

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

structurii, proprietăților și funcției unor astfel de proteine anormale ar putea fi extrem de utilă în soluționarea problemei cancerului. În primul rând, unele dintre aceste proteine defecte apar cu mult timp înainte de a începe formarea tumorii, fapt care ar permite depistarea lor precoce și respectiv diagnosticarea precoce. În al doilea rând, deoarece multe dintre aceste proteine defecte și specifice doar celulei canceroase au un rol decisiv în supraviețuirea celulelor date, blocarea acestor proteine cu anumite preparate ar permite de a ținti doar celulele canceroase ne afectându-le pe cele normale. O astfel de abordare a terapiei cancerului prin prisma țintirii CTSM ar fi mai avantajoasă comparativ cu chimio- și radio-terapiile clasice, care afectează nu numai celule canceroase dar și multe dintre celulele sănătoase.

### **Introducere**

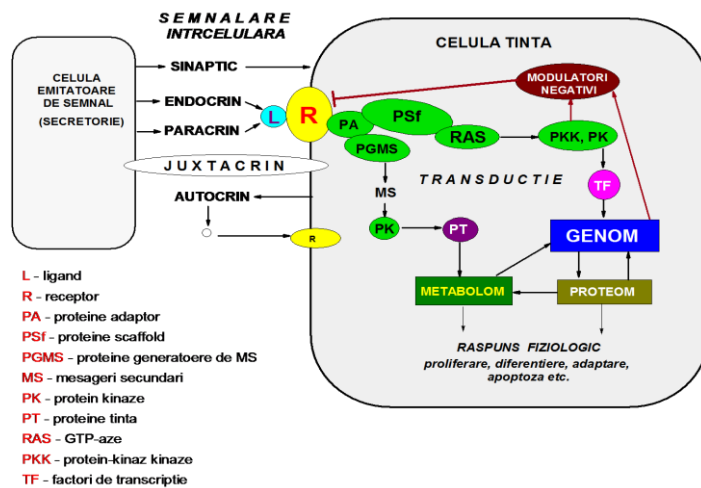
În prezent este bine cunoscut că în toate celulele normale există așa numitele *căi de transducție a semnalelor moleculare (CTSM)*. CTSM prezintă un șir de interacțiuni succesive dintre anumite molecule proteice cu scop de a transmite informația primită din exteriorul celulei (de la diferiți hormoni, factori de creștere etc.) spre genom. Ca rezultat are loc activarea transcripției anumitor gene care și vor fi responsabile de funcționarea adecvată a celulei. CTSM țin sub control practic toate procesele vitale esențiale pentru orice celulă vie, ca creșterea, dividerea, diferențierea, adaptarea, supraviețuirea și moartea programată prin apoptoză. În cancer aceste căi sunt defecte și funcționarea lor anomală și este cauza transformării maligne.

Multe dintre componentele moleculare ale CTSM din celulele canceroase, ca diferiți receptori membranari, proteine adaptor și scaffold, proteinkinaze, factori de transcripție se deosebesc structural și funcțional de semenii lor din CTSM ce țin sub control aceleași procese vitale în celulele normale [2,3,9,17,18,20,21]. Elaborarea preparatelor care vor ținti aceste molecule specifice doar în celula canceroasă va permite inhibiția proceselor vitale și respectiv moartea selectivă doar a celulelor canceroase ne afectându-le pe cele sănătoase [1,6,7,10,11,13,15]. Numai pe o astfel de cale va fi posibilă eradicarea definitivă și ireversibilă a tuturor celulelor canceroase din organism.

