

# La **obesidad** y **genética** como **enemigos del hígado**: causas del **cáncer hepático**

Jorge Gutiérrez Cuevas  
Daniel López Cifuentes  
Juan Armendáriz Borunda

## ¿El hígado graso puede causar cáncer?

La esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) se describió por primera vez en la década de los ochenta y se origina a partir del hígado graso no alcohólico (EHGNA, acumulación de grasa en más del 5% de las células del hígado), la cual actualmente se llama enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica (MASLD, por sus siglas en inglés). La obesidad aumenta la prevalencia de EHNA y sus complicaciones, como la cirrosis y el cáncer en el hígado conocido como cáncer hepatocelular (CHC) [1, 2]. Debido al aumento de la incidencia de la obesidad, la EHGNA y la EHNA pueden convertirse en la principal causa de CHC en el mundo. La mayoría de los pacientes con EHNA y CHC son diagnosticados en etapas avanzadas debido a la complejidad y diversidad de las causas y procesos patológicos implicados en el desarrollo de estas enfermedades hepáticas. Algunos procesos patológicos involucrados son el estrés oxidativo (proceso que daña a las células), inflamación y disminución de la autofagia (proceso para eliminar proteínas dañadas y otras sustancias en las células). La EHNA puede ser revertida por la pérdida de peso y ejercicio con dietas y estilos de vida saludables. Para el tratamiento de CHC hay varios compuestos. Este artículo aborda las principales causas, procesos patológicos, alteración en la expresión de genes involucrados en la transición de la EHNA a CHC y tratamientos para la EHNA y CHC [2].

## La obesidad y las enfermedades EHNA y CHC son un desafío de salud

La obesidad se desarrolla por varias causas (figura 1) y junto con la diabetes tienen una elevada prevalencia en México [1, 2]. En las últimas décadas, la obesidad se ha convertido en un problema de salud mundial, lo cual puede incrementar los casos de CHC relacionados con la EHNA en las próximas décadas. La EHNA es más común en hombres que en mujeres y es más frecuente en hispanos. El CHC es más frecuente en hombres que en mujeres y se diagnostica con poca frecuencia antes de los 40-50 años. Los hispanos tienen cinco veces más probabilidades de morir por CHC. Se estima que en las próximas dos décadas el CHC se incrementará a más de 22 millones de casos en el mundo debido a la obesidad [2, 3].



Figura 1. Varias causas se asocian al desarrollo de la obesidad.

## ¿Cuáles son las principales causas para el desarrollo de EHNA y CHC?

Las principales causas para el desarrollo de EHNA incluyen la obesidad, resistencia a la insulina, diabetes y cambios en la expresión de genes; mientras que para el desarrollo de CHC incluye a la obesidad, diabetes, EHNA, fibrosis, cirrosis, cambios en la expresión de genes y diferentes exposiciones ambientales. En la obesidad, el exceso de grasa corporal aumenta dos veces el riesgo de morir por cáncer de hígado [3]. La diabetes incrementa el riesgo de EHNA con fibrosis, y el riesgo de muerte por CHC con diabetes es dos veces mayor. El 90% de las personas con obesidad mórbida tienen EHNA, y los pacientes con EHNA y fibrosis tienen un riesgo siete veces mayor de desarrollar CHC. Se considera que la EHNA es el factor de riesgo más común para el CHC. La cirrosis hepática aumenta el riesgo de CHC en pacientes con EHNA [2].

## ¿Sabías que un cambio de expresión de genes favorece el desarrollo de EHNA y CHC?

Las variaciones de polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs, cambio de un solo nucleótido por otro) (un nucleótido es un componente del ADN) pueden influir en la agresividad de la enfermedad. Por ejemplo, SNPs en los genes *PNPLA3* y *M6SF2* están asociados con EHNA y se relacionan con aumento de grasa e inflamación hepática. Otros SNPs de riesgo para CHC son los encontrados en los genes *PNPLA3*, *TM6SF2*, *GCKR* y *MBOAT*. Además, los genes que mutan con más frecuencia (mutación es un cambio de un nucleótido por otro en el ADN en menos del 1% de una población) en pacientes con CHC son *TERT*, *TP53* y *CTNNB1*. El desarrollo y progresión de EHNA y CHC involucra la alteración en la expresión de genes implicados en la señalización del metabolismo, inflamación, estrés oxidativo y en varias vías de señalización en el cáncer de hígado. Por ejemplo, genes implicados en la progresión de EHNA a CHC incluye genes del metabolismo de ácidos grasos y colesterol (*LPL*, *VLDLR*, *LIPA*, *ANXA2* y *PLEK*), acumulación de lípidos (*CI-DEC* y *PLIN1*) y metabolismo (*PPARA* y *BCL2A1*) [2].

