

# Esófago de Barrett y adenocarcinoma de esófago: Un ejemplo de transformación maligna consecutiva a la respuesta inflamatoria por exposición al ácido clorhídrico. Revisión

Elio A. Prieto González<sup>1</sup>  y Pamela E. Lizondo<sup>2</sup> 

1. Centro de altos Estudios en Ciencias Humanas y de la Salud. Universidad Abierta Interamericana. Argentina

2. Carrera de Licenciatura en Enfermería. Universidad Abierta Interamericana. Argentina

## RESUMEN

**Introducción:** una revisión breve orientada a exponer el conocimiento actual acerca de los mecanismos del desarrollo desde la metaplasia hasta la anaplasia a nivel molecular y sus posibles implicaciones en la prevención, clasificación y tratamiento de esta afección, desde la perspectiva de la Medicina Translacional. Un enfoque de las alteraciones genéticas y epigenéticas y del fenotipo inflamatorio que subyacen en la aparición y desarrollo del esófago de Barrett (EB) a partir de la exposición al jugo gástrico.

**Objetivos:** revisar los aspectos moleculares y cromosómicos involucrados en el proceso de transformación maligna multietapas que conecta los cambios que caracterizan al EB con la displasia y el adenocarcinoma de esófago (ACE).

**Materiales y métodos:** se realizó una revisión bibliográfica en PubMed y Google Scholar. Se analizaron 20 artículos en inglés, priorizando publicaciones de los últimos 10 años, aunque se incluyeron trabajos clásicos de relevancia fundamental. La búsqueda abarcó tanto revisiones como artículos originales.

**Conclusión:** en la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), la retrodifusión de hidrogeniones y componentes gástricos induce inflamación crónica y estrés oxidativo, favoreciendo modificaciones epigenéticas, aberraciones cromosómicas, mutaciones en genes supresores y oncogenes, además de inhibición de la apoptosis e inmunosupresión local, que promueven la transformación hacia adenocarcinoma. El EB es un modelo paradigmático de carcinogénesis inducida por un estrés ácido conocido, que permite integrar los cambios moleculares e histológicos en un *continuum* progresivo, aportando evidencia clave sobre la relación entre inflamación crónica y cáncer.

**Palabras clave:** enfermedad por reflujo gastroesofágico, esófago de Barrett, inflamación, progresión, epigenética, mutación, adenocarcinoma de esófago.

## Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma: An example of Malignant Transformation consecutive to Inflammatory Response due to Hydrochloric Acid Exposure. Revision

### ABSTRACT

**Introduction:** A brief review aimed at presenting current knowledge on the mechanisms of progression from metaplasia to anaplasia at the molecular level and their possible implications for the prevention, classification, and treatment of this condition, from a Translational Medicine perspective. It focuses on the genetic and epigenetic alterations and the inflammatory phenotype underlying the onset and development of Barrett's esophagus (BE) resulting from exposure to gastric juice.

Autora para correspondencia: [pamelalizondo@hotmail.com](mailto:pamelalizondo@hotmail.com), Lizondo PE.

Recibido: 20/11/2024 Aceptado: 14/11/2025

DOI: <http://doi.org/10.51987/rev.hosp.ital.b.aires.v45i4.419>

**Cómo citar:** Prieto González EA, Lizondo PE. Esófago de Barrett y adenocarcinoma de esófago: Un ejemplo de transformación maligna consecutiva a la respuesta inflamatoria por exposición al ácido clorhídrico. Rev. Hosp. Ital. B.Aires. 2025;45(4):e0000419

**Objectives:** To review the molecular and chromosomal aspects involved in the multistep malignant transformation process that links the changes characteristic of BE with dysplasia and esophageal adenocarcinoma (EAC).

**Materials and methods:** A literature review was conducted in PubMed and Google Scholar. Twenty English-language articles were analyzed, prioritizing publications from the last ten years, although classic foundational works were also included. The search encompassed both reviews and original articles.

