

Expresión de mucinas: MUC1, MUC2, MUC5AC, MUC6, HGM y CD10 en carcinomas gástricos y lesiones pre-neoplásicas adyacentes

Autores Simón Peraza,¹ Yraima Gutiérrez,² Angélica Castillo,² Rita Márquez,³ Akiko Shimizu,⁴ Gladys López,¹ Juan Carlos Becker,¹ Dennys Castro⁵

Afiliaciones ¹Anatomopatólogo del Centro Control de Cáncer Gastrointestinal. Dr. Luis Anderson. ²Biólogo del Centro Control de Cáncer Gastrointestinal. Dr. Luis Anderson. ³Gastroenterólogo del Hospital San Giovanni di Dio di Fondi, Italia. ⁴Gastroenterólogo adjunto del Centro Control de Cáncer Gastrointestinal. Dr. Luis Anderson. ⁵Gastroenterólogo. Director del Centro Control de Cáncer Gastrointestinal Dr. Luis Anderson.

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2015;69(3):64-70. Sociedad Venezolana de Gastroenterología, Caracas, Venezuela. ISSN 2477-975X.

Autor correspondiente: Simón Peraza. Centro de Control de Cáncer Gastrointestinal. Dr. Luis E Anderson. San Cristóbal, Estado Táchira, Venezuela.

Correo-e: sidape@gmail.com

Resumen

Introducción: Las mucinas son glicoproteínas y desempeñan funciones biológicas. Diversas anomalías genéticas y epigenéticas han sido descritas en el cáncer gástrico. El objetivo de la investigación fue observar la inmunexpresión de mucinas en cánceres difusos e intestinales y las lesiones pre-neoplásicas limítrofes.

Métodos: Se evaluaron 18 cánceres difusos (56.3%) y 14 intestinales (43.7%) y las lesiones precursoras adyacentes al cáncer gástrico. Se realizó inmunohistoquímica para los siguientes marcadores: MUC-1, MUC-2, MUC5-AC, MUC-6, HGM y CD10.

Resultados: La inmunexpresión fue: MUC-1 (54.5%), de los cánceres intestinales y (45.5%) de los cánceres difusos. MUC-2 (50%) de los cánceres difusos y (50%) de los cánceres del tipo intestinal. MUC-5AC (39.3%) del tipo difuso (60.7%) del tipo intestinal. HGM (37.5%) del tipo intestinal y (62.5%) del tipo difuso. MUC-6 (57.9%) del tipo difuso (42.1%) los del tipo intestinal. CD10 (55.6%) del tipo intestinal, y (44.4%) en los difusos. En las lesiones precursoras adyacentes al cáncer gástrico la MUC-1 se inmunexpresa en metaplasia intestinal (9.7%). MUC-2 (83.9%) en metaplasia intestinal. MUC5-AC (90.6%) en foveolas MUC-6 (100%) positiva en glándulas. CD10 (54.8%) positiva en metaplasia intestinal. HGM (75%) en foveolas y el (64.5%) en metaplasia intestinal. MUC-6 (100%) en glándulas profundas y (64.5%) en metaplasia intestinal. Las displasias expresaron MUC-2 y MUC-5AC, en el 80% y 100% respectivamente.

Conclusiones: La inmunotipificación del cáncer gástrico permitirá una clasificación más exacta de los tumores así

como la identificación de posibles dianas terapéuticas y su relación con factores genético y epigenéticos.

Palabras clave: carcinoma gástrico, difuso, intestinal, metaplasia intestinal, displasia, inmunexpresión, mucina.

MUCIN EXPRESSION: MUC1, MUC2, MUC5AC, MUC6, HGM AND CD10 IN GASTRIC CARCINOMAS AND ADJACENT PRE-NEOPLASTIC LESIONS

Summary

Introduction: Mucins are glycoproteins and has diverse biological roles. Epi-genetic abnormalities have been described in gastric cancer. The aim of the research was evaluate immun-expression of mucins in diffuse and intestinal cancers and pre-neoplastic lesions.

Methods: We evaluated 18 diffuse cancers (56.3%) and 14 intestinal (43.7%) and adjacent precursor lesions to gastric cancer immunohistochemical markers used was MUC-1, MUC-2-AC MUC5, MUC-6, and CD10 HGM.

