

Proteína fetoacinar pancreática: una herramienta útil en el estudio del cáncer de páncreas

A. Mazo y F. Langa

Departamento de Bioquímica y Fisiología. Universidad de Barcelona.

Páncreas: etiología de sus procesos tumorales

El páncreas está constituido, desde un punto de vista histológico, por el epitelio exocrino o sistema acinar, el sistema ductal y los islotes de Langerhans. Funcionalmente, pueden distinguirse dos componentes claramente diferenciados: la función endocrina y la exocrina. El páncreas exocrino, formado por las estructuras acinares y ductales, es el responsable de la secreción del jugo pancreático, rico en enzimas procedentes de los ácinos que participan en la digestión de alimentos en el duodeno. El páncreas endocrino, representado por los islotes de Langerhans, es el encargado de fabricar diversas hormonas, tales como insulina, glucagón, somatostatina, etc., indispensables para el metabolismo glucídico y otras muchas funciones celulares.

Los procesos tumorales de páncreas endocrino, caracterizados por la producción masiva de diferentes hormonas, son muy poco frecuentes y presentan, en general, un buen pronóstico. Por el contrario, el cáncer de páncreas exocrino es extremadamente grave y relativamente frecuente. Más del 80% de los tumores exocrinos diagnosticados se clasifican como carcinomas ductales¹. Las células constituyentes de estos tumores presentan en general un fenotipo bien o moderadamente diferenciado. Este hecho ha inducido a postular la hipótesis ampliamente aceptada que considera que los tumores humanos de páncreas exocrino derivan de una proliferación ductular que invade los lóbulos del páncreas reemplazando las células acinares a medida que la invasión progresa². No obstante, diversos autores, en estudios de carcinogénesis inducida, han puesto de manifiesto que las células acinares pueden experimentar una transformación que conduce a la formación de complejos tubulares³. Recientemente, ha sido descrito que las células acina-

res humanas pueden experimentar una transdiferenciación a fenotipo ductal, en cultivos *in vitro*, bajo condiciones estándar⁴. Así mismo, Sandgren et al han observado que ratones transgénicos en los que se expresa el gen *c-myc* en células acinares desarrollan tumores con fenotipo ductal⁵. Todas estas observaciones indican que las células acinares no deben excluirse como potenciales precursores de estructuras tumorales del páncreas exocrino. Este hecho implica un aumento muy considerable de la población celular susceptible de experimentar transformación neoplásica ya que el volumen de células acinares es superior al 80%, mientras que el de las células ductales representa menos de un 4% del tejido pancreático.

Epidemiología del cáncer de páncreas

El cáncer de páncreas se halla en progresión ascendente, sobre todo en los países industrializados y su pronóstico es tan negativo que sólo un 3% de los pacientes sobreviven a los 3 años de realizado el diagnóstico, y menos de un 1% a los 5 años. Actualmente ocupa el cuarto lugar en la mortalidad por cáncer en los EE.UU. y la mayoría de los países occidentales, y el primer puesto en la falta de supervivencia a los 5 años de realizado el diagnóstico⁶. En la tabla I se resumen los principales factores que dificultan la posibilidad de mejora en el tratamiento de esta enfermedad.

Todo este conjunto de características tan negativas apunta hacia una clara necesidad de desarrollar nuevos métodos de diagnóstico y terapias alternativas de manera que puedan aumentarse las posibilidades de curación.

Diagnóstico del cáncer de páncreas

La detección más temprana de la enfermedad permitiría mejorar el pronóstico de la mis-

TABLA I
FACTORES QUE DIFICULTAN LA MEJORA
EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER
DE PÁNCREAS

1. La sintomatología es muy pobre, lo que conlleva un diagnóstico difícil y, en general, tardío.
2. La evolución que presenta, una vez realizado el diagnóstico, es rapidísima dando lugar a una media de supervivencia de tan sólo varios meses.
3. La radioterapia, quimioterapia o e tratamiento combinado se muestran totalmente inoperantes.
4. La resección quirúrgica, único método de curación en la actualidad, sólo es realizable en un número muy limitado de pacientes.