**Conclusion:** In gastroesophageal reflux disease (GERD), the backflow of hydrogen ions and gastric components induces chronic inflammation and oxidative stress, promoting epigenetic modifications, chromosomal aberrations, mutations in tumor suppressor genes and oncogenes, as well as apoptosis inhibition and local immunosuppression, which drive progression toward adenocarcinoma. BE represents a paradigmatic model of carcinogenesis induced by a known acidic stressor, allowing the integration of molecular and histological changes into a progressive continuum and providing key evidence on the relationship between chronic inflammation and cancer.

**Keywords:** gastroesophageal reflux disease, Barrett's esophagus, inflammation, progression, epigenetics, mutation, esophageal adenocarcinoma.

## INTRODUCCIÓN

El esófago de Barrett (EB) es una condición precursora de riesgo para el adenocarcinoma esofágico (ACE), una de las formas más agresivas de cáncer. Se relaciona con diversos factores de riesgo como la edad de 50 años o más, ser blanco, del sexo masculino, la obesidad y antecedentes de familiares de primer grado con EB o ACE. Este proceso está asociado con la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), en la cual la exposición crónica al ácido gástrico y las sales biliares, causa una alteración en la mucosa esofágica, que inicialmente experimenta metaplasia, seguida de displasia y, finalmente, de ACE<sup>1,2</sup>. Histológicamente, el EB progresa típicamente desde metaplasia intestinal (MI) (presencia de epitelio columnar) a displasia de bajo grado (DBG) y luego a displasia de alto grado (DAG), para finalmente convertirse en ACE. Durante esta progresión se observa una alteración evolutiva en la organización celular, con pérdida de la diferenciación epitelial, aumento de la proliferación celular y alteraciones en la estructura de las glándulas esofágicas<sup>3</sup>.

A nivel molecular, este proceso está impulsado por diversas alteraciones epigenéticas, mutaciones en oncogenes y genes supresores de tumores, así como por la acumulación de aberraciones cromosómicas.

El EB se desarrolla en el contexto de un ambiente inflamatorio crónico inducido por la exposición constante al reflujo gástrico. Este fenómeno genera un ciclo vicioso en el que la inflamación, en la que se incrementa la generación de especies reactivas de oxígeno (ERO), promueve la mutagénesis y la inestabilidad genómica<sup>4</sup>. La inflamación crónica no solo aumenta el riesgo de transformación maligna, sino también altera el microambiente tumoral, favoreciendo la proliferación celular y la evasión de la respuesta inmunitaria<sup>5</sup>. A través de un análisis más detallado, este artículo explora los aspectos moleculares y cromosómicos que intervienen en la progresión de EB a ACE.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo. Se realizaron búsquedas electrónicas de literatura científica en PubMed y Google Scholar utilizando palabras clave como "Gastroesophageal reflux disease", "Inflammation", "mutation", "epigenomics", "chromosome aberrations", "aneuploidy", "oncogenes", "esophageal adenocarcinoma", "transformation". Se analizaron trabajos de los últimos 10 años, aunque se incluyeron algunos anteriores por su relevancia en el campo de estudio, con filtro de texto completo y acceso público. Se incluyeron revisiones y artículos originales.

## ESTADO DEL ARTE

### Mecanismos moleculares de progresión del EB a ACE

La exposición crónica al ácido clorhídrico (HCL) y otros componentes gástricos induce un cambio en la función del epitelio esofágico, inicialmente causando una MI. Este cambio es mediado en gran parte por factores proinflamatorios, como las citoquinas y las quimiocinas, que se liberan durante la inflamación crónica<sup>6</sup>. La inflamación también da lugar a un aumento en la liberación de especies reactivas de oxígeno (ERO), que inducen daño en el ADN, causando mutaciones que provocan la activación de oncogenes y la inhibición de genes supresores críticos involucrados en la regulación del ciclo celular, la integridad genómica, la apoptosis o la transformación maligna, como p53, TP16, y TP53<sup>7</sup>.

