

STING INHIBE LA REACTIVACIÓN DE METÁSTASIS LATENTES

La metástasis es la principal causa de muerte por cáncer y, con frecuencia, se desarrolla después de un período de latencia que, según el tipo de tumor, dura desde meses hasta décadas. Esto implica la existencia de células cancerosas diseminadas que pueden reiniciar el crecimiento del tumor después de un período de latencia. La eliminación mediada por el sistema inmune ha surgido como una barrera importante contra la progresión de las células cancerosas latentes. Por tanto, una mejor comprensión de los mecanismos inmunológicos que suprimen la progresión de la metástasis indolente permitiría mejorar estrategias para eliminación de células cancerosas latentes y prevención de recaídas.

El grupo liderado por Joan Massagué en el MSK Cancer Center, NY, acaba de publicar en *Nature* que, en un modelo de adenocarcinoma de pulmón (LUAD), la expresión de la



vía STING (*STimulator of INterferon Genes*) en ratones que albergan metástasis latentes, estaría disminuida por mecanismo mediado por TGFbeta y por la hipermetilación del promotor y del "3'-enhancer" de STING. En el trabajo demuestran que la activación farmacológica de STING, mediante agonistas como,

por ejemplo, ADU-S100, previene la progresión desde un estado indolente hasta una metástasis agresiva y revela un papel de la señalización de STING en la interacción entre las células LUAD diseminadas latentes y la inmunidad antitumoral. Este efecto de los agonistas de STING depende de las células NK, células T CD4+ y células T CD8+. Tal como resaltan los autores, aunque el mecanismo preciso que conduce a la activación de STING en células LUAD latentes que vuelven a entrar en el ciclo celular aún no se ha dilucidado por completo, estos resultados sugieren oportunidades únicas para prevenir las metástasis mediante un aprovechamiento racional el sistema inmunológico. ■

Jing Hu, Francisco J Sánchez-Rivera, Zhenghan Wang, Gabriela N Johnson, Yu-Jui Ho, Karuna Ganesh, Shigeaki Umeda, Siting Gan, Adriana M Mujal, Rebecca B Delconte, Jessica P Hampton, Huiyong Zhao, Sanjay Kottapalli, Elisa de Stanchina, Christine A Iacobuzio-Donahue, Dana Pe'er, Scott W Lowe, Joseph C Sun, Joan Massagué. 2023. STING inhibits the reactivation of dormant metastasis in lung adenocarcinoma. *Nature*. 616(7958):806-813. doi: 10.1038/s41586-023-05880-5.

LA PROTEÍNA GAP43 Y ACTIVIDAD ANTICONVULSIVA DE LOS CANNABINOIDES

El cannabis afecta a nuestro cerebro a través de la activación del receptor cannabinoide CB₁ (CB₁R). Este receptor metabotrópico se expresa ampliamente en terminales de neuronas excitadoras e inhibitoras y suprime la liberación de neurotransmisores. Así, CB₁R modula los circuitos neuronales y la función cerebral de una manera multimodal, altamente dependiente de contexto. Sin embargo, los detalles moleculares y celulares de esta señalización multimodal de CB₁R son poco conocidos. El grupo de Manuel Guzmán (UCM-Ciberned-Irycis-IUIN), en colaboración con investigadores del Albert Einstein College of Medicine (NY, USA),

el INSERM (Francia), la UB y la UAM, han demostrado, mediante el empleo de numerosas técnicas *in vitro* e *in vivo*, que la proteína presináptica GAP43, cuando se activa mediante fosforilación en un residuo concreto (S41), interacciona específicamente con el dominio intracelular de CB₁R. Esta interacción tiene lugar selectivamente en un circuito pro-epileptogénico del hipocampo de ratón, circuito constituido por



neuronas *mossy* que establecen conexiones sinápticas con neuronas granulares. Como consecuencia de dicha interacción, las funciones sinápticas de CB₁R se reducen notablemente, lo cual dificulta su capacidad de frenar la hiperactividad de dicho circuito y las convulsiones epilépticas. Este hallazgo proporciona un nuevo marco conceptual para comprender la base molecular y celular de una conocida aplicación clínica de los cannabinoides: su actividad anticonvulsiva. Además, el estudio indica que entender la especificidad de la señalización cannabinoide multimodal puede ser importante para diseccionar los efectos terapéuticos y adversos del uso del cannabis. ■

Maroto IB, Costas-Insua C, Berthoux C, Moreno E, Ruiz-Calvo A, Montero-Fernández C, Macías-Camero A, Martín R, García-Font N, Sánchez-Prieto J, Marsicano G, Bellocchio L, Canela EI, Casadó V, Galve-Roperh I, Núñez A, Fernández de Sevilla D, Rodríguez-Crespo I, Castillo PE, Guzmán M. 2023. Control of a hippocampal recurrent excitatory circuit by cannabinoid receptor-interacting protein Gap43. *Nat Commun*. 14(1):2303. doi:10.1038/s41467-023-38026-2.