

Rezultatele evaluării comparative a latenței undelor I, III, V și a intervalului I-V ale PEATC la examenul longitudinal cu cele inițiale nu reflectă schimbări semnificative. Traseul PEATC, în majoritatea cazurilor și la controlul în dinamică, era determinat de componente cu valori mărite ale latenței.

Așadar, rezultatele obținute la examenul longitudinal, PEATC la copiii cu surditate neurosenzorială și patologii perinatală a sistemului nervos central, confirmă importanța acestei metode în diagnosticul surdității la această categorie de copii, fiind o metodă de referință în examenul audiologic.

Confruntarea datelor obținute la înregistrarea PEATC cu rezultatele testelor audiologice PDA; reflexul stapedian și audiometria comportamentală au confirmat utilitatea PEATC în confirmarea tuturor suspiciunilor de surditate.

Conform datelor noastre, sensibilitatea metodei de înregistrare a PEATC constituie 100%, cu specificitatea de 97,3%.

### Concluzii

1. Potențialele evocate auditiv, fiind o metodă obiectivă, fiabilă, va fi folosită în diagnosticul surdității neurosenzoriale la copiii cu diverse patologii asociate, ca metodă de referință în examenul audiologic complex.

2. Diverse tulburări neurologice pot fi cauza unei ridicări a valorii pragului auditiv determinat în baza PEATC și a schimbărilor din traseul morfologic, din care motive examenul de control este necesar la această categorie de copii.

### Bibliografie

1. Ababii I., A. Chiaburu., S. Diacova., E. Pruneanu. *Le diagnostic de la surdit e chez les nourrisson et les jeune enfant*. In: VII Congres Francophonie d'ORL, Roumanie, 1999, p. 20.
2. Ababii I., M. Maniuc., A. Chiaburu. *The early diagnosis and verbal rehabilitation in children with sensorineural hearing loss*. The National Conference. Sovata, Romania, 2009.
3. Academie Nationale de Medecine. *Depistage de la surdite dans la periode neonatale precoce*. In: Bull. Acad. Natle. Med., 2008, nr. 192, p. 1233-1236.
4. Bonfils P. *D epistage de la surdit e du jene enfant*. In: Ann. Oto-Laryng., Paris, nr. 110, 1993, p. 3-9.
5. A. Chiaburu. *Screeningul surdit tii la nou-n scu ti. Recomandare metodic *. Chi in u, 2012, 17 p.
6. Roussey M. *Les principes et l'organisation du depistage neonatal en France*. In: Arch. Pediatr., 2008., nr. 15, p. 734-737.
7. Yoshinaga-Itano C. *Levels of evidence: universal newborn hearing screening (UNHS) and early hearing detection and intervention systems (EHD)*. In: J. Commun. Disord., 2004, nr. 37, p. 451-465.

**Doina Chiosa-Chiaburu,**  
doctorand  ORL,  
tel. 068888890

CZU: 616-006.04:615.277.3+602

## TEHNOLOGII INOVATOARE, SUBSTAN E ACTIVE ȘI PREPARATE UTILIZATE

### ÎN TERAPIA PATOLOGILOR CANCEROASE

*Alexandru ZNAGOVAN, Iulianna LUPAȘCO,*

Laboratorul de gastroenterologie,

IP Universitatea de Stat de Medicin  și Farmacie

*Nicolae Testemițanu*

### Summary

#### *Innovative technologies, active substances and preparations used in cancer diseases therapy*

*The article presents theoretical and practical concepts of the most innovative methods of research, development and production of biologically active substances, medicines used in treatment of oncological pathologies. Molecular engineering, nanotechnology, computer modeling, biochemical transformation of substances, etc., present some of the most commonly used methods for obtaining new biologically active substances and drugs that are so necessary in fight against one of the most serious and the complex conditions and pathologies of the 21st century.*

**Keywords:** *innovative technologies, medical biotechnologies, gene engineering, sequencing, nanotechnologies, oncological diseases, pharmaceutical companies.*

### Резюме

#### *Иновационные технологии, активные субстанции и препараты, используемые в терапии раковых заболеваний*

*В статье представлены теоретические и практические понятия самых инновационных методов исследования, разработки и производства биологически активных веществ, лекарственных препаратов, используемых в лечении онкологических патологий. Молекулярная инженерия, нанотехнологии, компьютерное моделирование, биохимические трансформации веществ и др. являются лишь некоторыми из наиболее часто используемых методов для получения новых биологически активных веществ и лекарственных препаратов, которые так необходимы в борьбе с одними из наиболее серьезными и сложными состояниями и патологиями XXI века.*