Estas alteraciones genéticas dan lugar a un patrón de inestabilidad cromosómica que es una característica fundamental en la progresión de EB a displasia y, eventualmente, a ACE. Las anomalías cromosómicas incluyen la pérdida de heterocigosidad en genes supresores de tumores y la ganancia de cromosomas, lo que genera un ambiente propicio para el desarrollo de un cáncer esofágico invasivo<sup>8,9</sup>. Por ejemplo, la pérdida de los cromosomas 4q, 18q, y 21y, con mayor frecuencia, del cromosoma Y, se ha documentado en estudios de biopsias de pacientes

con EB, mientras que se observa la ganancia de cromosomas como 14 y 20 en las etapas más avanzadas de la enfermedad<sup>10,11</sup>.

En torno al 20% de estos reordenamientos son translocaciones intercromosómicas. Por otra parte, la frecuencia de mutación es de 9,9 mutaciones/Mb (rango de 7,1-25,2) por genoma haploide. Se han descrito con frecuencia aberraciones estructurales que afectan a los brazos cortos (p) y largos (q) de cromosomas de los grupos A (1p), B (3q), C (11p) y G (22p)<sup>12</sup>. Las técnicas citogenéticas-moleculares han permitido encontrar, en el EB, aneuploidías que involucran a los cromosomas 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 17, 18 e Y. Es relevante que estos cambios se han encontrado desde el comienzo de la displasia<sup>8</sup>.

En otro estudio en el que se aplicó hibridación genética comparativa (CGH) se identificaron una serie de ganancias y pérdidas cromosómicas recurrentes que se asociaron tanto con el carcinoma como con las lesiones premalignas. Las ganancias más frecuentes fueron observadas en los cromosomas 8q, 20q, 2p, 7p y 10q, mientras que las pérdidas se localizaron principalmente en los cromosomas Y, 4q, 5q, 9p y 18q. En los estados premalignos, tales como la metaplasia intestinal (MI) y la displasia de bajo y alto grado (DBG y DAG), se observaron cambios cromosómicos similares, pero con un aumento en el número de alteraciones a medida que avanzaba la gravedad de las lesiones. Es una evolución clonal compleja, probablemente debida al surgimiento de subpoblaciones neoplásicas divergentes. Esto sugiere que la evolución tumoral en el EB es altamente heterogénea, lo cual representa un desafío significativo para la vigilancia clínica de los pacientes<sup>13</sup>.

En biopsias esofágicas de pacientes con EB con DAG sin ACE invasivo se ha observado que la pérdida de 9p suele ocurrir antes que la de 17p<sup>11</sup>. La pérdida de heterocigosidad (LOH) en 17p se asocia con la aparición de tetraploidía, lo que confirma que la pérdida de p53 contribuye a la inestabilidad genómica. Es notorio que la LOH en 9p abarcaba una mayor proporción del área afectada por EB. Estos hallazgos respaldan un modelo ampliamente aceptado en el cual la pérdida de CDKN2A representa un evento temprano en la progresión del EB, mientras que las alteraciones en TP53 ocurren en etapas posteriores<sup>7</sup>. Es conocida la relación entre las amplificaciones de c-myc y EGFR, en la progresión del EB a ACE; estos genes participan en el control de la proliferación, la angiogénesis y la invasión tumoral. La amplificación de c-myc y otros *loci* se manifiesta durante los cambios que conducen desde la DBG a DAG y de ahí al ACE. Estos cambios se generan en el contexto de variaciones en la ploidía que se acentúan a medida que las lesiones progresan hacia la anaplasia<sup>7,14</sup>.

La exposición crónica a ácido y bilis mostró que las células expuestas a estas condiciones experimentaron una acumulación de anomalías cromosómicas, que precedieron a los cambios displásicos<sup>15</sup>. Se ha encontrado reiteradamente que las translocaciones recurrentes, en especial las que involucran a (2;10;16), funcionan como marcadores cromosómicos que devienen en una

característica clave en la progresión del EB a ACE. Tales aberraciones, identificadas por hibridación fluorescente *in situ* (FISH), ocurren en etapas tempranas de la transformación maligna, incluso antes de que se evidencien los cambios histológicos significativos<sup>16</sup>.

