

GASTROENTEROLOGIA

FENOTIPO ABH Y CANCER GASTRICO
(año 2004)

Victor Ml. Morales Matus *

SUMMARY

The present study, focused on a broad spectrum of researchers of world literature in the field, means a real paper on fundamental lines y conceptual items, related to carcinoma of gastric origin. It seeks to promote a possible relationship between the malignancy and the expression of blood group substances of ABH sistem of Landsteiner. A bacteria, *H. pylori*, is also implicated. From the point of view of heterotrophic nutrition, the concluding remarks promote the need for specific research to achieve a more directed and homogeneous diet, in order to prevent the aparition of gastric disturbances in the society.

Palabras Claves: locus genómico, genotipo, fenotipo, glicosidasa,

marcador oncofetal, glicosilación aberrante, histogénesis, aloantígeno, sistema Seise.

INTRODUCCION

Los glicolípidos o glicoproteínas que constituyen los grupos sanguíneos, que son también denominados antígenos relacionados al grupo sanguíneo, del inglés BGA por blood group antigens, se encuentran relacionados con los antígenos de diferenciación celular; es decir, participan de la regulación de los procesos de crecimiento celular, desarrollo y homeostasis. De hecho, estos carbohidratos son moléculas de tipo aloantigénico que se expresan en las superficies celulares, en los fluidos corporales y en las secreciones.

Se pueden considerar "códigos relacionales", es decir, glicolípidos

glicoproteínas que desde las membranas de diversos tejidos. restringen la aceptación de otros tejidos o de otros organismos más o menos ajenos. Por tanto, intervienen claramente en la filogenia o la evolución de la especie, así como en la ontogenia, compartimentalización tisular, conservación y maduración del organismo propiamente dicho. Los antígenos de grupo sanguíneo abundan en diferentes tejidos del embrión de los mamíferos, en forma concomitante e incluso más temprana en otros tejidos antes que el hemopoyético. Es decir, conservan características relacionales para la protección de la línea germinal de los individuos. El patrón topológico o arreglo molecular permanece con ciertas variaciones en la vida adulta, y desde los estudios de Landsteiner,

* Laboratorio Clínico del Hospital México

a principios del siglo XX, han sido claramente definidos un grupo especial de estas moléculas, que constituye el sistema ABH de grupos sanguíneos (19b). Estos antígenos, propios de la especie en cuanto a identidad y reconocimiento, se hallan en la superficie de los glóbulos rojos, en la de ciertos epitelios, así como en fluidos y secreciones diversas (15). El fenotipo o carácter secretor del sistema ABH, se define de acuerdo a la presencia de sustancias antigénicas de "tipo sanguíneo", o sea carbohidratos como fructosa, N-acetilgalactosa, o D-galactosa, unidas a proteínas, y por ello son denominadas glicoproteínas. Estas sustancias se vierten en los fluidos corporales, en la saliva y en algunos epitelios secretores, como es el caso de la mucosa gástrica. Este carácter de expresión o carencia de ella en los fluidos, se denomina Sistema Se/se. El antígeno H, exceptuando los grupos tipo Bombay, siempre está presente como base estructural para recibir las glicosilaciones A o B o ambas, que definirán los respectivos grupos sanguíneos (17). El grupo A, o mejor dicho, los subgrupos A1 Y A2, se forman por la adición de N-acetilgalactosa a la terminal H, vía una transferasa codificada por el gen A. En forma similar, el grupo B se forma por la adición de solamente una D-galactosa a la terminal H, vía una transferasa codificada por el gen B. Desde luego, existen en el locus codificador de grupos sanguíneos ABH cuatro alelos mayores, que ordenan el destino de estas expresiones fenotípicas, los cuales

son A1, A2, B Y H. Este locus se encuentra en el brazo largo del cromosoma 9 (7, 22). Ahí reside la base genética estructural de los grupos sanguíneos. Hoy día se sabe que la expresión de los determinantes ABH sobre los eritrocitos, endotelio vascular y glándulas gástricas está controlada por el gen H. Como mencionamos, existe otro sistema genético que gobierna el carácter secretor, denominado Sistema Se/se. El secretor puede tener genotipo Se/Se o Se/se, y el no secretor solamente genotipo se/se. Es por ello que se considera que las estructuras terminales carbohidratadas confieren a las membranas y productos secretados características informativas sumamente amplias y complejas, desde la embriogénesis hasta la vida completa del organismo.

