

SIMPOSIO VIRTUAL
FUNDACIÓN CIENTÍFICA AECC

CAFÉ CON LA CIENCIA



Octavo Café con la Ciencia

Nuevas estrategias terapéuticas para el cáncer de hígado

En la octava edición de Café con la Ciencia, moderada por la **Dra. Patricia Nieto**, responsable de proyectos de investigación de la Fundación Científica AECC, nos han acompañado el **Dr. Pablo Fernández Marcos**, jefe del Grupo de Síndrome Metabólico en el Instituto Madrileño de Estudios Avanzados - IMDEA Alimentación, y la **Dra. Teresa Cardoso Delgado**, investigadora del CIC bioGUNE. Ambos nos han presentado sus últimos resultados en nuevas estrategias terapéuticas para el cáncer de hígado.

El **Dr. Pablo Fernández Marcos** nos ha presentado su estudio de las sirtuinas, en concreto de Sirt3 como biomarcadores y dianas en carcinogénesis hepática. Este estudio se engloba dentro del proyecto de investigación apoyado por la Asociación Española Contra el Cáncer mediante una Ayuda LAB AECC 2018. Las sirtuinas son enzimas relacionadas con el metabolismo y el envejecimiento celular. Sirt3 está presente en las mitocondrias y su función es deacetilar diferentes proteínas regulando y mejorando así la función mitocondrial. Para estudiar el papel de Sirt3 en el hígado, se han generado modelos murinos donde se ha eliminado Sirt3 exclusivamente en hepatocitos (las células del hígado). En una primera aproximación, al comparar los ratones sin Sirt3 en hepatocitos (Sirt3hepKO) con los ratones normales (Sirt3WT), los investigadores no encontraron diferencias en el metabolismo hepático. Posteriormente, y para identificar el papel de Sirt3 en el hígado, estudiaron diferentes procesos de estrés hepático (regeneración hepática y carcinogénesis) de manera independiente en machos y hembras. Al estudiar diferentes marcadores de regeneración hepática sí se encontraron efectos entre los ratones Sirt3hepKO y WT, concretamente en machos, los cuales sufren un leve retraso en la regeneración hepática, pero sin efecto final en el tamaño del hígado.

SIMPOSIO VIRTUAL
FUNDACIÓN CIENTÍFICA AECC

CAFÉ CON LA CIENCIA



El análisis de los marcadores sugiere que la eliminación de Sirt3 en machos afecta al metabolismo hepático, alterando especialmente el dimorfismo sexual en el hígado. Al estudiar la carcinogénesis hepática, los investigadores demostraron que las hembras de ratón Sirt3^{WT} parecen estar protegidas frente al cáncer de hígado, es decir, desarrollan tumores más tarde. Sin embargo, las hembras Sirt3^{hepKO} pierden esta protección y desarrollan cáncer de hígado en proporciones parecidas a los machos (indistintamente Sirt3^{hepKO} y WT). El estudio exhaustivo de la transcriptómica del hígado en hembras Sirt3^{hepKO} y WT demuestra que la ausencia de Sirt3 altera las vías de inflamación y la vía de STAT, responsable de la diferenciación sexual en el hígado. El grupo del Dr. Pablo Fernández hipotetiza que la reducción de la inflamación en hembras Sirt3^{hepKO} (y en todos los machos) interfiere en la respuesta inmune inflamatoria contra las células tumorales y esto genera el desarrollo más temprano de tumores hepáticos. Por otro lado, el grupo del Dr. Fernández ha analizado la expresión de Sirt3 en muestras de pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC). Los resultados demuestran que los pacientes con alta expresión de Sirt3 tiene mayor supervivencia que los pacientes con baja expresión. Todos estos datos apuntan a Sirt3 y la inflamación hepática como posibles biomarcadores del cáncer hepático.

La **Dra. Teresa Cardoso Delgado**, beneficiaria de una Ayuda Investigador AECC 2018, nos ha presentado los principales resultados obtenidos durante su Ayuda basado en el metabolismo de la glutamina en la patogénesis de carcinoma hepatocelular (HCC) subyacente a la enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD). El HCC es el sexto tipo de cáncer más prevalente y la tercera causa de muerte asociada a cáncer en todo el mundo. En los últimos años está aumentando su incidencia en relación con la enfermedad NAFLD, caracterizada por la acumulación de grasa en el hígado. Se calcula que el 25% de la población mundial tiene NAFLD, asociado a otras enfermedades como la diabetes y la obesidad. Sin embargo, no existen terapias farmacológicas aprobadas para el tratamiento de NAFLD.

SIMPOSIO VIRTUAL
FUNDACIÓN CIENTÍFICA AECC

CAFÉ CON LA CIENCIA



El grupo de la Dr. Teresa Cardoso Delgado está interesado en estudiar nuevos enfoques terapéuticos para la prevención y tratamiento del HCC. La enzima glutaminasa 1 (GLS1), presente en el hígado, está sobreexpresada en pacientes con HCC y parece tener un efecto en la supervivencia de los pacientes con HCC subyacente a NAFLD. Por ello, usando modelos animales, generaron en estos animales los diferentes estadios de la progresión del HCC subyacente a NAFLD y estudiaron la expresión de GLS1. Similar a lo que ocurre en pacientes, el aumento en la expresión de GLS1 está asociado una mayor severidad de la enfermedad. Para estudiar el efecto de GLS1 en el hígado, se silenció esta enzima en modelos animales con NAFLD inducido por dieta. El silenciamiento de GLS1 induce una bajada de los triglicéridos hepáticos como resultado de una reprogramación metabólica inducida por una disminución del estrés oxidativo. Estos resultados hicieron que el grupo de la Dra. Teresa Cardoso Delgado se pregunte acerca de la contribución del aumento de GLS1 en la aparición de HCC subyacente a NAFLD. Estudios previos en otros tipos de cáncer han demostrado que el amonio está relacionado con el desarrollo del tumor. La Dra. Teresa Cardoso Delgado ha visto que el aumento de GLS1 en el hígado conlleva a un acumulo de amonio, es decir, la actividad glutaminasa tiene un papel relevante en la producción de amonio en el hígado. Estos resultados sugieren que el amonio hepático, derivado de la actividad de GLS1, puede ser un mecanismo conductor de HCC subyacente a NAFLD. En estos momentos, están llevando a cabo diferentes experimentos con modelos animales para determinar de una manera cuantitativa la contribución del amonio antes y después de la aparición de HCC.