

mgr Przemysław Panek<sup>1</sup>✉,

dr Jarosław Rachuna<sup>2</sup>,

dr Łukasz Madej<sup>2,3</sup>,

dr hab. n. med. Ryszard Tomasiuk<sup>4</sup>

prof. dr hab. n. med. Aleksandra Jezela-Stanek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zakład Genetyki i Immunologii Klinicznej, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa

<sup>2</sup>Polski Instytut Badań Genetycznych, Wierzbica

<sup>3</sup>Uniwersytet im. Kazimierza Pułaskiego w Radomiu

<sup>4</sup>Wydział Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet im. Kazimierza Pułaskiego w Radomiu

[https://doi.org/10.18388/pb.2017\\_567](https://doi.org/10.18388/pb.2017_567)

✉ autor korespondujący: paskiewicz98@gmail.com

**Słowa kluczowe:** Adenocarcinoma, diagnostyka, KRAS, mutacje, progresja, trzustka

**Wykaz skrótów:** APC – Gruczolakowata polipowatość jelita grubego (ang. *Adenomatous polyposis coli*); ATM – Ataksja teleangiektazja (ang. *Ataxia-telangiectasia mutated*); CDKN2A – Inhibitor kinazy zależnej od cyklin 2A (ang. *Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A*); CHEK1 – Kinaza punktu kontrolnego 1 (ang. *Checkpoint kinase 1*); DNA – Kwas dezoksyrybonukleinowy (ang. *Deoxyribonucleic acid*); FAP – Rodzinna polipowatość gruczolakowata (ang. *Familial adenomatous polyposis*); G-CSF – Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. *Granulocyte colony-stimulating factor*); M-CSF – Czynnik stymulujący kolonie makrofagów (ang. *Macrophage colony-stimulating factor*); PALB2 – Partner i lokalizator BRCA2 (ang. *Partner and localizer of BRCA2*); PDAC – Gruczolakorak przewodowy trzustki (ang. *Pancreatic ductal adenocarcinoma*); SMAD4 – białko rodziny SMAD (ang. *SMAD family member 2*)

## STRESZCZENIE

Rak trzustki jest często występującym nowotworem o bardzo złych rokowaniach i agresywnym przebiegu. Podstawową przyczyną wysoce niekorzystnych rokowań pacjentów z rakiem trzustki jest jego długotrwałe bezobjawowy rozwój, co powoduje postawienie diagnozy na etapie znacznego zaawansowania procesu nowotworowego. Pomimo szeroko zakrojonych badań nad uskutecznieniem diagnostyki i leczenia tego nowotworu, przeżywalność pacjentów wzrasta powoli i nieznacznie. Komórki nowotworowe trzustki wykazują obecność wielu mutacji, z których te najczęściej stwierdzane dotyczą genów *KRAS*, *TP53*, *CDKN2A*, *SMAD4* oraz *BRCA1* i *BRCA2*. Każda z tych mutacji wiąże się z określonymi konsekwencjami na poziomie molekularnym i przekłada się na funkcjonowanie komórki, w tym na niekontrolowane podziały komórkowe. Występowanie określonych mutacji wpływa na planowanie postępowania terapeutycznego oraz rokowania pacjentów. Wiele mutacji wiąże się z dziedzicznymi predyspozycjami do zachorowania na nowotwory złośliwe, w tym także na raka trzustki.

## WPROWADZENIE

Rak trzustki jest jednym z najgroźniejszych i najbardziej śmiertelnych nowotworów w skali światowej. Stanowi on jedną z głównych przyczyn umieralności na nowotwory złośliwe, cechując się bardzo niepomyślnym rokowaniem, ze wskaźnikiem przeżyć pięcioletnich rzędu 2–9% [1,2]. Nowotwór ten charakteryzuje się nie tylko agresywnym przebiegiem, ale jest też wyjątkowo podstępny – jedyną chorobą. Rak trzustki nie daje objawów we wczesnych stadiach rozwoju. Symptomy kliniczne pojawiają się dopiero na etapie, gdy proces nowotworowy znajduje się na znacznym stopniu zaawansowania, gdy całkowita resekcja guza jest niemożliwa, bądź guz jest nieoperacyjny. Przewiduje się, że do 2030 roku rak trzustki stanie się drugą co do częstości występowania przyczyną zgonów nowotworowych na świecie [3]. Pomimo znaczących postępów w dziedzinie onkologii, okres przeżycia pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem trzustki wydłużył się w okresie ostatnich 10 lat nieznacznie. Obecnie mediana przeżycia wynosi w przybliżeniu jedynie 6 miesięcy od momentu postawienia diagnozy, jednak mediana dla pacjentów z zaawansowanym procesem miejscowym bez obecności ognisk przerzutowych wynosi do 11 miesięcy [4]. Najczęściej spotykanym nowotworem trzustki, stanowiącym aż 80% diagnozowanych przypadków jest gruczolakorak przewodowy (ang. *pancreatic ductal adenocarcinoma*, PDAC). Na drugim miejscu pod względem częstości występowania plasują się nowotwory neuroendokrynne trzustki [5].