Material y Métodos

Se realizó una recopilación de 16 artículos originales generados en los últimos 20 años de investigación sobre el tema de carcinoma gástrico y su relación con grupos sanguíneos. Las otras referencias primarias fueron variadas, contando entre ellas con trabajos de grado universitario, comunicaciones personales y otros aportes. El trabajo se constituye en una versión accesoria de un trabajo de investigación de casos hospitalarios en Costa Rica, aún no publicado. Asimismo, se consultaron artículos de carácter secundario y libros de texto actualizados sobre diferentes tópicos necesarios. El método de recopilación se efectuó mediante fichas, dando énfasis a los lineamientos más sencillos posibles

en cuanto al enfoque y su contexto cambiante. Se realizó un resumen de los diversos contenidos, se elaboró un borrador y se levantó el texto en procesador, llevándose a cabo varias correcciones hasta el documento final.

Resultados

Cuatro fenómenos hacen que las estructuras oligosacáridas o glicoproteicas de grupo sanguíneo sean actores de primer orden en el plano biológico:

- a.- Reconocimiento celular
- b.- Interacciones metabólicas
- c.- Diferenciación
- d.- Regulación del crecimiento

Es por ello que las estructuras de esta naturaleza son también denominadas "antígenos oncofetales", pues sin duda están íntimamente relacionadas con la oncogénesis, siendo que el desorden de glicosilaciones en las células malignas, en número y en especificidades, las hace comportarse de ese modo aberrante que las caracteriza (3, 6, 20). A diferencia del descontrol notorio en la malignidad, un sinnúmero de mecanismos controladores gobiernan la embriogénesis y la maduración normales de los organismos superiores (6,9,21). Se trata de un mosaico molecular amplísimo que intenta gobernar los cuatro fenómenos capitales arriba citados, así como muchos otros, tal vez menos explicables. De este mosaico, el sistema ABH es solamente una vía, como si se tratase de una calle en el contexto de una ciudad. Se ha encontrado que la expresión de ciertos antígenos de grupo sanguíneo puede perderse parcial o totalmen-

te desde que aparecen cambios displásicosometaplásicos en ciertos epitelios, y más propiamente en tejido intra o perineoplásico establecido. El caso más conocido es el de los antígenos A y B en los carcinomas de vejiga y orofaringe : entre más defectuosa esté la expresión, más reservado es el pronóstico (4). Por otro lado, el denominado antígeno o marcador oncofetal CA 19-9, que se halla abundantemente en carcinomas gastrointestinales y pancreáticos, se ha visto que corresponde a un antígeno de grupo sanguíneo modificado, que resulta ser un Lewis-a sialilado (19). Es material de ingente investigación el hecho de que algunos antígenos embrionarios relacionados con grupos sanguíneos, los que obviamente desaparecen en la vida adulta, son expresados en el tejido maligno, como está probado en los carcinomas de colon y recto (2,4).

Desde luego, la actividad de "disglicosilaciones" en las neoplasias obedece a alteraciones en la codificación por las glicosiltransferasas, las cuales, sin embargo, se sabe que realizan la modificación normal de antígenos de grupo en el desarrollo humano. Pero no solo pueden darse delecciones de la codificación de los fenotipos, sino que también se dan "expresiones" ajenas o incompatibles de fenotipo ABH. Por tanto, es de esperar la aparición de rasgos fenotípicos "ajenos" como es el caso de los antígenos incompatibles de grupo sanguíneo que aparecen, por ejemplo, en carcinomas gástricos: expresión

