

- red. Valentin Gudumac; Univ. de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. – Ch.: S.n., 2012 (Tipogr. „Tehnica-Info”). – 162 p.
7. Mukherjee A., Martin S. G. The thioredoxin system: a key target in tumour and endothelial cells. *The British Journal of Radiology*. 2008;81:S57–S68.
 8. Olinescu R. Radicali liberi în fiziopatologia umană. București, 1994, 215 p.
 9. Purucker E., Wernze W., Krandik G. Glutathione in plasma, liver and kidney in the development of CCl₄-induced cirrhosis of the rat. In: *Research in experimental medicine*. 1995;194(4):193-199.
 10. Powis, G., and Montfort, W. R. Properties and biological activities of thioredoxins. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2001;41(261-295).
 11. Кулинский В. И., Колесниченко Л. С. Система глутатиона. Другие ферменты, тиол-дисульфидный обмен, воспаление и иммунитет, функции. В: *Биомед. химия*, 2009;55(4):365-380.
 12. Makeeva A. V., Popova T. N., Matasova L. V. Действие тиоктовой кислоты на функционирование антиоксидантной глутатионзависимой системы при токсическом гепатите у крыс. В: *Биомед. химия*, 2007;53(2):181-190.

**MODIFICĂRILE INDICILOR METABOLISMULUI PROTEIC
ÎN HEPATOPATIA EXPERIMENTALĂ ȘI INFLUENȚA
UNOR COMPUȘI BIOLOGICI ACTIVI AUTOHTONI**

**Veaceslav Popa, Lilia Andronache, Olga Știrba,
Galina Maistrenco, Vasile Niguleanu**

Laboratorul științific Biochimie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

*Changes of protein metabolism parameters in experimental hepatopathy
and influence of some local biologically active compounds*

The toxic hepatopathy (HP) was induced by long term administration of CCl₄. It was established that toxic doses of CCl₄ caused pronounced disorders of protein metabolism – reduction of the total protein content (TP) and albumin of blood serum, and the significant accumulation of collagen, hydroxyproline and uronic acids in the liver tissue. CCl₄ significantly decreased tissue enzyme activity – ALT, AST and pseudocholinesterase (PCE) compared to the reference values. Administration of local biologically active compounds – CMD-8, CMJ-23 and CMJ-33, sulphatated polysaccharides from spirulina and of the remedy BioR Fe-Se in experimental HP contributed to the reduction of the toxic effects of CCl₄ on hepatocytes. Thus the content of hydroxyproline and collagen was diminished, while of serum total protein and albumin increased. The functionality of the studied tissue enzymes was also partially restored.

Rezumat

Pe animale de laborator s-a modelat hepatopatia (HP) experimentală toxică prin administrarea de durată a CCl₄. S-a stabilit că dozele toxice de CCl₄ au provocat tulburări pronunțate ale metabolismului proteic, ceea ce se manifestă prin diminuarea conținutului de proteine totale (PT) și albumină în ser, și acumularea importantă de colagen, hidroxiprolină și de acizi uronici în țesutul hepatic. Noxa hepatotropă a redus semnificativ activitatea enzimelor tisulare – ALT, AST și pseudocolinesterazei (PCE) în raport cu valorile de referință. Administrarea unor compuși biologic activi autohtoni – CMD-8, CMJ-23 și CMJ-33, polizaharidelor sulfatate din spirulină și a remediei BioR Fe-Se în HP experimentală a contribuit la reducerea efectelor toxice ale CCl₄ asupra hepatocitelor. Astfel, nivelul de hidroxiprolină și colagen s-a redus, iar cel al proteinelor totale și albuminei serice a crescut. Nivelul de funcționalitate a enzimelor tisulare studiate, de asemenea, s-a restabilit parțial.

Actualitatea

Cercetările actuale asupra proceselor patologice recurg adesea la metode de modelare experimentală a acestora, obținând avantajul unor explorări la nivel de structuri subcelulare și sisteme de enzime celulare și tisulare [4, 8, 9, 11].

