

# Gastrina: hormona de múltiples funciones

Andrés Marambio G., Guillermo Watkins S., Jaime Jans B.

*Depto. de Cirugía, HCUCH.*

## **SUMMARY**

*Gastrin is a polypeptide hormone secreted primarily by G cells of the gastric antrum. Its main function is the regulation of gastric acidity, through the release of histamine, which ultimately acts on the parietal cell. There are a number of pathological conditions characterized by persistent hypergastrinemia will cause various effects, from peptic disease to cancer. Most research points to clarify their involvement in processes of proliferation of different cell types and thus to find a treatment for cancer. Intermediates molecules have been described for the metabolism of gastrin, which also possess the property of stimulating the proliferation of various cell lines and participated in processes of cell migration and invasion. Using molecular bioengineering has been able to modify the original molecule to create receptor antagonist and thus able to address some of the associated diseases. Much of this hormone, described over a century ago, is still unknown.*

## **INTRODUCCIÓN**

La cirugía bariátrica produce una importante modificación en el sistema enteroendocrino, ya que mediante cambios anatómicos produce diversas alteraciones en los niveles de distintos péptidos, algunas fundamentales para explicar sus resultados. Es así como diferencias en los niveles de GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*), grelina o péptido YY, explican que pacientes diabéticos presenten resultados inmediatos en lo que respecta al metabolismo de la glucosa, previo a los resultados ponderales. Se ha podido comprobar que los órganos digestivos son verdaderas glándulas, poblados con células neuroendocrinas de diversos tipos, productoras de sustancias capaces de modular su función

e interconectar distintos sistemas, tales como el gastrointestinal y nervioso. De estos órganos destaca el estómago, el que para realizar su función de recibir, almacenar y digerir los alimentos, presenta diversos grupos celulares que interactúan entre sí para regular y coordinar tanto la actividad motora como la producción de ácido.

Las células G del antro gástrico son las encargadas de producir la gastrina, hormona que finalmente estimulará a la célula parietal para que cumpla su rol específico, la producción de ácido clorhídrico. Distintas condiciones patológicas producen un exceso de gastrina con diversas consecuencias según la magnitud y tiempo de la hipergastrinemia. A la vez hay una serie de otras funciones que realiza

esta hormona, tanto en el estómago como en otros órganos, cuyo detalle está lejos de ser clarificado aún, pero que con el advenimiento de nuevas técnicas de biología celular y genómica, han surgido hipótesis sobre su participación en procesos de inflamación/proliferación de tejidos y desarrollo de condiciones preneoplásicas o cáncer.

Poco se sabe sobre los cambios que experimentan los niveles de gastrina luego de distintos tipos de cirugía digestiva, en especial las diversas alternativas de cirugía bariátrica, lo que ha causado dudas sobre sus consecuencias en el largo plazo, sobre todo en lo que respecta a su participación en procesos neoplásicos.

El objetivo del siguiente trabajo es revisar la fisiología y fisiopatología de la gastrina, así como su participación en diversas enfermedades digestivas. Además es de nuestro interés exponer una serie de funciones anexas de menor difusión trascendentales para la futura investigación en cánceres digestivos, así como lo reportado sobre su evolución luego de cirugía gástrica.

## FISIOLOGÍA

La gastrina fue descrita por primera vez como hormona por Edkins en 1905<sup>(1)</sup>, pero en 1964 se logra aislar y caracterizar (Gregory & Tracy) como tal<sup>(2)</sup>. Hoy en día se habla de la familia de gastrinas, ya que también se incluye la colecistokinina (CCK) hormona muy importante en la fisiología del sistema biliar y pancreático. Ambas presentan el mismo tetrapéptido (Trp-Met-Asp-Phe) en el extremo COOH-terminal, segmento biológicamente activo sobre el receptor CCK-R. La medición de gastrina se realiza mediante radioinmunoensayo con anticuerpos contra ese tetrapéptido amidado, pero dada la baja concentración fisiológica de la CCK (1 pmol/L), la reacción cruzada es poco frecuente<sup>(3)</sup>.

