

Proiectul “Abordarea multidisciplinara a maladiilor neurooncologice în baza diversității morfologice și agresivității biologice prin aplicarea tehnicilor chirurgicale minimal invazive”

Cifrul Proiectului **15.817.04.49A**

Rezumat:

Studiul markerilor în stabilirea cu exactitate a prognosticului tumoral este unul dintre obiectivele principale ale cercetărilor în oncologie. În cazul gliomelor de grad înalt, depistarea unor markeri capabili să definească gradul de malignizare a tumorii, riscul recidivei, posibilitatea unui răspuns la tratamentul chimioterapic sau celui radioterapic este cu atât mai importantă cu cât aceste leziuni maligne continuă să pună numeroase probleme în fața clinicianului. Prima este absența unei clasificări unanim recunoscute și care, în baza unor criterii histologice, nonambigue ar putea stabili, cu o marjă de eroare acceptabilă, prognosticul vital și o tactică de tratament. Este cunoscut faptul că actuala clasificare propusă și revizuită de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) se asociază cu o variabilitate interindividuală (dintre examinatori diferiți) sau chiar intraindividuală (același specimen tumoral, evaluat la intervale diferite de timp de către examiner) foarte importantă. Criteriile histologice utilizate de către specialiști în aprecierea gradului de malignitate sunt deseori insuficiente. Aceste sunt, în mod invariabil, multiceularitatea, necroza țesuturilor, celulele mitotice și vascularizarea aberantă sau neovasculogeneza. Principalul dezavantaj al clasificării histologice este lipsa unor criterii morfologice de stabilire a tipului de celulele tumorale, deci dificultatea în definirea etiologică a țesutului tumoral, de unde rezultă și ambiguitatea prognosticului. De exemplu, descrierea clasică a oligodendrocitelor, caracterizează drept celule ovoide, cu un nucleu mic sub formă de pară, este reductoare și, cum s-a demonstrat de-a lungul anilor – nonrelevantă. Actualmente, utilizarea unor markeri biologici, care ar avea un grad înalt de specificitate pentru unele dintre aceste tipuri de celule, facilitează diagnosticarea etiologică și modifică, astfel, și prognosticul. S-a constatat, în ultimii ani, că cota parte a tumorilor oligodendrocitare din totalul tumorilor gliale este mult mai importantă, demonstrând faptul că diagnosticul acestor tumori a fost deseori confundat în favoarea altor tumori.

Mai frecvent, în practica morfopatologică se utilizează markerii de tip neurali pentru caracterizarea expresiei genice a culturilor de gliom in vivo. Acestia reprezintă un set de compuși de tip glicozaharide de membrana exprimați de celulele neurale în funcție de tipul de celule

progenitoare, de unde provin în anumite perioade de dezvoltare. Celule tumorale, fiind în esență celule imature, vor exprima acești markeri, fapt care este în concordanță cu ambele teorii, cea mai veche fiind proveniența tumorilor prin degenerare din celule mature sau, mai recent perpetuarea potențialului proliferativ din celule stem autoregenerante. Pentru o serie dintre acești markeri neurali s-a demonstrat o asociație între expresia lor în tumori și gradul histopatologic în aceste gliome. Markerul neural CD133 este caracteristic glioblastomului (GBM, tumoare de gradul IV conform OMS) și, în mod invers, absența expresiei CD133 este asociată cu un indice mic de proliferare. În același timp, tumorile care exprimă CD133, în mod obișnuit aproximativ doar 1-3% din celulele acestor tumori sunt CD133 pozitive, sunt mai sensibile la tratamentul cu chimioterapice. Această sensibilitate la tratamentul prin chimioterapie se poate explica prin rata de proliferare înaltă al acestor leziuni tumorale, dar efectul chimioterapic este deseori contrabalansat de un procentaj important de recidivă sau, mai exact, o repriză imediată a proliferării. În studiile efectuate la pacienții cu cancer pulmonar, expresia markerului CD133 efectuată prin metoda imunohistochimică, relevă o diminuare a ratei de supraviețuire la CD133 pozitivi, fapt ce vine în contradicție cu datele din studiile pe glioblastom. Este cert că markerul CD133 exprimă, în primul rând, calitatea de imaturitate a celulelor presupuse tumorale, definite mai recent ca celule stem tumorale, însă gradul și tipul de heterogeneitate tumorală, definit prin expresia CD133, trebuie să fie stabilit pentru fiecare tumoare în parte.

Celulele izolate și puse în cultura reprezintă o linie de celule cu potențial de reînnoire înalt, rata de proliferare crescută și rezistență la diferiți factori mecanici de disociere. Caracteristica de mai sus cât și faptul că au fost izolate din patul tumoral cu caracteristici de gliom și confirmate ulterior prin examenul histopatologic ne face să le considerăm în primul rând ca celule stem tumorale de gliom.

În ultimii ani, tot mai multe teste experimentale au luat drept țintă terapeutică metabolismul particular al celulelor canceroase. Posibilitatea blocării glicolizei prin 2-DG care se leagă ireversibil de hexokinază, este una dintre posibilitățile de a exploata metabolismul excesiv al glucozei în celulele tumorale, evocat de unii autori, care au observat o descreștere tumorală după examenul imagistic al PET-scan. Mai recent, inhibitorii receptorilor VEGFR (endoteliului vascular receptorului factorului de creștere) cu scop de reducere a neovasculogenezei sunt utilizați în cancerul malign, inclusiv în gliom.

