



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO:

MECANISMOS MOLECULARES QUE RELACIONAN LA
OBESIDAD CON EL CARCINOMA HEPATOCELULAR

Autor: CYNTHIA PEREA VARELA

D.N.I.: 05289014-A

Tutor: BLANCA HERRERA

CONVOCATORIA: Junio/2016

ÍNDICE:

- 1. Resumen pag.3**
- 2. Introducción y antecedentes .. pag.4**
- 3. Objetivos pag.11**
- 4. Material y métodos pag.12**
- 5. Resultados y discusión pag.13**
- 6. Conclusiones pag.16**
- 7. Bibliografía pag.16**

1. RESUMEN

La obesidad es un importante problema de Salud Pública en nuestro país y en todo el mundo y, además de ser un factor común de riesgo para diversas afecciones, como la diabetes mellitus tipo 2 y la enfermedad cardiovascular, es la causa principal del hígado graso no alcohólico, siendo esta la enfermedad hepática más frecuente en los países desarrollados. Diferentes estudios clínicos han demostrado que la obesidad, no sólo tiene un papel relevante en las fases iniciales del hígado graso no alcohólico, sino que también aumenta el riesgo de progresión hacia formas más evolucionadas de enfermedad hepática, como la cirrosis y el carcinoma hepatocelular (HCC).¹La resistencia a la insulina, una de las alteraciones metabólicas más comunes de la obesidad, produce un aumento del flujo de ácidos grasos no esterificados al hígado debido al incremento de la hidrólisis de los triglicéridos del tejido adiposo por una activación mantenida de la lipasa sensible a la insulina. La hiperinsulinemia y el aumento de la producción hepática de glucosa, que se producen como consecuencia de la resistencia a la insulina, inducen diferentes factores de transcripción que activan de nuevo la lipogénesis hepática. Hay biomarcadores altamente relacionados con estos procesos de inflamación y estrés oxidativo, como es el *factor de necrosis tumoral alfa*. El objetivo de este trabajo es estudiar los mecanismos moleculares que subyacen a la estrecha relación que existe entre la obesidad y el carcinoma hepatocelular, realizando una revisión bibliográfica científica acerca de los factores que se suponen como nexo de unión; en concreto del *factor de necrosis tumoral alfa*.

Se lleva a cabo mediante una revisión bibliográfica de artículos ya realizados por investigadores a nivel mundial a través de PubMed, documentación mediante libros científicos acerca de obesidad y carcinoma hepatocelular, consulta de revistas de ámbito profesional en las que se mencionan las patologías a estudiar, programa "Uptodate" del área de citostáticos Hospital Universitario Infanta Sofía. Tras la documentación realizada, podemos afirmar que existen mecanismos moleculares sobreexpresados en pacientes obesos regulados por biomarcadores específicos (TNF alfa) que relacionan la obesidad con el carcinoma hepatocelular (CHC). La esteatohepatitis no alcohólica, la infiltración hepática de grasa asociada con la obesidad, el síndrome metabólico y la diabetes son factores en el desarrollo de HCC.

La esteatohepatitis no alcohólica es muy frecuente en pacientes obesos, esto puede derivar en algunos casos en CHC. Debido al aumento de la prevalencia de obesidad a nivel mundial podemos estar ante un número inmenso y en crecimiento de pacientes predispuestos a padecer enfermedad hepática a lo largo de su vida, que progrese hacia estados cancerígenos, como el *carcinoma hepatocelular*. Con el proceso de obesidad el tejido adiposo aumenta la cantidad de adipoquinas pro y anti inflamatorias liberadas, sustancias que están implicadas en muchas de las manifestaciones clínicas. En una primera etapa el tejido adiposo del paciente obeso se vuelve resistente a la acción de la insulina debido a la acción de alguna de estas adipoquinas, como el *factor de necrosis tumoral α (TNF- α)*.

2. INTRODUCCION Y ANTECEDENTES

La obesidad incrementa su incidencia año tras año de forma preocupante y es el origen de múltiples patologías que repercuten en esta sociedad del siglo XXI. En países de nuestro entorno, su prevalencia aumenta en la población adulta e infantil. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), dentro de 15 años se prevé que dos de cada tres europeos padezca obesidad, hecho que le ha llevado a considerar la obesidad como una "epidemia del siglo XXI". La obesidad grave se ha duplicado en los últimos años en España. Las causas hay que buscarlas en factores ambientales como malos hábitos alimenticios, sedentarismo o cambios sociales marcados por un ritmo de vida frenético. Actualmente un 23% de la sociedad adulta es obesa y un 38% sufre sobrepeso, en niños el porcentaje sería de 25% sobrepeso y 15% obesos, y si atendemos a la obesidad mórbida un 1,2% de la sociedad sufre esta patología. Recordemos que la obesidad es una enfermedad crónica que predispone a otras enfermedades como diabetes, hipertensión arterial, apnea del sueño o hipercolesterolemia, reduciendo la calidad de vida y aumentando el riesgo cardiovascular, el de sufrir algunos tipos de cáncer y la posibilidad de muerte prematura².

