



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA

Catedra Biochimie și Biochimie Clinică

PARTICULARITĂȚILE STRESULUI OXIDATIV ÎN
CANCER

Autor: Bacinschi Alina, an. VI, gr.
M1004

Coordonator: Doctor în științe
medicale, asistent universitar
Sardari Veronica

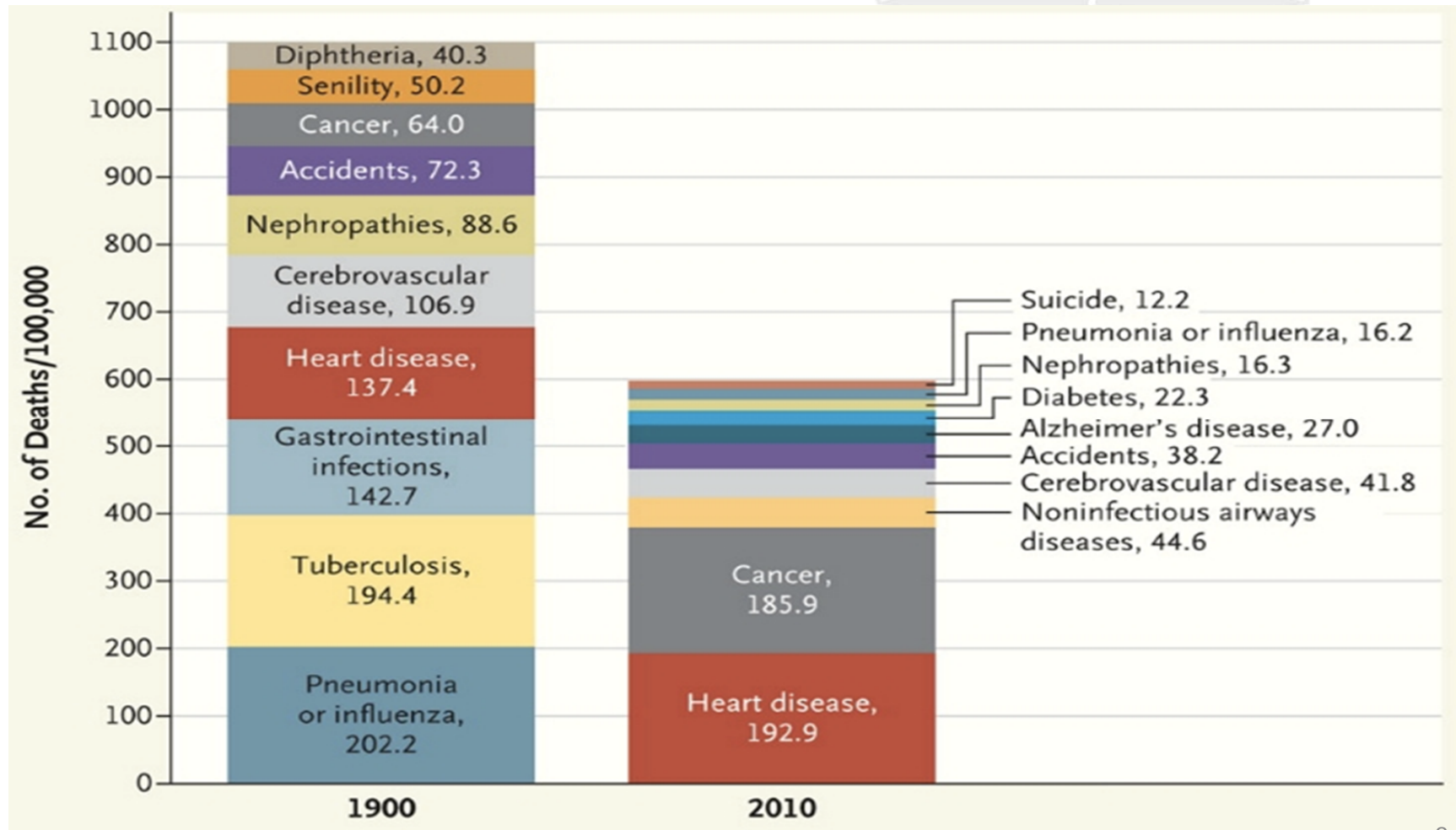


Actualitatea și importanța problemei abordate

- Conform datelor statistice în Republica Moldova, ca și în majoritatea țărilor europene incidența cancerului se află într-o creștere continuă.