Dzisiejsze standardy leczenia raka trzustki obejmują operacyjne usunięcie nowotworu, radioterapię oraz chemioterapię lekami cytostatycznymi, z których największe znaczenie ma gemcytabina. Komórki raka trzustki charakteryzują się jednak znaczną opornością lekową, przez co konwencjonalnie stosowane metody leczenia okazują się z reguły mało efektywne i nie powodują znaczącego wydłużenia życia chorego. Obecnie dużą nadzieję dla pacjentów z nowotworami trzustki wiąże się z rozwojem strategii immunoterapeutycznych i terapii genowych, a także z zastosowaniem wirusów onkolitycznych. Postęp w dziedzinie technologii medycznych umożliwił wprowadzenie nowszych niż dotychczas stosowanych metod leczenia onkologicznego, tj. terapii ukierunkowanej molekularnie oraz immunoterapii. Przykładem nowoczesnej terapii może być wykorzystanie genetycznie zmodyfikowanego chimerycznego wirusa CF33-hNIS-antiPDL1 do zwalczania komórek PDAC. Zmodyfikowany wirus zawiera przeciwciało anti-PD-L1 oraz ludzki symporter jodku sodu hNIS. Tak przygotowany genetycznie wirus wykazuje w właściwości przeciwnowotworowe poprzez zabijanie komórek PDAC [6]. Ze względu na fakt, iż ten typ nowotworu diagnozowany jest najczęściej w znacznym stadium zaawansowania, bardzo często stosowane jest wyłącznie leczenie paliatywne.

Tabela 1. Wykaz genów z najczęstszymi mutacjami w raku trzustki: przegląd częstości, rola i znaczenie mutacji [8,9].

Gen	Częstość występowania	Znaczenie genu	Efekt mutacji
<i>TP53</i>	20–76%	białko p53 – kluczowe w naprawie DNA	zaburzenie integralności genomu komórki oraz hamowanie procesu apoptozy
<i>KRAS</i>	70–95%	białko adaptorowe receptora metabotropowego – sygnalizacja międzykomórkowa	aktywacja makrofagów, limfocytów B, T oraz szpikowych komórek mieloidalnych, zwiększenie procesów zapalnych i wzrostu nowotworu
<i>CDKN2A</i>	49–98%	białko inhibitorowe kizany cyklozależnej	zaburzenie cyklu komórkowego i podziału mitotycznego
<i>SMAD4</i>	19–50%	białko modulujące aktywność TGFβ -	zaburzenie procesu apoptozy i zwiększona proliferacja komórek
<i>BRCA1/BRCA2</i>	3,6–14%	białka BRCA1 i BRCA 2 – udział w naprawie DNA	zaburzenia procesu naprawy DNA na drodze rekombinacji homologicznej
<i>ATM</i>	< 2,5%	kinaza serynowo-treoninową -fosforylacja białek – naprawa pęknięć dwuniciowych DNA	zaburzenia naprawy DNA w szczególności pęknięć dwuniciowych
<i>APC</i>	<1%	białko APC – udział w różnicowaniu, adhezji i migracji komórek	zaburzenie funkcji wrzeciona podziałowego i cytoskieletu aktynowego

## NAJCZĘSTSZE MUTACJE RAKA TRZUSTKI

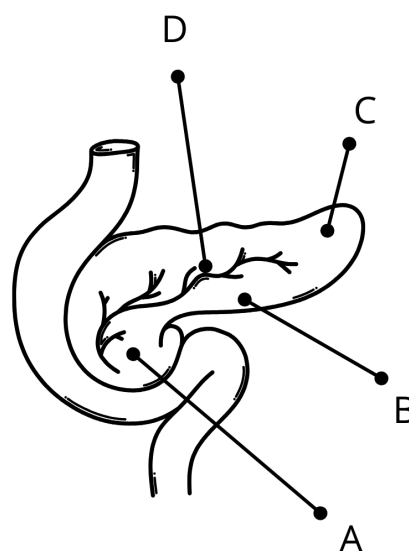
Badania laboratoryjne z wykorzystaniem technik sekwencjonowania genomu wykazały, że rak trzustki jest heterogenną pod względem molekularnym jednostką chorobową. Zasadniczo wyróżnia się cztery mutacje genowe, które są wspólne dla gruczolakoraków trzustki. Należą do nich mutacje genów supresorowych *TP53*, *SMAD4*, *CDKN2A* oraz mutacje punktowe genu *KRAS*, pojawiające się na początku rozwoju PDAC i stymulujące jego progresję [7]. Gen *KRAS* koduje białko z rodziny RAS o aktywności GTP-azy. Mutacja genu kodującego białko k-Ras powoduje biosyntezę nieaktywnego białka, przez co hydroliza GTP (guanozynotrifosforanu) w komórkach trzustki nie zachodzi. To z kolei wywołuje nagromadzenie wysokoenergetycznego GTP i stałe pobudzenie energetyczne komórki. Uważa się, że mutacje protoonkogenu *KRAS* są najwcześniej pojawiającymi się zmianami, które zapoczątkowują rozwój gruczolakoraków trzustki [8] (Tab. 1).