TABLA II
TÉCNICAS DE IMAGEN
EN EL DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER
DE PÁNCREAS⁷

Técnica	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Ultrasonicos	76	91
Tomografía computarizada	83	93
Colangiopancreatografía retrógrada	92	96
Aspiración biópsica	83	99

ma. La inexistencia de poblaciones de riesgo definidas imposibilita, en gran medida, esta detección precoz. No obstante, con esta finalidad, en el cáncer de páncreas se ensayan diariamente nuevas técnicas de diagnóstico y, en los últimos años, se han obtenido grandes avances en este campo.

Técnicas de imagen

Las técnicas de imagen han crecido de forma tan espectacular que, en la actualidad, es difícil decidir qué combinación o en qué orden debe aplicarse para conseguir la más rápida y completa información diagnóstica. Destacan los ultrasonidos, la tomografía computarizada (CT) y la colangiopancreatografía endoscópica retrógrada (ERCP) que hacen actualmente posible

visualizar tumores incipientes que hasta hace poco tiempo eran totalmente imposibles de detectar. Tal como se desprende de los datos que se recogen en la tabla II, las especificidades y sensibilidades que se obtienen son, en general, bastante elevadas. No obstante, algunas de estas técnicas todavía no pueden utilizarse de manera rápida y eficaz en la rutina clínica o se reservan para confirmar un diagnóstico previo dado su carácter invasivo⁷.

Marcadores tumorales

Los marcadores tumorales fueron definidos, en un principio, como sustancias liberadas selectivamente por las células tumorales al torrente sanguíneo, de manera que mediante su detección en fluidos biológicos es posible la monitorización de procesos malignos. Actualmente, el término se ha extendido a todas aquellas moléculas expresadas de modo selectivo en células y tejidos tumorales. Así, marcadores citogenéticos, productos de oncogenes u otras proteínas que se expresan anormalmente en células transformadas, pueden contribuir eficazmente, no sólo al diagnóstico, sino también a la caracterización del tipo de tumor y, eventualmente, constituir dianas biológicas específicas en nuevas terapias⁸.

El análisis sérico de marcadores tumorales representa, en general, una técnica de diagnóstico y de monitorización de procesos tumorales ampliamente utilizada en clínica. En el cáncer de páncreas se han descrito un gran número de marcadores séricos durante la última década, aunque sólo algunos han sido introducidos en la práctica clínica. La mayoría de estos marcadores se muestran eficaces en el seguimiento de pacientes ya diagnosticados, pero ninguno muestra una especificidad y sensibilidad suficientemente elevadas como para proporcionar un diagnóstico definitivo (tabla III)^{7,9}.

A pesar de que una combinación adecuada de las técnicas de imagen y del análisis de marcadores en suero hace posible el diagnóstico de tumores que presentan un diámetro inferior a 2-3 cm, diversos estudios han puesto de manifiesto que estas mejoras en la capacidad de diagnóstico tampoco conllevan aumentos significativos en la prognosis de la enfermedad⁷.

Ante esta perspectiva, se plantea la necesidad de profundizar en el estudio de la biología de las células tumorales de páncreas desde todos los abordajes experimentales posibles que permitan caracterizar las bases de su funcionamiento anómalo y plantear posibles modulacio-

TABLA III
MARCADORES TUMORALES UTILIZADOS EN EL DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE PÁNCREAS

<i>Marcador</i>	<i>Año del descubrimiento</i>	<i>Diagnóstico de tumores</i>	<i>Sensibilidad (%)</i>	<i>Especificidad (%)</i>
CEA	Gold-Friedman (1965)	GI, páncreas	56	75
POA	Banwo et al (1974)	Páncreas	47,5-77	21-75
CA 19-9	Koprowsk et al (1979)	GI, páncreas, ovario	83	82
CA 12-5	Bast et al (1981)	Ovario	45-60	—
DU-PAN-2	Metzgard et al (1982)	Páncreas, ovario, GI, pulmón	34	86
CA 50	Lindholm et al (1983)	GI, páncreas, pulmón	69	80
CA 242	Lindholm et al (1985)	GI, páncreas	68	95
TAG-72	Johnson et al (1986)	Mama, ovario, GI	38	—

nes del mismo. El estudio de marcadores específicos celulares constituye una buena aproximación experimental para esta caracterización. Su desarrollo y aplicación están marcando la nueva era de los marcadores tumorales.