Progresele științelor fundamentale au permis o mai bună cunoaștere a patogeniei afecțiunilor hepatice [1, 2, 14]. Totuși, acestea continuă să fie o problemă dificilă a medicinei contemporane în aspectul diagnosticului, tratamentului, mecanismelor moleculare ale apariției și dezvoltării lor, cunoașterea cărora este indispensabilă diversificării abordărilor terapeutice și profilactice [3, 7, 15].

În studiile științifice cu referință la problema în cauză lipsesc datele ce relevă modificările metabolismului proteic la administrarea unor compuși biologic activi (CBA) autohtoni (baze Schiff noi, combinațiile lor cu metale tri-d) și remediilor de origine cianobacteriană în hepatopatiile experimentale toxice.

Elucidarea aspectelor noi ale mecanismelor de acțiune ale CBA autohtoni asupra metabolismului proteic este actuală și de perspectivă pentru diversificarea arsenalului de remedii eficiente, necesare pentru corecția dereglărilor ce apar în afecțiunile hepatice, precum și în alte patologii.

Scopul cercetării constă în elucidarea particularităților metabolismului proteic în hepatopatia toxică experimentală, evaluarea mecanismelor de acțiune a unor compuși biologic activi (CBA) autohtoni noi asupra proceselor metabolice în hepatopatii, argumentarea eficienței aplicării lor în hepatologie.

Materiale și metode

Hepatopatia (HP) experimentală a fost indusă la animalele de laborator prin metoda clasică de injecții subcutanate bisăptămânale a soluției de 50% de tetraclorură de carbon (CCl_4) în ulei de măsline în doză de 3 ml/kg masă corporală în decurs de 60 zile.

Medicația hepatopatiei experimentale a fost efectuată prin utilizarea CBA autohtoni (baze Schiff noi, combinațiile lor cu metale tri-d) și unor remedii de origine cianobacteriană. În studiu s-au utilizat compușii – CMD-8, CMJ-23 și CMJ-33 [6]. Remediile de origine cianobacteriană - polizaharide sulfatate din spirulină (PSS) și BioR Fe-Se au fost elaborate în Institutul de Microbiologie și Biotehnologie al AȘ RM sub conducerea academicianului V.Rudic [12, 13].

Activitatea biologică a compușilor menționați mai sus a fost evaluată în experiențe pe un lot de 40 șobolani albi masculi linia Wistar cu masa 160 – 180 g, divizați în 7 loturi a câte 5-6 animale în fiecare. Primul lot – martorul, a fost constituit din 6 animale, întreținute la un regim obișnuit alimentar de vivariu și cărora li se injecta intramuscular soluție fiziologică în decursul a 28 zile. Animalelor din loturile experimentale 2-7 li s-a administrat subcutanat sol 50% CCl_4 , 3 ml/kg masă corp bisăptăminal, pe parcursul a 60 de zile. Cel de-al doilea lot l-au format animalele cu (HP) experimentală, cărora în decursul a 28 zile li se injecta i/m soluție fiziologică. Animalele din loturile 3 - 7 au fost supuse tratamentului cu CMD-8, CMJ-23 și CMJ-33, polizaharide sulfatate din spirulină (PSS) și remediul cianobacterian BioR Fe-Se.

Toate preparatele menționate, cu excepția remediului PSS, au fost administrate i/m timp de 28 zile, doza zilnică constituind 100 nmol/kilocorp pentru CMD-8, CMJ-23, CMJ-33 și BioR Fe-Se. Remediul cianobacterian PSS a fost diluat în bulion de vită până la concentrația finală de 5% și administrat *per os* în doză de 50 mg/kg, timp de 28 zile.

După 24 de ore de la ultima administrare a remediilor testate, animalele au fost sacrificate sub narcoză ușoară cu eter sulfuric și prelevate ficatul și sângele. Toate operațiile s-au executat în mediu glacial.