En este contexto de progresión en el EB, la inestabilidad cromosómica se ha relacionado con el acortamiento de los telómeros<sup>3</sup>. La inestabilidad cromosómica en el EB es más pronunciada en aquellos pacientes con telómeros acortados.

### Alteraciones en el ciclo celular y la resistencia a la apoptosis

La disfunción en los mecanismos de control del ciclo celular desempeña un papel crucial en la progresión del EB a ACE. La acumulación de mutaciones en genes supresores de tumores, como p16INK4a y TP53, es común en el ACE<sup>11</sup>. La alteración en la vía del ciclo celular promueve una proliferación celular descontrolada. Además, la resistencia a la apoptosis es un factor clave en la supervivencia de las células tumorales. En este contexto, las mutaciones en genes como Bcl-2 y c-Myc permiten que las células displásicas sobrevivan y progresen hacia un carcinoma invasivo. Los cambios tisulares están correlacionados con LOH, translocaciones y amplificaciones genéticas<sup>5</sup>.

### Epigenética y regulación de la expresión genética

Además de las mutaciones genéticas, las alteraciones epigenéticas desempeñan un papel crucial en la progresión de EB al ACE. La metilación anómala de los promotores de genes supresores de tumores y de genes involucrados en la regulación de la inflamación, como NF- $\kappa$ B, es un fenómeno común en las primeras etapas del cáncer esofágico<sup>9</sup>. La hipermetilación de TP53 y la hipometilación de EGFR contribuyen a la activación de vías oncogénicas y a la inhibición de las respuestas antitumorales<sup>17</sup>.

Un aspecto por destacar es el papel de los micro-ARN en la regulación epigenética. Estos pequeños ARN no codificantes controlan la expresión de genes involucrados en la proliferación celular y la apoptosis. Alteraciones en la expresión de los micro-ARN, como es el caso de miR-34a, que es un regulador negativo de c-Myc, están asociadas con la progresión de la displasia a carcinoma invasivo<sup>18</sup>.

Las modificaciones de histonas y la regulación por micro-ARN son herramientas clave para estudiar los cambios moleculares asociados con EB, por lo que deben considerarse como futuros marcadores tempranos de progresión ya que pueden presentarse en etapas iniciales de EB, mucho antes del desarrollo de displasia o cáncer<sup>19</sup>. Se ha identificado la pérdida cromosómica y la hipermetilación del promotor del gen CDKN2A-p16INK4A en EB, DAG y ACE. Asimismo, la metilación del promotor del factor de transcripción relacionado con Runt 3 (RUNX3) se ha descrito como un importante factor de riesgo independiente para la progresión de EB a DAG, lo que lo convierte en un biomarcador predictivo de relevancia clínica. Además se ha observado que la metilación aberrante fuera de las islas CpG, junto con la hipometilación global, puede favorecer la transformación maligna.

La pérdida cromosómica y la hipermetilación del promotor del gen CDKN2A-p16-INK4A han sido identificadas en EB, DAG y ACE, lo que sugiere su participación a lo largo del proceso de la carcinogénesis esofágica. Asimismo, la metilación del promotor del factor de transcripción relacionado con Runt 3 (RUNX3) ha sido propuesta como un factor de riesgo independiente en la progresión de EB a DAG, constituyéndose por tanto en un biomarcador epigenético, predictivo de potencial utilidad clínica. Por otro lado, la hipermetilación del promotor del gen APC, conocido por su papel en la poliposis adenomatosa familiar (FAP) y el desarrollo del cáncer colorrectal, también se ha asociado con lesiones esofágicas premalignas y malignas como EB y ACE<sup>19,20</sup>.