El gen gastrina se encuentra en el cromosoma 17 y es expresado por distintos grupos celulares, prin-

cialmente por las células G del antro gástrico. Además se expresa en células G duodenales y de yeyuno proximal, glándula pituitaria y páncreas, pero en una menor proporción. Se ha identificado el gen gastrina en íleon distal (células TG), colon, neuronas cerebelosas y vagales, médula adrenal, mucosa bronquial, ovario y células espermatogénicas<sup>(3)</sup>. En todas estas ubicaciones existiría solo producción local con acción paracrina, cuya función aún no se sabe. Esto explicaría la presencia de este gen en distintos tipos de cánceres.

Luego de su transcripción, el mRNA formado es trasladado al retículo endoplasmático rugoso, donde se produce la preprogastrina, hormona de 101 aminoácidos (aá), la cual es clivada entre Ala21 y Ser22 para dar paso a la progastrina de 80 aá. Esta molécula es transportada al aparato de Golgi en donde puede ser o no sulfatada en Y66 por la tirosil-sulfotransferasa (la mitad de las gastrinas amidadas están sulfatadas), luego de lo cual es transportada a la vesícula secretora inmadura desde donde será finalmente secretada (Figura 1). En

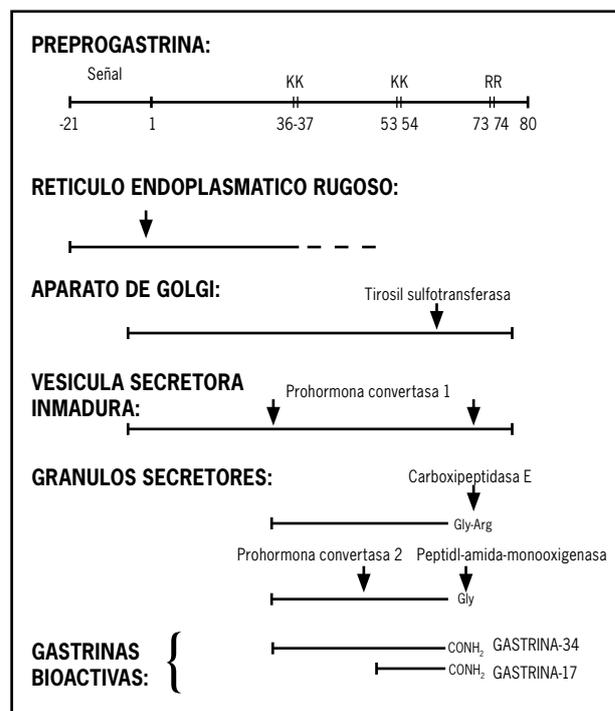
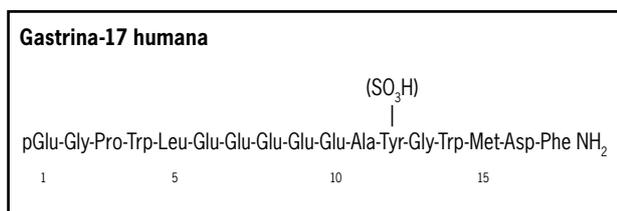


Figura 1. Etapas del proceso de formación de la gastrina<sup>(3)</sup>.

esta estructura ocurrirán los cambios finales previos a la secreción, por lo que la vesícula secretora irá madurando hasta llegar a la membrana basal. La progastrina sulfatada será clivada por la enzima prohormona convertasa 1 en Arg36-Arg37 y en Arg73-Arg74, para luego actuar sobre ella la carboxipeptidasa E que remueve Arg73, quedando en ese extremo una glicina. Luego la prohormona convertasa 2 cliva Lys53-Lys54, ocurriendo además una ciclización del ácido glutámico del extremo N-terminal y quedando un ácido piroglutámico en esa posición (Figura 1). Por último y como paso más importante, ocurre la alfa amidación del extremo COOH-terminal, a través de la enzima peptidil-amida-monooxigenasa (PAM), la cual remueve la glicina y amida (NH<sub>2</sub>) el residuo Phe restante (Phe-NH<sub>2</sub>). De esta forma se completa la formación de las gastrinas “amidadas”, principalmente G17 (la más frecuente) y G34, ambas responsables de la regulación de la secreción ácida del estómago<sup>(3-5)</sup>. En la Figura 1 se pueden observar las distintas etapas del metabolismo de la gastrina y en la Figura 2, la conformación de G17. Un paso intermedio en la formación de las gastrinas amidadas es la formación de las gastrinas “glicina-extendidas” (G17-Gly y G34-Gly), las cuales han sido objeto de diversos estudios por el hecho de que tendrían actividad biológica propia y no simples moléculas intermediarias.