**Ключевые слова:** *инновационные технологии, медицинские биотехнологии, геновая инженерия, секвенирование, нанотехнология, онкологические заболевания, фармацевтические компании*

Studiul literaturii denotă că omenirea consideră  tiin ele biotehnologice, pe bună dreptate, prioritare în era tehnologiilor avansate. Secvențierea genomilor  i validarea unor noi ținte pentru acțiunea substanțelor medicamentoase sunt direcții de perspectivă ale  tiințelor moderne despre medicamente. Av nd în vedere descoperirea oportunităților principial noi pentru secvențiere, se va pune  i problema certificării genetice a populației, atunci

când toată lumea va primi pașaportul său genetic cu care își va rezolva, mult mai eficient, problemele de sănătate.

Cea mai remarcabilă realizare a secolului XX a fost *izolarea celulelor stem*, devenită posibilă datorită dezvoltării, în primul rând, a embriologiei și citologiei. Această realizare a impus abordarea dintr-un alt punct de vedere a căilor și modurilor de creare a țesuturilor și organelor artificiale, obținerea unor noi substanțe active, specifice organelor-țintă [12, 13].

În etapa actuală de dezvoltare a biotehnologiei, un accent deosebit se pune și pe *biotehnologia medicală* prin crearea unor noi metode și procese. Acestea țin preponderent de modificarea microorganismelor, a celulelor vegetale și animale ca sursă de noi substanțe, inclusiv prin cultivarea lor separată; inginerie moleculară, nanotehnologii, modelare computerizată, transformare biocatalitică a substanțelor etc. Astfel, spre exemplu, s-a ajuns la ideea elaborării unor noi preparate medicamentoase având ca „temelie” compuși naturali derivați din microorganisme marine, modalitate devenită prioritară într-un timp scurt, în special datorită biotehnologiei. Microorganismele marine din colecția TIBOH, ca sursă de obținere a compușilor biologic activi, includ circa 800 de tulpini de bacterii, actinomicete și fungi, tulpini care pot fi ușor cultivate, ceea ce este important pentru rezolvarea unor probleme legate de menținerea echilibrului biologic [7, 9].

În procesul de producere a preparatelor medicamentoase prin metode biotehnologice pot fi identificate două căi experimentale distincte: *prima* – compuși noi obținuți prin metode biotehnologice; *a doua* – noi ținte identificate în procesul de investigare a genomilor, căi ce permit selectarea moleculelor cu noi proprietăți biologice și fiziologice, ca surse de substanțe active, de noi medicamente [17, 18].

Să revenim, mai întâi de toate, la ramura medicală a biotehnologiei. Analizând diferitele clase de compuși utilizați mai dedemult în practica medicală și obținuți prin metode biotehnologice, în primul rând trebuie menționate antibioticele – cea mai mare clasă de substanțe active farmaceutice, sintetizate de celulele microbiene. Din aceeași clasă fac parte și unele substanțe active cu efect antifungic, citostatic, unii alcaloizi. În general, producerea antibioticelor se estimează la mii de tone. Penicilinele au fost identificate în procesul de cultivare a fungilor din specia *Penicillium*. În anul 1945, dintr-o mostră de apă de mare a fost izolată *Cephalosporinum acremonium*, care sintetizează câteva antibiotice, unul dintre care – *cefalosporina C* – s-a dovedit a fi deosebit de eficient în lupta cu bacteriile grampozitive rezistente la penicilină.

Din cele câteva mii de antibiotice descoperite cândva, cea mai mare parte revine actinomicetelor.

Dintre ele, cel mai des se întrebuițează specia *Streptomyces*; numai subspecia *Streptomyces griseus* sintetizează peste 50 de antibiotice. Începând încă cu mijlocul anilor '60, cercetătorii și-au axat studiile nu atât pe sinteza noilor antibiotice, cât pe modificarea structurii celor deja existente, atunci când s-a observat și creșterea numărului de cazuri de rezistență a florei patogene la cele mai pe larg utilizate antibiotice. Tot atunci se pune accentul și pe sporirea eficienței antibioticelor, pe găsirea modalităților de evitare a inactivării de către enzimele bacteriilor rezistente, în general, pe îmbunătățirea proprietăților lor farmacologice [8, 19].