Results: The immun-expression was: MUC-1 (54.5%), and intestinal cancers (45.5%) diffuse cancers. MUC-2 (50%) and diffuse cancers (50%) of cancers of the intestinal type. MUC-5AC (39.3%) diffuse type (60.7%) of intestinal type. HGM (37.5%) intestinal type (62.5%) in diffuse type. MUC-6 (57.9%) diffuse type (42.1%) in the intestinal type. CD10 (55.6%) in intestinal type, and (44.4%) in the diffuse type In adjacent precursor lesions to gastric cancer we observed MUC-1 in intestinal metaplasia (9.7%). MUC-2 (83.9%) in intestinal metaplasia. MUC5-AC (90.6%) in foveolas MUC-6 (100%) positive glands. CD10 (54.8%) positive in intestinal. HGM metaplasia

(75%) and in foveolae (64.5%) in metaplasia intestinal. MUC-6 (100%) deep glands (64.5%) in metaplasia intestinal. Dysplasias expressed MUC-2 and MUC-5AC, 80% and 100% respectively.

Conclusions: The gastric cancer immunotyping allow more accurate classification of tumors and the identification of potential therapeutic targets and its relationship with genetic and epigenetic factors.

Key words: gastric cancer, diffuse, intestinal, intestinal metaplasia, dysplasia, mucin expression.

Introducción

Las mucinas gástricas son glicoproteínas de alto peso molecular, sintetizadas por células epiteliales del estómago.¹ Forman parte de una barrera citoprotectora y selectiva, mediante una interacción ligando - receptor, de esta manera envían información sobre las condiciones externas a través de traducción de señales.²

El conocimiento de la biología molecular y de las alteraciones a nivel de los genes que controlan los eventos moleculares relacionados con la proliferación, adhesión y progresión del cáncer gástrico, son útiles, para lograr estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento del CG.

La expresión de mucinas durante la patogénesis del cáncer ha sido bien documentada. Las mucinas producidas por epitelios enfermos son glicosiladas, modificando de esta manera su estructura normal.³ Diversos estudios recientes indican que la glicosilación aberrante es el resultado de la transformación oncogénica inicial y un acontecimiento clave en la inducción de la invasión y metástasis.⁴

La mucosa gástrica normal muestra expresión específica de MUC1. Esta mucina está unida a la membrana celular.⁵ En condiciones normales la MUC1, está presente en el polo apical de las células epiteliales. En carcinomas gástricos la baja regulación de MUC1 se asocia con su presencia en el lumen de la célula.⁶

La MUC5 está constituida por subunidades 5B y 5AC, codificada para genes diferentes. Ambas glicoproteínas presentan homología estructural con la MUC 2.5 En la mucosa gástrica normal la MUC 5AC, se expresa en el epitelio superficial, en las zonas del cardias y del cuerpo del estómago.^{7,8} Cabe destacar adicionalmente que ha sido observada una estrecha relación entre el *Helicobacter pylori* y esta mucina, algunos autores han sugerido que podría tener un papel importante en la adhesión del *Helicobacter pylori* a la mucosa gástrica.^{9,10}

Igualmente se ha encontrado que el acortamiento de la cadena de oligosacáridos en la MUC5AC se ha asociado al desarrollo del cáncer de estómago y de mama^{5,11} y que su expresión es más frecuente en carcinomas precoces que en los carcinomas gástricos avanzados.⁷

La MUC6, es la menos caracterizada, esta mucina es expresada en las células de los cuellos de las glándulas de la zona del antro,¹² juega un papel importante en la protección del tracto gastrointestinal, y se ha observado también en la metaplasia intestinal, en el páncreas y el duodeno. Es una mucina secretora y se altera según los grados de inflamación

del tejido.¹³ Su expresión se ha relacionado con el desarrollo del cáncer de mama.⁵

En cuanto a la MUC2 es una proteína con expresión muy baja en la mucosa gástrica normal, se utiliza como marcador de fenotipo intestinal junto con el CD10.¹² Entre tanto la HGM es una glicoproteína expresada por la células del epitelio de la mucosa gástrica, también se ha visto expresada en células calciformes del feto y en células precursoras del cáncer de colon. Las expresiones de HGM y MUC6 se co-expresan en los fenotipos mixtos con las mucinas intestinales y se asocian significativamente con las atipias de alto grado.¹⁴ Otro marcador inmunohistoquímico, es el CD10, peptidasa que se expresa en una gran variedad de tejidos normales tales como en el borde de cepillo de los enterocitos en el ápice de las células del tracto-gastrointestinal, en células mioepiteliales en glándulas salivales.^{15,16}

Actualmente con el propósito de conocer la expresión de mucinas (MUC) en los tumores gástricos en nuestro medio, se realizó una investigación retrospectiva observacional, que permitió incluir marcadores en la inmunotipificación de las mucinas y su correlación con los aspectos histomorfológicos, e histogenéticos, para definir elementos adicionales en la clasificación del cáncer gástrico y establecer otros elementos de incidencia en el pronóstico de estas neoplasias y la identificación de posibles nuevas dianas terapéuticas.

