



Artículo de investigación

Determinación de la expresión de GLP-2 y GLP-2R en adenocarcinoma colorrectal

Determination of GLP-2 and GLP-2R expression in colorectal adenocarcinoma

Gloria Márquez MD^a
Andrea Ramírez MD^b
Luz Dary Gutiérrez-Castañeda MS^c, PhD^b
Jonathan Carvajal-Veloza BSc^b
Rafael Parra-Medina MD, PhD^c

^a Patóloga, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia, División de Investigaciones, Grupo de Ciencias Básicas, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

^b Grupo de Ciencias Básicas, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

^c Patología, Instituto de Investigaciones, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC., Colombia.

RESUMEN

Introducción: la función de los péptidos neuroendocrinos como el GLP-2 y su receptor han sido asociados con el desarrollo de carcinoma colorrectal (CCR). Este péptido favorece el crecimiento epitelial intestinal a través de la liberación de sustancias que estimulan la proliferación, migración e invasión de células tumorales como miofibroblastos tumorales favoreciendo el CCR. **Objetivo:** determinar la amplificación de GLP-2 y GLP-2R en muestras de tejido de pacientes con diagnóstico de CCR. **Material y métodos:** se analizaron muestras embebidas en parafina de pacientes diagnosticados con adenocarcinoma colorrectal entre 2016 y 2020 en los hospitales de San José e Infantil Universitario de San José de Bogotá DC. evaluándose mediante qPCR y estudio de inmunohistoquímica la expresión de GLP-2 y GLP-2R. **Resultados:** el estudio se realizó en una población de 50 pacientes con diagnóstico CCR, de los cuales 80% correspondían a adenocarcinomas moderadamente diferenciados de patrón clásico; en el estudio de qPCR se observó amplificación de GLP-2R en 4 muestras (8%), de adenocarcinomas moderadamente diferenciados. **Conclusiones:** la relación entre GLP-2/GLP-2R y el CCR no es clara. En estudios realizados en modelos animales

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Fecha recibido: diciembre 28 de 2024
Fecha aceptado: febrero 12 de 2025

Autor para correspondencia.
Dra. Gloria Márquez
vanemarquezb@gmail.com

DOI
10.31260/RepertMedCir.01217372.1661

se ha reportado que GLP-2 y GLP-2R están relacionados con el desarrollo de CCR, mientras que los estudios en humanos, al igual que el presente estudio, no han mostrado una relación directa entre GLP-2/GLP-2R y el desarrollo de CCR.

Palabras clave: carcinoma, colon, receptor del péptido 2 similar al glucagón, péptido 2 similar al glucagón.

© 2025 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.
Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ABSTRACT

Introduction: the function of neuroendocrine peptides such as GLP-2 and its receptor has been associated with the development of colorectal carcinoma (CRC). This peptide promotes intestinal epithelial growth through the liberation of substances stimulating tumor cells, such as muscle fibroblasts, proliferation, migration and invasion, favoring CRC development. *Objective:* to analyze GLP-2 and GLP-2R amplification in tissue samples of patients diagnosed with CRC. *Materials and Methods:* paraffin embedded samples obtained from patients diagnosed with colon adenocarcinoma, between 2016 and 2020, at Hospital de San José and Infantil Universitario de San José in Bogotá DC, evaluating GLP-2 and GLP-2R expression using the qPCR assay and immunohistochemistry. *Results:* the study included a population of 50 patients diagnosed with CRC, 80% featured a classical moderately differentiated adenocarcinoma; qPCR testing showed GLP-2 and GLP-2R amplification in 4 samples (8%) of moderately differentiated adenocarcinomas. *Conclusions:* the relationship between GLP-2/GLP-2R expression and CRC remains unclear. Studies in animal models have reported that GLP-2 and GLP-2R expression are related to CRC development, while studies in humans, including the present study, have not demonstrated a direct relationship between GLP-2 and GLP-2R and the development of CRC.

Key words: carcinoma, colon, glucagon like peptide 2 receptor, glucagon like peptide 2.

