

ACTIVIDAD DE LA ARGINASA SÉRICA EN PACIENTES CON CARCINOMA GÁSTRICO.

Oscar Marino Alarcón Corredor¹, Eduar Tauil², Fanny Navarro³, María Ramírez de Fernández³, Iraima D'Jesús³, Reina Alfonso³, Pablo Carrero¹ y Carlos Rondón¹.

Departamento de Química. Facultad de Ciencias. ²Hospital de IVSS. Maracay. ³Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela.

Resumen

La arginasa (ARG; CE 3.5.3.1) es una enzima que predomina en el hígado, donde cataliza la hidrólisis de la arginina en ornitina y urea. Actividades menores se detectan en otros tejidos (riñón, cerebro, pulmón, etc.). Recientemente, una elevada actividad de la ARG se ha observado en el suero y en los tejidos de diversas neoplasias malignas. El propósito de este estudio fue examinar los niveles de actividad de la ARG como marcador en el carcinoma gástrico (CG). Por esta razón, se determinó la actividad sérica de la ARG en 100 sujetos normales, en 80 pacientes con enfermedades benignas del estómago, en 50 pacientes con CG con metástasis (estadios III-IV) y en 40 pacientes con CG sin metástasis, de los dos géneros, entre 32 y 60 años. Los valores preoperatorios de la ARG sérica fueron mayores ($p < 0.05$) en el CG que en las personas sanas. Cuanto más avanzado el CG es mayor la actividad de la ARG sérica. Después de la cirugía, la enzima disminuyó rápidamente durante las primeras semanas y se normalizó entre los 15 y los 20 días. Sin embargo, actividades persistentemente elevadas o incrementos posteriores, como se registró en diez pacientes, señalan la presencia de metástasis secundarias o la remoción incompleta del tumor primario. Esto por lo tanto es signo de mal pronóstico. En conclusión, nuestro estudio demuestra que los niveles de la ARG sérica puede ser un criterio de valor para la evaluación preoperatoria y posiblemente para el seguimiento postoperatorio de los pacientes con carcinoma del estómago. Palabras clave: Arginasa, carcinoma gástrico, marcador tumoral.

Abstract

Serum arginase activity in patients with gastric cancer

Arginase (ARG; CE 3.5.3.1) is an enzyme mostly found in the liver, where it catalyzes the hydrolysis of arginine into ornithine and urea. Minor activities can also be observed in other normal tissues (kidney, brain, lung, etc.). Recently, a high activity of this enzyme has been observed in the sera and tissues of several malignant neoplasms. The aim of this study was to examine the arginase activity levels in gastric cancer (GC) as a marker. Thus, the serum activity of ARG was measured in 100 healthy subjects, in 80 patients with benign diseases of stomach, in 50 patients with GC with metastases (stages II-III) and in 40 patients with GC without metastases (stages I-II), of both genders, between 32 and 60 years old. Preoperative values of serum ARG were higher ($p < 0.05$) in GC than that found in healthy subjects. The more advanced the GC, the higher the serum level of ARG. After the surgery, the enzyme decreased abruptly during the first weeks and normalized within 15-20 days. However, persistently high activities or further increases, as recorded in several patients, seem to point to secondary metastases or incomplete removal of the primary tumor. This could therefore indicate poor prognosis. In conclusion, our study demonstrates that serum ARG levels could be valuable criteria for preoperative evaluation and possibly postoperative follow-up study of patients with carcinoma of the stomach.

Key words: Arginase, gastric carcinoma, tumor marker.

INTRODUCCIÓN

La arginasa (ARG, L-amidinohidrolasa; CE 3.5.3.1) es una hidrolasa que actúa sobre los enlaces N-N. En el hombre, la enzima se encuentra predominantemente en el hígado, donde cataliza la hidrólisis de la arginina en ornitina y urea (Champe et al. 2006).. Actividades menores se encuentran en eritrocitos, leucocitos, plaquetas, riñón, músculo esquelético y cardíaco, intestino, páncreas, estómago, pulmón, epidermis, placenta, glándulas salivales, testículos, plasma y fibroblastos (Colombo y Konerska 1984).

