

Biomarcadores de estrés oxidativo en saliva de niños con cáncer**Biomarkers of oxidative stress in saliva of children with cancer**

VARGAS, Luis M.^{1†}, ADAMS, Julio C.¹, LUNA, Juan M.¹, RIVERA, Ana B.² y GALLARDO, Juan M.³

¹Escuela Superior de Odontología, UAGro

²Instituto Estatal de Cancerología de Guerrero

³Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Nefrológicas, CMN "Siglo XXI", IMSS

ID 1^{er} Autor: Vargas, Luis M.

ID 1^{er} Coautor: Adams, Julio C.

ID 2^{do} Coautor: Luna, Juan M.

ID 3^{er} Coautor: Rivera, Ana B.

ID 4^{to} Coautor: Gallardo, Juan M.

DOI: 10.35429/JP.2019.8.3.14.17

Recibido 19 de Marzo, 2019; Aceptado 29 Junio, 2019

Resumen

Introducción.- La leucemia linfoblástica Aguda (LLA), es el cáncer más común en niños. El estrés oxidativo consiste en un desequilibrio entre las especies oxidantes y los antioxidantes. **Objetivo:** Determinar las concentraciones de antioxidantes y oxidantes en la saliva de niños con LLA y compararlos con los sanos. **Metodología.-** Se analizaron saliva no estimulada de 44 niños con cáncer y de 46 niños aparentemente sanos. **Resultados.-** Las concentraciones el óxido nítrico (ONx) en umol/L fueron 74.4 ± 21.6 vs 111.2 ± 34.5 ($p = 0.031$), para el ácido úrico (AU) fue de 4.7 ± 0.4 vs 2.9 ± 0.4 mg/dL ($p < 0.0001$), la vitamina C no motro cambios entre ambos grupos y finalmente para el flujo salival no estimulado 0.33 ± 0.17 vs 0.30 ± 0.24 mL/min. ($p = 0.14$), para el grupo control vs el grupo con LLA respectivamente. La prueba estadística que se utilizó fue la t de Student. **Conclusión.-** Tanto el ONx como el UA mostraron cambios por lo que pueden ser utilizados como biomarcadores del estado oxidativo sistémico como de la cavidad oral.

Biomarcadores, Estrés Oxidativo, Cáncer, Saliva

Abstract

Introduction.- Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common cancer in children. Oxidative stress consists of an imbalance between oxidizing species and antioxidants. **Objective:** To determine the concentrations of antioxidants and oxidants in the saliva of children with ALL and compare them with healthy ones. **Methodology.-** Unstimulated saliva from 44 children with cancer and 46 apparently healthy children were analyzed. **Results. -** The concentrations of nitric oxide (NOx) in umol/L was 74.4 ± 21.6 vs. 111.2 ± 34.5 ($p = 0.031$), for uric acid (AU) it was 4.7 ± 0.4 vs 2.9 ± 0.4 mg/dL ($p < 0.0001$) and finally for the salivary flow in SNE 0.33 ± 0.17 vs 0.30 ± 0.24 mL/min. ($p = 0.14$), for the control group vs. the group with ALL respectively. The statistical test that was used was the Student's t. **Conclusion. -** Both NOx UA showed changes so they can be used as biomarkers of the systemic oxidative state and of the oral cavity.

Biomarkers, Oxidative Stress, Cancer, Saliva

Citación: VARGAS, Luis M., ADAMS, Julio C., LUNA, Juan M., RIVERA, Ana B. y GALLARDO, Juan M. Biomarcadores de estrés oxidativo en saliva de niños con cáncer. Revista de Fisioterapia y Tecnología Médica. 2019. 3-8: 14-17

*Correspondencia al Autor: (luisvargas@uagro.mx)

† Investigador contribuyendo como primer Autor.