Podemos ver como en la sociedad actual existe una tendencia errónea de calificar la obesidad como una enfermedad independiente y aislada, de esta manera solamente intentamos combatirla sin fijarnos en las demás patologías estrechamente

vinculadas a ella, como es el caso de cáncer de mama, colon/recto o hígado. Esta red de relaciones es muy impactante; en algunos estudios, por ejemplo, se ha podido comprobar que un mayor consumo de grasas, con lo cual hablamos de personas con predisposición a obesidad, se asocia a niveles más altos de estrógenos en sangre en mujeres durante periodos importantes de la vida y también con aumento de prolactina. Estas hormonas tienen una estrecha relación con la ingesta proteica procedente de animales, que suelen ser hábitos y costumbres de pacientes obesos, y bajo estas condiciones se incrementa considerablemente la exposición a las hormonas femeninas durante toda la vida y por tanto existe mayor peligro de padecer un cáncer de mama³.

Por otro lado encontramos que el carcinoma hepatocelular (CHC), patología que ocupa el trabajo a desarrollar, según los últimos estudios es la quinta neoplasia en frecuencia a nivel mundial. Se trata de la quinta enfermedad maligna en frecuencia en hombres y la octava en mujeres. Es la segunda causa de muerte por cáncer según la OMS, siguiendo al cáncer de pulmón^{2,4}.

El CHC se asocia a enfermedad hepática, independientemente de la causa específica de la enfermedad, pudiendo intervenir diversos factores^{5,6}:

- Infecciosos: hepatitis B o C crónicas.
- Nutricionales y tóxicos: alcohol, **obesidad (hígado graso no alcohólico)**, aflatoxina (co-factor con VHB), tabaco.
- Genéticos: tirosinosis, hemocromatosis (sobrecarga de hierro). Sin embargo, la sobrecarga de hierro como causa en sí y como resultado de una ingesta dietética (debido a cocción en cacerolas de hierro) es un tema discutido.

Lectura rápida

La obesidad, además de ser un factor común de riesgo para diversas afecciones, como la diabetes mellitus tipo 2 y la enfermedad cardiovascular, es la causa principal del hígado graso no alcohólico, la enfermedad hepática más frecuente en los países desarrollados.

*Diferentes estudios clínicos han demostrado que la obesidad, no sólo tiene un papel relevante en las fases iniciales del hígado graso no alcohólico, sino que también aumenta el riesgo de progresión hacia formas más evolucionadas de enfermedad hepática, como la cirrosis y el **carcinoma hepatocelular**.*

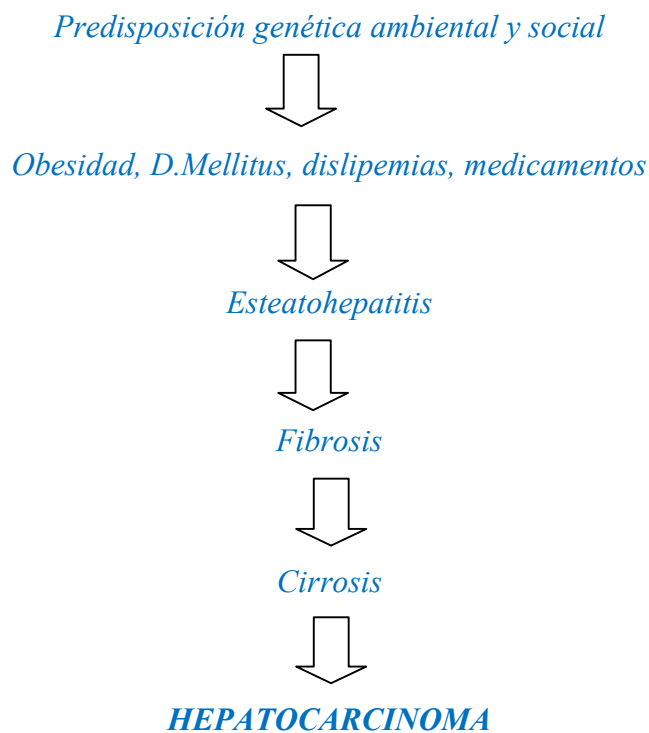
- Deficiencia de α 1-antitripsina.
- Inmunológicos: hepatitis crónica autoinmune activa, cirrosis biliar primaria.

Atendiendo a uno de nuestros factores de riesgo, podemos decir que la acumulación de grasa en el hígado es obvia en la obesidad y a nivel mundial se está convirtiendo en la principal causa de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA), con un espectro que va del hígado graso simple (esteatosis), esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) hasta la fibrosis hepática y finalmente cirrosis. EHGNA es considerada actualmente el desorden hepático más común en el mundo occidental.

La esteatosis simple es benigna, mientras que la EHNA está caracterizada por el daño a hepatocitos, inflamación, fibrosis, lo que puede llevar a cirrosis, fallo hepático y carcinoma hepatocelular (CHC). Obesidad y diabetes son trastornos metabólicos asociados a dislipidemia y resistencia a la insulina, que pueden causar esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y cirrosis. Ahora se cree que el EHNA es probablemente la mayor causa de cirrosis en países industrializados. La obesidad, diabetes, y EHNA recientemente se han relacionado con el desarrollo de CHC, a través de progresión a un hígado cirrótico y transformación maligna por la generación de radicales libres que resultan del estrés oxidativo y peroxidación de lípidos. Otras vías probablemente involucradas en la proliferación de hepatocitos son trastornos en la expresión de factores de crecimiento y citoquinas con efecto directo en apoptosis.

