


MUTAÇÕES GENÉTICAS COMUNS ENTRE DIABETES TIPO 2 E CÂNCER DE PÂNCREAS: REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA

 <https://doi.org/10.56238/arev7n3-032>

Data de submissão: 06/02/2025

Data de publicação: 06/03/2025

Pedro Lucas Lopes Dias

Acadêmico do Curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, PUC-GO.

Giovanni Castro Dourado Pinezi

Acadêmico do Curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, PUC-GO.

Débora Ventura Bariani

Acadêmica do Curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, PUC-GO.

Cristiano Velozo Barros de Sá

Acadêmico do Curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, PUC-GO.

Eduardo de Brito Soares

Acadêmico do Curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, PUC-GO.

Ana Elisa de Figueiredo Miranda Mundim

Acadêmica do Curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, PUC-GO.

Antonio Márcio Teodoro Cordeiro Silva

Professor Orientador do Curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, PUC-GO.

RESUMO

INTRODUÇÃO: O câncer de pâncreas (CP) é uma das neoplasias mais agressivas e letais. Entre os principais fatores de risco está a diabetes mellitus (DM), que aumenta significativamente a sua probabilidade e desenvolvimento. Estudos indicam que pacientes com DM têm um risco maior devido a mutações genéticas comuns aos dois quadros, que afetam tanto o ciclo celular quanto o metabolismo, promovendo a oncogênese e a resistência à insulina. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão de literatura sobre as mutações genéticas compartilhadas entre CP e DM e as abordagens terapêuticas atuais, com foco na terapia gênica. A busca foi realizada na base de dados PubMed Advanced, utilizando os descritores (DECS/MeSH): "pancreatic cancer", "diabetes mellitus" e "genetic therapy". Foram selecionados 15 artigos para análise detalhada. **RESULTADOS:** A revisão identificou mutações genéticas significativas associadas tanto ao CP quanto ao DM. Entre os genes mais relevantes estão KRAS, CDKN2A, TP53, CFTR e SPINK1. Em termos de abordagens terapêuticas, destacam-se a edição genética com CRISPR/Cas9, o uso de vetores virais para entrega de genes terapêuticos e a modulação de microRNAs. **DISCUSSÃO:** A inter-relação entre CP e DM é profunda e vai além de uma simples coexistência de condições. Mutações em genes como KRAS, TP53 e CDKN2A não só impulsionam a oncogênese, mas também afetam o metabolismo da glicose, contribuindo para a resistência à insulina. A terapia gênica, em especial a edição com CRISPR/Cas9, aparece como uma solução promissora, oferecendo uma alternativa mais específica e menos invasiva em comparação aos tratamentos convencionais, como quimioterapia e radioterapia. **CONCLUSÃO:** O estudo sublinha a importância de se compreender as mutações genéticas comuns entre CP e DM, com ênfase nos genes

KRAS, CDKN2A, TP53, CFTR e SPINK1. A terapia gênica, especialmente por meio da edição genética com CRISPR/Cas9, mostra-se uma abordagem promissora para corrigir essas mutações. Contudo, são necessários mais estudos para garantir a segurança e a eficácia dessas técnicas em humanos, especialmente no que diz respeito aos possíveis efeitos off-target e à resposta imune.

Palavras-chave: Câncer de Pâncreas. Diabetes Mellitus. Terapia Gênica.

1 INTRODUÇÃO

O câncer de pâncreas (CP) é amplamente reconhecido como uma das neoplasias mais agressivas e letais (1). É o sétimo tipo mais letal globalmente e a quarta maior causa de morte por neoplasia nos Estados Unidos, com cerca de 57.600 novos casos diagnosticados e aproximadamente 47.050 óbitos anuais (2,3). No Brasil, estima-se que haja 10.980 novos casos anuais para o triênio de 2023-2025, com 11.893 óbitos registrados em 2020 (4). Entre 80% e 90% dos pacientes já apresentam metástases no momento do diagnóstico, limitando significativamente as opções terapêuticas e resulta em uma sobrevida mediana de apenas 17 meses (1,5,6).

