The EMBO Journal: Identifican una proteína esencial para prevenir el daño hepático y el desarrollo de tumores durante el envejecimiento

06/08/2026

La proteína, OMA1 y, su actividad, retrasa la sobreactivación del sistema inmune, la fibrosis hepática y el cáncer de hígado durante el envejecimiento

Un equipo del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC) ha identificado un mecanismo que protege al hígado frente al daño asociado al envejecimiento y reduce el riesgo de desarrollar tumores hepáticos. Este equipo ha descubierto un freno natural en las mitocondria de nuestro hígado que postpone el desarrollo de esta enfermedad.

El trabajo demuestra que la proteína mitocondrial OMA1, que se activa ante estrés celular, es capaz de prevenir la enfermedad crónica de hígado, incluyendo la sobreactivación del sistema inmune, la fibrosis hepática y el cáncer de hígado.

Los resultados, publicados en The EMBO Journal, muestran que la pérdida de OMA1 desencadena una cascada de acontecimientos que comienza con estrés oxidativo y lesión de los hepatocitos y evoluciona hacia inflamación persistente, fibrosis, agotamiento de las células inmunitarias y una mayor incidencia de tumores primarios de hígado en modelos experimentales.

La enfermedad crónica de hígado es responsable de la muerte de dos millones de personas al año, lo que representa el 4% de la mortalidad en el mundo. El envejecimiento es un factor determinante en la progresión de esta enfermedad, que sin el correcto tratamiento progresa a cirrosis o cáncer con el paso de los años.

El hígado está sometido de forma continua a agresiones derivadas del metabolismo, la alimentación o el envejecimiento. Cuando estos procesos se mantienen en el tiempo pueden favorecer la aparición de enfermedad hepática crónica, una de las principales causas de cirrosis y carcinoma hepatocelular en todo el mundo. Comprender los mecanismos que preservan la integridad del tejido hepático constituye, por tanto, un objetivo prioritario para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.

En este estudio, los investigadores analizaron durante el envejecimiento ratones modificados genéticamente para carecer de la proteína OMA1. Aunque estos animales alcanzaban la edad adulta sin alteraciones aparentes, con el paso del tiempo desarrollaban lesiones hepáticas progresivas, fibrosis y una incidencia significativamente mayor de tumores primarios de hígado, acompañadas de una reducción de la supervivencia.

El trabajo, liderado por José Antonio Enríquez, líder del Grupo de Genética Funcional del Sistema de Fosforilación Oxidativa en el CNIC, demuestra que las alteraciones aparecen mucho antes del desarrollo de los tumores. Desde edades tempranas, los animales presentan signos de daño hepático y una activación persistente de la vía celular KEAP1-NRF2, responsable de coordinar la respuesta frente al estrés oxidativo.

A pesar de que esta vía constituye un mecanismo protector frente a las agresiones celulares, su activación mantenida acaba asociándose a lesión tisular y favorece la progresión de la enfermedad hepática.

Uno de los principales hallazgos del estudio es la relación entre el metabolismo mitocondrial y la vigilancia inmunitaria.

Los investigadores observaron que la ausencia de OMA1 modifica la capacidad de los hepatocitos para interactuar con el sistema inmunitario, incrementando la denominada inmunogenicidad del hígado. Como consecuencia, los linfocitos T se activan de forma persistente hasta alcanzar un estado de agotamiento funcional, caracterizado por la pérdida progresiva de su capacidad para eliminar células anómalas o potencialmente tumorales.

Los experimentos permitieron además demostrar que este fenómeno se origina en los propios

hepatocitos y no en un defecto intrínseco de las células inmunitarias. Mediante modelos experimentales con eliminación específica de OMA1 únicamente en las células hepáticas, el equipo confirmó que esta alteración es suficiente para desencadenar estrés oxidativo, muerte celular y agotamiento de los linfocitos T, reproduciendo los principales rasgos observados en los animales con ausencia completa de la proteína.

Los autores también comprobaron que reducir experimentalmente el estrés oxidativo en hepatocitos disminuye la inducción del agotamiento de los linfocitos T en cultivos celulares, lo que refuerza la relación entre la función mitocondrial, el estrés oxidativo y la regulación de la respuesta inmunitaria hepática.

Además de aportar nuevos conocimientos sobre los mecanismos que impulsan la enfermedad hepática crónica y el cáncer de hígado durante el envejecimiento, el estudio tiene implicaciones para el desarrollo de nuevas terapias. OMA1 se considera una posible diana farmacológica en distintas patologías relacionadas con la función mitocondrial; sin embargo, estos resultados indican que cualquier estrategia destinada a inhibir esta proteína deberá evaluar cuidadosamente sus posibles efectos sobre el hígado y el sistema inmunitario.

El trabajo sitúa a OMA1 como un regulador central de la comunicación entre las mitocondrias, el metabolismo celular y la respuesta inmunitaria, y abre nuevas vías para investigar estrategias destinadas a prevenir la progresión de la enfermedad hepática crónica y la aparición de tumores asociados al envejecimiento.

Este trabajo ha contado con el apoyo del Consejo Europeo de Investigación (ERC), a través de la ayuda ERC-2024 Advanced Grant (GA 101198761), concedida a José Antonio Enríquez, y de la ERC-2021 Consolidator Grant (101044248, Let T Be), concedida a María Mittelbrunn. La investigación también ha sido financiada por el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades (MICIU); la Agencia Estatal de Investigación (AEI); el Centro de Investigación Biomédica en Red de Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES, CB16/10/00282), de la Fundación "la Caixa", y de la Comunidad de Madrid, a través de la ayuda de sinergia NutriSION-CM.

Los estudios de microscopía se realizaron en la unidad Microscopy & Dynamic Imaging del CNIC, perteneciente a la ICTS-ReDib, cofinanciada por el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades y la Agencia Estatal de Investigación.

- *Martí-Mateos Y, Muñoz-Hernández MM, Gómez de las Heras MM, Escrig-Larena JI, Cabrera-Alarcón JL, Acín-Pérez R, et al. OMA1 protects from liver injury and tumorigenesis during aging by controlling hepatic immunogenicity. *EMBO J*. 2026. doi:10.1038/s44318-026-00839-4.*

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/embo-journal-identifican-proteina-esencial-para-prevenir-dano-hepatico-desarrollo-tumores