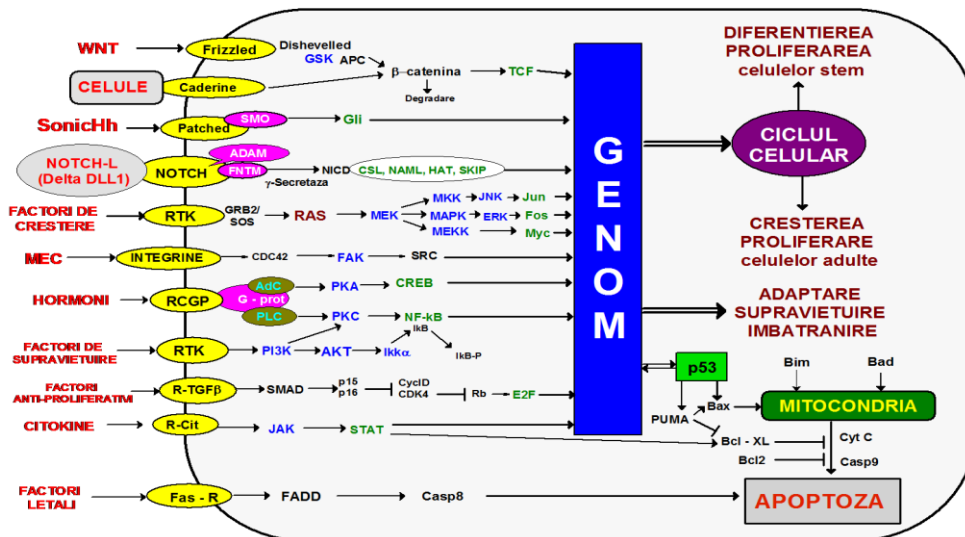
### **CTSM și rolul lor în celula normală și canceroasă**

Toate celulele inclusiv și cele canceroase, pentru a se divide și supraviețui trebuie să recepționeze permanent semnale din mediul extracelular transmise de alte celule învecinate. Semnalele sunt transmise prin intermediul unor molecule speciale – *modulatori ai transducției semnalelor biologice (MTS)* sau *liganzi de semnalare (LS)*. Aceste molecule sunt sintetizate și secretate în special paracrin și autocrin, în unele cazuri chiar endocrin, atât de celulele canceroase cât și de cele normale. LS interacționează cu receptorii celulelor țintă declanșând o cascadă de reacții de traducere și transmitere a mesajului în interiorul celulei. Procesul de traducere și transmitere a mesajului recepționat de către celulă poartă denumirea de *transducție a biosemnalelor moleculare* iar cascadele de reacții biochimice implicate - *căi de transducție a biosemnalelor* (fig.1).

În prezent se cunosc câteva zeci de astfel de căi – căi ce reglează embriogeneza și unele procese de regenerare în organismul adult (WNT, NOTCH, Hedgehog), căi ce reglează dividerea ordonată a celulelor și remodelarea țesuturilor (prin caderine, MEC-integrine), căi de transducție pentru hormoni (GPCR/PKA/PKC), pentru factori de creștere (RTK/RAS), pentru factori de supraviețuire (RTK/Akt), pentru factori anti-proliferativi (TGF-β/SMAD), pentru factori pro-apoptotici (Fas/FADD) etc. (fig. 2).