**Figura 2.** Estructura de la gastrina-17 humana<sup>(3)</sup>.

Finalmente se libera la hormona y distintos péptidos de su metabolismo intermedio. El 85-90% corresponde a G17; el 5-10%, a G34, mientras que el resto corresponde a G71, G52, G14 y fragmentos

C-terminales de 4 a 7 aá amidados<sup>(3)</sup>. Debido a que el *clearance* de G34 es 5-10 veces más lento que el de G17 es que ambas hormonas se encuentran en similar concentración en el plasma (G34 tiene una vida media de 40 min mientras que G17 de solo 4 min). En hipergastrinemias patológicas se acelera todo este proceso, no alcanzándose a completar toda la secuencia anteriormente comentada, liberándose más productos intermedios (en gastrinoma por ejemplo predominan G71 y G34)<sup>(6)</sup>.

## EL RECEPTOR CCK-2

El receptor de la gastrina se ha identificado como asociado a proteína G y con 7 dominios transmembrana hidrofóbicos. Se ha descrito un receptor CCK-1 (previamente llamado CCK-A por “alimentary”) con alta afinidad para CCK y baja para gastrina, y un CCK-2 (previamente llamado CCK-B por “brain”), con elevada afinidad para ambas, pero dado que los niveles de gastrina son 5-10 veces mayores que los de CCK, gastrina pasa a ser su principal ligando<sup>(4)</sup>. El receptor CCK-1 participa en la contracción de la vesícula biliar, relajación del esfínter de Oddi, crecimiento pancreático y liberación de secreción exocrina, disminución del vaciamiento gástrico e inhibición de la acidez gástrica vía somatostatina fúndica<sup>(7)</sup>.

El receptor CCK-2 ha sido ubicado en las células ECL (*enterochromaffin-like cells*), la cual es la principal célula neuroendocrina del estómago en las células parietales, en algunas células de músculo liso, neuronas del sistema nervioso central y periférico y en el acino pancreático. También ha sido descrito en células adiposas en donde regularía a la leptina<sup>(8)</sup>. La activación de este receptor produce un aumento del calcio intracelular y de la proteína quinasa C<sup>(9)</sup>.

El receptor CCK-2 sufriría una sobreexpresión en ciertos estados hiperproliferativos. Se ha encontrado presente en algunas condiciones preneoplásicas

(como el esófago de Barrett) y en cánceres epiteliales (medular de tiroides, páncreas, pulmón, ovario, cáncer colorrectal (CCR) y gástrico)<sup>(4)</sup>, lo que actualmente es materia de constante investigación.

## ACTIVIDAD

### Secreción de ácido

Luego de una comida, la gastrina aumenta 2-3 veces. Primero se eleva G17 y posteriormente prevalece G34 (por su *clearance* más lento)<sup>(3)</sup>. La gastrina se encarga de la fase gástrica de la secreción de ácido, acción que realiza a través del receptor CCK-2 ubicado en las células ECL, ya que serían estas últimas las encargadas de liberar histamina (que actuará en el receptor H<sub>2</sub> de las células parietales) en respuesta a la activación de CCK-2 por gastrina. En las células ECL, la enzima histidina decarboxilasa (HDC) es la que sintetiza la histamina que posteriormente se almacena en vesículas previo a su liberación (en estas se encuentra el transportador VMAT2 encargado de su traspaso). EL mRNA de HDC y VMAT2 sufre una sobreexpresión frente a las comidas por la hipergastrinemia<sup>(9)</sup>. La secreción de gastrina se gatillaría frente a estímulos luminales (aá, aminos dietarias, Ca<sup>++</sup>) y mediante un estímulo neural (neurotransmisor GRP)<sup>(8)</sup>. El rol de CCK-2 en las células parietales es incierto. Se ha descrito un *feedback* negativo entre las células D y las células G, ya que las primeras luego de sensar un pH bajo liberarían somatostatina, la cual inhibe a las células G<sup>(5)</sup>.

