



Artículo original

Original article

**RELACION ENTRE LA EXPRESION DE ANTIGENOS ABH
EN CANCER DE VEJIGA Y CARACTER SECRETOR****THE RELATIONSHIP BETWEEN THE EXPRESSION OF ABH
ANTIGENS IN BLADDER AND SECRETOR CHARACTER**

Dres. Foresto, P.*; Biondi, C.; Solís E.; Valverde, J.; Yaber, F.; Sánchez Mazzaferri F.; Provenzal, O.

RESUMEN: *Existe amplia evidencia de que el cáncer está asociado con anormalidades en la regulación génica expresada en la superficie de la membrana celular.*

El 80% de los individuos son capaces de secretar los antígenos ABH en saliva y otras secreciones. La presencia de estas sustancias está controlada por un gen que puede adoptar dos formas alélicas: Se dominante y se recesiva. El objetivo de este trabajo fue investigar la relación entre la expresión antigénica ABH en células de descamación urotelial y el carácter secretor en pacientes con cáncer de vejiga.

Se examinaron 33 pacientes con tumores de vejiga clasificados en superficiales y profundos y una población de 40 individuos normales. Se investigó el carácter secretor en saliva y la expresión de los antígenos ABH uroteliales en sedimento urinario. Se empleó para estos estudios la técnica de inhibición de la aglutinación.

En la población normal todos expresaron los antígenos ABH en células de sedimento urinario y sólo el 80% presentó dichos antígenos en sus secreciones. En los pacientes con cáncer de vejiga el 30,31% resultó no secretor y de ellos el 70% presentó delección antigénica ABH en sedimento urinario con mayor incidencia de tumores profundos.

Nuestros resultados indicarían que los pacientes con cáncer de vejiga no secretores desarrollarían tumores con mayor grado de infiltración respecto de los pacientes secretores.

(Rev. Arg. de Urol., Vol. 63, N° 1, Pág. 14, 1998)

Palabras clave: Cáncer de vejiga; Isoantígenos ABH; Carácter secretor.

SUMMARY: *The deletion of blood group ABO antigen in bladder carcinoma has attracted attention because of its potential as a prognostic parameter.*

Approximately 80% of subjects present H, A and B substances in the saliva and other secretions. The secretions of this substances is controlled by the secretor genes, Se and se.

The term secretor is applied to those persons (genotype SeSe or Sese) who secrete H with or without A and B.

The objective of this work was to investigate the relationship between ABH antigenic expression in urothelial

* Laboratorio de Inmunohematología, Hemorreología e Histocompatibilidad. Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas. Suipacha 531, (2000) Rosario. Fax 041-370765.

* Cátedra de Urología. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario.

Aceptado para su publicación en noviembre de 1997.

cells and secretor character patients with bladder cancer.

We examined 33 patients with bladder tumors and classified them in superficial and profound, plus 40 normal individuals. The secretor character was determined in saliva and the ABH urothelial antigens were performed in urinary sediment. The agglutination inhibition technique was used for these studies.

The 80% of the normal population were secretors and all expressed ABH antigens in urinary sediment. The 30.31% of the patients with bladder cancer were non secretors, and 70% of them suffered deletion ABH antigens expression in urinary sediment.

These findings indicate that there is a complex modulation of blood antigen biosynthesis associated with the neoplastic progression of the human urothelium.

(Rev. Arg. de Urol., Vol. 63, Nº 1, Pág. 14, 1998)

Key words: Bladder cancer; Isoantigens ABH; Secretory character.

INTRODUCCION

Los antígenos de grupo sanguíneo son los mejores antígenos alogeneicos humanos y su presencia no sólo está limitada a células rojas, sino también a otras células epiteliales y secreciones⁽¹⁾. Son los productos secundarios de genes que codifican glucosiltransferasas específicas y su expresión está bajo regulación sinérgica de varios sistemas genéticos entre los que se cuentan: ABO, Hh, Ii, Le, Sese, y Zz⁽²⁾.

El 80% de los individuos son capaces de secretar los antígenos del sistema ABH en saliva, leche y otras secreciones. Este fenómeno está codificado por un gen que puede adoptar dos formas alélicas: *Se* dominante y *se* recesiva. El gen *Se* no actuaría sólo sobre la capacidad de secretar antígenos ABH, sino que también contribuiría a la regulación de la expresión de los diversos grupos sanguíneos en los distintos tejidos⁽³⁾.