Pregătirea materialului pentru dozarea indicilor biochimici s-a efectuat în modul următor. Țesutul hepatic destinat pentru investigațiile biochimice, a fost supus omogenizării. În calitate de mediu de suspensie a fost utilizată soluția tampon fosfat 0,1 M (pH 7,4), ce conținea 1 mM EDTA, astfel ca diluția finală a omogenatului să constituie 1:10. Ulterior, omogenatul hepatic a

fost supus centrifugării timp de 15 min la 3000 tur/min, iar supernatantul a fost transferat în eprubete curate și până la examinare păstrat în congelator la -40°C . Întreg procesul de preparare a omogenatelor tisulare se execută în condiții regulamentare pentru aprecierea activității enzimaticice.

În țesutul hepatic s-a determinat conținutul de hidroxiprolină, colagen și acizi uronici [5, 10].

Activitatea transaminazelor ALT, AST și pseudocolinesterazei (PCE) în țesutul hepatic, dozarea proteinei totale și albuminei serice s-a efectuat cu seturile de reagenți ai firmei „Eliteh”, Franța, conform instrucțiunilor anexate.

Toate procedeele de determinare a activității enzimelor și a conținutului de substanțe au fost executate după tehnici, adaptate pentru aplicarea la riderul hibrid multi-modal cu microplăci Synergy H1 (Hydrid Reader) (BioTek Instruments, SUA).

Cercetarea a fost aprobată de Comitetul de Etică a Cercetării a USMF „Nicolae Testemițanu” din 19.06.2011.

Rezultate și discuții

Parenchimul hepatic constituie sediul de sinteză a unui mare număr de compuși de natură proteică, care ulterior sunt eliminate în patul circulator, unde își realizează funcțiile lor. În patologiile hepatice conținutul acestor compuși scade esențial, reflectând diminuarea capacităților de sinteză proteică a parenchimului și/sau micșorarea numărului de celule angajate în asigurarea acestei funcții [3, 10].

Rezultatele cercetărilor efectuate demonstrează că, CBA influențează pozitiv asupra parametrilor biochimici ai serului sanguin în normă și în HP experimentală toxică indusă de CCl_4 (tabelul 1).

Tabelul 1

Influența CBA autohtoni asupra unor indici biochimici sangvini la șobolani în normă și în HP experimentală indusă de CCl_4 .

Nr/o	Lotul de animale	Proteina totală, (g/l)	Albumina, g/l
1	Martor	$69,2 \pm 0,73$	$32,7 \pm 0,34$
2	CCl_4	$56,8 \pm 3,42^{**}$	$31,74 \pm 0,99$
3	$\text{CCl}_4 + \text{PSS}$	$59,8 \pm 3,38^*$	$32,32 \pm 0,70$
4	$\text{CCl}_4 +$ Bior Fe-Se	$63,6 \pm 4,53$	$34,6 \pm 0,93$
5	$\text{CCl}_4 + \text{CMD-8}$	$61,8 \pm 5,21$	$31,8 \pm 1,05$
6	$\text{CCl}_4 + \text{CMJ-23}$	$63,5 \pm 4,64$	$33,0 \pm 0,97$
7	$\text{CCl}_4 + \text{CMJ-33}$	$60,3 \pm 3,27^*$	$31,2 \pm 0,89$

Notă:

* - diferență statistic semnificativă față de lotul martor, $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$;

- diferență statistic semnificativă față de lotul cu CH, $p < 0,05$; ## - $p < 0,01$.

Diminuarea conținutului de proteine totale și albumină relevată în studiile noastre pot fi provocate atât de afectarea funcției proteosintetice ale ficatului, cât și de intensificarea proceselor catabolice în organism la intoxicarea cu CCl_4 . Administrarea CBA luați în studiu contribuie la reducerea efectelor toxice ale CCl_4 asupra hepatocitelor, ceea ce se manifestă prin reducerea deficitului de proteine totale și de albumină serică, nivelul cărora depășea cel înregistrat la animalele cu HP experimentală.

