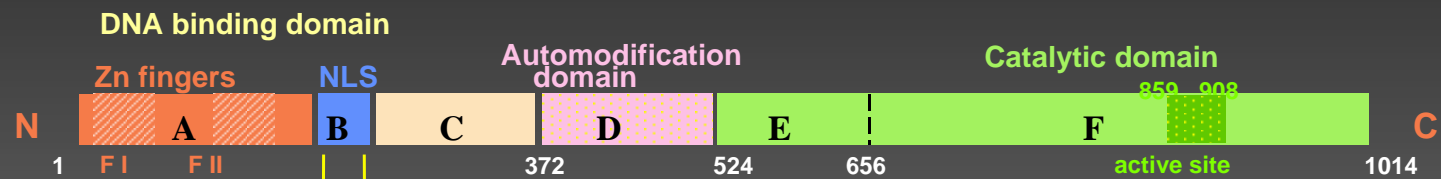


# Poli(ADP-ribose) polimerasa (PARP-1) y desarrollo tumoral

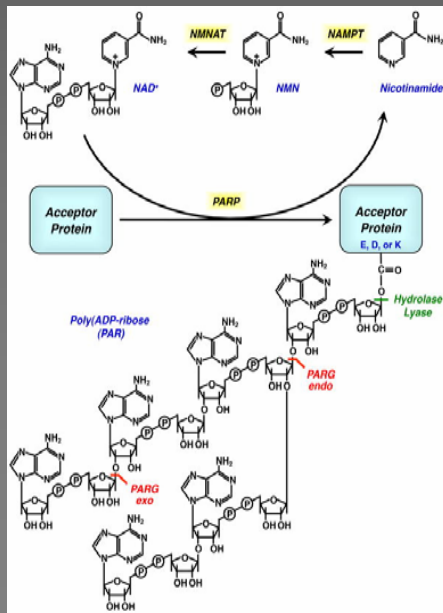
Javier Oliver  
IPBLN, CSIC  
Granada



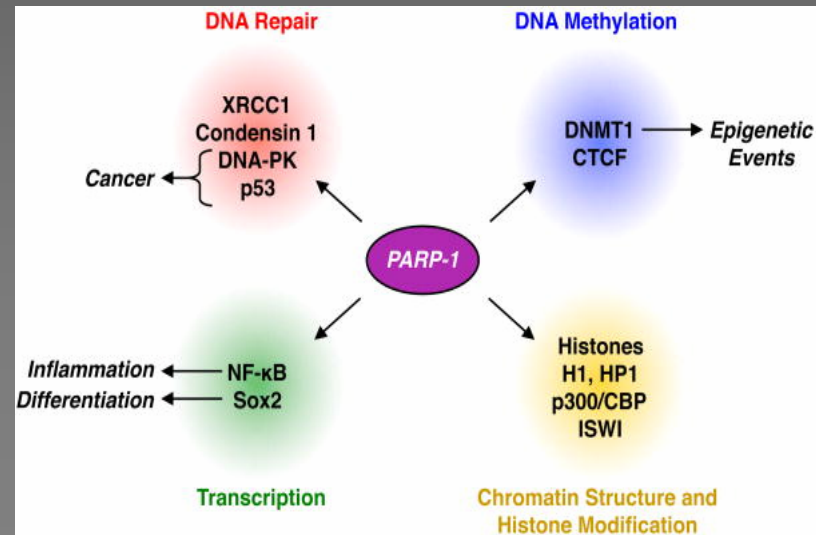
## PARP-1



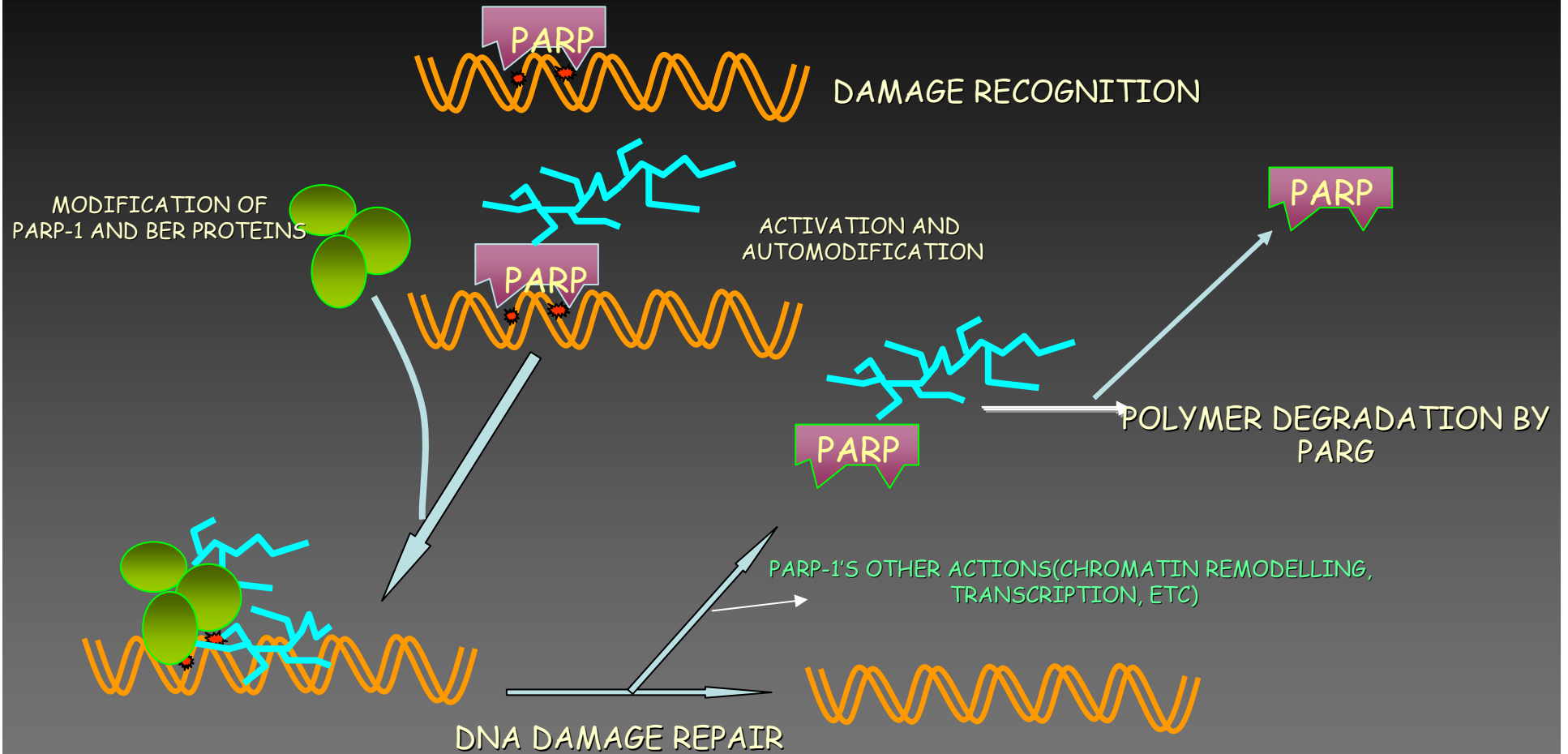
202 VKSEG **KRK** G**DEVDG** VDEVA **KKKSKK** EKDKDSKLEKALKA 240



CASPASE-3