Por otro lado hemos encontrado estudios que se han realizado para demostrar la prevalencia de cirrosis en pacientes obesos (ya que es el paso previo en la evolución de la enfermedad hacia carcinoma hepatocelular) de los cuales un estudio retrospectivo mostró una prevalencia de fibrosis de 30%, y 10% de cirrosis en biopsias hepáticas de pacientes con sobrepeso y obesos con alteraciones en la pruebas de funcionamiento hepático sin evidencia de enfermedad hepática adquirida, autoinmune o genética.¹¹ En otro estudio utilizando un análisis de biopsias hepáticas se sugiere que en pacientes obesos, la prevalencia de esteatosis, esteatohepatitis y cirrosis es de aproximadamente 75%, 20% y 2% respectivamente. La esteatosis hepática se encuentra estrechamente relacionada con obesidad que a su vez se relaciona con Diabetes mellitus tipo 2 (hiperglucemia relacionada a hiperinsulinemia y resistencia a la insulina). La patogénesis de la esteatohepatitis no alcohólica puede resumirse atendiendo a que los depósitos de grasa en el hígado ocurren cuando el grado de lipogénesis es mayor al

grado de lipólisis que puede ser resultado del transporte de ácidos grasos al hígado en mayor cantidad de lo que el hígado necesita para procesar la oxidación mitocondrial para producir energía y la síntesis de los lípidos y fosfolípidos necesarios. La infiltración grasa del hígado surge como respuesta a una gran variedad de estímulos nocivos que incluyen hipoxia, toxinas, inflamación sistémica, neoplasias malignas, ayuno, deficiencias nutricionales, y diversas alteraciones metabólicas.^{12,13} Este escenario nos lleva nuevamente a un aumento del estrés oxidativo y la peroxidación lipídica.



(Tabla I) Evolución de la esteatosis hepática hasta el desarrollo de la cirrosis y hepatocarcinoma.⁷

Puntos clave⁵

La obesidad es la causa más frecuente de hígado graso no alcohólico y no sólo tiene un papel relevante en las fases iniciales, sino que también contribuye a la progresión del daño hepático.

Actualmente, se considera que el incremento del flujo y de la captación hepática de ácidos grasos no esterificados procedentes de una lipólisis periférica excesiva, todo ello como consecuencia de la resistencia a la insulina, es el principal factor patogénico de la esteatosis hepática.

La generación de metabolitos lipotóxicos en los hepatocitos a partir del exceso de ácidos grasos no esterificados, entre los que destaca la lisofosfatidilcolina, constituye el fundamento de la reciente hipótesis patogénica de la esteatohepatitis denominada "teoría de la lipotoxicidad".

Las adipoquinas, y más concretamente la adiponectina y el TNF α , secretadas por un tejido adiposo sometido a un estado de inflamación crónica contribuyen a la progresión de esteatosis a esteatohepatitis.

Si nos centramos en el factor de necrosis tumoral (*TNF-alfa*) como citoquina que enlaza mediante mecanismos precisos, estrés oxidativo, peroxidación lipídica e inflamación, la obesidad con el carcinoma hepatocelular (CHC) podemos ver que tienen relación directa y nexos de unión que nos hace sospechar que esta patología puede hacer aumentar en un futuro los casos de cáncer de hígado. Vamos a destacar la función del *TNF-alfa*^{8,9}, principal citoquina mediadora en la respuesta inflamatoria e inmune; interviene en cada uno de los procesos previamente explicados que se desarrollan en el paciente obeso. Este mediador de la inflamación está elevado en la obesidad, habiéndose demostrado una asociación positiva del TNF-alfa sérico con el índice de masa corporal (IMC). Igualmente, los niveles de TNF-alfa aumentaron en pacientes obesos con síndrome metabólico, en comparación con pacientes obesos sin síndrome metabólico. En este estudio contrastado se reveló que los niveles de TNF-alfa se elevan con el número de componentes del síndrome metabólico presentes. Además, el análisis estadístico mostró una correlación positiva del TNF-alfa con medidas de adiposidad como la circunferencia de la cintura, con la trigliceridemia, insulinemia y con la resistencia insulínica medida a través del índice HOMA-IR. Por el contrario, la correlación fue negativa con los niveles de colesterol-HDL. Sin embargo, en este mismo estudio los niveles de TNF-alfa no se vieron modificados significativamente tras cuatro o seis semanas de tratamiento con dieta hipocalórica. No obstante, otros autores han encontrado una tendencia a su disminución en sujetos obesos con insulino resistencia, tras modificar el estilo de vida a base de dieta hipocalórica y ejercicio moderado. En relación al metabolismo de la glucosa, se ha publicado que el TNF-alfa está sobreexpresado en tejido adiposo blanco, en estados de obesidad y resistencia insulínica¹⁴.

