

# ADENOCARCINOMA PANCREÀTIC DUCTAL

## INTRODUCCIÓ

L'adenocarcinoma pancreàtic ductal (PDAC) és la forma més comú de càncer de pàncrees i és la quarta causa de mort per càncer en tot el món. La carcinogènesi comença amb un acumulació d'alteracions genètiques, on les més transcendents són l'oncogen KRAS2, i els supressors tumorals p16, p53 i Smad4, alhora que es van donant canvis morfològics i histològics que acaben provocant un adenocarcinoma molt invasiu. El PDAC s'origina en l'epiteli ductal i progressa per diferents etapes: la primera és la neoplàsia intraepitelial pancreàtica (PanIN) 1, subdividida en graus 1A i 1B, a continuació tenim PanIN de grau 2, continua cap a una lesió PanIN de grau 3 fins que finalment es forma un carcinoma invasiu.

## OBJECTIUS

- 1) Estudiar el paper de l'oncogen KRAS2, així com dels supressors tumorals p16, p53 i Smad4 en el PDAC.
- 2) Determinar l'efecte de l'escurçament telomèric i el paper de la telomerasa.
- 3) Teràpies per fer front al PDAC, especialment teràpia gènica i teràpia front la telomerasa.

Gen alterat	Producte	Tipus de mutació	Alteració genètica	Funció cel·lular	Freqüència de mutació, %
KRAS2	Ras	Mutació puntual: afecten codó 12, 13 o 61	Activació constitutiva	Proteïna GTPasa que participa en supervivència cel·lular, proliferació i motilitat	95%
CDKN2A	p16	Deleció homozigòtica, mutacions intragèniques o hipermetilació del promotor	Inactivació	Inhibeix la progressió del cycle cel·lular entre G <sub>1</sub> i S	95%
TP53	p53	Substitucions aminoacídiques en dominis conservats o delecions intragèniques (microdelecions)	Inactivació	Control de la integritat del DNA en G <sub>1</sub> ; atura el cycle davant de dany en el DNA. També induïx l'apoptosi davant danys important en el DNA	50-70%
DPC4	Smad4	Deleció homozigòtica, mutacions intragèniques	Inactivació	Participa en la transformació de TGF-β el qual té efectes inhibidors del creixement	55%

## ESCURÇAMENT TELOMÈRIC

### Primers estadis del càncer

Durant els primers estadis de PanIN, sembla ser que els telòmers es tornen anormalment curts, fet que porta a que durant l'anafase mitòtica es fusionin entre ells, formant els anomenats ponts anafàsics (Figura 1). Aquest fet sembla que podria ser la explicació de la pèrdua de funció dels principals supressors tumorals, així com l'activació de KRAS2.

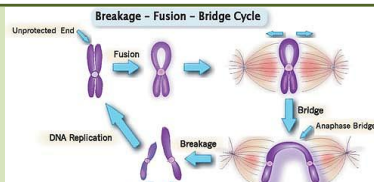


Figura 1: cicle dels ponts anafàsics durant la mitosi<sup>1</sup>

### Estadis més avançats

S'ha vist que la inestabilitat cromosòmica es contraproducta en el creixement tumoral, fet que podria explicar perquè les neoplàsies adquireixen mecanismes allargadors dels telòmers mitjançant la telomerasa.

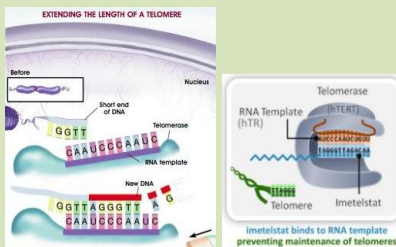


Figura 3: imetelstat amb la seva cadena complementària al molle de la telomerasa<sup>3</sup>.

### Cèl·lules mare canceroses i teràpia front la telomerasa

En gran quantitat de tumors s'ha detectat la presència d'una població cel·lular on trobem les cèl·lules mare canceroses (CSC).

#### Propietats:

- 1) Auto-renovació.
- 2) Clonicitat.
- 3) Potencial tumorigènic.

→ presència telomerasa (Figura 2)

#### Imetelstat

És un oligonucleòtid complementari a la seqüència molle de RNA que porta incorporada la telomerasa (Figura 3).

#### Efectes:

- 1) Inhibició telomerasa.
- 2) Reducció població CSC.
- 3) Control del creixement del càncer.

Les mutacions esmentades anteriorment, juntament amb l'escurçament telomèric característic del PDAC no succeeixen en un ordre molt precís. No obstant, algunes mutacions es donen amb major freqüència en determinats estadis del càncer:

- 1) PanIN 1: mutacions en el gen KRAS2 juntament amb l'escurçament telomèric.
- 2) PanIN 2: inactivació de p16.
- 3) PanIN 3: inactivació de p53 i Smad4.

Les primeres mutacions afavoreixen que es donguin d'altres, que s'aniran acumulant afavorint la progressió de la malaltia fins a carcinoma invasiu (figura 6).

