

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE
„GEORGE EMIL PALADE” DIN TÂRGU MUREȘ**

ȘCOALA DE STUDII DOCTORALE

TEZĂ DE DOCTORAT

REZUMAT

Rolul markerilor de limfangiogeneză în sepsis

Doctorand: Almasy Eموke

Coordonator științific: Prof. Dr. Copotoiu Sanda Maria



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ,
FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE
„GEORGE EMIL PALADE”
DIN TÂRGU MUREȘ

TÂRGU MUREȘ 2022

Introducere

Limfangiogeneza are loc la nivel tisular în timpul inflamației, injuriei tisulare sau tumorale. Celulele endoteliale limfatice sunt celule diferențiate, distincte de celulele endoteliale sanguine. Acest lucru a atras descoperirea moleculelor specifice vasculare limfatice, ca urmare: gena Prox-1, podoplanină, factorul endotelial de creștere tip – C (VEGF-C) cu receptorul său, VEGFR-3. Inflamația este o caracteristică comună a diferitelor condiții, caracterizată prin formarea patologică a vaselor noi, hemangiogeneză și limfangiogeneză. Limfangiogeneza în cadrul inflamației, este indusă de macrofage și celule dendritice. Implică reducerea edemului tisular, inițierea răspunsului imun și eliminarea antigenului.

Producerea de VEGF-C este indusă ca răspuns la citokinele proinflamatorii, cum ar fi $\text{TNF}\alpha$ prin activarea căii NF- κ B. Limfangiogeneza are loc la nivelul inflamației tisulare, de exemplu în infecția bacteriană și este indusă de macrofage și granulocite, care produc VEGF-C. S-a arătat că PDPN stimulează limfangiogeneza și, în consecință, procesul inflamator și edemul tisular. Ea este exprimată pe o varietate de suprafețe epiteliale în mai multe țesuturi, inclusiv creier, cord, plămâni, rinichi, osteoblaste și organe limfoide.

Scopul tezei de doctorat

Primul studiu și-a propus să evalueze nivelurile plasmatice de VEGF-C ca biomarker de diagnostic și prognostic pentru sepsis și șoc septic.

În al doilea studiu experimental am analizat expresia tisulară a PDPN în asociere cu nivelul seric al VEGF-C în sepsisul indus de bacterii vii versus lipopolizaharid.

Studiul nr. 1. Rolul diagnostic și prognostic al VEGF-C în sepsis și șoc septic

Acest studiu a inclus 58 de pacienți cu sepsis, 49 de pacienți cu șoc septic diagnosticați conform criteriilor Sepsis-3 și un grup control format din voluntari sănătoși. Nivelul plasmatic de VEGF-C a fost determinat la toate grupurile. Am analizat diferența valorilor plasmatice de VEGF-C între cele trei grupuri. VEGF-C a fost corelat cu scorurile de severitate, parametrii de laborator și zile de terapie intensivă.

Nivelurile de VEGF-C au fost semnificativ mai ridicate la pacienții cu șoc septic decât în grupul control, iar VEGF-C a fost mai scăzut la pacienții cu sepsis decât la pacienții cu șoc septic.

VEGF-C s-a corelat semnificativ cu scorurile de severitate APACHE II și MODS, dar nu și cu scorul SOFA.

Temperatura și numărul de leucocite a arătat corelație pozitivă cu VEGF-C în șocul septic. Am constatat corelație semnificativă negativă între VEGF-C și frecvența respiratorie în sepsis și cu PaO_2 în șocul septic. Doza medicamentului vasoactiv utilizat în grupul cu șoc septic s-a corelat semnificativ cu VEGF-C.

Specificitatea nivelului plasmatic de VEGF-C a fost de 71,43%; respectiv sensibilitatea a fost de 61,22% pentru diagnosticul șocului septic.

VEGF-C poate fi utilizat ca și marker în prognosticul sepsisului și în șocul septic, datorită corelării sale cu valorile APACHE II. Este un biomarker precoce pentru determinarea probabilității dezvoltării disfuncției multiple de organe. VEGF Nu s-a dovedit a fi un marker precoce ideal pentru diagnosticarea pacienților cu sepsis sau șoc septic deoarece a arătat specificitate și sensibilitate relativ scăzută. Acest studiu atrage atenția asupra valorii prognostice a nivelului de VEGF-C în sepsă și șocul septic, odată diagnosticul stabilit, nu în ultimul rând datorită calității sale de exprimare a severității hipoxemiei tisulare.