© 2025 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

El carcinoma colorrectal (CCR) ocupa el tercer lugar como cáncer más frecuente a nivel mundial, con una tasa de incidencia de 19.5 por cada 100.000 habitantes y el segundo en mortalidad con 903.852 casos para el 2022.¹ La mayoría de los casos de CCR son de tipo esporádico (70-80%) y el restante de tipo familiar (20%); la forma hereditaria tiene un patrón autosómico dominante, la componen dos síndromes: Lynch (*Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer*) que se origina por las mutaciones germinales en los genes de reparación *MLH1* y *MSH2* y la poliposis adenomatosa familiar (*Familial Adenomatous Polyposis*) que se origina por mutaciones en el gen *APC*.²

Los péptidos neuroendocrinos son hormonas y neurotransmisores que actúan como mediadores de señales, se sintetizan en las células neuroendocrinas y se liberan tras recibir señales del sistema nervioso central.³ Existen estudios que han propuesto una asociación entre la histogénesis del CCR y las células neuroendocrinas basados en dos teorías, la primera en que las células enteroendocrinas comparten el mismo origen de las otras células intestinales (de Paneth, caliciformes y enterocitos) y que todas derivan del endodermo de las mismas

células madre pluripotenciales. La otra teoría es que los péptidos neuroendocrinos producidas por las células neuroendocrinas estimulan las células epiteliales.^{4,5}

Entre estos péptidos se ha descrito el GLP-2 (similar al glucagón), una hormona compuesta por 33 aminoácidos⁶ que cuando se une a su receptor específico (GLP2R), actúa en procesos de proliferación y apoptosis epitelial, captación de nutrientes intestinales, inflamación, reparación, motilidad y flujo sanguíneo intestinal; esta sustancia se localiza en el colon e íleon distal a nivel de las neuronas entéricas, células enteroendocrinas y miofibroblastos.⁷

La relación entre el GLP2 y su receptor en el desarrollo de CCR no es claro. En una cohorte asiática de 22.775 pacientes con CCR en donde se realizó un estudio de GWAS (Genome-wide association study), se observó que GLP2R es un posible gen que está involucrado en el CCR.⁸

También se han realizado estudios experimentales en animales⁹⁻¹¹ y en humanos¹²⁻¹⁴ sin embargo, no se aclara la relación biológica de GLP2/GLP2R y el CCR. Por tal motivo, el objetivo del presente estudio es evaluar la expresión de GLP2/GLP2R en muestras de adenocarcinoma colorrectal.

MÉTODOS

Población de estudio

Se realizó un estudio de corte transversal en el que se determinó la expresión de GLP-2 y GLP-2R en pacientes diagnosticados con CCR, a través de la extracción de RNA para la realización de qPCR. Se tomaron muestras de pacientes que fueron diagnosticados entre 2016 y 2020 con CCR y tratados con la resección total de la lesión en los hospitales de San José e Infantil Universitario de San José de Bogotá DC. Los criterios de exclusión fueron aquellos casos en los que el material biológico no fuera suficiente para realizar la extracción de ácidos nucleicos.

Las variables clínicas e histológicas que se consideraron fueron edad, sexo, tamaño tumoral, localización (colon ascendente, transverso, descendente y recto), tipo histológico (componentes mucinoso, células en anillo de sello o adenocarcinoma con patrón usual), grado histológico (bien diferenciado [G1], moderada [G2] y pobremente [G3]), la infiltración (desde no invasivo hasta más allá de la serosa), la presencia de ganglios linfáticos, los depósitos tumorales y el infiltrado linfocitario intratumoral. El tipo histológico y la clasificación TNM (tumor, ganglios y metástasis) se determinó según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Análisis de expresión

Se revisaron las láminas de hematoxilina y eosina para identificar la región con mayor representación tumoral, luego se obtuvo el material del bloque de parafina mediante microdissección del tejido. A partir de este se realizó RNA usando el kit de extracción RNeasy FFPE Kit de Qiagen® siguiendo el protocolo indicado por el fabricante. El ARN se cuantificó por espectrofotometría y su calidad se verificó mediante el análisis de 260/280 nm y 260/230 nm (Qubit). Para la preparación de ADNc, 1 µg de ARN total se transcribió de manera inversa utilizando el kit de síntesis de ADNc RevertAid (Terno Scientific / Fermentas).

La PCR en tiempo real se realizó con el termociclador Applied Biosystems StepOnePlus™ Real-Time PCR System (Foster City, CA, USA) y mediante ensayos previamente optimizados TaqMan Universal PCR Master Mix II (Applied Biosystems). Se usó el ensayo de expresión Hs01573969 de Applied Biosystems® que detecta el exón 8 y 9. Las condiciones de amplificación fueron: 1 ciclo a 95 °C por 10 min, 40 ciclos a 95°C por 15 s y 60°C por 1 min. La reacción de PCR se realizó en 15 µl de volumen final, la y uso de 2X TaqMan Universal PCR Master Mix II, y 200 ng de cDNA. Todas las reacciones se realizaron por triplicado y como control de se detectó la expresión del gen GAPDH con el ensayo Hs02786624_g1 (los primers y sonda detectan el exón 8 del gen).