Adicionalmente se ha evidenciado que tanto la metilación aberrante fuera de las islas CpG, como la hipometilación global del ADN, pueden facilitar la transformación maligna al promover inestabilidad genómica y desregulación transcripcional. En este contexto, la combinación de diversas alteraciones genéticas y epigenéticas ha mostrado un valor predictivo positivo relevante en la evaluación del riesgo de progresión tumoral. En particular, la concurrencia de pérdida de heterocigosidad (LOH) en TP53 y CDKN2A, junto con la presencia de tetraploidía. Estas modificaciones se han asociado con un incremento aproximado de 39 veces en el riesgo de progresión hacia el ACE, lo que subraya la relevancia de estos cambios a nivel molecular como predictores de importancia clínica. La expresión aberrante (pérdida o sobreexpresión) de p53, Ki-67, p16, betacatenina, cyclin D1 y MCM2 también se han asociado significativamente con la DBG, DAG y ACE, indicando un elevado riesgo de progresión maligna<sup>19,20</sup>.

#### Microambiente tumoral y evasión inmunológica

El microambiente inflamatorio en el EB favorece la progresión del cáncer esofágico a través de una serie de interacciones de las células malignas y el sistema inmunológico. La inflamación crónica aumenta la expresión de moléculas que promueven la angiogénesis y la migración celular, mientras que las células tumorales desarrollan mecanismos de evasión inmunológica. La presencia de células T reguladoras (Treg) y la liberación de interleucina-10 (IL-10) son un rasgo común en este microambiente, lo que disminuye la respuesta inmunitaria contra las células tumorales<sup>2</sup>. El estudio de biopsias de esófago de pacientes con EB y ACE ha demostrado la expresión anómala del ligando de muerte programada PD-L1 (*programmed death-ligand 1*), lo que puede indicar que las células tumorales pueden escapar de la vigilancia inmunológica mediante la inducción de un ambiente inmunosupresor<sup>21</sup>.

#### CONCLUSIÓN

La progresión del EB hacia el ACE es un proceso complejo, mediado por una combinación de alteraciones epigenéticas, en especial hipermetilación e hipometilación en genes supresores y oncogenes, que también pueden ser objeto de mutaciones. La inestabilidad cromosómica resultante puede conducir a aneuploidías, que junto a las

mutaciones participan en la transformación maligna. Esas anomalías se producen en el contexto de un microambiente inflamatorio en el que la vigilancia inmunológica puede estar afectada, lo que reduce la respuesta inmunitaria contra las células que expresan antígenos tumorales. Una mayor comprensión de los mecanismos moleculares en el proceso de carcinogénesis esofágica podría ofrecer nuevas perspectivas diagnósticas y terapéuticas del ACE en sus etapas tempranas, con el potencial de mejorar el pronóstico de los pacientes.

**Contribuciones de los autores:** Conceptualización (EP, PL). Investigación (EP, PL). Redacción - Borrador original (EP, PL). Redacción-Revisión y edición (EP, PL). Supervisión (EP).

**Conflictos de intereses:** los autores declaran no poseer conflictos de intereses relacionados con el contenido del presente trabajo.