Dentre os fatores de risco mais significativos para o câncer de pâncreas (CP), destaca-se a diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (7). Dados indicam que 47% dos pacientes portadores de CP têm a condição, em comparação com apenas 7% de indivíduos de controle (8). Pacientes com DM2, particularmente aqueles com histórico de diabetes prolongado, apresentam um risco 1,5 a 2 vezes maior de desenvolver CP (9). A obesidade comum no DM2 pode aumentar esse risco devido à hiperinsulinemia e às adipocinas, além de o próprio câncer de pâncreas poder induzir diabetes por mecanismos desconhecidos. Distinguir o diabetes de início recente causado pelo CP de outras formas de DM pode permitir um diagnóstico precoce e uma intervenção curativa (8). Essa relação sugere uma complexa interconexão entre os mecanismos genéticos e metabólicos que influenciam o desenvolvimento de ambas as condições (10).

Estudos recentes apontam várias mutações genéticas que são comuns tanto ao DM2 quanto ao CP. Genes como *KRAS*, *TP53*, *CDKN2A*, *PALB2* e *CFTR* desempenham papéis essenciais na regulação do ciclo celular e no metabolismo (7,8,11). Essas mutações promovem a progressão tumoral e interferem em processos metabólicos, como a resistência à insulina, evidenciando uma conexão genética entre as duas patologias (7).

Pacientes portadores de mutações nos genes *PRSS1* ou *SPINK1* apresentam um risco consideravelmente elevado de desenvolver CP, com um aumento de até 87 vezes em relação à população geral (12). Além disso, a obesidade e o DM2 de longa duração (mais de 5 anos) estão fortemente associados ao CP, com estudos demonstrando um risco elevado de até 2 vezes para indivíduos que convivem com diabetes crônico (9).

Diante disso, o presente artigo busca investigar as mutações que são comuns ao DM e ao CP, com ênfase em como essas alterações genéticas podem contribuir para o desenvolvimento dessas condições simultâneas. Além disso, esta pesquisa explora o papel da terapia gênica como uma abordagem potencial para corrigir essas mutações, oferecendo novas perspectivas terapêuticas que

abordem tanto a progressão do câncer quanto as questões de regulação metabólica no contexto do diabetes (8,11).

2 METODOLOGIA

A metodologia deste artigo consistiu em uma revisão sistemática de literatura com o objetivo de explorar a relação entre CP, DM e terapia gênica. Para estruturar a busca e análise dos artigos, foi adotada a estratégia PECO (População, Exposição, Comparação e Resultado).

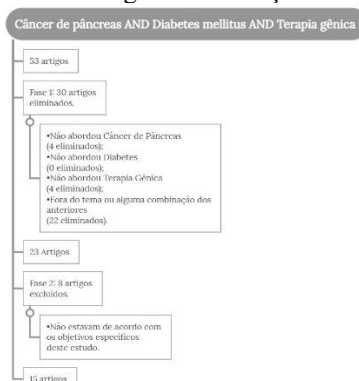
A busca foi realizada na base de dados PubMed Advanced, utilizando os descritores (DECS/MeSH): “pancreatic cancer”, “diabetes mellitus” e “genetic therapy”, com o operador booleano AND, o que resultou inicialmente em 53 artigos relevantes.

Na primeira fase do processo, foram lidos os títulos e resumos dos 53 artigos identificados. Os critérios de exclusão foram estabelecidos para eliminar artigos que não mencionavam diabetes mellitus, câncer de pâncreas, ou terapia gênica, além de artigos que estavam completamente fora do escopo do tema proposto.

Após essa triagem inicial, 23 artigos foram selecionados para a próxima fase. Na segunda fase, os 23 artigos restantes foram analisados na íntegra para avaliar sua adequação aos objetivos da revisão. Aqueles que não apresentaram contribuições significativas ou não abordaram adequadamente a inter-relação entre os temas foram excluídos. Como resultado, 15 artigos foram considerados relevantes e incluídos na análise final.

A metodologia aplicada assegurou uma seleção criteriosa dos artigos, permitindo que a revisão se concentrasse em estudos relevantes que contribuíssem para o entendimento da relação entre CP, DM e terapia gênica. O uso do protocolo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses) fortaleceu a organização e seleção dos estudos e a clareza da apresentação dos resultados da revisão, conforme ilustrado na Figura 1.

Figura 1: Fluxograma da seleção de artigos.



Fonte: Autoria própria.

3 RESULTADOS

A busca na base de dados resultou na identificação de 53 estudos que após avaliação foram selecionados 15 trabalhos para a análise final, os quais possibilitaram a identificação das principais mutações genéticas associadas ao CP e ao DM, bem como as abordagens terapêuticas investigadas para corrigir essas mutações. A seguir, são apresentados os genes mais frequentemente identificados nos estudos, bem como os principais métodos terapêuticos explorados.