Estudio de inmunohistoquímica

Se evaluó la expresión de cromogranina tanto en los casos positivos como los negativos para la expresión de GLP2R. Se realizaron cortes a 3 µM del tejido fijado en formol y embebido en parafina. Se utilizó el anticuerpo de Cromogranina A Clone DAK-A de DAKO. Los tejidos se mantuvieron a 60°C durante 2 horas, se desparafinizó en xileno durante 10 minutos y se rehidrató en etanol. La recuperación de antígenos mediada por calor se llevó a cabo utilizando una solución 1/10 EDTA 10X (LabVision TM) en un “vaporizador” durante 50 minutos. A continuación, se utilizó peróxido de hidrógeno 1/10 (Hydrogen Peroxide Block UltraVision) durante 10 minutos a temperatura ambiente y se incubaron con una solución de anticuerpo primario por 2 horas a temperatura ambiente. Después de dos lavados en TBS 1/10 (solución salina tamponada con Dako Tris, pH: 7,6), los tejidos se incubaron con anticuerpo secundario biotilado (amplificador de anticuerpos primarios) durante 10 minutos a temperatura ambiente. El desarrollo del color se realizó con tampón DBA y los portaobjetos se mantuvieron con hematoxilina durante dos minutos. Se utilizó tejido de páncreas como control positivo.

Análisis estadístico

Se realizó teniendo en cuenta las variables cuantitativas con medianas y rangos intercuartílicos (RIC), las gráficas de amplificación se realizaron mediante el equipo StepOnePlus.

Consideraciones éticas

El estudio siguió los principios de la Declaración de Helsinki, fue aprobado por los comités de ética de investigación con seres humanos de los Hospitales de San José e Infantil Universitario de San José y la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.

RESULTADOS

En total se incluyeron 50 pacientes con CCR, el 64% (32) fueron hombres, 80% de los casos fueron adenocarcinomas moderadamente diferenciados de patrón clásico e infiltración más allá de la serosa localizados en colon descendente y recto, 10%⁵ presentaban componente mucinoso y 1 con células en anillo de sello. En la **tabla 1** se muestran las características clínico-patológicas. En cuatro muestras se detectó expresión de GLP2R, de estas 3 correspondían a mujeres. Todos estos casos eran adenocarcinomas moderadamente diferenciados con compromiso de la serosa. Dos de ellos con depósitos tumorales y uno con infiltrado chron-like. Así mismo, no se identificó positividad de cromogranina en el tejido tumoral (determinado por microscopia) de los casos GLP2R positivo y negativo, sin embargo en el tejido adyacente al tumor, se observó positividad en las células enteroendocrinas.

Tabla 1. Características clínicas e histopatológicas

Características	GLP-2R positivos (n:4)	GLP-2R negativos (n:46)	TOTAL (n:50)
Edad	75(59-83)	58 (14-80)	50
Sexo			
femenino	3	15	18/50
masculino	1	31	32/50
Tamaño tumoral	2.9 (2-5)	3.6 (2-6.5)	
Localización			
colon ascendente (derecho, transversal)	1	5	6/50
colon descendente y recto	3	41	44/50
Tipo histológico			
adenocarcinoma	3	42	50/50
mucinoso	1	4	6/50
anillo de sello	0	1	1/50
Grado histológico			
bien diferenciado	0	8	8/50
moderadamente diferenciado	4	36	40/50
pobremente diferenciado	0	2	2/50
Nivel de infiltración			
no invasivo	0	0	0/50
Lamina propia/muscular de la mucosa			
submucosa	0	1	1/50
muscular propia	0	0	0/50
hasta la subserosa	0	2	2/50
serosa	0	1	1/50
	4	36	40/50
Otros órganos	0	0	0/50
Depósito tumoral	2	16	18/50
Infiltrado Crohn-like	1	2	3/50

Fuente: los autores.

