



# «MECANISMOS MOLECULARES QUE RELACIONAN OBESIDAD Y CARCINOMA HEPATOCELULAR»

Autores: Cynthia Perea Varela y Almudena Fernández Muñoz  
Tutor: Blanca Herrera González  
Departamento: Bioquímica y Biología Molecular

## INTRODUCCIÓN

- La obesidad es una enfermedad crónica de origen multifactorial prevenible que puede actuar como factor desencadenante de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD).
- La obesidad genera un estado inflamatorio sistémico que causa un daño hepático prolongado y la cicatrización del hígado, hecho que causa el **carcinoma hepatocelular (HCC)**.
- La prevalencia de la obesidad ha aumentado sustancialmente a nivel mundial por lo que nos encontramos ante un alto número de pacientes predispuestos a padecer enfermedad hepática con posibilidad de progresión hacia estados cancerígenos, como el **HCC**.

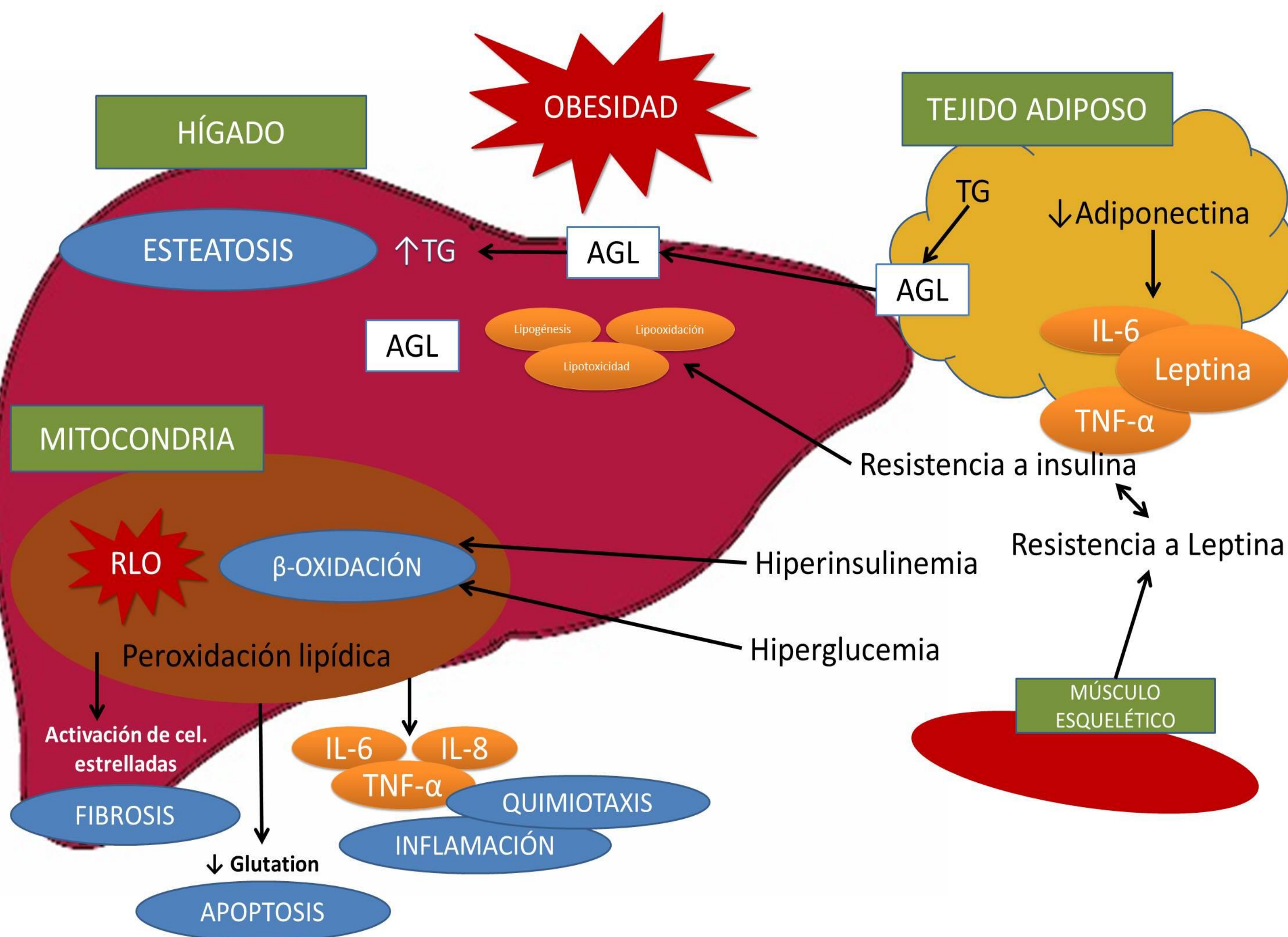
## OBJETIVOS

- Demostrar la relación entre la obesidad y el HCC.
- Constatar la influencia de **TNF $\alpha$**  y **leptina** en el estrés oxidativo que conduce a HCC.
- Revisión bibliográfica científica acerca de los factores que se suponen como nexo de unión: biomarcadores de inflamación, como **TNF $\alpha$**  y **LEPTINA**.

## MATERIAL Y MÉTODOS

- Bibliografía: PubMed (NCBI)
- WHO: World Health Organization Fact Sheet for World Wide Prevalence of Obesity.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN



- En obesidad, el tejido adiposo está sometido a un estado de inflamación crónica y se comporta como órgano endocrino capaz de secretar **adipoquinas**, reforzando el papel de la lipotoxicidad hepatocelular en la patogenia del NAFLD y desarrollo de HCC.
- El estrés oxidativo como consecuencia de la acumulación de mediadores inflamatorios inicia la lipoperoxidación de las membranas y activa la cascada de señalización mediada por NF- $\kappa$ B, que se traduce en un aumento en la transcripción de citoquinas, como **TNF $\alpha$**  y **leptina**, determinantes en los mecanismos de resistencia a la insulina, apoptosis, inflamación y fibrosis.