Aunque, diversos investigadores consideran que el incremento de la ARG, en el suero, refleja específicamente una necrosis o una lesión de las células hepáticas (Cornelius et al. 1963; Pelikan et al. 1964; Tietz 1985), actividades muy elevadas de la enzima han sido encontradas en el suero y en los tejidos de pacientes con carcinoma mamario (Porembaska et al. 2003; Polat et al. 2003), pancreático (Porembaska et al. 2003a), colorrectal (Porembaska et al. 2004), prostático (Elgum et al. 1999) y de la piel (Gökmen et al. 2001). A tal punto que la determinación de esta actividad en el suero sanguíneo puede ser utilizada como un marcador del cáncer de mama (Straus et al. 1992), en la evaluación preoperatoria de los pacientes con enfermedades benignas o malignas de la próstata (Elgum et al. 1999) y de la piel (Gökmen et al. 2001) y para el diagnóstico precoz de las metástasis hepáticas en los pacientes con cáncer colorrectal (Porembaska et al. 2004). Mientras que en el postoperatorio, el incremento de la ARG sérica después de la resección del cáncer colorrectal primario (Porembaska et al. 2002) o del cáncer de mama primario (Straus et al. 1992) puede indicar la recurrencia del tumor o la presencia de metástasis hepáticas.

El motivo del presente estudio fue determinar la actividad sérica de la ARG en pacientes con carcinoma gástrico, en pacientes con enfermedades benignas del estómago y en controles sanos y establecer la utilidad de esta prueba como criterio para la evaluación preoperatoria y para el seguimiento postoperatorio de los pacientes intervenidos por carcinoma gástrico.

MÉTODOLÓGÍA

Selección de la muestra

Se estudiaron 270 personas de los dos géneros y de edad entre 24 y 60 años, durante los años 2001-2004, divididos en los siguientes grupos:

A. Pacientes con carcinoma gástrico

En este grupo se incluyeron 90 pacientes (70 hombres y 20 mujeres), con edades entre 32 y 60 años diagnosticados como "carcinoma gástrico", en diversos estadios evolutivos, de los cuales se seleccionaron aquellos diagnosticados por endoscopia, biopsia, laparoscopia y/o laparotomía. Las biopsias tisulares siempre fueron procesadas para microscopía óptica y leídas por un patólogo. Los estudios clínicos, radiológicos (survey óseo, tomografía y resonancia), ultrasonidos, gammagrama óseo permitieron clasificar a los pacientes con enfermedad cancerosa diseminada o no. De los pacientes canceroso 40 presentaban un carcinoma gástrico no metastático (CSM) (Estadios I y II) y los restantes 50, un proceso maligno con metástasis (CCM) (Estadios III y IV) (American Joint Committee on Cancer. 1993.).

Se excluyeron del estudio los pacientes con carcinoma y enfermedades severas (hematológicas, hepáticas, renales, endocrinas, infecciosas, inflamatorias y cardíacas) u otras.

B. Personas con enfermedades benignas del estómago (EBE)

Este grupo incluyó 80 personas (60 hombres y 20 mujeres), entre 24 y 52 años portadores de úlcera gástrica, gastritis y otros procesos benignos diagnosticados mediante estudios clínicos, radiológicos, endoscópicos e histopatológicos (biopsia gástrica). De igual manera los pacientes con complicaciones por diversas enfermedades severas también fueron excluidos del estudio.

C. Personas sanas (PS)

Este grupo estuvo integrado por 100 personas (85 hombres y 15 mujeres), con edades entre 25 y 55 años, aparentemente sanos. Todos fueron sometidos a un minucioso examen clínico y de laboratorio para descartar la existencia de cualquier problema de tipo agudo o crónico al momento de la toma de la muestra. De todos los sujetos, tanto con carcinoma como sin carcinoma, se obtuvo su consentimiento voluntario por escrito para su participación en el estudio, de acuerdo con las normas vigentes de la OMS para la investigación clínica en humanos.