Proteína fetoacinar pancreática (proteína FAP)

La proteína fetoacinar pancreática (proteína FAP) es un componente específico de las células acinares asociado a la ontogénesis y el desarrollo del páncreas humano. Fue detectada en 1986 por Escribano et al mediante anticuerpos policlonales obtenidos por inmunización con extractos fetales humanos¹⁰. La obtención de un anticuerpo monoclonal (J28) contra la proteína ha permitido el estudio de diversas características de la misma. Mediante técnicas de dot-blot e inmunohistoquímica en diferentes tejidos fetales y adultos se ha puesto de manifiesto la estricta especificidad tisular de la proteína¹⁰. Así mismo, por estudios inmunohistológicos sobre cortes de tejidos fetales se ha podido observar que la expresión de la proteína FAP comienza a visualizarse en las células del mesénquima indiferenciado y en ácinos en formación al comienzo de la diferenciación morfológica de páncreas (novena-décima semanas de gestación); los niveles máximos de expresión se observan en las fases de intensa proliferación acinar (15-25 semanas de gestación) y disminuyen progresivamente hasta alcanzar valores muy inferiores en el órgano adulto¹¹. La proteína FAP ha sido también detectada, mediante histología, en carcinomas de páncreas, observándose una tinción muy elevada mayoritariamente en los ácinos alterados que rodean las estructuras tumorales¹².

Análisis de la proteína FAP en fluidos biológicos

La proteína FAP ha sido detectada en líquidos amnióticos humanos, y en sueros y jugos pancreáticos de pacientes con cáncer de páncreas.

El análisis sérico mediante RIA competitivo utilizando el anticuerpo monoclonal J28 ha puesto de manifiesto una sensibilidad del 86% y una especificidad de 66% tomando como límite de normalidad el 10% de inhibición. Si se considera el límite del 30% de inhibición, la sensibilidad desciende al 51% pero la especificidad aumenta hasta un 95%. Estos resultados son indicativos de que las concentraciones elevadas del marcador son representativas, con una probabilidad muy elevada, de neoplasia mientras que concentraciones moderadas pueden ser indicativas de pancreatitis¹³.

La aplicación de un test ELISA sándwich, utilizando el monoclonal J28 y un anticuerpo policlonal (L64), ha permitido la determinación de las concentraciones de FAP en suero con un límite de sensibilidad de 0,3 ng FAP/ml. Los resultados obtenidos (fig. 1) muestran que la FAP presenta concentraciones superiores al límite de normalidad establecido (1,6 ng/ml) en el 58,6% de las neoplasias analizadas. La especificidad es del 70,5% dado que, a diferencia de los resultados anteriormente mencionados, no se observan diferencias significativas entre las concentraciones séricas de pancreatitis y de cáncer de páncreas¹⁴.

La determinación de las concentraciones de FAP en jugos pancreáticos de pacientes con patologías diversas por ELISA competitivo muestra una clara elevación de los niveles de FAP en un 70% de los carcinomas pancreáticos frente al aumento en un 52% del CA 19.9 y un 26% de los marcadores CEA y DUPAN-2. En pan-

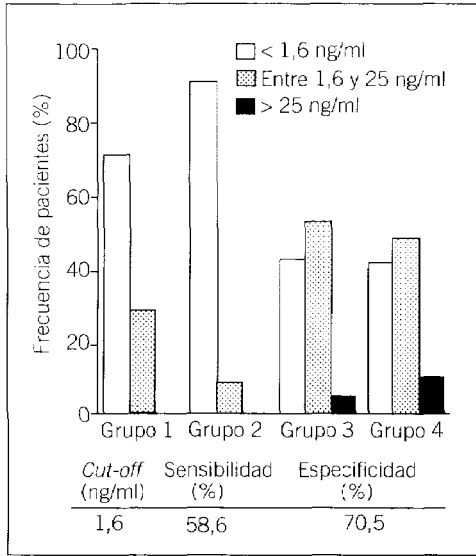


Fig. 1. Medida de las concentraciones de FAP en sueros procedentes de diversas patologías. Las determinaciones se han llevado a cabo por un test ELISA sándwich utilizando el anticuerpo monoclonal J28 y el de un anticuerpo policlonal (L64). El límite de normalidad, calculado a partir de las concentraciones de FAP en sueros de personas sanas (n=50), es de 1,6 ng/ml; grupo 1: patologías benignas no pancreáticas (n=21); grupo 2: neoplasias extrapancreáticas (n=22); grupo 3: patologías benignas pancreáticas (n=40); grupo 4: neoplasias pancreáticas (n=29).