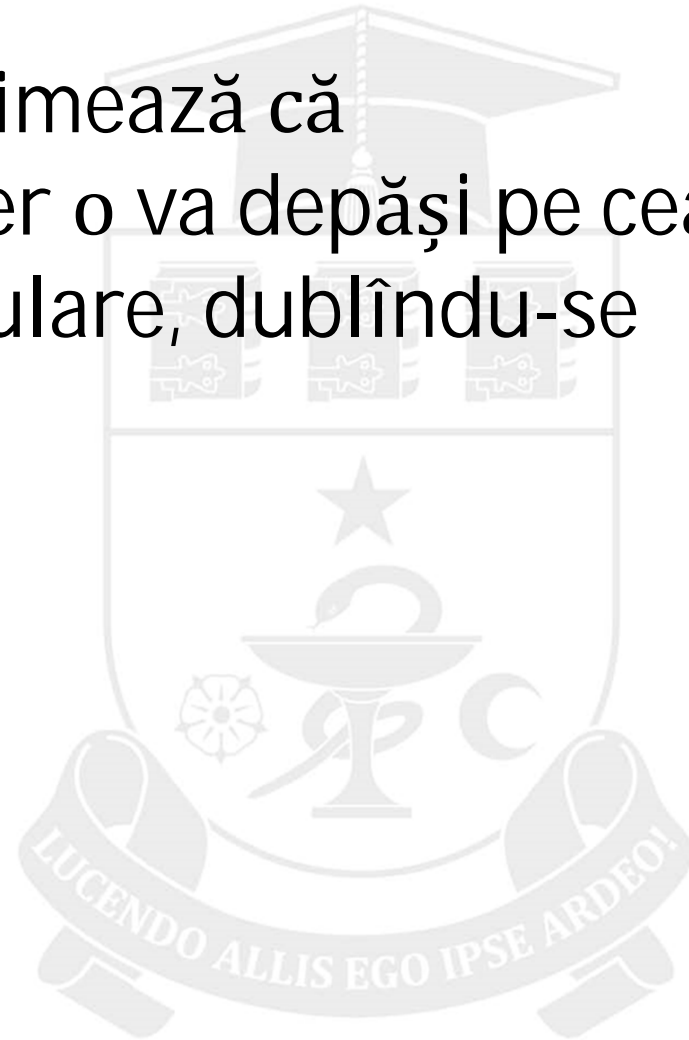


Statistica cancerului





- Către anul 2020, se estimează că mortalitatea prin cancer o va depăși pe cea prin bolile cardio-vasculare, dublându-se pînă în anul 2030.





Scopul lucrării:

- Elucidarea rolului stresului oxidativ în apariția, evoluția și tratamentul cancerului și stabilirea mecanismului de acțiune a remediilor anticancerigene asupra stresului oxidativ.



Obiectivele lucrării:

1. Elucidarea aspectelor generale ale cancerului și ale SO.
2. Cercetarea mecanismelor de transformare canceroasă a celulelor.
3. Studierea corelației dintre SO și cancerogeneză și determinarea rolului SO cronic la nivelul tuturor etapelor de cancerogeneză.
4. Estimarea influenței remediilor anticancerigene asupra stresului oxidativ.



Materialul și metodele de cercetare



Pentru realizarea scopului propus am efectuat analiza reviuului literaturii între anii 1993– 2015, utilizând 72 surse bibliografice. Am utilizat resursele informaționale ale Bibliotecii Științifice Medicale ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, precum și publicațiile din revistele de specialitate aflate în baza de date ale bibliotecilor electronice PubMed, Medline, MedScape și Hinari, obținute prin căutare în motorul Google, la introducerea următoarelor cuvinte - cheie: stres oxidativ, radicali liberi, antioxidanți, cancer, chimioterapie.