Materiales y Métodos

Se seleccionaron los cortes histológicos de mucosa gástrica de pacientes adultos, de todas las edades y de ambos sexos, que acudieron al Centro de Control de Cáncer Gastrointestinal "Dr Luis Anderson" este Centro y a quienes se les había diagnosticado, mediante estudio endoscópico digestivo superior y toma de biopsia gástrica, mucosectomía, y especímenes quirúrgicos con diagnóstico patológico de carcinoma gástrico precoz o avanzado y/o lesiones adyacentes de gastritis crónica atrófica, metaplasia intestinal y displasia.

Las muestras de mucosa gástrica designadas para evaluación histológica procesadas en forma convencional, incluidas en parafina y teñidas con Hematoxilina – Eosina, fueron evaluadas por un Anatomopatólogo experimentado en enfermedades gástricas que labora en este Centro.

Para definir y clasificar la gastritis crónica atrófica, metaplasia intestinal y displasia, se consideraron los criterios morfo-histológicos estipulados en la Clasificación del Sistema de Sydney.¹⁷

Se empleó la clasificación histológica de carcinoma gástrico y los criterios que definen el cáncer gástrico publicados por la Sociedad Japonesa de Investigación de Cáncer gástrico.¹⁸ Asimismo, para los diagnósticos histológicos finales también fueron aplicados los criterios estipulados en la clasificación de Lauren.¹⁹ Dentro de esta última clasificación, los adenocarcinomas pobremente diferenciados (clasificación Japonesa) fueron finalmente considerados como lesiones de tipo difuso.¹⁸

La clasificación macroscópica (endoscópica) utilizada para el cáncer gástrico avanzado fue la clasificación de Borrmann modificada.²⁰

Las determinación inmunohistoquímica fue realizadas empleando técnica de recuperación de antígenos, bloqueo de actividad de peroxidasa y aplicación consecutiva de anticuerpo primario (NCL-MUC1. Lot 2016134 Novocastra™, NCL-MUC-2. Lot 115510 Novocastra™, NCL-MUC-5AC. Lot 130214, Novocastra™, NCL-MUC-6. Lot 130306 Novocastra™, NCL-HGM-45M, Novocastra™, NCL-L-CD10-270 Novocastra™,) y el substrato-cromógeno (DAB, Novocastra™).

Una vez seleccionadas las muestras histológicas (secciones de 4 micras de tejido), las mismas fueron desparafinadas e hidratadas. Para la recuperación de antígenos se utilizó una solución recuperadora (RE7119 Novocastra™) en un vaporizador a 95°C por 70 minutos.

La peroxidasa endógena fue bloqueada con bloqueador de peroxidasa, RE7101 (Novocastra™), se incubó durante 5 a 10 minutos y posteriormente fue lavado con solución RE7138 (Novocastra™). Una vez efectuado el bloqueo de la proteína con solución, RE7102 (Novocastra™), sin lavado, se aplicó el anticuerpo primario y se dejó en incubación. Pasados 60 minutos se aplicó el bloqueador post-primario RE711 (Novocastra™) durante 30 minutos. Posteriormente los cortes fueron incubados durante media hora en solución que contenía un Polímero de Dextrano RE 7112 (Novocastra™), y finalmente se adiciono el substrato-cromógeno, RE7105 (Novocastra™) dejándolo, durante 1 a 5 minutos. Este tiempo es monitoreado al microscopio. La contra tinción se realizó con hematoxilina RE 7107 (Novocastra™).

La expresión de las mucinas objeto de esta investigación se consideró tanto a nivel extracelular, como intracelular. (Citoplasmático o membranoso), y cada uno de los anticuerpos fue evaluado en las áreas: foveolares, glandulares, metaplásicas, displásicas y en adenocarcinomas.

Se tomaron como controles positivos de las reacciones, tejidos conocidos previamente como positivos para cada uno de los marcadores y láminas como controles negativos, con PBS (Thris-Buffer), obtenidos del propio laboratorio.

Las muestras de tejido utilizado para la realización de las inmunotinciones fueron tomadas de piezas operatorias en 24 casos (66.7%), material proveniente de resecciones mucosa-

les endoscópicas (RME) en 6 casos (16.7%) y de tejido gástrico obtenido mediante biopsia endoscópica en los 6 casos restantes (16.7%).

Análisis estadístico

Los resultados fueron procesados en una base de datos elaborada previamente en el programa EPI INFO versión 3.5.1. El análisis estadístico se realizó empleando las pruebas de Chi cuadrado- Mantel-Haenszel con Corrección de Yates y test exacto de Fisher. Los valores que se obtuvieron fueron considerados con diferencias estadísticamente significativas, cuando el valor de P fue menor de 0.05.

