

Estudio proteómico de CD44, Ciclina D1 y Galectina 9 como biomarcadores salivales en desórdenes potencialmente malignos de la cavidad bucal.

Proteomic study of CD44, Cyclin D1 and Galectin 9 as salivary biomarkers in potentially malignant disorders of the oral cavity.

"Sin conflicto de interés"

Facultad de Odontología - UNLP  
Calle 50 e/ Av. 1 y 115 La Plata (1900). Bs. As. Argentina  
drabaudo@yahoo.com.ar

Fuente de apoyo financiero: Universidad Nacional de La Plata

- Baudo, J.E.; Barilaro, H.L.; Fernández, M.; Arcuri, A.; Arcuri, M.; Giménez, J.; Pita, D.; García, E. -

## RESUMEN

Los desórdenes potencialmente malignos (DPM) se caracterizan por presentar riesgo mayor de transformación maligna a carcinoma. **Objetivos:** Estudiar la expresión proteómica de las proteínas CD44, ciclina D1 y galectina 9 en fluido salival de pacientes con DPM respecto de un grupo control; correlacionar la concentración de estos biomarcadores con parámetros clínicos y anatomopatológicos; averiguar si su sobreexpresión es útil como indicador de riesgo de progresión a malignidad. Se realizará un estudio transversal con una muestra por conveniencia de pacientes con DPM y un grupo control de 20 pacientes sanos. Se realizará una historia clínica completa, muestra de saliva, analizada posteriormente por espectrometría de masa. Se compararán los niveles de la expresión de las proteínas entre la muestra de pacientes con DPM y el grupo control. Se correlacionarán los niveles de expresión de las proteínas y el grado de displasia epitelial en pacientes sometidos a biopsia por no responder al tratamiento convencional.

**Palabras clave:** BIOMARCADORES - PRECÁNCER - CÁNCER - MUCOSA BUCAL

## SUMMARY

Potentially malignant disorders (MPD) are characterized by a higher risk of malignant transformation to carcinoma. **Objectives:** To study the proteomic expression of the proteins CD44, cyclin D1 and galectin 9 in the salivary use of patients with MPD with respect to a control group; correlate the concentration of these biomarkers with clinical and anatomopathological parameters; Find out if overexpression is useful as an indicator of the risk of progression to malignancy. A transverse study was performed with a convenience sample of patients with MPD and a control group of 20 healthy patients. A complete clinical history was made, saliva sample, analyzed later by mass spectrometry. The expression levels of the proteins are compared between the sample of patients with MPD and the control group. The expression levels of the proteins and the degree of epithelial dysplasia will be correlated in patients undergoing a non-responder biopsy to conventional conventionalism.

**Keywords:** BIOMARKERS - PRECANCER - CANCER - BUCCAL MUCOSA

## INTRODUCCIÓN

El cáncer oral es una neoplasia frecuente a nivel mundial; su diagnóstico se realiza de forma tardía por lo menos en un 50-60% de los casos, lo que empeora el pronóstico de los pacientes, ya que, a mayor estadio, mayor es la tasa de mortalidad. Por lo tanto, es fundamental contar con herramientas que permitan realizar un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno, sobre todo cuando existen lesiones potencialmente cancerizables clínicamente identificables.

Los desórdenes potencialmente malignos son una variedad de lesiones y condiciones de la mucosa caracterizadas por presentar un riesgo mayor de transformación maligna hacia el carcinoma bucal. Durante su evolución pueden desarrollar cambios morfológicos y citológicos similares a los que aparecen en el carcinoma oral, aunque sin signos de invasión. No solo son predictores de riesgo específicos de sitio, sino que también son indicadores de riesgo de probables futuras neoplasias malignas en cualquier otro sitio de la mucosa oral, incluso la de apariencia clínica normal. Son estados reversibles que no implican necesariamente el desarrollo de una neoplasia. (1) (2)

CD44 es una glicoproteína de transmembrana que tiene varias funciones en la división celular, migración, adhesión y señalización. La prevalencia de CD44 en células cancerígenas atrae nuestra atención para centrarse en su relación con el inicio molecular de la progresión tumoral. El comportamiento tumorigénico de las células que expresan altamente CD44 puede considerarse como un marcador temprano para la proliferación de células madre neoplásicas.