DISCUSIÓN

La asociación entre GLP2/GLP2R con el CCR no es clara y los resultados reportados en la literatura son contradictorios. En una revisión sistemática publicada en 2018 de la evidencia de GLP2/GLP2R con el CCR, se concluyó que el tratamiento con GLP-2 hasta 30 meses en humanos sin ningún tipo de cáncer preexistente conocido, no confería un mayor riesgo de neoplasia en pacientes o animales. A diferencia de esto, el tratamiento con GLP-2 promovía el crecimiento de la neoplasia existente en animales con un cáncer preinducido.¹⁵ En el presente estudio observamos baja expresión de GLP2R en 4 de 50 pacientes (8%) con CCR. En la **tabla 2** se resumen los estudios que han evaluado la relación de GLP2/GLP2R y el desarrollo de CCR en modelos animales y en humanos.

En los análisis con la base de datos de TCGA de carcinoma colorrectal (COAD) se observó que la expresión de GLP2R (mRNA) es significativamente menor en CCR comparado

con tejido normal (**figura 1A**).¹⁶ En 597 muestras de CCR, se observó que el promedio de FPKM (Fragments Per Kilobase Million) fue de 0.1, y además la baja expresión se asoció con la sobrevida ($p:0.0002$)¹⁷ (**figura 1B**). En pacientes de esa misma base de datos se muestra que la expresión GLP2R (por inmunohistoquímica) es negativa en 12 pacientes de 597¹⁷ (**figuras 1C y 1D**). Bengi y col. evaluaron por inmunohistoquímica la expresión de GLP2R en 30 pacientes con cáncer de colon y 20 con pólipos colónicos. Este grupo detectó la expresión de GLP2R en 2 pacientes con CCR (20%) y no se observó la expresión en ningún caso de adenomas colónicos, sin embargo todos mostraron positividad en las células enteroendocrinas de mucosa colónica normal.¹² Esta negatividad puede ser explicada por la ausencia de células enteroendocrinas en el tumor, como lo vemos en los resultados.