Choć na ogół mutacja genu *KRAS* jest najczęściej wykrywaną nieprawidłowością, istnieją także przypadki raka trzustki, w których nie stwierdza się tej mutacji. W komórkach, które nie posiadają zmutowanego *KRAS* następuje aktywacja RAS na drodze przekazywania sygnałów poprzez receptory kinaz tyrozynowych, takie jak EGFR. U niektórych pacjentów wykrywana jest również obecność onkogenu B-RAF [9]. W przypadku raka trzustki odnotowuje się zatem wiele mutacji, co w konsekwencji prowadzi do znacznej rearanżacji genomu komórki. Ponadto, wykrywane mutacje różnią się od siebie w zależności od lokalizacji nowotworu (np.: głowa, szyja, trzon lub ogon trzustki, Ryc. 1). Stwierdzono bowiem, że komórki guza zlokalizowanego w głowie i ogonie trzustki częściej posiadają zmutowane geny *TP53* i *KRAS* niż w przypadku guza umiejscowionego w części szyjnej tego narządu [10]. Komórki ludzkiego raka trzustki wykazują także obecność mutacji w genach zaangażowanych w naprawę DNA oraz genów cyklu komórkowego. Należą do nich między innymi *APC*, *P73*, *P16*, *BRCA1*, *BRCA2*, *MGMT*, *ATM*, *ATR*, *ATRX*, *CHEK1*, *CHEK2*, *BAP1*, *BARD1*, *RAD50*, *RAD51*, *RAD51B*, *BRIP1*, *FANCA*, *FANCC*, *FANCD2*, *FANCE*, *FANCL*, *FANCG*, *MLH1* oraz *PALB2*

[10,11]. Delecje lub inne mutacje germlinalne (dziedziczne) genów *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53* i *P16* wiążą się ze szczególnie podwyższonym ryzykiem zachorowania na rak trzustki. Czynniki predysponującymi do tego nowotworu są także zespoły genetyczne, takie jak zespół Li-Fraumeni, zespół Peutza-Jeghersa, zespół Lynch czy rodzinna polipowatość gruczolakowata [11].

## MUTACJE *TP53*

Mutacja lub całkowita utrata genu *TP53* obserwowana jest często w niemal wszystkich nowotworach złośliwych występujących u ludzi. Zmiany w genie *TP53*, kodującym białko p53 nazywane „strażnikiem genomu” występują na wczesnym etapie ewolucji większości nowotworów [13]. Wykazano, że obecność mutacji genu *TP53* przekłada się na podwyższony stopień fosforylacji białek uczestniczących w procesie naprawy DNA. Dotyczy to także *TP53BP1* i *MSH6*. Oznacza to, że zmiany te wpływają na integralność geno-



Rycina 1. Schemat przedstawiający cechy anatomiczne trzustki wraz z miejscem występowania typowych dla poszczególnych regionów mutacji genetycznych. A – głowa trzustki (*KRAS*, *TP53*), B – trzon trzustki, C – ogon trzustki (*KRAS*, *TP53*), D – kanał trzustki [8].

mu komórki oraz hamowanie procesu apoptozy. Co więcej, komórki nowotworowe trzustki z mutacją genu kodującego białko p53 wykazują również zwiększoną fosforylację MKI67, stanowiącego istotny marker proliferacji komórek. To z kolei sugeruje powiązanie mutacji *TP53* z przyspieszeniem tempa wzrostu komórek nowotworu [14]. Jak się jednak okazuje, obecność mutacji tego genu nie pozostaje bez wpływu również na inne białka. Przykładowo, przy obecnej mutacji *TP53*, *TP63ΔN* reguluje plastyczność komórek nabłonkowych i przejścia epithelialno-mezenchymalne (EMT) w wielu guzach litych [15]. Wyniki kolejnych badań nad rakiem trzustki także wskazują na udział *TP53* w wielokrotnych mechanizmach aktywacji EMT, co stanowi fenotyp krytyczny dla powstawania ognisk przerzutowych. Co więcej, gen ten uczestniczy we wrodzonej i adaptacyjnej regulacji odporności w TME (ang. *The tumour microenvironment*, mikrośrodowisko raka) raka trzustki poprzez współdziałanie z mutacją genu *KRAS* [16]. W przypadku utraty *TP53*, jest to kluczowy punkt zwrotny w progresji nowotworu, ponieważ utrata heterozygotyczności *TP53* jest ściśle związana z progresją do inwazyjnej i heterogenicznej genomowo postaci choroby. Co istotne, badania z 2022 roku wskazują na związek nabytych zmian liczby kopii genów, czyli CNA (ang. *copy number alterations*) z progresją i choroby nowotworowej i heterogenicznością fenotypową [17].

Kolejną kwestią jest udział p53 w procesach metabolicznych komórki. Oprócz kluczowego udziału tego białka w utrzymaniu integralności genomu, p53 uczestniczy w regulacji wielu metabolicznych ścieżek sygnałowych. Białko genu *TP53* kontroluje sygnały mitogenne i onkogenne, które następnie zbiegają się w procesie  $\beta$ -oksydacji wolnych kwasów tłuszczowych, metabolizmie aminokwasów oraz glukozy. Mutacje genu p53 zostały ponadto powiązane z uzyskaniem funkcji, których rolę przypisuje się modulacji szlaków metabolicznych komórki nowotworowej (w tym szlaku miewalonianu) oraz modelowaniu mikrośrodowiska guza. Stąd też wiadomo, że p53 odgrywa istotną rolę w przekształcaniu profilu lipidowego komórek raka trzustki [18].