Antibioticele, ca substanțe active, rezultă din interacțiunea produselor a 10-30 gene, prea multe ca să permită depistarea unor mutații spontane separate, capabile să sporească randamentul producerii antibioticului de la câteva mg/per litru în coloniile native până la 20,0 g/per litru. Astfel de tulpini foarte productive de *Penicillium chrysogenum* și/sau *Streptomyces auerofaclens* (producători de penicilină sau tetraciclină) au fost obținute ca urmare a etapelor succesive de mutagenезă și selecție. Anumiți mutanți, numiți *idiotrofi*, sunt capabili să sintetizeze doar jumătate din molecula unui antibiotic, iar mediul trebuie să fie completat de cealaltă jumătate. Anume această cale și formă de biosinteză mutantă a generat descoperirea unor noi antibiotice [20].

Numărul de substanțe active de origine microbiană cu efect antitumoral este destul de limitat. *Bleomicina*, izolată din culturile *Streptomyces verticillii*, este o glicopeptidă care acționează prin ruperea ADN-ului celulelor tumorale și perturbarea replicării ADN-lui și ARN-lui. Altă grupă de substanțe active cu efect antineoplazic este obținut prin combinarea grupării aminoglicozidice cu molecula de antracilină. Dezavantajul ambilor compuși este pericolul potențial sporit pentru inimă.

Antibioticele sunt utilizate pe larg și de către fungi și actinomycete în competiția lor pentru existență în habitatul natural, iar omul a utilizat acești compuși în terapia bolilor infecțioase și oncologice. În timp, aceasta a servit drept un impuls pentru transformările evolutive ale mediului microbial, dar din nou au început să apară tulpini stabile de bacterii și iarăși a apărut problema creării unor noi generații, mai eficiente, de antibiotice [11].

În prezent, standardele medicale de tratament al patologiilor infecțioase și chirurgicale includ în mod obligatoriu antibiotice. Posedând avantaje incontestabile, totuși antibioticele exercită și o influență vădit negativă asupra întregului organism: perturbază microflora tractului gastrointestinal, sunt posibile complicații în funcționarea rinichilor și a ficatului, suprimă activitatea sistemului imunitar etc.

Din acest motiv, schemele moderne de tratament sunt complexe și vizează, tot mai des, susținerea capacității umane de adaptare.

O altă direcție nouă în medicină este utilizarea preparatelor medicamentoase enzimatiche de tip "container", fabricarea cărora a făcut posibilă apariția și perfecționarea metodelor de imobilizare a substanțelor. Aceste preparate reprezintă microsferă cu o membrană mai mult sau mai puțin rezistentă și permeabilă, iar destinația lor este diferită. Primul tip de "celule artificiale" sunt *microcapsulele*. Enzima este situată în interiorul membranei, nu contactează cu lichidele și țesuturile organismului, nu este scindată de proteaze, nu se inhibează și nu provoacă răspuns imun. Principalul avantaj al microcapsulelor este că ele pot fi implantate în locul, de exemplu, din imediata vecinătate a tumorii și având un conținut terapeutic corespunzător, vor scinda metaboliții participanți activ la creșterea țesutului tumoral, astfel țesutul nu va mai progresa [14, 15].

În alt caz, capsulele pot conține și porțiuni microscopice de țesut, cum se propune în terapia diabetului zaharat, când implantarea principiului medicamentos în capsule ar scuti pacienții de injecția zilnică a insulinei.

În alt caz, microcapsulele ar putea fi introduse direct în circuitul sangvin, dar trebuie ținut cont de faptul că ele pot comata venele, prin urmare pot cauza formarea trombilor. Totuși, eficiența microcapsulelor utilizate în coloanele pentru dializă, în aparatul "rinichi artificial" este incontestabilă, diminuându-se atât volumul de lucru al aparatelor, cât și numărul soluțiilor necesare, foarte scumpe.

În alte cazuri se utilizează compuși macromoleculari solubili în anumite condiții, păstrându-și rezistența înaltă a membranelor în alte condiții. Astfel se comportă acetilftalilceluloza, microcapsulele din care sunt intacte în sucul gastric, dar cedând ușor conținutul în sucurile intestinale. Cel mai intens studiate microcapsule în prezent sunt cele ale căror pereți constau din membrane eritrocitare. Se obțin din eritrocite, prin eliminarea conținutului lor și umplerea "umbrelor" cu o enzimă activă. Astfel, s-au înregistrat progrese în tratamentul cu preparatele asparaginazei aflate în membranele eritrocitare a tumorilor dependente de asparagină.

