

# RELACIÓN DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO CON EL CÁNCER GÁSTRICO

AGUIRRE OMAR, BENAVIDES DIANA,  
CALDERÓN ELIZABETH, OSORIO ADOLFO,  
PADILLA KAREN, PÉREZ NADIA, VÁSQUEZ FERNANDO\*

## Resumen

De los tumores malignos que afectan al estómago, el más importante y frecuente es el carcinoma (90-95%). El desarrollo del cáncer gástrico implica cambios genéticos en oncogenes, múltiples genes supresores, e inestabilidad genética. La estimulación de EGF y EGFR, está implicada en la proliferación celular de células normales y neoplásicas; así mismo la presencia tanto de EGF como de EGFR, en cáncer gástrico es correlacionada con el grado de invasión de la pared gástrica y la metástasis a ganglios linfáticos. Por ello la presencia de estas dos proteínas puede representar un alto grado de malignidad en este cáncer. Debido a lo expuesto anteriormente, en la actualidad se busca bloquear al EGFR con la finalidad de controlar o disminuir el crecimiento tumoral dentro tratamiento del cáncer gástrico.

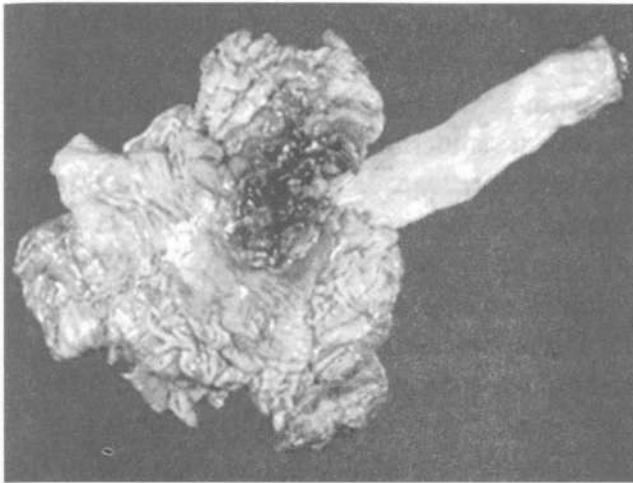
**Palabras Claves:** Cáncer Gástrico, Factores de crecimiento. Factor de crecimiento Epidérmico, receptor de factor de Crecimiento Epidérmico.

## Introducción

Los principales factores que influyen en la génesis del cáncer están relacionados con el ambiente y elementos propios del hospedero. Se cree que las influencias mas importantes son las ambientales, en donde la *dieta* rica en compuestos como N-nitroso y benzopirenos representa un riesgo elevado de desarrollo de carcinoma gástrico. Por tanto la falta de frigoríficos, consumo de alimentos conservados, ahumados, curados, salados, el uso de agua con nitratos y la carencia de frutas y verduras frescas en la dieta son aspectos comunes a todas las zonas de alto riesgo.

En cuanto a los factores del huésped, parece que la infección por el *Helicobacter pylori*, con consiguientes gastritis crónica y metaplasia intestinal pueden ser factores que contribuyan. La gastritis autoinmunitaria también supone un aumento en el riesgo probablemente debido al mismo proceso de gastritis crónica y metaplasia intestinal. No se han definido los mecanismos moleculares que subyacen al cáncer de estómago aunque si se han descrito muchas alteraciones. En el cáncer gástrico de tipo intestinal se encuentran anomalías en varios sistemas de receptores de factores de crecimiento, como c met, K- sam y erb. [2]

\*Estudiantes de cuarto semestre de Medicina. Facultad de ciencias para la salud. Universidad de Caldas. Manizales-Caldas. Colombia.



