

ASPECTOS MOLECULARES DE LA INTERRELACIÓN ENTRE OBESIDAD Y CARCINOMA HEPATOCELULAR



Ge Ya Ye Liu

Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid



INTRODUCCIÓN

El carcinoma hepatocelular (HCC) es la forma más común de cáncer de hígado cuya aparición y progresión son los más fuertemente afectados por la obesidad entre todos los cánceres. El sobrepeso y la obesidad se definen como una acumulación anormal o excesiva de tejido adiposo. Para identificar este problema de salud se utiliza el Índice de Masa Corporal (IMC), un $IMC \geq 30$ kg/m^2 determina obesidad en adultos. Actualmente la obesidad es un problema de salud pública que está afectando progresivamente a muchos países, sobre todo en el mundo urbano. Aunque en España la prevalencia no es tan grande como a nivel mundial, la obesidad va aumentando alarmantemente debido principalmente a la mayor ingesta de calorías de las que el cuerpo necesita y a la falta de actividad física. Los tumores asociados con la obesidad parecen ser más agresivos, tienen mayor recurrencia, y dan lugar a una mayor mortalidad. Según la Sociedad Española de Oncología médica en España, la incidencia de cáncer de hígado es de 5.522 casos (742% en varones), suponiendo el 2,6% de todos los cánceres y el décimo por orden de frecuencia.

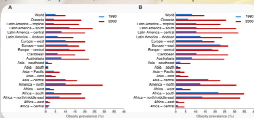


Fig. 2 Cambio en la prevalencia de la obesidad en hombres (A) y mujeres (B) entre 1980 y 2008 en el mundo.

El cáncer de hígado más frecuente es el carcinoma hepatocelular (HCC), representa entre un 70% a un 85% del total de los cánceres de hígado. Los principales factores de riesgo para su desarrollo son la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) o C (VHC), el consumo excesivo de alcohol que produce cirrosis alcohólica y enfermedades genéticas como la hemocromatosis. Sin embargo, cada vez más se diagnostica HCC en individuos con obesidad y tumores relacionados. La obesidad es la principal causa de que se desarrolle hígado graso, también denominado enfermedad no alcohólica del hígado graso (NAFLD), causada por la acumulación de lípidos en el hígado debido a una hiperlipidemia y resistencia a la insulina. NAFLD es benigno y no progresivo, pero en aproximadamente el 20% de los casos la esteatosis persiste y se produce inflamación del hígado. NAFLD puede evolucionar a esteatohepatitis no alcohólica (NASH), patología más grave. NASH produce lesión hepática, inflamación y fibrosis sobre el tejido dañado que puede progresar a cirrosis hepática y HCC. La fibrosis se acompaña de crecimiento celular y proliferación constante, proporcionando un terreno propicio para el desarrollo de tumores.



Fig. 3 Progresión de hígado sano a carcinoma hepatocelular en la obesidad.

La obesidad se caracteriza por una gran cantidad de tejido adiposo compuesto por células denominadas adipocitos. Estos adipocitos van a secretar adipocinas como el TNF- α , leptina, adiponectina, resistina y otras, las cuales se van a ver alteradas su secreción en la obesidad.

Adiponectina



Porcentaje de personas con obesidad por sexo y grupos de edad

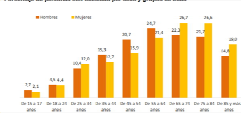


Fig. 1 Incidencia de la obesidad en España, 2014.

OBJETIVO Y METODOLOGÍA

Nuestro objetivo es descubrir si existe una interrelación molecular entre la obesidad y el carcinoma hepatocelular, mediante una revisión bibliográfica de los estudios científicos más recientes que se hayan publicado hasta ahora. Principalmente he usado la base de datos PUBMED como fuente de información de investigaciones publicadas.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Leptina



Funciones biológicas de la leptina

La unión de leptina a Ob-R induce cambios conformacionales que reclutan la quitina Jaxx (JAK2), que a su vez fosforila Ob-R y activa vías de transducción y activadores de la transcripción (STAT).

La leptina participa en el hígado en el HCC. En un estudio *in vivo* se observó que la inyección de leptina en ratones tratados con tetraciclina de carbono dio como resultado el aumento de la síntesis y secreción de procolágeno, factor de crecimiento transformante (TGF), que luego promovió el desarrollo de la fibrosis hepática. Estimula la producción del inhibidor tisular de metaloproteinas 1 de la vía JAK/STAT en las células esteloides hepáticas activadas (HSC), un componente principal en la fibrosis hepática que promueve directamente la fibrogenesis. Además, está descrito como un potente mitógeno y un inhibidor de la apoptosis de las HSC. HSC activado adquiere la capacidad de secretar leptina y se cree que promueve aún más la fibrosis hepática.

Otras adipocinas

IL-6 y TNF activan STAT3 y NF- κ B, respectivamente, que promueven la proliferación celular de las células dañadas a través de la activación de la transcripción de los genes implicados en el crecimiento y supervivencia celular.



CONCLUSIONES

- La obesidad es una epidemia mundial que va en aumento, asociada a complicaciones en la salud, una de ellas es el mayor riesgo de padecer carcinoma hepatocelular (HCC).
- No existen pruebas convincentes y recientes que demuestren un vínculo genético entre la obesidad y el desarrollo de HCC. Actualmente se está estudiando los posibles aspectos moleculares que relacionan ambas patologías.
 - Altos niveles de leptina es un marcador distintivo de obesidad que se lo correlacionado con mayor incidencia y progresión de HCC, además de su participación en la fibrosis hepática.
 - Por el contrario, bajo niveles de adiponectina se relacionan con mayor riesgo de HCC.
 - Otras adipocinas también influyen en la progresión de HCC en la obesidad por la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) que alteran el ADN.