



**SIMPOSIUM INTERNACIONAL DE LA FUNDACIÓN RAMÓN ARECES
SOBRE**

**PROTEÍNAS DE LA SUPERFAMILIA RAS: REGULACIÓN,
MOLÉCULAS EFECTORAS Y PARTICIPACIÓN EN ENFERMEDADES
HUMANAS**

**RAMÓN ARECES FOUNDATION INTERNATIONAL SYMPOSIUM
ON**

**Ras SUPERFAMILY PROTEINS: REGULATION, EFFECTORS, AND
PARTICIPATION IN HUMAN DISEASE**

Sede/Venue: Salón de Actos del Centro de Investigación del Cáncer de
Salamanca
Salamanca Cancer Research Center Auditorium

Fechas/Dates: 18-19 de mayo de 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 elude 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 (Rac 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 Programme

Organizadores / Organizers

Xosé R. Bustelo Profesor de Investigación del CSIC/CSIC Full Professor
Piero Crespo Profesor de Investigación del CSIC/CSIC Full Professor
Eugenio Santos Catedrático de la Univ. de Salamanca/Salamanca University Full Professor

Lunes / Monday, 18

9:00 Ceremonia de Apertura / Opening Ceremony

Julio Rodríguez Villanueva, Fundación Ramón Areces

Fernando Pérez Barriocanal, Vicerrector de Investigación, Universidad de Salamanca

Xosé R. Bustelo, CSIC-Universidad de Salamanca

Piero Crespo, CSIC-Universidad de Cantabria

Eugenio Santos, Universidad de Salamanca-CSIC

9.30 h. Sesión de Mañana / Morning Session **Regulation of Ras and Rho/Rac proteins** **Chairman: Dafna Bar-Sagi**

9.30 h. Dr. Mark Philips, NYU Cancer Institute, Nueva York/New York, EE.UU./USA
“PLD y señalización compartimentalizada de Ras y Rap1 en células T” / “PLD and compartmentalized signaling of Ras and Rap1 in T cells”

10.10 h Dr. Neus Agell, Universidad de Barcelona, Barcelona, España/Spain
“Regulación de los niveles de fosforilación y actividad de K-Ras por Calmodulina” / “Regulation of K-Ras phosphorylation and activity by Calmodulin”

10.50 h Dr. Adrienne Cox, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, EE.UU./USA
“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”

11.30-12.00 Descanso/Coffee Break

12.00h Dr. José María Rojas, Centro Nacional de Microbiología, Madrid, España/Spain
“Un nuevo tipo de estimulación de proteínas Ras a través de prostaglandinas ciclopentenonas” / “Cyclopentenone prostaglandins as new stimuli for Ras proteins”

12.40 h. Dr. Christopher Marshall, Institute of Cancer Research, Londres/London, Reino Unido/United Kingdom
“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”

13:20 Descanso/Break/Lunch

16.30 h Sesión de Tarde / Afternoon Session

Function of Ras proteins

Chairman: Chris Marshall

16.30 h Dr. Dafna Bar-Sagi, NYU Langone Medical Center, Nueva York/New York, EE.UU./USA
“Proteínas Ras: perros viejos, nuevos trucos” / “Ras proteins: old dogs, new tricks”

17.10 h Dr. Christina Kiel, Centre de Regulació Genòmica (CRG-PRBB), Barcelona, España/Spain
“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 signaling”

17.50 h Dr. Eugenio Santos, Centro de Investigación del Cáncer, Salamanca, España/Spain
“Redes transcripcionales dependientes de las diferentes isoformas de Ras” / “Ras isoform-dependent transcriptional networks”

18.30 Dr. Walter Kolch, The Beatson Institute for Cancer Research, Glasgow, Reino Unido/United Kingdom
“Ras, Raf y apoptosis” / “Ras, Raf and apoptosis”

Martes / Tuesday, 19

Sesión de Mañana / Morning Sesion
Function of Ras and Rho/Rac proteins
Chairman: Walter Kolch