En el caso de las PS y de las EBE se obtuvo una muestra única de sangre venosa; en las pacientes con carcinoma se extrajeron 6 muestras, una previa a la intervención quirúrgica y las restante a los 7, 15, 30, 45 y 60 días post-cirugía, respectivamente.

Las muestras de sangre (5 ml) que se extrajeron de las venas del antebrazo, tras un periodo de ayuno de 12 horas, se recolectaron en tubos de ensayo de vidrio, se dejaron coagular espontáneamente y se

centrifugaron durante 10 minutos a 3000 rpm para asegurar la rápida obtención de los sueros, que se mantuvieron refrigerados a 4°C y se analizaron antes de las 24 horas. Los exámenes y la determinación de la arginasa se realizaron en el laboratorio de la Escuela de Nutrición de la Universidad de Los Andes. El suero se utilizó para determinar la actividad de la arginasa, según el método de Mia y Koger (1978), empleando arginina tamponada como sustrato, con producción de ornitina y urea. La ornitina cuando se calienta con ninhidrina en medio ácido produce un complejo coloreado, cuya intensidad se relaciona directamente con la actividad enzimática, que se expresa en unidades internacionales/l (UI/l).

Análisis estadístico. Los resultados obtenidos fueron sometidos al criterio estadístico habitual y se expresan en promedios±DE. Las diferencias significativas entre cada grupo se calculó mediante la t de Student. El nivel de significación estadística se determinó a p<0,05.

RESULTADOS

La actividad de la arginasa sérica en los pacientes sometidos al estudio se muestra en la Tabla 1. El análisis estadístico, mediante la t de Student, no demostró diferencias significativas al comparar PS y EBE. Se encontró una diferencia significativa (p<0.05) al comparar la actividad enzimática entre los con carcinoma (27±2 vs 15±4 UI/L, estadios III-IV y I-II, respectivamente) y las personas sanas y con enfermedades benignas del estómago.

Tabla 1. Actividad¹ de la arginasa sérica en los pacientes con cáncer gástrico.

Grupos	Actividad	Rangos
Personas sanas	7±1 ^a	5-9
Enfermedades benignas	7±2 ^a	5-10
Cáncer sin MT	15±4 ^b	11-20
Cáncer con MT	27±2	22-38

¹La actividad se expresa en UI/l (promedios ± DE).

^a p<0.05 estadísticamente significativa al comparar con los pacientes cancerosos

^b p <0.05 estadísticamente significativo al comparar con los pacientes con MT.

MT = metástasis

DISCUSIÓN

El hallazgo más interesante es el marcado incremento preoperatorio (p<0.05) de la ARG sérica en los pacientes con carcinoma, especialmente en los casos

de carcinoma invasivo, lo cual concuerda con lo publicado por Wu et al. (1994a). Estudios previos han demostrado que los tejidos cancerosos de pacientes con carcinoma gástrico contienen niveles más elevados de ARG que los controles normales (Wu et al. 1994b). Este incremento en la actividad de la ARG puede ser atribuido a la liberación de la enzima desde el tejido gástrico afectado por el tumor, mientras que en los casos con metástasis la ARG también puede originarse de las mismas células tumorales (Wu et al. 1994b). La actividad disminuye abruptamente durante la primera semana, tras la cirugía, con un posible incremento intermitente durante la irradiación. Este hallazgo es similar a lo publicado por Straus et al. (1992) y por Porembaska et al. (2002) después de la resección del cáncer de mama y del colorrectal. Sin embargo, actividades persistentemente elevadas o incrementos posteriores como se observa en ciertos pacientes parecen señalar la presencia de metástasis o una remoción incompleta del tumor primario; lo cual debe indicar, por consiguiente, un mal pronóstico (Figura 1), tal como ha sido descrito en el cáncer colorrectal (Porembaska et al. 2002, 2004).