## ¿Qué procesos patológicos están involucrados en el cáncer hepático asociado a esteatohepatitis no alcohólica?

El aumento de lípidos y azúcar en el cuerpo provoca acumulación de grasa en el hígado y altera sus funciones debido a daños en las mitocondrias (organelos de la célula que generan energía) y generación de estrés oxidativo. Si el daño persiste, favorecerá el desarrollo de EHNA, así como el daño al ADN y expresión alterada de genes, lo que contribuirá a la transición de la EHNA al desarrollo de cáncer de hígado [2]. Además, el exceso de grasa corporal y elevado consumo de fructosa favorece la inflamación hepática y del tejido adiposo. Por lo tanto, la inflamación en el hígado favorece al desarrollo de cáncer de hígado [2]. La autofagia es importante para la supervivencia celular, elimina y recicla componentes celulares y proporciona energía en condiciones de estrés. En el hígado, la lipofagia (un tipo de autofagia) previene la acumulación de grasa y aparición de EHNA. Sin embargo, con el tumor establecido, la autofagia promueve su crecimiento y supervivencia [2].

## ¿Cuáles genes se metilan y favorecen el desarrollo de EHNA y CHC?

En general, la metilación inhibe la expresión de genes. La metilación de los genes como *PPARGC1A* se asocia con la progresión de EHNA, mientras que la metilación de *IGFBP2* se relaciona con la transición de EHNA a CHC, y la metilación de genes como *CDKN2A*, *RASSF1*, *APC* y *SMAD6* cuando el CHC ya se estableció [2]. La figura 2 resume las principales causas para EHNA y CHC.

## ¿Cuáles son las opciones para tratar la EHNA y CHC?

Actualmente no hay terapias eficaces para pacientes con EHNA, pero se recomienda la modificación de estilo de vida, restricción calórica y ejercicio. El consumo de vitamina E (disminuye el estrés oxidativo), fármacos que reducen la grasa y glucosa (Pioglitazona, Liraglutida, Metformina y Estatinas), antiinflamatorios (Pentoxifilina) y antifibróticos (Cenicriviroc y Pirfenidona) son prometedores para la EHNA [2]. La primera línea de tratamiento para el CHC incluye Atezolizumab en combinación con Bevacizumab, Sorafenib y Lenvatinib, mientras que la segunda línea de tratamiento incluye Regorafenib, Cabozantinib y Ramucirumab [2].

