

PANKREAS KANSERİNİN MOLEKÜLER BİYOLOJİSİ VE GENETİĞİ - 1

Ebubekir DİRİCAN³³

GİRİŞ

Pankreas kanseri Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 41,000 ölüm vakasıyla kanserden kaynaklı ölümlerin dördüncü sebebidir (1). Pankreas kanseri genellikle en son aşamada tanı konması, kötü prognozlu olması nedeniyle en fazla ölüme sebep olan kanserler arasında yer almaktadır. Özellikle hızlı metastaz yapması sağkalım süresinin kısa olması ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, iyileştirilme şansı ancak ameliyatla olmaktadır (2). Kadınlarda görülme oranı erkeklerden daha azdır. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2012 verilerine göre Türkiye'de ki tüm kanserler içinde, pankreas kanseri kadınlarda % 0.5, erkeklerde % 0.9'dur (3).

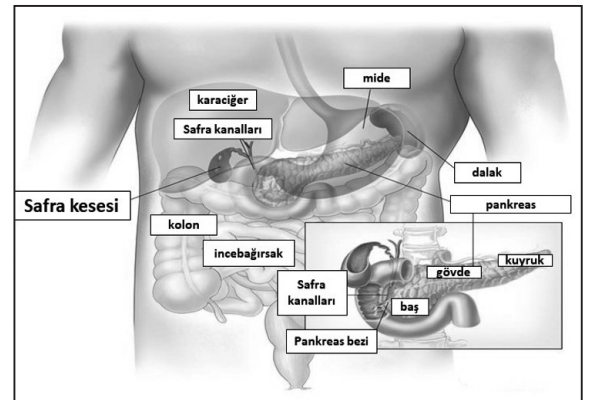
Pankreas kanser vakalarının yaklaşık %10'unun ailesel genetik temeli bulunmaktadır. Fakat çoğu pankreas kanserin genetik temeli bilinmemektedir. Genetik temelinde KRAS ve TP53 gibi genlerdeki sık görülen mutasyonlar başta olmak üzere, genetik ve epigenetik mekanizmaların yeri olabileceğine dair çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Genetik risk faktörleri dışında bir diğer önemli pankreas kanser risk faktörü sigara kullanımı olup, sigara bırakma sonrasında en az 10 yıl devam eden %75'lik bir riskin de devam ettiği belirtilmiştir (4). Pankreas kanserinin erken tanı ve tedavisi için, pankreas kanserinin başlangıcında ve ilerleme sürecinde

³³ Doktor Öğretim Üyesi, İstanbul Aydın Üniversitesi SHMYO, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, dr. ebubekirdirican@gmail.com, ebubekirdirican@aydin.edu.tr

rol oynayan moleküler değişikliklerin ve fonksiyonlarının tanımlanması mevcut tedavilerin seçiminde yönlendirici veya yeni tedavi yöntemlerinin ortaya konmasına ışık tutacaktır.

PANKREAS

Pankreas midenin hemen arkasında bulunan, yaklaşık 15 cm uzunluğunda duodenum ve kolon arasında kalan ve yetişkinlerde 60-140 gram ağırlığında; ikinci ve üçüncü lomber vertebralarda hizasında yer almaktadır. Pankreasın gıdaların sindirimi, kan şekerinin dengede tutulması başta olmak üzere karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasının düzenlenmesine kadar pek çok önemli görevi ekzokrin ve endokrin salgılarıyla gerçekleştirir. Pankreasın rengi, sarımtırak ve hafif kırmızı olan bir organdır (5) (Şekil 1). Ayrıca pankreasın %98'lik kısmı ekzokrin ve kalan %2'lik kısmı ise endokrin görevi yapmaktadır.



Şekil 1. Pankreasın anatomik yapısı. Pankreas baş, gövde ve kuyruk kısmından oluşmaktadır. (www.cancer.gov)

