

Listu-biomarkatzaileak: hanturazko gaixotasunak diagnostikatzeko tresna ez-inbaditzailea

(Salivary biomarkers: a non-invasive tool for the diagnosis of inflammatory diseases)

Unai Fernández¹, Teresa Morera-Herreras^{*1,2}, Ane Murueta-Goyena^{2,3}

¹ Farmakologia Saila. Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea. Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU), Leioa

² Gaixotasun Neurodegeneratiboen taldea, Biobizkaia Osasun Ikerketa Institutua, Barakaldo

³ Neurozientziak Saila. Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea. Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU), Leioa

LABURPENA: Listua gero eta informazio-iturri baliotsuagoa da ahoko gaixotasunak eta gaixotasun sistemikoak diagnostikatu eta kontrolatzeko. Fluido biologiko konplexu horrek gorputzaren egoera fisiologikoa eta patologikoa isla dezaketen hainbat biomarkatzaile ditu. Listuaren eta odol-korrontearen artean gertatzen den substantzien trukaketari esker, gaixotasunekin lotutako aldaketak detektatzeko bitarteko aberatsa bihurtzen da listua. Listuaren abantailarik nabarmenetakoa bilketa-prozesua da —erraza, ez inbaditzailea eta fidagarria—, eta, beraz, ohiko odol-analisen alternatiba erakargarria da, batez ere maiz monitorizatzeko. Hantura gaixotasun kronikoen aurreko erantzun fisiologikoa da, eta, arlo horretan, bereziki baliagarriak izan daitezke listu-markatzaileak. Listu-biomarkatzaileak aztertuz, gai gara gaixotasunen detekzio goiztiarra, horien progresioa ikuskatzea eta tratamenduen eraginkortasuna ebaluatzeko. Gaur egungo ikerketak hainbat gaixotasunetan ari dira aztertzen listu-biomarkatzaileak, gaixotasun periodontalek hasi eta diabetesa eta gaixotasun kardiobaskularrak edo neuroendekapenezko gaixotasunak bezalako nahasmendu sistemikoetarako. Teknikek hobera egin ahala, listuan oinarritutako diagnostikoak funtsezko tresna bihurtu litezke praktika klinikoan, eta ikuspegi errentagarria eskaini, medikuntza pertsonalizatua eta osasun-arreta prebentiboa bermatuz.

GAKO-HITZAK: listu-analisia; listu-biomarkatzaileak; hantura-biomarkatzaileak; ahoko gaixotasunak; gaixotasun sistemikoak; diagnostikoa.

ABSTRACT: Saliva is increasingly recognised as a valuable source of information for the diagnosis and monitoring of both oral and systemic diseases. This complex biological fluid contains a variety of biomarkers, molecules that can reflect the physiological and pathological state of the body. Its unique composition results from the exchange of substances between saliva and the bloodstream, making it a rich medium for detecting disease-related changes. One of saliva's most notable advantages is its collection process—simple, non-invasive, and reproducible—making it an attractive alternative to traditional blood tests, particularly for frequent monitoring. Inflammation, a physiological response that often precedes chronic diseases, is one area where salivary biomarkers hold great promise. By analysing these salivary biomarkers, it may be possible to detect diseases at an earlier stage, monitor their progression, and assess the efficacy of treatments. Current research is focusing on the use of salivary biomarker analysis for conditions ranging from periodontal disease to systemic disorders such as diabetes, cardiovascular and neurodegenerative diseases. As techniques improve, saliva-based diagnostics could become an essential tool in clinical practice, offering a cost-effective, patient-friendly approach to personalised medicine and preventive healthcare.

KEYWORDS: saliva analysis; salivary biomarkers; inflammatory biomarkers; oral diseases; systemic diseases; diagnosis.

*** Harremanetan jartzeko/Corresponding author:** Teresa Morera-Herreras, Farmakologia Saila. Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea (UPV/EHU), Leioa, Bizkaia.  <https://orcid.org/0000-0002-7601-4914>, teresa.morera@ehu.eus

Nola aipatu/How to cite: Fernández, Unai; Morera-Herreras, Teresa; Murueta-Goyena, Ane (2025). «Listu-biomarkatzaileak: hanturazko gaixotasunak diagnostikatzeko tresna ez-inbaditzailea», *Ekaia*, 48, 2025, DOI: <https://doi.org/10.1387/ekaia.27192>

Jasoa: abenduak 29, 2024; Onartua: martxoak 31, 2025

ISSN 0214-9001-eISSN 2444-3225 / © UPV/EHU Press



Lan hau Creative Commons Aitortu-EzKomertziala-PartekatuBerdin 4.0 Nazioartekoa lizentzia baten mende dago

1. SARRERA

Hantura organismoan gertatzen den defentsa-mekanismo konplexua da, homeostasiaren alterazio bati erantzuteko agertzen da, eta zelula immunitarioek eta ez-immunitarioek parte hartzen dute [1]. Gaixotasun kroniko gehienen aurretik hantura-prozesu bat dagoenez, prozesu horretan inplikaturako molekulak goiz detektatzeak gaixotasun horien diagnostiko goiztiarra egitea ahalbidetuko luke [2].

Gaur egun, odol-analisia da hanturan parte hartzen duten molekulak detektatzeko gehien erabiltzen den metodoa, odolak osagai molekularren kontzentrazio handia baitu [3]. Hala ere, listu-guruinen eta zirkulazio sistemikoaren artean gertatzen diren molekulen truke-mekanismo fisiologikoen ondorioz, listuak odolaren konposizioa islatzen du, eta, horren ondorioz, listua gaixotasun ugari diagnostikatzeko tresna lagungarria izan daiteke [2, 4].

Listua fluido biologiko exokrino konplexua da, eta hainbat konposatuz dago osatuta; esaterako, listu-guruinen jariakinez, gingiba-likido krebikularrez, exudatu plasmatikoz, zelula-hondarrez eta mikroorganismoak. Bere osagai nagusia ura da (% 99); halaber, molekulen espektro zabala dago listuan, hala nola ioi ez-organikoak, DNA, ARN mezularia (ARNm), mikroARNa (miARN), lipidoak, proteinak (zitokinak, entzimak, kimiokinak, immunoglobulinak...), elektrolitoak eta metabolitoak [2]. Beraz, molekula horien kontzentrazioan gertatzen diren aldaketak biomarkatzaile gisa erabil daitezke ahoko gaixotasunak edo gaixotasun sistemikoak detektatzeko [5, 6].

