PNAS: Descubren un nuevo mecanismo que controla la aparición del cáncer de hígado

30/06/2020

Científicos del CNIC han diseñado un modelo animal en el que se puede estudiar de desarrollo de cáncer de hígado causado por los ácidos biliares.

Investigadores del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) han descubierto un mecanismo que controla la aparición de un tipo de cáncer de hígado. El estudio, que se publica en *The Proceedings of the National Academy of Sciences* (*PNAS*), financiado parcialmente por la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), ha identificado una proteína que, al ser bloqueada, **reduce drásticamente la incidencia y la progresión de este tipo de cáncer, denominado colangiocarcinoma**. Este trabajo ha sido posible debido a que los investigadores del CNIC han desarrollado un modelo animal en el que alteraciones en la producción de ácidos biliares causan este tipo de tumor.

El cáncer de hígado es el quinto cáncer más común y la **segunda causa principal de muerte por cáncer en todo el mundo**. En concreto, el colangiocarcinoma, el segundo cáncer de hígado más común, se genera en las vías biliares y tiene un desarrollo clínicamente silencioso, aseguran los investigadores. Y, debido a la ausencia de marcadores tempranos para su diagnóstico, la mayoría de los pacientes se identifican en una etapa avanzada y fallecen a consecuencia de la diseminación del cáncer o metástasis.

En el estudio, dirigido por **Guadalupe Sabio y Alfonso Mora**, se ha generado un tipo de ratones

cuyo hígado no contiene las proteínas JNK1 y JNK2. “Dichas proteínas se activan cuando comemos demasiado y son responsables, en parte, de que el hígado almacene grasa en exceso (lo que se conoce como hígado graso o esteatosis) y presente resistencia a la insulina”, explica la Dra. Sabio. Resultan, por tanto, “muy importantes para el estudio de la obesidad y la diabetes”, añade.

Los investigadores han visto, además, que estas dos proteínas controlan la producción de ácidos biliares en el hígado, esenciales para la digestión adecuada de las grasas y la absorción de las vitaminas liposolubles (A, D, E y K). “La ausencia en el hígado de JNK1 y JNK2 provoca cambios en las enzimas encargadas del metabolismo del colesterol y de los ácidos biliares -señala el Dr. Mora-. En los ratones analizados, hemos observado un exceso de ácidos biliares en sangre”.

La investigadora Elisa Manieri comprobó que, con el tiempo, esta acumulación de ácidos biliares tenía un “**efecto tóxico**” sobre el hígado y que los conductos biliares empezaban a proliferar de forma exagerada lo que desencadenaba la formación de multitud de colangiocarcinomas con marcadores muy similares a los que aparece en pacientes con este tipo de cáncer. De hecho, es la primera vez que se ve en modelos de ratón el aumento de un marcador que aparece en pacientes con cholangiocarcinoma. Este hecho indicaría que este modelo de colangiocarcinoma podría ser una nueva herramienta a la hora de experimentar terapias contra este tipo de tumor.

El estudio, que se publica en PNAS, muestra que la proteína PPARα, al ser bloqueada, reduce drásticamente la incidencia y la progresión de este tipo de cáncer, denominado colangiocarcinoma.

Utilizando este modelo, los investigadores del CNIC, en colaboración con el laboratorio de Roger J. Davis, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Massachusetts (EEUU), han sido capaces de encontrar una proteína que es esencial en este proceso tumoral, PPARα. Esta proteína regula el metabolismo de ácidos biliares y de lípidos del hígado. Aquellos ratones que carecen de PPARα, explica el Dr. Mora, “presentan un número de tumores mucho menor. Casi la mitad de ellos, ninguno”.

Aunque todavía se desconoce si estos datos pueden ser extrapolables a personas, la existencia de este primer modelo animal va a permitir el estudio de un tipo de tumor que todavía solo se puede diagnosticar en fases muy avanzadas y cuando las metástasis ya se han producido.

Estudios previos habían mostrado que el bloqueo de la JNK impedía el desarrollo de esteatosis en el hígado. A raíz de estos resultados se iniciaron varios ensayos clínicos con inhibidores de estas proteínas.

El colangiocarcinoma, el segundo cáncer de hígado más común, se genera en las vías biliares y tiene un desarrollo clínicamente silencioso

Los investigadores concluyen que los nuevos hallazgos suponen una “**llamada de atención**” sobre estos fármacos. Habría que ser cautos ya que, según explica la Dra. Sabio, “la inhibición de manera continua de JNK puede conducir a efectos secundarios indeseables”.

Aunque el trabajo se ha llevado a cabo únicamente en ratones, los investigadores señalan que hay que estar atentos y vigilar bien qué ocurre en el hígado de aquellos pacientes que están siendo tratados con estos nuevos medicamentos.

El estudio ha contado con la financiación de la AECC y de la Beca Leonardo para Investigadores y Creadores Culturales 2017 concedidas por la Fundación BBVA.

- *Manieri, E., Folgueira, C., Rodríguez, M. E., Leiva-Vega, L., Esteban-Lafuente, L., Chen, C., . . .* Sabio, G. (2020). JNK-mediated disruption of bile acid homeostasis promotes intrahepatic cholangiocarcinoma. Proceedings of the National Academy of Sciences, 202002672. doi:10.1073/pnas.2002672117:.

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/pnas-descubren-un-nuevo-mecanismo-que-controla-aparicion-cancer-higado