J. Cruz Caballero. Nuevos actores celulares y moleculares implicados en la migración de células endoteliales mediada por el flujo sanguíneo durante la poda capilar. UCM. **Septiembre 2026** (prevista). **FPI-PID2020-112981RB-I00**.
3. L. Luque-Martín. Exploring novel regulators of the engulfment of melanoma cells by patrolling monocytes in the lung microvasculature: role of MT4-MMP/ α M β 2 integrin axis. UAM. **2024**. Sobresaliente *cum laude*. *Publicaciones*: Moreno-Cañadas, Luque-Martín et al., 2021; Luque-Martín et al., 2024 in prep. Visit to Dr. Sanz-Moreno's lab (UK). *Puesto*: investigador postdoctoral en el laboratorio de A. G. Arroyo (CIB - CSIC). **FPI-SAF2017-83229-R**.
4. R. Santamaría. Caracterización e impacto de la remodelación vascular por poda capilar en el corazón postnatal de ratón. UAM. **2021**. Sobresaliente *cum laude*. *Publicaciones*: Santamaria et al., 2020; Santamaría et al., 2023. Visit to Dr. Hutloff's lab (Germany). *Puesto*: Master en *Medical Affairs*, Master en *Big Data analysis*, especialista en Edwards Lifesciences. **FPI-SEV-2015-0505**.
5. A. Sahún-Español. Regulation of vascular smooth muscle cell proliferation by the protease MT4-MMP in developmental and adult arteriogenesis. UAM. **2021**. Sobresaliente *cum laude*. Mención Doctorado Internacional. *Publicaciones*: Sahún-Español et al., 2017; Sahún-Español et al., 2021 and colls. Visit to Dr. Smart's lab (UK) and Prof. Filmin's lab (Canada). *Puesto*: técnico de microscopía en King's College (Oxford), Project manager en The Alan Turing Institute (Londres), Jefe de la Unidad de Microscopía del CBMSO (Madrid, desde 2023).
6. C. Clemente. Papel de la proteasa MT4-MMP como modulador de los monocitos patrulleros en el contexto inflamatorio. UAM. **2020**. Sobresaliente *cum laude*. *Publicaciones*: Clemente et al., 2018 and colls. *Puesto*: investigador postdoctoral en el laboratorio de A. G. Arroyo (CIB -CSIC) y en el CBMSO (desde 2022).
7. S. Esteban. Nuevos mecanismos de regulación de la angiogénesis por brote capilar y por intususcepción: papel de las oscilaciones de calcio y la proteasa MT1-MMP. UAM. **2018**. Sobresaliente *cum laude*. *Publicaciones*: Esteban et al., 2020 and collaborations. Visit to Dr. Gerhardt's lab (Germany). *Puesto*: Master en *Medical Affairs*, Project manager Probisearch.
8. P. Gkontra. Image analysis and modelling of the infarcted heart response at the microvascular level. UPM. **2018**. Sobresaliente *cum laude*. Mención Doctorado Internacional. *Publicaciones*: Gkontra et al., 2015; Gkontra et al., 2018; Gkontra et al., 2019. Visit to Prof. Popel's lab (USA) and Prof. S. Payne's lab (UK). *Puesto*: investigador posdoctoral en el lab del Prof. Marti-Bonmati (IIS-La Fe, Valencia) y profesor asociado en la UB (Facultad de Mathematics and Computer Science).
9. M. M. Zak. Development of lentiviral-based strategies to modulate angiogenesis during post-infarction heart remodelling. UAM. **2018**. Sobresaliente. *Publicaciones*: Zak et al., 2019 and collaborations. Visit to Dr. De Palma's lab (Switzerland) and Dr. Delabrande (Belgium). *Puesto*: investigador posdoctoral en el laboratorio del Prof. Zangi (Icahn School of Medicine, Mount Sinai, USA).

B. Supervisión de Trabajos de Fin de Máster (TFM)

1. L. Cuesta Ramos. Identification of regulators of intravascular engulfment of circulating tumor cells by patrolling monocytes to combat lung metastases. UCM. **2023**.
2. J. Cruz-Caballero. Cellular and molecular insights into blood flow-mediated endothelial cell migration during capillary remodeling. UAM. **2022**.
3. M. González-Álvarez. Exploring new actors in capillary pruning at single cell scale. UIMP. **2021**.
4. R. Moreno Cañadas. Nuevos mecanismos de regulación de la actividad de los monocitos patrulleros. UCM. **2020**. Matrícula de Honor.