Biomarkatzaile bat da odolean, gorputz-jariakinetan edo ehunetan ager daitekeen molekula edo adierazle neurgarri bat, prozesu edo baldintza baten normaltasuna edo anormaltasuna adierazten duena, edota gaixotasunen jarraipena egiteko edo tratamenduen eraginkortasuna neurtzeko erabil daitekeena. Hori dela eta, gero eta interes handiagoa dago listua hantura-biomarkatzaileak neurtzeko tresna gisa erabiltzeko; izan ere, teknika erraza, arina, segurua eta ez-inbaditzailea da, odol-analisiarekin alderatuz biosegurtasun-sailkapen baxuagoa eskatzen du, eta listu-lagina biltzeko ez da behar pertsonal espezializaturik. Gainera, listuan detekta daitezkeen hantura-biomarkatzaileen kontzentrazioak nahiko handiak dira; batzuetan, kontzentrazio plasmatikoa baino handiagoak [7].

Hortaz, listu-analisia oso erabilgarria izan daiteke hanturazko gaixotasunen diagnostiko goiztiarra egiteko, gaixotasun horien tratamenduaren eraginkortasuna neurtzeko edota gaixoen eboluzioa monitorizatzeko tresna gisa.

2. LISTU-LAGINA JASOTZEKO METODOLOGIA ETA KONTUAN HARTU BEHARREKOAK

Listuan bi lagin mota bereizten dira, aztertu nahi diren listu-biomarkatzaileen eta bildu beharreko listu-bolumenaren arabera: listu osoa edo mistoa (guruin guztietatik eratorritako listuaren nahasketa) eta listu-guruin espezifikoa (parotida guruina, guruin azpimaxilarra, mihipeko guruina edo listu-guruin txikiek jariatutako listua) (1. irudia). Bi kasuetan, listuak konposizio kimiko bera du, baina lagin mota bakoitzean detekta daitekeen listu-analitoen kontzentrazioa aldagarria izan daiteke [8-10].

2.1. Listua jasotzeko metodoak

Listu osoko lagin-bilketa da metodorik arruntena eta ez-inbaditzaileena. Listu-bilketa bi motatakoa izan daiteke: estimulatua edo ez-estimulatua, baldin eta bilketa-prozesuan estimulu mekaniko edo kimikoren bat erabili den edo ez, hurrenez hurren [8, 9].

Estimulatu gabeko listu osoa estimulu exogenorik gabe jasotako ahoko jariakinaren nahasketada, eta eguneroko oinarritzko listu-fluxuaren arabekoa da. Askotan, nahiago izaten da estimulu gabeko listu-laginketa, analitoen diluzioa minimizatzen delako [9, 11]. Listu ez-estimulatua lortzeko, lerre pasiboaren teknika eta txistu-teknika erabili ohi dira [12]. Lerre pasiboaren teknika listu-bilketaren «urrezko patroia» gisa hartzen da hainbat arrazoiengatik: fluxu-abiadurak listuaren konposizioan duen eragina baztertzen da, eta listu-guruin espezifikoaren jariaketa lokalizatua saihesten da. Teknika hori, denbora jakin batez, listua modu pasiboan kriobial batera erortzen uztean datza [7,9]. Bestalde, txistu-teknika, denbora jakin batez, listua ahoaren hondoan metatzean eta, ondoren, ontzi graduatu batera aktiboki kanporatzean datza. Metodo horrek listu-bilketa errazten du, baina guruin espezifikoaren listu-ekoizpena ere sustatzen du, eta, horren ondorioz, hantura-biomarkatzaileen zehaztasuna murriztu dezake. Beraz, laginketa-metodo horrek estimulazio-maila bat dakarrenez, txistu bidez jasotako laginak ezin dira estimulatu gabeko benetako lagintzat hartu [7, 9, 11].

Aldiz, listu estimulatu osoa fisiologikoki jariatzen da, murtzikamen- edo dastamen-estimuluei erantzuteko. Murtzikamen-estimulazio bidez listu-laginak lortzeko hainbat estimulatzaile erabil daitezke, hala nola parafina, zaporarik gabeko txiklea, kotoia edo goma elastikoak. Dastamena estimulatzeko, berriz, azido zitrikoko tantak erabiltzen dira gehienbat. Murtzikatzeak, fluxu-abiadura handitzeaz gain, proteinen ekoizpena eta listuaren pH-a ere areagotzen ditu; hala ere, estimulu mekanikoek dastamen-estimuluek baino eragin txikiagoa dute amaierako listu-konposizioan [9, 13]. Listu estimulatua lortzeko isipuetan edo belakietan oinarritutako gailu xurgagailuak erabiltzen dira. Teknika horren oinarria kotoia

murtxikatzea edo hortzoien aurka isipu bat igurztea da, eta bereziki baliagarria izan daiteke kolaborazio gutxi duten pertsonekin [7, 9, 14].

Bestalde, guruin espezifikoetako listu-lagina biltzeko hainbat metodo erabil daitezke, eta horien artean nabarmentzekoak dira kanulazioa, kolektore egokituak, xurgapena eta iragazki-papera [8]. Listu-lagin horiek elikagaien eta mikroorganismoen ondorioz sortutako kutsatzaile gutxiago dituzte, eta, beraz, listu osoa baino egokiagoak izan daitezke diagnostikorako erabiltzeko. Aitzitik, metodo horrek denbora asko eskatzen du, langile kualifikatuak behar ditu, eta neurrira egindako bilketa-gailu inbaditzaileak erabiltzen ditu. Beraz, kasu espezifikoetan erabiltzen dira, hala nola zenbait gaixotasunetan agertzen diren molekula zehatzak aztertzeko listu-lagin selektiboak lortu behar direnean [9].