- En obesidad, los niveles séricos de leptina están aumentados en proporción al IMC, se postula la existencia de un fenómeno de "**resistencia a la leptina**". La desregulación de la señalización de la leptina contribuye de manera significativa a la progresión de HCC a través de su interferencia con múltiples vías de señalización.
- Pacientes obesos presentan producción de TNF- $\alpha$  y estado inflamatorio subclínico que juega un papel principal en el desarrollo de HCC.
- TNF- $\alpha$  provoca estrés oxidativo mitocondrial en el hepatocito y aumenta la susceptibilidad de muerte celular.

Fig. 1: Etiopatogenia de la NAFLD

## CONCLUSIONES

- Después de analizar los diferentes trabajos científicos, encontramos evidencias que demuestran una relación entre **factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )** y **leptina** con la enfermedad de hígado grasa no alcohólico en los pacientes con obesidad y un posterior desenlace en HCC.
- La disfunción originada por la acumulación de la leptina y otros mediadores inflamatorios contribuye a la evolución de esteatosis a esteatohepatitis y fibrosis, lo que puede conducir a cirrosis, pérdida de la funcionalidad hepática y finalmente HCC.
- 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.
- 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 HCC.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] Tiniakos DG, Vos MB, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: pathology and pathogenesis. Annu Rev Pathol. 2010;5:145–71. [PubMed]
- [2] Annu Rev Pathol. Obesity, Inflammation, and Cancer. 2016 May; [PubMed]
- [3] Alicia Dorantes Cuellar, Cristina Martínez. Endocrinología clínica (4ªED). Manual Moderno. 2012.
- [4] Nan Jiang, Rongtong Sun, and Qing Sun. Leptin signaling molecular actions and drug target in hepatocellular carcinoma 2014 Nov; [PubMed]
- [5] WHO World Health Organization Fact Sheet for World Wide Prevalence of Obesity. 2006. [Accessed November 3, 2014]