creatitis crónica, la FAP tan sólo aumenta en un 22% de los casos frente a un 56% para el CA 19.9.⁵

La FAP procedente de jugos pancreáticos patológicos ha sido purificada a homogeneidad mediante cromatografías sucesivas sobre Sephacryl S-200 y Heparin-Sepharosa¹⁶. En la tabla IV aparecen las principales características moleculares obtenidas en el análisis de la proteína homogénea.

Recientemente, se ha descrito la existencia de importantes similitudes entre la proteína FAP y la lipasa dependiente de sales biliares (BSDL) presente en la secreción normal del órgano¹⁷. A partir de la comparación inmunológica y molecular se ha puesto de manifiesto la identidad en la secuencia N-terminal, algunos cambios en el porcentaje de aminoácidos y claras diferencias en su composición en hidratos de carbono. La proteína FAP queda perfectamente definida por su reactividad con el anticuerpo monoclonal J28. En lo referente a la actividad

TABLA IV
PROTEÍNA FETOACINAR PANCREÁTICA (FAP) DE JUGO PANCREÁTICO

Características moleculares:

1. Glucoproteína de peso molecular 110 kD con subformas de menor peso molecular.
2. pH ácido (4,2-4,8).
3. Composición aminoácida: elevada concentración de Pro, Ser y Glx.
4. Hidratos de carbono totales: 8,3%.
5. Predominio de N-glicosilación sobre O-glicosilación. Elevada concentración de fucosa.
6. Secuencia N-terminal: AKLGAVY?EGGFVEGVNKKLGLL.

enzimática de ambas proteínas, la proteína FAP muestra la misma especificidad de sustrato que la BSDL si bien las actividades específicas con los diferentes sustratos analizados son significativamente inferiores.

Análisis de la proteína FAP en células tumorales

La búsqueda de modelos útiles para el estudio de la expresión de la proteína FAP ha conducido al análisis de su presencia en líneas tumorales humanas de diferentes orígenes. El análisis inmunocitoquímico de 47 líneas celulares revela que la proteína FAP no se detecta en ninguna de las líneas no pancreáticas ensayadas mientras que se expresa en 2 de las 9 líneas tumorales de páncreas analizadas¹⁵ (tabla V). Posteriormente, se ha detectado FAP en una tercera línea establecida por clonaje de la línea pancreática SOJ (SOJ-6). Estos resultados confirman la estricta especificidad tisular de la proteína y permiten sugerir la participación de las células acinares en la tumorigénesis pancreática, aspecto particularmente interesante dada la creciente controversia en torno a este tema.

La proteína FAP expresada en células tumorales en cultivo no es secretada al medio. Mediante técnicas de inmunofluorescencia, la tinción se observa en el citoplasma de las células con una clara intensificación en la zona perinuclear, lo que es indicativo de una localización en el retículo endoplasmático o aparato de Golgi^{18,19} (fig. 2). El análisis por Western blotting de las diferentes fracciones subcelulares obtenidas por centrifugación diferencial pone de manifiesto la presencia de la proteína FAP en la frac-

TABLA V
 ENSAYO DE INMUNOPEROXIDASA INDIRECTA DE LÍNEAS TUMORALES UTILIZANDO
 EL ANTICUERPO MONOCLONAL J28

Origen de la línea celular	N.º de líneas analizadas	Inmunorreactividad		Nombre de las líneas
		Negativa	Positiva	
Páncreas	9	7	2	PANC-1, MIA PaCa-2, SOJ, AsPC-1, HPC-1, HPC-Y1, HPC-YT, BxPC-3, SUIT-2
Esófago	4	0	0	TE1, TE 2, TE 6, TE 7
Estómago	8	8	0	KATO-III, MKN-28, MKN-48, MKN-74 OKAJIMA, TAKIGAWA, KWS
Duodeno	2	2	0	HDC-Y2, HDC-Y1
Colorrectal	5	5	0	COLO-205, CaR, CCK, RaC
Ovario	2	2	0	YSK, NAKANO
Riñón	2	2	0	W-2, TERADA
Osteosarcoma	4	4	0	NY, KSU, SUGITA, OCHIAI-57
Neuroblastoma	6	6	0	GOTO, NB-1, TGW, NAGAI, YT-nu-1 SYM-1
Melanoma	4	4	0	PS, MS, H MV, SEKI
Pulmón	1	1	0	MRK-nu-1
Mama	1	1	0	KYM-1
Leucemia	1	1	0	K562

