

## EN EL PÁNCREAS, LAS REDES TRANSCRIPCIONALES IMPLICADAS EN DIFERENCIACIÓN SUPRIMEN LA INFLAMACIÓN

Aunque se sabe que la inflamación crónica aumenta el riesgo de desarrollar ciertos tipos de cáncer, se creía que las respuestas inflamatorias estaban controladas por mecanismos distintos a los implicados en diferenciación celular. Estudios previos han demostrado que SNPs (*single nucleotide polymorphisms*) cercanos a *NR5A2* están asociados con un mayor riesgo de adenocarcinoma pancreático. NR5A2 es un receptor nuclear implicado en metabolismo hepático de colesterol y glucosa, producción intestinal de glucocorticoides, diferenciación acinar y desarrollo pancreático. Ratones *Nr5a2*<sup>+/-</sup> son más sensibles a daño pancreático, presentan menor regeneración y en combinación con *Kras* mutante, aumentan la progresión tumoral. El grupo liderado por

Francisco Real, del CNIO, ha demostrado en un artículo publicado en *Nature*, que mientras la inflamación está reprimida en células normales, en estados preinflamatorios asocia-



dos a respuesta farmacológica o estímulos ambientales, NR5A2 provoca un marcado cambio transcripcional. NR5A2 se relocaliza de promotores de genes específicos de diferenciación hacia los de genes inflamatorios

dependientes de AP-1. La delección pancreática de *Jun* rescata el fenotipo preinflamatorio así como la unión de NR5A2 a los promotores de genes inflamatorios y la deficitaria regeneración en respuesta al daño. Estos resultados demuestran que en el páncreas las redes transcripcionales implicadas en diferenciación suprimen los programas inflamatorios y que, en determinadas condiciones ambientales o en mutantes específicos, estas redes se pueden subvertir para fomentar la inflamación. Estos estudios en ratones son relevantes en la patología humana como demuestran los mismos cambios transcriptómicos, indicativos de un estado preinflamatorio, observados en pacientes con pancreatitis y adenocarcinomas pancreáticos con niveles reducidos de NR5A2. ■

Cobo I, Martinelli P, Flández M, Bakiri L, Zhang M, Carrillo-de-Santa-Pau E, Jia J, Sánchez-Arévalo Lobo VJ, Megías D, Felipe I, Del Pozo N, Millán I, Thommesen L, Bruland T, Olson SH, Smith J, Schoonjans K, Bamlet WR, Petersen GM, Malats N, Amundadottir LT, Wagner EF, Real FX. 2018. Transcriptional regulation by NR5A2 links differentiation and inflammation in the pancreas. *Nature*. 554:533-537.

## INMUNOTERAPIA CONTRA TGFβ PUEDE PREVENIR LA METÁSTASIS DEL CÁNCER COLORRECTAL

La mortalidad derivada del cáncer colorrectal (CRC) se debe, en muchos casos, a las metástasis en otros órganos. La progresión del CRC se asocia a alteraciones sucesivas en las vías de señalización WNT, EGFR, p53 y TGFβ. El equipo liderado por Eduard Batlle, del IRB Barcelona, ha publicado en *Nature* el papel trascendente de TGFβ en la resistencia de los CRC al sistema inmune, evitando el efecto de las células T mediante el bloqueo de la adquisición de su fenotipo efector, TH1. Para ello, el equipo de investigación, en colaboración con otros grupos del IMIM, de la UAB y UB, han generado cepas de ratones con mutaciones condicionales

en genes clave para el desarrollo de CRC: *Apc* (A), *Kras* (K), *Tgfbr2* (T) y *Trp53* (P). El 90% de los ratones con las 4 mutaciones A-K-T-P desarrollaron carcinomas invasivos y, de estos, en el 40% de los



casos se produjeron metástasis en hígado y pulmón. Sin embargo, los ratones con solo tres mutaciones (A-K-T, A-T-P o A-K-P) mostraron carcinomas invasivos pero no metástasis. Además, se observó

una acumulación de TGFβ, infiltración de células T en zonas de mucosa normal y adenomas pero que quedaban claramente excluidas en zonas de tumor invasivo. En consecuencia, los resultados de la inhibición de TGFβ indicaron la activación de una respuesta potente de las células T y prevención de metástasis. Además, el bloqueo de la señalización de la vía de TGFβ en ratones con metástasis hepática, propició que los tumores fueran susceptibles a terapia anti-PD-1-PD-L1. En conclusión, la inmunoterapia dirigida contra la señalización de TGFβ puede ser aplicable a pacientes con CRC, incluso en estadios avanzados. ■

Tauriello DVF, Palomo-Ponce S, Stork D, Berenguer-Llergo A, Badia-Ramentol J, Iglesias M, Sevillano M, Ibiza S, Cañellas A, Hernandez-Momblona X, Byrom D, Matarin JA, Calon A, Rivas EI, Nebreda AR, Riera A, Attolini CS, Batlle E. 2018. TGFβ drives immune evasion in genetically reconstituted colon cancer metastasis. *Nature*. 554:538-543.