C. Supervisión de Trabajos de Fin de Grado (TFG)

1. A. Jiménez Montiel. New players in capillary splitting in the healthy and diseased lung. University of Ulster (Northern Ireland). **2023**.
2. H. González-Dorta. Mecanismos reguladores y acciones de la proteasa MT4-MMP en monocitos patrulleros y macrófagos de ratón. UPM. **2019**. Matrícula de Honor.

D. Supervisión de estudiantes Erasmus+

1. Aleksandra Bytniewska. Regulators of phagocytosis of *S. pneumoniae* by patrolling monocytes. Facultad de Medicina, The John Paul II Catholic University of Lublin. **2023**.

E. Participación en Programas de doctorado

1. Co-coordinador del módulo BIOMED y Profesor del ‘Master in Molecular and Cellular Integrative Biology’ (MCIB, CIB-UIMP) en 2018-2019; 2019-2020; 2020-2021.

F. Contratos para formación de personal

1. Ayudante de Investigación: contrato de ayudante de investigación financiado por la Comunidad de Madrid **PEJ-2020-AI/BMD-18213** (2021-2023).
2. Técnico de laboratorio: contrato de técnico de laboratorio financiado por la Comunidad de Madrid **PEJ-2018-TL/BMD-10786** (2019-2021).

7. Otros méritos.

A. Participación en Comités

- Comité Asesor Externo del centro de investigación Navarrabiomed (**2021**)
- Panel de Expertos de la AEI, área de Biomedicina (subárea FOS) (**2019**).
- Panel de evaluación de contratos Ramón y Cajal (**2020**)
- Tribunal de plazas de Científico Titular del CSIC (**2020**).

B. Revisor y evaluador

1. Proyectos Nacionales e Internacionales: European Commission: ERC CoG, ERC SyG, etc. (**2020-2022**), Proyectos ProteoRed (**2018-2019**), evaluador de la AEI
2. Revistas Internacionales (Nat Commun, Sci Rep, Matrix Biol, iScience, etc.).

C. Cargos institucionales: Jefe del Departamento de Biomedicina Molecular (2019-2023)

D. Comunicación y divulgación

1. Reseñas institucionales y en prensa de artículos publicados en revistas internacionales (desde **2010**): <https://www.csic.es/es/actualidad-del-csic/el-bloqueo-de-una-enzima-podria-mejorar-la-terapia-de-la-enfermedad>; <https://www.cnice.es/es/noticias/embo-moleculare-medicina-bloqueo-proteasa-podria-mejorar-terapia-enfermedad-inflamatoria>).

CURRICULUM VITAE ABREVIADO (CVA)**Part A. PERSONAL INFORMATION**

First name	Alicia		
Family name	García Arroyo		
Gender (*)	Female	Birth date (dd/mm/yyyy)	25/10/1965
Social Security, Passport, ID number		50714250D	
e-mail	agarroyo@cib.csic.es	URL Web	https://www.cib.csic.es/research/molecular-biomedicine/matrix-metalloproteinases-angiogenesis-and-inflammation
Open Researcher and Contributor ID (ORCID) (*)		0000-0002-1536-3846	

A.1. Current position

Position	Investigador Científico		
Initial date	Feb 2021 (previously, Científico Titular since 2002)		
Institution	Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)		
Department/Center	Molecular Biomedicine/Center for Biological Research Margarita Salas		
Country	Spain	Teleph. number	91 8373112 ext 442709
Key words	Vascular remodeling, MT-MMPs, endothelial cells, patrolling monocytes, blood flow, 3D microscopy & image analysis, mouse models		

A.2. Previous positions (research activity interruptions, indicate total months)

Period	Position/Institution/Country/Interruption cause
1995-1998	Postdoctoral researcher (MIT, Cambridge, USA).
1999-2001	Group leader (FIS and Ramón y Cajal contracts, H. de la Princesa, Madrid)
2002-2003	<i>Científico Titular</i> (CIB-CSIC, Madrid)
2004-2017	Group Leader (CNIC, Madrid)
2018-2020	<i>Científico Titular</i> (CIB-CSIC, Madrid)
2019-2023	Head of the Dept. Molecular Biomedicine (CIB Margarita Salas-CSIC)
2021-now	<i>Investigador Científico</i> (CIB Margarita Salas-CSIC, Madrid)

A.3. Education

PhD, Licensed, Graduate	University/Country	Year
BsC in Medicine (<i>Licenciado</i>)	Universidad Complutense de Madrid	1989
Specialist in Immunology, MD	Hospital de la Princesa de Madrid	1993
PhD in Medicine (<i>cum laude</i>)	Universidad Autónoma de Madrid	1994