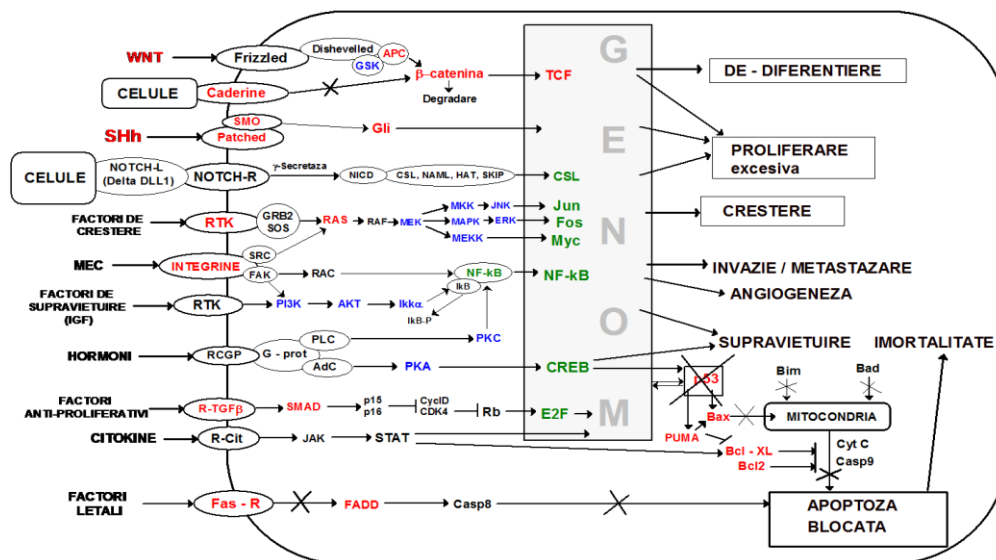


**Fig. 1.** Mecanismele semnalării intercelulare și a transducției intracelulare a biosemnalelor moleculare.



**Fig. 2.** Căi de transducție a semnalelor moleculare (CTSM) în celula sănătoasă, pentru diferite tipuri de molecule de semnalare (hormoni, factori de creștere etc.)

În general, transducția este înfăptuită de molecule de natură proteică care transmit informația de la receptor spre nucleu, ținta fiind activarea factorilor de transcripție respectiv a transcripției genelor ce țin sub control așa funcții vitale și specifice celulelor canceroase ca: proliferarea excesivă, adaptarea și supraviețuirea înaltă, imunotoleranța, invazia și metastazarea, angiogeneza (fig. 3).



**Fig. 3.** Căi de transducție a semnalelor moleculare (CTSM) în celula canceroasă (schema făcută de autor pe baza literaturii studiate nu este completă, CTSM în celula canceroasă nu sunt suficient elucidate și se află în curs de investigare)

Schema din Fig.3 poate fi explicată în felul următor:

- celulele canceroase conțin în membranele lor diverși *receptori* pentru factori de creștere, supraviețuire, anti-apoptotici etc. (Frizzled, caderine, patched, notch-R, RTK, CGPR, R-TGF, receptori citokinici etc.).
- mulți dintre acești receptori sunt defecti
- de receptorii dați se leagă *liganzii* lor, diverse molecule de semnalare ca hormoni, factori de creștere, factori anti-apoptotici, factori de supraviețuire, citokine etc. care la fel mulți dintre ei sunt defecti
- ca rezultat, liganzii defecti sau normali legându-se de receptorii defecti îi activează în așa fel că ei chiar și după eliberarea ligandului rămân activi
- astfel de receptori supra-activi vor transmite permanent și practic nelimitat semnale de inducere a creșterii și proliferării celulelor canceroase
- în interiorul celulei se conțin diferite proteine (transductoare de mesaj) care vor prelua mesajul eronat de la receptori și îl vor transmite spre genom
- multe proteine transductoare la fel sunt mutante (APC, beta-catenina, Ras, SMAD)
- mesajul de la proteinele transductoare este recepționat de factorii de transcripție (Gli, TCF, Jun, Fos, Myc, NF-kB, CREB, E2F)
- acești factori de transcripție vor activa genele respective
- ca rezultat, va fi indusă proliferarea excesivă, de-diferențierea, invazia, metastazarea, angiogeneza, va fi blocată apoptoza. Celulele canceroase vor prolifera nelimitat devenind practic imortale.

Studii recente relatează că în cancer multe dintre proteinele implicate în transducție sunt defecte (mutante) sau sunt prezente în cantități mari și foarte active, sau sunt inactivе (vezi fig. 3: proteinele Wnt, APC, catenina, TCF, caderinele, SMO, Patched, Gli, RTK, Ras, integrinele, SMAD, Fas-R, FADD, p53, Bax, PUMA, Bcl2 și altele) [4, 5, 8, 12,13, 23]. Genele normale, reglarea cărora este afectată sau care au suferit modificări structurale în urma unor mutații (oncogenele), pot produce constitutiv astfel de proteine defecte ce vor sta la baza declanșării nelimitate a diviziunii celulare cât și a altor proprietăți specifice celulei canceroase.