Las ciclinas son una familia de proteínas involucradas en la regulación del ciclo celular. La amplificación y sobreexpresión de la ciclina D1 es importante en el desarrollo de diversos tipos de cáncer, en el oral se correlaciona con la progresión celular de la proliferación tumoral, la metástasis y los pobres pronósticos.

Las galectinas constituyen una familia de proteínas extremadamente conservadas a través de la evolución. La expresión de galectina-9 se encuentra aumentada, en cáncer oral, páncreas, de ovario y hematológicos. Además de la participación de galectina-9 en apoptosis y en adhesión celular, existen reportes sobre su participación en eventos celulares característicos de la metástasis. (3)

El desarrollo de la proteómica ha abierto grandes expectativas para la identificación de biomarcadores, toda vez que la espectrometría de masa puede identificar proteínas en muy baja concentración. El biomarcador puede ser una molécula secretada por un tumor o puede ser una respuesta específica del cuerpo a la presencia de cáncer. Los líquidos humanos son la principal fuente de biomarcadores, en particular por su bajo costo, fácil recolección, procesamiento y el carácter no invasivo de sus muestras. (4) (5)

### OBJETIVOS

- Estudiar la expresión proteómica de las proteínas CD44, ciclina D1 y galectina 9 en fluido salival de pacientes con DPM respecto de un grupo control.
- Correlacionar la concentración de estos biomarcadores con parámetros clínicos y anatomopatológicos.
- Averiguar si su sobreexpresión es útil como indicador de riesgo de progresión a malignidad.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se realizará un estudio transversal, previa autorización del Comité de Ética, con pacientes que concurren a la Asignatura de Patología y Clínica Estomatológica de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de La Plata, con una muestra por conveniencia de pacientes con desórdenes potencialmente malignos durante los tres primeros años del proyecto y un grupo control de 20 pacientes sanos. Los criterios de inclusión de los pacientes con desórdenes potencialmente malignos serán: ser mayores de 18 años, tener un diagnóstico clínico de desorden potencialmente maligno, no haber recibido tratamiento previo, firma del consentimiento informado escrito. Los criterios de exclusión serán: pacientes con antecedentes de malignidad de cabeza y cuello, pacientes con antecedentes de radioterapia en la cabeza y el cuello, embarazo o lactancia, enfermedad periodontal, no firmar el consentimiento informado. Para el grupo control los criterios de inclusión serán: mayores de 18 años, sin antecedentes de desórdenes potencialmente malignos, sin hábitos tóxicos (tabaco, alcohol, etc.), firma del consentimiento informado. Los de exclusión serán: pacientes que toman cualquier medicamento o con hábitos que podrían potencialmente interferir en el estudio, enfermedad sistémica significativa, embarazadas o lactantes.

En todos los pacientes se completará antecedentes personales y familiares, anamnesis y exploración clínica. A todos los pacientes se les realizará una historia clínica completa y exploración de la cavidad oral para determinar la presencia de desórdenes potencialmente malignos. Muestra de saliva para el estudio de la expresión de las proteínas CD44, ciclina D1 y galectina 9 por espectrometría de masa. Los pacientes con desórdenes potencialmente malignos serán tratados en la clínica de la Asignatura. En aquellos pacientes que no respondan al tratamiento, sea este la eliminación de factores de irritativos, tópicos locales o médicos sistémicos, se les indicarán pruebas de laboratorio, riesgo quirúrgico, para la realización de la biopsia escisional o incisional, de acuerdo al tamaño de la lesión. El procesamiento de las muestras se realizará en el laboratorio de Biotecnología de la Facultad. Los tacos y vidrios se conservarán y su resguardo será debidamente individualizado. Se compararán los niveles de la expresión de las proteínas del estudio entre la muestra de pacientes con desórdenes potencialmente malignos y el grupo control. Se correlacionarán los niveles de expresión de las proteínas y el grado de displasia epitelial en los pacientes que fueron sometidos a biopsia. En los que no presenten displasia se les hará vigilancia anual. Los que presenten displasia leve o moderada, si la biopsia fue incisional se realizará la escisional con margen de seguridad, la vigilancia será en el primer año semestral y luego anual. Los que presenten displasia severa (carcinoma in situ) o carcinoma escamoso serán derivados a oncología

## RESULTADOS

Demostrar que la sobreexpresión de las proteínas CD44, ciclina D1 y galectina 9 son biomarcadores eficaces para la detección precoz de alteraciones en el ciclo celular que indicarían carcinogénesis.