Stresul oxidativ

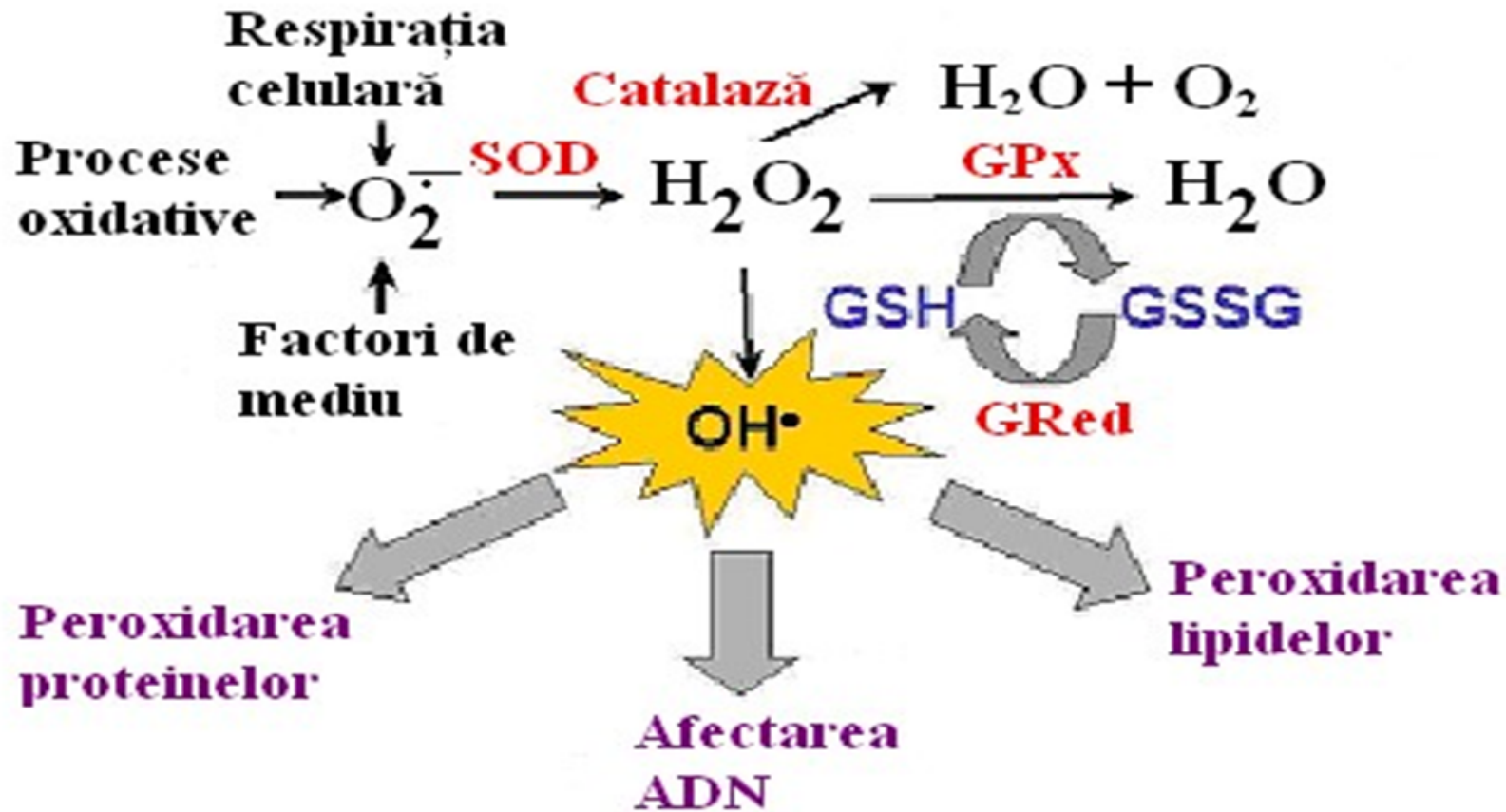
O statistică efectuată recent de Organizația Mondială a Sănătății indică o corelație dependentă între gradul de dezvoltare industrială a societății și incidența maladiilor circulatorii, neuro-degenerative și a cancerului, boli ce cauzează decesul, care sunt o consecință directă a complexului de fenomene, denumit stres oxidativ (SO).

SO este definit ca o producție exagerată, în organism, de RL ai oxigenului, însoțită de o epuizare a substanțelor antioxidante.