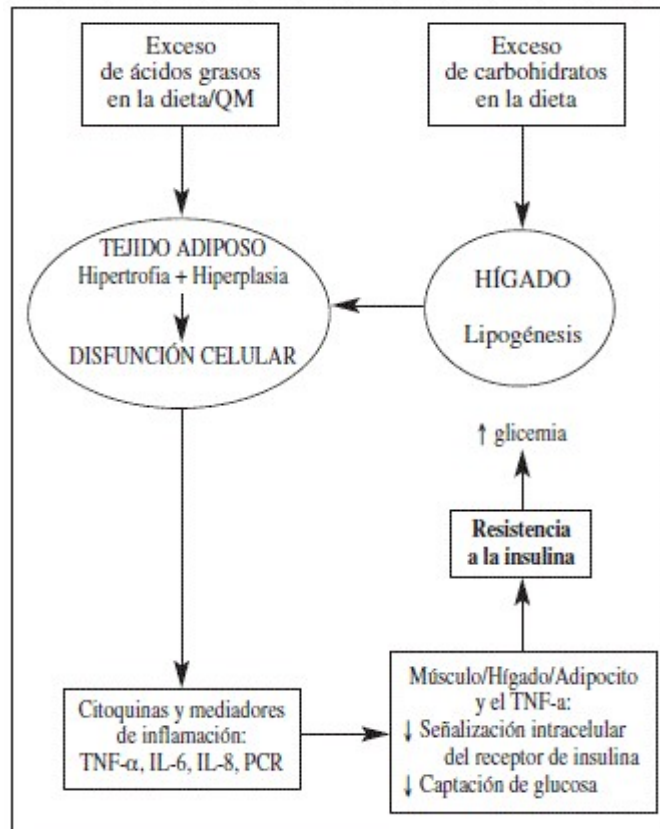


Fig. 1.—Secreción de adipocinas en el tejido adiposo y la resistencia a la insulina. QM: quilomocrones; AG: ácidos grasos.

En este sentido, se ha demostrado que la dieta y el tratamiento farmacológico indicados en la mejora a la sensibilidad insulínica, conducen a una disminución en los niveles séricos de TNF-alfa con pérdida de peso. Además de su implicación en la obesidad y resistencia insulínica, el TNF-alfa se ha asociado con patologías como la hipertensión arterial, las dislipemias, infecciones y cáncer.

Tabla II		
Citoquinas pro- y anti-inflamatorias liberadas por el tejido adiposo e hígado como consecuencia del aumento del estrés oxidativo		
	Pro-inflamatorias	Anti-inflamatorias
Tejido adiposo	IL-6 TNF-α Angiotensinógeno (AGE) Factor de crecimiento TGF-β Leptina Resistina	Adiponectina
Hígado	Proteína C Reactiva (PCR) Proteína sérica amiloide A Fibrinógeno PAI-1	

Por otra parte, el estrés oxidativo produce un aumento de la expresión de citoquinas pro-inflamatorias y disminución de la expresión de citoquinas antiinflamatorias en los tejidos

TNF-alfa^{14,15} se relaciona con la progresión de esteatohepatitis alcohólica (EHA) y esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). El consumo de alcohol induce una marcada reducción de la capacidad de transporte de GSH a la mitocondria que incrementa la susceptibilidad del hepatocito a la inducción de estrés oxidativo y muerte celular por TNF en hepatocitos. Asimismo, los niveles de TNF-alfa circulantes de los pacientes con EHNA se relacionan con una mayor disfunción y estrés oxidativo mitocondrial en hepatocitos. Recientemente se ha observado en modelos nutricionales y genéticos de esteatosis hepática caracterizados por un incremento de triglicéridos, ácidos grasos o colesterol, que la acumulación de colesterol en mitocondria reduce el transporte de GSH a la mitocondria en hepatocitos por un mecanismo similar al descrito en el caso de EHA que determina una mayor susceptibilidad de estos hepatocitos a la muerte celular por TNF- α . **La disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo mediada por TNF-alfa se asocian a un incremento de los parámetros de muerte celular en los hepatocitos.** Por tanto como ya indicábamos anteriormente, el estrés oxidativo actúa como un estrecho puente de unión entre la obesidad y el carcinoma hepatocelular y es, por tanto, un factor determinante en la progresión de la fibrogénesis hepática en EHA y EHNA.

Además del almacenamiento de grasa, el estado de obesidad induce una inflamación crónica, distinta de la inflamación tradicional. Aunque no queda claro cómo se inicia este estado inflamatorio peculiar, se ha sugerido un mecanismo mediado por la hipoxia. Durante la ganancia de peso y la expansión del tejido adiposo hay muchas células que quedan distantes de los vasos sanguíneos quedando pobremente oxigenadas y como resultado produciéndose una hipoxia localizada¹⁶. La hipoxia activa el factor inducible por la hipoxia (HIF- 1α), el cual facilita la infiltración de macrófagos y monocitos en el tejido adiposo y finalmente la secreción del factor de necrosis tumoral α (TNF- α)¹⁷. En este estado meta inflamatorio el TNF- α se encuentra elevado y es secretado por el tejido adiposo blanco¹⁸. Sin embargo hay un trabajo que muestra como el TNF- α se libera directamente por los macrófagos y monocitos que se han infiltrado en el tejido adiposo en los sujetos obesos¹⁹. Se pensaba que el **TNF- α mediaba principalmente la endotoxina inducida por la necrosis del tumor. No obstante se ha**

demostrado en otros estudios que está implicado también en la carcinogénesis, en las metástasis, en la supervivencia de la célula cancerosa, en el crecimiento celular y en la diferenciación^{20,21}.