Contribuir al diagnóstico precoz en la carcinogénesis de los desórdenes potencialmente malignos.

Aportar nuevos conocimientos acerca del comportamiento de los desórdenes potencialmente malignos y del cáncer oral, con el fin de mejorar su detección inicial y su pronóstico.

## DISCUSIÓN

La salud pública en el nuevo milenio tiene como reto integrar las ciencias genómicas al derecho fundamental de la salud de todos los seres humanos. Para ello es prioritario asimilar los conocimientos generados a partir del genoma humano, los avances tecnológicos en el campo de la biología (esto es, genómica, proteómica, metabolómica) y la bioinformática. De forma adicional, la salud pública a nivel mundial experimenta una transición epidemiológica hacia el predominio de las enfermedades crónicas (cáncer, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, etc.) sobre las infecciosas, aunque algunas de ellas subsisten y se consideran emergentes (VIH/sida, dengue, malaria, etc.). Por lo anterior, es evidente que los problemas de salud actuales tienen una naturaleza compleja que es difícil abordar desde un enfoque reduccionista. Hasta hace poco, un problema complejo se separaba en partes más simples y se aislaba un solo factor como responsable. Sin embargo, la naturaleza multifactorial de las enfermedades complejas obliga a ver el sistema en su conjunto, y de manera multidisciplinaria, con un enfoque holístico. En este contexto, la genómica en salud pública es un campo emergente de investigación, que evalúa el impacto de los genes y su interacción con el comportamiento, la dieta y el ambiente sobre la salud de la población.

Como parte de la genómica funcional, la investigación proteómica permite vislumbrar nuevas aplicaciones biomédicas y farmacéuticas. La identificación de las proteínas que intervienen en las diversas etapas de una enfermedad ayudará a comprender las bases moleculares y la naturaleza de dicha anomalía; de igual modo, estas proteínas identificadas pueden utilizarse como biomarcadores de diagnóstico o pronóstico de la enfermedad. El entendimiento de los procesos moleculares de los trastornos complejos, como el cáncer o las enfermedades autoinmunitarias, contribuirá a instituir políticas de salud más efectivas que repercutan en el bienestar de la población. (6)

## CONCLUSIONES

Teniendo en cuenta que el diagnóstico de cáncer oral se realiza en estadios avanzados, se hace necesario el estudio de biomarcadores que se expresen en estadios iniciales de la enfermedad para que puedan ser útiles en el diagnóstico precoz.

## REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

- 1- Mateo-Sidrón Antón MC, Somacarrera Pérez ML. *Cáncer oral: Genética, prevención, diagnóstico y tratamiento. Revisión de la literatura. Avances en Odontostomatología*. Vol. 31 - Núm. 4 - 2015.
- 2- Villa A, Gohel A. *Oral potentially malignant disorders in a large dental population*. *J Appl Oral Sci* [revista en Internet]. 2014 [cited 2015 Sep 01]; 22(6):473-476. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1678-77572014000600473&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1678-77572014000600473&lng=en)
- 3- Martínez - Morales P, et al. *La galectina-9 y sus efectos protectores contra el cáncer. Alianzas y Tendencias-BUAP*. 2018, 3 (9): 1-8.
- 4- Pando-Robles RV; Lanz-Mendoza H. *La importancia de la proteómica en la salud pública*. *Salud Pública Mex* 2009; 51 supl 3: S386-S394.
- 5- Pérez Brito H de J. *Herramientas invasivas y no invasivas para el diagnóstico de cáncer oral. Revisión de la literatura*. *Revista ADM* 2017; 74 (6): 308-314.
- 6- Hernández Sánchez ML. Gil García C. *La proteómica, un reto constante en Biomedicina. Encuentros Multidisciplinares*. Ed. Universidad Autónoma de Madrid. Vol. 13, N° 38, 2011, págs. 2-8. ISSN-e 1139-9325.