

G A S T R O E N T E R O L O G Í A

**FENOTIPO ABH Y CANCER GASTRICO:
ENFOQUES ACTUALES**

Dr. Victor Ml. Morales Matus*

SUMMARY

The present study, focused on a broad spectrum of researchers of today's world literature in the field, means a real to date paper on fundamental lines y conceptual items, related to carcinoma of gastric origin. It seeks to promote a posible relationship between the malignancy and the expresion of blood group substances of ABH system of Landsteiner. 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.

INTRODUCCIÓN

Es sabido que los glicolípidos o glicoproteínas que constituyen los grupos sanguíneos, se encuentran relacionados con los antígenos de diferenciación celular; es decir, participan de la regulación de los procesos de 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" de la filogenia o la evolución de la especie, así como de la ontogenia, o maduración del organismo.

Los antígenos de grupo sanguíneo abundan en diferentes tejidos del em-

brión de los mamíferos, en forma concomitante e incluso más temprana en otros tejidos antes que el hemopoyético. El patrón topológico permanece con ciertas variaciones en la vida adulta, y desde los estudios de Landsteiner a principios de siglo han sido claramente definidos un grupo especial de estas moléculas, que constituyen los grupos sanguíneos. 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 con la presencia de sustancias del tipo sanguíneo, o sea carbohidratos como fucosa

* Subdirección de Laboratorios Clínicos, Hospital México, C.C.S.S.

PALABRAS CLAVES: locus genómico, genotipo, fenotipo, glicosidasa, marcador oncofetal, glicosilación aberrante, histogénesis, aloantígeno.

o galactosa, unidos a proteínas que por ello son denominadas glicoproteínas, en los fluidos corporales, en la saliva y en algunos epitelios secretores, como es el caso de la mucosa gástrica. 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).

Se sabe que la expresión de los determinantes ABH sobre los eritrocitos, endotelio vascular y glándulas gástricas está controlada por el gen H. 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 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.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una recopilación de 16 artículos originales generados en los

últimos 10 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, que aún no se publica. 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 y se levantó el texto en procesador.

RESULTADOS

Cuatro fenómenos capitales hacen que las estructuras oligosacáridas 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 controla-

dos gobiernan la embriogénesis y la maduración 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. 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 totalmente desde que aparecen cambios displásicos o metaplásicos 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 CA19-9, 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 materia de ingente investigación el hecho de que algunos antígenos embrionarios relacionados con grupos sanguíneos, los que obviamente desaparecen en la vida adulta, son reexpresados 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. 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, las glicosilaciones aberrantes 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 disminuída en los tejidos neoplásicos (11), aunque no se ha dilucidado con claridad si la base es genética o epigenética.

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 de carcinoma gástrico primario. Véase la tabla I (18):

TABLA # 1

**TASA DE INCIDENCIA DE C.A. GÁSTRICO
EN VARIAS POBLACIONES
(x 100.000 h.)**

SITIO GEOGRAFICO Y PERIODO	HOMBRES	MUJERES
Costa Rica, 1984 - 1987	47	21
Cali, Colombia, 1982 - 1996	36	20
Nueva Orleans, negros 1983 - 1987	16	7
Nueva Orleans, blancos 1983 - 1987	9	3

TABLA # 2

**FENOTIPO SANGUÍNEO Y CÁNCER GÁSTRICO
NEW ORLEANS, USA**

FENOTIPO	CONTROLES SANOS		PACIENTES	
	NUMERO	PORCIENTO	NUMERO	PORCIENTO
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 # 3

**FENOTIPO SANGUÍNEO Y CÁNCER GÁSTRICO
CALI, COLOMBIA**

FENOTIPO	CONTROLES SANOS		PACIENTES	
	NUMERO	PORCIENTO	NUMERO	PORCIENTO
Carácter Secretor	178	86.8 %	133	86.4 %
Carácter No Secretor	27	13.2 %	21	13.6 %
H	121	59.0 %	74	48.0 %
A	50	24.4 %	50	32.4 %
B	26	12.7 %	18	11.7 %
AB	8	3.9 %	0.0	0.0 %
TOTAL	205	100.0 %	154	100.0 %

TABLA # 4

**FENOTIPO SANGUÍNEO Y CÁNCER GÁSTRICO
SAN JOSÉ, COSTA RICA**

FENOTIPO	CONTROLES SANOS		PACIENTES	
	NUMERO	PORCIENTO	NUMERO	PORCIENTO
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 %

Las edades promedio de los 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.

