

Artículo original de investigación

Características estructurales y de variación patogénica de genes relacionados con el adenocarcinoma de páncreas.

Structural and pathogenic variation features of genes related to pancreatic adenocarcinoma.

Aura-Cristina Hoyos^{1,a}, Daniela Dussán-Zuluaga^{1,a}, Juan-David Olave^{1,a},
Ivon-Andrea Bolaños-Martínez^{2,a}, Fabián Tobar-Tosse^{3,a}

1. Estudiante de medicina, Semillero de Innovadores en Salud ISSEM.
2. Bióloga, Magister en Ciencias, Profesora Departamento de Ciencias Básicas de la Salud.
3. Biólogo, Doctor en Ciencias Biomédicas, Profesor Departamento de Ciencias Básicas de la Salud.

a. Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Ivon Andrea Bolaños Martínez
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-8007-8929>
Facultad de Ciencias de la Salud
Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).
E-mail: ivon.bolanos@javerianacali.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 20 de agosto de 2020.
ACEPTADO: 04 de febrero de 2021.

RESUMEN

El cáncer de páncreas es la séptima causa de mortalidad por cáncer en países industrializados y se clasifica como una neoplasia maligna intratable. El adenocarcinoma pancreático (AP) es el más prevalente con 85% de los casos con 458.918 nuevos casos y 432.242 muertes en el 2018. Varios estudios han identificado genes asociados a susceptibilidad familiar pero también a AP esporádico, por tanto se hace necesario el reconocimiento de características básicas sobre dichos genes que faciliten su exploración y asociación. Con el propósito de ampliar el conocimiento molecular de la enfermedad, este estudio exploró los principales genes asociados a AP mediante una estrategia bioinformática, la cual incluyó el uso de bases de datos genómicas como; Cosmic-Cáncer, MalaCards y OMIM para la obtención de los genes; y las bases de datos UCSC Genome browser, GeneCards, MalaCards, OMIM, Variation Viewer y String, para definir sus características. Se utilizaron herramientas propias y de servicio web para el procesamiento de datos. Se relacionó la tasa de mutabilidad de los genes teniendo en cuenta sus características estructurales y contenido de variantes. Entre los genes más contrastantes se encuentran; ERG (más grande), ATRX (más exones), BRCA2 (más variantes deletéreas) y en particular el gen CDKN2A el cual tiene el menor número de exones, con una densidad de variantes deletéreas significativa, lo cual permite proponerlo como un factor determinante en AP.

Palabras clave: Páncreas, adenocarcinoma, variación genética, variación estructura génica, biología computacional.

ABSTRACT

Pancreatic cancer is the seventh leading cause of cancer death in industrialized countries and it is classified as an untreatable malignancy. Pancreatic adenocarcinoma (PA) is the most prevalent with 85% of cases with 458,918 new cases and 432,242 deaths in 2018. Several studies have identified genes associated with family susceptibility but also sporadic PA due to this, recognition of basic characteristics on these genes is necessary to facilitate their exploration and association. In order to expand the molecular knowledge of the disease, this study explored the main genes associated with PA through a bioinformatics strategy, which included the use of genomic databases such as; Cosmic-Cancer, MalaCards and OMIM to obtain genes; and the UCSC Genome browser, GeneCards, MalaCards, OMIM, Variation Viewer and String databases to define their characteristics. Own tools and web service tools were used for data processing. This study related the mutability rate of genes taking into account their structural characteristics and content of variants. The most contrasting genes were; ERG (larger), ATRX (more exons), BRCA2 (more deleterious variants) and in particular the CDKN2A gene which has the lowest number of exons, with a significant density of deleterious variants, which allows it to be proposed as a determinant factor in PA.

Key words: Pancreas, adenocarcinoma, genetic variation, genomic structural variation, computational biology.

Hoyos AC, Dussán-Zuluaga D, Olave JD, Bolaños-Martínez IA, Tobar-Tosse F. Características estructurales y de variación patogénica de genes relacionados con el adenocarcinoma de páncreas. *Salutem Scientia Spiritus* 2021; 7(3):21-28.