**Fig.1. Carcinoma gástrico.**

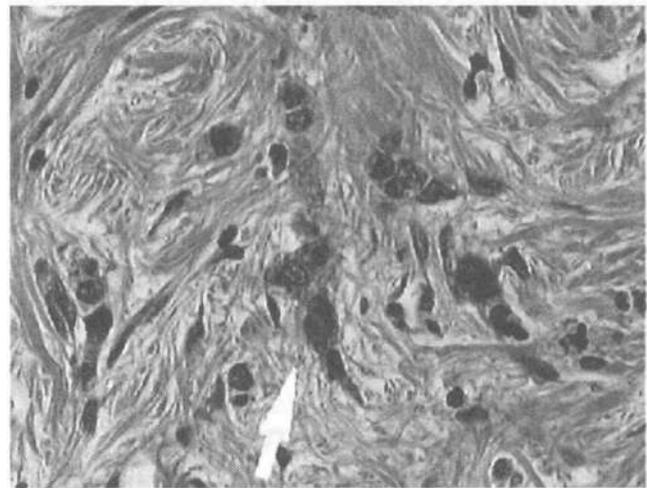
Los bordes del tumor son irregulares y el centro muestra necrosis tumoral con algunas hemorragias. [8]

Los carcinomas gástricos han sido clasificados en dos tipos: intestinal y difuso, que corresponden a los tipos histológicos diferenciado y no diferenciado de acuerdo al grado de formación glandular por las células tumorales, tendencia a la invasión y formación de metástasis. El carcinoma de tipo diferenciado está asociado a una menor metástasis a nódulos linfáticos y un pronóstico más favorable que el de tipo no diferenciado. El carcinoma de tipo no diferenciado presenta un patrón de crecimiento de tipo infiltrante y está formado por células poco diferenciadas y no cohesivas. La acumulación de alteraciones en la estructura y función de los oncogenes y los genes de supresión tumoral que son responsables de la carcinogenesis, invasión y metástasis del cáncer gástrico. [4]

El carcinoma gástrico es una enfermedad insidiosa, que suele permanecer asintomática hasta que se encuentra en estadios avanzados. Los síntomas consisten en pérdida de peso, dolor abdominal, anorexia, vómitos, alteración del hábito intestinal y con menos frecuencia disfgia, síntomas de anemia y hemorragia. Como estos síntomas son esencialmente inespecíficos, su detección precoz resulta difícil. [2]

## Epidemiología del cáncer gástrico en Colombia

El cáncer gástrico es el segundo cáncer más frecuente en el mundo después del cáncer de pulmón, es muy común en países como Colombia y China donde el *H. pylori* infecta a más de la mitad de la población en la niñez temprana; aunque el número absoluto de todos estos casos aumenta cada año, sus tasas de incidencia han disminuido en forma constante en casi todo el mundo durante las últimas décadas por causas aún desconocidas, pero probablemente asociadas con la mejoría en la dieta, en la conservación de alimentos (p.ej: refrigeración) y con la disminución de la prevalencia de la infección por *H. pylori*; la intervención de esos factores y posiblemente el suplemento de micronutrientes vitamínicos, son las mayores expectativas para prevenir el cáncer gástrico.



**Fig.2. Adenocarcinoma gástrico (40X)**

Infiltración tumoral difusa por células únicas y pequeñas características del cáncer gástrico. [8]

La mortalidad por cáncer gástrico presenta variaciones significativas entre las principales ciudades de Colombia. Entre los tumores malignos, el cáncer de estómago es en promedio el de más altas tasas, exceptuando las ciudades de la costa Atlántica (Cartagena, Barranquilla) que ofrecen cifras muy bajas. El Instituto Nacional de Cáncer (INC)

muestra también diferencias entre las tasas regionales de mortalidad por cáncer gástrico al agrupar zonas geográficas en Colombia; son más altas en las zonas montañosas que en las costas y en los llanos. Se encuentran cifras de mortalidad intermedia en poblaciones situadas en las altitudes.

La mortalidad específica por edad en las principales ciudades de Colombia muestra una distribución similar a la conocida mundialmente. El cáncer gástrico es más frecuente en personas mayores de 50 años y las tasas son más altas en hombres que en mujeres. La enfermedad es mucho menos frecuente en ciudades de la costa Atlántica colombiana, con tasas cinco o más veces inferiores a las observadas para los mismos grupos de edad en otras regiones. Las tasas estandarizadas muestran con mayor notoriedad la disminución, tanto en incidencia como en mortalidad. El cáncer de estómago es el primero en incidencia en hombres y el tercero en mujeres. En Colombia el cáncer de estómago es el más frecuente entre las localizaciones primarias específicas de tumores malignos.