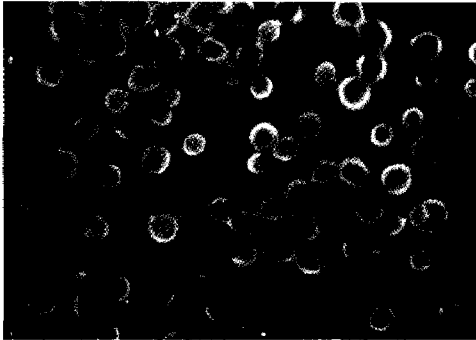


Fig. 2. Inmunofluorescencia indirecta de la proteína FAP sobre células cultivadas en monocapa de la línea celular tumoral pancreática BxPC-3. La inmunodetección tiene lugar por incubación con el anticuerpo monoclonal murino J28, seguido de un anticuerpo secundario marcado a la fluoresceína ($\times 200$).



Fig. 3. Inmunolocalización de la proteína FAP mediante microscopía electrónica sobre cortes ultrafinos de la línea celular tumoral pancreática SOJ-6. El anticuerpo utilizado es el policlonal P1700, seguido de proteína A conjugada con partículas de oro coloidal de 15 nm de diámetro. La muestra se contrasta finalmente con acetato de uranilo/citrato de plomo ($\times 5.500$).

ción de membranas (precipitado de 100.000 x g), lo que es compatible con dicha localización¹⁹.

Así mismo, se ha llevado a cabo el inmunomarcado con diferentes anticuerpos y proteína A conjugada con partículas de oro coloidal sobre cortes de ultramicrotomía. La observación al microscopio electrónico revela marcaje en las

estructuras de retículo endoplasmático, lo que corrobora su localización (fig. 3).

La puesta a punto de un inmunoabsorbente basado en la inmovilización del anticuerpo monoclonal J28 biotinado sobre una matriz de estreptavidina-agarosa ha permitido la fijación específica de la proteína expresada por las células (fig. 4), lo que facilita su aislamiento y pos-

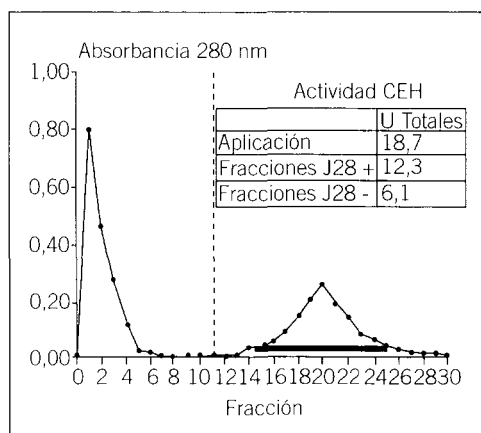


Fig. 4. Cromatografía de extractos celulares (línea tumoral pancreática SOJ-6) a través de un inmunoabsorbente J28-b-estreptavidina-agarosa. La muestra (10 mg de proteína total) se aplica a un flujo de 3 ml/h sobre una columna de inmunoabsorbente (1 ml). Tras 2 lavados sucesivos en tampón PBS (0,1% de Tween) y PBS, respectivamente, la muestra se eluye en tampón glicina-HCl 0,1 M, pH 2,4, a un flujo de 10 ml/h. Las fracciones eluidas se analizan por medida de A_{280} (●—●), dot-blot (—) y medida de la actividad enzimática carboxilester hidrolasa utilizando p-nitrofenilcaproato como sustrato.

terior caracterización. El análisis de los eluidos pone de manifiesto la fijación de 5,5 ng de FAP por cada mg de proteína de extracto celular, cuantificados mediante el test ELISA sándwich J28/L64. La proteína FAP eluida muestra una afinidad por la heparina muy inferior a la exhibida por la proteína de secreción.