Cei mai eficienți în acest caz s-au dovedit a fi compușii CMJ – 23 și BioR Fe-Se care reușesc să restabilească deficitul de proteine și albumine serice, datorită probabil, însușirilor lor de a intensifica funcția proteosintetică a ficatului.

Rezultatele de evaluare a modificărilor conținutului de hidroxiprolină, colagen și de acizi uronici în HP experimentală și la administrarea CBA autohtoni sunt expuse în tabelul 2.

Modificările conținutului de hidroxiprolină, colagen și acizi uronici
în HP experimentală și la administrarea CBA autohtoni

Nr/o	Lotul de animale	Hidroxiprolina ($\mu\text{g/g}$ țesut)	Colagen, (mg/g prot)	Acizi uronici serici, ($\mu\text{g/l}$)
1	Martor	18,3 \pm 2,7 (100%)	136,3 \pm 12,2 (100%)	152,4 \pm 3,5 (100%)
2	CCl ₄	39,1 \pm 4,7** (213%)	214,1 \pm 22,3* (157%)	530,2 \pm 36,4*** (348%)
3	CCl ₄ + PSS	29,2 \pm 3,7* (159%)	177,4 \pm 18,5 (130%)	393,1 \pm 67,4** (257%)
4	CCl ₄ + Bior Fe-Se	23,7 \pm 6,2 (129%)	149,1 \pm 15,1 [#] (109%)	239,1 \pm 26,3**** (159%)
5	CCl ₄ +CMD-8	28,2 \pm 6,7 (154%)	180,2 \pm 13,8* (132%)	242,5 \pm 27,2**** (158%)
6	CCl ₄ +CMJ-23	36,1 \pm 4,8* (197%)	198,1 \pm 17,8* (145%)	311,7 \pm 32,1**** (203%)
7	CCl ₄ +CMJ-33	24,7 \pm 3,5 [#] (135%)	170,2 \pm 15,5 (125%)	281,6 \pm 29,7**** (183%)

Notă: Diferențe semnificative față de lotul martor: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$;

[#] - diferență statistic semnificativă față de lotul cu CH, $p < 0,05$; ^{##} - $p < 0,01$; ^{###} - $p < 0,001$.

Studiul efectuat relevă că, în HP experimentală se produce o acumulare sugestivă de colagen, de hidroxiprolină și de acizi uronici. Medicația animalelor supuse acțiunii CCl₄ cu CBA contribuie la reducerea nivelului ridicat de hidroxiprolină și colagen provocat de administrarea noxei hepatotrope.

Studiul efectuat relevă că, în HP experimentală se produce creșterea importantă a conținutului seric de acizi uronici, care intră în componența glicozaminoglicanilor matricei extracelulare (ME) hepatice (acid hialuronic, condroitin, dermatan și keratan sulfatilor).

Administrarea CBA contribuie la reducerea nivelului de acizi uronici serici în rezultatul degradării mai intense a componentelor matricei extracelulare hepatice.

Astfel, CBA autohtoni, contribuie la o reducere marcantă a conținutului de colagen din ficatul cirozat datorită proprietăților lor de a intensifica procesele de catabolizare colagenică.

Un mecanism posibil de acțiune al acestor compuși ar putea fi supresia celulelor stelate hepatice (CSH), adică reducerea proliferării acestor celule, rezultând cu un nivel semnificativ mai înalt al apoptozei.

Importanța majoră în aprecierea gradului de afectare a ficatului și a direcției de evoluție a procesului patologic este atribuită aminotransferazelor: alaninaminotransferazei (ALT) și aspartataminotransferazei (AST).

Rezultatele de evaluare a activității ALT și AST în țesutul hepatic sunt reprezentate în statistica tabelului 3

În experiențele noastre dezvoltarea procesului patologic în ficat s-a soldat cu deprimarea activității ALT, care ajungea să constituie 55% față de indicii respectivi în normă.

Cura de tratament cu CBA studiată contribuie într-o anumită măsură la reducerea declinului activității ALT în țesutul hepatic, astfel încât după administrarea remediilor testate reușim să înregistrăm indici ai enzimoactivității, care depășeau cu 10-20% valorile specifice animalelor intoxicate cu CCl₄.