Tabla 2. Estudios de la relación del GLP-2/GLP2R con el cáncer de colon

Nombre del autor	Modelo de estudio	Número de muestras	Metodología experimental	Hallazgos observados
Thulesen, et al (11) (2004)	Animal (ratones hembra C57bl)	210	Se indujeron tumores colónicos con 1,2-dimetilhidracina (DMH) y los ratones fueron divididos en dos grupos: intervalo sin tratamiento de dos meses y tres meses, y éstos en 3 subgrupos: con inyecciones diarias de 25µg de GLP-2, 25µg de Gly-GLP-2 o solución salina tamponada con fosfato (controles). Estudio histológico a ciegas de secciones de colon extraídos durante la autopsia.	Se desarrollaron pólipos colónicos en 100% de los ratones. El análisis histopatológico demostró un aumento significativo en la carga tumoral de los ratones tratados con Gly2-GLP-2. El número de pólipos pequeños aumentó después del tratamiento a largo plazo.
Burrin, et al (9) (2005)	Animal (cerdos neonatos)	38	Fueron alimentados con nutrición parenteral total (NPT) y se asignaron a 4 grupos de tratamiento: infusión de solución salina o GLP-2 a 3 velocidades (2.5, 5.0 y 10 nmol/k-1/h-1) durante 7 días. qRT-PCR	La apoptosis de las criptas y vellosidades intestinales disminuyó y el número de células de las criptas aumentó con las tasas de infusión de GLP-2, mientras que la proliferación celular y la síntesis de proteínas se estimularon solo con dosis altas de GLP-2.
Iakoubov, et al (18) (2009)	Animal (ratones C57bl/6J)	15	Se les administró glicina humana (Gly2)-GLP-2 o GLP-2 durante 4 semanas. Posteriormente se realizó análisis morfométrico e inmunohistoquímico.	La inyección crónica con Gly2-GLP-2 aumentó el peso del intestino delgado/peso corporal (p<0.001), altura de las vellosidades (p<0.001), y la proliferación de células de las criptas. Se desarrollaron adenocarcinomas en ratones tratados con Gly2-GLP-2, pero no en los que recibieron GLP-2.
Koehler, et al (14)(2008)	Animal (ratones Apc(Min/+) y líneas celulares de cáncer humano)	35-46	Se inyectaron con GLP-2 o placebo. RT-PCR, inmunohistoquímica.	Líneas celulares: GLP-2 no estimuló el crecimiento celular ni atenuó la citotoxicidad in vitro inducida por cicloheximida, LY294002, indometacina o quimioterapia. Ratones: la administración crónica de GLP-2 no tuvo efecto sobre el crecimiento de xenoinjertos de células de cáncer de colon humano en ratones nude in vivo. El tratamiento diario con GLP-2 durante 7 semanas aumentó el crecimiento de la mucosa intestinal normal, pero no el número ni el tamaño de los pólipos en ratones Apc(Min/+), y la alteración genética del gen Glp2r en ratones Apc(Min/+) no modificó el crecimiento o la supervivencia de las células tumorales intestinales.
Trivedi, et al (19)(2012)	Animal (ratas F344 y ratones C57BL/6)	89	Gly2-GLP-2 o GLP-2 qRT-PCR	Las ratas tratadas con Gly2GLP-2 tuvieron una incidencia de cáncer de colon del 22%, en las tratadas con GLP-2 fue de 0%. La incidencia de displasia de alto grado y cáncer en los ratones tratados con Gly2GLP-2 aumentó en un 15%, en los tratados con GLP-2 disminuyó un 17%.
Bengi, et al (12)(2011)	Humano	30 pacientes con cáncer de colon y 20 con pólipos.	Se tomaron biopsias de mucosa colónica normal del mismo paciente y se compararon con las muestras de cáncer y pólipos. Inmunohistoquímica.	La expresión del GLP-2R en pacientes con cáncer de colon fue de 20% (6/30), no se detectó en adenomas colónicos y fue de 100% en las células enteroendocrinas de la mucosa colónica normal.
Körner, et al (13) (2012)	Humano	237 tumores gastrointestinales y 148 muestras de tejido no neoplásico	Se evaluó la expresión del receptor GLP-2 en las muestras de tejido humano. RT-PCR.	Se encontró expresión de receptores de GLP-2 en 15 de los 22 tumores del estroma gastrointestinal (GIST). Estaban presentes en tumores con densidad baja a moderada, en algunos casos a niveles muy altos y se expresaron de forma difusa en todas las muestras.
Tappenden, et al (21) (2013)	Humano	83	Pacientes dependientes de nutrición parenteral (NP) con insuficiencia intestinal asociada con el síndrome del intestino corto tratados con Gly2-GLP-2 o placebo.	No se encontró displasia en ninguna biopsia del intestino grueso o delgado de los pacientes que recibieron placebo o cualquier dosis de teduglutida
Shawe, et al (20) (2017)	Humano (miofibroblastos intestinales)	1	Extrajeron miofibroblastos de un tumor de colon y de tejido adyacente en una paciente de 85 años. qPCR	GLP-2 estimuló la proliferación, migración e invasión de miofibroblastos mayores que las de los miofibroblastos del tejido adyacente. GLP-2 aumentó la transcripción de IGF-1 e IGF-2 en miofibroblastos.

Fuente: los autores.

