INVESTIGACIÓN PARA
OTRA OPORTUNIDAD

Proyecto CRIS de Cáncer de Hígado

Programa CRIS de Excelencia 2024

Investigadora Principal: Dra. Guadalupe Sabio
Institución: Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid.

Introducción

El carcinoma hepatocelular (HCC) es el cáncer de hígado más frecuente y la tercera causa de muerte por cáncer a nivel mundial. Aún hoy más de 800.000 personas mueren cada año de cáncer de hígado en el mundo.

Las investigaciones recientes han mostrado que la obesidad está muy relacionada con la aparición de estos tumores. Los cambios que ocurren en el tejido adiposo (la grasa) durante la obesidad parecen emitir una serie de señales que pueden tener la capacidad de alterar las células del hígado y favorecer la aparición de tumores. Esto supone un importante reto social y médico, puesto que la obesidad está aumentando en todo el mundo y, con ella, el riesgo de cáncer de hígado.

Generalmente el cáncer de hígado se diagnostica cuando está muy avanzado y las opciones de curación son mucho más complicadas. Sería fundamental detectar de manera temprana estos tumores o incluso las personas con más riesgo de desarrollarlos; sin embargo, no existe aún ningún método para ello. No solo eso, sino que tampoco contamos con tratamientos verdaderamente eficaces. Por eso es fundamental comprender cómo la obesidad transforma las células del hígado,

Última actualización: Junio 2026

desarrollar métodos para detectarlo lo antes posible y estrategias efectivas para los pacientes que sufren esta enfermedad.

El Proyecto

La Dra. Guadalupe Sabio centra su innovador proyecto en algunas de las señales que libera el tejido graso y que podrían causar la aparición de cáncer de hígado. En concreto, se enfoca en unas proteínas muy pequeñas (microproteínas), largo tiempo ignoradas por la investigación. Estas microproteínas podrían ser la conexión entre la obesidad y el desarrollo del carcinoma hepatocelular.

El equipo de la Dra. Sabio utilizará avanzados modelos animales, muestras de tejido de personas sanas y con cáncer y análisis técnicos complejos, para identificar cuáles de estas microproteínas pueden medirse para predecir el riesgo de una persona de desarrollar cáncer de hígado. No solo eso, sino que incluso podrían utilizarse estas microproteínas para desarrollar posibles tratamientos. Este enfoque podría revolucionar la detección temprana y personalización del tratamiento del cáncer de hígado, logrando un enorme impacto en uno de los tumores más preocupantes de la actualidad.

Avances recientes

La Dra. Guadalupe Sabio y su equipo continúan investigando cómo los cambios que provoca la obesidad en el tejido adiposo pueden favorecer el daño hepático y, con el tiempo, el desarrollo de cáncer de hígado. El tejido graso no es únicamente un almacén de energía: también libera a la sangre numerosas moléculas capaces de modificar el funcionamiento de órganos alejados, entre ellos el hígado.

Entender este órgano y su funcionamiento es especialmente importante porque el cáncer de hígado suele desarrollarse tras un proceso progresivo. Primero, y teniendo en cuenta la relación de este cáncer con la obesidad, puede acumularse grasa en el órgano y aparecer inflamación; después, parte del tejido sano puede ser sustituido por cicatrices, un proceso conocido como fibrosis. En estas etapas iniciales, cambiar los hábitos de vida y perder peso puede ayudar a mejorar el estado del hígado. Sin embargo, cuando la fibrosis está avanzada, el daño resulta mucho más difícil de revertir y aumenta el riesgo de que aparezca un tumor.

Además, el hígado puede seguir funcionando aunque una parte importante esté dañada, por lo que la enfermedad puede avanzar durante años sin causar síntomas claros. En muchos pacientes, el cáncer se descubre cuando ya está en una fase avanzada y la cirugía no es posible. Por ello, uno de los principales objetivos del proyecto es encontrar señales en la sangre que permitan identificar la fibrosis y, con ello, el riesgo de cáncer mucho antes.

Una gran colección de muestras para entender el cáncer y la obesidad

El equipo trabaja con una cohorte de más de 280 personas con y sin obesidad de las que dispone de muestras de sangre, tejido adiposo (grasa) visceral y subcutáneo y biopsias de hígado, además de abundante información clínica. En un primer análisis se

estudiaron 91 participantes que representaban distintos grados de obesidad, acumulación de grasa en el hígado, fibrosis y diabetes.

Los investigadores han analizado la actividad de los genes en el hígado y en el tejido adiposo, así como las proteínas presentes en el hígado y en la sangre. Uno de los resultados más llamativos es que las características de la grasa, especialmente la visceral y la subcutánea, reflejan el grado de daño hepático incluso mejor que algunos análisis realizados directamente en el propio hígado.