Varios grupos étnicos parecen tener incidencias diferentes de *H. pylori* en relación con la patología gástrica. La colonización por *H. pylori* parece ser influida por factores genéticos y ambientales específicos y la virulencia que se relaciona como factor único propio del organismo. [9]

## **Factores de Crecimiento**

La conversión de células del epitelio normal a células cancerígenas requiere de múltiples procesos que se asocian con una acumulación de diversas anomalías que afectan los genes de reparación de ADN, oncogenes y genes de supresión tumoral. Las células del cáncer gástrico expresan un amplio espectro de factores de crecimiento, hormonas intestinales y citoquinas que funcionan como moduladores autocrinos o paracrinos y organizan la compleja interacción entre células cancerígenas y células del estroma. [3]

El factor transformador de crecimiento  $\alpha$  (TGF  $\alpha$ ), factor de crecimiento epidérmico (EGF) e interleuquina 1 $\alpha$ , actúan como factores de crecimiento autocrinos. La sobreexpresión de EGF/TGF $\alpha$  y el receptor de EGF son altamente correlacionados con malignidad biológica. [5]

Factor de crecimiento epidérmico (EGF), receptor del factor de crecimiento epidérmico EGFR y cáncer.

El factor de crecimiento epidérmico (EGF) fue descubierto hace más de tres decenios por Stanley Cohen. Este factor es un polipéptido de 53 aminoácidos que inicialmente fue aislado a partir del extracto de las glándulas submandibulares murinas. Su efecto biológico está en la capacidad para estimular procesos de división, migración y diferenciación de células epiteliales. [1]

La fisiología del EGF en el tubo gastrointestinal se ha clasificado como un factor de vigilancia luminal, ya que su función es la de asistir de forma inmediata ante la pérdida de la integridad epitelial y la de contribuir a la preservación de la homeostasia metabólica y poblacional de estructuras lumbales y posiblemente extralumbales. El EGF presente en el lumen del tubo gastrointestinal, proviene mayoritariamente de las glándulas salivales y de las glándulas de Brunner del duodeno. De este modo, las células de la porción más proximal del tubo gastrointestinal están continuamente expuestas al factor. El EGF participa en el proceso de morfogénesis del tubo gastrointestinal durante la vida intrauterina y su presencia en el calostro y la leche materna de varias especies de mamíferos parece resultar indispensable para el desarrollo, adaptación y maduración funcional del sistema digestivo en la vida neonatal.

El EGF también ha mostrado actividad de estimulación del crecimiento de células del tracto gastrointestinal y de inhibir la secreción de jugo gástrico. [7]

El receptor para el EGF (EGFR) es una proteinquinasa que posee un dominio intracelular y está sobreexpuesta en una variedad de tumores sólidos. El EGFR no sólo es indispensable en la proliferación celular sino que interviene en procesos que tienen que ver con la progresión del tumor, como la motilidad de las células, adhesión celular, invasión, supervivencia y angiogénesis.

El EGF es antiapoptótico en células que sobreexpresan el EGFR, esta situación se detecta en una proporción significativa de tumores sólidos. Por otra parte, ciertos inhibidores del EGFR como el CP358774 y el PD153035 inducen la apoptosis en algunos carcinomas. [6]

También se ha observado que el EGF induce la expresión de la ciclina D1, proteína que se requiere para la progresión celular a partir de G1. El EGF y el TGF $\alpha$  se unen a EGFR y están implicados en la adquisición del crecimiento de los tumores malignos, pues aumenta la tumorigénesis y su capacidad de invasión.

Las proteínas relacionadas con EGF incluyen amfirregulina (AR), el EGF que se une a la heparina, crip y pS2, que han sido recientemente clasificados como miembros de la familia EGF. Algunos son sintetizados como proteínas transmembrana asociadas a proteínas secretadas por clivajes proteolíticos, estimulan la proliferación de fibroblastos y queratinocitos. Pueden ser expresados por macrófagos y estar involucrados en la proliferación celular mediada por estos mononucleares. Producidos por células tumorales, pueden estar involucrados en la patogénesis y progresión del cáncer gástrico.