Introducción

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una enfermedad maligna caracterizada por la proliferación clonal anormal de las células progenitoras linfoides, lo que conlleva a falla en la función medular e infiltración local y a distancia de sangre periférica, meninges, hígado, riñones, bazo, testículos y ganglios, entre otros sitios.

El diagnóstico bioquímico de algunos padecimientos casi siempre se hace utilizando líquidos sanguíneos, sin embargo cada vez es más frecuente el empleo de la saliva para detectar alteraciones hormonales, carcinogénicas e inclusive de estrés psicosomático. Es posible que la saliva - además de ser fácil y barata de obtener - sea también útil para analizar otros marcadores bioquímicos, como los biomarcadores de estrés oxidativo. (Kamodyová, et al 2013 y Dalle-Donne 2006)

El cuerpo humano mantiene un balance de óxido-reducción constante, preservando el equilibrio entre la producción de pro-oxidantes que se generan como resultado del metabolismo celular y los sistemas de defensa antioxidantes. La pérdida en este balance de óxido-reducción lleva a un estado de estrés oxidativo y este estado se caracteriza por un aumento en los niveles de radicales de oxígeno y especies no radicales de oxígeno (especies reactivas del oxígeno), que no alcanza a ser compensado por los sistemas de defensa antioxidantes causando daño y muerte celular.

El término especies reactivas del oxígeno se emplea para designar de modo colectivo tanto a los radicales de oxígeno (radical superóxido, hidroxilo,...) como a las especies no radicales (peróxido de hidrógeno, oxígeno singlete y ácido hipocloroso) que se comportan como oxidantes. A su vez, también están implicadas en procesos procancerígenos, incrementando la proliferación e invasión celular, la angiogénesis, la metástasis e inhibiendo la apoptosis. (Hegde N, et al 2011) Es importante conocer los efectos que tiene el estrés oxidativo en nuestro cuerpo, pues más de 250 enfermedades se relacionan con el estrés oxidativo, en sí no es una enfermedad, pero puede causar daño severo a células, tejidos y órganos.

El cáncer y la terapia contra el cáncer, están asociadas con el estrés oxidativo y con desordenes en el balance del sistema antioxidante, esto podría estar implicado en la toxicidad y en los efectos secundarios asociados al tratamiento con agentes antineoplásicos. El papel de los antioxidantes durante la quimioterapia no es conocido y puede interferir con el mecanismo de acción de los agentes terapéuticos y por lo tanto disminuir o aumentar su eficacia.

Las especies reactivas del oxígeno (EROS) juegan un papel proapoptótico al inducir señalización por TRAIL, ya que se produce una acumulación de EROS en células tumorales (tumores hematológicos) tratadas con TRAIL y el tratamiento tumoral con antioxidantes inhibe la apoptosis inducida por esta molécula.

El propósito de este trabajo es conocer las concentraciones salivales de los marcadores de antioxidación y oxidación en los niños sometidos a quimioterapia, con respecto a los niños aparentemente sanos. La información generada contribuirá a la identificación del efecto temprano del uso de medicamentos que con más frecuencia se emplean en la quimioterapia de esta patología.

Pacientes y métodos

Se estudiaron 90 niños; 44 con LLA y 46 aparentemente sanos de 4 a 17 años de edad los pacientes se eligieron al azar y los padres firmaron el consentimiento informado y los niños aceptaron participar. Todos los pacientes fueron captados en la consulta odontológica de la UAO-UAGro y del IECAN en Guerrero "Dr. Arturo Beltrán". El diseño del estudio fue transversal.

A todos los participantes se le tomó una muestra de saliva no estimulada, por exactamente 5 minutos y con ayuno previo de 8 horas y sin aseo bucal entre las 8:00 y 10:00 de la mañana para evitar variaciones circadianas (Dawes C 1972), y respondieron a un cuestionario general y una historia clínica abreviada. La muestra saliva fue centrifugada a 5000 rpm durante 10 min. y el sobrenadante fue conservado a -30°C hasta el momento de la medición de los analitos los cuales se midieron con técnica ya bien establecidas a nivel mundial utilizando un sistema de microplacas y un lector de ELISA.