## MUTACJE *KRAS*

Mutacje genu *KRAS* są bardzo powszechne w nowotworach trzustki i występują w aż 90% wszystkich przypadków PDAC. Onkogen *KRAS* pobudza karcynogenezę, natomiast utrata aktywności kluczowych genów supresorowych nowotworu przyspiesza postęp zmian złośliwych, które poprzedzają śródnabłonkową neoplazję (łagodną zmianę mogącą ulegać zezłośliwieniu) trzustki [19]. W oparciu o analizę genetyczną próbek klinicznych wiadomo, że mutacja genu *KRAS* występuje na wczesnym etapie śródnabłonkowej neoplazji trzustki stadium I (PanIN). Ze względu na fakt, iż mutacja *KRAS* występuje na wczesnym etapie rozwoju raka trzustki, nie ma pewności czy i jak komórkowa rola tego onkogeny zmienia się w czasie progresji nowotworu. Istnieje możliwość, iż obecność zmutowanego *KRAS* pełni odrębną funkcję w pobudzaniu proliferacji komórek, ich migracji oraz przeżywalności na różnych etapach rozwoju nowotworu, poprzez zróżnicowane zaangażowanie dalszych ścieżek sygnałowych. Wyniki badań wskazują, że przeżycie komórek nowotworowych jest zależne od *KRAS*.

Niezdolność sygnalizacji czynnika wzrostu do uniezależnienia się od tego onkogeny może mieć podłoże w aktywacji pętli ujemnego sprzężenia zwrotnego w komórkach z obecną mutacją *KRAS*, gdzie sygnalizacja receptora zmniejsza się wskutek obniżonej ekspresji genu [20]. W przebiegu PDAC, *KRAS* wpływa również na interakcje komórek nowotworowych z otaczającym je zrębem oraz mikrośrodowiskiem guza. Interakcje te są możliwe za pośrednictwem wydzielin parakrynnych (działających miejscowo). Komórki, w których *KRAS* ulega ekspresji wydzielają specyficzne chemokiny, takie jak G-CSF (ang. *granulocyte colony-stimulating factor*, czynnik stymulujący kolonie granulocytów), M-CSF (ang. *macrophage colony-stimulating factor*, czynnik stymulujący kolonie makrofagów) lub interleukinę IL-6. W konsekwencji, następuje aktywacja makrofagów, limfocytów B, T oraz szpikowych komórek mieloidalnych, przez co dochodzi do wzmożenia procesów zapalnych i wzrostu nowotworu. Onkogeny *KRAS* ma dodatkowo kluczowe znaczenie w komunikacji komórek nowotworowych oraz CAFs (ang. *cancer-associated fibroblasts*, fibroblasty związane z nowotworem), które ulegają aktywacji przez szlaki sygnałowe typu Hedgehog i czynnik TGF- $\beta$  (ang. *transforming growth factor  $\beta$* , transformujący czynnik wzrostu beta). Co ważne, aktywacja onkogeny *KRAS* wiąże się z genetyczną inaktywacją supresorowych ścieżek, takich jak INK4a-ARF, *TP53* oraz *DPC4-SMAD4* (kontrola cyklu komórkowego i wzrostu). To z kolei powiązane jest z utratą heterozygotyczności w pozycjach 9p21, 17p i 18q [21]. Wystąpienie mutacji *KRAS* nadaje również komórkom nowotworu trzustki konstytutywny, wysoki poziom autofagii, czyli ewolucyjnie uwarunkowanego samostrawienia organelli, tkanek lub patogenów na poziomie komórkowym. Z klinicznego punktu widzenia, obecność zmutowanego *KRAS* jest jednym z kluczowych markerów prognostycznych w diagnozie i terapii raka trzustki, zwłaszcza w kontekście oceny skuteczności leczenia gemcytabiną w skojarzeniu z erlotinibem [22].

## MUTACJE *CDKN2A*

Istotne mutacje występujące w rozwoju nowotworów trzustki dotyczą również genu *CDKN2A*, który jest zaangażowany w cykl komórkowy. Produktem tego genu jest białko p16/INK4A, będące inhibitorem kinazy 2A zależnej od cyklin, która jest odpowiedzialna za hamowanie wejścia komórki w fazę S podziału mitotycznego [7,23]. Inaktywacja genu *CDKN2A* zachodzi najczęściej na drodze jego metylacji lub homozygotycznej utraty [24]. Gen *CDKN2A* zlokalizowany jest na chromosomie 9 w pozycji 9p21 i stanowi jeden z najważniejszych genów supresorowych nowotworu. Mutacje w obrębie tego genu pobudzają inicjację i progresję zmian prekursorowych w rozwoju raka trzustki. Co więcej, osłabiają one mechanizmy supresji nowotworu w ścieżkach sygnałowych [25]. Białko p16 nie jest jednak jedynym białkiem kodowanym przez *CDKN2A*. Produktem tego genu jest również białko p14<sup>ARF</sup>, które hamuje białko MDM2 (ang. *mouse double minute 2*), będące inhibitorem białka p53. Oznacza to, że *CDKN2A* uczestniczy w regulacji cyklu komórkowego za pośrednictwem dwóch mechanizmów molekularnych [26]. Obecność zmutowanych wariantów tego genu wiąże się z ryzykiem wystąpienia wielu nowotworów. Wyniki badań wskazują, że zwiększają one ryzyko wystą-

pienia raka trzustki do 17% oraz czerniaka skóry nawet do 70% [27].

