
Proteínas reactantes de fase de actividad, proteasas, actividad peroxidativa y oligoelementos séricos en el seguimiento de pacientes intervenidos de carcinoma de colon

J.R. Vidán¹, I. Monreal², J. Amiguet³, M.J. Hernández⁴, G. López Vivanco⁵ y F. Borda¹

INTRODUCCIÓN

El carcinoma colorectal es una de las neoplasias malignas más frecuentes. Dado que en su expansión participan diferentes fermentos proteolíticos y radicales libres de Oxígeno (RLO) y que a su acción se oponen algunas de las denominadas Proteínas Reactantes de Fase de Actividad (APRPs)¹, se estudian en el suero de los pacientes los niveles de Elastasa, actividades proteolíticas tipo Trispsina, Catepsinas B y D y Colagenasa, Dienes Conjugados y los APRPs Alfa-1-Antitripsina (AAT)², Alfa-2-Macroglobulina (AMG)³ y Ceruloplasmina (Cp)⁴, por la función inhibidora de proteasas de las dos primeras y de RLO de la última.

La hipótesis planteada consiste en que conocidas las modificaciones en el suero de estos parámetros en el carcinoma colorectal bien desarrollado⁵, es posible existan precozmente al desarrollarse grupos de células diferenciadas en las recidivas o metástasis.

Los objetivos son por una parte establecer un mejor conocimiento de la biología tumoral en los orígenes de la diferenciación celular, con alteraciones genéticas y por lo tanto con modificaciones en la expresión de la síntesis proteica y de las funciones de los APRPs, y por otra la búsqueda de nuevos parámetros biológicos para la detección precoz de recidivas en la evolución de los pacientes tras el tratamiento.

Paralelamente estudiaremos los oligoelementos Zn⁶, Cu⁷ y Fe por sus relaciones con la proliferación celular y la óxido-reducción, así como el proteinograma y la VSG por modificar sus valores al alterarse las proteínas séricas APRPs, y el CEA como marcador de desarrollo tumoral.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 22 enfermos, 16 varones y 6 mujeres, con edades comprendidas entre 38 y 86 años, afectados de carcinoma colorectal localizado en recto en 5 casos,

ANALES Sis San Navarra 1997, 20 (Supl. 2): 95-98.

- 1 Servicio de Aparato Digestivo del Hospital de Navarra.
- 2 Laboratorio de Bioquímica de la Clínica Universitaria de Navarra.
- 3 Servicio de Enfermedad Infecciosa. Hospital Clínico de Zaragoza.
- 4 Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Clínico de Zaragoza.
- 5 Servicio de Oncología. Hospital de Cruces.

10 en sigma y 7 en el colon. De ellos 3 se encontraban en estadio A, 4 en B-I, 6 en B-II, 3 en C-I y 6 en C-II de la clasificación de Astler y Collier.

Como grupo control se empleó suero de 20 donantes del Banco de Sangre de Navarra, 13 varones y 7 mujeres con edades comprendidas entre 35 y 55 años.

Los sueros obtenidos tras congelación espontánea, se conservaron a -30°C y se analizaron tras una única descongelación.

AAT, AMG y Cp se cuantificaron por inmunodifusión radial simple⁸, la actividad tipo Tripsina usando como sustrato L-BAPNA a pH 8⁹, la actividad tipo Catepsina B también con L-BAPNA pero a pH 6¹⁰, la actividad tipo Catepsina D con sustrato de hemoglobina¹¹, la Colagenasa con colágeno marcado con tritio (New England Nuclear 549 Albany ST BOSTON MA 02118 USA), la Elastasa por enzimoimmunoensayo, RLO¹² mediante la detección de Dienes Conjugados y los Oligoelementos por espectrofotometría de absorción atómica (Pertun-Elmer 309 B). Para el resto de las determi-

naciones se utilizaron los métodos estándar de laboratorio.

Se realizó el estudio de los parámetros descritos en cinco momentos de la evolución: antes de la intervención y a las 48 horas, 1 mes, 6 meses y 12 meses de la misma.

Se compararon los resultados con la evolución de los pacientes a los 18 meses después de la intervención.

Diez pacientes fueron retirados del estudio por fallecimiento durante el seguimiento o por no acudir a las revisiones. De los 12 pacientes estudiados, 6 murieron entre los 12 y 18 meses después de la intervención y los otros 6 sobrevivieron al finalizar el seguimiento a los 18 meses y sin evidencia clínica de recidiva tumoral.

RESULTADOS

La elastasa, las actividades tipo Tripsina, Catepsina B y Colagenasa, Dienes Conjugados, AAT y Cp se elevan significativamente en el momento del diagnóstico.

