



Gastroenterología y Hepatología



<https://www.elsevier.es/gastroenterologia>

NINTEDANIB ATENÚA LA METAPLASIA ACINO-DUCTAL Y EL DESARROLLO DE CÁNCER DE PÁNCREAS MURINO INDUCIDO POR KRAS Y DIETA OBESOGÉNICA

M. Torrens¹, X. Molero^{2,3}, M. Domínguez Fraile¹, A. Rodríguez¹, S. Díaz⁴ y E.C. Vaquero^{5,6}

¹Grup d'Oncologia Gastrointestinal i Pancreática, CiberEHD. IDIBAPS, Barcelona. ²Servei d'Aparell Digestiu, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. ³CibereHD. ⁴Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Clínic, Barcelona. ⁵Servei de Gastroenterologia, Hospital Clínic, Barcelona. ⁶Grup d'Oncologia Gastrointestinal i Pancreática, CiberEHD, Barcelona.

Resumen

Introducción: Las células estrelladas (CEPs) del estroma pancreático generan un microambiente fibroinflamatorio que fomenta la oncogénesis. Las células acinares inician su transformación oncogénica mediante metaplasia acinoductal (MAD), un programa inducible y modulable por el que las células acinares adoptan fenotipo ductal. Se desconoce si las CEPs promueven el desarrollo de MAD. Nintedanib es un fármaco antifibrogénico utilizado en la fibrosis pulmonar idiopática cuyo efecto sobre las CEPs y el cáncer de páncreas no ha sido investigado.

Objetivos: Analizar la cooperación de CEPs y células acinares en el desarrollo de MAD y evaluar el efecto de nintadenib en frenar la MAD y el desarrollo tumoral pancreático.

Métodos: Se utilizó el modelo de carcinogénesis pancreática desarrollado en ratones con mutación activadora en *Kras* condicionada a páncreas mediante el alelo Cre-Pdx (ratones KC) y alimentados con dieta obesogénica (KC+DOb). Los ratones se sacrificaron tras 22 semanas con o sin tratamiento con nintedanib y se obtuvo el páncreas para aislamiento de CEPs y de células acinares y para análisis anatomo-patológico del grado de lesión pancreática. En los cultivos primarios de CEPs se analizó la expresión de marcadores de activación (*Acta-2*, *Col2a* y *Zeb1*) mediante RT-qPCR. En células acinares en Matrigel se analizó la MAD basal y en respuesta a medio condicionado de CEPs.

Resultados: La MAD fue mayor en cultivos de células acinares de ratones KC+DOb que en los de acinares de ratones KC+DN (dieta normal) y mostró ser inducible con medio condicionado de CEPs. Las células acinares y las CEPs de ratones tratados con nintedanib presentaron menor capacidad de desarrollar y de inducir MAD, respectivamente. Las CEPs aisladas de ratones KC+DOb+nintedanib expresaron un perfil de activación atenuado respecto a las CEPs de grupo sin nintedanib. Los páncreas de los ratones KC+DOb desarrollaron PanINs de alto grado y focos de adenocarcinoma, en tanto que los de los ratones tratados con nintedanib presentaron lesiones de bajo grado (MAD y PanIN bajo grado) sin evidencia de cáncer.

Conclusiones: Las CEPs y células acinares colaboran en la formación de lesiones precursoras. Nintadenib mitiga la activación de las CEPs, la MAD y frena el desarrollo tumoral pancreático.