# Esquema del Mecanismo de reconocimiento de lesiones en el ADN por PARP-1



**BRAIN ISCHEMIA/ICTUS** Eliasson et al., *Nat Med.* 1997 ,1089-95.

**TYPE I DIABETES** Masutani et al, *PNAS.* 1999, 96(5):2301-4.

**REUMATHOID ARTHRITIS** Szabo et al, *PNAS*, 1998

**SEPTIC SHOCK** Oliver et al., *EMBO J*, 1999; Petrelli et al., *J Clin Invest.* 2004  
114(8):1072-81.

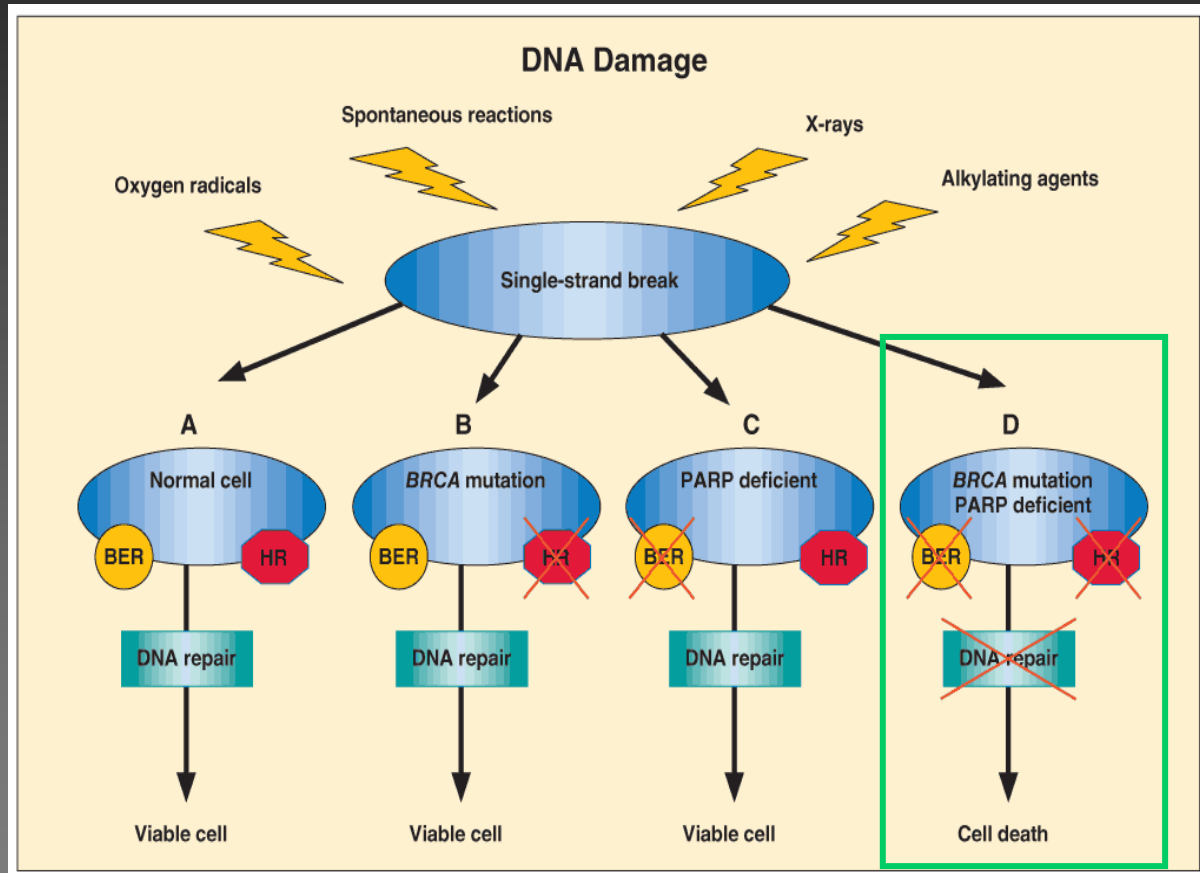
**ANTINEOPLASIC** Bryant et al., *Nature.* 2005 434, 913-7.

Farmer et al., *Nature* 2005 434, 917-921.

Fong et al., *N Engl J Med.* 2009 Jul 9;361(2):123-34

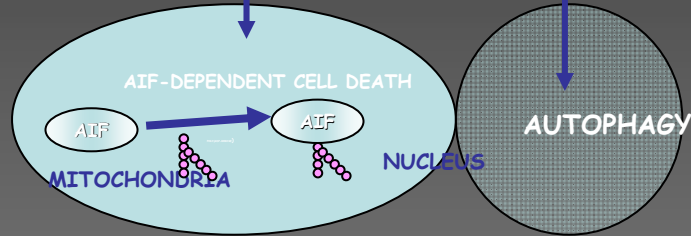
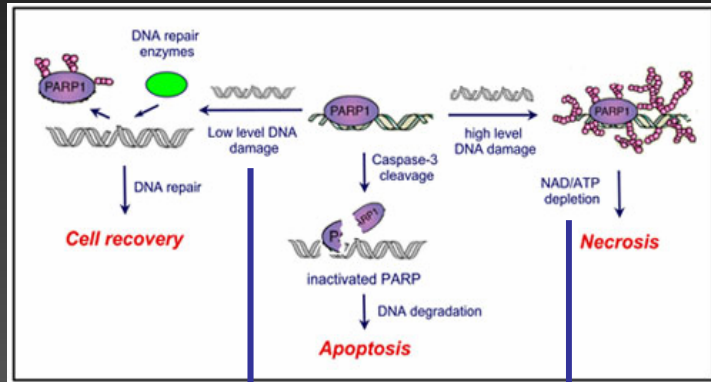
**Neoplastic and inflammatory diseases  
which benefit from PARP inhibition**