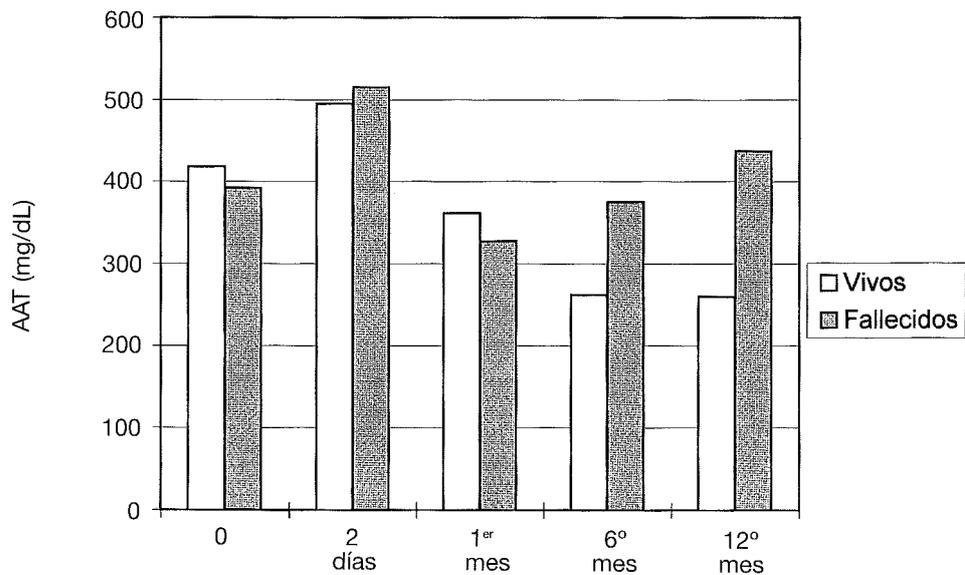


Figura 1. Concentración sérica de AAT en pacientes intervenidos de carcinoma de colon en evolución durante un año.

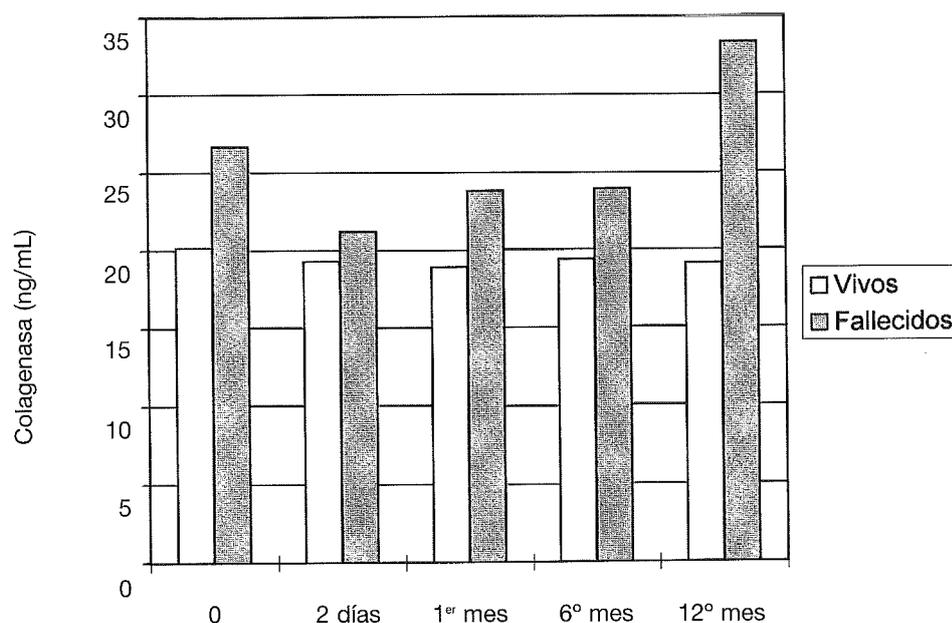


Figura 1. Concentración sérica de Colagenasa en pacientes intervenidos de carcinoma de colon en evolución durante un año.

A los 2 días de la cirugía descienden la tripsina, Catepsina B, Colagenasa, AMG y Cp, mientras que AAT eleva sus niveles séricos.

Al mes destaca la persistencia en la elevación de colagenasa y AAT, que se mantienen en las muestras de los 6 meses y el año.

A partir de los 6 meses se encuentra la normalización de AAT y el descenso relativo de Colagenasa en los pacientes que sobreviven al acabar el estudio frente a los fallecidos (Figs. 1 y 2).

De los oligoelementos destaca el incremento de Zn y Cu a lo largo del estudio.

Las fracciones Alfa-1 y Alfa-2 del proteiograma son coherentes con los resultados de los APRPs pero con un menor sentido diferencial. La VSG presenta variaciones específicas y el CEA sólo se eleva al final del estudio.