La Revista Salutem Scientia Spiritus usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de páncreas se divide en dos principales tipos de neoplasias; el adenocarcinoma de páncreas (AP) y el tumor neuroendocrino pancreático (TNP). El AP se origina en las glándulas exocrinas del páncreas y representa el 85% de los casos; cuenta con un pobre pronóstico de supervivencia ya que el 24% de los afectados sobreviven el primer año y el 9% durante los siguientes cinco años.¹ Lo anterior se debe, a que solo el 20% de los pacientes son diagnosticados en una etapa temprana de la enfermedad. Asimismo, se conoce que la tasa de incidencia de esta neoplasia puede verse influenciada por factores de riesgo tanto modificables como no modificables.²⁻⁵

El cáncer de páncreas, es una de las principales causas de mortalidad en países industrializados y se clasifica como una neoplasia maligna intratable.⁴ Según las estimaciones realizadas por GLOBOCAN 2018, el cáncer de páncreas es la onceava neoplasia más común a nivel mundial, contando con 458,918 nuevos casos y 432,242 muertes, las cuales representan el 4,5% de todas las defunciones por cáncer en el 2018.¹ La incidencia del cáncer de páncreas por 100.000 personas fue mayor en Europa y América del Norte con 7,7 y 7,6 respectivamente, seguida de Oceanía 6,4 y África 2,2. Adicionalmente, se identificó que este tipo de neoplasia es más común en hombres que en mujeres.^{1,6} Asimismo, las tasas de mortalidad para el 2018 por 100.000 personas, en Europa Occidental fue de 7,6, en Europa Central y oriental fue de 7,3, seguidas de Europa del Norte y América del Norte con 6,5.¹

Desde el punto de vista molecular, se ha logrado identificar diversas mutaciones de carácter deletéreo (variación deletérea) y defectos en la reparación del ADN, que han favorecido la investigación para el desarrollo de nuevos tratamientos más específicos.⁷ Entre los genes establecidos de susceptibilidad familiar al cáncer de páncreas se incluyen los siguientes; BRCA2, ATM, PALB2, CDKN2A, PRSS1, STK11, MLH1 y MSH2.⁸⁻¹³ Respecto al gen BRCA2, este representa la mayor proporción de causas conocidas de AP hereditario,^{1,10} seguido de este, se encuentran los genes ATM y PALB2 en aproximadamente 2-3% de los casos. Las mutaciones en los genes KRAS, TP53 y SMAD4 aumentan el riesgo de desarrollar cáncer de páncreas, al igual que las variaciones del gen BRCA1 el cual aumentan el riesgo general de 2 a 4 veces.^{1,8} Adicionalmente, por medio de la secuenciación masiva se reveló que en efecto las alteraciones en KRAS y TP53 se encuentran en el 90% de los casos.⁷ Además han identificado variantes deletéreas en otros genes de línea germinal como MSH2 en pacientes con formas aparentemente esporádicas de la enfermedad.^{8,14}

Finalmente, se destaca otra diversidad de genes que han sido asociados a susceptibilidad al cáncer de páncreas como; FANCA, FANCC, FANCG, FANCL, ARID1A, RECQL4, XRCC2, XRCC3, ERCC4, TERT, BAP1, BUB1, BUB3 y RNF43,⁸ lo

cual muestra un espectro amplio de relaciones moleculares que distorsionan la selección de marcadores específicos. En este sentido, la caracterización de estos genes a partir de sus propiedades intrínsecas es un eje clave dentro de la investigación molecular de cáncer en general, y que ha sido explorado recientemente en estudios de estructura génica, en donde se correlacionó el tamaño de los genes del genoma humano con tejidos específicos, expresión y variación de los mismos, siendo genes de longitudes grandes correlacionables con algunas rutas de cáncer¹⁵ o como la densidad de repeticiones en el promotor agrupó genes específicos para tipos de cáncer.¹⁶ Con base en lo anterior, y entendiendo la recurrente necesidad de ampliar las descripciones de los genes asociados a AP, el presente estudio propone una exploración bioinformática de estos genes correlacionando sus características estructurales como tamaño y número de exones, con la densidad de variantes deletéreas o patogénicas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Selección de genes claves del adenocarcinoma de páncreas

Inicialmente, por medio de la base de datos Cosmic Cancer (<https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>), específicamente por la opción Cancer Browser, se realizó una búsqueda exhaustiva de diferentes tipos de cáncer. En la búsqueda, se filtró el páncreas como tipo de tejido y carcinoma como tipo histológico, para finalmente identificar el adenocarcinoma de páncreas como el objetivo de estudio. Adicionalmente, para obtener una identificación más a fondo sobre los genes relacionados con la patología, se utilizaron las bases de datos de Genome Browser (<https://genome.ucsc.edu/>), MalaCards (<https://www.malacards.org/>), y OMIM (<https://www.omim.org/>). Posteriormente, se determinaron las coordenadas genómicas en las que se encontraban dichos genes, por medio de Genome Browser. Seguido a esto, se utilizó la herramienta GeneCards (<https://www.genecards.org/>) para extraer la función de los genes más significativos según sus variaciones estructurales.