Existe amplia evidencia de que el cáncer está asociado con anormalidades en la regulación génica expresada en la superficie de la membrana celular⁽⁴⁻⁶⁾. Una alteración en la misma puede bloquear directamente o derivar la síntesis y organización de las moléculas superficiales de la célula que median la interacción, el desarrollo y la diferenciación.

Considerando que la mayoría de los cánceres humanos se origina a partir de células epiteliales, los cambios en los grupos sanguíneos constituyen un tópico importante en la inmunología tumoral^(7,8).

El objetivo de este trabajo fue investigar la relación entre la expresión antigénica ABH de descamación urotelial y el carácter secretor en pacientes con cáncer de vejiga.

MATERIAL Y METODOS

Se trabajó con muestras de pacientes con cáncer de vejiga (n = 33), clasificados según el grado de infiltra-

ción (superficiales y profundos), y una población de individuos normales (n = 40).

Se determinó el carácter secretor investigando los antígenos ABH solubles en saliva y la expresión de dichos antígenos en células de sedimento urinario de ambas poblaciones. Se empleó para estos estudios la técnica de inhibición de la aglutinación⁽⁹⁾.

Se trabajó con muestras de orina de 3 horas de retención, el sedimento se lavó 3 veces con buffer fosfato salino (PBS) pH 7,4, y se llevó a una concentración mínima de 500 cél/ml. La suspensión se sometió a congelaciones y descongelaciones sucesivas y en el extracto se investigaron los antígenos de grupo sanguíneo. Las salivas estudiadas para determinar el carácter secretor se sometieron a shock térmico para destruir la mucina que interfiere en las reacciones de aglutinación.

Técnica de inhibición de la aglutinación

Se realizaron 3 baterías de diluciones geométricas del material en estudio en PBS pH 7,4. Se enfrentó cada batería con igual volumen de antisueros de distinta especificidad: anti-A, anti-B y lectina *Ulex europeus*, convenientemente diluidos. Se incubó 10 minutos a temperatura ambiente y se reveló con una suspensión de glóbulos rojos isogrupo al 5% en PBS.

Se centrifugó a 1.000 RPM durante 1 minuto y se observó aglutinación macroscópica. La ausencia de aglutinación indicó la presencia de antígeno soluble.

RESULTADOS

En la población normal, el 80% de los individuos resultaron ser secretores (coincidente con la bibliografía)⁽¹⁾ y todos expresaron los antígenos ABH en células de sedimento urinario de acuerdo con su grupo sanguíneo eritrocitario.

En la Tabla 1 se presentan los resultados correspondientes a los hallazgos en saliva de los pacientes con cáncer de vejiga y en la Tabla 2 los datos obte-

nidos de la expresión ABH en células de sedimento urinario.

En los pacientes con cáncer de vejiga el 69,69% resultó secretor, de los cuales el 65,21% conserva la expresión antigénica ABH en células de sedimento urinario. Sólo en el 30% de los pacientes no secretores se detectó la presencia de antígenos ABH.

Distribución de los pacientes con cáncer de vejiga según presenten antígenos ABH solubles en sus secreciones (saliva)

| Tumor vesical Carácter | Superficiales | Profundos |
|----------------------------------|---------------|--------------|
| Secretores (n = 23) 69,69% | 12 36,36% | 11 33,33% |
| No secretores (n = 10) 30,31% | 1 3,04% | 9 27,27% |

Tabla 1

Relación del carácter secretor y la expresión antigénica ABH en células uroteliales de pacientes con tumor vesical

| Expresión ABH Carácter | Positiva | Negativa | Totales |
|---------------------------|--------------|-------------|------------|
| Secretores | 15 65,21% | 8 34,79% | 23 100% |
| No secretores | 3 30% | 7 70% | 10 100% |

Tabla 2

DISCUSION

Los glucoconjugados de membrana de las células epiteliales del urotelio presentan ciertos carbohidratos antigénicos relacionados con las sustancias de grupo sanguíneo. Durante la progresión a la malignidad, estos oligosacáridos inmunodominantes sufren alteraciones específicas⁽¹⁰⁾. El cambio más frecuente y destacable en las determinantes de grupo sanguíneo asociado con cáncer humano es la delección de antígenos de grupos sanguíneos A o B⁽¹¹⁾.

En nuestra experiencia hemos observado que las células de descamación del urotelio de pacientes con tumor de vejiga tienen una correlación altamente significativa con los resultados obtenidos en células neoplásicas⁽⁷⁾.