## Concluzie

Căile de transducție a semnalelor moleculare (CTSM), sub diferite variante genotipice mutante, sunt cel mai des implicate în menținerea statutului malign practic în toate cancerurile cunoscute. În normă aceste căi sunt active doar în embriogeneză, cu excepția unor țesuturi a organismului adult care au capacitatea de a se divide intens și de a regenera. Dar și în aceste țesuturi activitatea lor este foarte limitată și strict controlată de anumite gene. Mutația în genele responsabile de controlul acestor căi duce la supra activarea lor și respectiv la menținerea statutului malign prin creșterea anomală a ratei de proliferare și prin blocarea apoptozei. Unele dintre aceste căi, cum este calea HH și NOTCH, sunt foarte importante în funcționarea celulelor stem canceroase. Aceste celule de multe ori sunt cauza recidivelor și rezistenței la chimio- și radio-terapie. Multe studii sugerează implicarea căilor de transducție și în special a căii NOTCH ca bază moleculară a malignizării. Elaborarea unor inhibitori care ar bloca cât mai eficient aceste căi ar fi o soluție extrem de avantajoasă în eradicarea celulelor canceroase, în special a celor stem.

## Bibliografie

1. Atwood S.X, Chang A.L, Oro A.E. *Hedgehog pathway inhibition and the race against tumor evolution*. J. Cell Biol. 2012, 199(2):193-7
2. Biechele T. et al. *Wnt/ $\beta$ -catenin signaling and AXIN1 regulate apoptosis triggered by inhibition of the mutant kinase BRAFV600E in human melanoma*. Sci. Signal. 2012. **5**:3
3. Chen Chen et al. *Smad4 mediates malignant behaviors of human ovarian carcinoma cell through the effect on expressions of E-cadherin, plasminogen activator inhibitor-1 and VEGF*. BMB Reports, 2010, 43(8), p. 554-560
4. DiMeo T. A. et al. *A novel lung metastasis signature links Wnt signaling with cancer cell self-renewal and epithelial-mesenchymal transition in basal-like breast cancer*. Cancer Res. 2009, 69, 5364–5373.
5. Guturi K. K. N. et al. *Mechanism of  $\beta$ -catenin-mediated transcriptional regulation of epidermal growth factor receptor expression in glycogen synthase kinase 3 $\beta$ -inactivated prostate cancer cells*. J. Biol. Chem. 2012. **287**, 18287–18296
6. King T. D., Zhang, W., Suto, M. J. & Li, Y. *Frizzled7 as an emerging target for cancer therapy*. Cell. Signal. 2012, **24**:846–851
7. Lambiv W. L. et al. *The Wnt inhibitory factor 1 (WIF1) is targeted in glioblastoma and has a tumor suppressing function potentially by induction of senescence*. Neuro Oncol. 2011, **13**:736–747.
8. Lauth M, Toftgård R. *Hedgehog signaling and pancreatic tumor development*. Adv. Cancer Res. 2011; 110:1-17.
9. Li X. et al. *Paracrine sonic hedgehog signaling derived from tumor epithelial cells: a key regulator in the pancreatic tumor microenvironment*. Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr. 2012; 22(2):97-108.
10. Li Y. et al., *Targeting the Hedgehog signaling pathway for cancer therapy*. Expert. Opin. Ther. Targets. 2012; 16(1):49-66
11. Low J.A, de Sauvage F.J. *Clinical experience with Hedgehog pathway inhibitors*. J. Clin. Oncol. 2010, 28(36):5321-6
12. Mangone et al. *SMAD2 and SMAD6 as predictors of overall survival in oral squamous cell carcinoma patients*. Molecular Cancer, 2010, **9**:106
13. Nagaraj N.S. and Datta P.K., *Targeting the Transforming Growth Factor- $\beta$  Signaling Pathway in Human Cancer*. Expert. Opin. Investig. Drugs. 2010, 19(1):77–91
14. Nguyen L. V., Vanner, R., Dirks, P. & Eaves, C. J. *Cancer stem cells: an evolving concept*. Nature Rev. Cancer 2012. **12**:133–143
15. Scales S.J, de Sauvage F.J. *Mechanisms of Hedgehog pathway activation in cancer and implications for therapy*. Trends Pharmacol. Sci. 2009; 30(6):303-12.

