



REVISTA DE  
GASTROENTEROLOGÍA  
DE MÉXICO

www.elsevier.es



■ Curso Pre-congreso Nutrición 2010

## Bases moleculares del cáncer y factores de riesgo: el caso del cáncer de páncreas

Dr. Iván Pérez Díaz

Dirección de Medicina Interna  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México D.F.

Los tumores esporádicos representan la mayoría de los cánceres en humanos y se originan por la adquisición de mutaciones somáticas, alteraciones tanto genéticas como epigenéticas que producen cambios en la secuencia, la estructura y la expresión genética y son responsables de la capacidad que tienen los tumores de generar sus propias señales mitogénicas, evadir la apoptosis y resistir señales inhibitorias.

El cáncer de páncreas (CAP) es la cuarta causa de muerte por cáncer en Estados Unidos de América (EUA) tanto en hombres como en mujeres; la mayoría de estos tumores (85%) corresponde a adenocarcinomas originados en el epitelio ductal. En EUA anualmente se diagnostican alrededor de 42 470 casos de esta enfermedad, falleciendo la mayoría de los pacientes por esta causa; el CAP raramente se presenta antes de los 45 años de edad, pero su incidencia aumenta bruscamente a partir de entonces. La incidencia es mayor en hombres con una relación hombre:mujer de 1.3:1. La resección quirúrgica es el único tratamiento potencialmente curativo en el CAP, pero sólo 15% a 20% de los pacientes son candidatos a pancreatometomía con fines curativos, y aún en ellos el pronóstico es desfavorable.

Entre los factores de riesgo mayormente implicados en el desarrollo del CAP se encuentra el consumo de tabaco; se ha observado que los fumadores tienen un incremento en el riesgo de CAP de 2.5% a 3.6% comparados con los no fumadores. Con menor asiduidad se han asociado a mayor riesgo de CAP el consumo moderado de alcohol,

la ingestión de café y el uso de aspirina. En algunos estudios se ha mostrado un aumento en la incidencia de CAP en los pacientes con historia de diabetes, pancreatitis crónica y dieta alta en grasa. Recientemente se ha observado mayor riesgo de CAP entre los pacientes con sangre de tipo A, B, o AB en comparación con el tipo O.

El CAP es una enfermedad genética debida a mutaciones tanto heredadas como adquiridas de genes específicos asociados al cáncer. La evidencia indica que el CAP resulta de la acumulación de mutaciones sucesivas en diferentes genes. La denominada “neoplasia pancreática intraepitelial” (PanIN) es la lesión precursora de CAP mejor caracterizada. Las lesiones PanIN son portadoras de muchas mutaciones que se encuentran en el CAP invasivo; se ha observado que a mayor número de mutaciones mayor grado de displasia de la lesión. La progresión de un epitelio mínimamente displásico (PanIN 1A y 1B) a una displasia más grave (grados 2 a 3) y finalmente a un carcinoma invasivo, se produce a la par de una acumulación sucesiva de mutaciones que incluyen la activación del oncogen K-ras y la inactivación de los genes supresores P16/CDKN2A, P53 y SMAD4. Esta secuencia de eventos se sustenta en estudios en modelos animales en los que después de la activación de K-ras junto con la inactivación del P53 se desarrolla un carcinoma pancreático muy similar al observado en humanos. Otras lesiones premalignas menos caracterizadas incluyen la neoplasia intrapancreática mucinosa y la neoplasia mucinosa quística.

En los últimos años se han utilizado múltiples plataformas para el estudio genético masivo como el análisis seriado de expresión genética (SAGE), los microarreglos de oligonucleótidos y los microarreglos de ADN para identificar genes que se expresan diferencialmente en los distintos tipos de cáncer de páncreas. Se ha demostrado que estos genes diferencialmente expresados pueden ser marcadores diagnósticos útiles en biopsias tisulares, marcadores séricos y blancos terapéuticos. Se ha encontrado que los CAP tienen alrededor de 63 alteraciones genéticas, siendo la mayoría de ellas puntuales. Estas alteraciones delimitan un núcleo

básico de 12 vías de señalización y procesos celulares genéticamente alterados.

### Bibliografía

1. Bell W. Our changing view of the genomic landscape of cancer. *J Pathol* 2010;220:231-243.
2. Tuveson DA, Shaw AT, Willis NA, et al. Endogenous oncogenic K-ras(G12D) stimulates proliferation and widespread neoplastic and developmental defects. *Cancer Cell* 2004;5:375-87.
3. Jones S, Zhang X, Williams Parsons D, et al. Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. *Science* 2008;321:1801-1806.
4. Hustinx SR, Cao D, Maitra A, et al. Differentially expressed genes in pancreatic ductal adenocarcinomas identified through serial analysis of gene expression. *Cancer Biol Ther* 2004;3:1254-1261.
5. Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1605-17.