

Universitatea de Medicină și Farmacie
"Carol Davila" București

BIOMARKERI SALIVARI DE INVAZIVITATE ÎN CANCERUL ORAL

Florentina Rus Hrinco; Maria Greabu; Radu
Radulescu si Alexandra Totan

Obiectivele studiului

- Evaluarea biomarkerilor salivari specifici de invazivitate la pacienții cu cancer oral
- Analiza modificărilor și corelațiilor acestor biomarkeri salivari la pacienții cu cancer oral
- Posibilitatea identificării unor markeri biochimici salivari cu semnificație deosebită în practica stomatologică

Cancerul oral–carcinomul cu celule scuamoase

- Cel mai frecvent tip de cancer din sfera oromaxilofacială este carcinomul cu celule scuamoase
- Rată crescută de metastazare datorită caracterului puternic invaziv
- Rata crescută de metastazare duce la un prognostic rezervat

Saliva -lichid de diagnostic

Saliva prezintă o serie de avantaje ca și lichid diagnostic:

- ✓ **Recoltare facilă și non-invazivă**
- ✓ Dotare minimă
- ✓ Provine din ser
- ✓ Contactul permanent cu leziunile orale
- ✓ Posibilitatea elaborării de teste rapide

Biomarkerii

- Termenul de „biomarker” definește orice parametru măsurabil al unei stări biologice
- Markerii salivari pot proveni din ser sau pot fi produși local

Biomarkerii locali

- Necroză sau liză celulară
- Apoptoză
- Eliberare activă—celulele neoplazice sau celulele normale

Biomarkerii serici

- Secreție salivară
- Ultrafiltrare plasmatică la nivelul joncțiunilor celulare
- Fluid crevicular

Biomarkerii

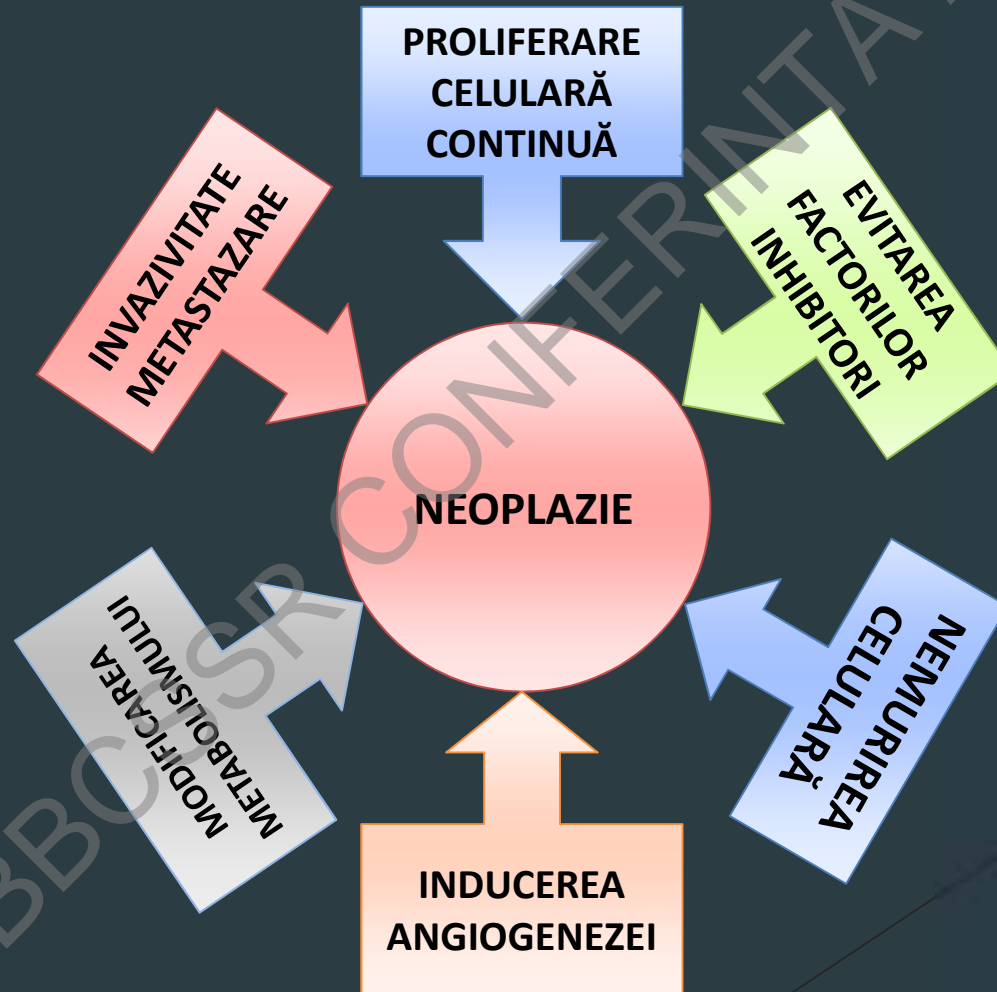
Avantaje:

