



CSIC

CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

Nota de prensa

CSIC comunicación

Tel.: 91 568 14 77

comunicacion@csic.es

www.csic.es

Salamanca, martes 28 de julio de 2026

Un estudio identifica el ‘escudo’ que utiliza un cáncer de hígado muy agresivo para resistir la quimioterapia

- El trabajo del Centro de Investigación del Cáncer (CSIC-USAL) demuestra que ciertas células del entorno tumoral permiten al cáncer de vías biliares intrahepático resistir el tratamiento
- Los investigadores proponen una nueva estrategia farmacológica para debilitar este mecanismo y favorecer la supervivencia de los pacientes



El cáncer de vías biliares intrahepático es un tumor poco común. / iStock

El cáncer de vías biliares intrahepático es un tumor del hígado muy agresivo, de diagnóstico tardío y, en muchos casos, resistente al tratamiento. El estudio del Centro de Investigación del Cáncer (CIC, CSIC-USAL-FICUS) demuestra en modelos celulares que la clave de este ‘escudo’ frente a la quimioterapia se encuentra en los fibroblastos, unas células del microambiente tumoral. Los resultados, publicados en [*Biomedicine & Pharmacotherapy*](#), incluyen una propuesta de estrategia farmacológica para reducir la resistencia al tratamiento y mejorar el pronóstico de los pacientes.

Este tipo de cáncer es un tumor raro que se forma en las vías biliares, los conductos que transportan la bilis desde el hígado hasta el intestino. Sus síntomas, como dolor de

abdomen o pérdida de peso, no se manifiestan desde el principio, lo que suele derivar en un diagnóstico que llega tarde, cuando la cirugía —la única opción terapéutica efectiva— solo es viable en uno de cada cinco pacientes. El tratamiento estándar combina inmunoterapia con los fármacos gemcitabina y cisplatino. Sin embargo, muchos tumores son resistentes, lo que reduce la eficacia de los tratamientos y la supervivencia de los pacientes. “En este tipo de cáncer, el tumor está rodeado de células que funcionan como un escudo y hacen que la quimioterapia sea menos eficaz. Nuestro trabajo identifica una forma de empezar a desactivar ese escudo”, señala el investigador del CIC **Javier Vaquero**.

Los investigadores se han centrado en el papel del microambiente tumoral en esta resistencia. En concreto, el estudio muestra que los fibroblastos asociados al cáncer —células que dan soporte al tumor— expresan de forma generalizada ZEB1, una proteína que regula la expresión del gen antiapoptótico BCL2 —bloquea la apoptosis o muerte celular— y que confiere resistencia a gemcitabina y cisplatino en modelos celulares.

“Los fibroblastos que expresan la proteína ZEB1 no solo se vuelven más resistentes, sino que también liberan factores solubles que actúan a distancia sobre las células tumorales”, destaca Vaquero. Entre esos factores, el estudio identifica tres moléculas (CTGF, IL6 e IL8) que favorecen la supervivencia del tumor frente a la quimioterapia. La presencia de estos fibroblastos reduce el efecto de los fármacos sobre el tamaño de las estructuras tumorales, según los resultados obtenidos en modelos tridimensionales que simulan el entorno celular.

La investigación se ha realizado con 45 muestras de pacientes, análisis de datos de secuenciación de célula única —técnica que analiza el material genético de células individuales— y modelos celulares en dos y tres dimensiones. Estos modelos 3D, consistentes en pequeños agregados de células denominados esferoides, reproducen mejor la estructura y el comportamiento de un tumor real que los cultivos tradicionales. “Al combinar células tumorales y fibroblastos asociados al cáncer en un mismo esferoide, hemos podido analizar de forma más realista cómo el entorno que rodea a las células tumorales condiciona su respuesta a la quimioterapia”, explica el investigador.

Nueva estrategia para tratar el tumor

El trabajo plantea una estrategia farmacológica para debilitar este escudo frente a la quimioterapia. Los autores han probado venetoclax, un inhibidor del gen BCL2 que ya se utiliza en cánceres hematológicos. En modelos experimentales, este fármaco aumenta la sensibilidad a gemcitabina y cisplatino. “El uso combinado de quimioterapia e inhibidores de BCL2 podría mejorar la respuesta en pacientes con cáncer de vías biliares intrahepático”, aclara Vaquero.

Además, los autores señalan que la proteína ZEB1 estaba presente en los fibroblastos de todas las muestras de pacientes analizadas, lo que refuerza su relevancia biológica. Al mismo tiempo, subrayan que aún falta una evaluación clínica más exhaustiva de ZEB1 y BCL2 en series amplias de pacientes, información que será clave para diseñar ensayos que combinen la quimioterapia actual con venetoclax u otros moduladores de BCL2.

La investigación, liderada por el laboratorio de Javier Vaquero en el CIC, cuenta con la colaboración de centros de referencia en investigación hepática como la Sorbonne Université, el Hospital Saint-Antoine de París, la Universidad Técnica de Múnich, la Universidad de Rennes y el Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), en Barcelona. El proyecto ha sido financiado por la Agencia Estatal de Investigación, el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, la Unión Europea a través de fondos FEDER y la Junta de Castilla y León. También cuenta con el apoyo de la Fundación Samuel Solórzano Barruso y de redes de investigación en cáncer hepático y de vías biliares, destacando el CIBEREHD a nivel nacional y la Precision-BTC-Network a nivel europeo.

Ester González- Sánchez, Marie Vallette, Lucía García-Collado, Aashreya Ravichandra, Mirko Minini, Allan Pavy, Josep Amengual, Carlos Andrés Roldán-Hernández, Ana Martín Ramírez, Corentin Louis, Juan José Lozano, Isabel Fabregat, Nathalie Guedj, Valérie Paradis, Cedric Coulouarn, Lynda Aoudjehane, Laura Fouassier, Javier Vaquero. **Inhibition of the ZEB1–BCL2 axis in cancer-associated fibroblasts as a strategy to improve chemotherapy response in intrahepatic colangiocarcinoma.** *Biomedicine & Pharmacotherapy*. DOI: doi.org/10.1016/j.biopha.2026.119741

CSIC Comunicación
comunicacion@csic.es