2.2. Listu-lagina jasotzeko kontuan hartu beharrekoak

Listu-fluxua eta listu-konposizioa hainbat faktoreren menpekoak dira: adina, sexua, hidratazio-maila, dieta, gorputz-masa indizea, farmakoak, ariketa fisikoa, tabako- eta alkohol-kontsumoa, erritmo zirkadianoa, listu-guruinen tamaina, oinarritzko listu-fluxua, sentimenduak eta emozioak (mina, estresa...), gaixotasun sistemikoak, estimulu mekanikoak eta kimikoak, genetika eta epigenetika, hesteetako mikrobiota... [2, 7-9, 15, 16]. Hori dela eta, oso garrantzitsua da listu-laginak biltzerakoan protokolo estandarizatu bat izatea eta zenbait gomendio jarraitzea faktore horien eragina murrizteko.

Farmakoen administrazioak listu-fluxuan izan dezakeen eraginak aipamen berezia merezi du; izan ere, 500 farmako baino gehiagok dute listu-fluxua murrizteko gaitasuna, eta horrek eragina izan dezake listuaren konposizio kimikoan. Horien artean, nabarmentzekoa da antihipertentsiboek, antipsikotikoek eta antidepresiboek xerostomia sustatzeko duten eragina. Kasu horietan, listu-fluxu murriztua duten pazienteen listu-laginak biltzeko erabiltzen diren metodoak beste pazienteekin erabiltzen diren metodo berberak dira; hala ere, oro har, lagina biltzeko denbora luzatu behar da, edo listu-ekoizpena sustatzeko estimulatzaileraren bat erabili. Bestalde, zenbait farmakok, bereziki nerbio-sistema parasinpatikoan eragina dutenak, listu-fluxua areagotu dezakete. Kasu horietan, listu-lagina biltzea erraza da, baina kontuan izan behar da biomarkatzaileen analisisian aldaketak gerta daitezkeela, listuaren pH-a eta listu-proteinen kontzentrazioa aldatzen baitira [9, 17].

Listu-lagina jaso aurretik, gomendagarria da parte-hartzaileek ahoa urarekin garbitzea elikagaien edo bestelakoen hondarrak kentzeko, eta, ondoren, 10 minutu itxaron behar dira listua jaso aurretik, diluzio-arriskua murrizteko [18, 19]. Era berean, elikagaien kontsumoa eta hortzak eskuilatzeari mugatu behar da listu-lagina jaso baino ordubete lehenago gutxienez,

laginean kutsatzailerik edo odolik egon ez dadin [7]. Halaber, kafeina- eta alkohol-kontsumoa lagingak jaso baino 3 ordu lehenago etetea gomendatzen da [20]. Bestalde, ariketa fisikoak hanturazko-biomarkatzaileen mailak areagotzen dituzenez, komenigarria da laging-bilketa hasi baino ordubete lehenago ariketa fisikorik ez egitea [21, 22].

2.3. Listu-laginen prozesatzea, biltegitratzea eta analisisia

Listua likido heterogeneoa da, proteinekin zein listu-hormonak degrada ditzaketen zelula-hondar disolbaezinak eta bakterioak dituen bere baitan. Beraz, lagina biltegitratu eta aztertu aurretik, prozesatu egin behar da. Horretarako, hainbat metodo erabil daitezke, hala nola zentrifugazioa, dialisia, ultrasoinuak, iragazketa eta ultrairagazketa [8].

Listu-lagina berehala prozesatu ezin bada, garrantzitsua da zenbait neurri hartzea behar bezala kontserbatzeko eta laginaren integritatea mantentzeko. Kasu horietan, listu-lagina 2-8 °C artean gorde behar da, poltsa hoztetan edo izozdun ontzietan, eta prozesatzeko laborategira eraman behar da ahalik eta lasterren, 24-48 orduko epe maximoan. Laborategira iritsi ondoren, lagina berehala prozesatu behar da edo, bestela, zuzenean biltegitratu -80 °C-tan, degradazioa eta lurrunketa eragozteko [7, 8, 12]. Azkenik, listu-laginaren analisisia egiterakoan, metodo immunologikoak, metodo kromatografikoak, metodo elektrokimikoak, polimerasaren kate-erreakzio teknikak edo metodo mikrobiologikoak erabil daitezke [8, 23] (1. irudia):

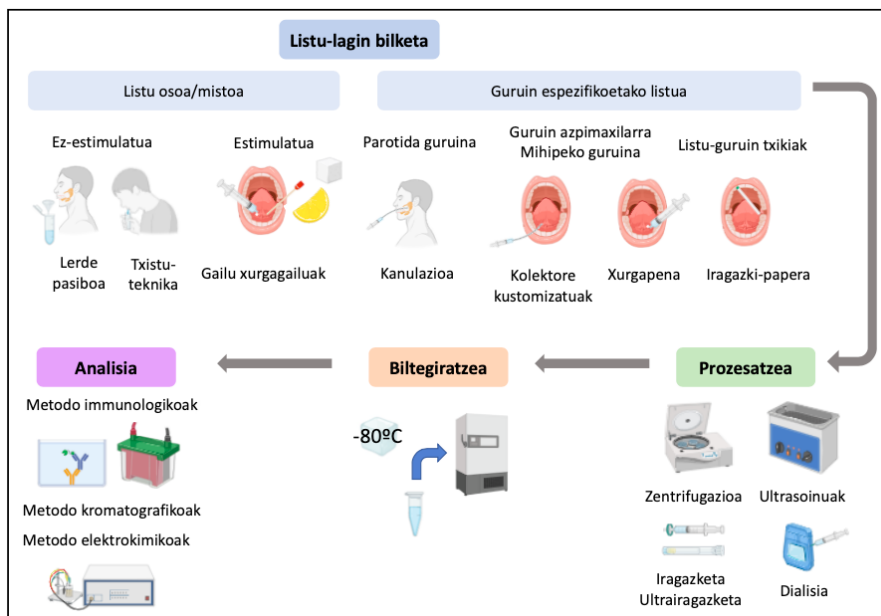
2.3.1. Metodo immunologikoak. Immunoglobulinak antigenoekin elkartzeko duten afinitatean oinarritutako probak dira. Horien artean, ELISA eta Western Blot teknikak dira erabilgarrienak; peptidoen, proteinen, immunoglobulinen eta hormonen identifikazioan eta kuantifikazioan dira erabilgarriak.