Tabelul 3

Activitatea ALT și AST, PCE în țesutul hepatic al șobolanilor albi în HP experimentală și la administrarea CBA (nmol/s.g proteină)

Nr/o	Lotul de animale	ALT	AST	PCE
1	Martor	84,9±5,5 (100%)	117,9±7,5 (100%)	251,2±22,0 (100%)
2	CCl ₄	46,5±3,41*** (55%)	61,7±12,2** (52%)	144,3±13,7** (57%)
3	CCl ₄ + PSS	57,4±0,86***# (68%)	138,3±9,4## (117%)	153,9±16,9** (61%)
4	CCl ₄ + Bior Fe-Se	71,9±5,38## (85%)	122,9±7,5## (104%)	192,1±20,4 (76%)
5	CCl ₄ +CMD-8	59,7±2,31***# (70%)	78,3±4,5** (66%)	172,2± 19,0* (69%)
6	CCl ₄ +CMJ-23	53,7±4,91** (63%)	89,9±6,0* (76%)	185,0±22,4 (74%)
7	CCl ₄ +CMJ-33	56,2±3,63** (66%)	76,3±6,7** (65%)	177,9±23,6 (71%)

Notă: Diferențe semnificative față de lotul martor: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$;

- diferență statistic semnificativă față de lotul cu CH, $p < 0,05$; ## - $p < 0,01$; ### - $p < 0,001$.

În hepatopatia experimentală am relevat scăderea veridică a nivelului funcțional al AST în țesutul hepatic, activitatea căreia ajungea să constituie 52% din valorile referențiale. Medicația cu compușii testați a condus la sporirea potențialului AST tisular, care sub influența PSS și remediiului BioR Fe-Se crește veridic comparativ cu valorile înregistrate în HP experimentală și practic se deosebeau puțin de cele înregistrate la animalele lotului de referință.

Tratamentul cu PSS și BioR Fe-Se reușește să reducă intensitatea efectelor toxice ale CCl₄ asupra hepatocitelor, fapt dovedit prin diminuarea declinului enzimozității ALT testate, nivelul funcțional al enzimei intersectând valori ce depășeau cele înregistrate la animalele cu HP experimentală. Deducem de aici, că ele pot fi utilizate ca remedii patogenice de corecție a dismetaboliilor, ce însoțesc leziunile toxice ale ficatului.

Pentru a aprecia evoluția proceselor reparative în ficatul afectat, precum și sub acțiunea unor CBA am considerat importantă aprecierea activității enzimelor organospecifice, ce reflectă starea funcțională a parenchimului hepatic.

Pseudocolinesteraza este o enzimă de natură glicoproteică, sintetizată în celulele parenchimale ale ficatului, care își realizează funcțiile preponderent extracelular [10].

Activitatea PCE ar putea constitui un indicator fidel atât al severității leziunilor hepatice, cât și al stării funcționale a hepatocitelor la diferite etape ale evoluției proceselor patologice în ficat.

Rezultatele de estimare a activității PCE sunt prezentate în statistica tabelului 3.

În baza explorărilor noastre constatăm că, în HP experimentală activitatea PCE scade cu 43% ($p < 0,05$) în raport cu valorile de referință. Hipoactivitatea PCE din ficatul cirozat denotă disfuncții pronunțate de proteosinteză hepatică.

Administrarea unor compuși biologic activi autohtoni conduce la restabilirea parțială a nivelului de funcționalitate a enzimei date și se poate defini prin inducția sintezei proteice, produsă de preparatele studiate. Cele mai eficiente s-au dovedit a fi BioR Fe-Se și CMJ-23 când activitatea PCE ajungea să depășească nivelul înregistrat în ciroză cu 19%, și, respectiv, 17%.

