

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

Mecanismos Moleculares de respuesta a daños al ADN y progresión tumoral. Relación con el Microambiente Tumoral

Investigador Principal: José Manuel Rodríguez Vargas

jmrodriguez@ugr.es

Centro de Trabajo 1: Departamento de Biología Celular. Facultad de Ciencias. Universidad de Granada

jmrodriguez@ipb.csic.es

Centro de Trabajo 2: Instituto de Parasitología y Biomedicina "López-Neyra" Teléfono: 958 18 16 21 (Ext 522) Laboratorio 105

Líneas de investigación:

1. Inestabilidad Genética y Rutas de Adaptación en Células Tumorales
2. Implicaciones de las Proteínas PARPs en Progresión Tumoral
3. Uso terapéutico de *PARP inhibitors* en tumores hipóxicos
4. Papel del factor HIF-1 α en dinámica y función mitocondrial en modelos tumorales durante hipoxia. Implicación Terapéutica del uso de PARPi

Resumen de la línea de investigación: BIOLOGIA TUMORAL: MECANISMOS MOLECULARES DE RESPUESTA A DAÑOS EN EL ADN. Las células de organismos superiores han desarrollado mecanismos específicos que permiten el reconocimiento y la reparación de daños en el ADN. Las roturas en la cadena del ADN generadas directamente por agentes genotóxicos (radicales de oxígeno, radiaciones ionizantes, agentes Alquilantes) o indirectamente por la incisión enzimática de una base de ADN, inducen la síntesis de poli (ADP-ribosa) por las enzimas PARPs

Actualmente en el laboratorio nos centramos en los mecanismos de adaptación de diferentes tipos tumorales en respuesta a diferentes estímulos fisiológicos que juegan un papel crucial en progresión tumoral y que están fuertemente relacionados con el microambiente tumoral. Concretamente partimos de la base de que la carencia de nutrientes y los deficientes niveles de oxígeno (hipoxia) se conectan directamente con diferentes rutas que van desde la respuesta a daños al ADN, estabilidad y homeostasis energética (estabilidad mitocondrial y reprogramación metabólica) y rutas de supervivencia celular. La búsqueda de herramientas terapéuticas basadas en inhibidores de PARPs (clínicamente testados) y su impacto sobre rutas de respuesta a privación de nutrientes e hipoxia, nos hace abrir nuevos caminos terapéuticos en la lucha frente a tumores altamente resistentes, adaptables y mal pronóstico clínico, sea el caso de glioblastoma de grado IV, melanomas uveales y tumores

gástricos. Del mismo modo la aplicabilidad de los inhibidores de PARPs en respuesta a hipoxia, hiperoxia o incluso a rutas de respuesta a privación de nutrientes, es un campo prometedor en el avance de herramientas terapéuticas en diferentes enfermedades neurodegenerativas. Partiendo de esta premisa en el laboratorio hemos abierto una línea enfocada en modelos neurológicos basados en enfermedades mitocondriales. Aquéllas que se manifiestan en el momento del nacimiento y para las cuales actualmente solo existen tratamientos paliativos.

PUBLICACIONES RECIENTES:

1. **José Manuel Rodríguez-Vargas***; Jara Majuelos-Melguizo*; Nuria Martínez-López; et al; F. Javier Oliver. 2022. Glioblastoma cells counteract PARP inhibition through pro-survival induction of lipid droplets synthesis and utilization. *Cancers*. 14(726):1-19. doi: 10.3390/cancers14030726. * **co-Author (1/10 CA)**.
2. Zamudio-Martínez E, Herrera-Campos AB, Muñoz A, **Rodríguez-Vargas JM**, Oliver FJ. 2021. Tankyrases as modulators of pro-tumoral functions: molecular insights and therapeutic opportunities. *J Exp Clin Cancer Res*. Vol.40(1): 144:1-15. doi: 10.1186/s13046-021-01950-6. (4/5 CA).
3. Juan Manuel Martí; Ángel García-Díaz; Daniel Delgado-Bellido; et al; **José Manuel Rodríguez-Vargas**; F Javier Oliver. 2021. Selective modulation by PARP-1 of HIF-1 α -recruitment to chromatin during hypoxia is required for tumor adaptation to hypoxic conditions. *Redox Biology*. Vol.41-101885: 1-15. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.101885> (7/16).
4. **José Manuel Rodríguez-Vargas**; Kathline Martin; Wei Wang; et al; Françoise Dantzer. 2020. Parp3 promotes astrocytic differentiation through a tight regulation of Nox4-induced ROS and mTorc2 activation. *Cell Death and Disease*. Vol.11(11)-954:1-17. doi:10.1038/s41419-020-03167-5 (1/10).
5. **José Manuel Rodríguez-Vargas**; Francisco Javier Oliver Pozo; Françoise Dantzer. 2019. PARP1 and Poly(ADP-ribosyl) ation Signaling during Autophagy in Response to Nutrient Deprivation. *Oxid Med Cell Longev*. Vol.2019-2641712:1-15. <https://doi.org/10.1155/2019/2641712>. (1/3 CA).
6. **José Manuel Rodríguez-Vargas**; Léonel Nguekeu-Zebaze; Françoise Dantzer. 2019. PARP3 comes to light as a prime target in cancer therapy. *Cell Cycle*. Vol. 18(12):1295-1301. <https://doi.org/10.1080/15384101.2019.1617454> (1/3).
7. Carole Beck*; **José Manuel Rodríguez-Vargas***; Christian Boehler; et al; Françoise Dantzer. 2019. PARP3, a new therapeutic target to alter Rictor/mTORC2 signaling and tumor progression in BRCA1-associated cancers. *Cell Death and Differentiation*. Vol.26(9):1615-1630. <https://doi.org/10.1038/s41418-018-0233-1>. * **co-Author (1/12)**.
8. **José M Rodríguez-Vargas**; María I Rodríguez; Jara Majuelos-Melguizo; et al; F Javier Oliver. (1/11). 2016. Autophagy requires poly (adp-ribosyl) ation-dependent AMPK nuclear export. *Cell Death and Differentiation*. Vol.23(12):2007-2018. <https://doi.org/10.1038/cdd.2016.80> (1/11).
9. **José Manuel Rodríguez-Vargas**; María José Ruiz-Magaña; Carmen Ruiz-Ruiz; et al; F Javier Oliver. 2012. ROS-induced DNA damage and PARP-1 are required for optimal induction of starvation-induced autophagy. *Cell Research*. Vol.22(7):1181-1198. doi: 10.1038/cr.2012.70. (1/12).
10. José Antonio Muñoz-Gámez*; **José Manuel Rodríguez-Vargas***; Rosa Quiles-Pérez; et al; F Javier Oliver. 2009. PARP-1 is involved in autophagy induced by DNA damage Autophagy. Vol5(1):61-74. doi: 10.4161/auto.5.1.7272. * **co-Author (1/10)**.

