

Simposio Internacional

Proteínas de la superfamilia
Ras: regulación, moléculas
efectoras y participación en
enfermedades humanas

International Symposium

*Ras superfamily proteins: regulation,
effectors, and participation in
human disease*

Salamanca, 18 y 19 de mayo, 2009

May 18 - 19, 2009



INTRODUCCIÓN

La superfamilia de GTPasas Ras está compuesta por un amplio elenco de miembros que, de acuerdo con criterios de similitud estructural, se subdividen a su vez en varios subgrupos como son los correspondientes a las GTPasas Ras, Rho/Rac, Rab o Arf. La activación de la mayoría de estas proteínas está mediada por la unión de GDP y GTP, dos nucleótidos de guanosina que determinan su desactivación y estimulación, respectivamente. Este ciclo de activación/inactivación está catalizado por enzimas denominados “factores de intercambio de nucleótidos” y “proteínas promotoras de la actividad GTPásica”. Los primeros promueven la liberación de las moléculas de GDP unidas a las GTPasas, favoreciendo de esta forma su paso desde la conformación inactiva a la activa. En cambio, el segundo tipo de enzimas promueven la hidrólisis del GTP unido a las GTPasas de la superfamilia Ras, favoreciendo así el paso a sus estados inactivos al final del ciclo de estimulación celular. Algunas de estas GTPasas pueden regularse adicionalmente por factores que las secuestran en el citosol, por procesos de fosforilación, de proteólisis o de interacción con otras proteínas, así como por variaciones en la expresión de sus genes o en la estabilidad de sus transcritos. La señalización de muchas de estas GTPasas está también condicionada por interacciones funcionales con otras GTPasas y/o proteínas de señalización activadas en paralelo.

Para poder llevar a cabo su programa biológico, las GTPasas estimuladas se unen a moléculas efectoras

localizadas aguas abajo. Una vez activadas, las moléculas efectoras promueven finalmente la puesta en marcha de las respuestas biológicas dependientes de estas GTPasas entre las que se incluyen la proliferación celular, la supervivencia celular, procesos de división y polaridad celulares, el tráfico de vesículas intracelular y un sinnúmero de funciones específicas de ciertos órganos o tipos celulares. Estas funciones pueden afectar el comportamiento de células individuales o, alternativamente, promover eventos coordinados multicelulares que inducen respuestas a nivel tisular.

El alto grado de plasticidad funcional de estas GTPasas ha llevado a que estas moléculas ocupen un papel central en una gran variedad de procesos biológicos. Desgraciadamente, el peaje que hay que pagar por esta dependencia funcional es el desarrollo de enfermedades cuando estas GTPasas o sus elementos de señalización sufren mutaciones de ganancia o pérdida de función. Debido a ello, estas GTPasas han sido estudiadas profusamente durante estos últimos años con el fin de conseguir un buen conocimiento sobre sus mecanismos de regulación, sus vías de señalización y su participación en procesos biológicos *in vivo*. Gracias a los hallazgos obtenidos, estamos ahora en una situación inmejorable para desarrollar nuevas vías terapéuticas que, a través de la inactivación de elementos concretos de estas rutas de señalización, permitan combatir enfermedades de alta incidencia en nuestras sociedades como puede ser el cáncer o las afecciones cardiovasculares. Algunas de estas vías terapéuticas están siendo trasladadas, por primera vez en la historia de la biomedicina, desde la poyata a los pacientes.

Dentro de este contexto general, este Simposio quiere ofrecer un foro de discusión que facilite el intercambio de ideas y de información y, al mismo tiempo, que promueva el establecimiento de interacciones entre los grupos de investigación más punteros en este campo. Entre los tópicos de interés a discutir en el Simposio se encuentran los relacionados con la función de dos de los grupos más

representativos de esta superfamilia (las GTPasas Ras y las Rho/Rac), los mecanismos que modulan su función *in vivo*, información sobre su papel *in vivo* obtenida a través del uso de modelos animales para estas GTPasas y/o sus elementos de señalización, el papel de estas proteínas en procesos patofisiológicos y las vías terapéuticas que se están poniendo en marcha para manipular su función.