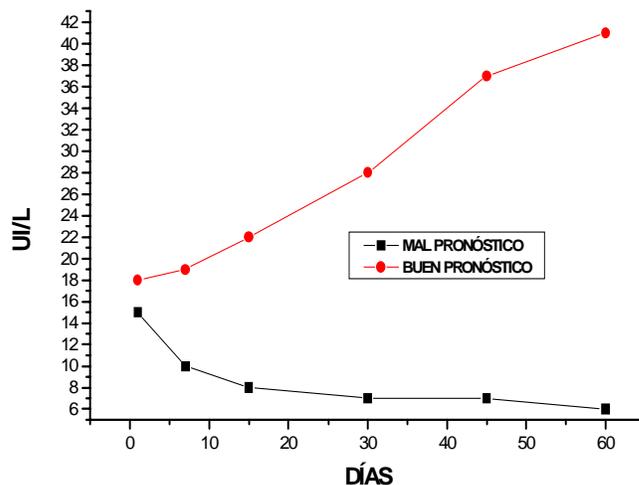


Figura 1. Actividad postoperatoria de la arginasa en los pacientes intervenidos por cáncer gástrico.

La función de la ARG en los tejidos que carecen de un ciclo completo de la urea se piensa que es la producción de L-ornitina, aminoácido que sirve como un precursor biosintético de la L-prolina y de las poliaminas, putrescina, espermina y espermidina (Polat et al. 2003; Tabor y Tabor 1984). Muchos investigadores han descrito una correlación significativa entre la síntesis de estos compuestos y el crecimiento celular acelerado y/o incrementado

(Domschke y Domschke 1972). Existe un gran interés clínico respecto a los niveles de las poliaminas y a su metabolismo como posibles "marcadores" de la gravedad de los diversos procesos patológicos y de la eficacia de los diferentes regímenes terapéuticos (Russell y Russell 1975). En el caso del carcinoma gástrico se ha señalado que los niveles urinarios de las poliaminas disminuyen significativamente, alcanzando los valores normales, tras la intervención quirúrgica (Takeda et al. 1975). Además, la ARG es un potente inhibidor de la proliferación de los linfocitos T y B y disminuye la citotoxicidad de las células NK (células mortíferas naturales o "natural killers"), reducción relacionada con el estadio evolutivo del tumor (Wu et al. 1994b). La actividad suprimida de las NK (Wu et al. 1994b) y el incremento en los niveles de poliaminas puede favorecer la transformación neoplásica de las células, así como el crecimiento y la rápida expansión del proceso tumoral (Gökmen et al. 2001; Scalabrino y Feriol, 1981, 1982) (Figura 2).

CONCLUSIONES

El incremento en la actividad preoperatoria de la ARG sérica se puede utilizar como un marcador biológico para distinguir pacientes con carcinoma gástrico de sujetos normales y de pacientes con enfermedades benignas del estómago. Cuanto más avanzado el proceso tumoral, es más elevada la actividad de la hidrolasa sérica. Por consiguiente, esta enzima pudiera servir como un indicador útil del grado de progresión y/o de invasión del tumor.

La curva de la actividad postoperatoria puede tener un valor pronóstico. La actividad sérica disminuye abruptamente durante las dos primeras semanas, tras la cirugía (Figura 2). Las actividades persistentemente elevadas o los incrementos posteriores sugieren un mal pronóstico.

La determinación de la ARG sérica también puede ser de valor en el diagnóstico precoz de las metástasis hepáticas en pacientes con carcinoma gástrico no invasivo