Las afinidades por diferentes lectinas exhibidas por la proteína celular también difieren significativamente de las que presenta la proteína de otros orígenes, hallándose de acuerdo con su localización en el retículo endoplasmático ya que son propias de estructuras oligosacáridas (*high-mannose*) presentes en proteínas inmaduras que no han experimentado las modificaciones postraduccionales que tienen lugar en el aparato de Golgi¹⁹ (tabla VI).

Con objeto de establecer si la retención de la proteína en el retículo endoplasmático queda restringida a las células en cultivo se ha analizado la proteína procedente de una metástasis pancreática en hígado. Las analogías encontradas entre la proteína de origen metastásico y la proteína celular son indicativas de que dicho fenómeno se halla asociado a la transformación oncológica *in vivo*¹⁹.

TABLA VI
AFINIDAD POR LECTINAS DE LA PROTEÍNA FAP DE DIFERENTES ORIGENES

Origen	ConA	WGA	VvB ₄
Páncreas fetal	+++	+++	+++
Páncreas adulto	±	+++	+++
Jugo pancreático	±	ND	ND
Líneas celulares	+++	—	—
Metástasis	+++	—	—

ND: no definido.

TABLA VII
NIVELES DE EXPRESIÓN DE FAP EN LÍNEAS TUMORALES DE PÁNCREAS CULTIVADAS EN CONDICIONES ESTÁNDAR Y EN AUSENCIA Y PRESENCIA DE 1mM DE BUTIRATO DE SODIO

Línea celular	(U/mg)	
	Cond. estándar	1 mM de butirato
B × PC-3	3,8	6,6
SOJ-6	7,6	11,2
RWP-2	1,3	1,4
MzPC-1	0,7	1,3
M220	<0,1	<0,1
PANC-1	<0,1	<0,1

Por último, dado que la expresión de FAP no se halla presente en todas las líneas celulares pancreáticas, se ha estudiado la influencia de agentes inductores de la diferenciación celular sobre los niveles de expresión de la proteína. El tratamiento con butirato de sodio de diferentes líneas celulares ha puesto de manifiesto una disminución de la proliferación celular en todas las líneas ensayadas. Los cambios morfológicos varían ampliamente en función del fenotipo original de las células (fig. 5). Se observan aumentos relativos de los niveles de expresión de la proteína FAP en los extractos celulares de las diferentes líneas positivas, si bien no aumenta el porcentaje de líneas celulares que expresan la proteína²⁰ (tabla VII).

Conclusiones

El conjunto de resultados obtenidos en el estudio de la proteína fetoacinar pancreática ponen de manifiesto que se trata de una glucoproteína de 110 kD específica de los ácinos pancreáticos que presenta características oncofetales.

Los análisis en fluidos biológicos revelan que la proteína FAP puede resultar un buen mar-

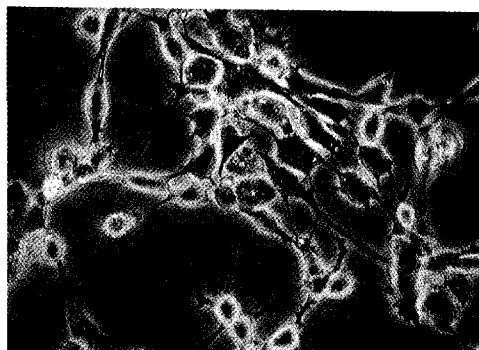
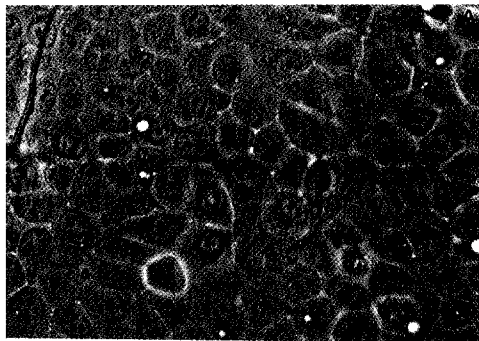


Fig. 5. Efecto del butirato de 1 mM de sodio sobre la morfología celular de la línea tumoral pancreática SOJ-6. A: células cultivadas durante 10 días en condiciones estándar (RPMI, 10% de suero fetal bovino); B: células cultivadas durante 10 días en presencia de butirato de sodio 1 mM. Microscopia de contrastes de fases ($\times 200$).

cador de patología pancreática, existiendo controversia en lo referente a la posibilidad de discriminar entre procesos de pancreatitis crónica y carcinoma de páncreas.