# LA INHIBICIÓN DE PARP INDUCE LA MUERTE DE CÉLULAS DE CÁNCER DE MAMA Y OVARIO PORTADORAS DE MUTACIONES EN BRCA1 Y 2, DEFICIENTES EN RECOMBINACIÓN HOMÓLOGA

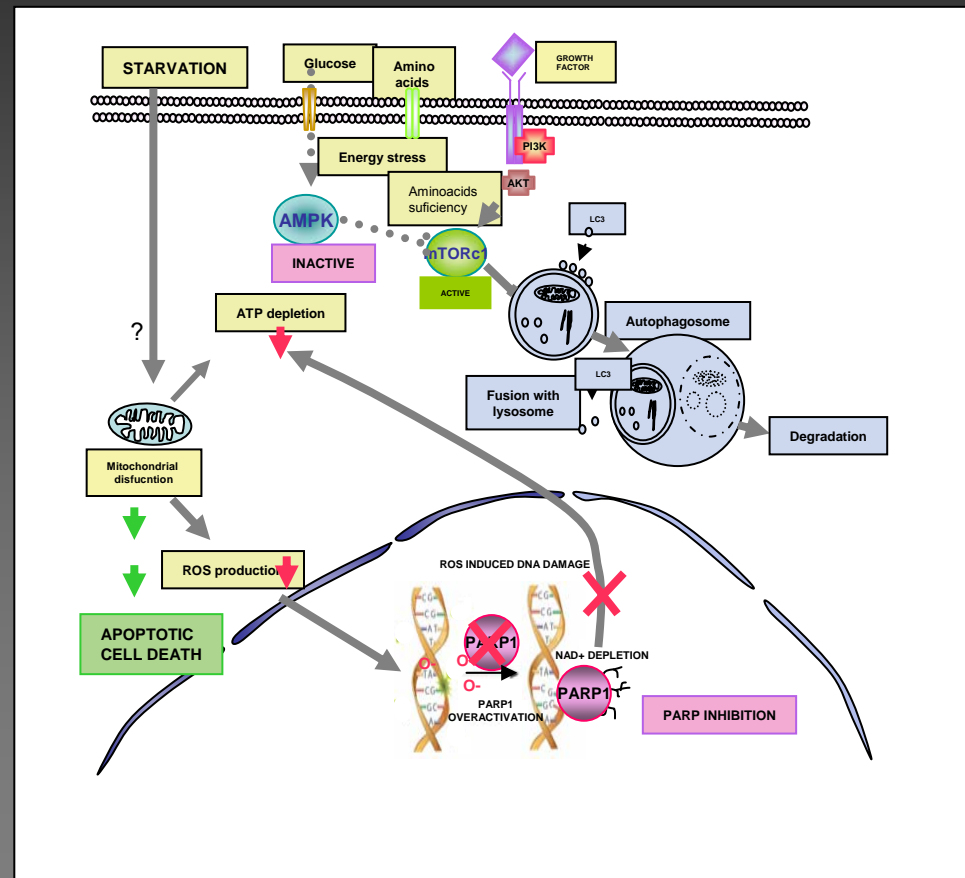


Bryant et al., *Nature*. 2005 434, 913-7.  
Farmer et al., *Nature* 2005 434, 917-921.