De acuerdo con los hallazgos obtenidos, podemos observar que el carácter no secretor está aumentado en la población de pacientes con cáncer de vejiga (31,31%) respecto de la población normal (20%). El 70% de los pacientes no secretores carece de la expresión de los antígenos ABH estudiados en las células uroteliales, presentando tumores profundos. La delección observada en las células tumorales podría ser consecuencia de un paro en la maduración de los antígenos celulares, afectando también al sistema secretor.

Nuestros resultados indicarían que los pacientes con cáncer de vejiga no secretores desarrollarían tumores con mayor grado de infiltración respecto de los pacientes secretores. El estudio del carácter secretor podría tener un valor predictivo en la evolución del tumor.

BIBLIOGRAFIA

1. Salmon, Ch.; Cartron, J. P. y Rouger, Ph.: Les groupes sanguins chez l'homme (2ª ed). Masson, Paris, 1991.
2. Watkins, W. M.: Biochemistry and genetics of ABO, Lewis and P blood group systems. En: Harris, H. e Hirschborn, K. (eds): Adv. Hum. Genet. Plenum Press, 1980.
3. Oriol, R.: Interactions of ABO, Hh, Secretor and Lewis systems. *Blood Transf. Immunohematol.*, 5: 517-526, 1980.
4. Hynes, R. O. y Fox, C. F.: Tumour cell surface and malignancy. *Prog. Clin. Biol. Res. Mongr.*, 41 (1): 961.
5. Hakomori, S.: Gycosphingolipids in cellular interaction, differentiation and oncogenesis. *Ann. Rev. Biochem.*, 59: 733-764, 1981.
6. Hakomori, S.: Aberrant glycosylation in tumours and tumour associated carbohydrate antigens. *Adv. Cancer*, 52: 257-263, 1987.
7. Biondi C.; Foresto P.; Solís E.; Provenzal, O. y Yaber, F.: Rapporto tra gruppi sanguigni ABO nelle cellule del sedimento urinario nei pazienti afetti da chancro vescicale. *Acta Urologica Itálica*, 5: 383-389, 1992.
8. Hakomori, S. y Kannagi, R.: Gycosphingolipids as tumour-associated and differentiation markers. *JNCL*, 71 (2): 231-238, 1983.
9. Marcelli, A.; Daveau, M.; Fine, J.; Homberg, J. M.; Muller A. y Rivat-Peran, L.: Techniques in Immuno-Hematologie (6ª ed). Flammarion Medicine-Sciences, Paris, 1981.
10. Feizi, T.; Turberville, C. y Wetwood, J. H.: Blood group precursor and cancer related antigens. *Lancet*, 2: 391-397, 1995.
11. Hakomori, S.: Blood group ABH and Ii tumours and tumour associated carbohydrate antigens. *Adv. Cancer*, 52: 257-263, 1987.

COMENTARIO EDITORIAL

Los autores llevan a cabo un estudio comparativo entre población sana (40 casos) y pacientes con tumores vesicales (33 casos), para determinar la relación

entre la expresión celular del antígeno ABH y su secreción en saliva.

Teniendo en cuenta sus resultados y aceptando las limitaciones dependientes del bajo número de pacientes estudiados, llama la atención el hecho de que un porcentaje similar (36,36% *versus* 33,3%) de los tumores son secretores independientemente de su estadio tumoral. Por consiguiente, baja sensibilidad de la prueba. Por el contrario, el carácter no secretor es propio del tumor profundo, por lo que tendría una alta especificidad.

Por otra parte, la correlación entre la secreción en saliva y la expresión celular del antígeno comporta entre un 30-34,7% de falsos resultados, lo que reduce el valor predictivo de la prueba.

Por consiguiente, la experiencia aquí presentada está en la línea de distintos trabajos publicados en la litera-

tura en los finales de los '80 y que ha llevado a un escaso uso de la prueba.

Efectivamente, un 20% de personas sanas no expresa el antígeno ABH y un 40% de los tumores profundos lo expresa, por lo que su utilidad pronóstica es limitada.

Nosotros, en nuestro estudio del tumor vesical, los determinábamos en la célula, pero después de verificar su escaso valor abandonamos la prueba en 1987, al igual que han hecho otros grupos.

Dr. Juan Fernando Jiménez Cruz
Hospital Universitario La Fe
Avda. de Campanar, 21
46009 Valencia
Fax 34-6-3600907/3862760