Pot fi utilizate și membranele altor celule, astfel sunt descrise substanțe medicamentoase „învelite” în membranele macrofagilor, care tind să se acumuleze anume în focarele inflamațiilor. Macrofagii în general pot transporta substanțe medicamentoase atât micro-, cât și macromoleculare. Un avantaj semnificativ al „umbrelor” celulare, în calitate de „transportori” de substanțe active, este compatibilitatea absolută cu organismul pacientului, „transportorul” fiind

obținut din celulele izolate ale sângelui pacientului și restituite tot lui, dar cu un nou conținut [5, 16].

O altă clasă importantă de substanțe active pentru tratamente sunt enzimele modificate genetic, ce corespund întocmai enzimelor umane. Ele au un șir de avantaje, în comparație cu enzimele obținute din materii prime naturale: antigenicitate scăzută, selectivitate sporită a acțiunii farmacologice, absența agenților infecțioși contaminanți. Tehnicile de inginerie genetică facilitează creșterea producției industriale de enzime, utilizate din ce în ce mai des în industria farmaceutică ca biocatalizatori.

*Tehnologii biocatalitice.* Modificările dirijate cu ajutorul unor tehnici de inginerie genetică deschid noi posibilități de transformare a structurii enzimelor astfel încât să se obțină enzime cu proprietăți calitativ noi. În prezent, de un interes sporit în lume se bucură posibilitatea tranziției de la grupa penicilinelor la grupa cefalosporinelor prin intermediul enzimei modificate genetic *expandaza*, prin care este unificat segmentul biotehnologic de obținere a antibioticelor. Astfel, cu ajutorul unor procese biocatalitice, combinate cu procesele chimice, poate fi obținută o nouă clasă de antibiotice pentru combaterea infecțiilor.

Abordările biocatalitice deschid un câmp larg și pentru realizarea unor noi procese biotehnologice farmaceutice. Utilizarea enzimelor genetic modificate face posibilă obținerea izomerilor optici activi ai compușilor, care constituie mai mult de 70% din totalul medicamentelor. Totodată, perioada de răscumpărare a proceselor biocatalitice este mult mai scurtă decât a sintezei chimice, de rând cu un consum redus de energie și investiții [9, 11].

*Companii farmaceutice inovative.* Conform estimărilor Companiilor de audit *Deloitte* și *Thomson Reuters (Measuring the return from pharmaceutical innovation)*, în domeniul R&D (cercetare și dezvoltare) se observă tendința de creștere a numărului de substanțe active, preparate inovaționale elaborate de renumitele companii farmaceutice. Pe parcursul mai multor ani, ele au investit sume mari în domeniul R&D, în top, după suma investițiilor, fiind Companiile: *Genentech* (filiala *Roche*), *Novartis*, *Merck&Co*, *Pfizer*, *Johnson & Johnson*, *Sanofi* ș.a. [4, 5].

Companiile producătoare de medicamente care au elaborat cele mai multe preparate inovative (și anticanceroase) au obținut și dreptul de a le comercializa, spre exemplu:

1) Compania *Pfizer*, SUA, a elaborat *Inlyta*<sup>®</sup> (Axitinib), comprimate 5 mg, medicament care oprește creșterea celulelor canceroase, utilizat mai ales, pentru tratarea cancerelor renale; *Bosulif*<sup>®</sup> (Bosutinib), comprimate 100 mg, 500 mg, indicate în tratamentul leucemiei mieloide cronice cu cromozom Philadelphia pozitiv (LMC Ph+).

2) Compania *Genentech*, SUA, a creat *Erivedge*<sup>®</sup> (Vismodegib), capsule, indicate în tratamentul cancerului bazal cu celule metastatice sau al cancerului bazocelular avansat la nivel local; *Perjeta*<sup>®</sup> (Pertuzumab), soluție perfuzabilă, indicată în tratamentul cancerului de sân metastatic HER2-pozitiv.

3) Compania *Sanofi-Aventis Groupe*, Franța, a elaborat *Zaltrap*<sup>®</sup>, concentrat pentru soluție perfuzabilă, conține 25 mg/ml aflibercept\*, indicat la adulți cu cancer colorectal metastatic (CCRM); *Aubagio*<sup>®</sup> (teriflunomide), comprimate 14 mg, utilizate în tratamentul formelor recurente de scleroză multiplă (MS), medicament eliberat în bază de prescripție medicală, ș.a.

Cele mai inovative companii farmaceutice și biotehnologice, după părerea investitorilor (acționarilor), sunt 8 companii selectate și menționate de revista *Forbes*: *Alexion Pharmaceuticals*, *Regeneron Pharmaceuticals*, *Grifols*, *CLS*, *Perrigo*, *Valeant Pharmaceuticals Intl*, *Novo Nordisk* și *Mylan*.