09.00 h Dr. Piero Crespo, Unidad de Biomedicina, Santander, España/Spain
“Ras en distintos microdominios de la membrana plasmática: regulación y funciones” / “Ras at distinct plasma membrane microdomains: regulation and functions”

09.40h Dr. Miguel A. del Pozo, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares, Madrid, España/Spain
“Caveolina y GTPasas Rho/Rac en endocitosis, migración y crecimiento celular” / “Caveolin and Rho/Rac GTPases in endocytosis, cell migration and cell growth”

10.20 h Dr. Giorgio Scita, Fondazione Istituto FIRC di Oncologia Molecolare, Milán/Milan, Italia/Italy
“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”

11.00-11.30 h Descanso / Coffee Break

11.30 h Dr. Salvador Aznar-Benitah, Centre de Regulació Genómica (CRG-PRBB), Barcelona, España/Spain
“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”

12.10 h Dr. Balbino Alarcón, Centro de Biología Molecular “Severo Ochoa”, Madrid, España/Spain
“Papel de TC21 en homeostasis linfocitaria y linfomagénesis” / “Role of TC21 in lymphocyte homeostasis and lymphomagenesis”

12:50 Descanso/Break/Lunch

16.00 h. Sesión de tarde/Afternoon session
Genetic analysis of Ras and Rho/Rac proteins
Moderador/Chairman: Mark Philips

16.00 h. Dr. Xosé R. Bustelo, Centro de Investigación del Cáncer, Salamanca,
España/Spain

“Proteínas de la familia Vav en cáncer y enfermedad cardiovascular” / “Vav family proteins in cancer and cardiovascular disease”

16. 40. Dr. Yi Zheng, Children's Hospital Research Foundation, Cincinnati, EE.UU./USA

*“Inhibición de GTPasas Rho a través de técnicas genéticas en ratón e inhibidores químicos”
/ “Mouse gene targeting and small molecule inhibitors of Rho GTPases”*

17.20 Dr. Mariano Barbacid, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, Madrid,
España/Spain

“Disección genética de las rutas de señalización de Ras” /“Genetic interrogation of Ras signaling pathways”

18.00 h Conclusiones/ Closing remarks

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

Las personas que deseen inscribirse en este Simposio, deberán enviar esta hoja de inscripción, debidamente cumplimentada, **antes del día 24 de abril de 2009** a la atención de:

Miguel Ángel Moreno
Coordinador General, Centro de Investigación del Cáncer

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

In order to register to this Symposium, interested individuals must send this filled up form by **April 24, 2009** to the address indicated below:

Miguel Angel Moreno
General Coordinator, Centro de Investigación del Cáncer

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

Centro de Investigación del Cáncer
University of Salamanca-CSIC
Campus Unamuno s/n
37007 Salamanca
Spain
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 Vitruvio nº 5 de Madrid 28006.

Si no desea recibir comunicaciones informativas Ramón Areces marque aquí.

Direcciones de Participantes /Contact Information for Participants
(por orden alfabético / in alphabetical order)

Dr. Balbino Alarcón

Centro de Biología Molecular “Severo Ochoa”
CSIC-Universidad Autónoma de Madrid
Campus Cantoblanco
C/ Nicolás Cabrera 1
28049 Madrid, Spain
E-mail: balarcon@cbm.uam.es
Phone: 91 196 4555
Fax: 91 497 4799

Dr. Neus Agell

Departamento de Biología Celular
Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona
C/ Casanova, 143
08036 Barcelona, Spain
E-mail: agell@medicina.ub.es
Phone: 93 403 5267
Fax: 93 402 1907

Dr. Salvador Aznar-Benitah

Centre de Regulació Genòmica (CRG-PRBB)
C/ Dr. Aiguader, 88
08003 Barcelona, Spain
E-mail: salvador.aznar-benitah@crg.es
Phone: 93 316 0212
Fax: Not available