### Proliferación de células epiteliales gástricas

La gastrina se ha postulado como un cofactor en el desarrollo de distintos tipos de cáncer. Se ha descrito que es capaz de promover la proliferación de células epiteliales gástricas y aumentar el número de células parietales y ECL<sup>(10)</sup>, efecto mediado por la liberación de factores de crecimiento (las células progenitoras gástricas no tienen CCK-2<sup>9</sup>), como

el HB-EGF (*heparin binding - epidermal growth factor*)<sup>5</sup>. El ratón transgénico INS-GAS, que sobreproduce gastrinas amidadas, presenta aumento del número de células parietales y ECL, asociado a hipersecreción de ácido. Sin embargo, a los 20 meses de vida son aclorhídricos por pérdida de células parietales y ECL, para luego presentar metaplasia intestinal, displasia y finalmente cáncer. Todo este proceso se acelera en presencia de *Helicobacter pylori* (HP). Por el contrario, al administrarle YF 476 (antagonista de CCK-2) más antagonistas H<sub>2</sub> se inhibe todo el proceso<sup>(5)</sup>. A su vez, el ratón *knockout* deficiente en gastrina presenta atrofia de la mucosa gástrica y baja secreción, las células parietales no completan su maduración y no migran a la base de la cripta, asociándose a esto una disminución en el número de células ECL<sup>(9)</sup>. Hay colonización bacteriana y un estado inflamatorio que a largo plazo también se asocia a cáncer; sin embargo, esto último no ocurre en el ratón transgénico deficiente para el receptor CCK-2, en el que solo se ha reportado la atrofia y baja secreción. La hipogastrinemia en sí es rara, pudiéndose presentar en algunas condiciones como el paciente sometido a la operación de Whipple (pancreatoduodenectomía más antrectomía).

En base a estas y otras observaciones, se ha planteado que la gastrina cumpliría un rol carcinogénico. Por ejemplo, algunas líneas celulares malignas como la AR4-2J (línea cancerígena en páncreas) crecen en presencia de gastrina<sup>(5,10)</sup>. Se le ha asociado a linfoma MALT, el que tiende a ocurrir en pacientes con atrofia gástrica y presencia de HP, donde se ha descrito la presencia de hipergastrinemia y sobreexpresión de CCK-2<sup>(5)</sup>. A través del estudio de distintas líneas celulares se han demostrado otras acciones que tendría la gastrina, tales como participación en procesos de apoptosis, angiogénesis (a través de la inducción de COX-2), migración e invasión celular (produciría cambios en el citoesqueleto de algunos tipos celulares y alteraría los niveles de algunas metaloproteinasas como

MMP-7 y MMP-9)<sup>(5)</sup>, así como se ha asociado a la activación de diversos factores de crecimiento y citokinas (CK).

Está demostrado que la estimulación crónica de las células ECL llevaría a su hiperplasia, posterior displasia y finalmente carcinóide<sup>(11,12)</sup>. En ratas hipergastrinémicas, a los 2 años el 10% de los ratones y el 40% de las ratonas tienen tumores de células ECL<sup>(10)</sup>. Similar fenómeno se ha descrito en animales bajo inhibidores de la bomba de protones (IBP), pero en humanos la hipergastrinemia provocada por los IBP sería leve, por lo que no ocurriría. La hipergastrinemia no es la única determinante de la evolución a carcinóide. En el gastrinoma esporádico, por ejemplo, solo en <1% de los casos se llega a desarrollar un carcinóide, mientras que en el gastrinoma asociado a neoplasia endocrina múltiple tipo I (NEM I) esta asociación es 13-43%<sup>(13)</sup>, por lo que habría un factor extra probablemente genético que influiría en el desarrollo de este tumor.

Ahora se ha postulado que todas estas acciones de la gastrina podrían ser parte de un mecanismo de protección celular contra el efecto nocivo del ácido sobre la célula epitelial y mediante la proliferación, migración, etc. y que podrían reparar los tejidos. Sin embargo, esto mismo puede llevar a condiciones pre neoplásicas o cáncer.

