vinetur

Identifican un mecanismo del daño hepático asociado al alcohol y de las metástasis en modelos experimentales

Un péptido que impidió su salida del núcleo redujo la lesión hepática en modelos de laboratorio

martes 6 de octubre de 2026

Un equipo de Cedars-Sinai Medical Center y CIC bioGUNE ha identificado un mecanismo celular que ayuda a explicar parte del daño hepático asociado al alcohol y por qué ese daño puede dejar al hígado más expuesto a metástasis de cáncer colorrectal. El trabajo, publicado este martes, 6 de octubre, en The Journal of Clinical Investigation, sitúa en ese proceso a la proteína prohibitin 1, conocida como PHB1.

La investigación parte de una observación ya conocida en hepatología: la enfermedad hepática asociada al alcohol, o ALD por sus siglas en inglés, se relaciona con una mayor incidencia de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal. PHB1 ya se había vinculado con una función protectora frente a esa diseminación tumoral, pero no estaba claro cuál era su papel exacto en la lesión hepática asociada al alcohol ni en la relación entre ambas enfermedades.

Para aclararlo, los autores analizaron muestras humanas, modelos en ratón y ensayos celulares. En todos esos sistemas vieron un patrón parecido: PHB1 disminuía en el citosol y en el núcleo de la célula, mientras que se mantenía en las mitocondrias, aunque con una pérdida de masa mitocondrial. Ese detalle llevó al equipo a centrar la atención en la fracción nuclear de la proteína.

El estudio atribuye esa pérdida nuclear a un mecanismo de exportación mediado por CRM1, una proteína que participa en el transporte de moléculas desde el núcleo hacia el citoplasma. Cuando los investigadores bloquearon esa salida con un péptido dirigido a la señal de exportación nuclear de PHB1, la proteína permaneció en el núcleo y el daño se redujo en los modelos experimentales de ALD y de ALD asociada a metástasis hepáticas de cáncer colorrectal.

Los autores comprobaron además que ese péptido evitó la disminución de la metionina adenosiltransferasa α1 en el núcleo, redujo el estrés oxidativo y frenó la inducción de MMP-7 y de varios oncogenes. En términos biológicos, esos cambios apuntan a una menor activación de vías ligadas a lesión celular, inflamación y progresión tumoral.

El trabajo incorporó también herramientas de análisis genético de alta resolución. En hígados de ratón alimentados con la dieta del NIAAA, un modelo muy usado para estudiar lesión hepática por alcohol, el equipo aplicó secuenciación de ARN de núcleo único. En los modelos con metástasis usó transcriptómica espacial, una técnica que permite ver qué genes están activos y en qué zonas concretas del tejido. Con ambos métodos observaron que conservar PHB1 en el núcleo mitigaba el estrés metabólico y oncogénico inducido por el alcohol, atenuaba respuestas proinflamatorias y profibróticas y modificaba un microambiente inmunitario que favorece la supresión de defensas locales.

A juicio de los investigadores, esos resultados apoyan la idea de que la pérdida nuclear de PHB1 no es solo una consecuencia de la lesión, sino uno de los factores que la impulsan. Por eso plantean esa vía como una posible diana terapéutica tanto para la enfermedad hepática asociada al alcohol como para la mayor predisposición a metástasis hepáticas de cáncer colorrectal observada en ese grupo de pacientes.

El hallazgo tiene interés clínico porque el hígado es uno de los órganos donde con más frecuencia se asienta la diseminación del cáncer colorrectal. Si una lesión previa ligada al alcohol altera el tejido hepático, el metabolismo celular y el entorno inmunitario, puede facilitar la implantación y el crecimiento de células tumorales. El estudio aporta una base molecular para entender mejor esa relación.

También es una información relevante para el sector de bebidas alcohólicas, porque suma evidencia sobre los mecanismos por los que el alcohol puede dañar el hígado y relacionarse con procesos tumorales. Aun así, los datos no equivalen a una prueba de eficacia en pacientes ni a una nueva terapia lista para su uso médico. Los resultados proceden de modelos experimentales y de muestras analizadas en laboratorio, por lo que harán falta más estudios antes de valorar una aplicación clínica.