3.1 MUTAÇÕES GENÉTICAS

3.1.1 Kras

O gene *KRAS* foi encontrado como uma das mutações mais prevalentes e está presente em mais de 90% dos casos de adenocarcinoma ductal pancreático, destacando-se como um dos eventos iniciais na oncogênese do CP (8). As mutações em *KRAS*, especialmente no códon 12, promovem a ativação contínua de vias de sinalização que resultam em proliferação celular desregulada e resistência ao mecanismo de apoptose. Essas mutações têm impacto direto na homeostase metabólica, contribuindo para a resistência à insulina observada em pacientes com DM (7).

3.1.2 Cdkn2a e Tp53

Os genes *CDKN2A* e *TP53* são amplamente reconhecidos por suas funções como supressores tumorais. *CDKN2A* tem um papel essencial na regulação do ciclo celular e por isso, mutações neste gene foram associadas ao câncer pancreático em cerca de 40-80% dos casos analisados, contribuindo para a proliferação descontrolada de células (2). As mutações em *TP53* foram identificadas em aproximadamente 50-75% dos casos, e sua inativação permite a sobrevivência de células com danos no DNA, facilitando o acúmulo de mutações e a progressão tumoral(10). Além disso, sua disfunção está associada a alterações metabólicas no câncer pancreático, influenciando processos celulares que favorecem a proliferação tumoral e a adaptação ao microambiente do tumor (7).

3.1.3 Cftr e Spink1

CFTR e *SPINK1* foram identificados em estudos com genes cuja mutação aumenta a suscetibilidade à pancreatite crônica, condição que frequentemente precede o diabetes tipo 3c (diabetes pancreatogênica), uma forma de diabetes associada à disfunção pancreática (12). Mutações em *CFTR* causam disfunções no transporte de íons, levando à obstrução dos ductos pancreáticos e contribuindo para processos inflamatórios recorrentes que afetam tanto o pâncreas exócrino quanto o endócrino (11). A mutação em *SPINK1* está relacionada ao risco de pancreatite hereditária, condição

que aumenta a predisposição ao câncer de pâncreas e ao desenvolvimento de diabetes, devido à inflamação crônica do tecido pancreático (11).

3.2 ABORDAGENS EM TERAPIA GÊNICA

Os estudos revisados sugerem que a terapia gênica possui potencial para corrigir ou atenuar os efeitos das mutações relacionadas ao CP e ao DM. As principais abordagens terapêuticas identificadas incluem a edição gênica por CRISPR/Cas9, o uso de vetores virais e a modulação de microRNAs.

3.2.1 Edição Gênica com CRISPR/Cas9

A tecnologia CRISPR/Cas9 tem sido amplamente investigada por sua capacidade de corrigir mutações pontuais em genes específicos. Em modelos pré-clínicos, a edição de *KRAS* no códon 12 utilizando CRISPR/Cas9 mostrou-se promissora na redução da proliferação celular descontrolada e na restauração parcial do ciclo celular em células pancreáticas (3). Embora os resultados iniciais sejam promissores, a especificidade e os riscos de efeitos *off-target* (edição genética fora da sequência escolhida) permanecem como desafios críticos que necessitam de mais investigação para a aplicação segura em humanos (13).

3.2.2 Vetores Virais para Terapia Gênica

Entre os estudos revisados, vetores virais como adenovírus e lentivírus foram utilizados para a entrega de genes funcionais de *CDKN2A* e *TP53* em células com essas mutações (7). Esses vetores foram modificados para restaurar a função dos genes supressores de tumor e, assim, promover o controle do ciclo celular e a apoptose em linhagens celulares mutadas. Os estudos relataram uma resposta imune limitada em modelos experimentais, embora a segurança a longo prazo ainda precise ser avaliada em ensaios clínicos de maior escala (14).

3.2.3 Modulação de microRNAs

A modulação de microRNAs, como o miR-21, tem sido investigada para suprimir a expressão de genes oncogênicos e restaurar a função de genes supressores tumorais. A inibição de miR-21 em células mutadas em *TP53* resultou na ativação de vias apoptóticas, indicando uma aplicação potencial para o uso da terapia gênica como um complemento aos tratamentos convencionais para câncer pancreático (3).

4 DISCUSSÃO

A relação entre o CP e o DM vai além de uma mera coexistência. A resistência à insulina e a disfunção das células β pancreáticas, associadas ao diabetes, criam um ambiente que facilita a oncogênese. Altos níveis de glicose e insulina, características comuns no diabetes, estimulam vias de sinalização celular que favorecem o crescimento tumoral (15). Esse entendimento reforça a necessidade de uma abordagem integrada, como a terapia gênica, que aborde as disfunções genéticas subjacentes a ambas as condições.