DISCUSIÓN

La elevación de los niveles séricos de las diferentes proteasas puede tener un

origen tumoral ya que se ha descrito que las células malignas fabrican y liberan estos fermentos para facilitar el crecimiento del tumor¹³.

También pueden contribuir a ello proteínas del huésped, de fabricación local por los macrófagos, que infiltran la tumoración y tienen acción lítica para las células malignas, o en general sintetizadas por diferentes células como fibroblastos y macrófagos tras la inducción de citoquinas procedentes de los macrófagos activados en la zona de lesión¹⁴.

El incremento de RLO, cuantificado por la detección de Dienes Conjugados, puede deberse a un trastorno en la cadena respiratoria de las células malignas¹⁵ o al menor aporte de oxígeno que existe en las tumoraciones malignas¹⁶.

El aumento de AAT y Cp procede, como en el caso de las proteasas, de citoquinas fabricadas en el foco tumoral y que, actuando sobre los hepatocitos, inducen el incremento de su síntesis¹⁷.

Las modificaciones de los oligoelementos, Alfa-1, Alfa-2 globulinas, VSG y CEA son coherentes con los resultados anteriores.

Las diferencias halladas en AAT y Colagenasa, entre los pacientes fallecidos y los supervivientes, indican que pueden ser unos buenos parámetros biológicos para el diagnóstico precoz de recidivas en el carcinoma colorectal.

BIBLIOGRAFÍA

1. KOJ A. The acute phase response to injury and infection. GORDON, A. H., KOJ, A. Eds. Elsevier. New York 1985.
2. TRAVIS J, JOHNSON D. Human alfa 1 proteinase inhibitor. En: Proteolytic Enzimas. Methods in Enzymology 1981; 80: 754-764.
3. BARRET A D. Alpha-2 Macroglobulin. En: Proteolytic Enzimas. Methods in Enzymology 1981; 80: 737-754.
4. FRIEDEN E. Ceruloplasmin: A multifunctional cupro-protein of vertebrate plasma. En: Inflammatory diseases and copper. JRJ. Sorensen ed. Humana Press. Clifton New York 1982: 159-169.
5. JIMÉNEZ PÉREZ FJ. Diagnóstico biológico del carcinoma de colon. Estudio en el suero de actividades proteolíticas, peroxidativas e interleuquina-1. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra 1990.
6. PRASAD AS, CAVDAR AO, BREWER GJ, AGGETT P.J. Progres in clinical and biological research. Vol 129. Ed Alan R Liss. New York 1983.
7. CIBA FOUNDATION SYMPOSIUM. Biological roles of copper. Amsterdam. Ed Excerpta Médica 1980.
8. MANCINI G, CARBONARA AO, HEREMANS JF. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Int J Immunochem* 1965; 2: 235-254.
9. VERCAIGNE D, MORCAMP C, MARTÍN JP *et al.* Tryptic like activity in sera of patients with pancreatitis. *Clin Chim Acta* 1980; 106: 269-277.
10. BARRET AJ. A new assay for cathepsin B and other thiol proteinases. *Anal Biochem* 1972; 47: 280-293.
11. BARRET AJ. Cathepsin D purification of isoenzymes from human and chicken liver. *Biochem J* 1970; 117: 601-607.
12. CAWOOD P, WICKENS DG, IVESSEN SA *et al.* The natura of diene conjugation in human serum bile and duodenal juice. *FEBS Letts* 1983; 162: 239-243.
13. ZUEKER S, WIEMAN JM, LYSIK RM *et al.* Enrichment of collagen and gelatin degrading activities in the plasma membrans of human cancer cells. *Cancer Res* 1987; 47: 1608-1614.
14. DAYER JM, BEUTLER B, CERAMI A. Cachectin (tumor necrosis factor) stimulate collagenase and prostaglandine E₂ production by human cells and dermal fibroblast. *J Exp Med* 1985; 162: 2163-2168.
15. NODICA-NAPOLITANO JS, STIELE GD, CHEN LE. Aberrant mitochondria in two colon carcinoma cell lines. *Cancer Res*. 1989; 49: 3369-3373.
16. MULLER-KLIESES W, VAUPEL V, MANZ R, GRUMEWALD WA. Intracapillary oxihemoglobin saturation in malignant tumors with central or peripheral blod. *Eur J Cancer* 1980; 16 (suppl.): 195-201.
17. BAUMAN H, WON WA, JARREIS GP. Human hepatocyte-stimulating factor-III and interleukin-6 are structuraly distinct but regulate the production of the same acate phase plasma proteins. *J. Biol Chem* 1989; 264: 8046-8051.