

ΕΙΣΑΓΩΓΗ-ΣΚΟΠΟΣ

Ο αυξανόμενος επιπολασμός της παχυσαρκίας παγκοσμίως και η περίπλοκη συσχέτισή της με την ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (ΗΚΚ), αποτελούν σημαντική πρόκληση για τη δημόσια υγεία. Η παχυσαρκία, που αναγνωρίζεται ως μία σύγχρονη πανδημία, συνδέεται με μια σειρά από χρόνιες παθήσεις, συμπεριλαμβανομένου του ΗΚΚ, αναδεικνύοντας την ανάγκη για σφαιρική κατανόηση των μοριακών της υποστρωμάτων.

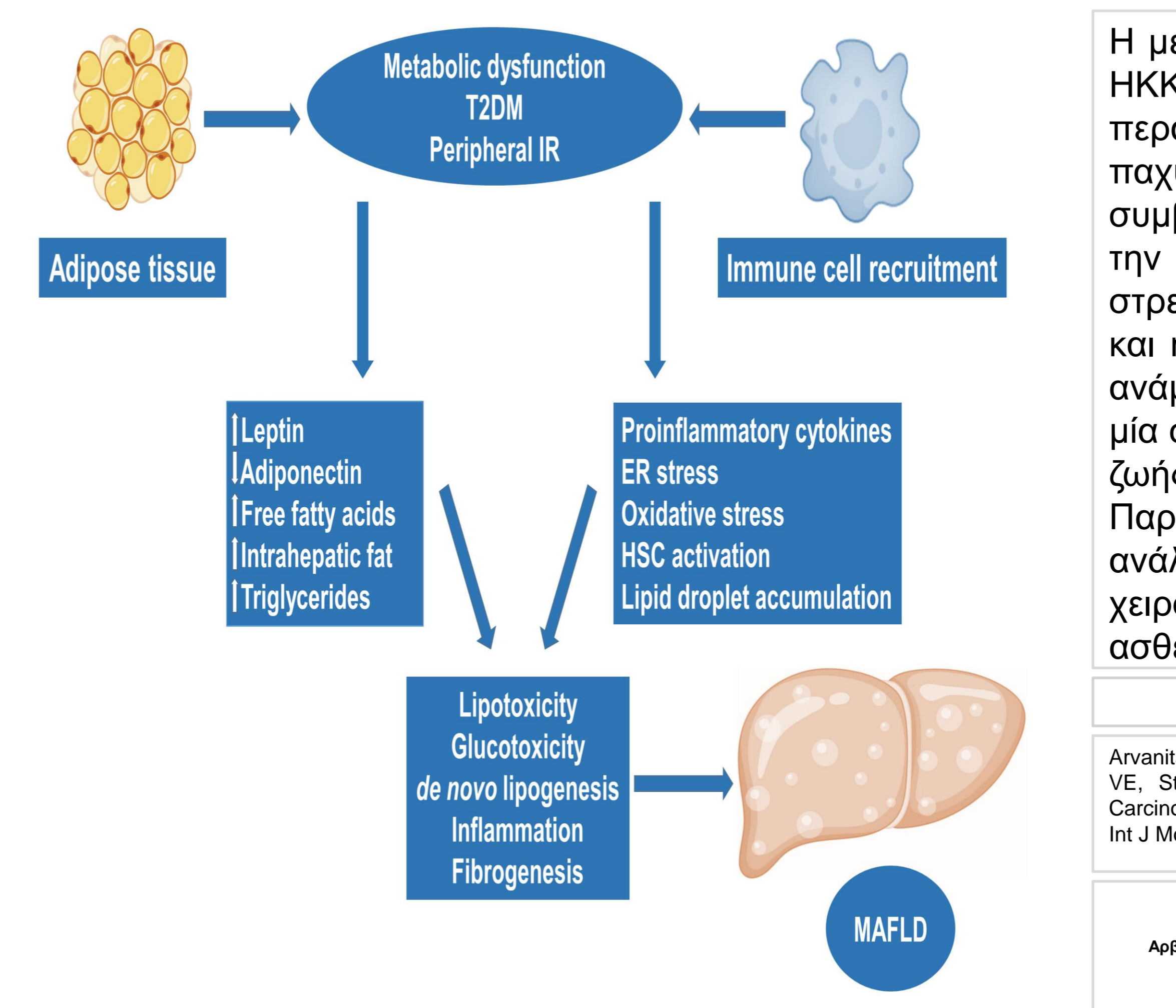
Σκοπός μας ήταν η ανασκόπηση των γνώσεων σχετικά με τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που οδηγούν στην ανάπτυξη του σχετιζόμενου με την παχυσαρκία ΗΚΚ και η παρουσίαση καινοτόμων θεραπευτικών προσεγγίσεων.

