

BASES CELULARES Y MOLECULARES DEL ADENOCARCINOMA PANCREÁTICO

El adenocarcinoma pancreático es uno de los tipos de cáncer con mas mal pronóstico que existen, debido principalmente a un diagnóstico tardío, y a que realiza una metástasis siendo el páncreas todavía funcional, en tejidos cercanos como hígado, pulmón o bazo. Este trabajo se centra en el estudio del PDAC (*Pancreatic Ductal Adenocarcinoma*), ya que comprende mas del 85% de las neoplasias pancreáticas en humanos. El principal objetivo de este estudio es facilitar y analizar nuevas dianas farmacológicas para tratamientos combinatorios contra esta enfermedad tan mortal.

1.-Mortalidad Cáncer de páncreas

Gráfica Mortalidad v.s Incidencia del cáncer en hombres en todo el mundo; donde se observa que mas del 95% de los casos son mortales.

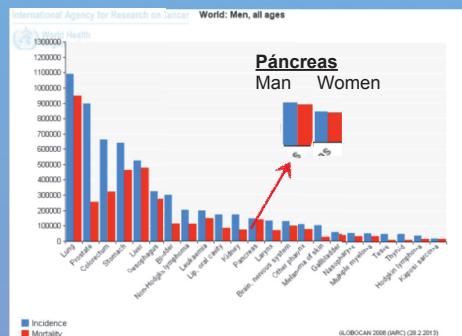


Fig.1. Incidencia vs Mortalidad de diversos tipos de cáncer en hombres, en el mundo. International Agency for Research on Cancer. <http://www.iarc.fr/>

2.- Microambiente y células madre tumorales.

Una característica del cáncer de páncreas es la formación de un denso estroma, en el cual ocurre una serie de reacciones demoplásicas muy importantes. Osea no sólo las células pancreáticas son importantes para el desarrollo del tumor, también células del tejido conjuntivo (estrelladas) o del sistema inmune. En este nicho también se encuentran las **células madre cancerígenas (CSC)** que confieren una resistencia a fármacos y una capacidad regenerativa del tumor la cual deberíamos evitar para poder tratar el tumor con éxito. En la imagen observamos las relaciones que ocurren en el tumor, y marcadores y señales que ocurren en el "tejido" cancerígeno.

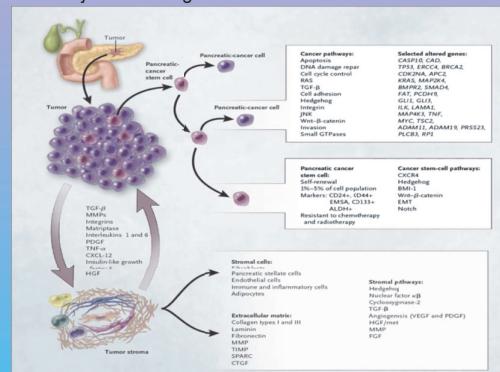


Fig.2 Tejido Tumoral del PDAC, marcadores de células madre y células que forman el microambiente¹.

3.-Bases Moleculares

La mutación que aparece con más frecuencia en el PDAC, es **k-Ras**, a parte de ser la mutación mas importante para que se desarrolle el tumor. Encontramos dos tipos de eventos genéticos, los tempranos, con k-Ras a la cabeza, y eventos tardío, como la pérdida de función de **p53**, o problemas con la reparación del DNA, que causa la inestabilidad genómica, y el acúmulo de dichas mutaciones favorece la invasión de las células tumorales hacia otros tejidos.

En la Figura 3B, observamos a que vías de señalización afecta Ras, y marcadas en rojo, mutaciones que también aparecen en este cáncer. Importante también la vía de **PKB/Akt**, donde la fosfatasa **PTEN**, es una diana farmacológica muy importante junto a k-Ras en este tipo de neoplasias.

Si hay mutaciones por debajo de k-Ras habría que utilizar terapia combinatoria. En la Figura 3B, vemos el tiempo que transcurre entre que aparece la primera mutación hasta que se produce la metástasis, y se observa que es un tumor de progresión lenta, ya que los eventos genéticos tardan en ocurrir.

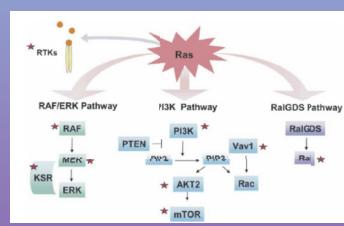


Fig.3A. Vías de señalización que activa Ras. Con una estrella Roja proteinas que se han encontrado mutadas en diversos pacientes con PDAC².

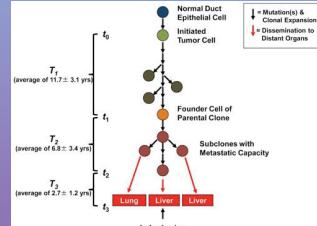


Fig.3B. Evolución genética del PDAC. Desde la primera mutación hasta la metástasis³.