- Precizia rezultatelor
- Evaluarea obiectivă a parametrilor
- Siguranța și posibilitatea validării rezultatelor
- Mai puțin părtinitoare comparativ cu alte metode
- Posibilitatea studierii în detaliu a mecanismelor bolilor

Dezavantaje:

- Importanța crucială a momentului recoltării pentru surprinderea rezultatului
- Posibile erori de laborator
- Dificultăți în stabilirea intervalului de normalitate în cazul unui marker nou
- Prețul ridicat

Mecanisme în cancerul oral



- ▶ La nivelul salivei, acidul uric reprezintă antioxidantul majoritar, cu o proporție de peste 70% din capacitatea antioxidantă totală (Moore, Calder *et al.* 1994).
 - ▶ Nu acționează la nivelul membranelor plasmaticice, acțiunea sa fiind limitată la mediile hidrofile.
- Acesta necesită pentru o bună funcționare prezența altui antioxidant, și anume acidul ascorbic

► Inflamația cronică este un alt factor generator de stres oxidativ datorită puseului respirator declanșat de necesarul crescut de oxigen în condițiile mobilizării celulelor imune în focarul inflamator.

Celulele inflamatorii, la rândul lor, pot secreta substanțe proinflamatorii, cum ar fi interleukinele și în special IL-6, care atrag în focarul inflamator noi celule imune întreținând inflamația cronică

OBBCSSR CONFERINȚA 2018

Metaloproteazele matriceale- MMP

- Endopeptidaze Zn^{2+} dependente
- **Acțiune de degradare a componentei proteice a matricii extracelulare**
- Distrugerea și remodelarea matricii extracelulare și a membranei bazale reprezintă unul din procesele cheie al invazivității locale al tumorilor maligne
- Mai multe clase—cele mai importante fiind MMP-2 și MMP-9
- Sunt eliberate atât de către celule tumorale cât și de celulele proprii organismului, ca răspuns la prezența tumorii

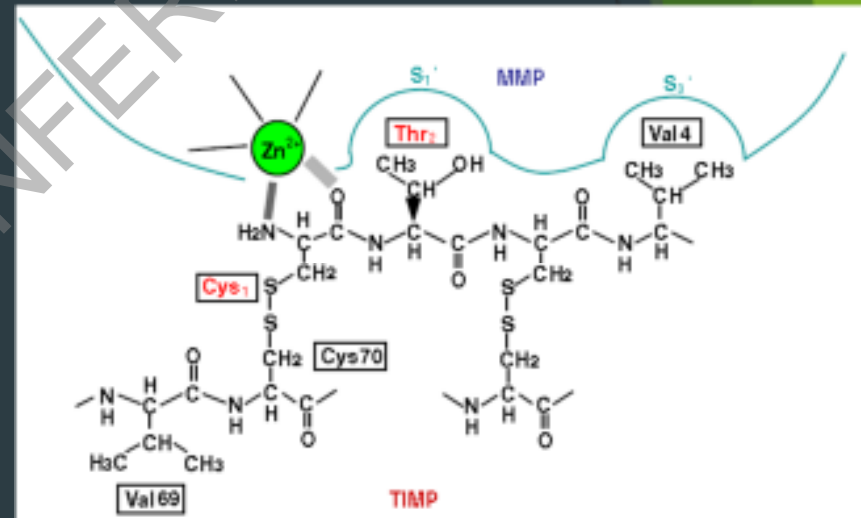
Inhibitorii tisulari ai metaloproteazelor TIMP

