

## **Resumen del proyecto**

Las condiciones locales de crecimiento de las células tumorales, conocido como microambiente tumoral, se caracterizan por la escasez de suministro de oxígeno (hipoxia) provocada por un aporte insuficiente de sangre. De hecho, la hipoxia es un indicador de que un determinado tipo de cáncer tiene un fuerte potencial invasivo, metástasis, resistencia a la terapia y mal pronóstico clínico. El regulador clave de la adaptación a la hipoxia tumoral es el factor inducible por hipoxia  $1\alpha$  (HIF- $1\alpha$ ). A pesar de su importancia, las transformaciones subyacentes que causan este comportamiento altamente agresivo, son poco conocidas, y todavía no se dispone de inhibidores farmacológicos específicos de la activación de HIF- $1\alpha$  en el tumor. Nuestro grupo ha demostrado que los inhibidores de la PARP (que ya se utilizan como terapia antitumoral en contextos específicos) pueden modular los niveles de HIF- $1\alpha$  y su activación. Por otro lado, la hiperoxia podría ser un tratamiento de interés médico para combatir los tumores que cursan con hipoxia; no obstante su uso supone daños pulmonares inasumibles clínicamente. El presente proyecto está encaminado a demostrar que el uso de los inhibidores de PARP interferirá con la adaptación del tumor al microambiente hipóxico, y su utilización conjunta con oxígeno para inducir hiperoxia, disminuirá los daños pulmonares inducidos por especies reactivas de oxígeno. Por tanto, el uso conjunto de oxígeno e inhibidores de PARP en melanoma metastásico (que expresa altos niveles de HIF- $1\alpha$ ) podría controlar la metástasis y mejorar la eficacia de la terapia anti-tumoral.