2.3.2. Metodo kromatografikoak. Kromatografiaren oinarria bereizketaren printzipio fisiko-kimikoa da, non laging batetik bereizi beharreko osagaiak bi faseren artean banatzen baitira. Nahasketa batetik hainbat substantzia bereizteko erabiltzen diren metodoak dira, lagina paper edo plaka bereizi batetik igaroaraziz. Teknika baliagarriak dira bitaminak, hormonak, farmakoak eta toxikoak neurtzeko.

2.3.3. Metodo elektrokimikoak. Erreferentziazko elektrodo bat eta neurtzen den osagaiarentzat espezifikoa den elektrodo bat erabiliz, soluzio bateko molekula elektroaktiboak neurtzeko erabiltzen diren teknikak dira, hormonen, bitaminen, azukreen eta ioien identifikazioan eta kuantifikazioan erabilgarriak.

2.4.4. Polimerasaren kate-erreakzio teknikak (PCR). ADN hedapenarekin erlazionatuta dauden gaixotasunen diagnostikorako funtsezko teknikak dira. Erreakzio kimiko honi esker, ADN laging batetik milioika kopia

erreplikatzen dira, eta horrek zenbait gaixotasunen gene espezifikoak identifikatzea ahalbidetzen du.



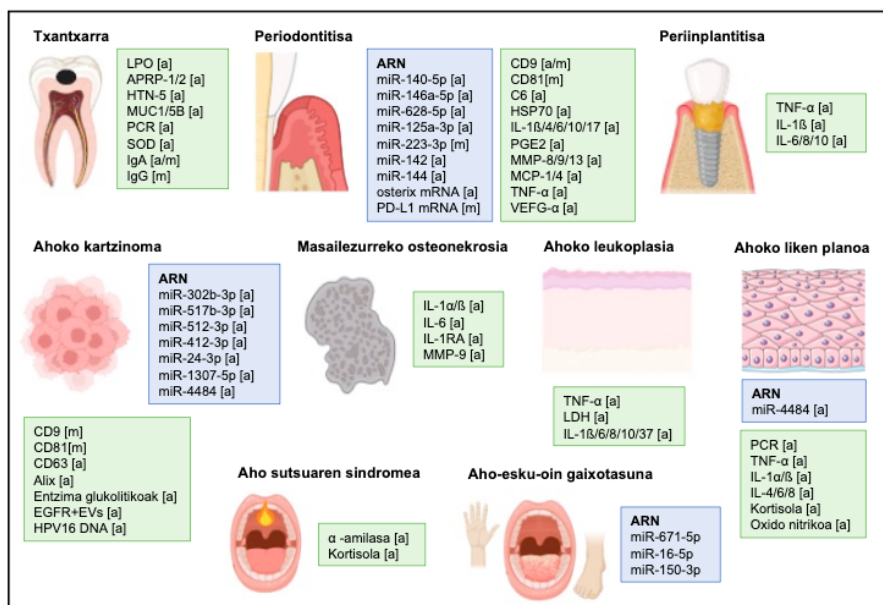
1. irudia. Listu-lagin biltzea, prozesatzea, biltegiatzea eta analisia. Irudian, modu eskematikoan erakusten dira listu-lagina jaso eta analizatu arte jarraitu beharreko urratsak. 1-3 irudiak BioRender.com erabiliz diseinatu dira.

2.4.5. Metodo mikrobiologikoak. Teknika hauek laginen hazkuntzan eta, ondoren, mikroskopioa erabiliz behatzean oinarritzen dira. Listu-laginen analisi mikrobiologikoak ahalbidetzen du infekzio-prozesu lokalekin erlazionatutako bakterio patogenoak identifikatzea eta horien aurkako tratamendu espezifikoak ezartzea, tratamendu enpirikoek izan ditzaketen eragin kaltegarriak murriztuz.

Listu-laginen analisia diagnostiko-tresna gisa erabiltzeak abantaila ugari dituen arren, oraindik ikerketa gehiago behar da metodo horren sentikortasuna eta espezifikotasuna areagotzeko. Izan ere, teknika horrek oraindik gainditu beharreko desabantailak ditu, hala nola aho-egoerak analitoen kontzentrazioan eragin dezakeen aldakortasuna, lagin-biltzea eta analisia egiteko protokolo unibertsalik ez egotea, eta emaitzak interpretatzerakoan normala eta patologikoa dena ezartzeko erreferentzia-tarte zehatzik ez izatea, besteak beste [2].