- **Inhibitorul tisular al metaloproteazelor**
- Patru clase de inhibitori TIMP-1 și TIMP-2 → cele mai importante
- TIMP-2 este inhibitorul tisular direct al MMP-9
- Alte roluri includ inhibarea creșterii și diferențierii tisulare, a apoptozei și a angiogenezei

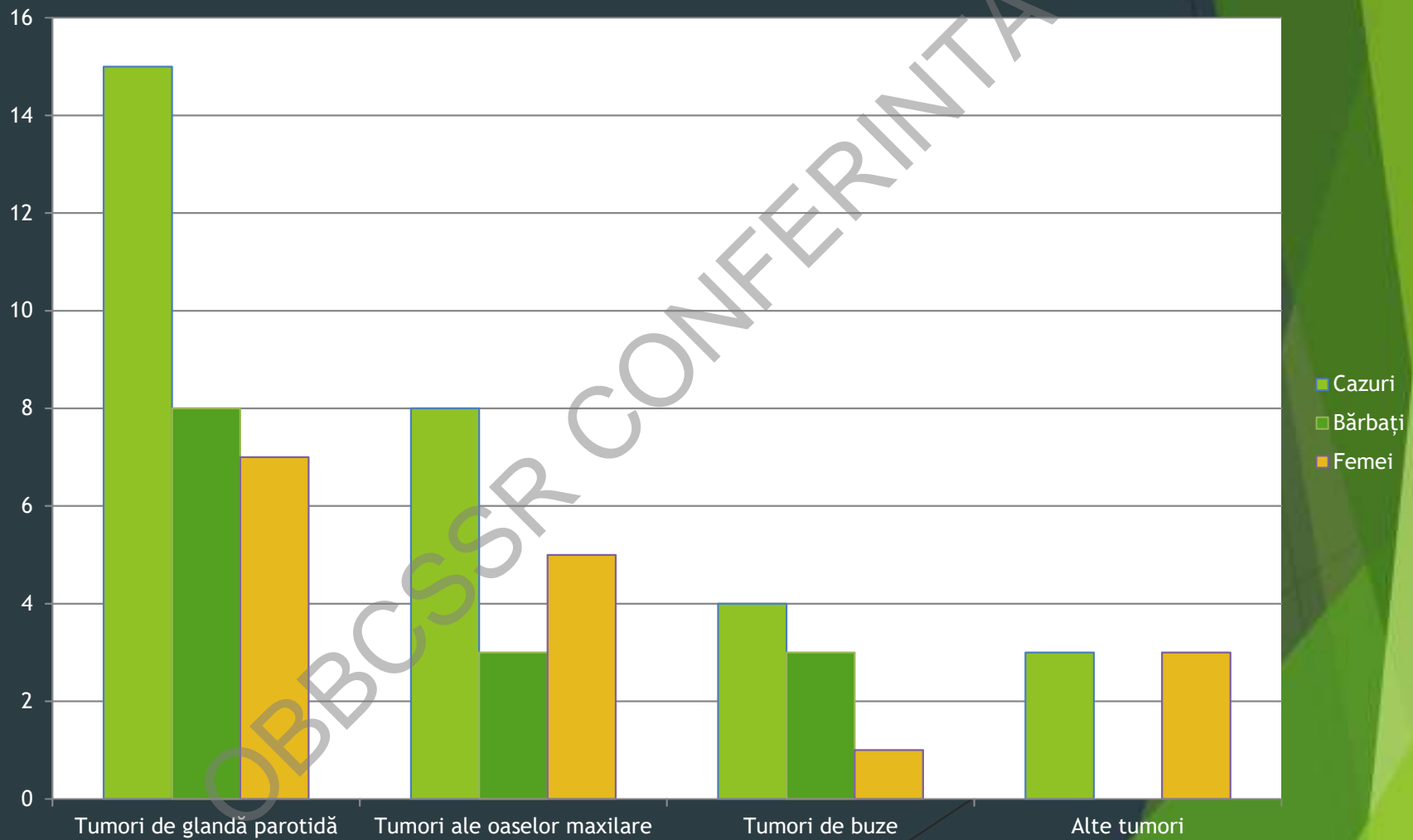
Markeri de progresie tumorală