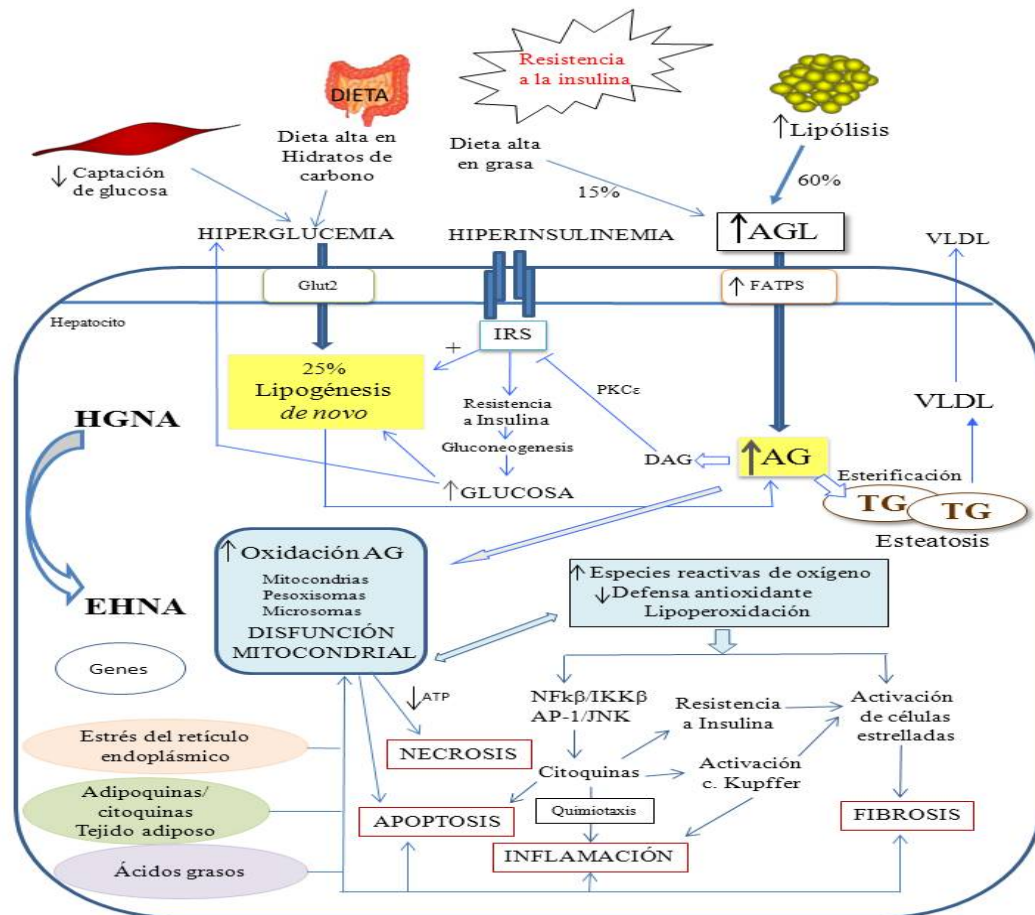


Fig.2; Mecanismos moleculares que intervienen en la progresión de EHA y EHNA a cirrosis.

3. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es comprobar la relación que pueda existir entre la obesidad y el carcinoma hepatocelular, realizando una revisión bibliográfica científica acerca de los factores que se suponen como nexo de unión, en este caso, el biomarcador de inflamación: *factor de necrosis tumoral alfa*. Cada vez hay mayor evidencia

científica de que la obesidad podría ser causa de un desorden inflamatorio; la respuesta inflamatoria intrahepática podría dar lugar a inflamación celular, debido a que existe un acúmulo de células inflamatorias, como neutrófilos, linfocitos T, que al activarse segregan citoquinas, entre otros intermediarios de la respuesta inflamatoria que evolucionan a necrosis. Asimismo el estrés oxidativo que incluye la participación de *factor de necrosis tumoral alfa* se ha propuesto también como potencial inductor de la inflamación y la susceptibilidad a obesidad y otras patologías asociadas como el HCC.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