Studiul nr. 2. VEGF-C și PDPN, biomarkeri în sepsis.

Studiul a cuprins 22 de șobolani Wistar, împărțiți în trei grupuri: două grupuri experimentale (n=8/grup) și un grup control (n=6).

Sepsisul a fost indus prin injecție intraperitoneală de agenți patogeni:

Pentru grupul A am administrat bacterii vii E. Coli, grupul B a fost injectat cu lipopolizaharid din E. Coli, iar grupul C a primit 1 ml de soluție salină sterilă.

Probele sanguine pentru nivelurile serice de VEGF-C pentru toate grupurile și pentru hemocultură în grupul A au fost colectate sub anestezie profundă. S-au recoltat probe de țesut din ficat, rinichi și plămâni în vederea evaluării histopatologice de PDPN.

Am obținut valori VEGF-C semnificativ mai crescute în grupurile A și B comparativ cu grupul control. În timpul șocului septic, LPZ este eliberat de la nivelul infecției ca urmare a lizei bacteriene și este transportat în sistemul circulator într-un complex cu proteina de legare a LPZ. LPZ este o componentă de suprafață a tuturor bacteriilor gram-negative.

Expresia PDPN a fost prezentă în toate organele examinate de noi: rinichi, plămâni și ficat, în toate grupurile studiate. Deoarece nivelul cel mai crescut de VEGF-C a fost găsit în Grupul A cu hemocultură pozitivă, dar expresia PDPN a fost mai scăzută în tubii proximali în grupul A comparativ cu grupul B, concluzionăm că nivelul crescut de VEGF-C ar putea reflecta deteriorarea indusă de LPZ a tubilor proximali, precum și a podocitelor. Deoarece cazurile din grupul A aveau o expresie ridicată a PDPN în alveolocite, se poate presupune că acesta exercită un rol protector împotriva leziunii pulmonare în timpul inflamației din cadrul sepsisului indus de bacterii vii.

Nivelul seric de VEGF-C ar putea fi utilizat ca un potențial biomarker în stadiile proinflamatorii ale sepsisului și ca un marker predictor pentru dezvoltarea IRA în șocul septic. Creșterea VEGF-C la bolnavul critic septic ar putea fi utilizată în modularea tratamentului cu excluderea medicației cu implicații în dezvoltarea IRA. PDPN este un biomarker cu expresie puternică la nivel renal în model experimental de sepsis, indus de LPZ. Datorită expresiei ridicate a PDPN în alveolocite în cadrul sepsisului indus de bacterii vii, putem presupune că PDPN are rol protector împotriva leziunii pulmonare în timpul inflamației în această patologie.

Originalitatea tezei

Originalitatea lucrării constă în evaluarea limfangiogenezei în sepsis și șoc septic, utilizând doi biomarkeri a căror valoare nu a fost încă elucidată în această patologie.

Prezentul studiu s-a desfășurat pe două planuri, unul clinic, efectuat pe pacienți iar unul experimental pe model murin.

Am stabilit valoarea diagnostică a VEGF-C în sepsis și șoc septic la oameni. Am realizat corelație între VEGF-C și scorurile de severitate utilizate în UTI, literatura de specialitate fiind mai puțin extinsă asupra acestui aspect.

Pentru evaluarea implicării diferitelor componente bacteriene în sepsis, am utilizat LPZ sau bacterii vii pentru a declanșa răspunsul imun la șobolani. Pentru inducerea sepsisului am folosit doze crescute de bacterii vii și LPZ. Mai mult, tulpinile de E Coli folosite pentru inducerea sepsii provin din terapie intensivă locală. Modelele noastre experimentale ridică pragul cantității de bacterii utilizate cu două ordine de mărime, indirect demonstrând că dozele consacrate ar putea să nu inducă de fapt sepsă pe model experimental de șobolani. Această observație este un semn de alarmă incitând la revizuirea modelelor consacrate și suprautilizate de inducere a sepsii în mod experimental, la șobolani.