

6. Granciu Gheorghe, Godoroja Pavel. Implant dentar și cheie tubulată manuală pentru acesta. Brevet de invenție. Nr. înregistrare MD2379 din 29.02.2004.
7. Granciu Gheorghe, Olga Tagadiuc. Influence of Zinc Picolinate on Osteoregeneration and Mineral Metabolism in Patients with Periodontitis and Application of Titan Implants. În: Curierul medical, 2009, nr. 6, p. 3-6.
8. Kulakov O. B., Doktorov A. A., Diakova S. V. et al. Experimental study of osseointegration of zirconium and titanium dental implants. In: Morfologia. 2005, vol. 127, nr. 1, p. 52-55.
9. Nicolau Gh., Barbuț M., Bodrug V. et al. Titanul și „osteointegrarea” în implantologie. În: Chirurgie generală, oncologie, neurochirurgie. 2008, vol. 4, p. 412-415.
10. Nicolau Gh., Barbuț M., Bodrug V. et al. Unele aspecte ale osteogenezei implantelor dentare. În: Chirurgie generală, oncologie, neurochirurgie. 2008, vol. 4, p. 416-419.
11. Polenik P. Zinc in etiology of periodontal disease. In: Med. Hypotheses. 1993, vol. 40, nr. 3, p. 182-185.
12. Tagadiuc O. Changes of lipid peroxidations intensity in bone and blood serum of rats induced by carnosine and carnosine-Zn complex. In: Buletinul AȘ a Moldovei. Chișinău, 2008, vol. 18, nr. 2, p. 48-52.
13. Воскресенский О. Н., Ткаченко Е. К. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе пародонтита. В: Стоматология. 1991, том. 4, с. 5-10.
14. Данилевский Н. Ф., Борисенко А. В. Заболевания пародонта. Киев: Изд. Здоровья, 2000, 462 с.

SISTEMUL GLUTATIONULUI ÎN GLIOME

Ecaterina Borovic

(Coordonator științific: Leonid Lisii, prof. univ.)

Catedra de Biochimie și Biochimie Clinică USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

The glutathione system in gliomas

Glutathione is an abundant natural tripeptide found within almost all cells. It instills several vital roles within a cell including antioxidation, maintenance of the redox state, modulation of the immune response and detoxification of xenobiotics. With respect to cancer, glutathione metabolism is able to play both protective and pathogenic roles. By conferring resistance to a number of chemotherapeutic drugs, elevated levels of glutathione in tumour cells are able to protect such cells in different type of cancers. This article presents a number of studies investigating the role of glutathione in promoting cancer, impeding chemotherapy, and the use of glutathione modulation to enhance antineoplastic therapy.

Rezumat

Articolul dat reprezintă un studiu integrativ cu privire la unul dintre cei mai puternici și importanți antioxidanți ai organismului, numit și “antioxidantul miraculos” - glutationul. Sunt descrise rolurile sale patogenetice și utilitatea lui în tratamentul maladiilor oncologice.

Actualitatea temei

Glutation, prezent în toate celulele organismului uman, este un tripeptid bioactiv, sintetizat din cisteină, glutamină și glicină. Ficatul este depozitul premordial de glutation, însă în concentrații mari se află și în splină, rinichi, pancreas și cornee [10].

GSH (glutationul redus) ca oxidant esențial, reacționează nonenzimatic cu radicalii (R) și este donor de electroni pentru reducerea peroxizilor (ROOH) în reacția catalizată de GPx - peroxidază. GSH este regenerat din disulfid de glutation (GSSG) de către enzima GR (reductaza)

utilizând NADPH drept coenzimă [6]. Grație aceste funcții GSH inhibă absorbția și favorizează eliminarea din organism a metalelor grele, fumului de țigară, pesticidelor, fungicidelor, hormonilor în exces, coloranților alimentari, detergentilor, supradozelor medicamentoase; reduce efectele toxice ale chimio- și radioterapiei, expunerii la radiații ionizante, explorărilor radiologice, protejează împotriva efectului mutagen al radiațiilor ultraviolete. De altfel GSH previne apariția și reduce evoluția hepatitelor, cirozelor și a cancerului hepatic prin puternica acțiune detoxifiantă [16].