#### **Acción de las gastrinas extendidas**

Se pueden producir en distintos tipos de cánceres, en cuyas células se expresa el gen gastrina, pero no se cuenta con la maquinaria enzimática suficiente para llegar a producir las gastrinas amidadas, planteándose que serían capaces de estimular a diversos tipos de células tumorales (CCR, páncreas). Se ha descrito que tienen acción trófica sobre algunas líneas celulares cancerígenas (AGS, SIIA (ambas de cáncer gástrico humano), AR4-2J) y que tanto progastrina como las extendidas actúan en la mucosa del colon, lugar en donde no existe el receptor

CCK-2<sup>(10)</sup>. El ratón transgénico hGAS que presenta una sobreproducción de progastrina tiene proliferación de colon y es susceptible de CCR. El modelo MTI/G-Gly (productor de gastrinas extendidas) también se asocia a cáncer, presentando aumento de la actividad proliferativa en colon y desarrollo de cáncer de pulmón<sup>(5,9)</sup>. En pacientes con cáncer broncogénico se ha descrito que la presencia de niveles elevados de gastrinas extendidas es de mal pronóstico, apoyando su rol oncogénico<sup>(14)</sup>. En estudios celulares también se han asociado a migración celular<sup>(15)</sup> e invasión por inducción de MMP-1 y MMP-3<sup>(16,17)</sup>. Sin embargo, el rol de las gastrinas extendidas en la fisiología normal aún se desconoce.

#### **FISIOPATOLOGÍA**

**a. Gastrinoma:** corresponde a un tumor de células productoras de gastrina que habitualmente se encuentra en páncreas o duodeno. Pueden ser esporádicos o asociados a neoplasia endocrina múltiple tipo I (12%)<sup>(18)</sup>. Los pacientes presentan niveles de gastrina entre 50-10.000 pmol/L (lo normal es entre 10 y 20) y una secreción basal ácida > 15 mEq/hr. Estas características son las responsables de la enfermedad péptica asociada causante de parte del síndrome de Zollinger-Ellison (SZE). En pacientes que presentan niveles de gastrina normales o < 50 pmol/L se utiliza el test de secretina (2U/Kg). En pacientes sanos la gastrina se inhibe o aumenta poco (10% aprox.), mientras que en presencia de gastrinoma aumenta sobre el 50% en 2-5 min<sup>(19)</sup>. También está la posibilidad de realizar el test con comida, posterior a lo cual la gastrina aumenta 2-3 veces a los 30 min., mientras que en pacientes con gastrinoma aumenta poco o nada. Si estos test son inconclusos puede realizarse el test con calcio ev.<sup>(12)</sup>. El tratamiento curativo es la resección quirúrgica del tumor; sin embargo, el factor pronóstico más importante es la presencia de metástasis hepáticas (20% aprox.).

**b. Hipoclorhidria/aclorhidria:** en la gastritis crónica atrófica hay pérdida de las células parietales con lo cual aumenta el pH y ocurre hipergastrinemia (gastrina > 2.000 pmol/L). La gastritis crónica atrófica puede ser autoinmune (anemia perniciosa) o por HP. En la autoinmune hay anticuerpos en contra de las células parietales y/o factor intrínseco (FI), además de déficit de vitamina B<sub>12</sub> por pérdida del FI. Otras condiciones asociadas a hipoclorhidria son el uso crónico de IBP, postvagotomía y exclusión quirúrgica del antro.

**c. *Helicobacter pylori*:** la presencia de HP está ligada a una gastritis atrófica que se asocia a cáncer especialmente si es corporal. Se especula que las citokinas así producidas tendrían un efecto proinflamatorio sobre las células G, aumentando el pH local e inhibiéndose la célula D. Además las citokinas actuarían directamente sobre la célula D, perdiéndose así el control de la somatostatina sobre la secreción de gastrina. De esta forma ocurre una hipergastrinemia leve, pero dada la prevalencia de HP en la población general, ésta suele encontrarse en los rangos acordados de normalidad. La presencia del HP es fundamental para la progresión a cáncer, ya que sería un cofactor, mientras que en su ausencia la estimulación crónica favorecería la evolución a carcinóide<sup>(5)</sup>.

La presencia de una gastritis antral promueve la hipergastrinemia con el aumento subsecuente del ácido, lo que favorecería el desarrollo de úlcera duodenal; en cambio, la presencia de una gastritis corporal, produce una hipergastrinemia que evoluciona con ácido bajo (por el efecto inflamatorio y de citokinas sobre la célula parietal), llevando a gastritis crónica atrófica y finalmente cáncer gástrico.