# PARP-1 JUEGA UN PAPEL ACTIVO EN DISTINTOS PROCESOS DE MUERTE CELULAR



La inhibición/ausencia de PARP-1 limita la autofagia tras la privación de nutriente y a la célula a apoptosis



Muñoz-Gámez, et al. Autophgy 2009  
Rodriguez-Vargas et al, Cell Research, 2012

# LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN DE NUESTRO LABORATORIO

## REGULACIÓN DE LA RESPUESTA A HIPOXIA Y LA ANGIOGÉNESIS POR INHIBIDORES DE PARP

Ariannys González Flores

Andreína Peralta Leal

Juan Martí

Colaboraciones: Edurne Berra (CIC Biogune, Bilbao); Juan Carlos Rodríguez-Manzanares, GENYO, Granada)

## FUNCIÓN DE PARP-1 EN EL AVANCE METASTÁSICO Y LA TRANSICIÓN EPITELIO-MESÉQUIMA

Maribel Rodríguez Lara

Jara Majuelos

Colaboraciones: Antonio García de Herreros, IMIM-UPF, Barcelona; John Collard, The Netherlands Cancer Institute; Françoise Dantzer, CNRS, Estrasburgo, Francia).

## POLI(ADP-RIBOSILACIÓN) Y AUTOFAGIA

José Manuel Rodríguez

Jara Majuelos

Santiago Serrano

Colaboraciones: Abelardo López Rivas, CABIMER, CSIC, Sevilla; Marja Jäättelä, University of Copenhagen;

Otras Colaboraciones: Prof. Mariano Ruiz de Almodóvar, Dept. Radiología y Medicina Física, UGR;

Profs. Raimundo García del Moral y Francisco O'Valle, Dept de Patología, UGR.

# La inhibición de PARP reduce la carcinogénesis epidérmica, la angiogénesis y la activación de HIF

Genetic elimination or inhibition of PARP-1 confers resistance to the development of epidermal liver tumors.

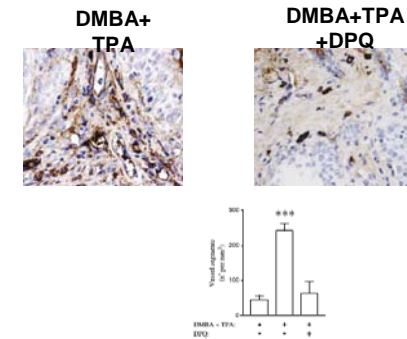
In *parp-1* deficient/inhibitor-treated tumors there is a reduced vascularisation and a reduction in the pro-angiogenic transcription factor HIF

*Martín-Oliva, Oncogene 2004*

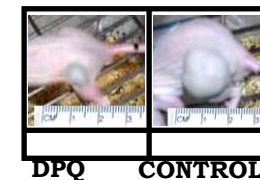
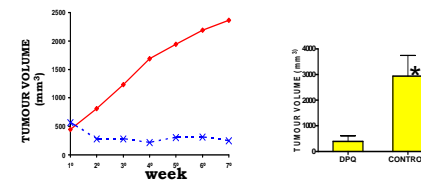
*Martín-Oliva et al., Cancer Research 2006*