Διενεργήθηκε βιβλιογραφική αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων Medline, Google Scholar και Scopus μέχρι τον Ιούλιο του 2023, για την ανεύρεση μελετών στο πεδίο του σχετιζόμενου με την παχυσαρκία ΗΚΚ.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η πολύπλοκη συσχέτιση μεταξύ της λιπώδους νόσου του ήπατος που σχετίζεται με τη μεταβολική δυσλειτουργία (MAFLD) και του ΗΚΚ, οφείλεται στην αλληλεπίδραση μεταξύ πολλαπλών παθογενετικών μονοπατιών, κυριότερα από τα οποία είναι η δημιουργία ενός μικροπεριβάλλοντος που ευνοεί την καρκινογένεση, χαρακτηριζόμενο από χρόνια φλεγμονή χαμηλού βαθμού στο πλαίσιο παρουσίας στεατοηπατίτιδας, αυξημένης επιθηλιακής-μεσεγχυματικής μετάβασης και ίνωσης, νεοαγγειογένεσης, καθώς και αυξημένου πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων. Η υπερβολική εισροή λιπαρών οξέων στα ηπατοκύτταρα συμβάλλει στην προώθηση του οξειδωτικού στρες το οποίο με τη σειρά του, οδηγεί στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη μέσω της ενεργοποίησης του IGF-1, και εμποδίζει τη διαδικασία της αυτοφαγίας με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των αποπτωτικών μηχανισμών, οδηγώντας τελικά σε ιστική βλάβη και φλεγμονή. Το χρόνια οξειδωτικό στρες και η IL-6, ενισχύουν τους STAT3 και NF-κΒ, ενώ η αυξημένη σηματοδότηση του TNF-α ενεργοποιεί την οδό JNK, ενισχύοντας τον ηπατοκυτταρικό πολλαπλασιασμό και την αγγειογένεση, αναστέλλοντας την απόπτωση. Επιπλέον, η παρουσία δυσλειτουργικού λιπώδους ιστού που χαρακτηρίζεται από μειωμένη αδιπονεκτίνη και αυξημένη έκκριση λεπτίνης, παίζει καθοριστικό ρόλο στην προώθηση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της νεοαγγειογένεσης, ενώ η εντερική δυσβίωση αλλά και η αυξημένη εντερική διαπερατότητα, προάγουν την ογκογένεση μέσω της ενισχυμένης σηματοδότησης IL-6.

Fig 1. Pathogenesis of MAFLD as a continuum from obesity to metabolic dysregulation and diabetes



