



NOTA DE PRENSA

Descubren el potencial de un regulador de ADN en el tratamiento de enfermedades hepáticas

- Una investigación liderada por CIC bioGUNE consigue la remisión del fenotipo de la cirrosis biliar mediante el control de la actividad de un regulador epigenético.
- La investigación, en la que participa la Universidad de California (UCLA), se ha desarrollado con ratones modificados genéticamente.

(Bilbao, julio de 2015).- El centro de investigación cooperativa en biociencias **CIC bioGUNE** lidera un estudio que ha permitido descubrir el potencial terapéutico del uso de inhibidores que controlen la actividad de un regulador epigenético relacionado con enfermedades hepáticas graves como la cirrosis biliar primaria, la fibrosis o el cáncer de hígado.

El estudio, publicado por la prestigiosa revista *Hepatology* y encabezado por la doctora en biología M^a Luz Martínez Chantar, ha comprobado que el uso de un antiinflamatorio natural -denominado parthenolide- en ratones logra mantener bajo control la actividad de la histona deacetilasa 4 (HDAC4), un modificador del ADN cuya disfuncionalidad está relacionada con dolencias hepáticas graves.

La investigación, que arrancó hace dos años, ha permitido observar que el fenotipo de la cirrosis biliar primaria, que daña las células hepáticas y puede desembocar en un cáncer, desaparece en los ratones cuando son tratados con parthenolide, un inhibidor en fase de estudio clínico que actúa sobre la HDAC4.

Los resultados de este importante estudio abren la puerta al desarrollo de nuevas aproximaciones terapéuticas para enfermedades del hígado que en estos momentos no disponen de tratamientos definitivos.

La prohibitina 1, una proteína clave

El punto de partida de la investigación es la observación de la prohibitina 1, una proteína mitocondrial que aparece en niveles muy disminuidos en adultos con obesidad mórbida y pacientes de distintas dolencias hepáticas.

“Los niveles de prohibitina aparecen disminuidos en distintas enfermedades hepáticas por lo que pensamos que era un buen modelo para comprender el desarrollo de estas dolencias”, explica Martínez Chantar.

Para llevar a cabo el estudio, el equipo de la doctora Martínez, en colaboración con el Dr José María Mato y la Dra Shelly Lu de la Universidad de California desarrolló un ratón al que se le eliminó la prohibitina 1 mediante modificación genética. El animal desarrolló fibrosis y posteriormente cáncer hepático.

El equipo de investigación intentó descubrir cuáles eran los mecanismos por los que se desencadenaba la enfermedad y observaron que la ausencia de la proteína está implicada en la pérdida de control de la actividad de la HDAC4.

“La prohibitina regula factores epigenéticos como la HDAC4. En pacientes sanos la prohibitina se une a la HDAC4 e impide las alteraciones del ADN. Cuando desaparece esta proteína la histona deacetilasa 4 pierde el control, empieza a actuar de forma aberrante y modifica el código genético de las células hepáticas de forma incorrecta”, precisa la experta.

Tras este hallazgo, se inició el tratamiento de los ratones con el inhibidor parthenolide para bloquear la actividad incorrecta de la HDAC4. El resultado fue que el fenotipo de la cirrosis biliar remitió.

“Los objetivos de esta investigación eran conocer el mecanismo mediante el cual la prohibitina bloquea la actividad de la HDAC4 y en segundo lugar considerar nuevos tratamientos que se basen en controlar la acción de este regulador epigenético para analizar su capacidad terapéutica”, añade la científica.

El siguiente paso es intentar comprobar las posibilidades de llevar a cabo este tratamiento clínico en pacientes.

Además de CIC bioGUNE y la [Universidad de California \(UCLA\)](#), en el estudio han participado el Hospital de Módena (Italia) y los hospitales [Clínic](#) de Barcelona y la [Paz](#) de Madrid.

Sobre CIC bioGUNE

El Centro de Investigación Cooperativa en Biociencias CIC bioGUNE, con sede en el Parque Científico Tecnológico de Bizkaia, es una organización de investigación biomédica que desarrolla investigación de vanguardia en la interfaz entre la biología estructural, molecular y celular, con especial atención en el estudio de las bases moleculares de la enfermedad, para ser utilizados en el desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico y terapias avanzadas.

Referencia del estudio

Hepatology. 2015 Jun 25. doi: 10.1002/hep.27959.

Histone Deacetylase 4 promotes cholestatic liver injury in the absence of Prohibitin-1.

Barbier-Torres L1, Beraza N1, Fernández-Tussy P1, Lopitz-Otsoa F1, Fernández-Ramos D1, Zubiete-Franco I1, Varela-Rey M1, Delgado TC1, Gutiérrez V1, Anguita J2, Pares A3, Banales JM4, Villa E5, Caballería J3, Alvarez L6, Lu SC7,8, Mato JM1, Martínez-Chantar ML1.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26109312>