stratejisinin eksikliği kötü sağkalımın en önemli sebepleri arasında yer almaktadır. Vizyon ve misyon sahibi bilim insanlarıyla oluşturulacak multidisipliner araştırma gruplarında yapılacak çalışmalar pankreas kanserinin moleküler düzeyde anlaşılmasına imkan sağlayacaktır. Geniş ölçekli genomik çalışmalar pankreas kanserinin genetiğini ortaya çıkarmada önemli olacaktır. Daha ileri boyutta post-genomik çağda pankreas kanserinden muzdarip olan hastaların dokularından, hücre hatlarından ve kan örneklerinde yapılacak protein sekanslamaları yeni tanı ve prognozistik biyomarkerlerin keşfedilmesine öncülük edecektir. Bununla birlikte, mass spektrometri ve yeni nesil genomik sekanslama stratejileri spesifik mutasyonlarla ilişkili posttranslasyonel modifikasyonların ve proteinlerin karakterizasyonunun tanımlanmasına yardım edecektir. Sonuç olarak proteomik ve genomik analizlerin modern tıpta ve sağlık bakımından zorunlu bir ihtiyaç olduğu görülmektedir. Bu tip genetik ve epigenetik mekanizmaları ortaya çıkaracak bilimsel çalışmalar ile pankreas kanser hastalarının erken tanı ve tedavisi mümkün olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Ma J, Siegel R, Jemal A. Pancreatic cancer death rates by race among US men and women, 1970-2009. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105:1694-700.
2. Görgülü Ş. n-(4-asetilfenil)-2-(ariltiyo)asetamit ve n'-(3-hidroksi-4-metoksibenziliden)-2-(4-tosilpiperazin-1-il) asetohidrazit türevlerinin pankreas kanserinde antikanser etkilerinin PARP inhibitörleri ile karşılaştırılması. Doktora Tezi, Eskişehir 2019.
3. Hoyert DL, Xu J. Deaths: Preliminary Data for 2011. *National Vital Statistics Reports.* 2012;61(6):16-19.
4. Kamisawa T, Kuruma S, Chiba K. Congenital biliary dilatation and pancreaticobiliary maljunction. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi.* 2016;113(12):1991-1997.
5. Paulsen F, Waschke J, Sobotta G. (2010) *Organlar.* (23. Baskı, s: 120-127). Münih.
6. Tuncer M, Özgül N, Olcayto E, Gültekin M. Türkiye'de kanser kontrolü. *T.C. Sağlık Bakanlığı.* 2009;35-78.
7. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/13-Pancreas-fact-sheet.pdf>. (Erişim tarihi:28.06.2019)
8. Mills SE. (2010). *Sternberg's diagnostic surgical pathology*; Lippincott Williams & Wilkins (Cilt 2, 1442-3). Philadelphia.
9. Eser SY. (2009) Türkiye'de kanser insidansı. *Koza Matbaacılık (45-50).* Ankara.
10. Morgagni GB. (1761). *De sedibus, et causis morborum per anatomen indagatis libri quinque.* Venetiis: Typog Remondiniana. 1761.
11. Da Costa JM. (1858). *On the morbid anatomy and symptoms of cancer of the pancreas.* Philadelphia: J. B. Lippincott & Company.
12. Codivilla A. (1898). *Rendiconto statistico della sezione chirurgica dell'ospedale di Imola.*
13. Halsted WS. *Contributions to the surgery of the bile passages, especially of the common bile-duct.* Boston Med Surg J. 1899;141:645-54.
14. Kocher T. *Mobilisierung des duodenum und gastroduodenostomie.* *Zentralbl Chir.* 1903;30:33-8.
15. Kausch W. *Das carcinom der papilla duodeni und seine radikale entfernung.* *Beitr Klin Chir.* 1912;78:439-86.
16. Hirschel G. *Die resektion des duodenums mit der papille wegen karzinoms.* *Munch Med Wochenschr.* 1914;61:1728-9.
17. Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR. *Treatment of carcinoma of the ampulla of vater.* *Ann Surg.* 1935;102:763-79.
18. www.cancer.gov. (Erişim tarihi: 29.06.2019)
19. Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. *Pancreatic cancer.* *Lancet.* 2011;378:607-20.
20. Moertel CG, Childs DS, Jr., Reitemeier RJ, Colby MY, Jr., Holbrook MA. *Combined 5-fluorouracil and super-voltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer.* *Lancet.* 1969;2:865-7.
21. Burris HA, 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. *Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial.* *J Clin Oncol.* 1997;15:2403-13.
22. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouche O, Guimbaud R, Becouarn Y, et al. *FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer.* *N Engl J Med.* 2011;364:1817-25.
23. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, Seay T, Tjulandin SA, Ma WW, Saleh MN, Harris M, Reni M, Dowden S, Laheru D, Bahary N, Ramanathan RK, Tabernero J, Hidalgo M, Goldstein D, Van Cutsem E, Wei X, Iglesias J, Renschler MF. *Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine.* *N Engl J Med.* 2013;369(18):1691-703.
24. Are C, Dhir M, Ravipati L. *History of pancreaticoduodenectomy: early misconceptions, initial milestones and the pioneers.* *HPB: the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association.* 2011;13(6):377-84.
25. Adsay NV, Thirabanjasak D, Altinel D. *Molecular Pathology and Epidemiology.* In: Andrew M. Lowy SDL, Philip A., editor. (2008). *Pancreatic Cancer.* USA: Springer US.
26. Ito T, Igarashi H, Jensen RT. *Pancreatic neuroendocrine tumors: clinical features, diagnosis and medical treatment: advances.* *Best practice & research Clinical*