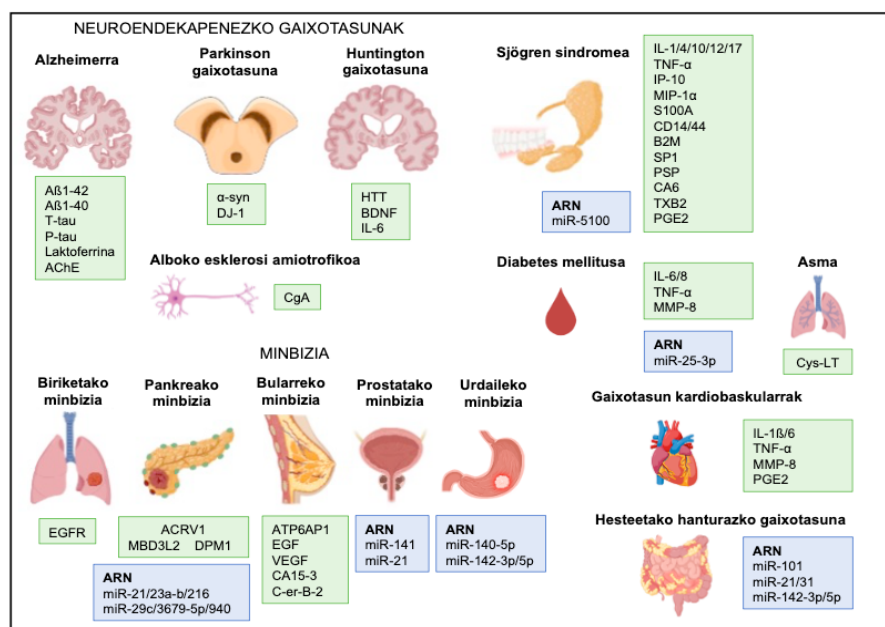
3. LISTU-BIOMARKATZAILEAK AHOKO GAIXOTASUNETAN ETA ASALDURA SISTEMIKOETAN

Gaur egun, aho-hortzetako gaixotasunen diagnostikoa azterketa klinikoetan eta osagarrietan oinarritzen da nagusiki, hala nola irudi-, patologia- eta laborategi-probetan. Hala ere, gaixotasun batzuk (ahoko minbizia, adibidez) askotan ez dira fase goiztiarrean detektatzen edo tratatzen. Horregatik, tresna diagnostiko berriak erabiltzea, hala nola listu-analisia, aurre-rapen handia izan liteke medikuntzan; izan ere, listu-laginen iturriak egonkorrak eta nahikoak dira, eta listuak bat-bateko emaitzak eman ditzake, pazienteen egoera denbora errealean islatuz [8].



2. irudia. Ahoko zenbait gaixotasun diagnostikatzeko baliagarriak diren listu-biomarkatzaile nagusien laburpena. ADN: azido desoxirribonukleikoa; APRP: prolinan aberatsa den proteina azidoa; ARN: azido ribonukleikoa; C: C proteina osagarria; CD: diferentziazio-klusterra; EGFR: hazkunde epidermikoaren faktorearen hartzailea; EVs: zelulaz kanpoko besikulak; HPV: giza papilomaren birusa; HSP: talka termikoko proteina; HTN: histatina; IgA: A immunoglobulina; IgG: G immunoglobulina; IL: interleukina; LDH: laktato deshidrogenasa; LPO: laktoperoxidasa; MCP: monozitoen proteina kimioerakargarria; miR: mikroARNa; MMP: matrizaren metaloproteasa; mRNA: ARN mezularia; MUC: muzina; PCR: C proteina erreaktiboa; PD-L: kontrol immunitarioko puntuen inhibitzailea; PGE2: E2 prostaglandina; SOD: superoxido dismutasa; TNF-α: alfa tumore-nekrosiaren faktorea; VEGF-α: hazkunde endotelial baskularreko alfa faktorea; [a]: kontzentrazio areagotua; [m]: kontzentrazio murriztua.

Zelulaz kanpoko listu-besikulek ahoko gaixotasunak detektatzeko eta tratatzeko potentzial handia dutela frogatu da, aho-ingurunearekin zuzenean interakzioa baitute. Listu-guruinak aho-barrunbetik gertu egoteak bermatzen du listu-besikulek tokiko baldintza fisiopatologikoak islatzen dituzten biomarkatzaile biologikoen iturri ugaria eta aberatsa izatea. Besikula horiek ahoko osasun-egoeraren informazio molekularra ematen dute, infekzioei, hanturei eta transformazio neoplasikoei emandako erantzunak barne. Ondorioz, listu-besikula horien analisi erabilgarria izan daiteke ahoko hainbat gaixotasunen diagnostiko goiztiarra egiteko: txantxarra, periodontitis, periimplantitis, zelula ezkatadunen ahoko kartzinoma, masaleizurreko osteonekrosia, ahoko leukoplasia, ahoko liken plano, aho sutsuaren sindromea eta aho-esku-oin gaixotasuna, besteak beste [2, 4, 8, 24] (2. irudia).



3. irudia. Zenbait gaixotasun sistemiko diagnostikatzeko baliagarriak diren listu-biomarkatzaile nagusien laburpena. Aβ: beta-amiloidea; AChE: azetilkolinerasterasa; BDNF: garunetik eratorritako faktore neurotrofikoa; B2M: beta-2 makroglobulina; CA: anhidrasa karbonikoa; CD: diferentziazio-klusterra; CgA: A kromogranina; Cys-LT: zisteinil leukotrienoak; DPM: dolikol-fosfato manosiltransferasa; DJ-1: proteina desglikasa; EGF: hazkunde epidermikoaren faktorea; EGFR: hazkunde epidermikoaren faktorearen hartzailea; HTT: huntingtin genea; IP: proteina indutitua; MBD: metil-CpG lotura-domeinua duen proteina; MIP: hantura-proteina makrofagikoa; miR: mikroARNA; PGE2: E2 prostaglandina; PSP: proteina jariatzaile parotidea; P-tau: tau fosforilatua; SP: listu-proteina; TNF-α: alfa tumore-nekrosiaren faktorea; T-tau: tau totala; TXB2: B2 tronboxanoa; VEGF: hazkunde epidermikoaren faktorearen hartzailea; α-syn: alfa-sinukleina.

Orain arte, hantura sistemikoko biomarkatzaile disolbagarriak odolean ebaluatu diren arren, berriki egindako aurkikuntzek erakutsi dute hantura-bitartekariak listuan ere detekta daitezkeela [2]. Zelulaz kanpoko listu-besikulek gero eta garrantzi handiagoa dute gaixotasun sistemikoen zaintzan, odol-uhararen biomarkatzaileak biltegiratzeko duten gaitasuna dela eta. Listu-guruinen baskularizazioari esker, zirkulazio sistemikoaren molekulak listu-besikula horietan kontzentra daitezke, egoera fisiopatologiko sistemikoei buruzko informazio konplexua emanez. Beraz, hainbat gaixotasun sistemiko, haien artean, neuroendekapenezko gaixotasunak, minbizia, diabetes mellitusa, Sjögren sindromea, asma, hesteetako hanturazko gaixotasunak eta gaixotasun kardiobaskularrak diagnostikatzeko baliagarriak izan daitezke [4, 8, 12, 24-26] (3. irudia).

