

RXRS EN MACRÓFAGOS SÉRICOS: ¿NUEVA DIANA PARA EL CÁNCER DE OVARIO?

Los macrófagos residentes en los tejidos (TRM) pueblan todos los tejidos durante períodos prolongados y desempeñan papeles clave en la homeostasis, inmunidad y reparación tisular. En el peritoneo, una membrana serosa que tapiza la cavidad abdominal, se encuentran los macrófagos grandes del peritoneo (LPM), que mantienen la homeostasis mediante la eliminación de células muertas. Los LPM están enriquecidos en elementos de respuesta a RXRs (receptores X de retinoides), miembros de la superfamilia de receptores nucleares, cuyos ligandos incluyen derivados de la vitamina A y varios ácidos grasos endógenos. La colaboración de grupos del

CNIC (Madrid) y del Hospital Mount Sinai (USA) liderados respectivamente, por Mercedes Ricote y Miriam Merad, ha descubierto nuevos mecanismos moleculares que regulan estas células centinela del sistema inmune. Los RXRs controlan la identidad serosa de

do su proliferación en el período postnatal, su metabolismo lipídico y su supervivencia durante la edad adulta. La ausencia de RXR en los macrófagos séricos produce una acumulación masiva de lípidos que resulta tóxica para las células y provoca su muerte por apoptosis. Utilizando modelos de cáncer de ovario en ratón, demuestran que los LPM son capaces de infiltrar estos tumores, favoreciendo su crecimiento. Además, la delección de RXR disminuye el número de LPM en los tumores ováricos, reduciendo su progresión. Así, la inmunomodulación de los LPM peritoneales dependientes de RXR ofrece una potencial estrategia terapéutica para el cáncer de ovario.

Los macrófagos de las cavidades serosas podrían ser nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento del cáncer de ovario.

macrófagos mediante la regulación de la accesibilidad a la cromatina y la regulación transcripcional. En ratones, RXR α y RXR β juegan un papel clave en la expansión y el mantenimiento de los LPM en la cavidad peritoneal, controlan-

Casanova-Acebes M, Menéndez-Gutiérrez MP, Porcuna J, Álvarez-Errico D, Lavin Y, García A, Kobayashi S, Le Berichel J, Núñez V, Were F, Jiménez-Carretero D, Sánchez-Cabo F, Merad M, Ricote M. RXRs control serous macrophage neonatal expansion and identity and contribute to ovarian cancer progression. *Nat Commun.* 2020 Apr 3;11(1):1655. doi: 10.1038/s41467-020-15371-0.

LA FALTA DE LA ACTIVIDAD ADAR-1 RESULTA EN LA INHIBICIÓN DE LA REPROGRAMACIÓN CELULAR

ADAR-1 es una adenosina desaminasa cuya actividad editora (sustitución de una adenina por una inosina) de moléculas de RNA tiene un papel importante en la regulación post-transcripcional de diversos procesos biológicos. En este trabajo, con la participación relevante de investigadores de la Universidad de Santiago de Compostela, se muestra que uno de los procesos controlados por ADAR-1 es la transición mesénquima-epitelio durante la reprogramación de células madre embrionarias pluripotentes. El estudio, desarrollado en el modelo de ratón, demuestra inicialmente que la eliminación de ADAR-1 o de su actividad editora impide dicha reprogramación además de inducir

estrés en retículo endoplasmático (RE). A continuación, el estudio disecciona los mecanismos moleculares que explican la relación entre ADAR-1 y la transición mesénquima-epitelio. Así, en con-

mediada por PERK. En cambio, a falta de la actividad ADAR-1 editora de las citadas moléculas de RNA, éstas forman regiones de doble cadena con las que interactúa la proteína MDA5, un sensor de dicho tipo de regiones en el RNA. En consecuencia, los RNA blanco quedan retenidos en el citoplasma, resultando en niveles exacerbados de estrés en RE que no pueden ser gestionados por la UPR. El resultado es la inhibición de la reprogramación celular. La alteración de estas interacciones funcionales entre la actividad editora de RNA, el estrés en RE y la reprogramación celular podrían estar también en la base de patologías como el desarrollo de ciertos tumores.

La falta de la actividad ADAR-1 resulta en la inhibición de la reprogramación celular.

diciones normales ADAR-1 edita RNAs codificantes de proteínas asociadas a membranas para que estas sean traducidas en el RE y compartimentalizadas adecuadamente. En estas condiciones, durante la transición mesénquima-epitelio se produce un moderado estrés en RE que es gestionado correctamente por la vía UPR

Guallar D, Fuentes-Iglesias A, Souto Y, Ameneiro C, Freire-Agulleiro O, Pardavila JA, Escudero A, García-Outeiral V, Moreira T, Saenz C, Xiong H, Liu D, Xiao S, Hou Y, Wu K, Torrecilla D, Hartner JC, Blanco MG, J Lee L, López M, Walkley CR, Wang J, Fidalgo M. 2020. ADAR1-Dependent RNA Editing Promotes MET and iPSC Reprogramming by Alleviating ER Stress. *Cell Stem Cell.* 51934-5909(20)30155-7. doi: 10.1016/j.stem.2020.04.016.