Descripción estructural de los genes relacionados con el adenocarcinoma de páncreas

Se realizó la descripción estructural de los genes mediante la base de datos Genome Browser y siguiendo las pautas de Lopes *et al*¹⁵ y Tobar-Tosse¹⁶ Las variables estructurales que se tuvieron en cuenta para este estudio fueron; el tamaño, número de exones, y la cantidad de isoformas en cada gen, así como el número de genes relacionados con la enfermedad presentes en cada cromosoma. Los datos obtenidos se consignaron en tablas, con lo que se realizó un análisis para identificar los genes más significativos de cada una de las variables previamente mencionadas. Se definieron como genes estructuralmente significativos aquellos con mayor y menor tamaño, número de exones e isoformas. Teniendo esto en cuenta, se analizó si había o no, una relación lineal entre estas variables.

Adicionalmente, mediante la base de datos Variation Viewer (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/view/>), se identificaron y analizaron los diferentes tipos de variantes deletéreas presentes en los genes. Se tuvieron en cuenta las variantes de patogenicidad, respuesta a medicamentos, presencia de deleciones, inserciones, missense, nonsense, cantidad de stop lost y su frecuencia alélica menor (MAF).

Análisis funcional de los genes de interés estructural y de contenido de variantes

Las relaciones moleculares entre los genes se realizaron mediante la base de datos String (<https://string-db.org/>), la cual incluyó genes coexpresados, asociaciones bibliográficas, rutas metabólicas y demás categorías de relación funcional. Los genes más significativos estructuralmente y por su variación deletérea, fueron ingresados por grupos a string para descripciones más precisas.

RESULTADOS

Descripción estructural de los genes relacionados con el adenocarcinoma de páncreas

Dentro del presente estudio, mediante el uso de bases de datos genómicos, se reconocieron los genes implicados con el adenocarcinoma de páncreas; Genome Browser (<https://genome.ucsc.edu/>) identificó 20 genes, mientras que MalaCards (<https://www.malacards.org/>) 10 y OMIM (<https://www.omim.org/>) 4 genes. Con lo anterior, se logró generar un listado unificado de 29 genes relacionados con la patología. A partir de la búsqueda realizada en GeneCards (<https://www.genecards.org/>), no se encontró un gen específico del tejido pancreático, pues la gran mayoría de estos están implicados en diferentes procesos como: regulación del ciclo celular, procesos de apoptosis en múltiples tejidos, transducción de señales, remodelación de cromatina, procesos de supresión tumoral, reparación del daño al DNA y regulación de transcripción génica (Tabla 1).

En segundo lugar, se llevó a cabo un análisis estructural de los 29 genes que identificamos, mediante la base de datos Genome Browser. Se evidenció que el gen ERG es el de mayor tamaño y HRAS el de menor, cada uno con 294.520 y 3324 pares de bases respectivamente (Figura 1A) El análisis de exones mostró que el gen ATRX es el que más exones tiene (35 exones) seguido de PTPRC (30 exones); CDKN2A es el gen con menor cantidad, con tan solo 3 exones. (Figura 1B) En cuanto a el número de isoformas, el gen TP53 presentó mayor número con 15 isoformas, seguido de GNAS con 13; entre los genes con una sola isoforma se encuentran; TET1, BRCA2, SMAD4, BRD3, PIK3CA, MAP2K2 y STK11 (Figura 1C) No se encontró una relación lineal entre el tamaño de un gen con el número de exones, se puede observar la presencia de un gen de gran tamaño con poca cantidad de exones,

Tabla 1. Listado de genes y función.

Gen	Función
ATM	Proteína que actúa como sensor de daño de DNA
IL7R	Desarrollo de linfocitos
BCOR	Inhibidor de transcripción génica
KLF6	Activador transcripcional
TET1	Desmetilación activa del ADN
BRCA2	Reparación de ADN y/o recombinación homóloga
KRAS	Actividad GTPasa, silenciamiento de genes supresores de tumores
SMAD4	Transducción de señales de atrofia e hipertrofia celular
MAP2K4	Transducción de señales de MAP quinasa
STILL	Desarrollo embrionario, crecimiento celular
YWHAE	Transducción de señales
BRD3	Remodelación de cromatina, regulan transcripción
ARID2	Activación transcripcional
ERG	Regulador de transcripción
BCORL1	Inhibidor de la transcripción génica
PIK3CB	Activa cascadas de señalización involucradas en el crecimiento celular, supervivencia, proliferación, motilidad y morfología
SYK	Transducción de señales
PTPRC	Activación de células T a través del receptor antigénico
DCTN1	Transporte retrógrado mediado por dineína de vesículas y orgánulos
ATRX	Regulación transcripcional y remodelación de la cromatina
TP53	Gen supresor tumoral
CTNNB1	Vía señalización Wnt canónica
PIK3CA	Activa cascadas de señalización involucradas en el crecimiento celular, supervivencia, proliferación, motilidad y morfología
ERBB2	Regulación del crecimiento y la estabilización de microtúbulos periféricos (MT)
HRAS	Transducción de señales de la proteína Ras
MAP2K2	Activación de quinasas
GNAS	Activación de adenil ciclasa
CDKN2A	Supresor tumoral
STK11	Supresión de tumores, metabolismo celular, apoptosis y respuesta a daño de ADN

así mismo se pueden identificar genes que son de menor tamaño con mayor cantidad de número de exones (Figura 1D).