#### MUTACJE SMAD4

Kluczowe w rozwoju nowotworów złośliwych trzustki mutacje obejmują również gen *SMAD4*. Inaktywacja tego genu są częste w przypadku zmian nowotworowych tego narządu. *SMAD4* jest jednym z transduktorów sygnału czynnika TGF- $\beta$ , należącym do rodziny Smad. Uczestniczy w procesie apoptozy komórek trzustki oraz ich proliferacji. Uważa się, że gen kodujący to białko ulega inaktywacji w połowie przypadków zaawansowanych nowotworów trzustki. *SMAD4* należy do grupy genów supresorowych nowotworu i koduje czynnik transkrypcyjny, działający jako centralny mediator ścieżki sygnałowej TGF- $\beta$  w komórkach nowotworowych. Związanie TGF- $\beta$  z jego receptorami prowadzi do fosforylacji *SMAD2/SMAD3* i utworzenia kompleksu ze *SMAD4*, co następnie powoduje zahamowanie lub pobudzenie ekspresji genu docelowego [28]. Mutacje genu *SMAD4* lub jego całkowitą utratę obserwuje się w około 20% przypadków PDAC [29]. Dodatkowo, wyniki niedawnych badań sugerują także korelację pomiędzy wyciszoną ekspresją *SMAD4*, a wzrostem ekspresji *HNF4G* (ang. *Hepatocyte nuclear factor 4 gamma*). Komórki posiadające niedobór *SMAD4* wykazują bowiem silniejszą ekspresję genu *HNF4G*. Zahamowanie ekspresji tego genu ogranicza z kolei inwazyjność komórek nowotworowych, co stanowi potencjalną opcję terapeutyczną raka trzustki [30]. Stąd też, obecność mutacji genu *SMAD4* może mieć istotne znaczenie w kwestii doboru postępowania terapeutycznego, jak i rokowań pacjenta.

#### MUTACJE BRCA1/BRCA2

Kolejne, istotne z punktu widzenia rozwoju raka trzustki mutacje dotyczą genów supresorowych *BRCA1* i *BRCA2*. Mutacje tych genów są powszechnie spotykane w przypadku nowotworów piersi, jajnika i gruczołu krokowego, jednak mogą wystąpić także w nowotworach złośliwych trzustki [31]. Geny *BRCA1* i *BRCA2* zlokalizowane są odpowiednio na chromosomach 17 i 13. Utrata funkcji tych genów skutkuje zaburzeniami procesu naprawy DNA na drodze rekombinacji homologicznej (HRR), stanowiącej kluczową ścieżkę naprawczą nici DNA. To z kolei uwrażliwia komórki na niektóre czynniki uszkodzające DNA, takie jak inhibitory PARP czy chemioterapeutyki platynowe [32]. Z tego też względu obecność zmutowanego *BRCA1/2* daje możliwość stosowania inhibitorów PARP w terapii onkologicznej raka trzustki, poprawiając tym samym rokowania pacjentów poprzez przedłużenie życia lub remisję nowotworu. [33].

#### MUTACJE ATM

Mutacje w obrębie genu *ATM* (ang. *Ataxia-Teleangiectasia Mutated*) stwierdzane są w wielu nowotworach złośliwych, stąd jest to jeden z genów predysponujących do zachorowania na nowotwór. Heterozygotyczni nosiciele zmutowanych alleli *ATM* wykazują zwiększone ryzyko zachorowania m.in. na raka piersi i raka prostaty [32]. Białkowy produkt genu *ATM* stanowi kinaza serynowo-treoninowa,

zaangażowana w naprawę pęknięć podwójnej helisy DNA [34]. Białko to należy do rodziny kinaz białkowych spokrewnionych z kinazą 3-fosfatydylinozytolu (ang. *phosphatidylinositol 3-kinase-like protein kinase*, PIKK) i jest niezbędne do wykrywania pęknięć w DNA w czasie cyklu komórkowego. Działa ono w kompleksie MRN, w którego skład wchodzi białka Mre11, Nbs1 i Rad50. MRN pełni funkcję aktywatora ATM jako kinazy białkowej. W dalszym etapie następuje fosforylacja wielu białek efektorowych przez ATM, w tym Brca2, Chk2, H2A.X i p53, a to z kolei prowadzi do aktywacji tzw. punktów kontrolnych cyklu komórkowego i uruchomienia HDR (ang. *homology-directed repair*), czyli naprawy DNA ukierunkowanej na homologię [35]. Mutacje tego genu, podobnie jak w przypadku innych genów uczestniczących w procesie naprawczym DNA prowadzą do utrwalenia powstających mutacji genowych, tworząc sprzyjające warunki dla transformacji nowotworowej komórki. Badania sugerują, że mutacje *ATM* zwiększają rodzinne predyspozycje do wystąpienia nowotworów złośliwych trzustki, a obecność zmutowanych wariantów tego genu również u pacjentów z rakiem trzustki [36]. Jednakże, ryzyko wystąpienia nowotworów trzustki u nosicieli mutacji genowych *ATM/BRCA/PALB2* nie jest zbyt dokładnie określone [37].