de grupo A en 10- 15 % de pacientes de grupo O y B. (8,12). De hecho, estas glicosilaciones aberrante s pueden realizarse tanto a nivel genético como epigenético, pero se cree que están controladas por los mismos genes causantes de la transformación maligna (11). La pérdida de determinantes de grupo ABH es posible que esté dada por un bloqueo de la acción de las glicosiltransferasas, pues, recientes investigaciones han reforzado evidencias de que la actividad de glicosilación está disminuida en los tejidos neoplásicos (11), aunque no se ha dilucidado con claridad si la base es genética o epigenética. Incluso, el mecanismo de disglicosilaciones puede seguir caminos más complejos que las simples expresiones o bloqueos de estas. Desde el afamado reporte de Aird y colaboradores en 1953 (1) sugiriendo una mayor proporción de cáncer gástrico en individuos grupo A, se ha estado circulando alrededor de dos vertientes etiopatogénicas: a.-malignidad ligada geográficamente y b.malignidad ligada genéticamente. El primer grupo se relaciona con malignidad epidémica (de regiones de alta frecuencia), o intestinal, la cual es histológicamente bien

diferenciada, y moderadamente agresiva. El segundo grupo se relaciona con malignidad endémica (de regiones de menor frecuencia), o difusa e infiltrativa, la cual presenta tumores muy indiferenciados y por ello sumamente agresivos.

Costa Rica figura, junto a Japón y ciertos lugares del Sur de Asia, entre los países con una mayor incidencia del adenocarcinoma gástrico primario. Véase la tabla I (18):

Las edades promedio del pico de incidencia de pacientes afectados de esta patología en los sitios mencionados está ubicada alrededor de los 60 años, y, acorde con la literatura mundial, el sexo masculino comporta la mayoría de casos, con un radio hombres:mujeres de alrededor de 2 a 1. Estos patrones sepresenum someramente en ambos tipos de adenocarcinoma, sobre todo en el epidémico, con inflamación del antro y de la unión antro-cuerpo en las etapas precancerosas.

En los registros de incidencia versus mortalidad, al comparar los radios I/M, se denota claramente que Japón tiene, para ambos sexos, radios de aproximadamente 2, o sea, la mortalidad es de

Tabla 1
Tasas de Incidencia de C.A. Gastrico en varias Poblaciones
(x 100.000 h)

Sitio Geográfico y Período	Hombres	Mujeres
Costa Rica, 1984-1987	47	21
Cali, Colombia, 1982-1986	36	20
Nueva Orléans, negros 1983 - 1987	16	7
Nueva Orléans, blancos 1983 - 1987	9	3

alrededor de la mitad de la incidencia, mientras que en nuestro país y aún en países desarrollados este radio va de 0.8 a 1.5. Este fenómeno puede deberse al mayor éxito en la detección precoz y, por supuesto, al manejo terapéutico. Otro detalle epidemiológico que debemos notar es que, a pesar de que la incidencia por zonas ha estado declinando en los últimos decenios, el número de casos nuevos por año ha ido en aumento debido al envejecimiento de las poblaciones, esto, desde luego, por la transición epidemia lógica de grupos etarios. En lo tocante a los estudios de carbohidratos ligados a grupos sanguíneos, no se ha podido refrendar una correlación clara entre el carácter del sistema genético Se-Se y la frecuencia de malignidad gástrica. Incluso, las diferencias en las frecuencias entre secretores y no secretores no son estadísticamente significativas, por lo que no hay una interacción plausible entre los sistemas de oncogenes y el sistema Se. (13, 15, 18), lo que sí se observa es que los secretores sufren una patología menos agresiva que los no secretores, quizá debido a los factores de reconocimiento celular en la secreción, pero solo quizá. Por otro lado, en diferentes zonas geográficas hay dificultades para probar una relación clara entre el fenotipo A y la frecuencia de malignidad, como puede verse en las tablas II, III Y IV

Discusión y Conclusiones

Los elementos ya reseñados nos presentan un patrón de causalidad que no ha cambiado mucho en los

Tabla II
Fenotipo Sanguíneo y Cancer Gástrico
New Orleans, USA

Fenotipo	Controles Sanos		Pacientes	
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje
Carácter secretor	121	74,2%	48	78,7%
Carácter no secretor	42	25,8	13	21,3
H	83	50,9	36	59,0
A	57	35,0	18	29,5
B	21	12,9	7	11,5
AB	2	1,2	0,0	0,0
Total	163	100,0	61	100,0