Și instituția americană de prestigiu Cleveland Clinic din Ohio a lansat un top al inovațiilor din medicina contemporană. Clasamentul a fost alcătuit pe baza a peste 200 de nominalizări la premii și invenții medicale aparținând unui număr de 100 de medici și cercetători. Iată câteva dintre performanțele medicale cu referire la tema abordată [1, 2, 3, 6, 10]:

1. Utilizarea *microbiomului* în prevenirea, diagnosticarea și tratarea bolilor;
2. *Imunoterapia* contra leucemiei și limfoamelor;
3. *Biopsia lichidă* pentru a găsi ADN-ul circulant al tumorilor;
4. Depistarea cancerului de col uterin printr-un *autotest HPV*,
5. Primul vaccin terapeutic aprobat de FDA împotriva cancerului de prostată – *Provenge*.

## Concluzii

Studiul efectuat denotă că promovarea inovațiilor a devenit una prioritară în medicină și pentru foarte multe companii farmaceutice și biofarmaceutice. Căile principale de dezvoltare rapidă a companiilor din domeniul inovațiilor se referă îndeosebi la: competițiile în elaborarea unor noi preparate și realizarea unor tranzacții de absorbție și fuziune,

care largesc substanțial sortimentul portofoliului de preparate noi și largesc aria prezenței pe unele piețe de mare perspectivă. În final, inovațiile din domeniul producerii medicamentelor reprezintă unica cheie a succesului, de altfel, ca și în cel de a fi lider.

## Bibliografie

1. <https://semneletimpului.ro/.../cele-mai-spectaculoase-inovatii-recente-din-domeniul-medicinei/>
2. <http://www.ziaruldesanatate.ro/articole/sanatate/top-10-inovatii-medice-asteptate-in-2017/>
3. [newsroom.clevelandclinic.org/2016/10/26/cleveland-clinic-unveils-top-10-medical-innovations-likely-game-changers/](http://newsroom.clevelandclinic.org/2016/10/26/cleveland-clinic-unveils-top-10-medical-innovations-likely-game-changers/)
4. [draxe.com/medical-innovations/](http://draxe.com/medical-innovations/)
5. [www.descopera.ro/stiinta/7977645-medicina-cele-mai-importante-inovatii-in-2011;](http://www.descopera.ro/stiinta/7977645-medicina-cele-mai-importante-inovatii-in-2011;)
6. <http://www.ghidcabinet.ro/2011/02/top-10-cele-mai-importante-inovatii-in-medicina/>
7. [innoros.ru/news/tags/innovatsii-...](http://innoros.ru/news/tags/innovatsii-...)
8. [medpunkt.org/innovaciimedicine.html](http://medpunkt.org/innovaciimedicine.html)
9. [newmedic.ru](http://newmedic.ru)
10. [zdrav.expert/index.php/](http://zdrav.expert/index.php/)
11. [www.istoria.md/articol/25/Descoperirile\\_din\\_medicina](http://www.istoria.md/articol/25/Descoperirile_din_medicina)
12. <http://ro.wikipedia.org/wiki/Medicin%C4%83>
13. [http://www.sfatulmedicului.ro/Stiri\\_medicale/\\_British\\_Medical\\_Journal\\_te\\_invita\\_sa\\_o\\_alegi\\_156.html](http://www.sfatulmedicului.ro/Stiri_medicale/_British_Medical_Journal_te_invita_sa_o_alegi_156.html)
14. <http://www.cugetliber.ro/1206050400/articol/16262/descoperirile-anului-2007-in-medicina/>
15. <http://sorin302.blogspot.com/2008/11/retrospectiva-nobel-marile-descoperiri.html>
16. <http://blackthumbnail.wordpress.com/2009/03/10/premii-nobel-pentru-medicina-1901-2008/>
17. [https://www.umftgm.ro/.../M2/.../indrumator\\_lp\\_farma\\_mg\\_.pdf](https://www.umftgm.ro/.../M2/.../indrumator_lp_farma_mg_.pdf)
18. [www.cesec.ro/pdf/\\_2010.pdf](http://www.cesec.ro/pdf/_2010.pdf)
19. [www.veterinarypharmacon.com/docs/1594-2015\\_VD2\\_Art.2\\_ro..pdf](http://www.veterinarypharmacon.com/docs/1594-2015_VD2_Art.2_ro..pdf)

## Alexandru Znagovan,

dr. șt. f., conferențiar universitar,  
cercetător științific,  
Laboratorul de gastroenterologie,  
USMF *Nicolae Testemițanu*,  
tel.: 079746512,  
e-mail: a.znagovan@usmf.md