

## APOPTOZA ȘI CANCERUL

**Simion Marga**, dr. în șt. med., conf. univ.

Catedra de radiologie și imagistică medicală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, R. Moldova

Centrul Medical „Magnamed”, Chișinău, R. Moldova

**Gheorghe Apostol**, cercetător stagiar IFS, medic morfopatolog, Centrul Medical „Magnamed”, Chișinău, R. Moldova

[margasemion@gmail.com](mailto:margasemion@gmail.com)

### APOPTOSIS AND CANCER

*In 1972, Kerr and colleagues introduced the term “apoptosis”, which defines the cessation of the cell’s vital function. The term “oncosis” also appeared in the specialized literature of the time, which implied the concept of cell death before the completion of the cell cycle. Oncosis represents the first phase of the accidental death of the cell, which leads to edema, tumor, its swelling. Much has been said in the literature about programmed cell death as well. Researchers use both the terms programmed cell death and apoptosis. Otherwise we appreciate programmed cell death as a stage of apoptosis. In the given article we set our goal to talk about apoptosis and cancer.*

Morfologii și oncologii au fost preocupați de proliferarea celulară. Cu toate acestea, în ultimul timp atenția lor se îndreaptă spre studiul apoptozei. Observația legată de apariția apoptozei în tumori este recentă. Cu peste 20 ani în urmă, s-a sugerat că apoptoza este responsabilă de o mare parte din pierderile celulare care apar în tumori, observații obținute în studiile cinetice, și nu mai este o noutate extinderea ei și activarea în tumori ca urmare a aplicării bine cunoscutelor metode terapeutice cum ar fi: iradierea, chemoterapia citotoxică, ablație hormonală. Extinderea cunoștințelor despre controlul apoptozei la nivel molecular a dus la lărgirea semnificației ei, potențialul oncologic depășind simplă alimentare a unei explicații mecanice pentru deleția celulelor tumorale. În particulare, descoperirea faptului că apoptoza poate fi reglată de producții unor anumite proto-oncogene și de gena supresor tumoral p53, a deschis noi drumuri viitoarelor cercetări.

Atunci când modificările de la nivelul ADN cauzează acumularea anormală de celule, se produce transformarea malignă. Ratele comparative ale morții celulare și ale diviziunii celulare, determină viteze de creștere a tumorii canceroase. Anumite celule canceroase se divid mult mai încet decât celulele normale, dar cancerul continuă să se extindă datorită prelungirii timpului de viață a celulei. Mulți carcinogeni provoacă rupturi ADN sau interferează cu enzimele necesare pentru replicarea corectă a ADN. Celula poate răspunde la acest tip de alterare în mai multe feluri: poate întârzia diviziunea celulară până la repararea leziunii, poate suferi apoptoza sau poate progresa fără întrerupere în ciclul de creștere celulară. Acest proces depinde de mai mulți factori.

Apoptoza este o metodă eficientă de prevenire a transformării maligne, deoarece îndepărtează celulele care posedă alterări genetice. Apoptoza anormală poate promova dezvoltarea cancerului, atât prin permiterea acumulării de celule în diviziune, cât și prin blocarea îndepărtării variantelor genetice cu potențial malign ridicat

Apoptoza este o metodă eficientă de prevenire a transformării maligne deoarece ea îndepărtează celulele care posedă alterări genetice. Apoptoza anormală poate promova dezvoltarea cancerului, atât prin permiterea acumulării de celule în diviziune, cât și prin blocarea îndepărtării variantelor genetice cu potențial malign ridicat. Încă nu se cunosc factorii care determină celula să urmeze una din cele trei căi: intrarea în apoptoză după leziune, repararea deteriorării sau continuarea ciclului celular. Paradoxal, anumite gene care stimulează diviziunea celulară, participă la deciderea căii de urmat. Concentrațiile de ARN și proteina pentru c-myc cresc timpuriu în apoptoza și supraexprimarea acestor oncogene induce apoptoza în fibroblaste (4, Z). Oncogena bcl-2 ar putea fi „supresorul general al morții celulare” pentru genele care reglează direct apoptoza (4). Toate celulele hematopoetice și limfoide, multe celule epiteliale și neuronii conțin gena bcl-2, întâlnită în special în membrana mitocondrială, nucleu și reticul endoplasmic. Limfoamele foliculare de celule B posedă o concentrație crescută de proteină Bcl-2, datorită translocăției [t(14:18)] care plasează gena bcl-2 sub controlul unui promotor puternic, cel al genei care codifică pentru lanțul greu al imunoglobulinei. Proteinele virusului Epstein-Barr cresc nivelul expresiei genei bcl-2 în celulele limfomului Burkitt (84). Comparativ cu limfocitele B normale, acelea care exprimă bcl-2 supraviețuiesc mai mult în cultură după privarea de factori de creștere și sunt rezistente