El EGF ha sido detectado inmunohistoquímicamente en la mayoría de los cánceres gástricos. La presencia de EGF en esta enfermedad está correlacionada con el grado de invasión de la pared gástrica y la metástasis en los nódulos linfáticos. Igualmente su presencia puede presentar un alto potencial de malignidad y más si se encuentra

también presente en alto grado junto con su receptor EGFR, esto se debe a que el EGF es un polipéptido que a través de su receptor, estimula la proliferación y diferenciación de células normales y malignas.

En estudios de células de Cáncer gástrico, Ochiaei et al, mostraron que EGF estimula el crecimiento y la síntesis de DNA en 5 ó 6 líneas celulares (MKN-1, MKN-7, MKN-28, MKN-45, TMK-1 y MKN-74) que poseen receptores EGF. Esto sugiere que un posible camino autocrino promueve el crecimiento del cáncer gástrico.

Se ha encontrado en estudios, que un anti-EGFR MoAb528 previene el crecimiento de tumores que expresan grandes cantidades de EGFR porque disminuye los niveles de EGFR que podrían facilitar el crecimiento tumoral. En experimentos con ratones se ha encontrado que al administrar anti-EGFR se ha inhibido el crecimiento tumoral en un período de 3 semanas; no presentaron efectos tóxicos en hígado, riñón o bazo. El tratamiento inhibió completamente el crecimiento tumoral cuando éste fue iniciado un día después de la inoculación de las células tumorales en los animales de experimentación. Así el MoAb, parece ser un efectivo agente antitumoral contra el cáncer gástrico que involucra una sobreexpresión de EGFR. Recientemente Wu et al. mostraron que el MoAb225 contra el EGFR induce fragmentación internuclear del DNA, sugiriendo la inducción de apoptosis de las células en una línea celular de cáncer humano. [5]

## Conclusión

La conversión de células normales a células cancerígenas requiere de múltiples procesos que se asocian a cambios y anomalías en genes de reparación de ADN, oncogenes, y genes de supresión tumoral. El pronóstico del cáncer gástrico depende fundamentalmente de la profundidad de la infiltración y de la extensión de las metástasis ganglionares locales y a distancia en el momento

del diagnóstico. Lo anterior está determinado por la acción de una serie de factores de crecimiento. Por ello, la caracterización de genes del cáncer y sus productos son correlacionados con la invasión del tumor y la metástasis; esto se observa en la participación y el alto significado de EGF y EGFR en el cáncer gástrico humano, pues se encuentra una

alta participación de éstos en el crecimiento del tumor y el desarrollo de la enfermedad. Por eso actualmente se busca estrategias en el diagnóstico y el tratamiento que incluyan aplicaciones y análisis moleculares en los que participen estas proteínas o las alteraciones que se dan en ellas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Calam, John y Baron J. H. ABC of the upper gastrointestinal tract. Pathophysiology of duodenal and gastric ulcer and gastric cancer. *BMJ* volumen 323. 27 de octubre del 2001. págs. 980 – 982.
2. Cotran, Kumar y Collins. Patología estructural y funcional de Robbins. Sexta edición. Editorial Mc.GrawHill interamericana S.A. Ciudad de México. 2000. Págs. 833 – 836.
3. Tahara, Eiichi, MD.Ph.D. Molecular biology of gastric cancer. *World journal of surgery*. 1995. Volumen 19, págs. 484 – 490.
4. Tanaka, M., Kitajima, Y. Abnormal expresión of E-cadherin and b-catenin may be a molecular marker of submucosal invasión and lymph node metastasis in early gastric cancer. *British Journal of surgery*. 2002. volumen 89. págs. 239- 244.
5. Tokunaga, Akira, MD., Onda Masahiko, MD. Y otros. Clinical significance of epidermal growth factor (EGF), EGF receptor, and c-erbB-2 in human gastric cancer. *Cancer supplement*. Marzo 15 de 1995. volumen 75, No. 6.

### Internet

6. <http://www.siicsalud.com> Med Clin (Barc). MacClesfield. Receptor del factor de crecimiento epidérmico y tratamiento del cáncer gástrico. Sociedad Iberoamericana de informacón científica. 1999. vol 113. págs. 222 – 229.
7. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8549930&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8549930&dopt=Abstract)

Considerations regarding the role of the epidermal growth factor in cellular and tissue protection