La caracterización de la proteína FAP presente en las secreciones patológicas sugiere que se trata de una variante oncofetal de una enzima (BSDL) de la secreción pancreática normal.

La proteína FAP es expresada por algunas líneas tumorales de páncreas humano. Se ha localizado en el retículo endoplasmático por técnicas de inmunofluorescencia y microscopia electrónica y ha podido ser aislada mediante la puesta a punto de un inmunoadsorbente específico.

La caracterización de la proteína expresada por las células tumorales en cultivo pone de manifiesto que la proteína FAP celular muestra di-

ferentes afinidades por lectinas y por heparina a las exhibidas por la proteína procedente de las secreciones patológicas, resultado compatible con su localización intracelular.

El tratamiento de diferentes líneas celulares de páncreas con agentes inductores de diferenciación provoca una disminución de la proliferación en todas las líneas ensayadas e induce aumentos relativos de la expresión de la proteína FAP. No se observa inducción de la expresión en las líneas que no expresan FAP en cultivo bajo condiciones estándar.

Investigaciones en curso

Las investigaciones que estamos llevando a cabo se centran en el análisis de los niveles de expresión, la localización intracelular y la caracterización molecular de la proteína FAP en células tumorales procedentes de cultivo celular y de implantes de tumores humanos en páncreas de ratones atímicos. Los resultados que se obtengan nos permitirán determinar su utilidad como marcador tumoral de tejido y aclarar su participación en los procesos de tumorigénesis pancreática.

Agradecimientos

Las investigaciones sobre la proteína fetoacinar pancreática llevadas a cabo en el Departamento de Bioquímica y Fisiología de la Universidad de Barcelona han sido financiadas por el Fondo de Investigaciones Sanitarias (Ayuda FISs 90/0406).

BIBLIOGRAFÍA

1. Frias-Hidvegi D. Liver and pancreas. Guide to clinical aspiration biopsy. Nueva York: Igaku-Shoin, 1988.
2. Longnecker DS, Jamieson JD, Asch HL. Regulation of growth and differentiation in pancreatic cancer. *Pancreas* 1989; 4: 256-275.
3. Bockman DE. Cells of origin of pancreatic cancer: Experimental animal tumors related to human pancreas. *Cancer* 1981; 47: 1.528-1.534.
4. Hall PA, Lemoine NR. Rapid acinar to ductal transdifferentiation in cultured human exocrine pancreas. *J Pathol* 1992; 166: 97-103.
5. Sandgren EP, Quaife CJ, Paulovich AG, Palmiter RD, Brinster RL. Pancreatic tumor pathogenesis reflects the causative genetic lesion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 89: 93-97.
6. Cancer facts and figures. Nueva York; Am Cancer Soc Inc, 1988.