Este hallazgo refuerza la idea central del proyecto: el tejido adiposo participa activamente en la evolución de la enfermedad y puede contener señales que ayuden a conocer qué está ocurriendo en el hígado sin necesidad de realizar biopsias repetidas.

Seguir el viaje de las proteínas desde la grasa hasta la sangre

Para saber exactamente qué moléculas libera el tejido adiposo, el equipo ha puesto a punto una tecnología que permite marcar, en modelos animales, las proteínas producidas por un tipo concreto de célula grasa. De esta forma, los investigadores pueden seguir su recorrido desde el tejido adiposo hasta la sangre y estudiar después si llegan al hígado y modifican su funcionamiento.

Al combinar esta técnica con los datos obtenidos de los pacientes, el grupo ha seleccionado seis proteínas que se producen en el tejido adiposo, se liberan a la circulación y cambian en función de la obesidad o del estado del hígado. Estas moléculas son especialmente interesantes porque podrían formar parte de la comunicación mediante la cual la grasa altera otros órganos.

Una de las primeras proteínas estudiadas aparece en mayor cantidad en las personas con obesidad. Además, en los modelos experimentales, aumentar su presencia modifica la forma en la que las células grasas almacenan y utilizan los lípidos y altera también el comportamiento de las células inmunitarias que rodean al tejido adiposo.

Los próximos experimentos permitirán bloquear o aumentar esta proteína en distintos modelos de enfermedad hepática y cáncer de hígado. El objetivo es comprobar si participa realmente en la aparición del tumor y determinar si podría convertirse en una nueva diana terapéutica.

Explorar una parte desconocida de la biología

La línea más innovadora del proyecto se centra en las microproteínas, moléculas de tamaño muy pequeño que durante años han pasado inadvertidas. Las técnicas habituales están diseñadas para detectar proteínas más grandes y abundantes, por lo que buena parte de estas moléculas apenas se ha estudiado.

Sin embargo, su reducido tamaño puede hacerlas especialmente interesantes. Algunas podrían funcionar como hormonas o mensajeros capaces de viajar por la sangre y modificar el comportamiento de otros tejidos. Además, si se demuestra que tienen una función importante, podrían servir para desarrollar nuevos tratamientos.

El principal reto es que muchas microproteínas todavía no aparecen en las bases de datos convencionales. Por ello, el equipo ha tenido que crear una herramienta bioinformática propia para poder analizarlas. De esta forma, los investigadores ya han identificado un primer grupo de candidatas que ahora analizarán en el laboratorio.

Por otra parte, estudiar microproteínas en la sangre es especialmente difícil. Algunas proteínas, como la albúmina, aparecen en cantidades enormes, mientras que otras están presentes en concentraciones mínimas y quedan ocultas entre las más abundantes. Para resolver este problema, el equipo está comparando varias tecnologías avanzadas de análisis.

Para este objetivo, colaboran con las unidades de proteómica del CNIO y del CNIC, además de otros centros especializados en este tipo de tecnología. La puesta a punto de este sistema no solo será útil para el cáncer de hígado: podría utilizarse en el futuro para buscar microproteínas relacionadas con muchas otras enfermedades.

Hacia una prueba que permita detectar antes la fibrosis

El objetivo final no es depender de una única molécula. El equipo quiere combinar varias microproteínas presentes en la sangre para crear una especie de señal que indique si una persona presenta fibrosis hepática o un riesgo elevado de desarrollar cáncer.

Para ello, validará las microproteínas candidatas en la cohorte inicial y en nuevas colecciones de muestras de pacientes con fibrosis y cáncer de hígado procedentes de otros hospitales. Los investigadores buscarán combinaciones de moléculas que cambien de forma clara entre las distintas etapas de la enfermedad.

Una prueba de este tipo podría permitir identificar a las personas que necesitan un seguimiento más estrecho mediante una simple extracción de sangre. Esto ayudaría a detectar el daño hepático antes de que aparezcan síntomas y a intervenir cuando todavía existen más posibilidades de evitar su progresión.

Paralelamente, el equipo estudiará la función de las microproteínas más prometedoras en distintos modelos de cáncer de hígado. Algunas podrían servir únicamente como señales de alerta, mientras que otras podrían participar directamente en la enfermedad y convertirse en posibles tratamientos.

En conjunto, el proyecto está abriendo una ventana hacia una parte de la biología que apenas se conocía. Descubrir las señales que viajan desde el tejido adiposo hasta el hígado podría ayudar a comprender por qué la obesidad aumenta el riesgo de cáncer, detectar antes a las personas en riesgo y encontrar nuevas estrategias para interrumpir esta comunicación antes de que el daño sea irreversible.