- gastroenterology. 2012;26(6):737-53.
27. Borad MJ, Saadati H, Lakshmipathy A, et al. Skeletal metastases in pancreatic cancer: a retrospective study and review of the literature. *The Yale journal of biology and medicine*. 2009;82(1):1-6.
 28. Lemke J, Scheele J, Kapapa T, Wirtz CR, Henne-Bruns D, Kornmann M. Brain metastasis in pancreatic cancer. *International journal of molecular sciences*. 2013;14(2):4163-73.
 29. Adsay NV, Basturk O, Cheng JD, Andea AA. Ductal neoplasia of the pancreas: nosologic, clinicopathologic, and biologic aspects. *Semin Radiat Oncol*. 15, 254-264 (2005).
 30. Rooman I, Real FX. Pancreatic ductal adenocarcinoma and acinar cells: a matter of differentiation and development? *Gut* 61, 449-458 (2012).
 31. Hruban RH, Goggins M, Parsons J, Kern SE. Progression model for pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*. 2000;6(8):2969-72.
 32. Mihaljevic AL, Michalski CW, Friess H, Kleeff J. Molecular mechanism of pancreatic cancer--understanding proliferation, invasion, and metastasis. *Langenbecks Arch Surg*. 2010; 395: 295-308.
 33. Yuan TL, Cantley LC. PI3K pathway alterations in cancer: variations on a theme. *Oncogene*. 2008; 27: 5497-5510.
 34. Massague J. TGFbeta in Cancer. *Cell*. 2008; 134: 215-230.
 35. Sakorafas GH, Tsiotou AG, Tsiotos GG. Molecular biology of pancreatic cancer; oncogenes, tumour suppressor genes, growth factors, and their receptors from a clinical perspective. *Cancer Treat Rev*. 2000;26(1):29-52.
 36. Ben-Neriah Y, Karin M. Inflammation meets cancer, with NF- κ B as the matchmaker. *Nat. Immunol*. 2011; 12: 715-723.
 37. Ansari D, Althini C, Ohlsson H, Bauden M, Andersson R. The Role of PEDF in Pancreatic Cancer. *Anticancer Res*. 2019;39(7):3311-3315.
 38. Kuo TL, Cheng KH, Chen LT, Hung WC. Deciphering The Potential Role of Hox Genes in Pancreatic Cancer. *Cancers (Basel)*. 2019;11(5): pii: E734.
 39. Neglia JP, FitzSimmons SC, Maisonneuve P, Schöni MH, Schöni-Affolter F, Corey M, Lowenfels AB. The risk of cancer among patients with cystic fibrosis. *Cystic Fibrosis and Cancer Study Group*. *N Engl J Med*. 1995; 332: 494-499.
 40. Chmielowiec J, Borowiak M, Morkel M, Stradal T, Munz B, Werner S, Wehland J, Birchmeier C, Birchmeier W. c-Met is essential for wound healing in the skin. *J Cell Biol*. 2007; 177: 151-162.
 41. Ebert M, Yokoyama M, Friess H, Büchler MW, Korc M. Coexpression of the c-met proto-oncogene and hepatocyte growth factor in human pancreatic cancer. *Cancer Res*. 1994; 54: 5775-5778.
 42. Kiehne K, Herzig KH, Fölsch UR. c-met expression in pancreatic cancer and effects of hepatocyte growth factor on pancreatic cancer cell growth. *Pancreas*. 1997; 15: 35-40.
 43. Yu J, Ohuchida K, Mizumoto K, Ishikawa N, Ogura Y, Yamada D, Egami T, Fujita H, Ohashi S, Nagai E, Tanaka M. Overexpression of c-met in the early stage of pancreatic carcinogenesis; altered expression is not sufficient for progression from chronic pancreatitis to pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2006; 12: 3878-3882.
 44. Jackson MA, Lea I, Rashid A, Peddada SD, Dunnick JK. Genetic alterations in cancer knowledge system: analysis of gene mutations in mouse and human liver and lung tumors. *Toxicol Sci*. 2006; 90: 400-418.
 45. Bamford S, Dawson E, Forbes S, Clements J, Pettett R, Dogan A, Flanagan A, Teague J, Futreal PA, Stratton MR, Wooster R. The COSMIC (Catalogue of Somatic Mutations in Cancer) database and website. *Br J Cancer*. 2004; 91: 355-358.
 46. Vestergaard EM, Hein HO, Meyer H, Grønnet N, Jørgensen J, Wolf H, Orntoft TF. Reference values and biological variation for tumor marker CA 19-9 in serum for different Lewis and secretor genotypes and evaluation of secretor and Lewis genotyping in a Caucasian population. *Clin Chem*. 1999; 45: 54-61.
 47. Bussom S, Saif MW. Methods and rationale for the early detection of pancreatic cancer. Highlights from the "2010 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium". Orlando, FL, USA. . *JOP* 2010; 11: 128-130.
 48. Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2013. *Ann Oncol*. 2013; 24, 792-800. .
 49. Wahli MM, Shah N, Schrock CE, Rosemurgy AS, Goldin SB. Reproductive factors and risk of pancreatic cancer in women: a review of the literature. *Ann Epidemiol*. 2009; 19, 103-111.
 50. Zavoral M, Minarikova P, Zavada F, Salek C, Minarik M. Molecular biology of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2011; 17: 2897-2908.
 51. Olson SH, Kurtz RC. Epidemiology of pancreatic cancer and the role of family history. *J Surg Oncol*. 2013; 107: 1-7.
 52. David L. Pancreatic Cancer Experimental and Clinical Studies. (2013) Department of Surgery Institute of Clinical Sciences The Sahlgrenska Academy at the University of Gothenburg Gothenburg, Sweden.
 53. Hideshima T, Richardson P, Chauhan D, Palombella VJ, Elliott PJ, Adams J, Anderson KC. The proteasome inhibitor PS-341 inhibits growth, induces apoptosis, and overcomes drug resistance in human multiple myeloma cells. *Cancer Res*. 2001;61(7):3071-6.
 54. Shah SA, Potter MW, McDade TP, Ricciardi R, Perugini RA, Elliott PJ, Adams J, Callery MP. 26S proteasome inhibition induces apoptosis and limits growth of human pancreatic cancer. *J Cell Biochem*. 2001;82(1):110-22.
 55. Takeda S, Shimazoe T, Sato K, Sugimoto Y, Tsuruo T, Kono A. Differential expression of DNA topoisomerase I gene between CPT-11 acquired- and native-resistant human pancreatic tumor cell lines: detected by RNA/PCR-based quantitation assay. *Biochem Biophys Res Commun*. 1992;184(2):618-25.