En el análisis de los cromosomas relacionados, se evidenció que el mayor número de genes implicados en el adenocarcinoma

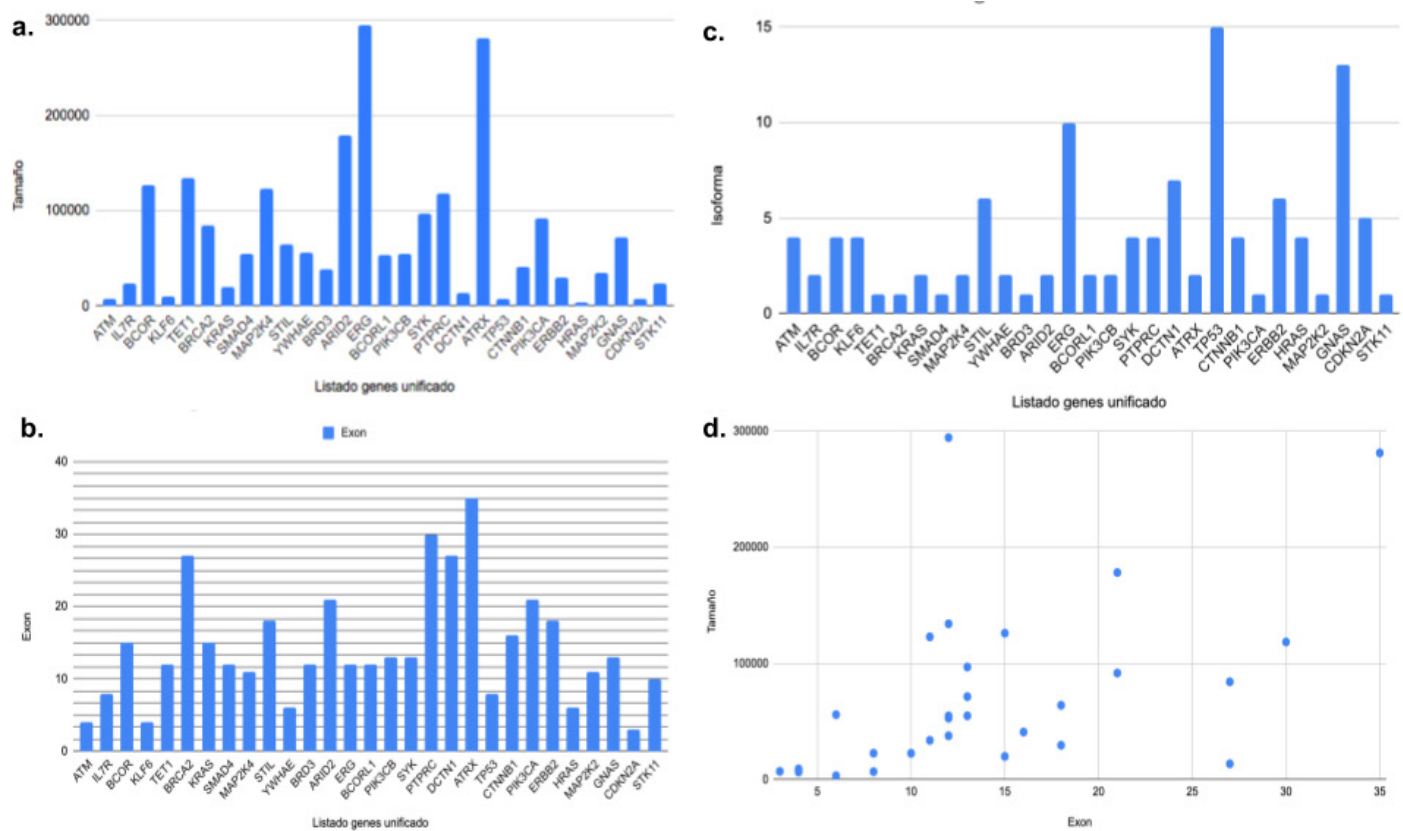


Figura 1. Características estructurales. A. Tamaño de genes según número de pares de bases. En la figura se observa el tamaño según pares de bases de los genes asociados al adenocarcinoma pancreático. Los genes de mayor y menor tamaño fueron ERG y HRAS respectivamente. B. Número de exones de los genes estudiados. En esta figura se muestra la cantidad de exones presentes en cada uno de los genes estudiados, se puede observar que ATRX cuenta con la mayor cantidad de estos, seguido de PTPRC cada uno con 35 y 30 respectivamente, por otro lado CDKN2A presenta menor número de exones. C. Número de isoformas de genes estudiados. En esta figura se observa el número de isoformas de los genes relacionados con el adenocarcinoma de páncreas, en la cual se observa que el TP53 tiene 15, siendo este el de mayor cantidad (15) seguido por el gen GNAS con 13 y ERG con 10. D. Tamaño de gen frente cantidad de exones. En esta figura se observa una comparación entre el tamaño del gen frente al exón, en la cual observamos que el gen ERG, el cual es el 14^a gen en número exones (12) es el de mayor tamaño (294520 pares de bases) y el gen ATRX, el cual tiene mayor número de exones (35) le sigue en tamaño (281339 pares de bases).

de páncreas se encuentran en el cromosoma 17, el cual cuenta con cuatro de los 29 genes que se analizaron. Adicionalmente, es importante resaltar que dentro de las coordenadas génicas, se encontraron cuatro RNA no codificantes: Gen MAP2K4 para MIR744, CDKN2A para CDKN2A-DT, y GNAS para GNAS-AS1 y LOC101927932, ubicados en sentido contrario al gen y en algunos casos superpuestos.

Análisis del contenido de variantes de los genes relacionados con el adenocarcinoma de páncreas

En tercer lugar, se indagó sobre los números, tipos y frecuencia