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η μετάβαση από τις ιογενείς αιτιολογίες στο σχετιζόμενο με MAFLD ΗΚΚ, υπογραμμίζει την επείγουσα ανάγκη να διερευνηθούν περαιτέρω τα περίπλοκα μοριακά μονοπάτια που συνδέουν την παχυσαρκία με την ηπατική καρκινογένεση. Η παχυσαρκία όχι μόνο συμβάλλει στη γένεση αλλά και επιταχύνει την εξέλιξη και επιβαρύνει την πρόγνωση του ΗΚΚ. Η συστηματική φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες, η ηπατική αντίσταση στην ινσουλίνη, η λιπτοτοξικότητα, αλλά και η εντερική δυσβίωση αποτελούν κοινά παθογενετικά μονοπάτια ανάμεσα στις δύο νοσολογικές οντότητες. Κατά συνέπεια, απαιτείται μία ολιστική προσέγγιση που περιλαμβάνει παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής, όπως επιλεγμένα προγράμματα διατροφής και άσκησης. Παράλληλα, ο ρόλος των αναδυόμενων θεραπειών, όπως τα GLP-1 ανάλογα, οι SGLT2 αναστολείς, η τριζεπατίδη και η μεταβολική χειρουργική με οφέλη στη ΜΑΛΝΗ, αξίζει περαιτέρω διερεύνησης σε ασθενείς με ΗΚΚ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ
 Arvanitakis K, Papadakos SP, Lekakis V, Koufakis T, Lempesis IG, Papantoniou E, Kalopitas G, Georgakopoulou VE, Stergiou IE, Theocharis S, Germanidis G. Meeting at the Crossroad between Obesity and Hepatic Carcinogenesis: Unique Pathophysiological Pathways Raise Expectations for Innovative Therapeutic Approaches. Int J Mol Sci. 2023 Sep 28;24(19):14704. doi: 10.3390/ijms241914704. PMID: 37834153; PMCID: PMC10572430.

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ
 Αρβανιτάκης Κωνσταντίνος, Γαστρεντερολογικό Τμήμα, Α' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης ΑΧΕΠΑ
 Email: kostarvanit@gmail.com

Fig 2. Pathogenesis of HCC as a continuum from MAFLD.

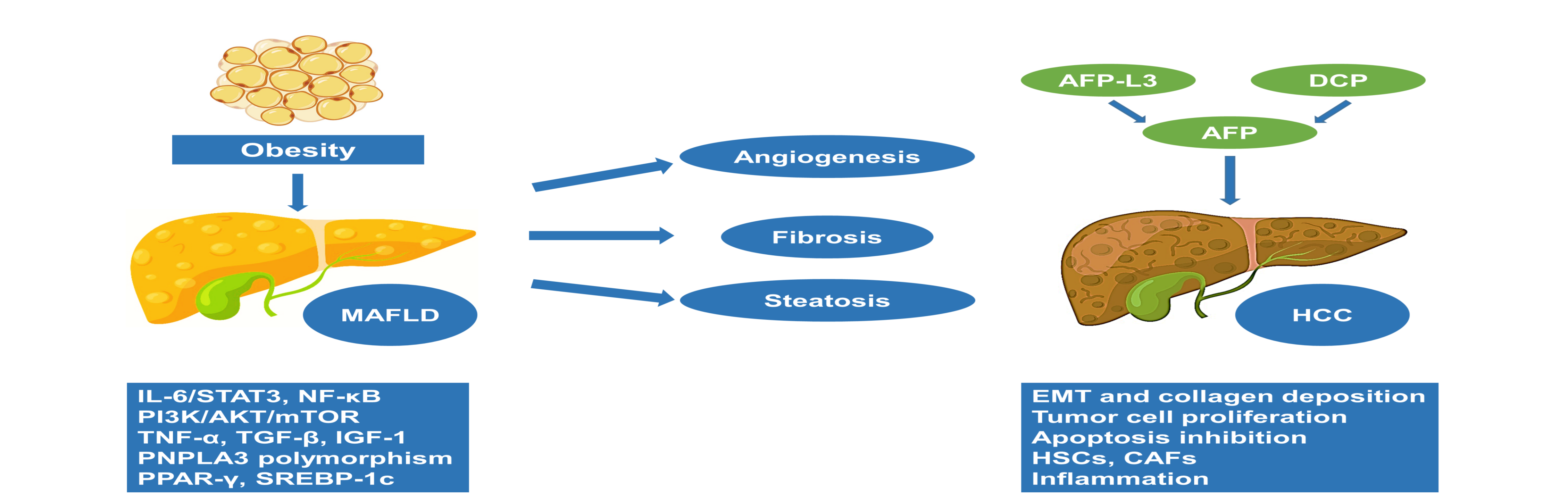


Fig 3. Pathogenic mechanisms involved in the development of HCC in the presence of obesity.