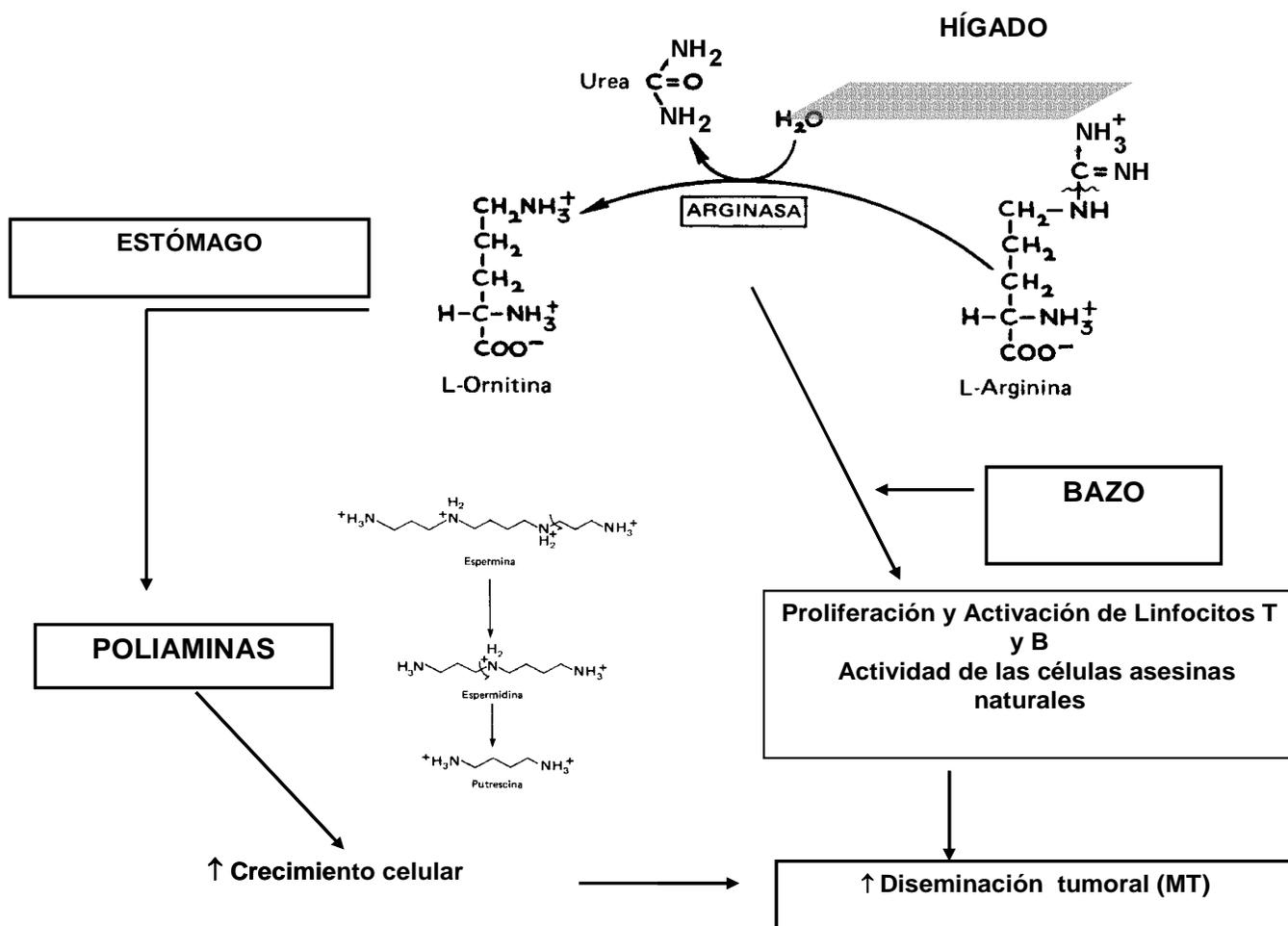


Figura 2. Mecanismo de acción de la arginasa en hígado y tejidos extrahepáticos.