Part B. CV SUMMARY (max. 5000 characters, including spaces)

Dr. A. G. Arroyo is Research Scientist (*Investigador Científico*) of the Margarita Salas-CSIC CIB. With a degree in Medicine (1989) and specialized in Immunology (1993), she began her scientific training as a student at the CIB (CSIC) and obtained her PhD from the UAM in 1994. After her fruitful pre- and post-doctoral stages with seminal work on new actions of integrin adhesion receptors in leukocytes in vitro and in vivo (7 articles as first author in journals such as J Cell Biol, Cell and Immunity), the group was established as independent in 1999. Since then, Dr. Arroyo has published numerous articles and she is internationally recognized by the angiogenesis and matrix metalloproteinases (MMPs) scientific communities for her **pioneering scientific and technical contributions** to the understanding of the proteolytic and non-proteolytic as well as context-dependent actions of plasma membrane-anchored MMPs (MT-MMPs) in endothelial, perivascular and monocyte/macrophage cells during angiogenic and inflammatory responses. The group has generated tools for the selective inhibition of MT-MMPs of potential use as therapeutic agents in cardiovascular and chronic inflammatory diseases and implemented unique methods for the identification of new MMP substrates with potential application as biomarkers. These findings have been published in the top international peer-reviewed journals in their field (*eLife*, *EMBO*



Mol Med, Nat Commun, Circ Res, Blood, Dev Cell, J Cell Biol, etc.). Her team uses advanced microscopy and 2D/3D image analysis, computational tools, proteomics and mouse models to understand the influence of MT-MMP actions on blood flow-regulated vascular remodeling and immune response. These studies will promote the identification of molecular and cellular targets to improve perfusion and tissue repair after ischemia or damage and enhance endogenous immune activities to combat disease. Dr. Arroyo has published **more than 70 articles** (53% D1, 81% Q1), with **more than 4600 citations** (approximately 65 citations/article) and an **h-index of 37**. These merits have been recognized with **5 'Sexenios' of research**.

In terms of her **leadership capacity**, Dr. Arroyo has obtained **uninterrupted competitive funding** since 1999, both from public regional (CAM projects and networks), national (7 National Plan), international (EC) and private (TV3, Ramón Areces Foundation) sources. Of particular note is the **'CardioNext' project, funded by the European Commission**, of which she was the coordinator, managing a budget of almost 3 million euros and an international group of 12 PhD students (two under her direct supervision) and establishing networks with academic partners and private companies. She **collaborates assiduously with other groups** as shown by the fact that out of about 53 articles as PI (originals, reviews and collaborations), 24 (45%) involve researchers from international institutions and also by the joint application for projects (e.g. EC, WCR). She regularly attends international congresses and symposia as an organizer, session moderator and invited speaker (e.g. Gordon Research Conferences, NAVBO).

Dr. Arroyo has made **contributions to other sectors of society**, transferring knowledge and technology through the application for three **patents and the commercialization** of reagents, and participating in round tables and in the dissemination of science in the media.

As for the **training of young researchers**, in addition to several Bachelor's & Master's theses, and postdoctoral researchers, Dr. Arroyo has supervised **14 doctoral theses (13 cum laude)** and most of the PhD graduates remain linked to research either in the academic sector (7) or in the biotech business sector (4). She has participated in several postgraduate programs as lecturer and co-coordinator of modules in official Masters (UAM, UIMP) as well as in other university training activities. Finally, it is worth mentioning her participation as a member since 2006 in several **Expert Panels** of National Committees for **the evaluation of Research Grants**, Ramón y Cajal and Juan de la Cierva contracts, as well as evaluator of other national and international agencies (ANEP, Welcome Trust, German-Israeli FSRD) and more recently of the European Commission (ERC CoG and ERC SyG projects). She is a member of the External Advisory Committee of the Navarrabiomed institute (since 2021) and a regular **reviewer of articles** submitted to journals such as *Nat Commun, J Cell Biol, Blood, iScience, etc.* In terms of institutional responsibilities and positions, she has been chairperson of the CNIC's Animal Facility and Infrastructure Commissions (2005-2015), member of the Selection Boards for CSIC positions, and at the CIB **Head of the Department of Molecular Biomedicine** and member of the Internal Scientific Committee (2019-2023) and of the Bioethics and Biosafety Committee (since 2023).