- Buscar mediante Pubmed una aproximación general al tema con palabras clave como: esteatohepatitis no alcohólica, obesidad, CHC, inflamación, biomarcadores del estado inflamatorio, factor de necrosis tumoral alfa.
en las que se resumieran los procesos generales que tienen lugar en el cuerpo humano cuando coexisten estas patologías.
- Consultar revistas científicas en las que se han publicado artículos acerca de la relación entre los mecanismos moleculares que pueden llegar a relacionar un incremento de peso general y prolongado en el tiempo con enfermedad hepática que derivara con el paso del tiempo en un carcinoma hepatocelular.
- Lectura de "El Estudio de China" Dr. T. Colin Campbell, para comparar distintos estudios a poblaciones diversas acerca de obesidad y distintos tipos de cánceres, y como los hábitos de vida y la nutrición pueden afectar definitivamente a nuestra salud a largo plazo.
- Revisión bibliográfica programa "Uptodate" del área de citostáticos Hospital Universitario Infanta Sofía.2016.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El TNF- α es una citoquina proinflamatoria secretada en el sistema inmunitario por monocitos y macrófagos, por linfocitos T y B, células NK y por leucocitos polimorfonucleares. El TNF- α también puede ser secretado por otros tipos celulares como los adipocitos. El TNF- α tiene un amplio rango de efectos biológicos que incluyen inducción de apoptosis, citotoxicidad de células tumorales, activación y diferenciación de monocitos, inducción de la diferenciación de precursores inmaduros a monocitos, aumento de la actividad parasiticida y bactericida de los macrófagos al inducir las vías del superóxido y del óxido nítrico, inducción de la expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales favoreciendo la migración local de leucocitos, aumento del receptor de IL-2 en linfocitos T y por consiguiente aumento de la respuesta proliferativa a IL-2, aumento de la respuesta de los linfocitos B estimulados. Por otro lado, el TNF- α tiene efectos fisiopatológicos al ser secretado en grandes cantidades en enfermedades agudas y crónicas, sepsis, infecciones crónicas, inflamaciones crónicas y cáncer.

Por lo hasta ahora descrito, se sugiere que el TNF- α tiene un profundo efecto sobre la respuesta celular a la insulina y sobre el metabolismo lipídico. Este hecho es de particular importancia en los sujetos obesos, que presentan una mayor producción de TNF- α y un estado inflamatorio subclínico que juega un papel principal en el desarrollo de las enfermedades asociadas a la obesidad como es el carcinoma hepatocelular. TNF- α aumenta la expresión del receptor de LDL (LDL-r) en hepatocitos humanos, favoreciendo el acúmulo de colesterol en hepatocitos, lo que juega un papel importante en el desarrollo de la afección clínica hígado graso-no alcohólico^{22,23}. Este aumento en la concentración de TNF- α provoca estrés oxidativo mitocondrial y aumenta la susceptibilidad de muerte celular. También el almacenamiento de grasa en obesidad induce una inflamación crónica que puede ser el resultado de la expansión del tejido adiposo. Muchas células quedan lejos de los vasos produciéndose hipoxia localizada. La hipoxia activa el factor inducible por la hipoxia (HIF-1 α), el cual facilita la infiltración de macrófagos y monocitos en el tejido adiposo y finalmente la secreción del factor de necrosis tumoral α (TNF- α)¹⁷; que acelera el daño a hepatocitos, un tejido sometido a estado de inflamación y estrés crónico contribuye a la evolución de esteatosis a esteatohepatitis y fibrosis, lo que puede llevar a cirrosis, fallo hepático y carcinoma hepatocelular (CHC). **TNF- α media principalmente la endotoxina inducida por la**

necrosis del tumor y está implicado también en la carcinogénesis, en las metástasis, en la supervivencia de la célula cancerosa, en el crecimiento celular y en la diferenciación^{20,21}.

Por tanto podemos resumir que en los diferentes estudios consultados y contrastados se ha visto como indican que la obesidad aumenta el riesgo de progresión del hígado graso no alcohólico hacia formas más evolucionadas de enfermedad hepática, como la cirrosis y el CHC. El descubrimiento de que el tejido adiposo está sometido a un estado de inflamación crónica y se comporta como un órgano endocrino capaz de secretar adipocinas ha permitido establecer relación entre las alteraciones metabólicas que conducen a la acumulación de ácidos grasos no esterificados y triglicéridos y la inflamación hepática, reforzando el papel de la lipotoxicidad hepatocelular en la patogenia del hígado graso no alcohólico. Una vez que la esteatosis se ha desarrollado, se ha observado que existen elementos que provocan estrés oxidativo llevando a lesión y muerte de los hepatocitos que desencadena en carcinoma hepatocelular. Dentro de los principales biomarcadores implicados encontramos el *factor de necrosis tumoral alfa* , citoquina inflamatoria que activa una serie de rutas metabólicas que dan lugar a especies de oxígeno altamente reactivas de la mitocondrias que derivan en lesión hepática y muerte celular¹³. Detectar y reducir, por tanto, la obesidad de la población debe ser primordial evitando así la evolución al cuadro de hepatocarcinoma. El aumento constante de obesidad entre la población puede suponer un riesgo en alza de padecer carcinoma hepatocelular en un futuro. La aplicación de medidas dietéticas adecuadas y el aumento del ejercicio físico no solo previene el sobrepeso sino que también son medidas para tratar inicialmente la hepatopatía. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el descenso debe ser progresivo y lento, porque, de lo contrario, la lesión hepática empeora. Cuando el tejido adiposo disminuye de forma muy rápida se produce una lipólisis que provoca una gran liberación de ácidos grasos que sobrecarga el hígado. Este fenómeno conlleva mayor riesgo en los afectados.