Las pruebas estadísticas se realizaron utilizando la t-Student y las gráficas se elaboraron con el programa de cómputo Graphpad Prism versión 6.

Resultados

Las concentraciones de la vitamina C no mostraron cambios (Gráfico 1), el Óxido nítrico en $\mu\text{mol/L}$ fue de 74.4 ± 21.6 vs 111.2 ± 34.5 con una $p = 0.03 < 0.05$ (Gráfico 2), para la molécula estable del AU fue de 4.6 ± 0.4 vs 2.9 ± 0.35 mg/dl, con una diferencia estadística de $p < 0.0001$ (Gráfico3) y finalmente para el Flujo Salival en SNE 0.3326 ± 0.1697 vs 0.2997 ± 0.2404 ml/min. ($p = 0.1425 > 0.05$) (Gráfico 4), para el grupo control vs el grupo con LLA respectivamente.

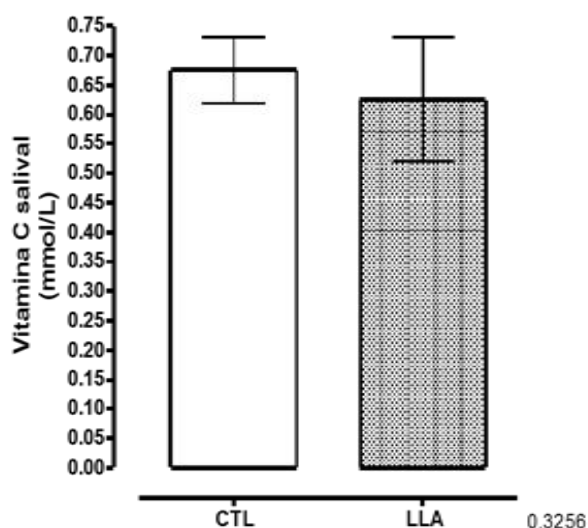


Gráfico 1 Comparación Vitamina C salival

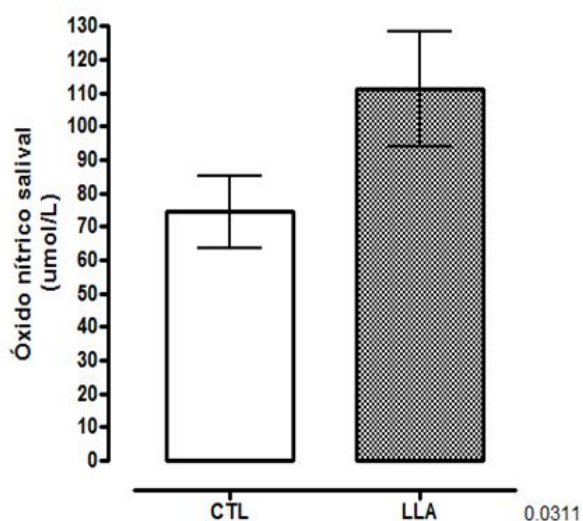


Gráfico 2 Comparación óxido nítrico salival

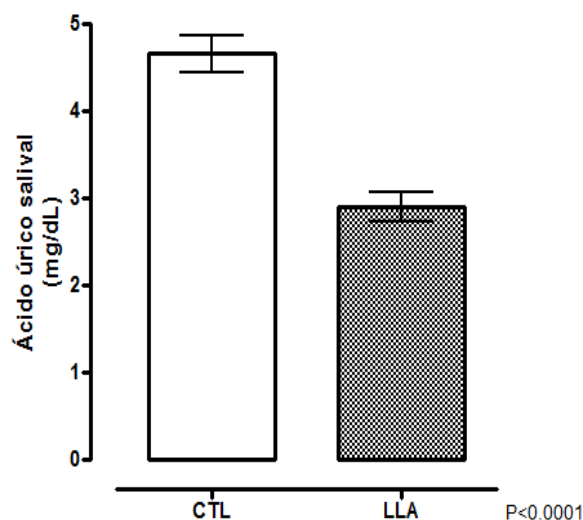


Gráfico 3 Comparación ácido úrico salival

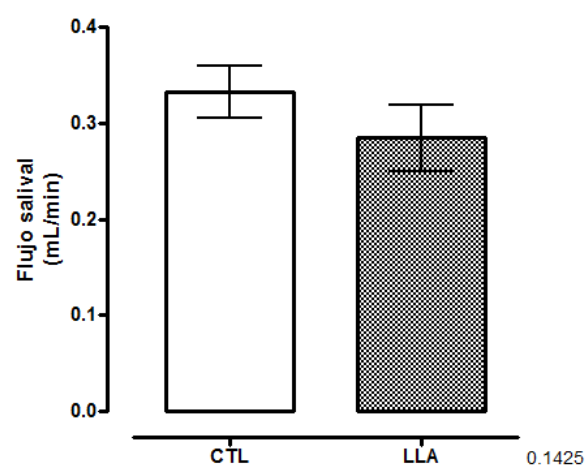


Gráfico 4 Flujo salival

Conclusiones

Explicar Con base en nuestras mediciones nuestros resultados demuestran que los pacientes con LLA se encuentran más afectados en su estado redox en comparación con los sujetos del grupo control.

A pesar de lo anterior el balance global va en favor de la oxidación.

La medición de los biomarcadores relacionados con el estrés oxidativo en las muestras de saliva es un buen indicativo para estudiar los cambios redox en pacientes con leucemia linfoblástica aguda.

Nuestros estudios a futuro incluirán más evaluaciones relacionadas con el estrés oxidativo e incrementar la muestra poblacional. Perspectivas.