## TERÀPIA GÈNICA

### Diana MTAP-CDKN2A

El gen fosforilasa metiloadenosina (MTAP) té com a producte un enzim que participa en la via de síntesi alternativa de les purines. El gen el trobem a unes 100 kb del gen CDKN2A (Figura 4) i en el PDAC sovint trobem el gen MTAP codelecionat.

Aplicació en teràpia: ús d'inhibidors de la via de síntesi de purines *de novo*, com L-alanina:  
-Les cèl·lules no tumorals no es veuran afectades perquè mantenen la via alternativa.  
-Les cèl·lules tumorals no poden sintetitzar purines.

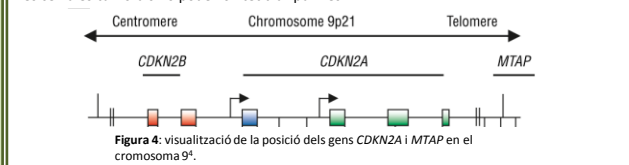


Figura 4: visualització de la posició dels gens CDKN2A i MTAP en el cromosoma 9<sup>4</sup>.

### Diana PKC iota-KRAS2

En estudis sobre PKC iota (PKCI) s'ha vist que té un paper clau en el creixement i tumorigènesi de les cèl·lules tumorals, i la trobem altament expressada (Figura 5). Per tant és indicador de mal pronòstic (Figura 6).

El seu bloqueig atura:

- 1) Angiogènesi.
- 2) Metàstasi.

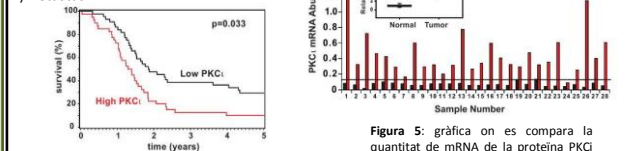


Figura 5: gràfica on es compara la quantitat de mRNA de la proteïna PKCI en mostres de pàncrees normals i tumorals<sup>5</sup>.

Figura 6: gràfic on es comparen pacients amb nivells alts i baixos de PKC, relacionant-ho amb la supervivència<sup>5</sup>.

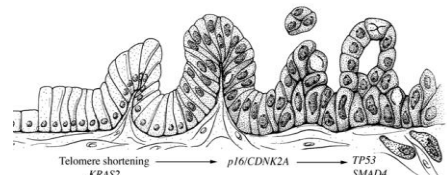


Figura 6: acumulació successiva de mutacions en l'epiteli del ducte pancreàtic i com determinen la seva morfologia

## CONCLUSIONS

Encara avui, l'adenocarcinoma pancreàtic ductal continua sent un càncer fatal ja que és molt difícil de tractar i de diagnosticar precoçment. S'ha avançat molt en l'enteniment dels processos moleculars, genètics i histològics del PDAC que han fet possible l'aparició de nombrosos estudis pre-clínic i evidències tant a nivell *in vivo* com *in vitro* com per exemple les teràpies descrites en aquest treball. A priori els resultats semblen esperançadors ja que donen bons resultats.

No obstant, aquests resultats no s'han traslladat al àmbit clínic que permetin la millora de les condicions de vida dels pacients amb PDAC i augmentar la seva esperança de vida. Per aquest motiu, tot i els avenços realitzats, s'ha de seguir treballant en el desenvolupament de teràpies i en la detecció precoç amb aplicació clínic i, per tant, d'abast hospitalari.

### Bibliografia

- 1) Medical Books Online. Chapter 3: desestabilització de la genoma del càncer. Consulta: 27/07/2014 < <http://www.cisip.com/index.php/page/content/id/1816> >.
- 2) National Institutes of Health (NIH). Appendix C: Stem Cell information. Consulta: 27/07/2014 < [http://stemcells.nih.gov/info/2001report/pages/appendix\\_c.aspx](http://stemcells.nih.gov/info/2001report/pages/appendix_c.aspx) >.
- 3) Geron. 32nd Annual J.P. Morgan Healthcare Conference. Consulta: 27/5/2014 < <http://www.geron.com/PDFs/Geron-32ndAnnual2014.pdf> >.
- 4) Maria J. Worsham, PhD; Kang Mei Chen [..] Fine-Mapping Loss of Gene Architecture at the CDKN2B (p15INK4b), CDKN2A (p14ARF, p16INK4a), and MTAP Genes in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **132**, 409-415 (2006).
- 5) Scotti M, Bamlet W, Smyrk T, Fields A, Murray N. Protein kinase C iota is required for pancreatic cancer cell transformed growth and tumorigenesis. *Cancer Res* **70**, 2064-2074 (2010).
- 6) Hruban RH, Maitra A, Goggins M. Update on Pancreatic Intraepithelial Neoplasia. *Int J Clin Exp Pathol* **1**, 306-316 (2008).