TESIS DIRIGIDAS RECIENTEMENTE

1. Esteban Zamudio Martínez. Título: **PAPEL DE TNKS1 Y TNKS2 EN EL MICROAMBIENT TUMORAL: HIPOXIA Y MIMETISMO VASCULOGÉNICO**. 14/07/2023. Universidad de Granada. Calificación: Sobresaliente *Cum Laude*.

PROYECTOS Y AYUDAS DE INVESTIGACIÓN:

Postdoctoral Stage 2014-2023 Research Team Member, PI:

1. **Title:** PARP3 in continuous and stress-induced neurogenesis. Reference: USIAS Fellow Award USIAS-2017-029. Funding Body: The University of Strasbourg Institute for Advanced Study (USIAS). Participating Entities: Université de Strasbourg – École Supérieure de Biotechnologie de Strasbourg (ESBS). Date: 2017-2020. Amount of the Grant: 130000€. PI: Françoise Dantzer (ESBS-UNISTRA). Type of Participation: **Research Team Member and Principal Researcher**.

2. **Title:** Control of tumor microenvironment by Poly (ADP-ribosylation). Sensitizing hypoxic cancer cells to PARP inhibitors through targeting mitochondria. Reference: IJC2018-036412-I. Funding Body: Ministerio de Ciencia E Innovación. Date: May 2020 – August 2023. Amount of the Grant: Salary Contract + 6000€. PI: José Manuel Rodríguez Vargas (IPBLN-CSIC). Type of Participation: **Principal Researcher**.

3. **Title:** Reparación de Daños en el ADN inducido por Agentes Alquilantes: Potencial Diana Terapéutica en Tripanosomátidos. Reference: PID2021-124911OB-I00. Funding Body: Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades. Date: 2022-2024. Amount of the Grant: 160000€. PI: Antonio Esteban Vidal Romero (IPBLN-CSIC). Type of Participation: **Research Team**.

Contracts (competitive, national):

1. **Title:** Control por PARP-1 de la Autofagia Tumoral: Implicaciones en la transformación maligna y en la respuesta al tratamiento. Reference: SAF2012-40011-C02-01. Funding Body: Ministerio de Ciencia e Innovación. Participating Entities: CSIC. Date: **2013-2015**. Amount of the Grant: 152100€. PI: Javier Oliver Pozo (IPBLN-CSIC). Type of Participation: **Postdoctoral Researcher Salary, Principal Researcher**.

2. **Title:** Contrato de Investigador Programa P9 "Proyectos de investigación para la incorporación de jóvenes doctores". Reference: Solicitud 37. Funding Body: Plan Propio de Investigación y Transferencia UGR. Participating Entities: Universidad de Granada. Date: **01/09/2023**. Amount of the Contract: 90000€. PI: José Manuel Rodríguez Vargas. Type of Participation: **Postdoctoral Researcher and Professor Salary, Principal Researcher**.

3. **Title:** Contrato Programa Ayudas Investigador AECC 2023. Reference: INVES235099RODR. Funding Body: Patronato de la Fundación Científica de la Asociación Española contra el Cancer (AECC). Participating Entities: AECC, CSIC. Date: **01/12/2023**. Amount of the Contract: 200000€. PI: José Manuel Rodríguez Vargas. Type of Participation: **Postdoctoral Researcher Salary, Principal Researcher**. **RENUNCIA POR INCOMPATIBILIDAD**.

TRABAJOS FIN DE MÁSTER DIRIGIDOS

1. Felipe Morales Durán. Máster Universitario en Biotecnología. Universidad de Granada. Título: "***Papel de la proteína Poli ADP-Polimerasa 1 en la enfermedad de hígado graso***" (30 créditos). Calificación 9.8. Curso 2020-2021
1. Luis Boraita Morales. Máster Universitario en Investigación y Avances en Inmunología Molecular y Celular. Universidad de Granada. Título: "***The enigmatic role of nuclear transcription factors in mitochondria: cell biology insights and implications in pathology***" (24 créditos) Calificación 8.5. Curso 2020-2021
2. Vanesa Cabeza Fernández. Máster Universitario en Investigación y Avances en Inmunología Molecular y Celular. Universidad de Granada. Título: "**Caracterización de Células TumORAles Durmientes en Melanoma Uveal**" Calificación 9. Curso 2021-2022
3. Raquel Fernández Carpes. Máster Universitario en Investigación y Avances en Inmunología Molecular y Celular. Universidad de Granada. Título: "**Papel de HIF-1 α en la respuesta celular a hipoxia mediada por la mitocondria**". Calificación 9.4. Curso 2022-2023