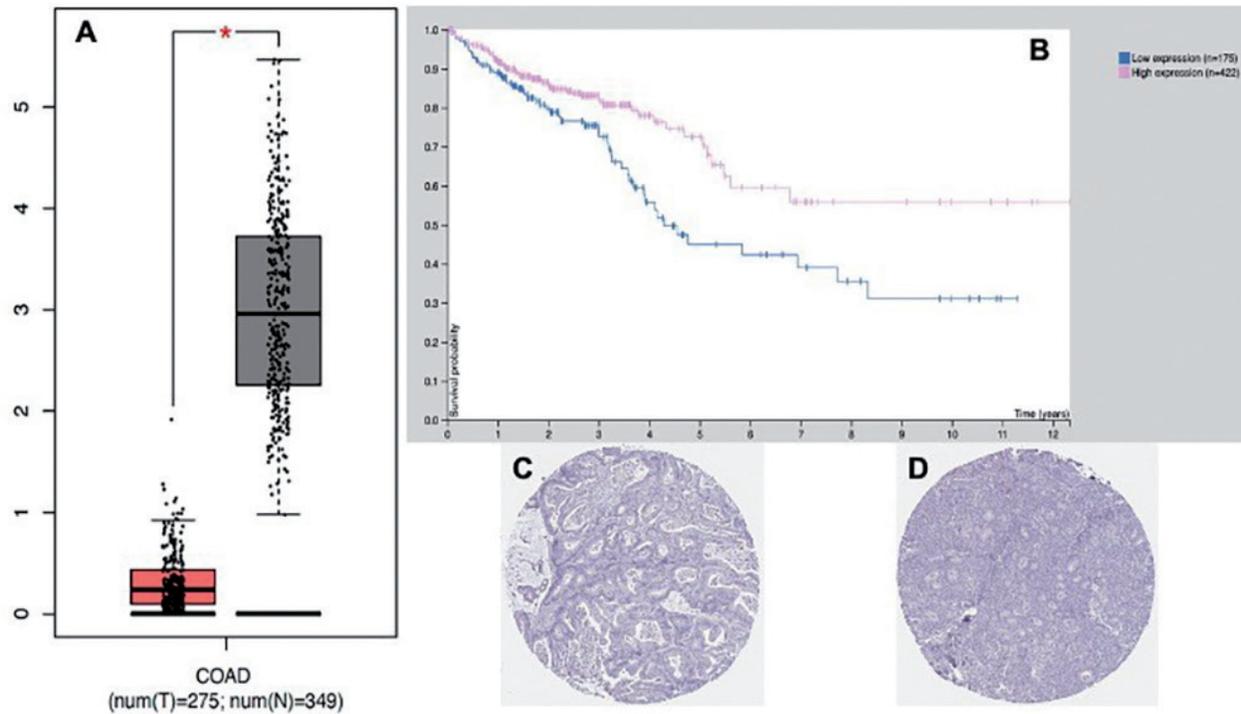


Figura 1. A: niveles de expresión (mRNA) comparando tejido tumoral (rojo) y tejido normal (gris); **B:** análisis de sobrevivencia (Kaplan-Meier) comparando expresión (mRNA) de GLP2R ($p:0.0027$); **C:** estudio de inmunohistoquímica de GLP2R en un adenocarcinoma en mujer de 84 años. **D:** estudio de inmunohistoquímica de GLP2R en un adenocarcinoma en mujer de 75 años. Fuente: GEPIA y Protein Atlas.

Dentro de los estudios se ha observado una posible relación entre GLP2/GLP2R y CCR en modelos animales. Burrin, y col. observaron en cerdos neonatales que las concentraciones de GLP2 fisiológicas de los animales alimentados con una solución nutritiva parenteral (compuesta por dextrosa, una mezcla de aminoácidos, lípidos, electrolitos, trazas minerales y vitaminas) con concentraciones medias o altas (400- 1200 pM) generaban aumento en la proliferación de las células de las criptas del colon y la síntesis de proteínas, lo que lleva a alteraciones en el control de los puntos de chequeo del ciclo celular, en la supresión de la respuesta inmune, estimulando la angiogénesis, aumentando la secreción de citocinas y factores de crecimiento que permiten la diferenciación de las células tumorales, su crecimiento e invasión tisular.⁹ Thulesen y col. en un estudio de casos y controles con roedores, mostraron la generación de neoplasias de colon cuando estos eran tratados con el carcinógeno metilante 1,2-dimetilhidralazina (DMH) y después con un análogo de GLP2 (Gly2-GLP2 (Gly2-GLP2)). Los autores concluyen que posiblemente estos hallazgos se dieron debido a que el GLP2 puede tener un efecto estimulante del crecimiento en el sistema intestinal, el cual puede acelerar el crecimiento de los pólipos o tumores ya existentes.¹¹

Lakoubov y col. evaluaron el crecimiento intestinal inducido por GLP2 y los efectos del GLP2 en combinación con una sustancia carcinogénica. Con respecto a los resultados del GLP2 en combinación con una sustancia carcinogénica, en el grupo de ratones tratados con AOM (Azoximetano) detectaron la presencia de criptas aberrantes, en el grupo de ratones que se les administró AOM y el análogo de GLP2 se vió mayor desarrollo de displasia y algunos desarrollaron adenocarcinomas. En el grupo tratado con AOM y antagonista de GLP2 el número de criptas aberrantes eran muy pocas con respecto al grupo control y al tratado con agonista.¹⁸ De manera similar Trivedi y col. reportaron un estudio donde sugieren que Gly2², GLP-2 y GLP-2 endógenos tienen un papel como posibles promotores del cáncer en roedores, ya que encontraron aumento en las incidencias de displasia de alto grado y de cáncer de colon.¹⁹

Körner y col. evaluaron la expresión del receptor GLP-2 en 237 tumores gastrointestinales y 148 muestras de tejido no neoplásico con autorradiografía *in vitro*, encontrando la presencia del receptor en 15 (68%) de los casos, los cuales estaban presentes en densidad baja a moderada, y en algunos casos aislados en niveles muy altos, se expresaron

de forma difusa en todas las muestras de tumores. Los receptores se expresaron tanto en tumores GIST de bajo como de alto riesgo, con una tendencia a mayores niveles de densidad que en los de bajo riesgo; en el tejido no neoplásico se detectaron receptores de GLP-2 en el plexo mientérico.¹³