TIMP-2

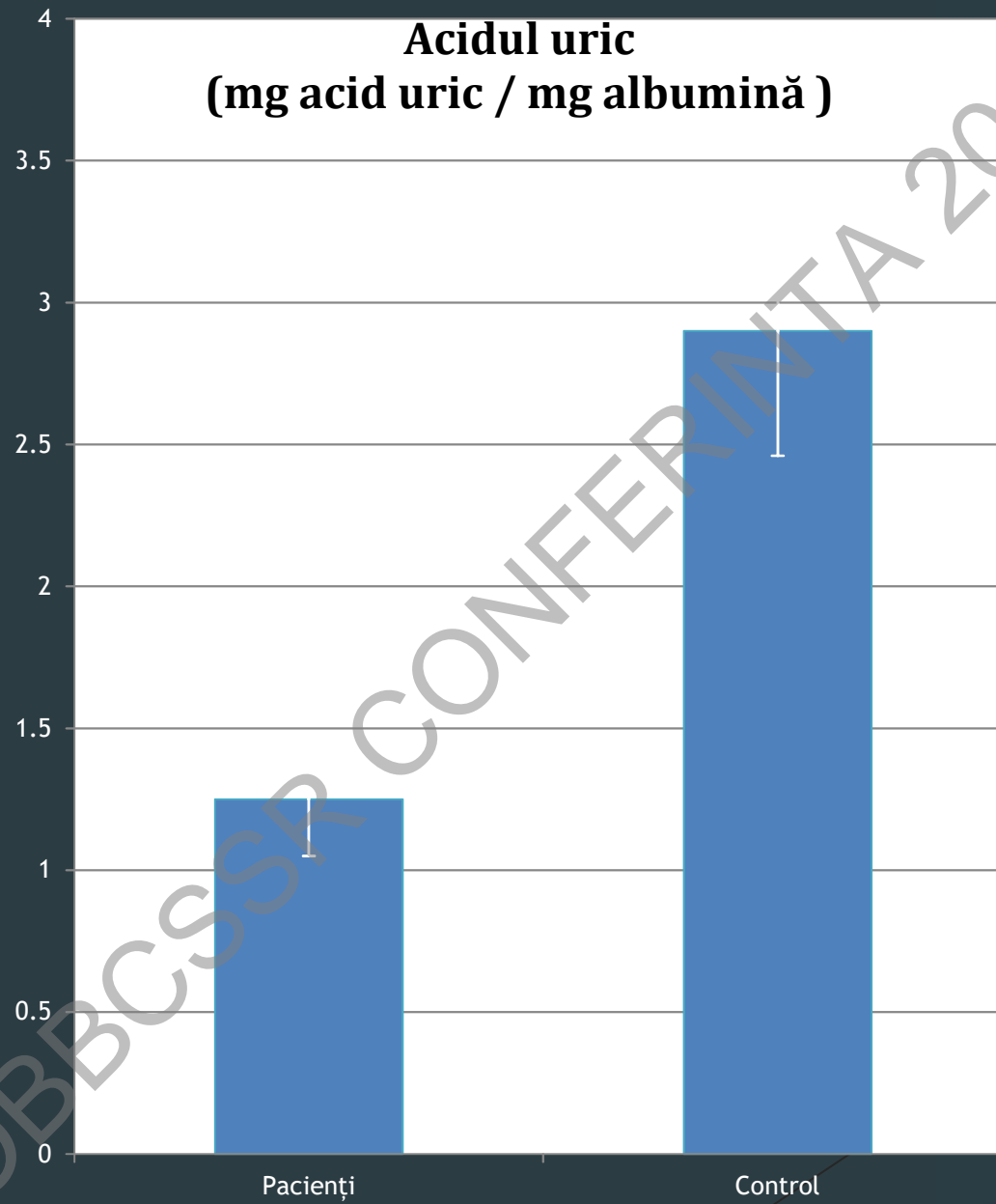
- Actionează prin inhibarea centrului activ MMP prin interacțiunea capetelor N-terminale active ale TIMP cu metaloproteazele (MMP)
- Nivelul scăzut al TIMP-2 se corelează cu o rată crescută de recidivă și un prognostic rezervat în cazul carcinoamelor orale cu celule scuamoase