de variantes de los genes implicados con el AP, mediante la base de datos Variation Viewer. Lo anterior es fundamental para determinar los genes con mayor tendencia a mutar o generar alteración celular. Dentro de este análisis, como se evidencia en la Tabla 2, se destaca el gen BRCA2, un gen que codifica una proteína supresora de tumores, el cual asocia a variantes altamente patogénicas, de tipo nonsense y missense. Lo anterior, demuestra su relevancia con el desarrollo de neoplasias, siendo el cáncer de mama la patología más relacionada con la alteración de este gen. A diferencia de lo anterior, el gen STILL es el gen con menor cantidad de variantes patogénicas y el gen TWHAIE se relaciona con menor número de variantes de tipo nonsense y missense. Los genes BCORL1 y

Tabla 2. Contenido de variantes por gen

Genes	Pathogenic	Drug Response	Deletion	Insertion	Missense	Nonsense	Stop Lost	MAF (<0,005)	MAF (0,005-0,01)	MAF (0,01-0,05)	MAF (>= 0,05)
ATM	783	0	922	255	3336	363	14	3818	175	467	255
IL7R	41	0	95	51	380	19	1	686	40	67	97
BCOR	239	0	536	174	1014	20	0	2652	130	148	170
KLF6	55	0	50	22	131	7	0	319	9	16	35
TET1	19	1	883	479	1258	21	0	3762	228	341	594
BRCA2	3086	2	1078	411	4570	837	4	2234	178	95	256
KRAS	72	0	314	103	178	17	1	1159	52	129	161
SMAD4	212	0	316	164	308	36	0	1513	89	100	62
MAP2K4	17	0	601	252	141	4	0	3407	167	233	260
STIL	12	0	371	226	823	18	1	1575	126	102	287
YWHAE	129	0	533	263	66	1	2	2062	103	175	240
BRD3	57	1	235	87	470	7	1	1397	89	115	156
ARID2	28	0	898	294	1123	31	0	4499	324	252	205
ERG	108	0	1301	554	295	5	1	8302	403	694	1207
BCORL1	248	0	243	129	817	9	0	1661	61	104	92
PIK3CB	30	0	1047	458	504	12	2	4894	195	390	293
SYK	37	0	525	306	305	5	0	2787	116	206	577
PTPRC	27	0	565	205	834	11	2	3141	224	229	293
DCTN1	25	0	129	57	835	19	0	970	33	73	49
ATRX	244	0	930	318	943	20	0	5969	217	270	176
TP53	324	4	186	78	677	75	5	495	32	25	70
CTNNB1	67	0	258	113	331	27	0	1131	55	68	51
PIK3CA	72	0	478	195	508	22	1	2197	64	208	233
ERBB2	32	0	204	91	969	29	1	1125	58	58	43
HRAS	52	0	16	6	177	11	0	126	3	7	15
MAP2K2	31	0	188	103	410	11	0	1357	66	89	105
GNAS	45	0	362	117	1180	59	3	2004	120	162	168
CDKN2A	172	3	187	70	421	31	4	746	39	43	46
STK11	150	0	161	55	701	39	0	859	42	58	69