4. LISTU-BIOMARKATZAILEAK GAIXOTASUNAK DIAGNOSTIKATZEKO ETA MONITORIZATZEKO

Aurreko atalean aipatu bezala, etorkizun handiko tresna diagnostiko bezala finkatu da listua, ahoko patologia zein patologia sistemikoak islatzeko gai diren biomarkatzaileen edukiari esker. Atal honetan, listuan dauden biomarkatzaileen funtsezko hiru kategoria aztertuko ditugu zehatzago: fase akutuko proteinak, hantura-markatzaileak eta estres oxidatiboaren adierazleak. Biomarkatzaile horiek hantura-prozesuen detekzio goiztiar eta ez-inbaditzailea ahalbidetu dezakete, edota erabilgarriak izan daitezke hantura-prozesuen monitorizaziorako.

4.1. Fase akutuko proteinak listu-biomarkatzaile gisa

Fase akutuko proteinen jariaketa gertatzen da hantura subkliniko kronikoan eta ehunen lesioan. Horien artean daude C proteina erreaktiboa, haptoglobina, alfa-1-antitripsina (α -1AT), fibrinogenoa eta ferritina. Proteina horietako batzuk listu-guruinetatik eratortzen dira zuzenean, eta hainbat gaixotasun sistemikotan parte hartzen dutela deskribatu da, hala nola miokardio-infartu akutuan, 2 motako diabetes mellitusean, insulinarekiko erresistentzian, psoriasian, hesteetako hanturazko gaixotasunean eta minbizian [2, 7].

C proteina erreaktiboa hanturaren aldeko zitokinen ekoizpena sustatzen du, eta gibelean soilik sintetizatzen denez, listu-kontzentrazioak odol-mailak baino txikiagoak izan ohi dira; hala ere, korrelazioa dago listu- eta odol-mailen artean [7]. Frogatu da listuko C proteina erreaktiboa biomarkatzaile baliagarria dela gaixotasun kardiobaskularrak eta miokardioko-infartu akutua iragartzeko [27, 28].

Era berean, fibrinogenoa ere gibelean sintetizatzen da, eta listuko fibrinogeno-mailak odolekoak baino baxuagok dira. Hala ere, listuan ebalua-

tutako fibrinogeno-kontzentrazioak odol-eduki proteinikoaren adierazgarri dira, eta tuberkulosia eta obulutegi polikistikoaren sindromea diagnostikatzeko baliagarriak dira [2, 7, 29, 30].

Bestalde, hantura subklinikoa detektatzeko biomarkatzaile gisa erabil daiteke haptoglobina proteina, haren listu- eta odol-kontzentrazioak erlazio zuzena baitute [2, 31].

Azkenik, α -1AT molekula tratamendu onkologikoaren eraginkortasuna monitorizatzeko baliagarria den biomarkatzaile gisa deskribatu da [2, 32].

4.2. Hanturako listu-biomarkatzaileak

Listu-laginetan hanturazko molekula mota ugari detekta daitezke, hala nola interleukinak (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10...), alfa nekrosi tumoralaren faktorea (TNF- α) edota matrize-birmoldaketan inplikaturako hanturaren aldeko entzimak (metaloproteinasak eta horien inhibitzaileak) [2]. Zitokinak seinaleztapen zelularreko proteina txikiak dira, hanturan parte hartzen dutenak eta infekzioei edo lesioei erantzuteko jariatzen direnak. Funtzio proinflamatorioak (adibidez, TNF- α , IL-1 κ) edo antiinflamatorioak (adibidez, IL-4, IL-10) izan ditzakete. Zitokina batzuk, hala nola IL-6, IL-1 κ eta TNF- α , ahoan sortzen dira, eta osasun mentalean eta fisikoan gertatzen diren aldaketak iragartzeko baliagarriak izan daitezke [7].

Listu-biomarkatzaileen artean, miARNak etorkizun handikoak dirudite, gaixotasun batzuen diagnostiko goiztiarrerako edo patogenesia ulertzeko (adibidez, ahoko minbizia, listu-guruinen minbizia eta gaixotasun neurologikoak eta psikiatrikoak) baliagarriak izan baitaitezke [2, 33].

Bestalde, bitartekari lipidikoen listu-mailak zenbait gaixotasunen diagnostikoa eta pronostikoa egiteko ere erabil daitezkeela frogatu da. Serumeko eta listuko profil lipidikoaren mailen azterketek frogatu dute zuzeneko erlazioa dagoela guztizko kolesterolaren eta triglizeridoen kontzentrazioaren artean. Gainera, zenbait gaixotasunetan, hala nola Sjögren sindromean, listu-lipidoen guztizko zenbaketa areagotua dago, baita glukolipidoen eta fosfolipidoen proportzioa ere [2, 34].

4.3. Oxidazio-estresaren listu-biomarkatzaileak

Hantura kronikoak erradikal askeen sorrera eragiten du, heriotza zelularra bizkortuz [2]. Erradikal askeek zelula-osagaien oxidazioa eragiten dute, hala nola mintz-lipidikoen, proteinen eta azido nukleikoen oxidazioa. Horrek mitokondrien disfuntzioa, sistema antioxidatzaileen narriadura, zahartzea eta gaixotasun kronikoen agerpena sustatzen ditu [2, 35].

Peroxidazio lipidikoaren, oxidazio proteikoaren eta DNAREN kaltearen ondoriozko produktuak zuzenean zenbatets daitezke listuan, eta horrek,

ziurrenik, bidea erraztuko du oxidazio-estresarekin lotutako gaixotasun sistemikoak diagnostikatzeko [2, 36].

Listuko estres-oxidatzaile biomarkatzaileak erabilgarriak izan daitezke obesitatearen, diabetesaren, hipertentsioaren, giltzurrun-gaixotasun kronikoen, bihotz-gutxiegitasunaren, neuroendekapenezko gaixotasunen, minbiziaren eta gaixotasun periodontalen diagnostikoa eta jarraipena egiteko. Listuko estres-oxidatzaileen kontzentrazioa areagotu egiten da gaixotasun horiek aurrera egin ahala, eta haren presentzia maila serikoan islatzen da. Horietan, propietate antioxidatzaileak dituzten molekulak eta entzimak patologikoki agortuta daude listuan, eta azpiproduktu oxidatiboak eta nitrosiboak agertzen dira [2, 37, 38].