Part C. RELEVANT MERITS

C.1. Publications Selected from last 10 years (IF: impact factor, JCR)

1. R. Santamaría, J. Cruz-Caballero, P. Gkontra, A. Jiménez-Montiel, C. Clemente, JA López, M. Villalba-Orero, J. Vázquez, A. Hutloff, E. Lara-Pezzi, **A.G. Arroyo. 2023**. Capillary pruning couples tissue perfusion and oxygenation with cardiomyocyte maturation in the postnatal mouse heart. *Front Cell Dev Biol.* 11:1256127. **Q1**. IF: 5.5
2. Á. Sahún-Español, C. Clemente, J.I. Jiménez-Loygorri, E. Sierra-Filardi, L. Herrera-Melle, A. Gómez-Durán, G. Sabio, M. Monsalve, P. Boya, **A.G. Arroyo. 2022**. p38 MAPK priming boosts VSMC proliferation and arteriogenesis by promoting PGC1 α -dependent mitochondrial dynamics. *Sci Rep.* 12(1):5938. **Q2** IF: 4.6
3. M. Martín-Alonso, S. Iqbal, P.M. Vornewald, H.T. Lindholm, M.J. Damen, F. Martínez, S. Hoel, A. Díez-Sánchez, M. Altelaar, P. Katajisto, **A.G. Arroyo, M.J. Oudhoff. 2021**. Smooth muscle-specific MMP17 (MT4-MMP) regulates the intestinal stem cell niche and regeneration after damage. *Nat Commun.* 12(1):6741. **D1** IF: 17.694



4. R. Moreno-Cañadas*, L. Luque-Martín*, and A.G. Arroyo. **2021**. Intravascular Crawling of Patrolling Monocytes: A Lèvy-Like Motility for Unique Search Functions? *Front Immunol* 12:3763. **Q1** [IF: 7.561](#)
5. L. Alonso-Herranz, Á. Sahún-Español, A. Paredes, P. Gonzalo, P. Gkontra, V. Núñez, C. Clemente, M. Cedenilla, M. Villalba-Orero, J. Inserte, D. García-Dorado, **A.G. Arroyo**[§], and M. Ricote[§]. **2020**. Macrophages promote endothelial-to-mesenchymal transition via MT1-MMP/TGFβ1 after myocardial infarction: [§]co-senior authors. *eLife* 9:e57920. **D1** *(*Nat Rev Card Research Highlights Nov 2020*) [IF: 8.140](#)
6. S. Esteban, C. Clemente, A. Koziol, P. Gonzalo, C. Rius, F. Martínez, P.M. Linares, M. Chaparro, A. Urzainqui, V. Andrés, M. Seiki, J.P. Gisbert, **A.G. Arroyo**. **2020**. Endothelial MT1-MMP targeting limits intussusceptive angiogenesis and colitis via TSP1-nitric oxide axis. *EMBO Mol Med.* 12(2): e10862. **D1** *(*EMBO Mol Med, News & Views Dec 2019*) [IF: 10.624](#)
7. P. Gkontra, W. El-Bouri, K-A. Norton, A. Santos, A.S. Popel, S.J. Payne, and **A.G. Arroyo**. **2019**. Dynamic changes in microvascular flow conductivity and perfusion after myocardial infarction shown by image-based modeling. *J Am Heart Assoc.* 8:e011058. **Q1** [IF: 4.660](#)
8. C. Clemente, C. Rius, L. Alonso-Herranz, M. Martín-Alonso, Á. Pollán, E. Camafeita, F. Martínez, R.A. Mota, V. Núñez, C. Rodríguez, M. Seiki, J. Martínez-González, V. Andrés, M. Ricote, and **A.G. Arroyo**. **2018**. MT4-MMP deficiency increases patrolling monocyte recruitment to early lesions and accelerates atherosclerosis. *Nat Commun* 9(1):910. **D1** [IF: 11.878](#)
9. **A.G. Arroyo**, V. Andrés. **2015**. ADAMTS7 in cardiovascular disease: from bedside to bench and back again? *Circulation* 131(13):1156-9. **D1** [IF: 17.202](#)
10. M. Martín-Alonso, A.B. García-Redondo, D. Guo, E. Camafeita, F. Martínez, A. Alfranca, N. Méndez-Barbero, C. Sánchez-Camacho, A. Pollán, D.T. Denhardt, M. Seiki, J. Vázquez, M. Salaices, J.M. Redondo, D. Milewicz, **A.G. Arroyo**. **2015**. Deficiency of MMP17/MT4-MMP proteolytic activity predisposes to aortic aneurysm in mice. *Circ Res* 117(2):e13-26. **D1** *(*Editorial in Circ Res and F1000Biology recommended*) [IF:11.551](#)