Resultados

En total, fueron evaluados inmunohistoquímicamente para las mucinas 32 casos de carcinoma gástrico y 4 casos de epitelio atípico (displasia gástrica de alto grado). Las lesiones tumorales correspondieron a cáncer avanzado en 20 casos, (tipo Borrmann I: 1 caso, Borrmann II: 1 caso, Borrmann III: 13 casos, Borrmann IV: 4 casos y Borrmann V: 1 caso) y a lesiones precoces en 12 casos.

Se realizaron inmunotinción en áreas de mucosa gástrica normal y en lesiones pre malignas localizadas en áreas adyacentes al tumor como la metaplasia intestinal en 31 cortes histológicos, diferenciándose en 10 casos de metaplasia intestinal tipo intestino delgado o completa, 10 casos de metaplasia intestinal tipo colónica o incompleta, 11 casos de metaplasia tipo mixta, 8 casos de atrofia gástrica y displasia o epitelio atípico en 5 lesiones adyacentes al tumor: estas lesiones clasificadas desde el punto de vista histológico.

Histológicamente, según la clasificación Japonesa, la distribución de frecuencia de los casos de carcinoma se muestra en el **Cuadro 1**. Y tomando en cuenta, la clasificación de Lauren 18 (56.3%) de los tumores son del tipo difuso, y 14 (43.7%) son del tipo intestinal (Ver **Cuadro 2**), de los cuales el 16.7% de los casos fue reportada la presencia del *Helicobacter* en los cortes histológicos utilizados no objeto de correlación con hallazgos inmunohistoquímicos en este estudio.

Cuadro 1 Distribución de frecuencia de cáncer gástrico según la clasificación japonesa

TIPO HISTOLÓGICO	NÚMERO	PORCENTAJE
ADC PAPILAR	1	3.1
ADC TUBULAR BIEN DIFERENCIADO	8	25
ADC TUBULAR MODERADAMENTE DIFERENCIADO	5	15.6
ADC TUBULAR POBREMENTE DIFERENCIADO	4	12.5
CARCINOMA CON CEL EN ANILLO DE SELLO	11	34.4
CARCINOMA MUCOSO	3	9.4
TOTAL	32	100

Cuadro 2 Distribución de frecuencia de cancer gástrico según la clasificación de Lauren

TIPO HISTOLÓGICO	NÚMERO	PORCENTAJE
DIFUSOS	18	56.3
INTESTINAL	14	43.7
TOTAL	32	100

RESULTADOS DE INMUNOHISTOQUIMICA

En términos generales, el 34.4% de los casos de cáncer (n=11), resultaron positivos para la expresión de MUC1, 68.8% (n=22 casos) positivos para MUC2, 87.5% positivos para MUC5AC (28 casos), 59.4% positivos para MUC6

(n=19), 28.1% positivos para CD10 (n=9 casos) y 75% (24 casos) fueron positivos para HGM.

Los resultados obtenidos de las inmunotinciones practicadas sobre lesiones premalignas y mucosa normal adyacentes a las lesiones tumorales pueden verse en el **Cuadro 3**.

Cuadro 3 Distribución de frecuencia de la inmunoexpresión de las mucinas evaluadas en lesiones premalignas y en mucosa normal adyacente al tumor

MARCADOR	FOVEOLAS		GLANDULAS		METAPLASIA		DISPLASIA	
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
MUC 1	6	18.5	7	21.8	3	9.7	2	40
MUC 2	0	0	0	0	26	83.9	4	80
MUC 5A	29	90.6	16	50	26	83.9	5	100
MUC 6	4	12.5	32	100	20	64.5	5	100
CD 10	3	9.3	6	18.5	17	54.8	0	0
HGM	24	75	20	62.5	22	71	0	0

La coexpresión de las mucinas de acuerdo a las clasificaciones de Lauren y de la Sociedad Japonesa para el estudio de cáncer gástrico se muestra en los **Cuadros 4 y 5** respectivamente.

No se encontró diferencia estadísticamente significativa al evaluar la expresión de mucinas considerando el tipo histológico de los tumores, según la clasificación de Lauren y la clasificación de la Sociedad Japonesa. Sin embargo, llama

la atención, que la inmunoexpresión de los cánceres, por tipo histológico, siguiendo la clasificación de Lauren, tanto para los difusos como para los intestinales es de igual proporción para la MUC2 que es una mucina de origen intestinal. Con respecto a las demás mucinas observamos que los porcentajes de su expresión son similares tanto en intestinales como en difusos. A excepción de la Muc5ac y el CD10. Este resultado se aprecia en el **Cuadro 4**.

