

FIZIOPATOLOGIA NEUROTOXICITĂȚII BILIRUBINEI LIBERE

Lilian Popil

(Conducător științific: Lilia Tacu, asist. univ., Catedra de fiziopatologie și fiziopatologie clinică)

Introducere. Bilirubina liberă s-a dovedit a avea efecte neurotoxice pronunțate manifeste atât asupra neuronilor cât și celulelor gliale.

Scopul lucrării. Elucidarea efectelor fiziopatologice a bilirubinei la nivel molecular asupra sistemului nervos și explicarea proceselor care duc la disfuncții neuronale.

Material și metode. S-a realizat un studiu bibliografic despre acțiunea cerebrotoxică a bilirubinei libere.

Rezultate. Bilirubina afectează țesutul nervos prin 2 mecanisme. Mecanismul direct implică toxicitate asupra neuronului prin activarea unui număr mare de cascade moleculare intracelulare. Inițial bilirubina modifică polaritatea fosfolipidului în poziția C5 și C7 ceea ce duce la modificarea fluidității membranei cu externalizarea fosfatidilserinei cu activarea factorilor extrinseci ai apoptozei (caspaza 8). Ulterior bilirubina activează receptorul NMDA cu intrarea ionilor de Ca^{2+} în neuron și ieșirea glutamatului. Ionii de Ca^{2+} declanșează ieșirea citocromului C din mitocondrie cu activarea factorilor intrinseci ai apoptozei (caspaza 9) și generarea SRO cu inițierea stresului oxidativ. Mecanismul indirect implică activarea celulelor gliale cu generarea procesului inflamator. Inițial bilirubina activează microglia cu generarea de NF- κ B și IL-6 care duce la activarea concomitentă a astrocitului. Ulterior astrocitele generează mediatori proinflamatori specifici (NF- κ B, IL-6, IL-2 β , NO și glutamat). Aceasta duce la inflamație difuză cu afectarea neuronilor și pierderea ulterioară a acestora.

Concluzii. (1) Bilirubina liberă este un factor de risc pentru integritatea sistemului nervos capabil să inducă leziuni difuze a țesutului nervos.

Cuvânt cheie: Bilirubina, neuron, glia, excitotoxicitate.

THE PATHOPHYSIOLOGY OF FREE BILIRUBIN NEUROTOXICITY

Lilian Popil

(Scientific adviser: Lilia Tacu, assist. prof., Chair of physiopathology and clinical physiopathology)

Introduction. It has been shown that unconjugated bilirubin has marked neurotoxic effects both on neurons and on glial cells.

Objective of the study. Elucidating the physiopathological mechanisms of bilirubin at molecular level on nervous system and explaining the processes which lead to neuronal dysfunction.

Material and methods. It was achieved a scientific research based on cerebro-toxic action of unconjugated bilirubin.

Results. The bilirubin affects the nervous tissue by two mechanisms. The direct mechanism implies toxicity on the neuron by the activation of a large number of intracellular molecular cascades. Initially, bilirubin changes the polarity of phospholipid in the position C5 and C7 that can lead to modification of membrane fluidity with externalization of phosphatidylserine with activation of extrinsic factors of apoptosis (caspase 8). Further bilirubin activates NMDA with neuronal influx of Ca^{2+} and efflux of glutamate. Ca^{2+} ions trigger the realising of cytochrome C from mitochondria with activation of intrinsic factors of apoptosis (caspase 9) and generation of ROS with initiation of oxidative stress. Indirect mechanism implies activation of glial cells with generation of inflammatory processes. Initially, bilirubin activates microglia with generation of NF- κ B and IL-6, which leads to the activation of astrocyte. Subsequently, astrocytes activates proinflammatory specific mediators (NF- κ B, IL-6, IL-2 β , NO and glutamate). These will lead to diffuse inflammation with neuronal injury and their further loss.

Conclusions. (1) Free bilirubin is a risk factor for nervous system integrity that can lead to diffuse injury of nervous tissue.

Key words: bilirubin, neuron, glia, excitotoxicity.