ERG se asocian con mayor cantidad de variantes de tipo delección e inserción respectivamente, mientras que el gen HRAS cuenta con menor cantidad de este tipo de variantes. Los genes TP53, CDKN2 y BRCA2 presentan variantes de respuesta a medicamentos, mientras que la mayoría de los genes no presentan esta variante. Otra de las variables analizadas fue Stop Lost dado el impacto fenotípico, siendo el gen ATM el que incluye mayor cantidad. A diferencia de esto, se evidenciaron diversos genes que contaban con un menor número de variantes Stop Lost, entre los cuales se encuentran; BCOR, KLF6, TET1, SMAD4, MAP2K4, ARID2, BCORL1, SYK, DCTN1, ATRX, CTNNB1, HRAS, MAP2K2 y STK11. Por otra parte, se tuvo en cuenta la frecuencia alélica menor (MAF); MAF <0,005, MAF 0,005-0,01, MAF 0,01-0,05 y MAF >0,05, debido a que esta frecuencia poblacional indica

las variantes más significativas; siendo los genes ERG y HRAS los que en los rangos MAF evaluados, contaron con mayor y menor cantidad de variantes respectivamente. Esto se evidenció en todos los grupos de variantes analizadas, desde MAF < 0,005 hasta MAF >= 0,05 (Tabla 3.)

Análisis funcional de los genes de interés estructural y de contenido de variantes

Se realizó un análisis de los genes que se determinaron de mayor importancia para el estudio en cuanto a su estructura y contenido de variantes, la cual nos permitió correlacionar los genes de mayor interés en el estudio desde sus reportes bibliográficos, co-expresión, determinación experimental y base de datos curados.

Los genes relacionados por referencias de reportes bibliográficos, co-expresión y determinación experimental fueron BRCA2 con TP53 y GNAS con HRAS y CDKN2A, ATRX con HRAS y BRCA2. Por reportes bibliográficos, determinación experimental y bases de datos curados se relacionan CDKN2A con HRAS y TP53. Solo por reportes bibliográficos se relacionan BRCA2 con HRAS, CDKN2A; TP53 con GNAS, y también BRCA2 con CDKN2A y HRA. Por referencias bibliográficas y determinación experimental ATRX se relaciona con CDKN2A. Este análisis mostró que el gen ERG no presenta interacciones con otros genes.

DISCUSIÓN

Tras caracterizar y analizar desde un contexto estructural, de variabilidad y funcional, los genes de susceptibilidad del adenocarcinoma de páncreas, se evidenció que la poca cantidad de exones en el gen CDKN2A y su alto contenido de variantes, pueden representar un impacto significativo en la expresión de dichas variantes patogénicas. Es decir que, pocos exones en el gen aumentan la probabilidad de generar una proteína mutada. Este supresor tumoral, codifica la proteína p16, la cual es un importante regulador del ciclo celular, ya que evita la transición prematura de G1 a la fase S al inhibir las ciclinas.¹⁷ En contraste, los genes ATRX y PTPRC cuentan con 35 y 30 exones respectivamente, por tanto, si se llegara a presentar una variante en dichos genes, hay mayor probabilidad de que la mutación patogénica no se exprese, debido al corte y empalme de los exones.¹⁸ Adicionalmente, otros estudios han evidenciado que el gen CDKN2A presenta alta prevalencia de mutaciones patogénicas, de tipo missense,¹⁹ lo que aumenta aún más la probabilidad de generar un proceso aberrante que desencadene procesos patológicos. En contraste, el gen más grande ERG se muestra como un gen complejo pero menos crítico que CDKN2A, esto debido a que las variantes patogénicas se distribuyen en todos los rangos de MAF (<0,005, 0,005-0,01, 0,01-0,05 y >0,05), lo que indica que su alto contenido de variantes se distribuye de forma común en la población global o con algunos pocos grupos específicos, como ha sido demostrado en el cáncer de próstata.²⁰ Bajo este contexto, definimos que los genes ATRX, PTPRC y ERG, a pesar de ser considerados genes de susceptibilidad al AP, no son los más determinantes para la patología en relación a la distribución de variantes.