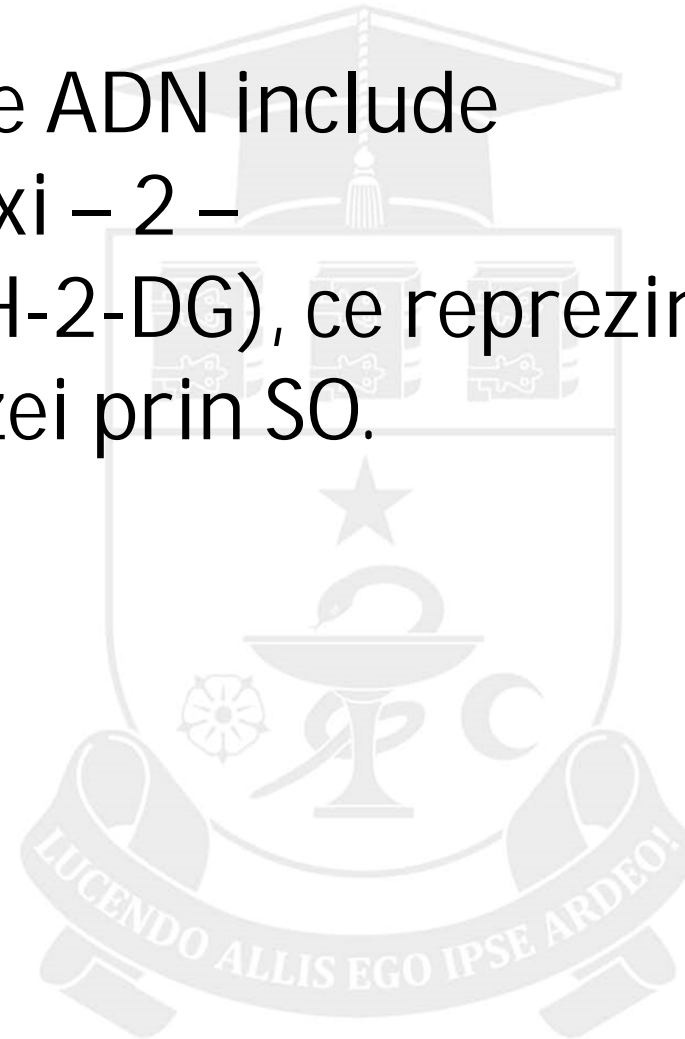


Atacul la nivel celular al metaboliților oxigenului



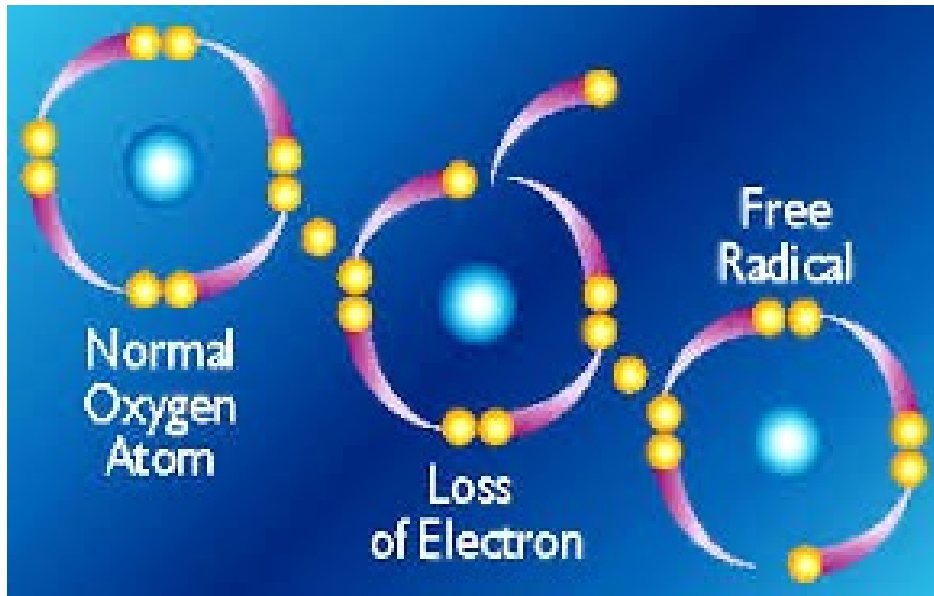


- Daunele •OH la nivel de ADN include generarea de 8 – hidroxil – 2 – dezoxiguanozină (8-OH-2-DG), ce reprezintă mediator al mutagenezei prin SO.