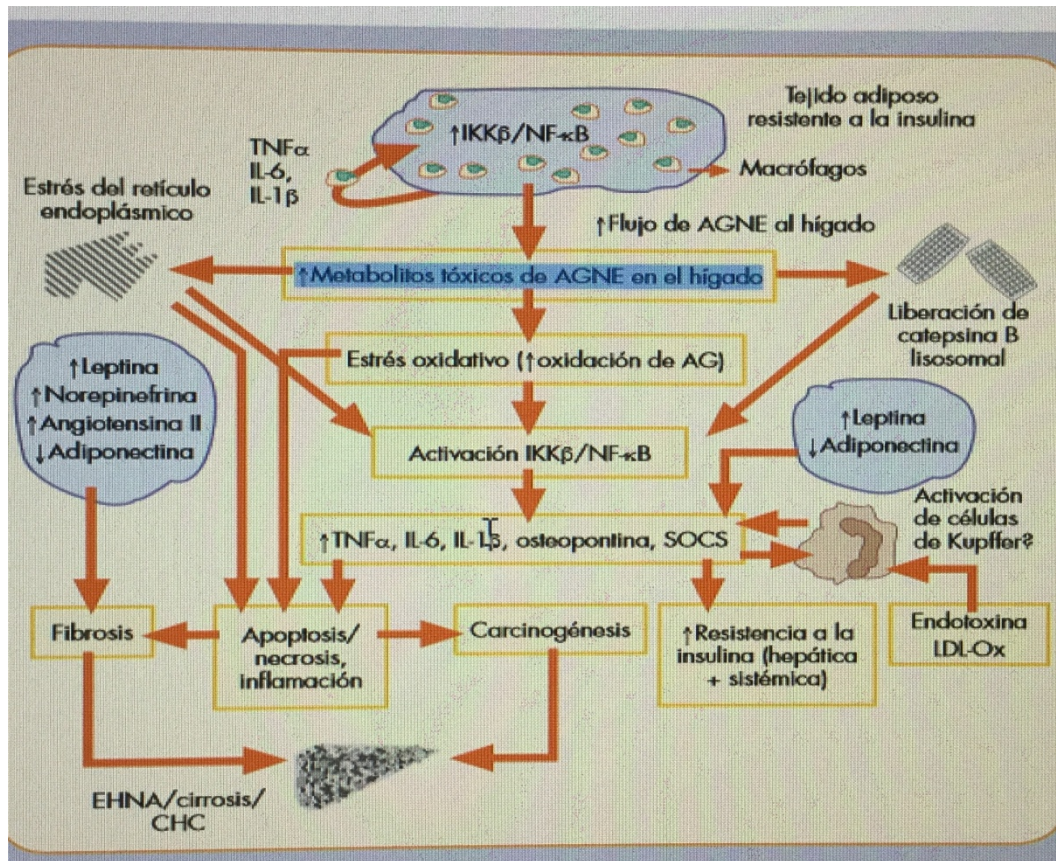


Fig.3; El incremento del aporte hepático de ácidos grasos no esterificados (AGNE), como consecuencia de la lipólisis mantenida del tejido adiposo, genera metabolitos tóxicos que inducen estrés del retículo endoplásmico en el hepatocito, contribuyendo a la muerte celular por apoptosis y necrosis y a la inflamación. Además, el estrés oxidativo inicia la lipoperoxidación de las membranas y activa la cascada de señalización mediada por NF- κ B, lo que se traduce en la transcripción de citoquinas, como TNF α e IL-6, y de proteínas supresoras de la señalización de citoquinas (SOCS) que son determinantes en los mecanismos de resistencia a la insulina, apoptosis, inflamación y fibrosis. Tanto los macrófagos del tejido adiposo como las células de Kupffer del hígado también pueden producir TNF α tras la estimulación por toxinas. Finalmente, desde el tejido adiposo, el aumento de la secreción de leptina y otras adipoquinas, así como la disminución de adiponectina, contribuye al daño hepático característico del HGNA. EHNA: esteatohepatitis no alcohólica. CHC: carcinoma hepatocelular. LDL-Ox: lipoproteínas de baja densidad oxidadas⁵.