atât la radiații ionizante cât și la glucocorticoizi. De asemenea, concentrațiile crescute de Bcl-2 protejează celulele de apoptoză indusă de către c-myc Șoarecii transgenici, care au fost inginerizați pentru a supra-produce proteină Bcl-2, în limfocitele B, deseori dezvoltă limfoame imunoblastice cu celule mari și difuze. La jumătate din aceste tumori cu grad avansat de dezvoltare se remarcă translocția genei c-myc (0). Produsul proteic al genei supresoare tumorale p53 poate întârzia progresia ciclului celular înaintea inițierii sinteze ireplicative de ADN. Multe „S?” cancere umane posedă mutații sau deleții la nivelul genei p53 ( ). Proteinele codificate deviruşii oncogeni pot, de asemenea, lega și inactiva proteina p53. Proasta funcționare a p53 poate promova dezvoltarea cancerului prin permiterea duplicării DOAMNA în celulele cu mutații secundare, Înainte de o reparare completă. Totuși p53 este doar un inhibitor al diviziunii celulare, în alte situații se comportă ca o „apoptogenă” directă (o genă care cauzează apoptoza). Superproducerea proteinei p53 normale, în linia celulară leucemică mieloidă, induce rapid moartea celulară prin apoptoză Apoptoza poate fi considerată o cale alternativă care distruge celulele incapabile să străbată „punctul de vamă” înaintea replicării ADN și se petrece în celulele competente activate, când un semnal de progresie este absent sau anormal sau când o celulă nu-și repară o leziune într-o perioadă critică. Majoritatea medicamentelor anticancerigene: inhibitori ai topoizomerazei, agenți alchilanți, fm, antimetaboliți și hormoni antagoniști, produc apoptoza în celulele sensibile În urma acestor observații este subînțeles faptul că eficiența lor nu depinde totdeauna doar de interacțiunea cu o țintă biochimică specifică; un efect asupra evenimentelor retabolice conducând la apoptoză poate, de asemenea, influența răspunsul la chemoterapie. S-a descoperit faptul că, în diferite cancere umane, concentrația endonucleazelor calciu dependente, care degradează ADN pe parcursul apoptozei, variază enorm. Tendința unei celule cancerigene de a suferi apoptoza poate fi importantă în special pentru terapia tumorilor maligne cu o rată scăzută de creștere, care sunt de obicei rezistente la agenți citostatici.

Apoptoza poate fi găsită în toate tumorile virtuale, netratate. Deși s-au efectuat puține studii cantitative precise, evaluările histologice indică faptul că extinderea apoptozei anumite tumori umane se apropie de ceea ce s-a observat în țesuturile cu involuție rapidă, evidențiind semnificația sa cinetică, uneori considerabilă.

Factorii responsabili pentru apariția spontană a apoptozei în tumori sunt, indubitabil, diverși. Apoptoza, deseori este proeminentă mai ales la locusul de confluență cu necroza, unde se presupune ca ischemia moderată este implicată inițierea ei, aceasta este o cauză cunoscută a activării apoptozei în țesuturile non-neoplazice (91, 92). S-a arătat că TNFa (factorul de necroză tumorală) induce apoptoza în liniile de celule tumorale in vitro, astfel, o serie de fenomene apoptotice observate in vivo în tumori ar putea fi atribuite eliberării acestei citokine de către macrofagele infiltrante in alte cazuri, apoptoza poate fi rezultatul atacului tumorii de către limfocitele T citotoxice. Totuși un nivel ridicat al apoptozei este observat și în locurile preneoplazice și în nodulii care se dezvoltă în ficat după administrareade carcinogeni chimici, este improbabil că factorii menționați ar putea fi operativi în aceste circumstanțe. Este posibil ca prezumtivele mecanisme reglatoare ale populațiilor celulare, descrise mai sus, acționează într-o etapă timpurie a procesului de carcinogeneză, cu o apoptoză crescută care echilibrează temporar creșterea proliferării celulare. În sfârșit, nivelurile crescute de apoptoză în tumori pot fi rezultatul unui proces intrinsec al acestor celule. Ratele de apoptoză găsite în tumori similare diferă, fiind rezultatul expresiei diferitelor oncogene.