REFERENCIAS

REFERENCIAS

- American Joint Committee on Cancer. 1993. Manual for staging of cancer. 4th. ed. J.B. Lippincott. Philadelphia. U. S. A.
- Champe PC, Harvey RA, Ferrier DR. 2006. Bioquímica. 3ª. Ed. McGrawHill-Interamericana. México. pp. 288-289.
- Colombo JP, Konerska L. 1984. Arginase. In: Bergmeyer HU, Bergmeyer J, Grassl M (Eds.). Methods of Enzymatic Analysis. 3rd. ed. Vol. 4. Enzymes. Esterases, Glycosidas, Lyases. Verlag Chemie. Weinheim. Germany. pp. 285-294.
- Cornelius CE, Douglas GM, Gronwall RR et al. 1963. Comparative studies on plasma arginase and transaminases in hepatic necrosis. Cornell Vet. 53: 181-191.
- Domschke S, Domschke W. 1972. Polyamines and the liver. Acta Hepatogastroenterol (Stuttg). 19: 212-217.
- Elgun S, Keskinoglu A, Yilmaz E et al. 1999. Evaluation of serum arginase activity in benign prostatic hypertrophy and prostatic cancer. Int Urol Nephrol. 31: 95-99.
- Gökmen SS, Aygıt AC, Ayhan M et al. 2001. Significance of arginase and ornithine in malignant tumors of the human skin. J Lab Clin Med 137: 340-344.
- Mia AS, Koger HD. 1978. Direct colorimetric determination of serum arginase in various domestic animals. Am J Vet Res 39: 1381-1386.
- Pelikán V, Kalab M, Tichý J. 1964. Determination of arginase activity in blood in epidemic hepatitis. Clin Chim Acta 9: 141-147.
- Polat MF, Taysi S, Polat S et al. 2003. Elevated serum arginase activity levels in patients with breast cancer. Surg Today. 33: 655-661.
- Porembaska Z, Luboinski G, Chrzanowska A et al. 2003. Arginase in patients with breast cancer. Clin Chim Acta 328: 105-111.
- Porembaska Z, Scibior D, Lewandowska K et al. 2003a. Usefulness of preoperative assay of arginase in pancreatic cancer patients. Pol Merkuriusz Lek 15: 511-514.
- Porembaska Z, Skwarek A, Chrzanowska A et al. 2004. Arginase as a marker of cancerogenesis. III. Comparison of arginase activity with CEA and Ca 19-9 in liver metastases of colorectal cancer. Pol Merkuriusz Lek. 16: 31-33.
- Porembaska Z, Skwarek A, Mielczarek M et al. 2002. Serum arginase activity in postsurgical monitoring of patients with colorectal carcinoma. Cancer 94: 2930-2934.
- Russell DH, Russell SD. 1975. Relative usefulness of measuring polyamines in serum, plasma, and urine as biochemical markers of cancer. Clin Chem. 21: 860-863.
- Scalabrino G, Ferioli ME. 1981. Polyamines in mammalian tumors. Part I. Adv Cancer Res. 35: 151-268.
- Scalabrino G, Ferioli ME. 1982. Polyamines in mammalian tumors. Part II. Adv Cancer Res. 36: 1-102.
- Straus B, Cepelak I, Festa G. 1992. Arginase, a new marker of mammary carcinoma. Clin Chim Acta 210: 5-12
- Tabor CW, Tabor H. 1984. Polyamines. Ann Rev Biochem 53: 749-790.
- Takeda Y, Tominaga T, Kitamura M et al. 1975. Urinary polyamines in patients with gastric cancer and their change after gastrectomy. Gann. 66: 445-447.
- Tietz NW. 1985. Guía Clínica de Pruebas de Laboratorio. Editorial Médica Panamericana. México. pp. 200-202.
- Wu CW, Chi CW, Lin EC et al. 1994a. Serum arginase level in patients with gastric cancer. J Clin Gastroenterol 18: 84-85.
- Wu CW, Chi CW, Ho CK et al. 1994b. Effect of arginase on splenic killer cell activity in patients with gastric cancer. Dig Dis Sci. 39: 1107-1112.

Recibido: 5 nov 2005. Aceptado: 15 dic 2005.

MedULA le invita a publicar en sus páginas, los resultados de sus investigaciones u otra información en ciencias de la salud.

Apartado 870. Mérida. Venezuela. medula@ula.ve