În baza celor menționate conchidem că, medicația cu CBA autohtoni contribuie la stimularea restabilirii nivelului de activitate proteosintetică în ficatul afectat de intoxicația cu CCl₄. Sub influența acestor preparate se produce, probabil, intensificarea proceselor de reparație

intracelulară în hepatocite și accelerarea proceselor de diviziune a elementelor celulare parenchimale.

Este evident că, suprimarea proceselor de sinteză proteică în hepatocitele ficatului afectat va avea repercusiuni nu numai asupra activității PCE, ci ar putea influența într-un mod similar și asupra altor enzime, activitatea cărora într-un proces patologic cronic va fi dependentă în mare măsură de viteza de sinteză proteică.

Acest fapt demonstrează nu numai dependența activității diferitor enzime de intensitatea sintezei proteice în hepatocite, dar și faptul derulării concomitente a restabilirii diferitor funcții ale hepatocitelor.

Concluzii

1. În hepatopatia (HP) experimentală se produce diminuarea conținutului de proteine totale și de albumină serică și o acumulare sugestivă de colagen, hidroxiprolină și acizi uronici. Activitatea enzimelor tisulare - ALT, AST și pseudocolinesterazei (PCE) scade semnificativ în raport cu valorile de referință, ceea ce denotă disfuncții pronunțate de proteosinteză hepatică.

2. Administrarea unor compuși biologic activi autohtoni - CMD-8, CMJ-23 și CMJ-33, polizaharidelor sulfatate din spirulină și a remediei BioR Fe-Se în HP contribuie la reducerea efectelor toxice ale CCl₄ asupra hepatocitelor manifestate prin diminuarea nivelului de hidroxiprolină și colagen, reducerea deficitului de proteine totale și albumină serică și restabilirea parțială a nivelului de funcționalitate a enzimelor tisulare studiate.

Bibliografie

1. Bataller R., Brenner D. A: Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005, 115:209-218.
2. Bolarin D.M., Azinge E.C. Biochemical markers, extracellular components in liver fibrosis and cirrhosis. *Nig Q J Hosp Med.*, 2007, V.17,N.1, p.42-52.
3. Gressner A.M., Gao C.F., Gressner O.A. Non-invasive biomarkers for monitoring the fibrogenic process in liver: a short survey. *World Gastroenterol.*, 2009, V.15,N.20, p.2433-2440.
4. Gressner O. A., Weiskirchen R., Gressner A. M. Biomarkers of liver fibrosis: clinical translation of molecular pathogenesis or based on liver-dependent malfunction tests. In: *Clin Chim Acta*. 2007 Jun;381(2):107-13.
5. Gudumac V., Tagadiuc O., Rîvneac V. et al. Investigații biochimice. Elaborare metodică. *Micrometode*. Vol. II. Ch.: Elena V.I. SRL, 2010. 104 p.
6. Gulea A., Poirier D., Pahonțu E., Țapcov V., Bejenari N., Roy J. Inhibitori ai leucemiei mieloide umane în baza compușilor coordinați ai cuprului(II) cu saliciliden-tiosemicarbazide. Brevet de invenție MD3890, 2009. *BOPI*, 2009:4;35.
7. Parsons C. J., Takashima M., Rippe R. A. Molecular mechanisms of hepatic fibrogenesis. In: *J Gastroenterol Hepatol*. 2007; 22 Suppl 1:S79-84.
8. Kim M. Y., Baik S. K., Jang Y. O. et al. Serum hyaluronic acid level: correlation with quantitative measurement of hepatic fibrosis in a cirrhotic rat model. *Korean J. Hepatol.*,2008;14(2):159-67.
9. Kucharz E.J. Dynamics of collagen accumulation and activity of collagen-degrading enzymes in the liver of rats with carbon tetrachloride-induced hepatic fibrosis. *Connect Tissue Res.*, 1987, V.16,N.2, p.143-151.
10. Metode de cercetare a metabolismului hepatic. Elaborare metodică / Gudumac V., Rîvneac V., Tagadiuc O., Sardari V., Rîvneac E., Andronache L., Știrba O., Pantea V., Popa V. Sub red. Valentin Gudumac; Univ. de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. – Ch.: S.n., 2012 (Tipogr. „Tehnica-Info”). – 162 p.
11. Nieto N. Oxidative-stress and IL-6 mediate the fibrogenic effects of rodent Kupffer cells in stellate cells. *Hepatology* 2006, 44:1487-1501.
12. Rudic V. BioR. Studii biomedicale si clinice. Chisinau, Elena-VI SRL. 2007, 376 p.