Cuadro 4 Inmunexpresión de mucinas en cáncer clasificados según Lauren

	HGM	MUC1	MUC2	MUC5AC	MUC6	CD10
INTESTINAL	6 (54.5%)	11 (50%)	11 (39.3%)	8 (42.1%)	5 (55.6%)	9 (37.5%)
DIFUSO	5 (45.5%)	11 (50%)	17 (60.7%)	11 (57.9%)	4 (44.4%)	15 (62.5%)
P	0.26	0.45	0.65	0.51	0.19	0.67

HGM: MUCINA GÁSTRICA HUMANA, MUC 1 MUCINA ASOCIADA A MEMBRANA CELULAR, MUC5AC: MUCINA APICAL DE CUERPO Y CARDIAS, MUC2: MUCINA DE TIPO COLÓNICA, MUC6: MUCINA DEL ANTRO, CD10: PEPTIDASA QUE SE EXPRESA EN EL BORDE EN CEPILLO DEL ENTEROCITO.

Los cánceres que forman túbulos o papilas expresan en mayor proporción la MUC1 que los mucinosos o los cánceres

con células en anillo de sello, mientras que la MUC5AC se expresa en carcinomas con células en anillo de sello y en los

adenocarcinomas tubulares pobre, mediano y bien diferenciado (Ver **Cuadro 5**).

Cuadro 5 Inmunoexpresión de mucinas en cánceres clasificados según la sociedad japonesa para la investigación del cáncer gástrico

TIPO HISTOLÓGICO	HGM	MUC1	MUC2	MUC5AC	MUC6	CD10
ADC PAPILAR	1 (9.1%)	-	-	-	1 (11.1%)	-
ADC TUBULAR BIEN DIFERENCIADO	1 (9.1%)	7 (31.8%)	6 (21.4%)	7 (36.8%)	2 (22.2%)	5 (20.8%)
ADC TUBULAR MODERADAMENTE DIFERENCIADO	4 (36.4%)	4 (18.2%)	5 (17.9%)	1 (5.3%)	2 (22.2%)	4 (16.7%)
ADC TUBULAR POBREMENTE DIFERENCIADO	2 (18.2%)	3 (13.6%)	4 (14.3%)	3 (15.8%)	-	4 (16.7%)
CARCINOMA CON CEL EN ANILLO DE SELLO	2 (18.2%)	5 (22.7%)	10 (35.7%)	5 (26.3%)	3 (33.3%)	8 (33.3%)
CARCINOMA MUCOSO	1 (9.1%)	3 (13.6%)	3 (10.7%)	3 (15.8%)	1 (11.1%)	3 (12.5%)
P	0,07	0,15	0,07	0,1	0,47	0,29

Discusión

Los hallazgos encontrados en este trabajo muestran, que no se encontró diferencia estadísticamente significativa al evaluar la expresión de mucinas considerando el tipo histológico de los tumores, según la clasificación de Lauren y la clasificación de la Sociedad Japonesa lo cual es factible ya que los tumores avanzados muestran inmunohistoquímicamente una expresión del fenotipo mixto difuso e intestinal.

En el estudio pudimos evidenciar ciertas características que han sido descritas por otros autores, en términos generales la mayoría de los carcinomas gástricos son de fenotipo mixto. En este sentido no se observó una asociación en la expresión de la MUC-5AC, en cuanto al tipo histológico del tumor, no obstante, la mayor frecuencia, en cuanto a su expresión, fue en el tipo histológico difuso y su menor expresión es en carcinomas pobremente diferenciados y mucinosos respectivamente (**Cuadro 5**). Gürbüz y col.²¹ mencionan literalmente al respecto. La MUC-5AC tuvo una mayor expresión en los adenocarcinomas tipo difusos que en el tipo intestinal. Acotando que alternativamente, los carcinomas mixtos pueden presentar dos tipos de clones con patrones de diferenciación distinto. Adicionalmente a lo anteriormente expuesto, una mucina netamente gástrica como la MUC-6 no presentó ninguna asociación específica con ninguno de los patrones histológicos estudiados en ninguna de las dos clasificaciones examinadas. Sin embargo en algunas excepciones algunos tumores expresan exclusivamente marcadores de fenotipo gástrico o intestinal.

En relación a la MUC1, no se observó diferencias en cuanto al tipo histológico de tumor según la clasificación de Lauren (**Cuadro 4**), con la expresión de dicha mucina. Así mismo Wang y col., en 2003²² y Kocer en 2004²³ no encontraron diferencias entre la expresión de MUC1 con los diferentes tipos de carcinoma gástrico. Gürbüz²¹ mencionó que esto pudo deberse al número de casos tomados y a la diferencia de las poblaciones estudiadas, lo cual también pudo haber pasado en este estudio. Sin embargo la proporción en cuanto al porcentaje de tumores que expresaron La MUC – 1 fue mayor en

