

Evaluación del impacto y mecanismos celulares de ácidos grasos omega 3 en el desarrollo del cáncer de páncreas. Diferencias entre efectos tempranos y tardíos

Gerardo G. Mackenzie^{1,2*}

FILIACIONES

¹Department of Nutrition, University of California, Davis, CA 95616, USA.

²University of California Davis Comprehensive Cancer Center, University of California, Sacramento, CA 95817, USA.

CORREOS DE AUTORES

ggmackenzie@ucdavis.edu

Introducción: La obesidad es un factor de riesgo reconocido para el adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC). Los mecanismos que vinculan el exceso de adiposidad con el desarrollo temprano de cáncer pancreático son multifactoriales e involucran disfunción de la barrera intestinal, endotoxemia, comunicación cruzada entre el tejido adiposo y el páncreas, y señalización protumorigénica. Sin embargo, se desconoce cómo la composición de las grasas dietarias modula estos procesos.

Métodos: Para estudiar el impacto de dietas ricas en ácidos grasos (AG) omega 3, realizamos un estudio inicial a corto plazo en grupos de ratones macho y hembra KrasLSL-G12D/+; Ptf1aCre/+ (KC) (9–12 por dieta y por sexo), asignados aleatoriamente a una dieta alta en grasa (HFD) con una proporción omega 6:omega 3 de 10:1 o a una dieta alta en grasa y alta en omega 3 (HFHO) con una proporción omega 6:omega 3 de 1:1 (ambas con 60% de las calorías provenientes de grasa), y alimentados con sus respectivas dietas durante ocho semanas. Posteriormente, para estudiar los efectos de un cambio dietario en el contexto de obesidad, grupos de ratones KC macho y hembra fueron alimentados con una HFD con una proporción omega 6:omega 3 de 10:1 durante ocho semanas. Luego, la mitad de los ratones continuó con la HFD, mientras que la otra mitad fue sometida a un cambio dietario hacia una dieta HFHO. Los ratones fueron alimentados con estas dietas durante 13 semanas adicionales.

Resultados: La HFD durante ocho semanas incrementó de manera consistente el peso corporal y la masa grasa, los niveles de leptina, la metaplasia acinar ductal (ADM), la proliferación celular, la activación de ERK/STAT3 y la infiltración de macrófagos inflamatorios. La HFD también indujo disrupción de la barrera intestinal, sobreexpresión de TLR4/NOX1, activación de NF κB y JNK, endotoxemia sistémica y aumento de la expresión pancreática de TLR4. En contraste, los ratones KC alimentados con la dieta HFHO previnieron estos efectos, reduciendo la ADM, la proliferación, la inflamación del tejido adiposo mesentérico, la hipertrofia de los adipocitos y los niveles séricos de IL 6, mientras aumentaban los macrófagos M2 y los metabolitos lipídicos antiinflamatorios. Por el contrario, el cambio dietario después de establecida la obesidad mejoró los parámetros metabólicos y del tejido adiposo, pero no mitigó la carcinogénesis pancreática.

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren que la preservación de la barrera intestinal, la supresión de la señalización redox endotoxemia/TLR4 y la remodelación de las redes tejido adiposo páncreas son mecanismos clave mediante los cuales los AG omega 3 previenen el desarrollo temprano del cáncer pancreático inducida por dietas altas en grasa. Este efecto protector es más pronunciado en ratones antes del desarrollo de obesidad. Se requieren estudios adicionales para comprender cómo metabolitos específicos del tejido adiposo podrían prevenir o promover el cáncer pancreático.

PALABRAS CLAVES

ácidos grasos
omega-3

obesidad

cáncer de páncreas

ejes intestino-páncreas