Los estudios de carbohidratos ligados a grupos no han 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). 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 un tanto obscuro. Es evidente que 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 edógena o intragenómica, pertenece a una estirpe molecular dominada 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. Es este un principio claro.

Parece prudente invocar 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 mole-

cular distinto. Quizá por ello se explique que más del 85 % de la población humana sea secretora de grupos sanguíneos. Por ejemplo, se ha demostrado que el *H. pylori* ataca con mayor patogenicidad a los no secretores (5).

Estas y otras concepciones son plausibles. Habría que agregar la base genética, que permite completar la triada de Gordon y "explicar sin explicar" los orígenes o causa final. Quizá los oncogenes, o precursores de glicosidasas y proteínas de reconocimiento y diferenciación, se puedan clarificar uno a uno desde el primero al último en cada patología específica. Pero, ¿existe tal especificidad?

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. Nos queda, en el futuro, continuar con la biometría de marcadores de histogénesis para aumentar el acopio de datos en el esfuerzo por desenmarañar la red causal.

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 concep-

tual, 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. 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 prevenir los problemas gástricos en la sociedad.

BIBLIOGRAFÍA

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. Blasco, E., Cuadrado, E. Etzaniz, P., Martínez J., Cosme, A. y J. Torrado. Immunologic study of blood group substances in colorectal diseases. *J. Clin. Nutr. Gastroenterol.* 2:23-30, 1987.
3. Cornil, I., Kerbel, R.S. y W.D. James. Tumor cell surface beta-1, 4- linked galactose binds to lectins on microvascular endothelial cells and contributes to organ colonization. *J. Cell Biol.* 111: 773-781, 1990.
4. Dabeistein E., Clausen, H. y J. Reibel. Premalignant and 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 international 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-Smith, M.A., Aitken, D.A., Turleau, C y J. de Grouchy. Localization of the human ABO: Np-1: AK-1 linkage group by regional assignment of AK-1 to 9q34. *Human Genet.* 34: 35-43, 1976.
8. Finan, P.J. et al. Human blood group isoantigen expression on normal and malignant gastric epithelium studied with anti-A and anti-A B monoclonal antibodies. *J. Natl. Cancer Inst.* 70:679-685, 1983.
9. Fukushi, Y. Hakomori, S. y T Shepard. Localization and alteration of mono-, di-, and trifucosyl α -1,3 type 2 chain structures during human embryogenesis and in human cancer. *J. Exp. Med.* 159: 506-520, 1984.
10. Häkkinen, 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--(1132), modifications as human cancer antigens. *Am. J. Clin. Pathol.* 82:635-648, 1984.
11. Hakomori, S. Tumor associated carbohydrate antigens. *Ann. Rev. Immunol.* (sumario anual de más de 50 trabajos). 2:103-126, 1984.
12. 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.
13. Hirayama, T. Epidemiology of stomach-cancer. In: Murakami T Ed. *Gann. monograph on cancer research.* University of Tokyo: Press, 1971.
14. Hirohashi, H., Shimosato, Y. y Y. Ino. Distribution of blood group antigens and CA19-9 in gastric cancers and non-neoplastic gastric mucosa. *Gann.* 75: 540-547, 1984.
15. Hoskins, L.C. et al. Distribution of ABO blood groups in patients with pernicious anemia, gastric carcinoma and gastric carcinoma associated with pernicious anemia. *N. Eng. J. Med.* 273: 633-637, 1965.
16. Jass, J.R. Rol of intestinal metaplasia in the histopathogenesis of gastric carcinoma. *J. Clin. Pathol.* 33: 801-810, 1980.
17. Kelly, R.J., et al. Molecular basis for H blood group deficiency in Bombay (Oh) and para Bombay individuals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 91: 5843-5847, 1994.
18. Kovi, J. Viola, M.V., Connoly, C.A. y R. Vohra. Gastric cancer in american negroes. *Cancer.* 34:765-770--223, 1974.
19. Magnani et al. A monoclonal antibody-defined antigen associated with gastrointestinal cancer is a ganglioside containing sialylated lacto-N-fucopentosa II. *J. Biol. Chem.* 10, 14365-1469, 1982.
20. Shur, B. Expression and function of cell surface galactosyltransferasa. *Biochemica et Biophysica Acta.* 988:389-409, 1989.
21. Westereld, A., et al. Assignment of the AK-1: Np: ABO linkage group to human chromosome 9. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 73: 895-899, 1976.