*Quiles-Perez et al., Hepatology 2010*

*Martinez-Romero, J. Appl. Physiol, 2012*



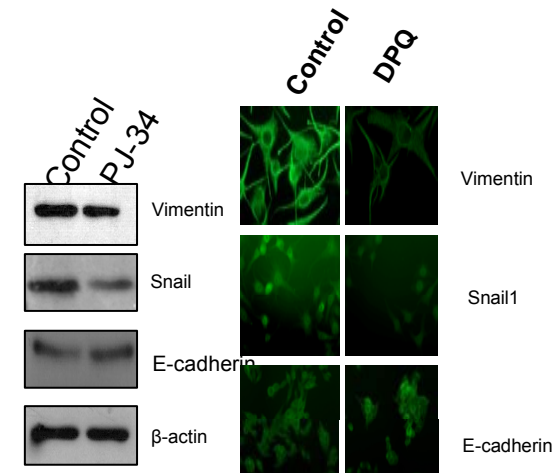
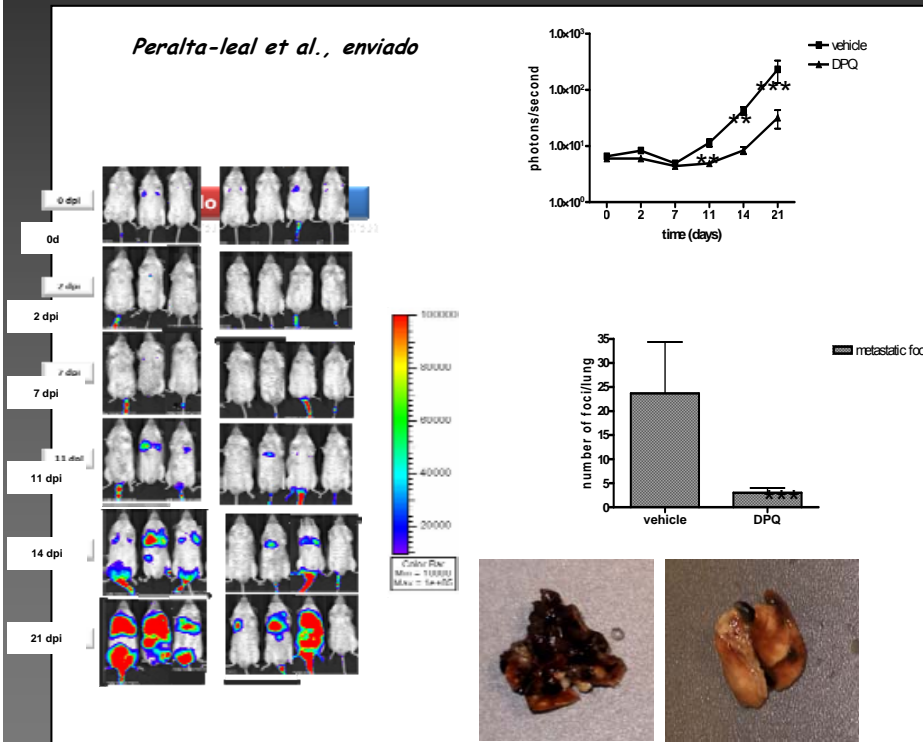
*Martín-Oliva Cancer Res 2006*



*Quiles-Perez et al., Hepatology 2010*

# La inhibición de PARP protege de la metástasis pulmonar inducida por células de melanoma

*Peralta-leal et al., enviado*



*Rodriguez et al., Oncogene 2011*

# La inhibición de PARP reduce el avance tumoral actuando sobre múltiples proteínas diana

Synthetic lethality  
(BRCA2 and BRCA2 tumor mutants).

TUMOR SUPPRESSOR INACTIVATION  
ONCOGENE ACTIVATION

INTRATUMORAL HYPOXIA

PARP INHIBITORS

HIF- $\alpha$

NF-KB ACTIVATION

HIF- $\alpha$  TRANSCRIPTIONAL ACTIVITY

ANGIOGENESIS    ECM REMODELLING CELL    MIGRATION CELL PROLIFERATION

EMT

INVASIVE CANCER PHENOTYPE





## PARP-1 GROUP IPBLN CSIC, GRANADA, SPAIN



**MARIBEL RODRÍGUEZ LARA  
LAURA LÓPEZ  
JAVIER OLIVER  
ANDREÍNA PERALTA LEAL  
JOSÉ MANUEL RODRIGUEZ VARGAS  
ARIANNYS GONZÁLEZ  
JARA MAJUELOS**

## ¿QUE PUEDO APORTAR A RIBECANCER?

I) Capital humano altamente cualificado y motivado en el estudio de la biología tumoral

II) La larga experiencia de nuestro grupo en técnicas de biología celular, molecular y modelos animales de cáncer:

- Estudios de muerte celular a través de necrosis, apoptosis y autofagia
- Silenciamiento génico estable mediante shRNA y lentivirus
- Estudios de interacción de proteínas,
- Proteómica acoplada a fluorescencia (DIGE)
- Estudios de reparación del genoma (comet assay, formación de foci, recombinación homóloga)
- Modelos murinos para el estudio de la metástasis por bioluminiscencia, incluido modelo ortotópico para el estudio del glioblastoma multiforme

III) Posibilidad de contacto con grupos tanto españoles como de fuera de España para establecer colaboraciones.

## ¿QUÉ ESPERO DE RIBECÁNCER?

- I) Establecer contactos con grupos que tengan experiencia en el estudio experimental de la metástasis.
- II) Posibilidad de acceso a muestras tumorales de melanoma y glioblastoma para estudios de patología molecular
- II) Aumentar la posibilidad de contacto con compañías farmacéuticas
- III) Que sirva como puente para otras fuentes de financiación
- IV) Posibilidad de financiación de personal.