intestinales que en difusos. Al respecto, Li y col (2008)²⁴ reportaron que los carcinomas de tipo intestinal tenían mayor expresión de anticuerpo monoclonal contra MUC1 que los carcinomas de tipo difuso. En 1998 los datos obtenidos por Baldus's²⁵ son consistentes con lo anteriormente expuesto. El autor comenta que aunque la MUC1 tiene cargas negativas en su estructura, las células con alta expresión de esta mucina pueden repelerse unas con otras, la expresión fue mayor en los intestinales que en difusos esto se puede soportar en el hecho que los carbohidratos que fungen como epítome en la mucina sirve como un ligando lo que pudiese incrementar las interacciones entre las células de este tipo de tumor. Esto puede servir de evidencia para asociar la expresión de las mucinas con la diferenciación de los carcinomas gástricos. Por lo tanto, el papel de las mucinas, en la lubricación, protección de los epitelios, adhesión celular y modulación del sistema inmunológico, son hechos que han sido descritos, y en forma aislada pudiesen parecer irrelevantes pero en conjunto juegan un papel importante en la carcinogénesis gástrica.²⁶

También es de hacer notar que hubo casos de tumores difusos con células en anillo de sello que solo expresaron MUC2 así como también casos de tumores difusos sin expresión de La MUC2 pero con metaplasia intestinal tipo colónica adyacente, con inmunoexpresión de la MUC2 positiva, este hallazgo ha sido demostrado en estudios²⁷ que definen con claridad que los carcinoma con células en anillo de sello pueden ser de fenotipo gástrico, intestinal o mixto y en otros casos sin expresión, a su vez establecen que la progresión de cánceres pre-coces a formas avanzadas no está en relación con el fenotipo y que solo los tumores difusos con fenotipo mixtos son más propensos a la infiltración submucosa, quizás esta situación es lo que explique porque algunas formas difusas de cáncer gástrico están confinadas a la mucosa por más tiempo con crecimiento superficial y otras tienden a invadir en forma más temprana. Ello seguramente obedece a cambios en las propiedades de relación de las células malignas con su entorno. El crecimiento y la invasión tumoral involucran importantes interacciones célula-célula y célula matriz, que requieren la

participación de moléculas con diferentes tipos de estructuras glicosiladas, y en tal sentido el fenotipo de mucinas debería ser considerado como un factor adicional en la progresión del cáncer gástrico. La glicosilación incompleta, que muestran las células neoplásicas es un hecho descrito hace ya tiempo.²⁸

La glicosilación es la modificación covalente más frecuente en las proteínas.²⁹ Ocurre por la unión de una o más cadenas oligosacáridas a la secuencia de aminoácidos confiriéndole a la proteína diferentes cualidades estructurales y funcionales.

La alteración en este proceso fisiológico no solo conduce a procesos atípicos en el comportamiento celular sino a la expresión inmunohistoquímica de formas aberrantes de mucinas en las células neoplásicas y en las lesiones precursoras,³⁰ por lo tanto la determinación inmunohistoquímica de estas moléculas alteradas permiten definir la existencia de líneas celulares con la expresión de determinantes antigénicos anómalos. Aun cuando no se encontró diferencia estadísticamente significativa al evaluar la expresión de mucinas considerando el tipo histológico de los tumores, según la clasificación de Lauren y la clasificación de la Sociedad Japonesa. Es de hacer notar que la coexpresión de los marcadores utilizados, sugiere que la mayoría de los tumores son mixtos y que conservan el fenotipo gástrico y el intestinal, y así como ocurre en la metaplasia intestinal que co-expresa marcadores gástricos, gradualmente las células con fenotipo gástrico son sustituidas por células de fenotipo intestinal.³¹

Artículos recientes reflejan que en el análisis de multi-variables los tumores con inmunofenotipo intestinal, son de peor pronóstico que con otro fenotipo y a su vez sugieren que el fenotipo de mucina es un factor de pronóstico independiente. Este hecho está asociado a la pérdida de expresión de factores de transcripción RUNX 3.³² La pérdida de expresión de este gen está vinculado a un proceso de hipermetilación.³³ Otro hecho importante es el descrito por Tamutsu y col.³⁴ quienes establecen que el perfil genético en los adenocarcinomas gástricos bien diferenciados está relacionado con los distintos fenotipos de mucinas celulares y por lo tanto su expresión anómala depende de distintas alteraciones genéticas que ocurran en la progresión tumoral.