4.- Histopatología

Estudios clínicos e histopatológicos han identificado tres tipos de lesiones precursoras del PDAC: PanIN (Pancreatic Internal Neoplasia), MCN (Mucinous cystic neoplasm) y por ultimo IPMN (Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm)(Fig.4A). En la figura 4 observamos las mutaciones necesarias para pasare estos tipos de lesiones el más común y más estudiado es el PanIN. Las lesiones PanIN se clasifican en tres estadios, según su gravedad, y según sus eventos genéticos que hayan ocurrido.

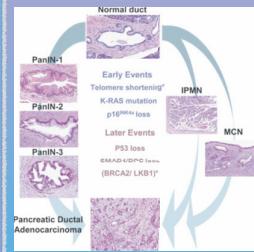


Fig.4A. Lesiones histológicas y eventos genéticos que conducen al PDAC².

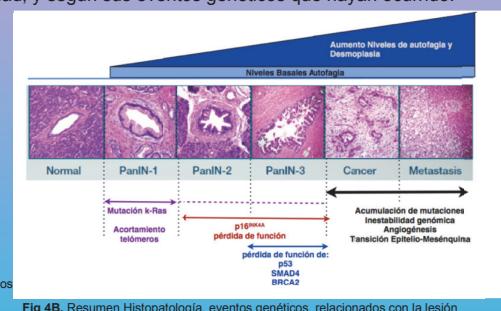


Fig.4B. Resumen Histopatología, eventos genéticos, relacionados con la lesión PanIN en el PDAC. (Imagen modificada de la referencia 4).

5.- Autofagia en el PDAC

La autofagia es una vía de degradación lisosomal de orgánulos celulares dañados o proteínas que han tenido una larga vida media. Se ha demostrado recientemente que la **autofagia desarrolla un papel fundamental en la patogénesis del PDAC**. La autofagia es muy activa en las etapas posteriores de transformación en las células del PDAC, y es imprescindible para el crecimiento in vivo e in vitro de dichas células, como también lo es para la metastatización de este tipo de neoplasia. Estos estudios también han producido mucha controversia en el mundo del cáncer, debido a que prevalecía la teoría de que la autofagia estaba inducida por el estrés ambiental, por la privación de nutrientes (muchas más células en menos espacio) y por los agentes quimioterapéuticos. En cambio se ha observado que las células del PDAC exhiben la autofagia de forma constitutiva en condiciones basales y tempranas, por lo que la dependencia del PDAC por la autofagia, hace que esta vía se explote en los próximos años, para poder desarrollar fármacos contra este tipo de cáncer tan mortal.

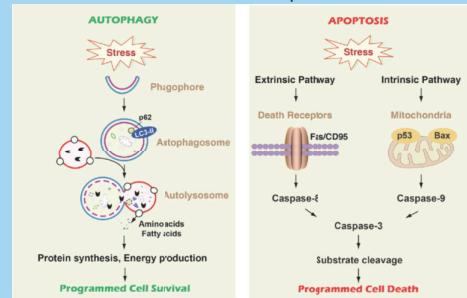


Fig.4. Autofagia v.s apoptosis en PDAC⁵.

6.- Conclusiones

La autofagia en el cáncer de páncreas es necesaria para que el cáncer crezca y pueda metastatizar: y esto junto a las células madre tumorales permite una gran resistencia a los agentes quimioterapéuticos actuales.

Un mayor conocimiento sobre el cáncer y dianas farmacológicas ayudarían al tratamiento de la enfermedad, como lo son proteínas de la vía que permite la autofagia. Pero el principal punto donde se debe centrar en el futuro serán nuevos marcadores tumorales para un **diagnóstico precoz**.

Por último, debemos confiar en el avance de la ciencia en este campo. Se cree que un conocimiento tanto a nivel tisular como molecular permitirá este desarrollo farmacológico, y aunque haya tumores que no se puedan erradicar, ya que siempre puede sobrevivir una célula capaz de regenerar el tumor, con nuevas **terapias dirigidas y combinatorias** se podrá en un tiempo, poder regular el crecimiento y expansión de un tejido tumoral durante un largo periodo evitando que este sea la causa de muerte.

7.- Bibliografía

- Hidalgo .2012. New Insights into pancreatic cancer biology. Anals of Oncology 23: 135-138.
- Aram F. Hezel et al. 2006. Genetics and biology of pancreatic ductal adenocarcinoma. Genes & Development 20:1218-1249.
- Yachida et. al. 2010. Distant Metastasis Occurs Late during the Genetic Evolution of Pancreatic Cancer. Nature. 28; 467(7319):1114-1117.
- Cell SnapShot Archive: <http://snapshots.cell.com/>
- Rui Kang, Daoling Tang. 2012. Autophagy in pancreatic cancer pathogenesis and treatment. American Journal of Cancer Res;2(4):383-396