C.2. Congress

1. 2nd Spanish Workshop of Endothelium. **2023**. Santiago de Compostela, Spain. [Invited Conference and Chairperson.](#)
2. 2nd Meeting of Cancer Hub-CSIC. **2023**. Benidorm, Spain. [Invited Conference.](#)
3. 1st Spanish Workshop on Endothelium: From Cell Biology to Pathology. **2018**. Madrid, Spain. [Invited Conference.](#)
4. Metalloproteinases and their inhibitors: beginning, past and future. **2016**. University of Oxford, UK. [Chairperson.](#)
5. Weizmann Institute of Science and vall d'Hebron Institute of Oncology: Joint Conference on Cell Communication in Translational Research. **2015**. Rehovot, Israel. [Invited Conference.](#)



6. Gordon Research Conferences: Matrix Metalloproteinases. 2013. Il Ciocco. Italy. Invited conference and Chairperson.

C.3. Research projects

1. La Marató TV3 Foundation: *Repairing early endothelial cell damage to promote cardiovascular health: interplay between endothelial cells and monocytes as a primary strategy in ischemic diseases.* **86/C/2023.** 150.000 EUR. **2024-2027.** Principal Investigator (PI). Coordinator: G. Arderiu (Hospital de la Santa Creu I Sant Pau).
2. Plan Nacional I+D+I (Ministerio de Ciencia e Innovación): *Blood flow-dependent actions of MT-MMPs in health and disease 2.0.* **PID2020-112981RB-I00.** 278.300 EUR. **2021-2024.** PI. Associated pre-doctoral contract.
3. Plan Nacional I+D+I (Ministerio de Economía, Industria y Competitividad): *Blood flow-dependent actions of MT-MMPs in health and disease.* **SAF2017-83229-R.** 217.800 EUR. **2018-2020.** Principal Investigator (PI). Associated pre-doctoral contract.
4. Plan Nacional I+D+I (Ministerio de Economía y Competitividad): *Cellular and molecular players in inflammation-driven angiogenesis.* **SAF2014-52050-R.** 229.900 EUR. **2015-2017.** PI.
5. European Comission-MSCA-ITN: *Next generation training in cardiovascular research and innovation (CardioNext),* **PITN-GA-2013-608027.** 2.736.019 EUR. **2013-2017.** PI & Coordinator.
6. Plan Nacional I+D+I (Ministerio de Economía y Competitividad): *Aortic aneurysm: from molecular mechanisms to new diagnostic and therapeutic approaches.* Red de Enfermedades Cardiovasculares: **RD12/0042/0021.** 218.400 EUR. Duration: **2013-2016.** PI.

C.4. Contracts, technological or transfer merits

1. **Patent 1:** Inhibitors of Membrane-type 4 matrix metalloproteinase (MT4-MMP) and its use in the treatment of diseases benefiting from an increase in the activity of patrolling monocytes . **Inventors:** Alicia G. Arroyo, C. Clemente, F. Martínez, R. A. Mota. **Request n°** PCT/EP2018/080212. **Priority Country:** European Patent Office. **Request date:** 5/11/2018. **Entities:** CNIC.
2. **Patent 2:** Antibody Drug Conjugates. **Inventors:** M. Garranzo García-Ibarrola, A. F. Solloso, C. Cuevas Marchante, M. J. Muñoz Alonso, F. Sánchez Madrid, J. M. Zapata, **Alicia G. Arroyo,** Á. Ursa, J. M. Domínguez Correa. **Request n°.** PCT/EP2014/061392. **Priority Country:** European Patent Office. **Request date:** 02/06/2014. **Entities:** Pharma Mar, UAM.
3. **Patent 3:** MT1-MMP substrates as biomarkers of inflammatory angiogenesis. **Inventors:** **Alicia G. Arroyo,** A. Koziol, F. Canals, N. Colomé Calls, J. Arribas. **Request n°.** EP11382255.5. **Priority Country:** European Patent Office. **Request date:** 26/07/2011. **Entities:** CNIC, ICREA, VHIO, VHIR.
4. **Commercial exploitation of products:** License to Sell Agreement of three anti-MT1-MMP mouse monoclonal antibodies with Chemicon Intern Inc (**2003-2018**). US\$3000 upfront and 20% royalty.