**Identifican una nueva diana terapéutica que podría reducir la resistencia a la quimioterapia en cáncer de hígado**

* **Investigadores del CIBEREHD y de la Universidad de León apuntan al papel del factor de transcripción FOXO3 en el fracaso del sorafenib para tratar el carcinoma hepático**
* **Estudios de este grupo relacionaron la alta expresión de FOXO3 con el mayor desarrollo y riesgo de invasión tumoral, y con una menor supervivencia en este tipo de cáncer**

**Madrid, 25 de noviembre de 2021.-** La resistencia al sorafenib, el tratamiento estándar de primera línea utilizado en el cáncer de hígado avanzado, es una de las causas del mal pronóstico del carcinoma hepatocelular (HCC), un tipo de neoplasia que supone la tercera causa de muerte relacionada con el cáncer a nivel mundial. Ahora, dos nuevos estudios desarrollados por investigadores del CIBER de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD) y de la Universidad de León apuntan a una nueva diana terapéutica a la que dirigir fármacos para reducir el fracaso de esta quimioterapia y mejorar la respuesta a la misma. Se trata del factor de transcripción *forkhead box O3* (FOXO3), que juega un papel crucial en la capacidad de supervivencia de las células cancerosas en el hígado. Los trabajos desarrollados por este grupo vincularon niveles más altos de FOXO3 con un mayor desarrollo y riesgo de invasión tumoral, y con una menor supervivencia en estos pacientes.

“La búsqueda de nuevos biomarcadores y dianas terapéuticas capaces de optimizar el diagnóstico temprano del hepatocarcinoma, prever y vigilar la respuesta a los tratamientos, así como prolongar la supervivencia de los pacientes constituye una importante necesidad en el tratamiento de este cáncer”, explica José Luis Mauriz, investigador del CIBEREHD en el Instituto de Biomedicina de León (IBIOMED) que coordina esta línea de trabajo junto a Javier González Gallego. Con este fin, pusieron el foco en el papel que podría desempeñar FOXO3, un factor de transcripción que ya se había relacionado progresión tumoral, en estas neoplasias del hígado. Estos estudios han dado lugar a dos publicaciones científicas en las revistas *International Journal of Molecular Sciences* y *Cancers*.

Los investigadores partieron de una revisión sistemática y meta-análisis sobre la potencial asociación de los niveles de FOXO3 con el desarrollo y pronóstico del hepatocarcinoma, desarrollada en colaboración con otros miembros del CIBEREHD en el Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL). Esta búsqueda exhaustiva, que seleccionó cinco estudios que involucraron 1.059 casos de hepatocarcinoma, determinó que la alta expresión de FOXO3 se correlaciona con una mayor agresividad de estos tumores: “Nuestros estudios han demostrado el potencial diagnóstico y pronóstico de FOXO3 en HCC, cuya sobreexpresión parece estar asociada a fenotipos tumorales más agresivos y la adquisición de resistencia a la quimioterapia asociada a la autofagia”, explica Javier González Gallego.

**Papel de FOXO3 en la protección de las células cancerosas**

La autofagia es un proceso que se ha relacionado con la pérdida de sensibilidad de fármacos quimioterápicos en cáncer. Por medio de proceso, en cuya regulación participa FOXO3, la célula descompone y destruye proteínas viejas, dañadas o anormales, y otras sustancias en su citoplasma, “reciclándolos” para otras funciones celulares. En el cáncer, la autofagia puede proteger a las células cancerosas, proporcionando nutrientes o impidiendo que los medicamentos las destruyan.

En estos nuevos trabajos, el grupo de investigadores liderado por los doctores Mauriz y González-Gallego, en colaboración con el Laboratory of Clinical Digestive Oncology de la Universidad KU Leuven (Bélgica), determinó también el vínculo existente entre la autofagia, FOXO3 y la resistencia a sorafenib en el caso concreto del hepatocarcinoma. “Las células de HCC resistentes a sorafenib exhibieron un incrementado nivel de autofagia, la cual mostró desempeñar un papel protector de estas células”, explican.

Curiosamente, se halló una correlación entre la sobreexpresión de FOXO3 en pacientes con HCC y la expresión de genes involucrados en la autofagia, por lo que los investigadores utilizaron otro fármaco, regorafenib, para modular *in vitro* el papel de este factor de transcripción. El silenciamiento génico de FOXO3 suprimió la autofagia previamente activa y desencadenó la muerte de las células cancerosas.

“Nuestros resultados confirman la participación de FOXO3 en la inducción de la autofagia citoprotectora en los hepatocitos resistentes a sorafenib, mecanismo que el regorafenib logró abolir”, señalan los investigadores, que apuntan al diseño de nuevas terapias dirigidas frente a este factor de transcripción para la consecución de mejores resultados en el tratamiento del hepatocarcinoma.

**Enlace a los artículos de referencia:**

Association of FOXO3 expression with tumor pathogenesis, prognosis and clinicopathological features in hepatocellular carcinoma: A systematic review with meta-analysis. Fondevila F., Fernández-Palanca P., Méndez-Blanco C., Payo-Serafín T., Lozano E., Marin J.J.G., González-Gallego J., Mauriz J.L. *Cancers* 2021;13:5349. doi: 10.3390/cancers13215349.

Link al artículo: <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/21/5349/htm>

Autophagy-related chemoprotection against sorafenib in human hepatocarcinoma: Role of FOXO3 upregulation and modulation by regorafenib. Fondevila F., Méndez-Blanco C., Fernández-Palanca P., Payo-Serafín T., van Pelt J., Verslype C., González-Gallego J., Mauriz J.L. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22:11770. doi: 10.3390/ijms222111770.

Link al artículo: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/21/11770/htm>

**Sobre el CIBEREHD**

El CIBER (Consorcio Centro de Investigación Biomédica en Red, M.P.) depende del Instituto de Salud Carlos III –Ministerio de Ciencia e Innovación– y está cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER). El CIBER de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD) tiene como finalidad la promoción y protección de la salud por medio del fomento de la investigación. Esta actividad, cuyo alcance incluye tanto a las investigaciones de carácter básico, como aspectos clínicos y traslacionales, se fundamenta en torno a la temática de enfermedades hepáticas y digestivas con la finalidad de innovar en la prevención de dichas enfermedades y de promover avances científicos y sanitarios relevantes a través de la colaboración de los mejores grupos españoles. El CIBEREHD está formado por 51 grupos de investigación (8 son grupos clínicos vinculados), pertenecientes a instituciones de naturaleza diversa y está organizado en torno a 3 Programas Científicos.

**Más información:**

Departamento de Comunicación CIBER

comunicacion@ciberisciii.es