**d. Tumor neuroendocrino gástrico (TNE):** corresponde al tumor de las células ECL o carcinóide. Es más frecuente en presencia de gastritis

atrófica autoinmune/anemia perniciosa (llamado TNE tipo I) o de un síndrome de Zollinger-Ellison/neoplasia endocrina múltiple (TNE tipo II)<sup>(5)</sup>. El diagnóstico es histológico, pero la medición de la gastrina es útil para el diagnóstico y para definir el tipo de tumor, ya que si la gastrina está alta y el pH gástrico es cercano a 7, entonces estamos en presencia de un TNE tipo I, pero si el pH gástrico es cercano a uno, es un TNE tipo II. Si la gastrina esta normal o baja, lo más probable es que corresponda a un TNE esporádico o tipo III. Para el tratamiento podemos probar la sensibilidad del tumor a la gastrina realizando en test de supresión con octreotide (análogo de somatostatina) por 3 días (requiere biopsia pre y postinfusión). Si responde, entonces el paciente con TNE tipo I será sometido a una antrectomía, mientras que el tipo II requerirá resección del gastrinoma<sup>(5,12)</sup>.

## TRATAMIENTOS

Basado en estas acciones, se ha intentado desarrollar diversas moléculas que interactúen con el metabolismo de la gastrina, a fin de obtener tratamientos para las enfermedades mencionadas. Esto se ha intentado principalmente a través de la producción de fármacos que sean capaces de interactuar con el receptor CCK, produciendo un antagonismo con la gastrina y de esta forma, disminuir o bloquear su función. Desde mediados de los años ochenta se iniciaron los experimentos enfocados inicialmente en alterar la composición molecular de la gastrina, obteniéndose diversos antagonistas (PD 134308<sup>(20)</sup>, LY 202769<sup>(21)</sup>, L 364718<sup>(22)</sup>), pero la mayoría resultaron ser agonistas parciales *in vivo* o tener pobre biodisponibilidad oral. El antagonista YF 476 fue considerado *gold standard* por presentar buena actividad *in vivo/in vitro*; sin embargo, perdía su efecto luego de algunos días de uso<sup>(8)</sup>.

Posteriormente surgieron otras líneas de trabajo, consistentes en la modificación del tetrapéptido

bioactivo (JB 90118), cambios en la conformación espacial de la gastrina (L 365260)<sup>(23)</sup> o cambios en los anillos aromáticos de la molécula (JB 93182, JB 98248)<sup>(22)</sup>, presentando la mayoría los mismos inconvenientes que sus predecesores. El único en llegar al mercado fue el proglumide (CR 242); sin embargo, su baja efectividad no permitió su mantención<sup>(8)</sup>.

Otro ejemplo sobre el desarrollo farmacológico en el campo de la gastrina, lo constituye el gastrimune o G17DT, vacuna que genera anticuerpos anti G17 (amidada y extendida), conformada por la unión de la toxina difteria al extremo NH<sub>2</sub>. Ha sido estudiada en cánceres de páncreas, gástrico (los cánceres gástricos expresan CCK-2 y tiñen para gastrina) y colorectal, observándose inhibición del crecimiento de células tumorales y mejoría en sobrevida de modelos animales<sup>(24)</sup>.

La lista de fármacos que se han producido y probado como antagonistas de la gastrina es larga y escapa su revisión exhaustiva a los objetivos de este trabajo, más bien solo mencionar que la investigación en este campo ha tendido a bajar dados estos resultados, enfocándose hoy en día más en su fisiología.

## GASTRINA Y CIRUGÍA

Dadas las propiedades otorgadas a gastrina, ha surgido la duda sobre los efectos secundarios a las variaciones que tendría esta hormona luego de distintos tipos de cirugía en especial la bariátrica. El *bypass* gástrico no resectivo, una de las cirugías más comunes, preserva todo el cuerpo y antro gástrico, excluyéndolo del tránsito gastrointestinal e imposibilitando su acceso endoscópico para estudio. Dado este tremendo impacto fisiológico y las múltiples interacciones existentes, los niveles de gastrina podrían elevarse o disminuir según el mecanismo que predomine. Se ha descrito que en ratas sometidas a *bypass* gástrico la gastrina dismi-

nuye a más del 50%, asociado a un adelgazamiento de la mucosa<sup>(25)</sup>. Estudios hechos en humanos han reportado que el *bypass* gástrico también disminuye los niveles de gastrina en el postoperatorio inmediato<sup>(26)</sup> y medido a 1 año<sup>(27)</sup>, produciendo una supresión marcada del ácido frente a las comidas, lo cual ha sido estudiado evaluando la respuesta de gastrina frente a alimentos a los 4 meses de postoperados<sup>(28)</sup>. Esto se debería a la falta del estímulo luminal del antro, asociado a una escasa secreción de ácido, no tamponada por los alimentos y que inhibiría cualquier fase gástrica o intestinal posterior<sup>(28)</sup>.