Además, Shawe y col. realizaron un estudio donde se ha asociado el GLP-2 con el desarrollo de displasia y neoplasias de colon, principalmente por los miofibroblastos intestinales que expresan GLP-2R, IGF1 e IGF2.¹⁹ Rowland también observó que GLP2 está asociado con interrupción de la señalización del TGF- β en el colon, lo que provoca progresión de tumores a través de la transformación de las células epiteliales y/o por interacciones entre el tumor y el estroma.²⁰

Por otro lado, Koehler y col. estudiaron las acciones proliferativas y citoprotectoras del GLP-2 en células de cáncer de colon humano (células DLD-1, SW480 y HT29) transfectadas de forma estable con GLP-2R y en ratones *nude* que albergan células de cáncer de colon humano GLP-2R. Los investigadores observaron que la activación de la señalización de GLP-2R no promueve directamente la proliferación ni mejora la supervivencia de las líneas celulares de cáncer de colon que expresan GLP-2R *in vitro*. El tratamiento crónico con GLP-2 nativo no promovió el crecimiento de los xenoinjertos de cáncer de colon humanos en ratones *nude* *in vivo*, ni aumentó el tamaño ni el número de adenomas en ratones APC^{Min/+}.¹⁴

Tappenden y col. en su estudio multicéntrico y controlado con placebo en 83 pacientes con insuficiencia intestinal asociada con el síndrome del intestino corto, después de 6 meses de tratamiento con un análogo de GLP-2 humano recombinante, tampoco encontraron displasia en las biopsias.²¹

CONCLUSIONES

El presente estudio no revela una relación directa concluyente entre GLP-2/GLP-2R en CCR. En estudios realizados en modelos animales se ha reportado que GLP2 está asociado con progresión de tumores a través de la transformación de las células epiteliales y/o por interacciones entre el tumor y el estroma. En otros estudios en modelos animales se ha observado que el tratamiento con análogos de GLP2 llevó a la aparición de neoplasias de colon y se detectó mayor aumento en la proliferación celular tanto del intestino delgado como del grueso, mientras que los estudios en humanos al igual que en el presente estudio, no hay relación entre los niveles de expresión de GLP- 2/GLP-2R y el CCR. Sin embargo, con los hallazgos observados en la base de TCGA y en los estudios experimentales en animales y humanos, podemos proponer que el GLP- 2/GLP-2R puede estar involucrado en las fases

iniciales del CCR y a lo largo del desarrollo los niveles de expresión disminuyen, incluso la baja expresión se asoció como peor pronóstico y puede ser tan baja que no se detecta con técnicas como las utilizadas en el presente trabajo

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Aprobado el protocolo de la referencia decisión que se ratificó en sesión del Comité: Sesión 13 del 8 de julio de 2022.

DECLARACIÓN DE FINANCIACIÓN DEL PROYECTO

Este trabajo fue financiado por la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Declaramos no tener ningún conflicto de interés para la elaboración y publicación del presente artículo.

REFERENCIAS

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Baracaldo Ayala, RL, Peña Carvajalino LF, Gómez Rodríguez O, Nieto JFP, López Correa P, Medina RP. Características histopatológicas del carcinoma colorrectal con inestabilidad microsatelital (IMS). *Repert Med Cir.* 2020;29(1):32-40. <https://doi.org/10.31260/RepertMedCir.v29.n1.2020.172>
3. Gunawardene AR, Corfe BM, Staton CA. Classification and functions of enteroendocrine cells of the lower gastrointestinal tract. *Int J Exp Pathol.* 2011;92(4):219-231. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2613.2011.00767.x>
4. Parra-Medina R, Moreno-Lucero P, Jimenez-Moreno J, Parra-Morales AM, Romero-Rojas A. Neuroendocrine neoplasms of gastrointestinal tract and secondary primary synchronous tumors: A systematic review of case reports. *Casualty or causality? PLoS One.* 2019;14(5):e0216647. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216647>
5. Ramírez-Perdomo A, Márquez-Barrios G, Gutiérrez-Castañeda LD, Parra-Medina R. Neuroendocrine peptides in the pathogenesis of colorectal carcinoma. *Exp Oncol.* 2023 Jun 26;45(1):3-16. <https://doi.org/10.15407/exp-oncology.2023.01.003>