INTRODUCTION

The Ras GTPase superfamily is composed of a large number of members that, according to structural similarity criteria, are subclassified into Ras, Rho/Rac, Rab, Arf, and additional GTPase subfamilies. The activation of most of these proteins is regulated through the differential binding of GDP and GTP, two nucleotides that induce the inactive and active conformations of Rho/Rac proteins, respectively. These conformational changes are regulated in vivo by GDP/GTP exchange factors (GEFs) and GTPase activating proteins (GAPs). GEFs induce the release of bound GDP molecules, thereby favoring the transition of the GTPase substrates from their inactive to their active states during cell signaling. GAPs promote GTPase inactivation by enhancing the intrinsic GTPase activity of Ras superfamily proteins. Some GTPases are also modulated by molecules that sequester them away from membranes as well as by phosphorylation, protein degradation, heteromolecular interactions, and variations in gene transcription and mRNA stability rates. Their signaling routes can be also modulated by cross-talk established with other GTPase-dependent routes and parallel signaling pathways.

In order to exert their functions, the active forms of these GTPases bind to downstream effectors which, in turn, are responsible for the engagement of varied biological responses including cell proliferation, cytokinesis, cell survival, cell polarity, F-actin dynamics, cell polarity, vesicle trafficking and a large collection of tissue and/or cell type-specific functions. These pathways affect the behavior of single cells or,

alternatively, promote coordinated multicellular events to elicit responses at the whole tissue level.

The plasticity of Ras superfamily members in terms of subcellular localization, regulation, binding to effectors, and crosstalk with other cellular pathways has put them in a central regulatory point for quite a large number of cellular processes. Unfortunately, the toll that has to be paid for such important in vivo functions is the development of diseases when these routes become dysfunctional by either gain or loss of function mutations. Due to this, the members of the Ras superfamily have been subjected to a comprehensive and multidimensional study during these years to understand their mechanism of regulation, their downstream signal transduction pathways, and the biological processes they modulate in vivo. As a result, we are now in an excellent condition to apply these advances in issues of clinical interest, such as their participation in human disease and, for the first time in the history of biomedicine, the design of new therapies based on the specific blockage of molecular targets of Ras superfamily-dependent routes. Some of these new therapeutic approaches have already moved from the bench to the bedside.

In this context, this meeting aims at providing a forum for the exchange of ideas and information, to discuss the latest research findings and methodological advances in the Ras superfamily field, and to foster interactions amongst groups that investigate these signal transduction pathways at the structural, biochemical, signaling, physiological and/or pathological level. Special topics of attention will be those related to the function of two of the main GTPase subfamilies of the Ras superfamily (Ras and Rho/Rac proteins), their mechanism of regulation and action, information on their role in vivo through the use of animal models for those GTPases and their signaling elements, the role of those GTPases in pathophysiological events, and the new therapeutic avenues that are being developed to manipulate their function.

PROGRAMA CIENTÍFICO *SCIENTIFIC PROGRAM*

SEDE / PLACE

Salón de Actos del Centro de Investigación del Cáncer
de Salamanca.
Campus Universitario s/n. Salamanca.

COORDINADORES / COORDINATORS

Xosé R. Bustelo

Profesor de Investigación.
CSIC-Universidad de Salamanca.

Piero Crespo

Profesor de Investigación.
CSIC-Universidad de Cantabria.

Eugenio Santos

Catedrático de la Universidad de Salamanca.

Lunes / Monday, 18

9.00 h Ceremonia de Apertura / Opening Ceremony

Raimundo Pérez-Hernández y Torra
Director de la Fundación Ramón Areces.

Julio R. Villanueva
Consejo Científico.
Fundación Ramón Areces.

Fernando Pérez Barriocanal
Vicerrector de Investigación.
Universidad de Salamanca.

Xosé R. Bustelo

Piero Crespo

Eugenio Santos
Coordinadores del Simposio.

SESIÓN DE MAÑANA / MORNING SESSION

9.30 h FUNDACIÓN DE PROTEÍNAS RAS Y RHO/RAC
REGULATION OF RAS AND RHO/RAC PROTEINS

Moderadora / Chair:

Dafna Bar-Sagi
NYU Langone Medical Center.
Nueva York. EE.UU.