Se ha reportado que los pacientes con cáncer gástrico presentan niveles de gastrina en ayuna mayores que los controles, diferencia que se mantiene a los 4-5 años de operado<sup>(29)</sup>. En este contexto se ha evaluado la respuesta de gastrina en pacientes sometidos a gastrectomía subtotal y total por cáncer, observándose que la gastrina en ayunas y postprandial es mayor en los primeros; sin embargo, la respuesta a alimentos está disminuida en ambos grupos<sup>(29)</sup>. A pesar de estos resultados, a largo plazo el número de células que contienen los precursores de la gastrina aumentaría<sup>(30)</sup>.

## CONCLUSIÓN

La gastrina es una hormona fundamental para la regulación de la acidez gástrica, cuyo rol en el resto del metabolismo no está totalmente esclarecido, ya que además de participar como promotor de la secreción de ácido, tendría otras funciones ligadas a la proliferación de células epiteliales, tanto gástricas como de otros órganos, y participaría en procesos de apoptosis, angiogénesis, migración e invasión celular. Las gastrinas extendidas además de ser intermediarias del metabolismo de la gastrina, tendrían actividad propia, reconociéndose su asociación a fenómenos neoplásicos y de migración e invasión celular. A pesar de esta información obtenida de análisis de

laboratorio, principalmente a través de líneas celulares y animales transgénicos, no se ha podido demostrar su importancia en humanos.

Se han producido múltiples fármacos antagonistas de la gastrina a fin de inhibir los efectos descritos, así como para tratamiento de las enfermedades asociadas sin lograr hasta el momento obtener alguno que sea útil clínicamente.

Luego de cirugías de resección o derivación gástrica, tales como la cirugía oncológica o bariátrica, los niveles de gastrina disminuirían, asociándose a una menor respuesta de ácido frente a los alimentos.

Aún queda mucho por descubrir sobre los efectos de esta hormona que aparentemente tendría efectos no solo en el estómago, sino que en variadas partes del organismo, presentando múltiples funciones que hasta hora se desconocen.

## REFERENCIAS

1. Edkins JS. On the chemical mechanism of gastric secretion. *Proc Roy Soc Ser B* 1905;76:376.
2. Gregory RA, Tracy HJ. The constitution and properties of two gastrins extracted from hog antral mucosa. *Gut* 1964;5:103-14.
3. Rehfeld JF. The art of measuring gastrin in plasma: a dwindling diagnostic discipline? *Scand J Clin Lab Invest* 2008;68:353-61.
4. Dockray GJ. Gastrin. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18:555-68.
5. Burkitt MD, Varro A, Pritchard DM. Importance of gastrin in the pathogenesis and treatment of gastric tumors. *World J Gastroenterol* 2009;15:1-16.
6. Rehfeld JF, Stadil F. Gel filtration studies on immunoreactive gastrin in serum from Zollinger-Ellison patients. *Gut* 1973;14:369-73.
7. Rehfeld JF, Friis-Hansen L, Goetze JP, Hansen TV. The biology of cholecystokinin and gastrin peptides. *Curr Top Med Chem* 2007;7:1154-65.
8. Calatayud S, Alvarez A, Victor VM. Gastrin: an acid-releasing, proliferative and immunomodulatory peptide? *Mini Rev Med Chem* 2010;10:8-19.
9. Dockray GJ, Dimaline R, Varro A. Gastrin: old hormone, new functions. *Pflugers Arch* 2005;449:344-55.
10. Koh TJ, Chen D. Gastrin as a growth factor in the gastrointestinal tract. *Regul Pept* 2000;93:37-44.
11. Bordi C, D'Adda T, Azzoni, Pilato FP, Caruana P. Hypergastrinemia and gastric enterochromaffin-like cells. *Am J Surg Pathol* 1995;19:S8-19.
12. Varro A, Ardill JE. Gastrin: an analytical review. *Ann Clin Biochem* 2003;40:472-80.
13. Jensen RT. Consequences of long-term proton pump blockade: insights from studies of patients with gastrinomas. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006;98:4-19.
14. Koh TJ, Field JK, Varro A, Liloglou T, Fielding P, Cui G *et al.* Glycine-extended gastrin promotes the growth of lung cancer. *Cancer* 2004;64:196-201.
15. Hollande F, Choquet A, Blanc EM, Lee DJ, Bali JP, Baldwin GS. Involvement of phosphatidylinositol 3-kinase and mitogen activated protein kinases in glycine-extended gastrin-induced dissociation and migration of gastric epithelial cells. *J Biol Chem* 2001;276:40402-10.