Pensamos que el estudio de la expresión de mucinas en el cáncer gástrico es importante para establecer si la expresión anómala de dichas mucinas están en relación con alteraciones en los procesos de los glicanos que estudia la glicobiología, ocasionada por medio de factores geobióticos naturales o antropogénicos que afecten los mecanismos de protección, adhesión y señalización celular y conduzcan a la aparición de cambios metaplásicos dislálicos y neoplásicas, estableciendo la asociación entre factores ambientales y genéticos con la glicobiología en especial con los procesos de glicosilación no solo permitiría categorizar las neoplasias de acuerdo a su morfología sino su vínculo con agentes específicos y en última instancia permitiría desarrollar estrategias preventivas y establecer normas terapéuticas en contra de moléculas específicas.

Clasificación

Área: anatomía patológica. Gastroenterología.

Tipo: informe de investigación.

Tema: inmunohistoquímica en carcinomas gástricos y lesiones pre-neoplásicas adyacentes.

Patrocinio: este trabajo no ha sido patrocinado por ningún ente gubernamental o privado.

Referencias bibliográficas

1. Santos Silva, Fonseca A, Caffrey T, Carvalho F, Mesquita P, Reis C. Almeida, et al. Antigen expression in gastric carcinomas is associated with MUC1 mucin VNTR polymorphism. *Glycobiology*. 2005;15(5):511-517.
2. Hollingsworth MA, Swanson B J. Mucins in cancer: protection and control of the cell surface. *Nat Rev Cancer*. 2004;4: 45-60.
3. Senitiroh Hakomor. Glycosylation defining cancer malignancy: New wine in an old bottle. 2002;99(16):10231-10233.
4. Taniguchi N, Honke K, Fukuda, M. Handbook of Glycosyltransferases and their Related Genes. Springer, Tokyo. 2002.
5. Gallegos IB, Coutino R, Martinez G, Hernandez Cruz P. Marcadores glicosilados en Cáncer de Mama. *REB*, 2008;27(2):52-59.
6. Leroy X, Busine M, Emmanuelle L, Aubert S, Buob S, Porchet N, et al. MUC1 (EMA): A key molecule of carcinogenesis?. *An Pathologie*. 2006;26(4):257-266.
7. Badu SD, Jayanthi V, Devaraj N, Reis C, Devaraj H. Expression profile of mucins (MUC2, MUC5AC and MUC6) in *Helicobacter pylori* infected pre-neoplastic and neoplastic human gastric epithelium. *Molecular Cancer*. 2006;5(10):1-7.
8. Zhang HK, Zhang QM, Zhao Th, Li Yy, Yi Yf. Expression of mucins and E-cadherin in gastric carcinoma and their clinical significance. *World J Gastroenterol*. 2004;10(20):3044-3047.
9. Brink GR, Tytgat K L, Hulst L. *Helicobacter pylori* colocalises with MUC5AC the human stomach. *Gut*. 2000;460:160-172.
10. Belma Kover MD, Murat Vlas MD, YucelUstundag MI, SibelErodogan MD, Melih Karabeyoglu MD, Osman Yildin MD, et al. A confirmatory report for the close interaction of *Helicobacter pylori* with gastric epithelial MUC5AC expression. *J Clin Gastroenterol*. 2004;38:486-502.
11. Von Mensdorff-Pouilly S, Verstraeten AA, Kenemans P, Sni-jdewint FG, Kok A, VanKamp GJ, Paul MA, et al. Survival in early breast cancer patients is favorably influenced by a natural humoral immune response to polymorphic epithelial mucin. *J ClinOncol*. 2000;18(3):574-83.
12. Abreu Gomez F. Mucin genes (MUC1 and MUC6) Polymorphism and gastric carcinoma risk. Tesis de doctorado en medicina: Universidad Do Porto. Portugal.1999;161.
13. Ho SB, Shekels LL, Toribara NW, Kim Y, Lyftogt C, Cherwitz D L, et al. Gene Expression in Normal, Preneoplastic, and Neoplastic Human Gastric Epithelium. *Cancer Res*. 1995;55:2681-2690.
14. Yussukke Tajima, Nakao Kentaro, Nobukazu Nishino, AOKI Shigeo, Kato Masanori, Sakamoto Masaaki, et al. Gas-