16. Theunissen J.W, de Sauvage F.J. *Paracrine Hedgehog signaling in cancer*. Cancer Res. 2009; 69(15):6007-10
17. Ungefroren et al. *Differential roles of Smad2 and Smad3 in the regulation of TGF- $\beta$ 1-mediated growth inhibition and cell migration in pancreatic ductal adenocarcinoma cells: control by Rac1*. Molecular Cancer, 2011, 10:67
18. Wang Y. et al. *The Wnt/ $\beta$ -catenin pathway is required for the development of leukemia stem cells in AML*. Science, 2010, 327:1650–1653).
19. Yang G, Yang X. *Smad4-mediated TGF- $\beta$  signaling in tumorigenesis*. Int. J. Biol. Sci., 2010, no. 6, p. 1-8.
20. Yang L. et al. *FZD7 has a critical role in cell proliferation in triple negative breast cancer*. Oncogene, 2011. 30:4437–4446
21. Yee D. S. et al. *The Wnt inhibitory factor 1 restoration in prostate cancer cells was associated with reduced tumor growth, decreased capacity of cell migration and invasion and a reversal of epithelial to mesenchymal transition*. Mol. Cancer 2010, 9:162
22. Yeung J. et al. *B-catenin mediates the establishment and drug resistance of MLL leukemic stem cells*. Cancer Cell, 2010, 18:606–618
23. Yoshioka S. et al. *WNT7A regulates tumor growth and progression in ovarian cancer through the WNT/ $\beta$ -catenin pathway*. Mol. Cancer Res. 2012. **10**:469–482.

## **OSTEOPOROZA SECUNDARĂ HEPATICĂ**

**Veronica Motriuc**

(Coordonator științific: Olga Tagadiuc, conf. univ., dr. hab.)

Catedra Biochimie și Biochimie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”

### **Summary**

#### ***Secondary liver osteodystrophy***

Liver diseases, especially, the chronic ones, directly or/and indirectly affect bone metabolism and composition. Osteopenia and osteoporosis, which are generically called hepatic osteodystrophy, may develop. The condition has a complex mechanism in occurrence and development involving disorders of bone cell function and calcium-phosphorus metabolism, hormonal status (gonadotropins, estrogens, androgens, parathyroid), local regulatory mechanisms (osteocalcin, osteoprotegerin/RANKL/RANK system), vitamin levels (D and K), etc. Fragility fractures significantly increase mortality. Therefore, an assessment of bone metabolism, risk factors of hepatic osteodystrophy and bone mineral density is recommended in patients with chronic liver disease. An early diagnosis of hepatic osteodystrophy is essential for the correction of modifiable risk factors that predispose to bone loss and prevention of fragility fractures.

### **Rezumat**

Maladiile hepatice, în special, cele cronice afectează direct sau/și indirect metabolismul și compoziția țesutului osos. Se dezvoltă osteopenia și osteoporoza, care poartă denumirea de osteodistrofie hepatică. Condiția are un mecanism complex de apariție și dezvoltare, care implică dereglări ale funcțiilor celulelor osoase, precum și ale metabolismului fosfo-calcic, statutului hormonal (gonadotropinele, estrogenii, androgenii, paratiroidul), mecanismelor reglatoare locale (osteocalcina, sistemul osteoprotegerină/RANKL/RANK), nivelului vitaminelor (D și K), etc. Fracturile de fragilitate cresc semnificativ mortalitatea. Prin urmare, o evaluare a metabolismului osos, a factorilor de risc ai osteodistrofiei hepatice și evaluarea densității minerale osoase sunt recomandate pacienților cu boli hepatice cronice. Un diagnostic precoce al osteodistrofiei hepatice este esențial pentru a corecta factorii de risc modificabili care predispun la pierderea masei osoase și prevenirea fracturilor de fragilitate.