Tabla III
Fenotipo Sanguíneo y Cancer Gástrico
Calí, Colombia

Fenotipo	Controles Sanos		Pacientes	
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje
Carácter secretor	178	86,8%	133	86,4%
Carácter no secretor	27	13,2	21	13,6
H	121	59,0	74	52,1
A	50	24,4	50	35,2
B	26	12,7	18	12,7
AB	8	3,9	0,0	0,0
Total	205	100,0	167	100,0

Tabla IV
Fenotipo Sanguíneo y Cancer Gástrico
San José, Costa Rica

Fenotipo	Controles Sanos		Pacientes	
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje
Carácter secretor	84	80,0%	88	88,9%
Carácter no secretor	21	20,0	11	11,1
H	51	48,6	60	60,6
A	31	29,5	28	28,3
B	17	16,2	8	8,1
AB	6	5,7	3	3,0
Total	105	100,0	99	100,0

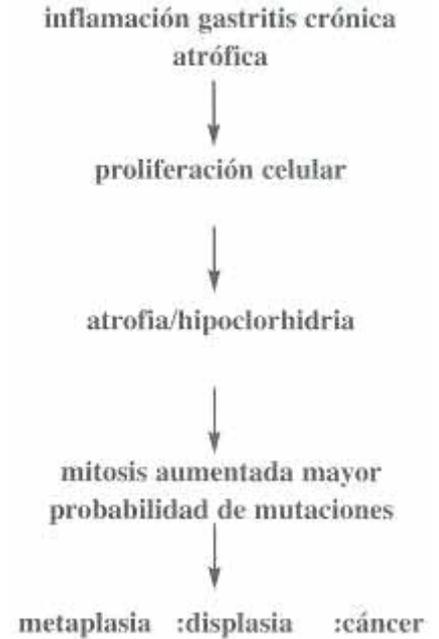
últimos años. De hecho existe una concatenación ordenada y más o menos reproducible desde los estadios de gastritis, ulcus y metaplasia, hasta desembocar en la malignidad manifiesta (16). La cascada de moléculas de

reconocimiento intercelular, encargadas de hacerle frente a una historia de insulto exógeno y/o susceptibilidad edógenaointragenómica, pertenece a una distribución molecular dada por las glicosilaciones. Estas acciones de glicosidasas, de hecho,

deben ser las responsables por todo cambio informativo en la histogénesis y, por ende, en la historia natural del soma. Se pueden dar diferentes fenómenos, como disglucosilaciones, glicosilaciones incompatibles, o delecciones del fenotipo en los tejidos cancerosos. Parece que existen procesos selectivos que expliquen el marcado polimorfismo de grupos sanguíneos que existe en la especie humana. El tracto gastrointestinal de los heterótrofos debe estar en contacto con una variedad bioquímicamente portentosa. No toda cosa ingerida y degradada por la vía digestiva debe ser bien recibida. Es obvio que algunos productos moleculares procesados deben ser recibidos con un lenguaje molecular distinto. Quizá por ello se explique que más del 85 % de la población humana sea secretora de grupos sanguíneos, esto quizá, como implicamos arriba, por la facilitación de comunicaciones celulares. Además del carácter más agresivo de las lesiones en no secretores, se ha hallado que, por ejemplo, el *Helicobacter pylori* ataca con mayor patogenicidad a los no secretores (5). Y, de hecho, esta bacteria comporta un gran peso específico en la red causal del adenocarcinoma gástrico en humanos, sobre todo en el tipo epidémico, según anotamos adelante (5). Como se ha demostrado, es importante la base genética, que permite completar la triada de Gordon y "explicar a medias" los orígenes o causa final, que hoy día se sabe que es multilateral. Quizá los oncogenes, o los genes de factores de crecimiento y precursores de