Radicalii liberi



- Un radical liber (RL) reprezintă un atom sau o moleculă ce conține unul sau mai mulți electroni nepereche, care ocupă singur un orbital atomic. Distrugerile celulare apar atunci când RL întâlnesc o altă moleculă și caută să extragă de la aceasta un alt electron pereche pentru electronul impar.

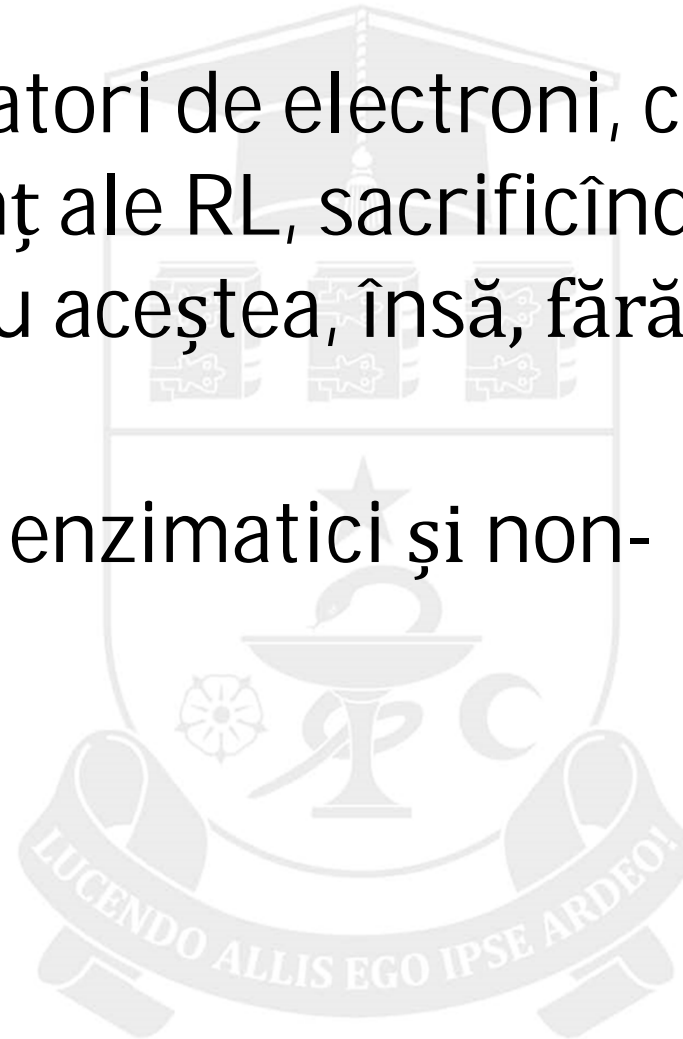


- În condiții fiziologice, RL, în cantități reduse, au funcție de protecție, prin uciderea bacteriilor invadatoare și a celulelor tumorale. Dar totuși, în cantități exagerate, pot avea efecte secundare negative, provocând leziuni tisulare, cu agravarea și progresia diferitelor boli, inclusiv și a cancerului.
- Dialdehida malonică (DAM) este nu numai un produs toxic de peroxidare a lipidelor, dar și o moleculă importantă implicată în sistemele de semnalizare și reglare, procese strict controlate *in vivo*. Prin formarea cross-lincurilor (legăturilor încrucișate) dintre lanțurile complementare ale ADN-ului, ea contribuie la stabilizarea helicei ADN-ului și inhibă replicarea.



Antioxidanții

- Antioxidanții sunt donatori de electroni, ce întrerup reacțiile în lanț ale RL, sacrificând proprii electroni pentru aceștea, însă, fără să devină ei însuși RL.
- Deosebim antioxidanți enzimatici și non-enzimatici.





Clasificarea antioxidantilor:

Deosebim *antioxidanți enzimatici*:

- Superoxid dismutaza (SOD);
- Catalaza (CAT);
- Glutation peroxidaza (GPX);
- Glutation reductaza (GR);
- Glutation S – transferaza (GST)

Antioxidanți non-enzimatici:

- Vitaminele A, C și E;
- Glutationul;
- Coenzima Q10 (CoQ10);
- Acidul alfa-lipoic;
- Carotenele;
- Zn, Se, etc.