Deficitul de glutatation duce în consecință la apariția stresului oxidativ implicat nemijlocit în patogenia majorității maladiilor [9,11,15]. Benefic în tratamentul degenerescenței maculare, reduce riscul apariției cataractei (cristalinul are un mecanism propriu care facilitează captarea glutatationului; apariția și evoluția cataractei sunt favorizate de scăderea nivelului de glutatation).

Se crede că glutatationul lucrează în cel puțin trei direcții: în stadiile incipiente, în prevenirea cancerului, în celulele canceroase deja existente în organism și în final atenuază urmările și efectele secundare ale chimio și radioterapiei [2,7].

S-a demonstrat că o varietate largă de tumori constată niveluri înalte de GSH (carcinomul pancreatic, adenocarcinomului pulmonar etc.) fiind astfel în mare măsură „imune” la acțiunea atât a medicamentelor, cât și a radio- și chimioterapiei. Cu toate acestea, celulele canceroase nu pot să-și autoregleze creșterea și funcțiile de supraviețuire ca consecință și a dereglărilor în metabolismul glutatationului. Se constată că, dacă se furnizează un număr mare de precursori ai glutatationului, celulele canceroase inhibă producția de glutatation, fenomen cunoscut sub numele de down - regulation sau feedback negativ [5]. Spre deosebire de celulele tumorale, cele sănătoase nu reacționează în acest mod. Într-un mod ideal ceea ce de ce avem nevoie sunt strategii ce ar produce o protecție preferențială a țesuturilor normale sau sensibilizarea celulelor tumorale.

Evoluția în știința glutatationului deschide noi perspective și orizonturi în vederea extinderii utilizării lui, oferind alternative în tratamentul maladiilor oncologice, acoperind totodată necesitățile crescânde într-un remediu eficace, oferind noi șanse de viață milioanelor de oameni. Studiile integrative ne demonstrează interesul deosebit față de glutatation.

Scopul studiului

Aprecierea depleției de glutatation ca metodă prodigioasă pentru terapia anticanceroasă potențială, precum și elucidarea punctelor forte a tripeptidului. Paralel, se va efectua revelarea multitudinii de opinii privitor la rolul glutatationului în patogenia celulei tumorale.

Obiective

1. Elucidarea relației între glutatation și cancer;
2. Analiza surselor academice și medicale referitor la funcțiile, acțiunea și rolul glutatationului în diferite tumori;

Rezultate și discuții

Glutatationul, în condiții de stres, prin conjugare și prin proprietățile antioxidante, previne apariția tumorii și influențează asupra rezistenței chemoterapeutice. Expresia crescută și polimorfismul transportatorilor – GST (glutatation transferază) și a GSH precum și concentrația înaltă de GSH sunt trăsături comune a celulelor transformate asociate cu o rezistență înaltă la apoptoza chemoterapeutică indusă. Nivelurile înalte a GSH-ului în celulele tumorale este o consecință a expresiei înalte a GCS (glutamylcistein sintetază) și poate promova supraviețuirea celulelor tumorale prin inhibiția apoptozei.

Modularea conținutului de GSH intracelular a fost pe larg studiată pentru terapiile anticanceroase potențiale. Evacuatorii glutatationului: BSO (butionin sulfoximin), DEM (dietilmaleat), acidul etacrinic și diamidul au arătat că pot sensibiliza celulele supraexpresate să treacă în apoptoză [1,4,19]. Un rol potențial în terapia antineoplasică este modularea fluxului de GSH prin efectul asupra transportatorilor săi. Recent s-a demonstrat că celulele transformate sunt

sensibile la moarte celulară atunci când GSH este scăzut prin stimularea pompelor de eflux, a căror expresie variază în diferite linii canceroase celulare.