7. Niederau C, Grendell JH. Diagnosis of pancreatic carcinoma. Imaging techniques and tumor markers. *Pancreas* 1992; 7: 68-86.
8. Magdelénat H. Tumour markers in oncology: past, present and future. *Immunol Meth* 1992; 150: 133-143.
9. Sell S, editor. *Serological Cancer Markers*. Totowa NJ; The Humana Press, 1992.
10. Escribano MJ, Cordier J, Nap M, Ten Kate JW, Burtin P. Differentiation antigens in fetal human pancreas. Reexpression in cancer. *Int J Cancer* 1986; 38: 155-160.
11. Albers GHR, Escribano MJ, González M, Mulliez N, Nap M. Fetoacinar pancreatic protein in the developing human pancreas. *Differentiation* 1987; 34: 210-214.
12. Albers GHR, Escribano MJ, Daher N, Nap M. An immunohistologic study of the Feto-Acinar Pancreatic Protein (FAP) in the normal pancreas, chronic pancreatitis, pancreatic adenocarcinoma, and intraabdominal metastases of adenocarcinomas. *Am J Clin Pathol* 1990; 93: 14-19.
13. Fujii Y, Albers GHR, Carré Llopis A, Escribano MJ. The diagnostic value of the fetoacinar pancreatic protein in cancer of the pancreas: a comparative study with CA 19/9. *Br J Cancer* 1987; 56: 495-500.
14. Casas K. Diseño de un test ELISA para la determinación cuantitativa de la proteína fetoacinar pancreática. Barcelona: Memoria de Licenciatura, 1993.
15. Shimizu N, Fujii Y, Sugawara I, Escribano MJ. Increased concentration of Feto-Acinar Pancreatic Protein in the Pancreatic Juice of Patients with Pancreatic Malignancy. *Oncologia* 1990; 23: 83-91.
16. Escribano MJ, Imperial S. Purification and molecular characterization of FAP, a Feto-acinar Protein associated with the differentiation of human pancreas. *J Biol Chem* 1989; 264:36: 21.865-21.871.
17. Mas E, Abouakil N, Roudani S, Miralles F, Guy-Crotte O, Figarella C et al. Human fetoacinar pancreatic protein: an oncofetal glycoform of the normally secreted pancreatic bile-salt-dependent lipase. *Biochem J* 1993; 289: 609-615.
18. Mazo A, Fujii Y, Shimotake J, Escribano MJ. Expression of Fetoacinar Pancreatic (FAP) Protein in the Pancreatic Human Tumor Cell Line BxPC-3. *Pancreas* 1991; 6: 37-45.
19. Miralles F, Langa F, Mazo A, Escribano MJ. Retention of the Fetoacinar Pancreatic (FAP) protein to the endoplasmic reticulum of tumor cells. *Eur J Cell Biol* 1993. En prensa.
20. Langa F, García C, Cortés A, Mazo A. Fetoacinar pancreatic FAP antigen expression in different human tumor pancreatic cell lines. Madrid: Workshop on cell and molecular biology on pancreatic cancer, 1992.

DISCUSIÓN

F. LLUIS: Tradicionalmente los patólogos han afirmado que el carcinoma de páncreas es de origen ductal, en cambio usted observa que la proteína fetoacinar se parece a una enzima de secreción en el jugo pancreático. ¿Ponen estos hallazgos en entredicho la teoría clásica?

A. MAZO: En realidad, existen otros muchos estudios que apuntan en el mismo sentido. Recientemente se ha descrito la transdiferenciación de células acinares en cultivo a fenotipo ductal, es decir, existe la posibilidad de que una célula catalogada como acinar pueda transdiferenciarse a ductal en condiciones de cultivo estándar. Además, en experimentos llevados a cabo en ratones transgénicos en los cuales se ha expresado el gen *c-myc* en células acinares, se han obtenido adenocarcinomas de estructura ductal. Es decir, son muchos los estudios que en estos últimos años están implicando claramente a las células acinares en la carcinogénesis del páncreas.

S. RAMÓN Y CAJAL: He entendido que la proteína fetoacinar pancreática era también positiva en algunas lesiones benignas de páncreas, ¿a qué tipo de lesiones se refería?

A. MAZO: Pancreatitis crónica.

S. RAMÓN Y CAJAL: Pero no tumores.

A. MAZO: No, en los estudios fetales, y también en este tipo de hallazgos séricos, se pone de manifiesto que esta proteína está íntimamente ligada con la proliferación anómala o el desarrollo fetal de los ácinos pancreáticos. De hecho, se ha descrito también la presencia de algunos productos oncogénicos en procesos proliferativos que no tienen que ser necesariamente malignos, lo que resulta sorprendente.

G. CAPELLA: ¿Tiene alguna idea de lo que hace esta proteína?, ¿tiene algún papel en la tumorigénesis pancreática, o su aparición es simplemente un epifenómeno durante el desarrollo tumoral?

A. MAZO: Por el momento se desconoce, pero esperamos que los estudios que estamos llevando a cabo sobre la caracterización de esta proteína, tanto en cuanto a la proteína como en cuanto a los análisis de hidratos de carbono, y también análisis genético si es posible, nos permitan aclarar si es una consecuencia o una causa.