#### MUTACJE APC

U mniej niż 1% pacjentów ze zdiagnozowanym nowotworem trzustki wykryto mutacje genu *APC* [38]. Gen ten zlokalizowany jest na długim ramieniu chromosomu 5 w pozycji 5q21. Najczęściej występujące rodzaje mutacji w obrębie tego genu obejmują mutacje punktowe, delecje pojawiają się u około 2,5 % pacjentów [39]. Mutacje tego genu są ściśle powiązane z wystąpieniem rodzinnej polipowatości gruczolakowatej, czyli FAP (ang. *Familial adenomatous polyposis*), wiążącej się z kolei ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na nowotwory układu pokarmowego, głównie raka okrężnicy [38]. Patogeny allele *APC* występuje u 1/3 pacjentów z FAP może być związany z rozwojem raka trzustki. Jednakże, nowotwór ten występuje bardzo rzadko u chorych na FAP i stanowi zaledwie 1% nowotworów pozaokreśniczych [40]. Chociaż mutacje w tym genie należą do rzadziej wykrywanych w raku trzustki, zmiany w jego obrębie mogą stanowić użyteczny marker we wczesnej diagnostyce raka trzustki. Badania z wykorzystaniem molekularnych technik PCR (reakcja łańcuchowa polimerazy) wykazały hipermetylację promotora genu *APC* w soku trzustkowym u pacjentów z rakiem trzustki. W związku z tym ocena hipermetylacji genu *APC* w soku trzustkowym pacjenta ma potencjał kliniczny w diagnostyce raka trzustki [41].

#### PODSUMOWANIE

Szeroko zakrojone badania nad karcynogenezą raka trzustki i jego genetyką przyczyniły się do lepszego zrozumienia biologicznych mechanizmów, determinujących rozwój tego nowotworu. Nowotwory złośliwe trzustki są wysoce zróżnicowane pod względem genetycznym i molekularnym. Na rozwój nowotworów złośliwych trzustki wpływa wiele mutacji, powodujących znaczne rearanżacje genomu. Mutacje poszczególnych genów mają bezpośrednie przełożenie na proces naprawy DNA, przekazywanie sygnałów na ścieżkach sygnalizacji komórkowej oraz meta-

bolizm komórki. Najbardziej decydujący wpływ na karcynogenezę ma inaktywacja genów supresorowych, których produkty odpowiadają za naprawę DNA i hamowanie tym samym procesu nowotworzenia. W wyniku przeprowadzonych badań wyróżniono mutacje, mające istotny wpływ na rokowania pacjenta oraz dobór terapii spersonalizowanej. Ponadto, stale identyfikowane są nowe, potencjalne punkty uchwytu dla nowych leków przeciwnowotworowych. Pomimo znacznego postępu w rozwoju immunoterapii oraz leczenia spersonalizowanego, rak trzustki ciągle pozostaje jednym z najgorzej rokujących nowotworów, a przypadki jego całkowitego wyleczenia są nieliczne. Mutacje, które występują w nowotworach trzustki (np. *BRCA1/2*) są wspólne również dla innych nowotworów złośliwych i zwiększają ryzyko ich wystąpienia. Jednak każda z wykrytych mutacji ma specyficzne konsekwencje, które wpływają na rokowanie pacjenta oraz metody leczenia. Dlatego zrozumienie profilu genetycznego raka trzustki jest kluczowe dla doboru odpowiednich procedur terapeutycznych.