13. Rudic V., Bulimaga V., Chiriac T. et al. Procedee noi de obținere a biomasei algale cu conținut maxim prognozat de principii bioactive. Analele științifice USM, seria „Științe chimico-biologice”, Chișinău, 2005, p. 257-265.
14. Seki E., De Minicis S., Osterreicher C.H., et al. TLR4 enhances TGF-beta signaling and hepatic fibrosis. Hepatology, 2007, V.3,N.11, p.1324-1332.
15. Takashima M., Rippe R. A. Molecular mechanisms of hepatic fibrogenesis. In: J Gastroenterol Hepatol. 2007;22 Suppl 1:S79-84.

CĂILE DE TRANSDUCȚIE A SEMNALELOR MOLECULARE ȘI ROLUL LOR ÎN PROLIFERAREA ȘI SUPRAVIEȚUIREA CELULELOR NORMALE ȘI CANCEROASE

(Revista literaturii)

Eugeniu Simionică

Catedra Biochimie și Biochimie Clinică USMF Nicolae Testemițanu

Summary

Molecular signal transduction pathways and their role in normal and cancer cell proliferation and survival

All cells of a healthy body communicate with each other in a coordinated fashion by various signaling molecules (hormones, factors which induce or stop cell growth, division, differentiation, etc.). These molecules transmit messages that regulate division of cells, differentiation, survival, and their death via apoptosis. Messages are received by specific receptors and subsequently converted (transduced) in various physiological responses. Transduction of message occurs through successive interactions of certain intracellular proteins (transduction proteins) that make up the so-called molecular signal transduction pathways (STP). Defects in protein components of these pathways, resulting from mutations in their genes, can be fatal for cell life. Recent studies increasingly highlight the importance of defective transduction pathways involved in carcinogenesis.

Rezumat

Toate celulele unui organism sănătos comunică între ele coordonat prin intermediul diferitor molecule de semnalare (hormoni, factori de inducție sau stopare a creșterii, dividenței, diferențierii etc). Aceste molecule transmit mesaje legate de divizarea celulelor, diferențierea, supraviețuirea și moartea lor prin apoptoză. Mesajele sunt recepționate de către receptori specifici și ulterior transformate (*transduse*) în răspuns fiziologic. Tra(ns)ducerea mesajului are loc prin intermediul unor interacțiuni succesive dintre anumite proteine intracelulare (transductoare), care alcătuiesc așa numitele *căi de transducție a semnalului molecular (CTSM)*. Defectele unor componente proteice din aceste căi, rezultate din mutațiile în genele lor, pot fi fatale pentru viața celulei. Studii recente tot mai mult și mai mult scot în evidență implicarea căilor de transducție defecte în cancerogenează.

Actualitatea

Numeroase studii arată că în cancer, multe molecule proteice ca rezultat a unor mutații își pot pierde funcția specifică sau își pot dobândi una nouă. Acest fapt explică așa proprietăți a celulei canceroase ca proliferarea nelimitată, de-diferențierea, supraviețuirea înaltă, invazia, metastazarea etc. Un rol important în reglarea proceselor menționate, în ultimul timp este atribuit numeroaselor **căi de transducție a semnalelor moleculare (CTSM)**. Transducția prezintă un mecanism prin care celula transformă un mesaj molecular primit (de exemplu de la hormoni sau factori de creștere) într-un răspuns fiziologic. Acest mecanism este esențial pentru supraviețuirea tuturor celulelor inclusiv și a celor canceroase. Studii recente arată că în celulele canceroase multe dintre moleculele proteice implicate în transducție sunt defecte (mutante). Cunoașterea