6. Kannen V, Garcia SB, Stopper H, Waaga-Gasser AM. Glucagon-like peptide 2 in colon carcinogenesis: Possible target for anti-cancer therapy? *Pharmacol Ther.* 2013;139(1):87–94. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.04.007>
7. Pedersen J, Pedersen NB, Brix SW, Grunddal KV, Rosenkilde MM, Hartmann B, Ørskov C, Poulsen SS, Holst JJ. The glucagon-like peptide 2 receptor is expressed in enteric neurons and not in the epithelium of the intestine. *Peptides.* 2015;67:20–8. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2015.02.007>
8. Lu Y, Kweon S-S, Tanikawa C, Jia W-H, Xiang Y-B, Cai Q, et al. Large-Scale Genome-Wide Association Study of East Asians Identifies Loci Associated With Risk for Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* 2019;156(5):1455–66. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.11.066>
9. Burrin DG, Stoll B, Guan X, Cui L, Chang X, Holst JJ. Glucagon-Like Peptide 2 Dose-Dependently Activates Intestinal Cell Survival and Proliferation in Neonatal Piglets. *Endocrinology.* 2005;146(1):22–32. <https://doi.org/10.1210/en.2004-1119>
10. Rowland KJ, Brubaker PL. The “cryptic” mechanism of action of glucagon-like peptide-2. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol.* 2011;301(1):G1–8. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00039.2011>
11. Thulesen J, Hartmann B, Hare KJ, Kissow H, Ørskov C, Holst JJ, et al. Glucagon-like peptide 2 (GLP-2) accelerates the growth of colonic neoplasms in mice. *Gut.* 2004;53(8):1145–50. <https://doi.org/10.1136/gut.2003.035212>
12. Bengi G, Kayahan H, Akarsu M, Aysal A, Sa ol Ö, Meral M, et al. Does glucagon like peptide-2 receptor expression have any effect on the development of human colorectal cancer? *Turk J Gastroenterol.* 2011;22(4):388–94. <https://doi.org/10.4318/tjg.2011.0243>
13. Körner M, Rehmann R, Reubi JC. GLP-2 receptors in human disease: High expression in gastrointestinal stromal tumors and Crohn’s disease. *Mol Cell Endocrinol.* 2012;364(1–2):46–53. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2012.08.008>
14. Koehler JA, Harper W, Barnard M, Yusta B, Drucker DJ. Glucagon-like Peptide-2 Does Not Modify the Growth or Survival of Murine or Human Intestinal Tumor Cells. *Cancer Res.* 2008;68(19):7897. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-0029>
15. Ring LL, Nerup N, Jeppesen PB, Svendsen LB, Achiam MP. Glucagon like peptide-2 and neoplasia; a systematic review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;12(3):257–64. <https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1417032>
16. Tang Z, Li C, Kang B, Gao G, Li C, Zhang Z. GEPIA: a web server for cancer and normal gene expression profiling and interactive analyses. *Nucleic Acids Res.* 2017;45(W1):W98–102. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx247>
17. Atlas de Proteínas Humanas [Internet]. Proteinatlas [cited 2022 Sep 26]. Available from: <https://www.proteinatlas.org/>
18. Iakoubov R, Lauffer LM, Trivedi S, Kim YIJ, Brubaker PL. Carcinogenic Effects of Exogenous and Endogenous Glucagon-Like Peptide-2 in Azoxy methane-Treated Mice. *Endocrinology.* 2009;150(9):4033–43. <https://doi.org/10.1210/en.2009-0295>
19. Trivedi S, Wiber SC, El-Zimaity HM, Brubaker PL. Glucagon-like peptide-2 increases dysplasia in rodent models of colon cancer. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2012;302:840–9. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00505.2011>
20. Shawe-Taylor M, Kumar JD, Holden W, Dodd S, Varga A, Giger O, et al. Glucagon-like peptide-2 acts on colon cancer myofibroblasts to stimulate proliferation, migration and invasion of both myofibroblasts and cancer cells via the IGF pathway. *Peptides.* 2017;91:49–57. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2017.03.008>
21. Tappenden KA, Edelman J, Joelsson B. Teduglutide enhances structural adaptation of the small intestinal mucosa in patients with short bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47(7):602–7. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3182828f57>