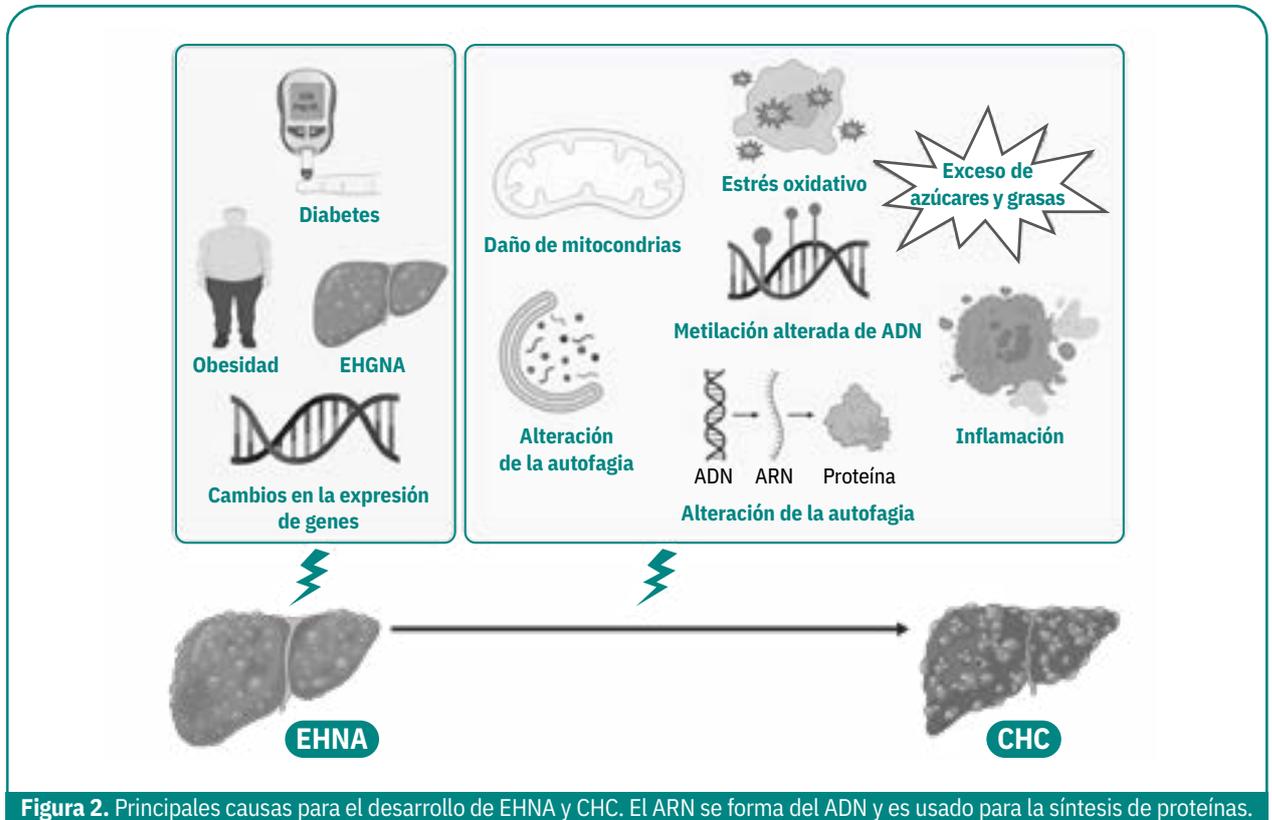


## Conclusiones

La obesidad es una enfermedad compleja y multifactorial asociada a EHNA y CHC. En las próximas décadas estas enfermedades serán un desafío para los sistemas de salud debido a su alto crecimiento, especialmente el cáncer de hígado. Si bien nuevas terapias han emergido en las últimas décadas, no hay tratamientos efectivos para curar la EHNA y CHC, lo cual se debe a la complejidad de los procesos patológicos involucrados

en estas enfermedades. Además, los futuros ensayos clínicos deberán considerar los polimorfismos, mutaciones y expresión de genes para la detección, vigilancia y tratamiento personalizado para la EHNA y CHC.

**Financiamiento y conflictos de interés:** este trabajo fue apoyado por el Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (Conhacyt), Ciencia Frontera 2023 (Proyecto, CF-2023-I-473 a JGC). Los autores declaran no tener conflictos de interés.



**Figura 2.** Principales causas para el desarrollo de EHNA y CHC. El ARN se forma del ADN y es usado para la síntesis de proteínas.

## Referencias

1. Gutiérrez-Cuevas J, Santos A, Armendariz-Borunda J. Pathophysiological Molecular Mechanisms of Obesity: A Link between MAFLD and NASH with Cardiovascular Diseases. *Int J Mol Sci.* 2021;22(21).
2. Gutiérrez-Cuevas J, Lucano-Landeros S, López-Cifuentes D, Santos A, Armendariz-Borunda J. Epidemiologic, Genetic, Pathogenic, Metabolic, Epigenetic Aspects Involved in NASH-HCC: Current Therapeutic Strategies. *Cancers (Basel).* 2022;15(1).
3. Instituto Nacional del Cáncer. Obesidad y cáncer [Internet]. 2022 abr. 5. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/obesidad/hoja-informativa-obesidad>.

**Jorge Gutiérrez Cuevas** Departamento de Biología Molecular y Genómica, Instituto de Biología Molecular en Medicina y Terapia Génica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

**Daniel López Cifuentes** Departamento de Biología Molecular y Genómica, Instituto de Biología Molecular en Medicina y Terapia Génica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

**Juan Armendáriz Borunda** Departamento de Biología Molecular y Genómica, Instituto de Biología Molecular en Medicina y Terapia Génica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

Contacto: [gutierrezcj05@gmail.com](mailto:gutierrezcj05@gmail.com)