glicosidasas y proteínas de reconocimiento y diferenciación, podrán en algún momento clarificar la fisiopatología de muchas de las malignidades, en forma específica. Pero, coexiste tal especificidad, Pero volvamos a la bacteria *Helicobacter pylori*, descubierta en 1982. Este microorganismo ha dado mucho que hacer en la búsqueda de las causas del padecimiento. Existen multitud de estudios que reseñan el papel causal de este agente patógeno en los casos de gastritis, úlcera duodenal, y quizá en la patología mayor (20a). De hecho, la infección crónica por este agente es capaz de exponer a la mucosa gástrica a un ambiente luminal de hipoclorhidria por atrofia de la mucosa. Algunos incluso la relacionan con facilitación de citocinas en los grupos A, o sea citocinas dependientes de la especificidad de grupo A, para explicar algunos hallazgos que buscan refrendar un mayor ataque a individuos de este grupo sanguíneo. Pero otros artículos son contradictorios (7, 21). Véase esquema 1.

Esquema I
CA gástrico asociado a infección



Finalmente, la lucha por una demostración estadísticamente significativa, sobre todo en los casos de carcinoma difuso o de acento genético pronunciado, ha desembocado en resultados conflictivos y sesgados por el polimorfismo de las diferentes regiones geográficas estudiadas. Parece claro que se estudia un sistema genético no unificable o unificado aún por nuestro conocimiento. Los datos esbozados en las tablas del acápite anterior son explícitos al respecto. Muchos investigadores han notado por décadas que el grupo A comporta hasta un 20 % más de incidencia en exceso sobre los otros grupos, y este fenómeno genético parece estar dado por una transmisión mendeliana de un gen autosomal recesivo, con una penetrancia mayor dependiente de la edad y del historial gastropático de la madre (19). Nos queda, en el futuro cercano, continuar con la tipificación

de marcadores oncofetales o de desarrollo con el fin de aumentar el acopio de datos en el esfuerzo por desenmarañar la red causal. Creemos firmemente que esta dilucidación está cercana, dado el auge histórico que está teniendo la Biología Molecular de hoy.

RESUMEN

El presente trabajo ha tenido el objeto de realizar un sondeo de la literatura mundial actual, más propiamente una "puesta al día" de lineamientos fundamentales y paradigma conceptual, en lo referente a carcinoma gástrico primario y su relación con factores constitucionales o genéticos, especialmente lo tocante a los aloantígenos de grupos sanguíneos del Sistema ABO o ABH de Landsteiner. También una bacteria, el *H. pylori*, está firmemente implicada en la red causal. Desde la óptica de la nutrición heterotrófica humana, el corolario deja la inquietud de que se requiere un esfuerzo de las investigaciones en el área nutricional para dirigir y homogenizar la dieta y ayudar en los problemas gástricos en la sociedad.