56. Grunnet M1, Calatayud D, Schultz NA, Hasselby JP, Mau-Sørensen M, Brünner N, Stenvang J. TOP1 gene copy numbers are increased in cancers of the bile duct and pancreas. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50(4):485-94.
57. Capello M, Lee M, Wang H, Babel I, Katz MH, Fleming JB, Maitra A, Wang H, Tian W, Taguchi A, Hanash SM. Carboxylesterase 2 as a Determinant of Response to Irinotecan and Neoadjuvant FOLFIRINOX Therapy in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(8).
58. Kato A, Naiki-Ito A, Naitoh I, Hayashi K, Nakazawa T, Shimizu S, Nishi Y, Okumura F, Inoue T, Takada H, Kondo H, Yoshida M, Takahashi S, Joh T. The absence of class III β -tubulin is predictive of a favorable response to nab-paclitaxel and gemcitabine in patients with unresectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *Hum Pathol.* 2018;74:92-98.
59. Paradise B; Barham W, Fernandez-Zapico M. Targeting epigenetic aberrations in pancreatic cancer, a new path to improve patient outcomes? *Cancers* 2018; 10: 128.
60. Van der Meulen J, Speleman F, Van Vlierberghe P. The h3k27me3 demethylase utx in normal development and disease. *Epigenetics.* 2014; 9, 658-668.
61. Andricovich J, Perkail S, Kai Y, Casasanta N, Peng W, Tzatsos A. Loss of kdm6a activates super-enhancers to induce gender-specific squamous-like pancreatic cancer and confers sensitivity to bet inhibitors. *Cancer Cell.* 2018; 33, 512-526.
62. Watanabe S, Shimada S, Akiyama Y, Ishikawa Y, Ogura T, Ogawa K, Ono H, Mitsunori Y, Ban D, Kudo A, Yamaoka S, Tanabe M, Tanaka S1. Loss of KDM6A characterizes a poor prognostic subtype of human pancreatic cancer and potentiates HDAC inhibitor lethality. *Int J Cancer.* 2019;145(1):192-205.
63. Ali AI, Oliver AJ, Samiei T, Chan JD, Kershaw MH, Slaney CY. Genetic Redirection of T Cells for the Treatment of Pancreatic Cancer. *Front Oncol.* 2019;9:56.