## PIŚMIENNICTWO

- Ilic M, Ilic I (2016) Epidemiology of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 22(44): 9694-9705
- McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS (2018) Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol* 24(43): 4846-4861
- Park W, Chawla A, O'Reilly EM (2021) Pancreatic Cancer: A Review. *JAMA* 326(9): 851-862
- Thomson BN, Banting SW, Gibbs P (2006) Pancreatic cancer: Current management. *Aust Fam Physician* 35(4): 212-7
- Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, Seufferlein T, Haustermans K, Van Laethem JL, Conroy T, Arnold D, & ESMO Guidelines Committee (2015) Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 26 Suppl 5:v56-68
- Woo Y, Zhang Z, Yang A, Chaurasiya S, Park AK, Lu J, Kim S, Warner SG, Hoff D, Fong Y (2020) Novel Chimeric Immuno-Oncolytic Virus CF33-hNIS-antiPDL1 for the Treatment of Pancreatic Cancer. *Journal of the American College of Surgeons* 230(4):709-717
- Grant TJ, Hua K, Singh A (2016) Molecular Pathogenesis of Pancreatic Cancer. *Prog Mol Biol Transl Sci* 144: 241-275
- Storz P (2017) Acinar cell plasticity and development of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 14(5): 296-304
- Hu Y, Guo M (2020) Synthetic lethality strategies: Beyond *BRCA1/2* mutations in pancreatic cancer. *Cancer Sci* 111(9): 3111-3121
- Lu J, Yu R, Liu R, Liang X, Sun J, Zhang H, Wu H, Zhang Z, Shao YW, Guo J, Liang Z (2021) Genetic aberrations in Chinese pancreatic cancer patients and their association with anatomic location and disease outcomes. *Cancer Med* 10(3): 933-943
- Alkassis S, Yazdanpanah O, Philip PA (2021) *BRCA* mutations in pancreatic cancer and progress in their targeting. *Expert Opin Ther Targets* 25(7): 547-557
- Mann KM, Ying H, Juan J, Jenkins NA, Copeland NG (2016) *KRAS*-related proteins in pancreatic cancer. *Pharmacol Ther* 168: 29-42
- Wu B, Ellisen LW (2022). Loss of p53 and genetic evolution in pancreatic cancer: Ordered chaos after the guardian is gone. *Cancer Cell* 40(11): 1276-1278
- Cao L, Huang C, Cui Zhou D, Hu Y, Lih TM, Savage SR, Krug K, Clark DJ, Schnaubelt M, Chen L, da Veiga Leprevost F, Eiguez RV, Yang W, Pan J, Wen B, Dou Y, Jiang W, Liao Y, Shi Z, Terekhanova NV, Cao S, Lu RJ, Li Y, Liu R, Zhu H, Ronning P, Wu Y, Wyczalkowski MA, Easwaran H, Danilova L, Mer AS, Yoo S, Wang JM, Liu W, Haibe-Kains B, Thiagarajan M, Jewell SD, Hostetter G, Newton CJ, Li QK, Roehrl MH, Fenyö D, Wang P, Nesvizhskii AI, Mani DR, Omenn GS, Boja ES, Mesri M, Robles AI, Rodriguez H, Bathe OF, Ch an DW, Hruban RH, Ding L, Zhang B, Zhang H (2021) Clinical Proteomic Tumor Analysis Consortium. Proteogenomic characterization of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cell* 184(19): 5031-5052.e26
- Bailey P, Chang D, Nones K. et al. (2016) Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nature* 531: 47-52
- Sato H, Sasaki K, Hara T, Tsuji Y, Arai Y, Otsuka C, Hamano Y, Ogita M, Kobayashi S, di Luccio E, Hirotsu T, Doki Y, Eguchi H, Satoh T, Uchida S, Ishii H (2022) Pancreatic Cancer Research beyond DNA Mutations. *Biomolecules* 12(10): 1503
- Baslan T, Morris JP 4th, Zhao Z, Reyes J, Ho YJ, Tsanov KM, Bermeo J, Tian S, Zhang S, Askan G, Yavas A, Lecomte N, Erakky A, Varghese AM, Zhang A, Kendall J, Ghiban E, Chorbadjiev L, Wu J, Dimitrova N, Chadalavada K, Nanjangud GJ, Bandlamudi C, Gong Y, Donoghue MTA, Socci ND, Krasnitz A, Notta F, Leach SD, Iacobuzio-Donahue CA, Lowe SW (2022) Ordered and deterministic cancer genome evolution after p53 loss. *Nature* 608(7924): 795-802
- Butera A, Roy M, Zampieri C, Mammarella E, Panatta E, Melino G, D'Alessandro A, Amelio I (2022) p53-driven lipidome influences non-cell-autonomous lysophospholipids in pancreatic cancer. *Biol Direct* 17(1): 6.
- Yang F, He Y, Ge N, Guo J, Yang F, Sun S (2024) Exploring *KRAS*-mutant pancreatic ductal adenocarcinoma: a model validation study. *Front Immunol* 14:1203459
- Luo J (2021) *KRAS* mutation in pancreatic cancer. *Semin Oncol* 48(1): 10-18
- Buscail L, Bournet B, Cordelier P (2020) Role of oncogenic *KRAS* in the diagnosis, prognosis and treatment of pancreatic cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 17(3): 153-168
- Borowa-Mazgaj B (2016) Rak trzustki - przyczyny oporności na chemioterapię. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*. 70(null):169-179
- Sherr CJ (2001) The *INK4a*/ARF network in tumour suppression. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2(10): 731-737
- Kleeff J, Korc M, Apte M, La Vecchia C, Johnson CD, Biankin AV, Neale RE, Tempero M, Tuveson DA, Hruban RH, Neoptolemos JP (2016) Pancreatic cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2:16022
- Hu HF, Ye Z, Qin Y, Xu XW, Yu XJ, Zhuo QF, Ji SR (2021) Mutations in key driver genes of pancreatic cancer: molecularly targeted therapies and other clinical implications. *Acta Pharmacol Sin* 42(11): 1725-1741
- Sahin IH, Iacobuzio-Donahue CA, O'Reilly EM (2016) Molecular signature of pancreatic adenocarcinoma: an insight from genotype to phenotype and challenges for targeted therapy. *Expert Opin Ther Targets* 20(3): 341-359.
- Abe K, Kitago M, Kitagawa Y, Hirasawa A (2021) Hereditary pancreatic cancer. *Int J Clin Oncol* 26(10): 1784-1792
- Xia X, Wu W, Huang C, Cen G, Jiang T, Cao J, Huang K, Qiu Z (2015). *SMAD4* and its role in pancreatic cancer. *Tumour Biol* 36(1): 111-119
- Xiong W, He W, Wang T, He S, Xu F, Wang Z, Wang X, Guo H, Ling J, Zhang H, Liu Y, Xing K, Li M, Zhang H, Li J, Niu N, Xue J, Zhan Q, Liu ZX, Bei JX, Huang P, Liu J, Xia L, Xia X (2022) *Smad4* Deficiency Promotes Pancreatic Cancer Immunogenicity by Activating the Cancer-Autonomous DNA-Sensing Signaling Axis. *Adv Sci (Weinh)* 9(7): e2103029
- Wang C, Zhang T, Liao Q, Dai M, Guo J, Yang X, Tan W, Lin D, Wu C, Zhao Y (2021) Metformin inhibits pancreatic cancer metastasis caused by *SMAD4* deficiency and consequent *HNF4G* upregulation. *Protein Cell* 12(2): 128-144
- Vietri MT, D'Elia G, Caliendo G, Albanese L, Signoriello G, Napoli C, Molinari AM. (2022) Pancreatic Cancer with Mutation in *BRCA1/2*, *MLH1*, and *APC* Genes: Phenotype Correlation and Detection of a Novel Germline *BRCA2* Mutation. *Genes*. 13(2):321
- LaRose M, Manji GA, Bates SE (2023) Beyond *BRCA*: Diagnosis and management of homologous recombination repair deficient pancreatic cancer. *Semin Oncol* S0093-7754(23)00081-7
- Zhu H, Wei M, Xu J, Hua J, Liang C, Meng Q, Zhang Y, Liu J, Zhang B, Yu X, Shi S (2020) *PARP* inhibitors in pancreatic cancer: molecular mechanisms and clinical applications. *Mol Cancer* 19(1): 49.