BIBLIOGRAFIA

1. Aird I.; Bentall, H.H.; Fraser, J.A .. A relationship between cancer of the stomach and the ABO blood groups. *B. M. J.* 1: 799-801,1953.
2. Bjasco, E., Cuadrado, E. Etxaniz, P., Martínez, I., Cosme, A. y I. Torrado. Immunologic study of blood group substances in colorrectal diseases. *J. Clío.* Nutr. Gastroenterol. 2: 23- 30, 1987.
3. Cornil, I., Kerbel, R.S. y \VD. James. Tumor cell surface beta-1, 4- linked galactose binds lo lectins 011 microvascular endothelial cells and contributes to organ colonization. *J. Cell Biol'* 111: 773-781.1990.
4. Dabclsteen E., Clausen, H. y J. Reibel. Premalignant and malignant oral lesions are associated with changes in the glycosylation pattern of carbohydrates related to ABH blood group antigens. *AMPIS.* 96: 813-819. 1988.
5. Eurogast Study Group: An intemational association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Lancet.* 341: 1359-1362,1993.
6. Feizi, T. Demonstration by monoclonal antibodies that carbohydrate structures of glycoproteins and glycolipids are onco-developmental antigens. *Nature.* 314: 53-57,1985.
7. Ferguson-Smitb, M.A., Aitken, D.A., Turleau, e. y J. de Grouchy. Localisation of he human ABO:Np--1 :AK-I linkage group by regional assignment of AK-I to 9q34. *Human Genel.* 34: 35-43, 1976.
8. Finan, P.I. et al. Human blood group isoantigen expression on normal ami malignan gastric epithelium studied with anti-A and ant-B monoclonal antibodies. *J. Natl. Cancer Inst.* 70: 679-685, 1983.
- 9.- Fukusbi, Y. Hakomori, S. y T Sbepard. Localization and alteration of mono-, di, and trifucosyl al-3 type 2 cbain structures during human cmbryogenesis and in human cancer. *I. Exp. Med.* 159: 506-520, 1984.
- 10.- Hakkinen, I. A-like blood group antigen in gastric cancer cells of patients in blood groups O and B. *J. Natl. Cancer Inst.* 1970; 44: 1183- 1193--t132),modifications as human cancer antigens. *Am. J. Clin. Patbol.* 82: 635648, 1984.
- 11.- H%ckkinen, I. A-like blood group antigen in gastric cancer cells of patients in blood groups O and B. *I. Natl. Cancer Inst.* 1970; 44: 1183- 1193---t132),modifications as human cancer antigens. *Am. J. Clin. Patbol.* 82: 635M8, 1984.
- 12.- Hakomori, S. Tumor associated carbohydrate antigens. *Ann. Rev. Immunol.* (sumario anual de m-s de 50 trabajos). 2: 103- 126, 1984.
- 13.- Hattori H., Uemura, K-I, y T. Taketomi. Glycolipids of gastric cancer: the presence of blood group A active glycolipids in cancer tissues from group O patients. *Biochim. Biophys. Acta.* 666: 361-369, 1981.
- 14.- Hirayama, T. Epidemiology of stomach cancer. In: Murakami T Ed. *Gann. monograph on cancer research.* Tokyo: University of Tokyo Press, 1971.
- 15.- Hirobashi, H., Shimosato, y. y y. Ino. Distribution of blood group antigens and CA 19-9 in gastric cancers and non-neoplastic gastric mucosa. *Gann.* 75: 540-547, 1984.
- 16.- Hoskins, L.e. et al. Distribution of ABO blood groups in patients with pemicious anemia, gastric carcinoma and gastric carcinoma associated with pemicious anemia. *N. Eng. J. Med.* 273: 633- 637, 1965.
- 17.- Jass, J.R. Rol of intestinal metaplasia in the histopatogenesis of gastric carcinoma. *J. Clin. Patbol.* 33: 801-810, 1980.
- 18.- Kelly, R. J., et al. Moleeular basis for H blood group deficiency in Bombay (Ob) and para-Bombay individuals. *Pral'. Natl. Aead. Sci. USA.* 91: 5843- 5847,1994.
- 19.- Kovi, J., Viola, M.V., Connoly, C.A. y R. Vohra. Gastric cancer in american negroes. *Cancer.* 34: 765-770---223, 1974.
- 19a.- Langman, MSJ. Genetic influences upon gastric cancer frecuency. En: Reed Pl, Hill MJ, ed. *Gastric carcinogenesis.* Amsterdam: Excerpta Mediea, 1988: 81-

- 86).
- 19b.- Landsteiner, K. Zurkenntnis der antifermentativen, katalytischen und agglutinierenden Wirkungen des Blutserums und der Lymph. Zbl. Bakt. 1900:27: 367.
- 20.- Magnani et al. A monoclonal antibody-defined antigen associated with gastrointestinal cancer is a ganglioside containing sialylated lacto-N-fucopentosa N- J. Biol. Chem. 10. 14365-14369, 1982.
- 20a.- Muñoz, N. y P. Pisani. Helicobacter pylori and gastric cancer. Eur. J. Gastroenterol. Hepatology. 1994; 6: 1097-1103.
- 21.- Shur, B. Expression and function of cell surface galactosyltransferase. Biochimica et Biophysica Acta. 988: 389409, 1989.
- 22.- Westereld, A., et al. Assignment of the AK-I (Np) ABO linkage group to human chromosome 9. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 73: 895- 899, 1976.