**CANCERUL PANCREATIC (CP).**

**Noi concepte vizand etiopatogenia CP. Rolul benefic al gemoterapiei.**

 Dr. Didi SURCEL

Cancerul Pancreatic (CP) , unul din cele mai agresive tipuri de cancer se caracterizeaza printr-o reactie desmoplastică stromală intensă care înconjoară celulele canceroase.

Cu toate progresele din ultimul deceniu PC este frecvent diagnosticat in faza tarzie și este asociat cu o rată ridicată a mortalității. Procesul evoluției micromediului tumoral (TME), incluzând comportamentul biologic dinamic al diferitelor tipuri de celule canceroase și stromale , alaturi de gama larga si diversa de celule imune reprezinta factorii implicati constant in dezvoltarea PC. Desi etiologia si patogeneza CP raman neclare, incarcarea genetica si factorii de mediu sunt implicati constant in initierea si progresia CP, cu precizarea ca implicarea cailor intracelulare precum STAT3 si NFkB detine un loc important. Instabilitatea genomului este o condiție prealabilă pentru dezvoltarea cancerului. Apare atunci când sistemele de întreținere a genomului nu reușesc să protejeze integritatea genomului, fie ca o consecință a defectelor moștenite sau induse prin expunerea la agenți de mediu (substanțe chimice, agenți biologici și radiații). Astfel, instabilitatea genomului poate fi definită ca expunere la doze mici de alte substanțe chimice prezente în societatea noastră modernă ce ar putea contribui la carcinogeneza prin afectarea indirectă a stabilității genomului. Jucatorii de baza in inducerea si dezvoltaea CP sunt :

 **1) CELULELE STROMALE** si mai ales **fibroblastii** asociati cancerului (CAF), care sunt principalele celule efectoare a reactiei desmoplstice si **celulele stelate din pancreas** sunt cea mai importantă sursă de CAF.

CAF, inițial cunoscut ca **fibroblasti asociati** **carcinomului,** joacă un rol semnificativ în creșterea și progresia tumorilor. Aceste celule prezintă un fenotip asemănător **miofibroblastulu**i, caracterizat printr-o formă de fus și cu expresia de molecule receptore de α- actina a mușchiului neted (α-SMA). Funcțional, aceasta categorie de fibroblasti ( **CAF)** se caracterizeaza prin producerea unei mari varietati de molecule respectiv elemente ce constituie matricea extracelulara (**ECM ),** factori de crestere, citokine si chemokine.integrine, molecule de adeziune.Publicatii recente atrag atentia că stroma **desmoplastică protejează** **celulele PC** împotriva chimioterapiei și radioterapiei și că ar putea promova proliferarea și migrarea celulelor PC .

2) **CELULE INFLAMATORII ,** din care un rol major le revin macrofagelor asociate cancerului( **CAM**), prezenta constanta a mastocitului, a subtipului **N2**  a neutrofilului, asociat in stadii timpurii de dezvoltare a cancerului, a **celulelor dendritice** si celule **NK**, ambele tipuri de celule cu capaitate functionala mult redusa, alaturi de celule suprsoare derivate mieloid (**MDSC**)

**3) CELULE IMUNE** sunt implicate majorin dezvoltarea CP. Inflamația poate favoriza formarea leziunilor premaligne și accelerarea dezvoltării cancerului pancreatic . CP este caracterizat printr-un mediu imunosupresor, care se pare că este responsabil pentru promovarea, progresia și metastazarea tumorala. Imunosupresia este asigurata de implicarea atât a celulelor imune înnăscute, cât și a celor adaptative

Adenocarcinomul pancreatic este caracterizat prin disfuncții imune marcate conduse de tipurile de celule imunosupresoare, celulele imune care promovează tumori și celulele inflamatorii defecte sau chiar absente. Studiile recente au arătat că **celulele imune interacționează** cu **celule stem canceroase** și **celule stromale tumorale,** iar aceste interacțiuni au un impact major asupra dezvoltării și progresiei adenocarcinomului ductal pancreatic (PDAC).
In PDAC s-a notat o scadere a subpopulatiei de celule limfatice CD4+T
si a limfocitelor CD8+T si o crestere a numarului de LT reg.

Literatura actuală descrie rolul răspunsului imun în dezvoltarea progresivă a cancerului pancreatic, punand accent pe mecanismele care conduc la **recrutarea și activarea celulelor imune la** locul tumorii si la **instruirea** lor în directia **protejării tumorale**. Date clinice și preclinice recente detaliază implicarea reacțiilor imune în cancerul pancreatic, inclusiv rolul citokinelor specifice cu implicațiile lor în mecanismul patogenic al bolii.

Numeroase lucrări evidențiază interacțiunea **celulelor imune** si cu **micromediile tumorale** , punand accent pe rolul lor în creșterea tumorii și în metastaze.