**Financiamiento:** los autores declaran que este estudio no recibió financiamiento de ninguna fuente externa.

#### REFERENCIAS

1. Antonios K, Aintabi D, McNally P, et al. Factors for the development of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2025;8(3):e70168. <https://doi.org/10.1002/cnr.2.70168>.
2. Han D, Zhang C. The oxidative damage and inflammation mechanisms in GERD-induced Barrett's esophagus. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:885537. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.885537>.
3. Finley JC, Reid BJ, Odze RD, et al. Chromosomal instability in Barrett's esophagus is related to telomere shortening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(8):1451-1457. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0837>.
4. Bao C, Tourdot RW, Brunette GJ, et al. Genomic signatures of past and present chromosomal instability in Barrett's esophagus and early esophageal adenocarcinoma. *Nat Commun*. 2023;14(1):6203. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-41805-6>.
5. Tambunting L, Kelleher D, Duggan SP. The immune underpinnings of Barrett's-associated adenocarcinogenesis: a retrieval of nefarious immunologic co-conspirators. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2022;13(5):1297-1315. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2022.01.023>.
6. Li S, Hoefnagel SJM, Krishnadath KK. Molecular biology and clinical management of esophageal adenocarcinoma. *Cancers (Basel)*. 2023;15(22):5410. <https://doi.org/10.3390/cancers15225410>.
7. Kaz AM, Grady WM, Stachler MD, et al. Genetic and epigenetic alterations in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin North Am*. 2015;44(2):473-489. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2015.02.015>.
8. Berisha SZ, Shetty S, Prior TW, et al. Cytogenetic and molecular diagnostic testing associated with prenatal and postnatal birth defects. *Birth Defects Res*. 2020;112(4):293-306. <https://doi.org/10.1002/bdr.2.1648>.
9. Li Z, Zou L, Xiao ZX, et al. Transcriptome-based drug repositioning identifies TPCA-1 as a potential selective inhibitor of esophagus squamous carcinoma cell viability. *Int J Mol Med*. 2022;49(6):75. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2022.5131>.
10. Weiss MM, Hermsen MA, Meijer GA, et al. Comparative genomic hybridisation. *Mol Pathol*. 1999;52(5):243-251. <https://doi.org/10.1136/mp.52.5.243>.
11. Ross-Innes CS, Becq J, Warren A, Cheatham RK, et al. Whole-genome sequencing provides new insights into the clonal architecture of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Nat Genet*. 2015;47(9):1038-1046. <https://doi.org/10.1038/ng.3357>.
12. Caspa Gokulan R, Garcia-Buitrago MT, Zaika AI. From genetics to signaling pathways: molecular pathogenesis of esophageal adenocarcinoma. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2019;1872(1):37-48. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2019.05.003>.

13. Walch AK, Zitzelsberger HF, Bruch J, et al. Chromosomal imbalances in Barrett's adenocarcinoma and the metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence. *Am J Pathol.* 2000;156(2):555-566. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64760-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64760-8).
14. Douville C, Moinova HR, Thota PN, et al. Massively parallel sequencing of esophageal brushings enables an aneuploidy-based classification of patients with Barrett's esophagus. *Gastroenterology.* 2021;160(6):2043-2054.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.01.209>.
15. Bajpai M, Aviv H, Das KM. Prolonged exposure to acid and bile induces chromosome abnormalities that precede malignant transformation of benign Barrett's epithelium. *Mol Cytogenet.* 2012;5(1):43. <https://doi.org/10.1186/1755-8166-5-43>.
16. Bajpai M, Panda A, Birudaraju K, et al. Recurring translocations in Barrett's esophageal adenocarcinoma. *Front Genet.* 2021;12:674741. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.674741>.
17. de Melo Viana TC, Nakamura ET, Park A, et al. Molecular abnormalities and carcinogenesis in Barrett's esophagus: implications for cancer treatment and prevention. *Genes (Basel).* 2025;16(3):270. <https://doi.org/10.3390/genes16030270>.
18. He Z, Ji Y, Yuan Y, Liang T, et al. Uncovering the role of microRNAs in esophageal cancer: from pathogenesis to clinical applications. *Front Pharmacol.* 2025;16:1532558. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1532558>.
19. Ergun P, Kipcak S, Bor S. Epigenetic alterations from Barrett's esophagus to esophageal adenocarcinoma. *Int J Mol Sci.* 2023;24(9):7817. <https://doi.org/10.3390/ijms24097817>.
20. Choi Y, Bedford A, Pollack S. The aberrant expression of biomarkers and risk prediction for neoplastic changes in Barrett's esophagus-dysplasia. *Cancers (Basel).* 2024;16(13):2386. <https://doi.org/10.3390/cancers16132386>.
21. Lagisetty KH, McEwen DP, Nancarrow DJ, et al. Immune determinants of Barrett's progression to esophageal adenocarcinoma. *JCI Insight.* 2021;6(1):e143888. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.143888>.