Por isso, os resultados deste trabalho destacam as mutações genéticas comuns ao CP e ao DM, com ênfase nos genes *KRAS*, *CDKN2A*, *TP53*, *CFTR* e *SPINK1*, e nas suas implicações clínicas. A identificação dessas mutações não apenas elucidam os mecanismos patogênicos compartilhados entre essas condições, mas também abre caminhos para abordagens terapêuticas específicas. A terapia gênica, especialmente através da edição gênica com CRISPR/Cas9, apresenta um potencial inovador para corrigir essas disfunções genéticas e atenuar o impacto metabólico e oncológico dessas mutações.

A mutação em *KRAS* é um dos eventos iniciais na oncogênese pancreática, favorecendo a proliferação celular descontrolada e a resistência à apoptose. Esses processos são frequentemente exacerbados em pacientes com diabetes mellitus devido ao impacto das mutações no metabolismo da glicose e na função das células β pancreáticas (8,12). A persistência da mutação em *KRAS* nos tecidos pancreáticos representa um desafio significativo para o tratamento convencional do CP, como quimioterapia e radioterapia, que frequentemente não conseguem atingir de forma seletiva as células mutadas (7). Nesse sentido, a correção genética apresenta-se como uma solução inovadora, com maior especificidade em relação às células afetadas.

As mutações nos genes *CDKN2A* e *TP53* também comprometem significativamente a capacidade de supressão tumoral e a regulação do ciclo celular, contribuindo para o desenvolvimento de neoplasias e distúrbios metabólicos. A disfunção em *TP53* tem sido relacionada ao desenvolvimento de resistência à insulina e à exacerbação das complicações metabólicas no diabetes mellitus (10,11).

A terapia gênica, particularmente a edição gênica com CRISPR/Cas9, tem se mostrado promissora na correção das mutações em *KRAS*, *TP53* e *CDKN2A*. Estudos pré-clínicos indicam que a restauração da função normal desses genes pode limitar a proliferação celular descontrolada e promover a apoptose em células pancreáticas mutadas, sugerindo uma abordagem mais direcionada e potencialmente eficaz do que os tratamentos convencionais (3).

5 CONCLUSÃO

Este estudo conclui que é essencial compreender e aprofundar na relação de como mutações genéticas específicas se conectam ao CP e a DM, seguindo uma linha complexa entre os principais genes apontados, *KRAS*, *CDKN2A*, *TP53*, *CFTR* e *SPINK1*. Possíveis mutações nesses genes desencadeadas por uma série de fatores, como os altos níveis de glicose e insulina no organismo, combinadas a quadros patogênicos, são responsáveis por interligar a progressão do câncer à resistência da insulina e outras alterações metabólicas. Outrossim, dado como exemplo, a mutação do gene *KRAS*, presente em mais de 90% dos casos de CP analisados, é correlacionada ao crescimento excessivo e descontrolado das células, o que dificulta o tratamento convencional, assim, é uma cadeia de fatores que torna o CP com o DM algo tão mortal a vida.

Em relação a terapia gênica este estudo a destaca como algo promissor para a humanidade, conectando ao CP e a DM como um fator atenuante a essas doenças. Como analisado, a técnica CRISPR/CAS9 de edição gênica, atua no cerne do nosso estudo como uma ferramenta que possibilita a ação sobre o gene *KRAS*, corrigindo a mutação no códon 12 do mesmo. É visto que o incremento de tecnologias cada vez mais revolucionárias como o CRISPR/CAS9 favorece resultados, esses que atenuaram a proliferação celular descontrolada das células do pâncreas, o uso da terapia gênica ainda fornece um lado mais humano por ser um procedimento menos agressivo ao organismo humano, além de proporcionar uma abordagem específica ao CP e DM devido ao foco no tecido afetado.

Vale ressaltar também o uso de vetores virais no tratamento do CP e DM. Em estudos pré-clínicos, o uso desses vetores de adenovírus ou lentivírus, verifica-se a indução da apoptose nas células afetadas pelo tumor, o que acaba por interromper o ciclo maligno. Essa “asa” da terapia gênica se apoia no transporte de material saudável para as células tumorais, com o intuito de alterar o ciclo celular e bloquear o ciclo tumoral. Da mesma forma como o CRISPR/CAS9, a administração de vetores virais demanda cuidado e estudos, devido ao sistema imunológico de pacientes diversos agir de maneira diferente a cada vetor ou mutações genéticas.