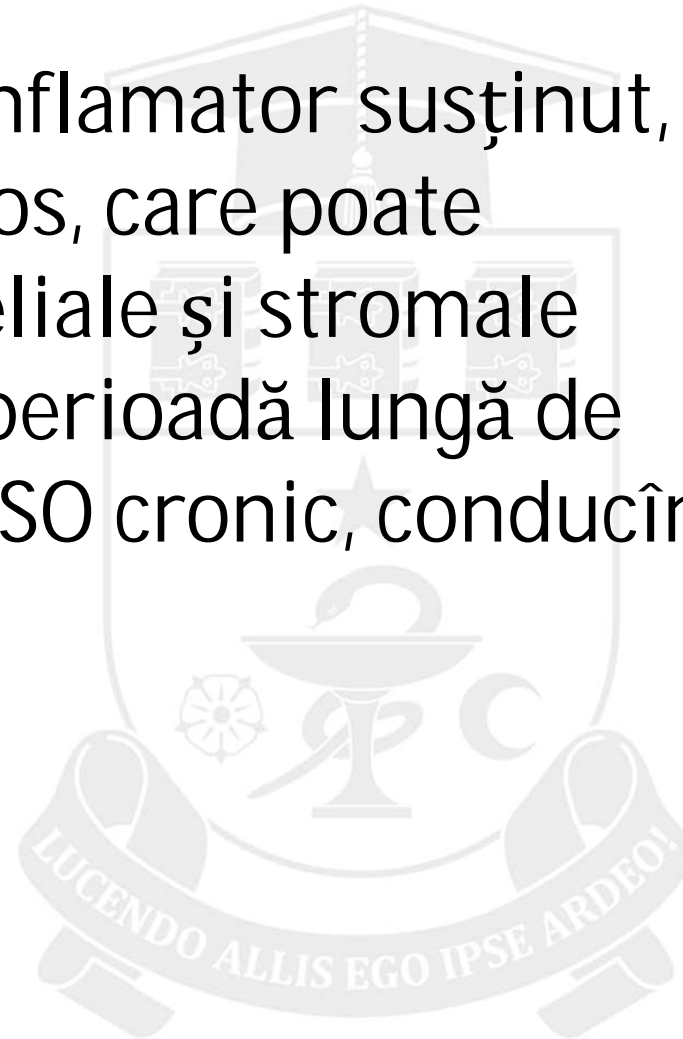


SO, inflamația și cancerul.

- SRO sunt implicate într-un spectru larg de boli, incluzând inflamația cronică, și într-o largă varietate de diferite tipuri de cancer.
- Celulele inflamatorii produc mediatori solubili, cum ar fi metaboliți ai acidului arahidonic, citokine și chemokine, care acționează prin recrutarea în continuare a celulelor inflamatorii la locul de deteriorare și care produc mai multe SRO. Acești mediatori - cheie pot activa cascadele de transmitere a semnalului intracelular, cu transducția *factorilor de transcripție*, cum ar fi:
 - factorul nuclear kappa B (NF- κ B),
 - factorul inductibil de hipoxie 1α (HIF 1α),
 - activatorul de proteine-1 (AP-1),
 - factorul nuclear al celulelor T activate (NFAT), legate de factorul-2 (Nrf2), care mediază răspunsurile mediate ale SO.



- Acest mediu oxidativ, inflamator susținut, conduce la un cerc vicios, care poate deteriora celulele epiteliale și stromale vecine sănătoase pe o perioadă lungă de timp, prin intermediul SO cronic, conducând la cancerogeneză.





Tratamentul anticancer și SO



Tratamentul preoperator:

- Chimioterapie
- Radioterapie



Metoda chirurgicală



Chimioterapia

Chimioterapia este unul din pilonii de intervenție medicală în cancer.

- Numeroase studii în domeniu au arătat că tratamentul cu chimioterapice ridică nivelul SO. Acest lucru se manifestă prin:
- Creșterea serică a produșilor de peroxidare lipidică;
 - Scăderea capacității antioxidante totale a plasmiei, cu scăderea capacității de a capta RL;
 - Scăderea plasmatică a antioxidanților (Vitamina E, vitamina C, beta carotenu);
 - Scăderea marcată a nivelului tisular a GSH, care apare în cursul chimioterapiei.



