

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 a la telomerasa.

Table with 6 columns: Gen alterat, Producte, Tipus de mutació, Alteració genètica, Funció cel·lular, and Freqüència de mutació, %. It lists mutations for KRAS2, CDKN2A, TP53, and DPC4.

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.

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

Cèl·lules mare canceroses i teràpia front a la telomerasa
En gran quantitat de tumors s'ha detectat la presència d'una població cel·lular on trobem les cel·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 motlle de RNA que porta incorporada la telomerasa (Figura 3).
Efectes:
1) Inhibició telomerasa.
2) Reducció població CSC.
3) Control del creixement del càncer.

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

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 cel·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.

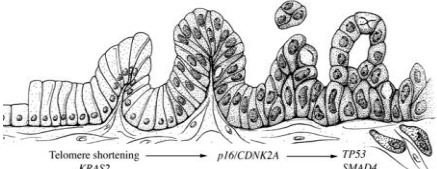


Figura 6: acumulació successiva de mutacions en l'epiteli del ducte pancreàtic i com determinen la seva morfologia

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 als 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 càncer genome. 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/appendixC.aspx>.
3) Geron. 32nd Annual J.P. Morgan Healthcare Conference. Consulta: 27/5/2014. <http://www.geron.com/PDFs/Geron-JPMorgan2014.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).