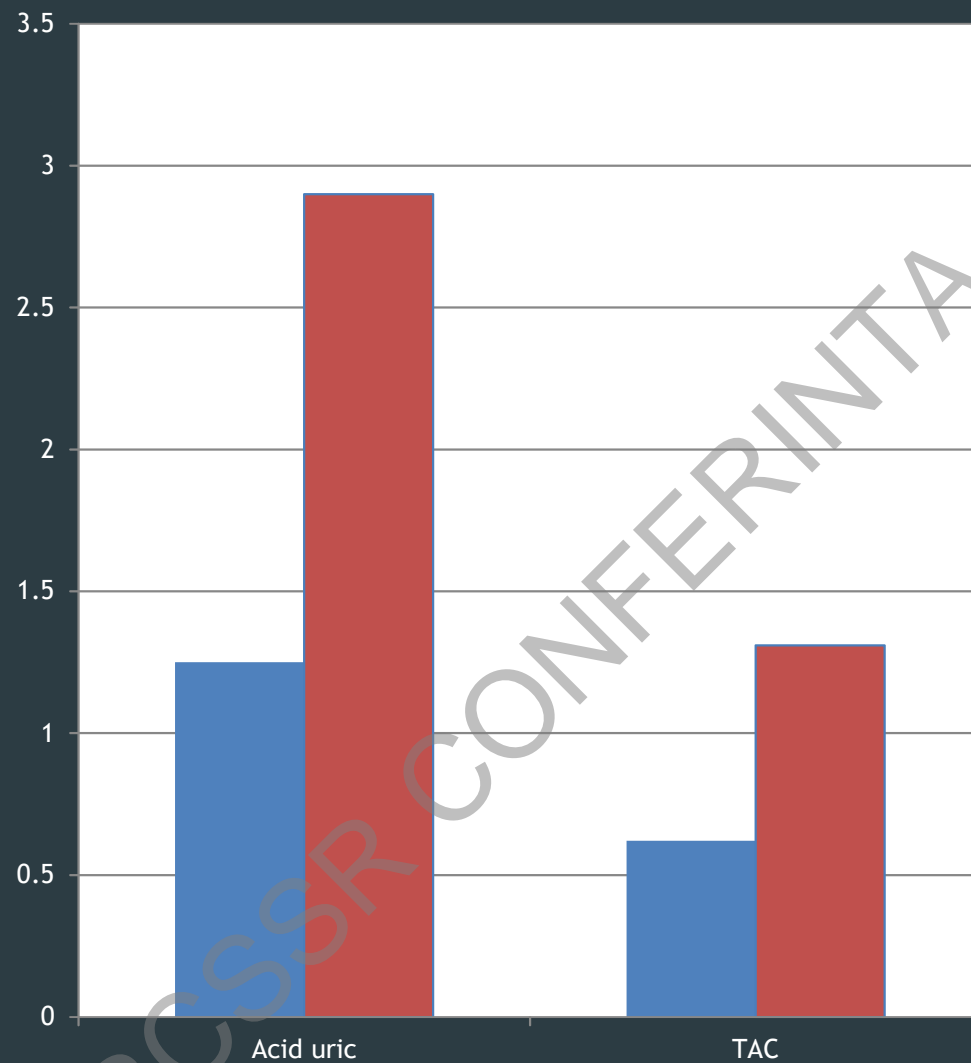


Loturile de pacienți

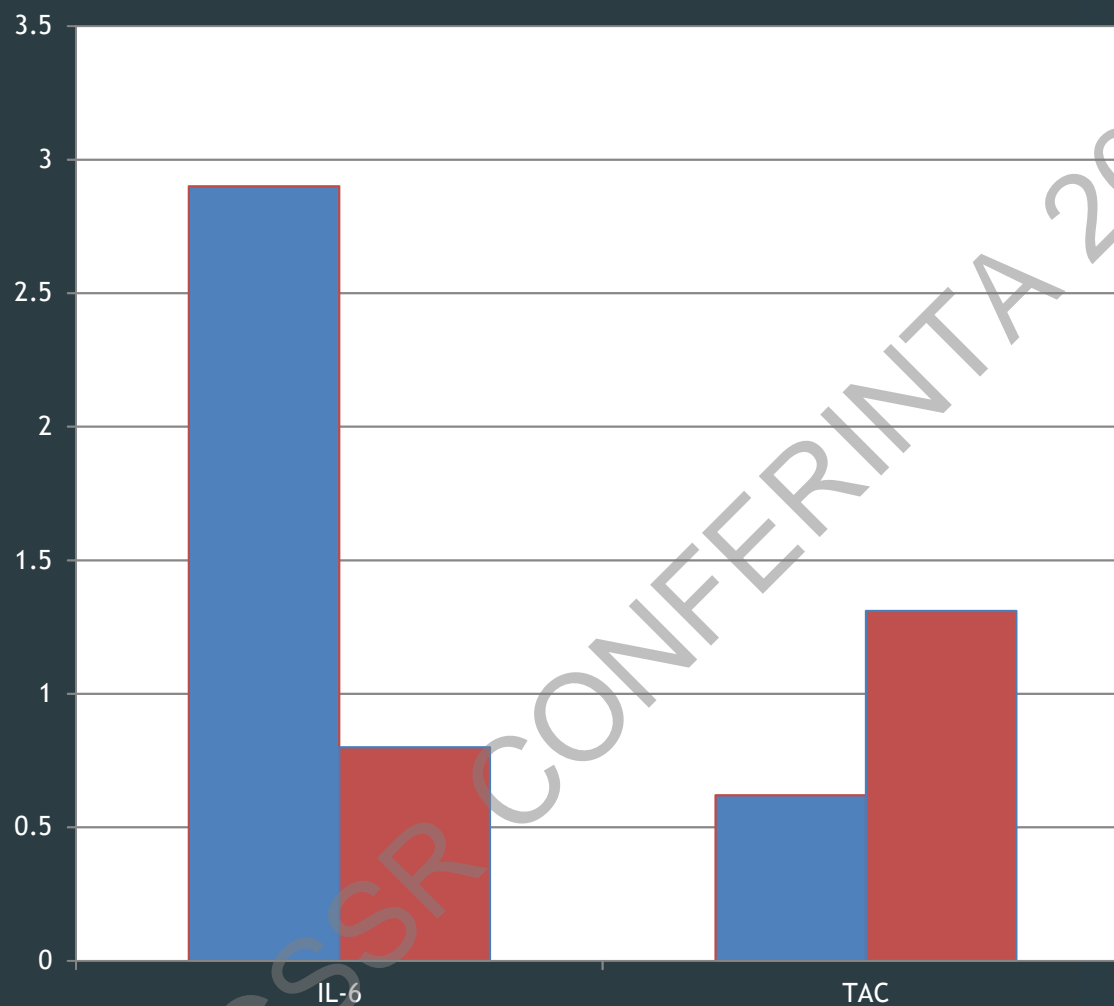


**Acidul uric
(mg acid uric / mg albumină)**





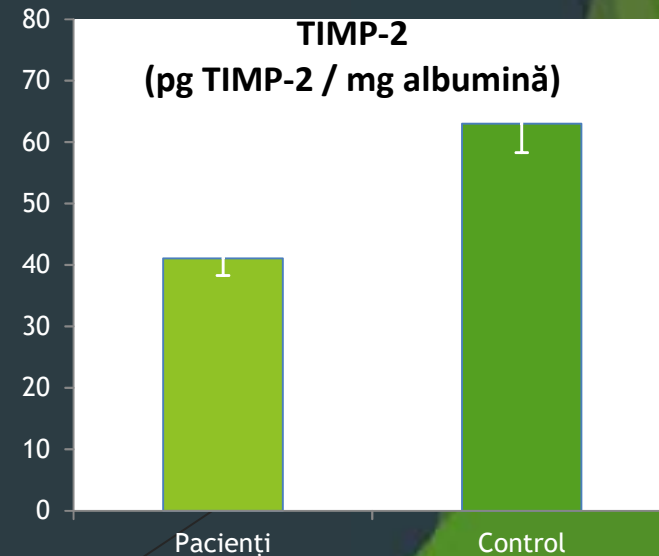
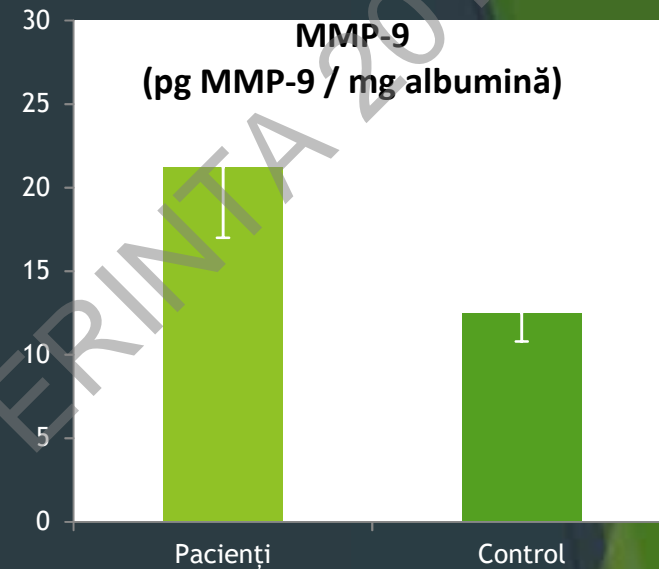
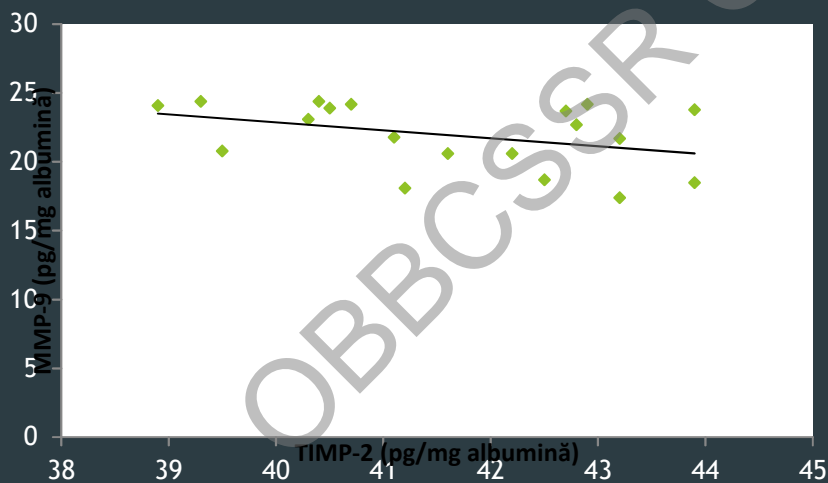
Reprezentarea grafică comparativă a valorilor medii ale acidului uric și capacității antioxidante totale în saliva pacienților cu neoplasme orale și în saliva lotului de control



Comparație între valorile medii ale IL-6 și ale capacității antioxidante totale în saliva pacienților cu neoplasme orale și în saliva lotului de control

MMP-9 și TIMP-2

- Corelație negativă ($r=-0,71$) între TIMP-2 și MMP-9
- Relația între creșterea nivelului MMP-9 exprimat de către celulele din procesul tumoral și scăderea TIMP-2
- Perturbarea mecanismelor de control ale degradării și invaziei locale
- Parte esențială din procesul de invadare locală tumorală



Concluzii

Rezultatele noastre ilustreaza faptul ca:

- acidul uric poate să fie folosit ca marker al stresului oxidativ salivar în cancererele orale.
- scăderea capacității antioxidante totale se corelează semnificativ cu creșterea nivelului de IL-6, reliefand inca o data conexiunea stransa intre procesul inflamator și stresul oxidativ.
- rezultatele obtinute in cazul MMP-9 atrag atentia asupra faptului ca stresul oxidativ poate juca un rol deloc de neglijat în creșterea invazivității locale tumorale prin stimularea producerii de MMP-9.
- **Saliva poate fi folosită ca lichid de diagnostic pentru afecțiuni orale**

Vă mulțumesc pentru atenție!

OBBCSSR CONFERINȚA 2018