16. Baba M, Itoh K, Tatsuta M. Glycine-extended gastrin induces matrix metalloproteinase-1-and-3-mediated invasion of human colon cancer cells through type I collagen gel and Matrigel. *Int J Cancer* 2004;111:23-31.
17. Kermorgant S, Lehy T. Glycine-extended gastrin promotes the invasiveness of human colon cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;285:136-41.
18. Ito T, Tanaka M, Sasano H, Osamura YR, Sasaki I, Kimura W *et al.* Preliminary results of a Japanese nationwide survey of neuroendocrine gastrointestinal tumors. *J Gastroenterol* 2007;42:497-500.
19. Frucht H, Howard JM, Slaff JI, Wank SA, McCarthy DM, Maton PN *et al.* Secretin and calcium provocative tests in the Zollinger-Ellison syndrome. A prospective study. *Ann Intern Med* 1989;111:713-22.
20. Hughes J, Boden P, Costall B, Domeney A, Kelly E, Horwell DC *et al.* Development of a class of selective cholecystokinin type B receptor antagonists having potent anxiolytic activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:6728-32.
21. Yu MJ, Thrasher KJ, McCowan JR, Mason NR, Mendelsohn LG. Quinazolinone cholecystokinin-B receptor ligands. *J Med Chem* 1991;34:1505-8.
22. Black JW, Kalindjian SB. Gastrin agonists and antagonists. *Pharmacol Toxicol* 2002;91:275-81.
23. Bock MG, Di Pardo RM, Evans BE, Rittle KE, Whitter WL, Veber DE. Benzodiazepine gastrin and brain cholecystokinin receptor ligands: L-365,260. *J Med Chem* 1989;32:13-6.
24. Dufresne M, Seva C, Fourmy D. Cholecystokinin and gastrin receptors. *Physiol Rev* 2006;86:805-47.
25. Stenström B, Zhao C-M, Tømmerås K, Arum C-J, Chen D. Is gastrin partially responsible for body weight reduction after gastric bypass. *Eur Surg Res* 2006;38:94-101.
26. Perathoner A, Weiss H, Santner W, Brandacher G, Laimer E, Höller E *et al.* Is a pouch compulsory in Roux-en-Y gastric bypass after failed adjustable gastric banding? *Obes Surg* 2008;18:1544-50.
27. Sundbom M, Holdstock C, Engström BE, Karlsson FA. Early changes in ghrelin following Roux-en-Y gastric bypass: influence of vagal nerve functionality? *Obes Surg* 2007;17:304-10.
28. Mason EE, Munns JR, Kealey GP, Wangler R, Clarke WR, Cheng HF *et al.* Effect of gastric bypass on gastric secretion. *Surg Obes Relat Dis* 2005;1:155-60.
29. Zub-Pokrowiecka A, Rembiasz K, Konturek PC, Budzyński A, Konturek SJ, Winiarski M *et al.* Ghrelin and gastrin in advanced gastric cancer before and after gastrectomy. *World J Gastroenterol* 2011;17:449-58.
30. Ockander L, Hedenbro JL, Rehfeld JF, Sjölund K. Jejunoileal bypass changes the duodenal cholecystokinin and somatostatin cell density. *Obes Surg* 2003;13:584-90.

#### CORRESPONDENCIA



Dr. Andrés Marambio Granic  
 Departamento de Cirugía  
 Hospital Clínico Universidad de Chile  
 Santos Dumont 999, Independencia, Santiago  
 Fono: 978 8329  
 E-mail: amarambio@med.uchile.cl