A manutenção de microRNAs faz parte de outra vertente da terapia gênica, estudos sobre essa vertente apontam que o miRNA-21 como exemplo é correlacionado à expressão de tumores. Assim, é visível que a interferência no miRNA-21 em células com mutação no *TP53* (supressor tumoral) favorece a retomada do ciclo padrão de apoptose, assim retomando o ciclo celular padrão para as células afetadas.

Em suma, é necessário ampliar os estudos a respeito da terapia gênica e suas vertentes, para torná-la mais eficiente, isto é, pelo fato de ser um instrumento de correção genética é preciso evitar resultados indesejados como a alteração acidental de células saudáveis adjacentes ou respostas não

desejáveis do organismo humano. Porém, é valioso observar a interconexão do CP e o DM abre caminhos para a evolução de métodos de tratamento cada vez mais eficazes, pavimentando para uma medicina mais humana e transformadora.

REFERÊNCIAS

- Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. Pancreatic cancer. *Lancet*. 2011 Aug 13;378(9791):607–20.
- Kleeff J, Korc M, Apte M, La Vecchia C, Johnson CD, Biankin A V, et al. Pancreatic cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Apr 21;2:16022.
- Silva LG de O, Lemos FFB, Luz MS, Rocha Pinheiro SL, Calmon MDS, Correa Santos GL, et al. New avenues for the treatment of immunotherapy-resistant pancreatic cancer. *World J Gastrointest Oncol*. 2024 Apr 15;16(4):1134–53.
- Instituto Nacional de Câncer - INCA. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/sintese-de-resultados-e-comentarios>. Síntese de Resultados e Comentários [Internet].
- Kamimura K, Yokoo T, Terai S. Gene Therapy for Pancreatic Diseases: Current Status. *Int J Mol Sci*. 2018 Oct 31;19(11).
- Liu SH, Smyth-Templeton N, Davis AR, Davis EA, Ballian N, Li M, et al. Multiple treatment cycles of liposome-encapsulated adenoviral RIP-TK gene therapy effectively ablate human pancreatic cancer cells in SCID mice. *Surgery*. 2011 Apr;149(4):484–95.
- Liew SZH, Ng KW, Ishak NDB, Lee SY, Zhang Z, Chiang J, et al. Geographical, ethnic, and genetic differences in pancreatic cancer predisposition. *Chin Clin Oncol*. 2023 Jun;12(3):27.
- Andersen DK, Korc M, Petersen GM, Eibl G, Li D, Rickels MR, et al. Diabetes, Pancreatogenic Diabetes, and Pancreatic Cancer. *Diabetes*. 2017 May;66(5):1103–10.
- Li D, Abbruzzese JL. New strategies in pancreatic cancer: emerging epidemiologic and therapeutic concepts. *Clin Cancer Res*. 2010 Sep 1;16(17):4313–8.
- Wang Q, Zhao Z, Shang J, Xia W. Targets and candidate agents for type 2 diabetes treatment with computational bioinformatics approach. *J Diabetes Res*. 2014;2014:763936.
- Shelton CA, Whitcomb DC. Precision medicine for pancreatic diseases. *Curr Opin Gastroenterol*. 2020 Sep;36(5):428–36.
- Suzuki M, Minowa K, Nakano S, Isayama H, Shimizu T. Genetic Abnormalities in Pancreatitis: An Update on Diagnosis, Clinical Features, and Treatment. *Diagnostics (Basel)*. 2020 Dec 26;11(1).
- Alliouachene S, Tuttle RL, Boumard S, Lapointe T, Berissi S, Germain S, et al. Constitutively active Akt1 expression in mouse pancreas requires S6 kinase 1 for insulinoma formation. *J Clin Invest*. 2008 Nov;118(11):3629–38.
- Morró M, Teichenne J, Jimenez V, Kratzer R, Marletta S, Maggioni L, et al. Pancreatic transduction by helper-dependent adenoviral vectors via intraductal delivery. *Hum Gene Ther*. 2014 Sep;25(9):824–36.

Chepurny OG, Holz GG. Over-expression of the glucagon-like peptide-1 receptor on INS-1 cells confers autocrine stimulation of insulin gene promoter activity: a strategy for production of pancreatic beta-cell lines for use in transplantation. *Cell Tissue Res.* 2002 Feb;307(2):191–201.