5. ONDORIOAK

Listu-biomarkatzaileek aurrerapen handia eragin dute diagnostiko medikoan eta zenbait gaixotasunen aurreko estrategia terapeutikoan. Listuan dauden analitoen kontzentrazio nabarmenak eta listu-laginak lortzeko teknikak dituzten abantailak kontuak izanik —horien artean, metodo erraza, ez-inbaditzailea eta erreproduzigarria dela—, listua odolaren ordezkotza fidagarri eta baliagarritzat jo da. Hala ere, kontuan izan behar da biomarkatzaile bakoitzaren sentikortasuna eta espezifikotasuna aldatu egin daitezkeela gaixotasunaren eta larritasunaren arabera, baita beste faktore askoren arabera ere (adina, sexua, farmakoen kontsumoa...). Beraz, garrantzitsua da listu-laginak biltzeko eta aztertzeko prozedura estandarizatuak erabiltzea, datu fidagarriak eta alderagarriak lortu ahal izateko. Horrela, listua ohiko metodo gisa erabiltzeko etorkizun handiko diagnostiko-tresna izan daiteke, ahoko zenbait gaixotasun eta gaixotasun sistemiko askoren diagnostiko goiztiarra egiteko eta haien eboluzioa monitorizatzeko. Hala ere, ikerketa gehiago behar dira gaixotasun bakoitzaren biomarkatzaileen profila ondo definitzeko eta fase goiztiarretan gertatu diren aldaketak diagnostikatzeko duten gaitasuna neurtzeko.

BIBLIOGRAFIA

- [1] FURMAN, D., CAMPISI, J., VERDIN, E., CARRERA-BASTOS, P., TARG, S., FRANCESCHI, C. *et al.* 2019. «Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span». *Nat Med*, **25**, 1822-1832.
- [2] DONGIOVANNI, P., MERONI, M., CASATI, S., GOLDONI, R., THOMAZ, D. V., KEHR, N. S. *et al.* 2023. «Salivary biomarkers: novel noninvasive tools to diagnose chronic inflammation». *Int J Oral Sci*, **15**, 27.
- [3] AL SHEHHI, Y. I., ELEMAM N. M., ALSAEGH, M. A. 2024. «The response of salivary proinflammatory biomarkers to tooth extraction in individuals with type II diabetes mellitus». *BMC Oral Health*, **24**, 250.

- [4] CUI, L., ZHENG, J., LU, Y., LIN, P., LIN, Y., ZHENG, Y. *et al.* 2024. «New frontiers in salivary extracellular vesicles: transforming diagnostics, monitoring, and therapeutics in oral and systemic diseases». *Journal of Nanobiotechnology*, **22**, 171.
- [5] ZAURA, E., BRANDT, B. W., PRODAN, A., TEIXEIRA DE MATTOS M. J., IMANGALIYEV, S., KOOL, J. *et al.* 2017. «On the ecosystemic network of saliva in healthy young adults». *ISME J*, **11**, 1218-1231.
- [6] UMAPATHY, V. R., NATARAJAN, P. M., SWAMIKANNU, B., MOSES, J., JONES, S., CHANDRAN, M. P. *et al.* 2022. «Emerging Biosensors for Oral Cancer Detection and Diagnosis—A Review Unravelling Their Role in Past and Present Advancements in the Field of Early Diagnosis». *Biosensors*, **12**, 498.
- [7] SZABO, Y. Z., SLAVISH, D. C. 2021. «Measuring salivary markers of inflammation in health research: A review of methodological considerations and best practices». *Psychoneuroendocrinology*, **124**, 105069.
- [8] ZHOU, Y., LIU, Z. 2023. «Saliva biomarkers in oral disease». *Clin Chim Acta*, **548**, 117503.
- [9] BELLAGAMBI, F. G., LOMONACO, T., SALVO, P., VIVALDI, F., HANGOUËT, M., GHIMENTI, S. *et al.* 2020. «Saliva sampling: Methods and devices. An overview». *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, **124**, 115781.
- [10] BHATTARAI, K. R., KIM, H. R., CHAE, H. J. 2018. «Compliance with Saliva Collection Protocol in Healthy Volunteers: Strategies for Managing Risk and Errors». *Int J Med Sci*, **15**, 823-831.
- [11] K, Y. P., K, M. P. 2017. «Methods of collection of saliva - A Review». *International Journal of Oral Health Dentistry*, **3**, 149-153.
- [12] SONG, M., BAI, H., ZHANG, P., ZHOU, X., YING, B. 2023. «Promising applications of human-derived saliva biomarker testing in clinical diagnostics». *Int J Oral Sci*, **15**, 1-17.
- [13] SATOH-KURIWADA, S., SHOJI, N., MIYAKE, H., WATANABE, C., SASANO, T. 2018. «Effects and Mechanisms of Tastants on the Gustatory-Salivary Reflex in Human Minor Salivary Glands». *Biomed Res Int*, **2018**, 3847075.
- [14] PAPPA, E., KOUSVELARI, E., VASTARDIS, H. 2019. «Saliva in the “Omics” era: A promising tool in paediatrics». *Oral Dis*, **25**, 16-25.
- [15] SZABO, Y. Z., SLAVISH, D. C., GRAHAM-ENGELAND, J. E. 2020. «The effect of acute stress on salivary markers of inflammation: A systematic review and meta-analysis». *Brain Behav Immun*, **88**, 887-900.
- [16] HAUG, S. R., MARTHINUSSEN, M. C. 2019. «Acute Dental Pain and Salivary Biomarkers for Stress and Inflammation in Patients with Pulpal or Periapical Inflammation». *J Oral Facial Pain Headache*, **33**, 227-233.
- [17] BARBE, A. G. 2018. «Medication-Induced Xerostomia and Hyposalivation in the Elderly: Culprits, Complications, and Management». *Drugs Aging*, **35**, 877-885.
- [18] NEWTON, T. L., FERNANDEZ-BOTRAN, R., LYLE, K. B., SZABO, Y. Z., MILLER, J. J., WARNECKE, A. J. 2017. «Salivary cytokine response in the aftermath of stress: An emotion regulation perspective». *Emotion*, **17**, 1007-1020.