Adicionalmente, identificamos que BRCA2 es el gen que presenta mayor cantidad de variantes altamente patogénicas de tipo nonsense y missense, lo cual se soporta por múltiples estudios en AP; por ejemplo, en el estudio de Raphael *et al*²¹ se realizó un análisis molecular de 150 muestras de adenocarcinoma ductal pancreático, el cual evidenció mutaciones patogénicas de línea germinal en BRCA2 para el mayor número de pacientes. De igual forma Zhen *et al*¹⁷ estudiaron mutaciones germinales en los genes BRCA2, BRCA1, CDKN2A, PALB2 concluyendo que las mutaciones patogénicas eran más prevalentes en los genes

Tabla 3. Agrupación de genes por contenido de variantes

	Mayor	Menor
Pathogenic	BRCA2	STIL
Drug Response	TP53	ATM, IL7R, BCOR, KLF6, KRAS, SMAD4, MAP2K4, STIL, YWHAE, ARID2, ERG, BCORL1, PIK3CB, SYK, PTPRC, DCTN1, ATRX, CTNNB1, PIK3CA, ERBB2, HRAS, MAP2K2, GNAS, STK11
Deletion	BCORL1	HRAS
Insertion	ERG	HRAS
Missense	BRCA2	TWHAE
Nonsense	BRCA2	TWHAE
Stop Lost	ATM	BCOR, KLF6, TET1, SMAD4, MAP2K4, ARID2, BCORL1, SYK, DCTN1, ATRX, CTNNB1, HRAS, MAP2K2, STK1
MAF (<0.005)	ERG	HRAS
MAF (0.005-0.01)	ERG	HRAS
MAF (0.01-0.05)	ERG	HRAS
MAF (>= 0.05)	ERG	HRAS

BRCA2 y CDKN2A comparado con BRCA1 y PALB2, lo que valida nuestro resultado.

Respecto a los tipos de mutaciones, nuestro estudio evidenció que el gen BRCA2 presentaba mayor número de variantes tipo nonsense y missense. Sin embargo, otros estudios sobre poblaciones específicas, mostraron que el gen CDKN2A presentaba mayor número de variantes missense,¹⁹ así como los genes KRAS y TP53.²² Por otro lado, encontramos que los genes BCORL1 y ERG presentaban mayor número de delecciones e inserciones, respectivamente. En contraste a lo anterior, hay estudios que presentan a BRCA2, ATM y MSH2 como los genes con mayor número de estas mutaciones.^{17,23} La diferencia entre estos resultados se puede explicar por el hecho que nuestro estudio tiene en cuenta bases de datos globales, que incluyen todas las variantes reportadas en múltiples estudios. Otro contraste a nuestros hallazgos, se expone en estudios de susceptibilidad al adenocarcinoma de páncreas hereditario, en los cuales se identificaron variantes patogénicas

en el gen ATM, y se definió como el único gen con variantes patogénicas significativas que se podía asociar al AP.^{19,23} Sin embargo, la alta mutabilidad del BRCA2 no podría ser excluida, aún reconociendo su rol en múltiples tipos de cáncer.

Lo anterior evidencia que se han identificado múltiples variaciones deletéreas en diferentes genes relacionadas con el adenocarcinoma pancreático. Si bien se han descrito asociaciones estructurales con rutas de cáncer en general¹⁵ no hay suficientes estudios que analicen la variación patogénica con respecto las características que se analizaron en este estudio. Si se tiene en cuenta la baja tasa de detección temprana y el pobre pronóstico de esta patología, reconocer los principales genes implicados con el AP presenta un gran beneficio tanto preventivo, diagnóstico y terapéutico, dado que se podrían adoptar pruebas de detección y prevención temprana, así como tratamientos personalizados lo que permitiría realizar un manejo oportuno de la patología aumentando la supervivencia de la misma y mejorando pronóstico del paciente.

CONCLUSIONES

El análisis estructural y de variación deletérea realizado en este estudio, expone a los genes; ERG, CDKN2A, BRCA2, TP53, HRAS y GNAS como determinantes en adenocarcinoma de páncreas, siendo CDKN2A el más significativo por la sensibilidad estructural reconocida en el número de exones y su variación patogénica.