 Un studiu realizat de cercetatorii de la Universitatea din North Carolina Lineberger Comprehensive Cancer Center furnizeaza noi detalii despre **dezvoltarea unei celule imunitare particulare** care poate juca un rol major in boli cr. inflamatorii, precum cancer sau boli autoimune .
Cercetatorii au raportat in jurnalul Nature detalii noi despre ceea ce declanseaza dezvoltarea unui **subtip Th17, o celula T-helper CD4.** Acest subtip de celulă trimite semnale pentru a atrage un ajutor suplimentar la locul tumorilor sau infecției.Primul pas este **semnalul de interleukină-6**, ce permite **expresia unei gene care** este esentiala pentru dezvoltarea subtipului Th17. S-a mai descoperit un **complex molecular Ski-Smad4,**si ca **semnalizare TGF-beta** - **lansează Ski-Smad4.** Cercetatorii spus că, în timp ce **interleukina-6** este ca un accelerator pt. **a conduce expresia Th17,** complexul molecular **Ski-Smad4 este ca o frână care trebuie eliberată.**

**Editarea imunologică** este una dintre problemele-cheie pentru care tumorile evită supravegherea imunologica și astfel **tumorile rămân latente de ani de zile** prin "echilibru" și "senescență" înainte de reînnoire. În plus, tumorile exploatează multe procese imunologice, cum ar fi **regresia LT reg.** , sau secrețiile lor de citokine, kemochine, prezentarea antigenului, modificarea producției de mediatori supresivi, toleranța imună și alte anomalii. În plus, și metastazele joacă, de asemenea, un rol critic în creșterea tumorii.

Cunoașterea faptului că nu toate celulele canceroase din tumori au potențial egal pentru creșterea tumorală /conceptul de celule stem canceroase și heterogenitatea celulelor tumorale/ este pe punctul de a revoluționa modul în care intelegem interacția între celulele stromale, imune și canceroase și noile posibilități de tratament a pacienților cu cancer. Accentul acestei revizuiri se referă la rolul **moleculelor de aderare a celulelor (CAMo**) în interacțiunea dintre celulele canceroase stem (CSC) și matricea extracelulară (ECM), precum și schimbările în profilul de expresie al moleculelor de aderare, deoarece celulele canceroase părăsesc prima etapa și trec în etapa urmatoare de metastaze.

**Initierea si dezvoltarea cancerului** sunt facilitate de numerosi alti **factori , care se asociaza si ei, celora prezentati mai sus. Enumeram :numerosi factori de mediu,** **dieta**, **fumatul**, **medicamente**, **alterarea epigenetică asociata incarcaturii genetice.** Cunoasterea **biologiei cancerului, a**  aspectelor genetice și epigenetice, a condus la **reclasificarea cancerelor, plecand in primul rand de la** cunoașterea faptului că **nu toate celulele canceroase din cadrul tumorilor** au **potențial egal cu creșterea tumorală** , **conceptul de celule stem canceroase (**CSC) și heterogenitatea celulelor tumorale.

Alti factori importanti si constant implicati in dezvoltarea CP sunt :

4) **CELULELE ENDOTELIALE**

5) **TRANZITIA EPITELIAL- MEZENCHIMALA**

6) **MICROBIOTA**

Deși etiologia și patogeneza PC rămân neclare, atît susceptibilitatea genetică, cît și factorii de mediu sunt implicați în inițierea și progresia PC. Studiile recente cu modele experimentale pe animale și pacienți clinici au indicat că **microbiota intestinală** este unul dintre factorii critici de mediu care influențează metabolismul nutrientului, răspunsurile imune și starea de sănătate a gazdei în diferite boli ale aparatului digestiv,inclusiv in pancreas, care nu are o microbiota proprie.

Date recente evidențiaza un permanent crosstalk între microbiota intestinală și răspunsul imun al gazdei, cu implicarea acestei interacțiuni in patogeneza PC.

7**)ANGIOGENEZA** este indusă și susținută în principal prin **hipoxie**.

Celulele stromale tumorale și tumorale produc o serie de citokine pro-inflamatorii și pro-angiogene (factor de necroză tumorală, VEGF-A, interleukină-8.

**8) ROLUL MOLECULELOR DE ADEZIUNE CELULARĂ (CAMo)** în interacțiunea dintre celulele canceroase (stem) și matricea extracelulară (ECM), precum și **schimbările în profilul de expresie al moleculelor de adeziune**, deoarece celulele canceroase părăsesc tumora primară și călătoresc pentru a forma metastaze.
**9)PROTEAZELE** joacă un rol important în evacuarea factorilor proangiogenici din ECMo și stimularea inhibitorilor angiogenici. Angiogeneza este indusă de condițiile hipoxice care stabilizează factorii inducibili de hipoxie (**HIF- 1a** și HIF-2a). **Activarea anumitor oncogene**, **kinazele** (de exemplu, fosfoinositol 3-kinază) sau gene supresoare tumorale (adică VHL, PTEN) induc, de asemenea, acumularea de HIF-1a.

Cele patru familii de CAM, incluzând **integrine, cadherine, selectine și** **membri IgSF**, sunt implicați în **angiogeneza tumorală.** Selecinele endoteliale, o glicoproteină membranară, joacă rolul-cheie pentru adeziunea leucocitelor la celulele endoteliale activate cu citokine.

 Cercetatorii spera ca noile descoperiri sa fi de real ajutor in cautarea de noi si eficiente tratamente pentru bolnavii cu CP.
Pana atunci tratamentele alternative respectiv **gemoterapia** , care inseamna utilizarea de **celule stem vegetale** pot fi de real folos dat fiind efectul antiinflamator, imunomodulator, antioxidant, reparator al structuri si functiei tesutului distrus si mai ales prin capacitatea lor antifibrozanta , antiscleroasa si de refacere a patului vascular afectat