- [19] SLAVISH, D. C., JONES, D. R., SMYTH, J. M., ENGELAND, C. G., SONG, S., MCCORMICK, N. M. *et al.* 2020. «Positive and negative affect and salivary markers of inflammation among young adults». *International Journal of Behavioral Medicine*, **27**, 282-293.
- [20] WOO, J. S., LU, D. Y. 2019. «Procurement, Transportation, and Storage of Saliva, Buccal Swab, and Oral Wash Specimens». *Methods Mol Biol*, **1897**, 99-105.
- [21] AUER, B. J., CALVI, J. L., JORDAN, N. M., SCHRADER, D., BYRD-CRAVEN, J. 2018. «Communication and social interaction anxiety enhance interleukin-1 beta and cortisol reactivity during high-stakes public speaking». *Psychoneuroendocrinology*, **94**, 83-90.
- [22] SZABO, Y. Z., FERNANDEZ-BOTRAN, R., NEWTON, T. L. 2019. «Cumulative trauma, emotion reactivity and salivary cytokine levels following acute stress in healthy women». *Anxiety, Stress & Coping: An International Journal*, **32**, 82-94.
- [23] MARTÍNEZ, P. M. S., BALSELLS, D., DEULOFEU, R., GASSÓ, M., LILLO, J. A., MERINO, A. *et al.* 2013. «La saliva como fluido diagnóstico». *Ed Cont Lab Clín*, **16**, 93-108.
- [24] MELGUIZO-RODRÍGUEZ, L., COSTELA-RUIZ, V. J., MANZANO-MORENO, F. J., RUIZ, C., ILLESCAS-MONTES, R. 2020. «Salivary Biomarkers and Their Application in the Diagnosis and Monitoring of the Most Common Oral Pathologies». *Int J Mol Sci*, **21**, 5173.
- [25] ZHANG, C. Z., CHENG, X. Q., LI, J. Y., ZHANG, P., YI, P., XU, X. *et al.* 2016. «Saliva in the diagnosis of diseases». *Int J Oral Sci*, **8**, 133-137.
- [26] JIAO, L. L., DONG, H. L., LIU, M. M., WU, P. L., CAO, Y., ZHANG, Y., *et al.* 2024. «The potential roles of salivary biomarkers in neurodegenerative diseases». *Neurobiol Dis*, **193**, 106442.
- [27] OUT, D., HALL, R. J., GRANGER, D. A., PAGE, G. G., WOODS, S. J. 2012. «Assessing salivary C-reactive protein: longitudinal associations with systemic inflammation and cardiovascular disease risk in women exposed to intimate partner violence». *Brain Behav Immun*, **26**, 543-551.
- [28] EBERSOLE, J. L., KRYSCIO, R. J., CAMPBELL, C., KINANE, D. F., McDEVITT, J., CHRISTODOULIDES, N. *et al.* 2017. «Salivary and serum adiponectin and C-reactive protein levels in acute myocardial infarction related to body mass index and oral health». *J Periodontal Res*, **53**, 419-427.
- [29] JACOBS, R., TSHEHLA, E., MALHERBE, S., KRIEL, M., LOXTON, A. G., STANLEY, K. *et al.* 2016. «Host biomarkers detected in saliva show promise as markers for the diagnosis of pulmonary tuberculosis disease and monitoring of the response to tuberculosis treatment». *Cytokine*, **81**, 50-56.
- [30] HELMI, Z. R., SABRI, R. A., HAMEED, B. H. 2016. «Assessment of oral health status, leptin, and inflammatory markers in serum and saliva of patients with polycystic ovarian syndrome in reference to metabolic syndrome». *Mustansiriyah Medical Journal [Internet]*, **15**.

- [31] SALI, V., VEIT, C., VALROS, A., JUNNIKKALA, S., HEINONEN, M., NORDGREEN, J. 2021. «Dynamics of Salivary Adenosine Deaminase, Haptoglobin, and Cortisol in Lipopolysaccharide-Challenged Growing Pigs». *Front Vet Sci*, **8**, 698628.
- [32] PALMIER, N. R., LEME, A. F. P., DE ROSSI, T., TELLES, G. P., MORAIS-FARIA, K., KOWALSKI, L. P., *et al.* 2021. «Salivary alpha-1-antitrypsin and macrophage migration inhibitory factor may be potential prognostic biomarkers for oncologic treatment-induced severe oral mucositis». *Support Care Cancer*, **29**, 2939-2946.
- [33] RAPADO-GONZÁLEZ, Ó., MAJEM, B., MUINELO-ROMAY, L., ÁLVAREZ-CASTRO, A., SANTAMARÍA, A., GIL-MORENO, A. *et al.* 2018. «Human salivary microRNAs in Cancer». *J Cancer*, **9**, 638-649.
- [34] SOMMAKIA, S., BAKER, O. J. 2017. «Regulation of inflammation by lipid mediators in oral diseases». *Oral Dis*, **23**, 576-597.
- [35] LONGO, M., MERONI, M., PAOLINI, E., ERCONI, V., CARLI, F., FORTUNATO, F. *et al.* 2022. «TM6SF2/PNPLA3/MBOAT7 Loss-of-Function Genetic Variants Impact on NAFLD Development and Progression Both in Patients and in In Vitro Models». *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, **13**, 759-788.
- [36] MACIEJCZYK, M., ZALEWSKA, A., GERRETH, K. 2020. «Salivary Redox Biomarkers in Selected Neurodegenerative Diseases». *J Clin Med*, **9**, 497.
- [37] NGUYEN, T. T., NGO, L. Q., PROMSUDTHI, A., SURARIT, R. 2017. «Salivary oxidative stress biomarkers in chronic periodontitis and acute coronary syndrome». *Clin Oral Investig*, **21**, 2345-2353.
- [38] KUŁAK-BEJDA, A., WASZKIEWICZ, N., BEJDA, G., ZALEWSKA, A., MACIEJCZYK, M. 2019. «Diagnostic Value of Salivary Markers in Neuropsychiatric Disorders». *Dis Markers*, **2019**, 4360612.