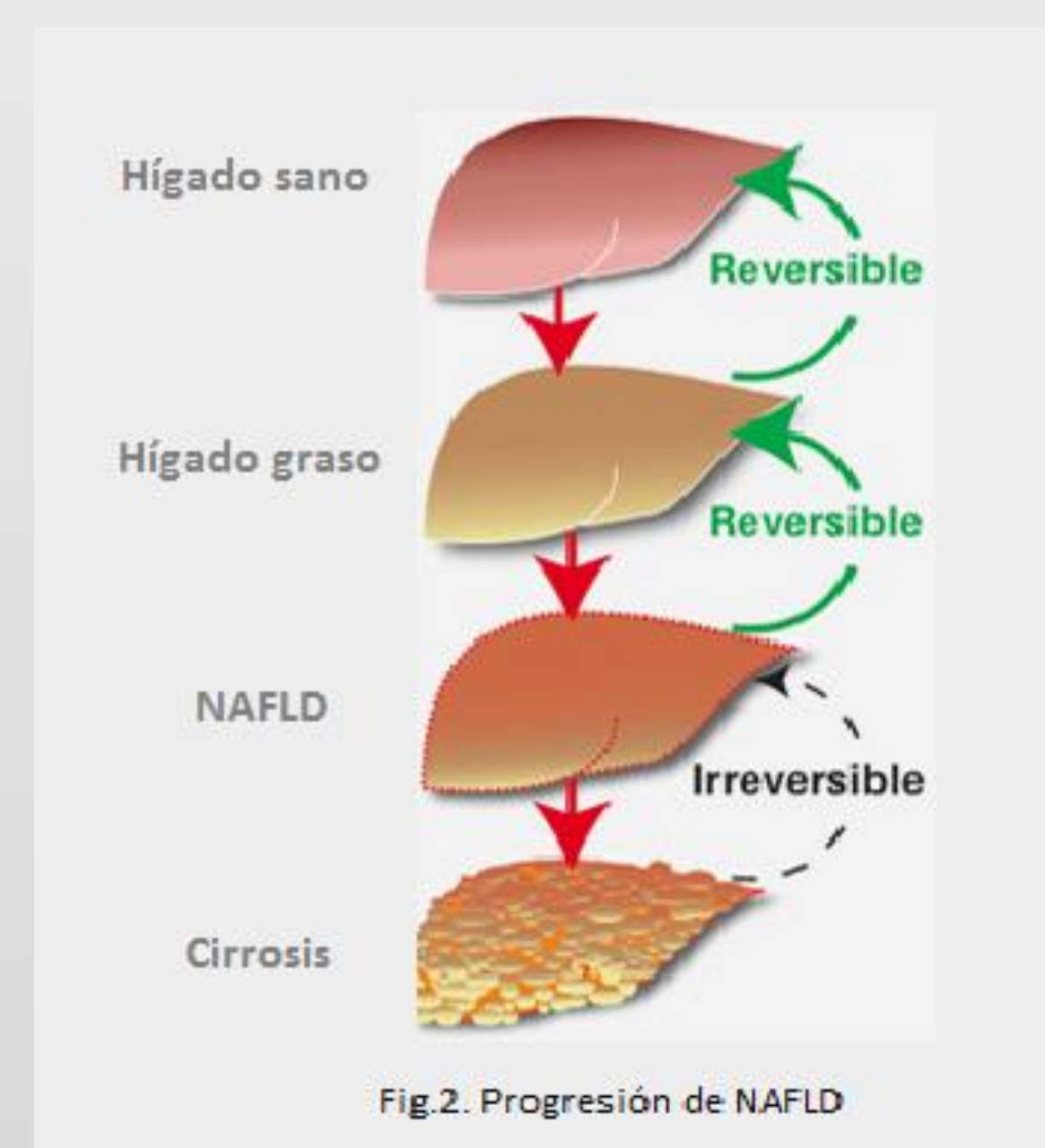
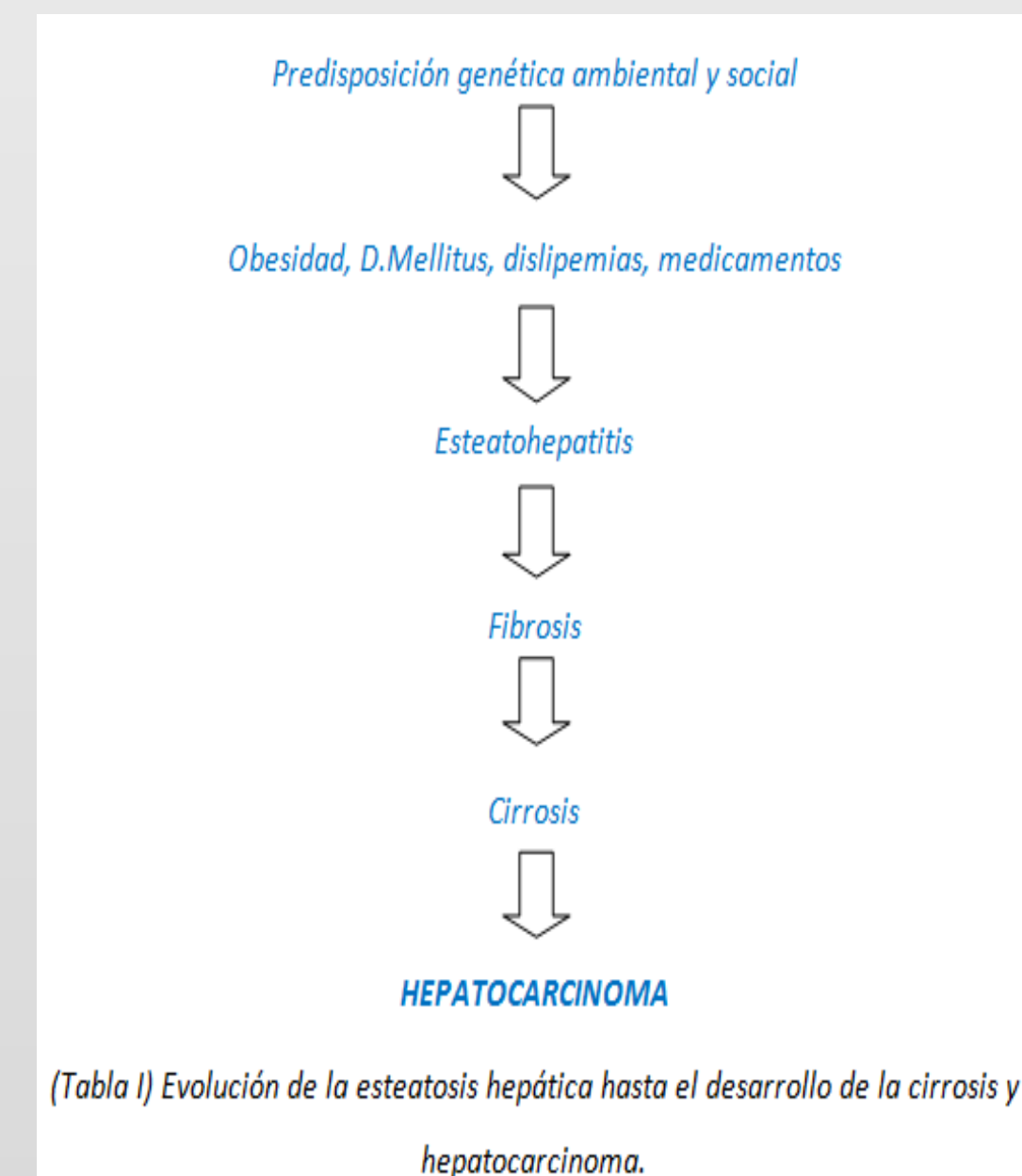


Fig.2. Progresión de NAFLD



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