Gliomele sunt o varietate de tumori a SNC (encefal sau maduva spinării) dezvoltate pe seama celulelor gliale (celule ce asigură protecția și nutriția celulelor nervoase). Sunt cele mai frecvente dintre tumorile primitive ale sistemului nervos central la adult. Ele grupează diferite tipuri de tumori cerebrale, benigne (astrocitom, oligodendrogliom) sau maligne (glioblastom). Gliomele tind să se dezvolte într-un spațiu limitat în interiorul craniului.

Celulele tumorale în creștere distrug celulele normale prin eliberare de glutamat [13,14,20]. Pentru a-l elibera ele importă cisteină. Cisteina este un precursor esențial al GSH, un antioxidant ce poate ajuta celulele tumorale să supraviețuiască chimioterapiei [3]. Conținutul de GSH în creier depinde în mare măsură de disponibilitatea de precursori. Diferite tipuri de celule preferă diferiți precursori extracelulari ai GSH-ului. Recent s-a stabilit concentrația GSH în diferite arii ale creierului care oscilează în limitele 1-3 mM [12]. S-a demonstrat că gliomele eliberează glutamat, ce cauzează moartea excitotoxică a neuronilor în vecinătatea tumorii. Glu eliberat de celulele gliale este un produs obligatoriu a unui sistem denumit Xc – un schimb Cis-Glu. Celulele gliomale se bazează primar pe acest sistem Xc pentru a-l sintetiza. Inhibiția sistemului Xc cauzează o epuizare rapidă a GSH și pierderea ca rezultat a protecției contra ROS, cauzând o apoptoză mediată. Celulele gliomale pot fi salvate în cazul în care statutul GSH este experimental restabilit sau dacă GSH este substituit de antioxidanți celulari alternativi, ceea ce într-adevăr confirmă că ROS sunt mediatori ai morții celulare.

Rezultatele prezentate ne sugerează că tumorile gliale se bazează în exclusivitate pe activitatea sistemului Xc – schimb Cis-Glu, pentru a menține antioxidantul intracelular glutation la concentrații necesare pentru suportul creșterii celulare. Inhibiția farmacologică a sistemului Xc (cu ajutorul sulfasalazinului) cauzează o scurgere de glutation. Important este, că celulele nervoase non maligne nu au fost afectate de inhibiția sistemului Xc, sugerând că sinteza glutationului poate fi selectiv inhibată în celulele gliomale. Sistemul Xc este un transportator abundent expresat, desemnat pentru import celular al cisteinei. Majoritatea celulelor normale necesită un conținut mic de cisteină pentru a susține biosinteza proteinei și producția de GSH. În celulele canceroase din cauza creșterii și metabolismului rapid, se generează cantități semnificative de ROS. Se distruge membrana celulară, metabolismul energetic și DNA-ul. Pentru a preveni astfel de daune, multe celule canceroase, inclusiv și gliomele, prezintă o sinteză accelerată de GSH, necesitând concentrații crescute de cisteină.

Studiile de ultimă oră ne demonstrează că o varietate de tumori constată niveluri înalte de GSH [2]. Într-un mod ideal ceea ce de ce avem nevoie, fiind elucidat și apoi utilizat, ar produce o protecție preferențială a țesuturilor normale sau sensibilizarea celulelor tumorale [8]. Realizarea acestui ideal cu siguranță se va baza pe exploatarea diferențelor fenotipice și genotipice de bază între structurile normale și tumorale. Sunt dovezi certe că GSH celular alterează citotoxicitatea multor medicamente chemoterapeutice sau a radiației. Depleția experimentală a glutationului, indusă de către o serie de preparate oferă rezultate încrezătoare pentru viitor [17].