Agenții citostatice care generează nivele înalte de SRO sunt:



Antraciclinele (doxorubicina, epirubicina, daunorubicina)



Agenții alchilanți (clorambucil, ciclofosfamida, busulfan, lomustină, procarbazona)



Complexele legate de platină (cisplatin, carboplatin, oxaliplatin)



Camptotecani (topotecan, irinotecan)



Epipodofilotoxine (etoposide, teniposide)



- Toate medicamentele antineoplazice generează SRO, deoarece induc apoptoza în celulele neoplazice, iar una din căile de inducere a apoptozei pe cale medicamentoasă presupune eliberarea citocromului c din mitocondrie. Se activează inițiatorul caspazelor (caspaza-8 și caspaza-9), care ulterior activează caspazele efectoare (caspazele-3, -6, -7) ce produc liza celulară.



Chimioterapia

- Triapina (tiosemicarbazona 3-aminopiridină-2-carboxaldehidă), folosită în chimioterapia cancerului, este un inhibitor nou puternic al ribonucleotid-reductazei – enzimă cu rol cheie în sinteza ADN-ului celular. S-a demonstrat că inhibarea ribonucleotid-reductazei indusă de triapină și analogii ei este cauzată de RLO.
- Efectele secundare asociate cu administrarea triapinei și analogilor ei includ: mielosupresia, methemoglobinemia (MetHb) și hipoxia celulară, fapt ce limitează utilizarea clinică a acestor remedii.



Remedii anticancerigene autohtone

- La Catedra Chimie Anorganică și Fizică de la Universitatea de Stat din Moldova, sub conducerea d-nului academician Aurelian Gulea, pe parcursul ultimilor ani s-au obținut compuși ai metalelor nonplatinice cu liganzi polidentăți chelanți și macrociclici, asamblați în urma condensării tiosemicarbazidei cu aldehide și cetone și care manifestă proprietăți antitumorale puternice, dar până în prezent nu există cercetări profunde și detaliate asupra mecanismelor lor de acțiune în cazul unor procese tumorale.



Chimioterapia

- O sursă importantă de SRO sunt lipoxigenazele (LOX) - enzime responsabile de metabolismul acidului arahidonic și altor acizi grași polinesaturați.
- Un inhibitor al LOX utilizat în prezent este zileutonul, derivatul hidroxiureei care chelatează fierul din site-ul activ al enzimei, însă eficacitatea lui este compromisă de hepatotoxicitatea acestuia.
- Iată de ce, identificarea, caracterizarea și aplicarea în practică a unor noi inhibitori ai LOX mai puternici, mai bine tolerați, și prin urmare, netoxici, cu efecte adverse minimale este o problemă de importanță practică deosebită.



- Totodată, problema sintezei unor noi agenți antitumorali, eficienți și puțin toxici, rămâne a fi în continuare una actuală. În acest sens, un interes deosebit reprezintă compușii coordinativi ai metalelor nonplatinice cu liganzi chelanți și macrociclici în baza halogensemicarbazidelor, care manifestă proprietăți anticancer netriviiale cu toxicitate joasă, depășind de zeci și sute de ori activitatea antitumorală a doxorubicinei – preparat utilizat actualmente pe larg în oncologie.



Concluzii:

- Inițierea și progresia cancerului sunt strâns legate de SO prin creșterea mutației ADN sau prin inducerea deteriorării ADN-ului, instabilitatea genomului și proliferarea celulară.
- SO poate utiliza mai multe căi pentru a altera funcția celulară. Diversitatea genelor și produșilor genici care pot fi afectați de SRO susțin intervenția SO ca un reglator celular și un generator al alterării expresiei oncogenelor în stadiul de promovare a tumorilor.



- SO cronic la nivel celular poate stimula fie progresia cancerului, fie puterea de metastazare a cancerului, ceea ce rezultă ca anumite tratamente medicamentoase anticancer să fie mai puțin eficiente.
- Remediile anticancerigene posedă acțiune atât prooxidantă, cât și antioxidantă. Rezultatele studiului vor servi drept reper pentru determinarea căilor investigațiilor ulterioare pentru elucidarea detaliată a mecanismelor biochimice ale acțiunii CBA autohtoni și care ar putea furniza informații prețioase privind perspectivele lor de valorificare.



Vă mulțumesc pentru atenție!