Dr. Dafna Bar-Sagi

NYU Langone Medical Center
550 First Avenue
New York, NY 10016, USA
E-mail: Dafna.Bar-Sagi@nyumc.org
Phone: +001 212 263 0637
Fax: Not available

Dr. Mariano Barbacid

Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas
C/ Melchor Fernández Almagro, 3
E-28029 Madrid, Spain
E-mail: mbarbacid@cni.es
Phone: 91 224 6938
Fax: 912 246 980

Dr. Xosé R. Bustelo

Centro de Investigación del Cáncer
CSIC-Universidad de Salamanca
Campus Unamuno s/n
E-37007 Salamanca, Spain
E-mail: xbustelo@usal.es
Phone: 923 29 4802
Fax: 923 29 4743

Dr. Adrienne Cox

University of North Carolina at Chapel Hill
1028 Gravelly Bldg., CB # 7512
Chapel Hill, NC 27599-7512, USA
E-mail: adrienne_cox@med.unc.edu and adricox@med.unc.edu
Phone: +001 919 966 7711
Fax: +001 919 966 7681

Dr. Piero Crespo

Unidad de Biomedicina
Universidad de Cantabria - CSIC.
C/ Cardenal Herrera Oria, s/n
E-39011 Santander, Spain
E-mail: crespop@correo.unican.es
Phone: 942 20 0959
Fax: 942 20 1945

Dr. Miguel A. del Pozo

Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares
C/ Melchor Fernández Almagro, 3
E-28029 Madrid, Spain
E-mail: madelpozo@cnic.es
Phone: 91 453 1212
Fax: 91 453 1245

Dr. Christina Kiel

Centre de Regulació Genòmica (CRG-PRBB)
C/ Dr. Aiguader, 88
08003 Barcelona, Spain
E-mail: christina.kiel@crg.es
Phone: 93 316 0259
Fax: Not available

Dr. Walter Kolch

The Beatson Institute for Cancer Research
Garscube Estate
Switchback Road
Bearsden. Glasgow G61 1BD, , Scotland, UK.
E-mail: wkolch@beatson.gla.ac.uk
Phone: +0044 141 330 3983
Fax: +0044 141 942 6521

Dr. Christopher Marshall

Institute of Cancer Research
Chester Beatty Laboratories
Fulham Road, London SW3 6JB, United Kingdom
E-mail: chris.marshall@icr.ac.uk; Annette.Argent@icr.ac.uk (por favor, usen ambos correos para las comunicaciones con este investigador)
Phone: +0044 (020) 7153 5197
Fax: +0044 (020) 7352 5630

Dr. Mark Philips

NYU Cancer Institute,
Smilow Research 1205
NYU School of Medicine
550 First Avenue
New York, NY 10016, USA
E-mail: philim01@med.nyu.edu
Phone: +001 212 263 7404
Fax: +001 212 263 3177

Dr. José María Rojas

Centro Nacional de Microbiología
Instituto de Salud Carlos III
Carretera Majadahonda-Pozuelo, Km 2
E-28220 Majadahonda, Madrid, Spain
E-mail: jmrojas@isciii.es
Phone: 91 509 7010
Fax: 91 509 7918

Dr. Eugenio Santos

Centro de Investigación del Cáncer
CSIC-Universidad de Salamanca
Campus Unamuno s/n
E-37007 Salamanca, Spain
E-mail: esantos@usal.es
Phone: 923 29 4801
Fax: 923 29 4743

Dr. Giorgio Scita

Fondazione Istituto FIRC di Oncologia Molecolare
Via Adamello 16
20139 Milan, Italy
E-mail: giorgio.scita@ifom-ieo-campus.it
Phone: +0039 02 574 30 3277
Fax: +0039 02 574 30 3231

Dr. Yi Zheng

Children's Hospital Research Foundation
3333 Burnet Avenue
Cincinnati, OH 45229, USA
E-mail: yi.zheng@cchmc.org
Phone: +001 513 636 0595
Fax: +001 513 636 3768