În ultimii zece ani, Departamentul de Chimioterapie al Institutului Național Oncologic din USA se află într-un proces de creare a unor medicamente ce ar micșora activitatea tumorii, printre care este și „Glutationul”. De altfel cercetările confirmă, că o simplă adăugare zilnică sub formă de adausuri alimentare a glutationului, micșorează riscul de apariție a cancerului și în final utilizând precursorii necesari, nivelul glutationului poate fi selectiv majorat în celulele sănătoase și micșorat în celulele canceroase și pot fi distruse și eliminate de către sistemul imun [7,18].

Concluzii

- cu certitudine că GSH este responsabil pentru o varietate de funcții celulare ce include protecție contra speciilor toxice de oxigen și detoxifierea diferitor xenobiotice.

- abilitatea de a modula nivelurile GSH celulare ar avea o mare importanță în interacțiunea diferitor medicamente și radioterapia, prin urmare în tratarea diferitor tipuri de tumori.
- cercetările ar trebui să ia în considerare și rolul transportatorilor Xc în echilibrul celular al glutatationului în căile metabolice ce promovează apoptoza în celulele canceroase.
- glutatationul pare să fie cheia enigmei sănătății constituind temelia sistemului imun uman.

Bibliografie

1. Anderson CP, Tsai JM, Meek WE, et al. Depletion of glutathione by buthionine sulfoxine is cytotoxic for human neuroblastoma cells lines via apoptosis. *Exp Cell Res* 1999;246, pag.183–92.
2. Balendiran Ganesaratnam K., Dabur Rajesh, Fraser Deborah, The role of glutathione in cancer, *Cell biochemistry and function*, 2004, vol. 22, n^o6, pp. 343-352.
3. Chang Wook Joon, Lzons Susan, Nelson Gina, Hamza Hashir, Inhibition of cystine uptake disrupts the growth of primary brain tumors, *J.Neurosci.*, august 3, 2005, 25, pag.7101-7110.
4. Christine Syng-ai, A. Leela Kumari and Ashok Khar Effect of curcumin on normal and tumor cells: Role of glutathione and bcl-2 *Mol Cancer Ther* September 2004 3;1101.
5. Deneke SM, Fanburg BL. Regulation of cellular glutathione. *Am J Physiol* 1989;257:L163–73.
6. Dringen Ralf, Gutterer Jan, Hirrlinger Johannes, Glutathione metabolism in brain, *Eur. J. Biochem.* 267,2000, pag. 4912-4916.
7. Gutman Jimmy "Glutathione (GSH) - Your Body's Most Powerful Protector", 3rd edition of the international health bestseller, Canada, Montreal, September 2004.
8. Gutman Jimmy "Glutathione. Its Role in Cancer & Anticancer Therapy", Kudo.ca Communications Inc., Canada, Montreal, 2005.
9. Hayes JD, McLellan LI. Glutathione and glutathione dependent enzymes represent a co-ordinately regulated defense against oxidative stress. *Free Radical Res* 1999;31:273–300.
10. Kaplowitz N, Aw TY, Ookhtens M. The regulation of hepatic glutathione. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 25: 715-44, 1985.
11. Kidd Parris M. Glutathione: Systemic protectant against oxidative and free radical damage, *Alternative Medicine Review*, Vol.2, Nr.3, 1997, pag.155-172
12. Kudo Hiroshi, Mio Takaya, Kokunai Takashi, Tamaki Norihiko, Sumino Kimiaki, Matsumoto Satoshi, Quantitative analysis of glutathione in human brain tumors *Journal of Neurosurgery*, Apr 1990, Vol. 72, No. 4, pag. 610-615
13. Masataka Iida, Shigeki Sunaga, Nobuo Hirota, Effect of glutathione-modulating compounds on hydrogen-peroxide-induced cytotoxicity in human glioblastoma and glioma cell lines, *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*123, NR. 11-12, 1997, pag 619-622
14. Meister A. Glutathione metabolism and its selective modification. *J Biol Chem* 1998;26:17205–8.
15. Meister A. The antioxidant effects of Glutathione and ascorbic acid. In: *Oxidative Stress, Cell Activation and Viral Infection*. C. Pasquier et al (Eds.). Birkauser Verlag, Basel, Switzerland, 101-11, 1994.
16. Meister A, Anderson ME. Glutathione. *Ann Rev Biochem* 52: 711-60, 1983.
17. Schnelldorfer T, Gansauge S, Gansauge F, Schlosser S, Beger HG, Nussler AK. Glutathione depletion causes cell growth inhibition and enhanced apoptosis in pancreatic cancer cells. *Cancer* 2000;89:1440–7.
18. Somersall Allan, Bounous Gustavo "Breakthrough in Cell-Defense", GOLDENight Publisher,Canada,Toronto,2001.