34. Lendinez-Sanchez G, Diaz-Redondo T, Campos MI, Porta Pelayo J, Porta Pelayo JM, Muriel-López C (2024) ATM Variant as a Cause of Hereditary Cutaneous Melanoma in a Spanish Family: Case Report. *Case Rep Oncol* 17(1): 386-391
35. Roberts NJ, Jiao Y, Yu J, Kopelovich L, Petersen GM, Bondy ML, Gallinger S, Schwartz AG, Syngal S, Cote ML, Axilbund J, Schulick R, Ali SZ, Eshleman JR, Velculescu VE, Goggins M, Vogelstein B, Papadopoulos N, Hruban RH, Kinzler KW, Klein AP (2012) ATM mutations in patients with hereditary pancreatic cancer. *Cancer Discov* 2(1): 41-6
36. Warren C, Pavletich NP (2022) Structure of the human ATM kinase and mechanism of Nbs1 binding. *Elife* 11: e74218
37. Goggins M, Overbeek KA, Brand R, Syngal S, Del Chiaro M, Bartsch DK, Bassi C, Carrato A, Farrell J, Fishman EK, Fockens P, Gress TM, van Hooft JE, Hruban RH, Kastrinos F, Klein A, Lennon AM, Lucas A, Park W, Rustgi A, Simeone D, Stoffel E, Vasen HFA, Cahen DL, Canto MI, Bruno M (2020) International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) consortium. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. *Gut* 69(1): 7-17
38. Aghabozorgi AS, Bahreyni A, Soleimani A, Bahrami A, Khazaei M, Ferns GA, Avan A, Hassanian SM (2019) Role of adenomatous polyposis coli (APC) gene mutations in the pathogenesis of colorectal cancer; current status and perspectives. *Biochimie* 157:64-71
39. Nguyen BH, Nguyen STB, Nguyen HH, Nguyen TT, Le KM (2022) The Mutation Spectrum and Two Novel Point Mutations in the APC Gene in Vietnamese Patients with Familial Adenomatous Polyposis. *Asian Pac J Cancer Prev* 23(5): 1517-1522
40. Vietri MT, D'Elia G, Caliendo G, Albanese L, Signoriello G, Napoli C, Molinari AM (2022) Pancreatic Cancer with Mutation in BRCA1/2, MLH1, and APC Genes: Phenotype Correlation and Detection of a Novel Germline BRCA2 Mutation. *Genes (Basel)* 13(2): 321
41. Ginesta MM, Diaz-Riascos ZV, Busquets J, Pelaez N, Serrano T, Peinado MA, Jorba R, Garcia-Borobia FJ, Capella G, Fabregat J (2016) APC promoter is frequently methylated in pancreatic juice of patients with pancreatic carcinomas or periampullary tumors. *Oncol Lett* 12(3): 2210-2216

# Mutations and their consequences in the development of pancreatic cancer

Przemysław Panek<sup>1✉</sup>, Jarosław Rachuna<sup>2</sup>, Łukasz Madej<sup>2,3</sup>, Ryszard Tomasiuk<sup>4</sup>, Aleksandra Jezela-Stanek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Genetics and Clinical Immunology, Institute of Tuberculosis and Lung Diseases, Warszawa

<sup>2</sup>Polish Genetic Research Institute, Wierzbica

<sup>3</sup>Kazimierz Pulaski University in Radom

<sup>4</sup>Department of Medical Sciences, Kazimierz Pulaski University in Radom

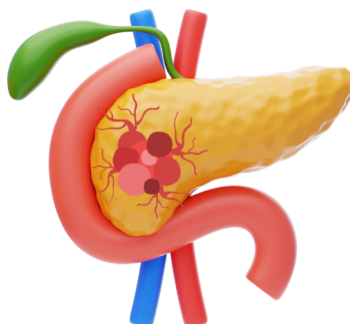
✉corresponding author: paskiewicz98@gmail.com

**Keywords:** Adenocarcinoma, diagnosis, KRAS, mutations, progression, pancreas

## ABSTRACT

Pancreatic cancer is a common cancer with a very poor prognosis and aggressive course. The main reason for the highly unfavorable prognosis of patients with pancreatic cancer is its long-term asymptomatic development, which results in the diagnosis being made at a stage when the cancer process is significantly advanced. Despite extensive research in the field of effective diagnosis and treatment of this cancer, patient survival rates are increasing slowly and insignificantly. Pancreatic cancer cells contain many mutations, the most frequently found of which concern the KRAS, TP53, CDKN2A, SMAD4, BRCA1 and BRCA2 genes. Each of these mutations is associated with specific consequences at the molecular level and translates into further cell functioning, including uncontrolled cell division. The occurrence of specific mutations influences the planning of therapeutic procedures and patient prognosis. Many mutations are associated with a hereditary predisposition to cancer, including pancreatic cancer.

Nowotwór  
trzustki



Określenie  
mutacji w  
genach KRAS,  
TP53, CDKN2A,  
SMAD4 oraz  
BRCA1 i BRCA2



Dobór  
terapii