REFERENCIAS

1. Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. *World J Oncol*. 2019; 10(1):10-27. DOI: 10.14740/wjon1166
2. McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol*. 2018; 24(43):4846-4861. DOI: 10.3748/wjg.v24.i43.4846.
3. Pourhoseingholi MA, Ashtari S, Hajizadeh N, Fazeli Z, Zali MR. Systematic review of pancreatic cancer epidemiology in Asia-Pacific region: Major patterns in GLOBACON 2012. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2017; 10(4):245-257.
4. Ilic M, Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(44):9694-9705. DOI: 10.3748/wjg.v22.i44.9694.
5. Drouillard A, Manfredi S, Lepage C, Bouvier AM. Epidemiology of pancreatic cancer. *Bull Cancer*. 2018; 105(1):63-69. DOI: 10.1016/j.bulcan.2017.11.004
6. Lakatos G, Tulassay Z. The epidemiology of pancreatic cancer. *Orv Hetil*. 2010; 151(44):1816-22. DOI: 10.1556/OH.2010.28986.
7. Schmitt A, Feldmann G, Zander T, Reinhardt HC. Targeting defects in the cellular DNA damage response for the treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncol Res Treat*. 2018; 41(10):619-625. DOI: 10.1159/000493401
8. Shindo K, Yu J, Suenaga M, Fesharakizadeh S, Cho C, Macgregor-Das A, *et al*. Deleterious germline mutations in patients with apparently sporadic pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2017; 35(30):3382-3390. DOI: 10.1200/JCO.2017.72.3502
9. Chan D, Clarkes S, Gill AJ, Chantrell L, Samra J, Li BT, *et al*. Pathogenic PALB2 mutation in metastatic pancreatic adenocarcinoma and neuroendocrine tumour: A case report. *Mol Clin Oncol*. 2015; 3(4):817-819. DOI: 10.3892/mco.2015.533
10. De Mestier L, Danset JB, Neuzillet C, Rebours V, Cros J, Soufir N, *et al*. Pancreatic ductal adenocarcinoma in BRCA2 mutation carriers. *Endocr Relat Cancer*. 2016; 23(10):T57-67. DOI: 10.1530/ERC-16-0269
11. Yi Q, Dong F, Lin L, Liu Q, Chen S, Gao F, *et al*. PRSS1 mutations and the proteinase/antiproteinase imbalance in the pathogenesis of pancreatic cancer. *Tumour Biol*. 2016; 37(5):5805-10. DOI: 10.1007/s13277-015-3982-1
12. Choi M, Kipps T, Kurzrock R. ATM mutations in cancer: Therapeutic implications. *Mol Cancer Ther*. 2016; 15(8):1781-91. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0945
13. Bakker JL, de Winter JP. A role for ATM in hereditary pancreatic cancer. *Cancer Discov*. 2012; 2(1):14-5. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-11-0318
14. Bailey P, Chang DK, Nones K, Johns AL, Patch AM, Gingras MC, *et al*. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nature*. 2016; 531(7592):47-52. DOI: 10.1038/nature16965
15. Lopes I, Altam G, Raina P, De Magalhaes JP. Gene size matters: What determines gene length in the human genome?. *BioRxiv*. 2020.
16. Tobar-Tosse F, Vélez PE, Ocampo E, Moreno PA. Structure, clustering and functional insights of repeats configurations in the upstream promoter region of the human coding genes. *BMC Genomics*. 2018; 19(Suppl 8):862. DOI: 10.1186/s12864-018-5196-6
17. Zhen DB, Rabe KG, Gallinger S, Syngal S, Schwartz AG, Goggins MG, *et al*. BRCA1, BRCA2, PALB2, and CDKN2A mutations in familial pancreatic cancer: A PACGENE study. *Genet Med*. 2015; 17(7):569-77. DOI: 10.1038/gim.2014.153
18. Kelemen O, Convertini P, Zhang Z, Wen Y, Shen M, Falaleeva M, *et al*. Function of alternative splicing. *Gene*. 2013; 514(1):1-30. DOI: 10.1016/j.gene.2012.07.083
19. Yang XR, Rotunno M, Xiao Y, Ingvar C, Helgadottir H, Pastorino L, *et al*. Multiple rare variants in high-risk pancreatic cancer-related genes may increase risk for pancreatic cancer in a subset of patients with and without germline CDKN2A mutations. *Hum Genet*. 2016; 135(11):1241-1249. DOI: 10.1007/s00439-016-1715-1
20. Sedarsky J, Degon M, Srivastava S, Dobi A. Ethnicity and ERG frequency in prostate cancer. *Nat Rev Urol*. 2018; 15(2):125-131. DOI: 10.1038/nrurol.2017.140
21. Raphael BJ, Hruban RH, Aguirre AJ, Moffitt RA, Yeh JJ, Stewart C, *et al*. Integrated Genomic Characterization of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancer Cell*. 2017; 32(2):185-203.e13. DOI: 10.1159/000493401

10.1016/j.ccell.2017.07.007

22. Lu L, Zeng J. Evaluation of K-ras and p53 expression in pancreatic adenocarcinoma using the cancer genome atlas. PLoS One. 2017; 12(7):e0181532. DOI: 10.1371/journal.pone.0181532
23. Cremin C, Lee MKC, Hong Q, Hoeschen C, Mackenzie A, Dixon K, *et al.* Burden of hereditary cancer susceptibility in unselected patients with pancreatic ductal adenocarcinoma referred for germline screening. Cancer Med. 2020; 9(11):4004-4013. DOI: 10.1002/cam4.2973