6. CONCLUSIONES

Después de analizados los diferentes trabajos científicos, encontramos evidencias que demuestran una relación entre *factor de necrosis tumoral α (TNF- α)* y la enfermedad de hígado graso no alcohólico en los pacientes con obesidad y un posterior desenlace en carcinoma hepatocelular. Este hígado graso, como ya se ha explicado en los puntos anteriores, conduce directamente a inflamación y fibrosis que deriva en cirrosis, paso previo al carcinoma hepatocelular. Con el proceso de obesidad el tejido adiposo aumenta la cantidad de adipoquinas pro y anti inflamatorias liberadas, sustancias que están implicadas en muchas de las manifestaciones clínicas de esta patología, como la diabetes, hipertensión arterial o enfermedad cardiovascular. En una primera etapa el tejido adiposo del paciente obeso se vuelve resistente a la acción de la insulina debido a la acción de alguna de estas adipoquinas, como el *factor de necrosis tumoral α (TNF- α)* o la interleucina-6 (IL-6). Serían necesarios más estudios para resolver e identificar a fondo los factores de riesgo importantes relacionados con la progresión de la enfermedad hepática inicial hacia la fibrosis hepática y desarrollo del CHC, que como se detalla es debido a un aumento de los ácidos grasos libres a nivel hepático como resultado de la obesidad y la resistencia a la insulina incluyendo como diana de estudios *TNF- α* . Las investigaciones a realizar deben ir encaminadas a determinar los distintos factores que inducen el estado de inflamación subclínica en sujetos obesos, lo cual puede llevar a nuevos blancos terapéuticos para prevenir las complicaciones relacionadas con los niveles elevados de TNF- α y con la obesidad. En el caso de la cirrosis si se confirma el riesgo de esta enfermedad para evolucionar a un padecimiento hepático crónico, incurable y mortal como es el carcinoma.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Javier Lizardi-Cervera, Daniel Motula- Cumba, Luis Guevara- Gonzalez "La obesidad y su asociación con el desarrollo de cirrosis criptogénica y hepatocarcinoma"
2. World Gastroenterology Organisation "Carcinoma Hepatocelular (CHC): una perspectiva mundial" forma parte del equipo de revisión J. Bruix (España, 2009)

3. Dr. T. Colin Campbell "El Estudio de China"

4. Carmen Berasain y Matías A. Avila "Mecanismos de hepatocarcinogénesis: identificación de nuevas dianas terapéuticas" División de hepatología y Terapia Génica. Universidad de Navarra.

5. María Eugenia Miquilena Colina y Carmelo García Monzón "Obesidad e hígado graso" Hospital Universitario Santa Cristina. Instituto de Investigación Sanitaria Princesa. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). Madrid. España.

6. Karen E. Foster-Schubert, David E. Cummings "Emerging therapeutic strategies for Obesity" Division of Metabolism, Endocrinology and Nutrition. University of Washington.

7. Matteoni C.A. "Non alcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity" 1999

8. Monzillo LU, Hamdy O, Horton ES y cols. Effect of lifestyle modification on adipokine levels in obese subjects with insulin resistance. *Obes Res* 2003

9. Hukshorn CJ, Lindeman JH, Toet KH y cols. Leptin and the proinflammatory state associated with human obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004

10. La obesidad y su asociación con el desarrollo de cirrosis criptogénica y hepatocarcinoma Javier Lizardi-Cervera,* Daniel Motola-Kuba,* Luis Guevara-González.

11. E. Rodríguez-Rodríguez, J. M. Perea, A. M. López-Sobaler y R. M. Ortega Obesidad, resistencia a la insulina y aumento de los niveles de adipocinas: importancia de la dieta y el ejercicio físico. Departamento de Nutrición. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. España.

12. Lizardi-Cervera J, y cols. Prevalencia de Síndrome Metabólico en pacientes con esteatosis hepática. 2004
13. Tilgh, Diehls A.M. " Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis" N. England, 2000
14. M.^a A. Zulet, B. Puchau, C. Navarro, A. Martí y J. A. Martínez. Biomarcadores del estado inflamatorio: nexo de unión con la obesidad y complicaciones asociadas. Departamento de Ciencias de la Alimentación, Fisiología y Toxicología. Universidad de Navarra. Pamplona. España.
15. Maechler P, Jornot L, Wollheim CB. Hydrogen peroxide alters mitochondrial activation and insulin secretion in pancreatic beta cells. J Biol Chem 1999
16. Cottam D.R, Mattar S.G, Barinas-Mitchell E, Eid G, Kuller L, Kelley D.E, et al. The chronic inflammatory hypothesis for themorbidity associated withmorbid obesity: implications and effects of weight loss, *Obes. Surg.* 2004
17. Weisberg S.P, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel R.L, Ferrante Jr A.W. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue, *J. Clin. Invest.* 2003
18. Carswell E.A, Old L.J, Kassel R.L, Green S, Fiore N, Williamson B. An endotoxin induced serum factor that causes necrosis of tumors, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*
19. Leibovich S.J, Polverini P.J, Shepard H.M, Wiseman D.M, Shively V, Nuseir N. Macrophage-induced angiogenesis is mediated by tumour necrosis factor alpha, *Nature* 1987
20. Guttridge D.C, Albanese C, Reuther J.Y, Pestell R.G, Baldwin Jr A.S. NF-kappaB controls cell growth and differentiation through transcriptional regulation of cyclin D1, *Mol. Cell. Biol.*
21. Calado D.P, Zhang B, Srinivasan L., Sasaki Y, Seagal J, Unitt C, et al. Constitutive canonical NF-kappa B activation cooperates with disruption of

BLIMP1 in the pathogenesis of activated B cell-like diffuse large cell lymphoma, *Cancer Cell* 2010

22. Ma KL, Ruan XZ, Powis SH, Chen Y, Moorhead JF, Varghese Z. Inflammatory stress exacerbates lipid accumulation in hepatic cells and fatty livers of apolipoprotein E knockout mice. *Hepatology* 2008

23. Liao W, Florén CH. Upregulation of low density lipoprotein receptor activity by tumor necrosis factor, a process independent of tumor necrosis factor-induced lipid synthesis and secretion. *Lipids* 1994