19. Tronstad K.J., Berge K. Growth reduction in glioma cells after treatment with tetradecylthioacetic acid: changes in fatty acid metabolism and oxidative status, *Biochemical Pharmacology*, 61, Nr.6, 2001, pag 639-649.

20. Wrensch Margaret, Kelsey Karl, Mei Liu, Rei Miike, *Glutathione-S-Transferase Variants and Adult Glioma*, *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* March 2004 13; 461.

PARTICULARITĂȚI DE INFLUENȚĂ A ETILISMULUI ÎN HIPERBILIRUBINEMIA GILBERT

Victor Juncu, Ala Ambros, Leonid Lîsîi, Silvia Stratulat
Catedra Biochimie și Biochimie Clinică USMF „Nicolae Testemițanu”

Motto: *Vom studia alcoolul care, după părerea mea provoacă mult mai multe neazuri decât bucurii, deși se folosește pentru veselie....*

I.P.Pavlov

Summary

The influence features of ethilism in Gilbert hyperbilirubinemia

Recent sources WHO define ethilism as a condition in which a subject consumes alcohol in the detriment of his health, personal activity and social career, losing control over drinking and being unable to abstain from consumption.

Gilbert's syndrome, often shortened to GS, also called Gilbert-Meulengracht syndrome, is the most common hereditary cause of increased bilirubin and is found in up to 5% of the population. It has an autosomal dominant pattern of inheritance with incomplete penetrance. The main symptom is otherwise harmless jaundice, which does not require treatment, caused by elevated levels of unconjugated bilirubin in the bloodstream (hyperbilirubinemia).

Influence of alcohol on the syndrome is negative. as it may affect several levels, so that, pathogenetically we distinguish:

- decreased activity transferase glucoronil hepatocytes;
- disorder capture process hepatocytes to bilirubin;
- 60% of cases are associated with discrete-moderate hemolysis caused by shortened red cell life.

Whese will ultimately lead to serious changes in metabolism.

Rezumat

Sursele recente ale OMS definesc etilismul ca *starea în care un subiect consumă alcool în detrimentul sănătății sale, a activității personale pe plan profesional-social, pierzând controlul față de băutura și incapabil de a se abține de la consum.* Sindromul Gilbert adesea numit și sindrom Gilbert-Meulengracht, este cauzat cel mai frecvent de o eroare ereditară exteriorizată prin nivelul crescut al bilirubinei și se găsește în până la 5% din populație. Boala are un model autosomal dominant de moștenire cu penetranță incompletă. Principalul simptom este icterul, de altfel inofensiv, care nu necesită tratament, cauzat de nivelul crescut de bilirubină neconjugată în sânge (hiperbilirubinemie).

Influența alcoolului în acest sindrom este negativă, rolul său înregistrându-se la mai multe nivele mai multe nivele, după cum urmează:

- Scăderea activității glucoroniltransferazei hepatice;
- Tulburarea procesului de captare a bilirubinei în hepatocit;
- În 60% din cazuri sunt asociate cu hemoliza discretă-moderată cauzată de durată scurtă a ciclului celular eritocitar;

Acest fapt va duce în cele din urmă la schimbări grave în metabolism.