PLD y señalización compartimentalizada de Ras y Rap1 en células T

PLD and compartmentalized signaling of Ras and Rap1 in T cells

Mark Philips
NYU Cancer Institute. Nueva York. EE.UU.

- 10.10 h** **Regulación de los niveles de fosforilación y actividad de K-Ras por Calmodulina**
Regulation of K-Ras phosphorylation and activity by Calmodulin
Neus Agell
Universidad de Barcelona.
- 10.50 h** **Regulación de la localización celular y función de GTPasas de las familias Ras y Rho por fosforilación de sus regiones carboxiterminales**
Regulation of Ras and Rho family GTPase location and function by C-terminal phosphorylation
Adrienne Cox
University of North Carolina at Chapel Hill. EE.UU.
- 11.30 h** **Descanso / Break**
- 12.00 h** **Un nuevo tipo de estimulación de proteínas Ras a través de prostaglandinas ciclopentenonas**
Cyclopentenone prostaglandins as new stimuli for Ras proteins
José María Rojas
Centro Nacional de Microbiología. Madrid.
- 12.40 h** **Control de la actividad de las GTPasas de la familia Rho durante el movimiento de células tumorales**
Control of Rho-family GTPase activity in tumour cell movement
Chris Marshall
Institute of Cancer Research. Londres. Reino Unido.
- 13.20 h** **Descanso / Break**

SESIÓN DE TARDE / AFTERNOON SESSION

16.30 h **FUNCIÓN DE LAS PROTEÍNAS RAS** *FUNCTION OF RAS PROTEINS*

Moderador / Chairman:

Chris Marshall

Proteínas Ras: perros viejos, nuevos trucos

Ras proteins: old dogs, new tricks

Dafna Bar-Sagi

17.10 h **Especificidad celular de la importancia de los niveles de asociación del complejo Ras/kinasa cRaf para la activación de la ruta de MAP kinasas** *Cell-type specific importance of Ras-cRaf kinase complex association rate constants for MAP kinase signalling*

Christina Kiel

Centre de Regulació Genómica (CRG-PRBB). Barcelona.

17.50 h **Redes transcripcionales dependientes de las diferentes isoformas de Ras** *Ras isoform-dependent transcriptional networks*

Eugenio Santos

18.30 h **Ras, Raf y apoptosis** *Ras, Raf and apoptosis*

Walter Kolch

The Beatson Institute for Cancer Research. Glasgow. Reino Unido.

Martes / Tuesday, 19

SESIÓN DE MAÑANA / MORNING SESSION

9.00 h FUNCIÓN DE LAS PROTEÍNAS RAS Y RHO/RAC

FUNCTION OF RAS AND RHO/RAC PROTEINS

Moderador / Chairman:

Walter Kolch

Ras en distintos microdominios de la membrana plasmática: regulación y funciones

Ras at distinct plasma membrane microdomains: regulation and functions

Piero Crespo

9.40 h Caveolina y GTPasas Rho/Rac en endocitosis, migración y crecimiento celular

Caveolin and Rho/Rac GTPases in endocytosis, cell migration and cell growth

Miguel A. del Pozo

Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares. Madrid.

10.20 h Activación de Rac durante migración celular e invasión: cuando “dónde” se señala es tan importante como el “cómo” se hace

Rac activation in cell migration and invasion: when «where» to signal is as important as «how» to do it

Giorgio Scita

Fondazione Istituto FIRC di Oncologia Molecolare. Milán. Italia.

11.00 h **Descanso / Break**

11.30 h **Papel de Rac1 en células troncales epidermales: conexión con Myc y la maquinaria de remodelación de la cromatina**

Role of Rac1 in epidermal stem cell regulation: connection with Myc and the chromatin remodeling machinery

Salvador Aznar-Benitah

Centre de Regulació Genómica (CRG-PRBB). Barcelona.

12.10 h **Papel de TC21 en homeostasis linfocitaria y linfomagénesis**

Role of TC21 in lymphocyte homeostasis and lymphomagenesis

Balbino Alarcón

Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa". Madrid.