- tric and intestinal phenotypic cell marker expressions in gastric differentiated-type carcinomas. *Diario de la investigación oncológica y oncología clínica*. 2006;7(132):363-375.
15. Park Do Youn, Srivastava Amitabh, Gwang Ha Kim, Mino Kenudson Mari, Vikram Dehpande, Lawrence R Zukerber, et al. CDX2 expression in the intestinal-type gastric epithelial neoplasia: Frequency and significance. *Modern Pathology*. 2010;23:54-61.
 16. Iwafuchi Hideto, Mori Naoyoshi, Takahashi Takashi, Yatabe Yasushi. Phenotypic composition of salivary gland tumors: an application of principle component analysis to tissue microarray data. *Modern Pathology*. 2004;17:803-810.
 17. Dixon, M, Path G, Robert M, Yardley J, Correa P. Classification and Grading of Gastritis. The Updated Sydney System. *AJ Surg Pathology*. 1996;20(10):1161-1181.
 18. Maruyama K, Sasako M, Sano T, Katai H, Kino I, Kato Y, et al. Classification of Gastric Carcinoma Japanese. Research Society Gastric Cancer, Kanehara & Co. TOKYO First English edition. 1995:38-42.
 19. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so called intestinal-type carcinoma. *Acta Pathol Microbiol*. 1965;64:31-49.
 20. Borrmann R. *Geschwulste des Magens und Duodenums*. Springer, Berlin. 1926;4:812-1054.
 21. Gürbüz Y, Kahlke, Klöppel G. How do gastric carcinoma classification systems relate to mucin expression patterns? An immunohistochemical analysis in a serie of advanced gastric carcinomas. *Virchows Arch*. 2002;440:505-511.
 22. Wang JY, Chang CT, Hsieh J, Lee L, Huang TJ, Chai CY, et al. Role of MUC1 MUC5AC expressions as prognostic indicators in gastric carcinomas. *J Surg Oncol*. 2003;83:253-260.
 23. Kocer B, Soran A, Kiyak G, Erdogan S, Eroglu A, Bozkurt B, et al. Prognostic significance of mucin expression in gastric carcinoma. *Dig Dis Sci*. 2004;49:954-964.
 24. Li y XH, Zheng HC, Wang ZG, Takahachi H, Yang XH, Guan YF, et al. The Clinicopathological and Prognostic Significance of MUC1 Expression in Japanese Gastric Carcinomas: An Immunohistochemical Study of Tissue Microarrays. *Anticancer Research*. 2008;28:1061-1068.
 25. Baldus SE, Zirbes TK, Engel S, Hanisch FG, Moniq SP, Lorenzen J, et al. Correlation of the immunohistochemical reactivity of mucin peptide cores MUC 1 and MUC2 with the histopathological subtype and prognosis of gastric carcinomas. *Int J Cancer*. 1998;79:133-138.
 26. Gendler SJ, Spicer AP. Epithelial mucin genes. *Ann Rev Physiol*. 1995;157:607-612.
 27. Ryuusuke Aihara, EritoMochiki, Yoichi Kamiyama, Hitoshi Kamimu. *Helicobacter Pylori* Schistosomes, liver flukes, and *Helicobacter pylori*. IARS Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. IARC, Lyon. 1994;177-241.
 28. Senitiroh Hackamore. Aberrant Glycosylation in Cancer Cell Membranes as Focused Glycolipids: Overview and Perspectives in Cancer. *Research Cancer*. 1985;45:2405-2414.
 29. Freire T, Robello C, Casaravilla C, Alvarez D, Medeiros A, Carmona C y Osinaga E. Antígenos mucínicos de O-glicosilación simple: nuevas similitudes moleculares entre células cancerosas y parásitos. *Actas de Fisiología*, 2002;8:89-107.
 30. Reis CA, David L, Correa P, Carneiro F, Bolós C, Garcia E, et al. Intestinal metaplasia of human stomach displays distinct patterns of mucin (MUC1, MUC2, MUC5AC, and MUC6) ex-expression. *Cancer Res*. 1999;59(5):1003-7.
 31. Toru Niwa, Yuzuru Ikehara, Hayao Nakanishi, Harunari Tanaka, Kenichi Inada, Tetsuya Tsukamoto, et al. Mixed Gastric and Intestinal type Metaplasia Formed by Cells with Dual Intestinal and Gastric Differentiation. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 2005;53(1):75-85.
 32. Wakatsuki K, Yamada Y, Narikiyo M, Ueno M, Takayama T, Tamaki H, et al. Clinicopathological and prognostic significance of mucin phenotype in gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2008;98(2):124-129.
 33. Kosei Ito, Qiang Liu, Manuel ST, Takashi Yano. Kotaro Tada, Hiroshi Ida, et al. RUNX 3 A Novel Tumor Suppressor, Is Frequently Inactivated in Gastric Cancer by Protein Mislocalization. *Cancer Res*. 2005;65:(17).
 34. Tamotsu Sugai, Wataru Habano, Noriyuki Uesugi, Yu-FeiJao, Shin-ichi Nakamura, Kaoru Abe, et al. Three independent genetic profiles based on. Mucin expression in early differentiated-type gastric cancers a new concept of genetic carcinogenesis of early differentiated-type adenocarcinomas. *Modern Pathology*. 2004;7:1223-1234.

Simón Peraza y col. Expresión de mucinas: MUC1, MUC2, MUC5AC, MUC6, HGM y CD10 en carcinomas gástricos y lesiones pre-neoplásicas... Revista Gen
2015;69(3):64-70