Este trabajo sirve de punta de lanza para iniciar un proyecto donde se evalué el estrés oxidativo en pacientes con LLA en diferentes estadios del tratamiento, desde el diagnóstico de la LLA hasta la remisión completa continua.

La posibilidad de tener información suficiente para publicar este estudio en una revista de nivel internacional es muy alta.

Agradecimiento

La realización de este proyecto fue parcialmente financiada por el Fondo de Investigación en Salud del IMSS otorgado a JM Gallardo.

Referencias

Cano González (2017) Regulación múltiple de la función del sistema TRAIL en apoptosis, Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa.

Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo R, Giustarini D, Milzani A. (2006). Biomarkers of oxidative damage in human disease, *Clin Chem.* 52, 601-623.

Dawes C. (1972) Circadian rhythms in human salivary flow rate and composition, *J Physiol.* 220, 529-545.

Hegde N, Suchetha-Kumari SN, Hegde MN, Chandra PM, Nireeksha A. (2011). Lipid peroxidation and vitamin C levels in saliva of oral precancerous patients- an In-vitro study. *Res J Pharm Biol Chem Sci.* 2, 11-20).

Kamodyová N, Tóthová L, Celec P. (2013). Salivary markers of oxidative stress and antioxidant status: Influence of external actors. *Disease Markers.* 34, 313-321.

Sahin K, Sahin N, Kucuk O. (2010) Lycopene and chemotherapy toxicity. *Nutr Cancer;* 62: 988-995.

Seified HE, Andreson DE, Sorkin BC, Costello RB (2004). Free Radicals: The pros and cons of antioxidants. *J Nutr;* 134: 3143S-3163S.

Tecles, F., Fuentes-Rubio, M., Tvarijonaviciute, A., Martínez-Subiela, S., Fatjó, J., y Cerón, JJ (2014). Evaluación del estrés asociado con un discurso público oral en estudiantes de veterinaria por biomarcadores salivales. *Revista de educación médica veterinaria,* 41 (1), 37-43.