12.50 h **Descanso / Break**

SESIÓN DE TARDE / AFTERNOON SESSION

16.00 h **ANÁLISIS GENÉTICO DE LAS PROTEÍNAS RAS Y RHO/RAC**
GENETIC ANALYSIS OF RAS AND RHO/RAC PROTEINS

Moderador / Chairman:

Mark Philips

Proteínas de la familia Vav en cáncer y enfermedad cardiovascular

Vav family proteins in cancer and cardiovascular disease

Xosé R. Bustelo

- 16. 40 h** **Proteínas Rho/Rac en cáncer**
Rho/Rac family proteins in cancer
Juan Carlos Lacal
Instituto de Investigaciones Biomédicas.
Madrid.
- 17.20 h** **Inhibición de GTPasas Rho a través de técnicas genéticas en ratón e inhibidores químicos**
Mouse gene targeting and small molecule inhibitors of Rho GTPases
Yi Zheng
Children's Hospital Research Foundation.
Cincinnati. EE.UU.
- 18.00 h** **Disección genética de las rutas de señalización de Ras**
Genetic interrogation of Ras signaling pathways
Mariano Barbacid
Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas. Madrid.
- 18.40 h** **Conclusiones / Closing remarks**

El Simposio se realizará en inglés sin interpretación simultánea
English will be the language for all Symposium activities

Simposio Internacional

International Symposium

Proteínas de la superfamilia Ras: regulación, moléculas efectoras y participación en enfermedades humanas

Ras superfamily proteins: regulation, effectors, and participation in human disease

Salamanca, 18 y 19 de mayo, 2009

Salamanca, May 18 - 19, 2009

HOJA DE INSCRIPCIÓN / REGISTRATION FORM

Datos Personales / Personal Data

Apellidos / Last name

Nombre / Name

Lugar y Fecha de Nacimiento / Place and Date of Birth

DNI / ID No.

Domicilio / Address, Calle/Street

Ciudad/City

C.Postal/Zip

email

Fax

Datos Académicos / Academic Data

Licenciado (a) en / Last name

Fecha / Date

Universidad / University

Doctor (a) en / Doctorate

Fecha Lectura Tesis / Tesis Date

Universidad / University

./...

Datos Profesionales / Professional Data

Centro de trabajo / Place of work

Cargo / Title

Firma / Signature

Para inscribirse en esta Reunión, por favor, rellene y envíe esta hoja de inscripción antes del 24 de abril de 2009 a:

All those wishing to attend this Meeting should fill out this registration form before April 24, 2009 and send it to:

Simposio Internacional

Proteínas de la superfamilia Ras: regulación, moléculas efectoras y participación en enfermedades humanas

Centro de Investigación del Cáncer Universidad de Salamanca-CSIC

Campus Unamuno s/n. 37007 Salamanca
e-mail: mamoreno@usal.es

Aviso legal: Los datos personales que nos ha facilitado serán incorporados a un fichero automatizado inscrito en la Agencia Española de Protección de Datos por la Fundación Ramón Areces. Ud. presta su consentimiento para que sus datos personales sean tratados con la finalidad de gestionar la inscripción del simposio solicitado y para enviarle comunicaciones informativas, incluso por vía electrónica, acerca de futuras actividades de la Fundación. Podrá ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición, de conformidad con la legislación vigente, en Fundación Ramón Areces, calle Virruvino nº5 de Madrid 28006.

The personal data you may provide will be included in an automated file registered at the Spanish Data Protection Agency by Fundación Ramón Areces. You hereby consent to the processing of your personal data for the purpose of handling the registration of the requested symposium and to send you informative communications about future activities of the Fundación. You may exercise your rights of access, rectification, cancellation and objection, in accordance with current law, at Fundación Ramón Areces, calle Virruvino nº 5. 28006 Madrid, España

Si no desea recibir comunicaciones informativas de la Fundación Ramón Areces marque aquí.

I don't want to receive informative communications of the Fundación Ramón Areces.

www.fundacionareces.es

Vitruvio, 5
28006 Madrid
Tel. 91 515 89 80

