

Disciplina de fiziopatologie (cond.: prof. dr. A. Cojocaru, doctor în medicină)
a I.M.F. din Tirgu-Mureș

EFACTUL (TETRAHIDROFURANIL-2)-5-FLUOROURACILULUI ASUPRA REACȚIEI FAGOCITARE ÎN VITRO

A. Cojocaru, Magdalena László, Irén Kővecsi *

Fagocitoza, parte integrantă a mecanismelor nespecifice de apărare a organismului, a fost studiată de numeroși autori, sub multiple fațete (Wood și colab., 1946; Unanue și Askonas, 1968; van Furth și Cohn, 1968; Sell, 1980), iar rolul sistemului nervos central în reglarea reacției fagocitare a fost magistral demonstrat de Benetato, Oprișiu și Baciuc (1947) cu metoda „capului izolat“.

Interrelațiile dintre imunitate și cancer au făcut obiectul unor ample monografii și articole de orientare (Burnet, 1970; Möller și Möller, 1976; Simu, 1978), iar datele din literatura de specialitate a ultimelor două decenii relevă faptul că în apărarea antitumorală a organismului (Burnet, 1967; Gergely, 1979; Chiricuță, 1981; Moraru, 1984) reacția fagocitară joacă un rol important nu numai în recunoașterea și prelucrarea antigenelor tumorale, respectiv transmiterea informației antigenice ci și în catabolizarea lor printr-un mecanism nespecific intra- și extracelular (Clark, 1979; Cron, 1981; Merkiel, 1982).

Numeroase date experimentale au demonstrat, că la cancerosi fagocitoza suferă modificări variabile. S-a raportat creșterea fagocitozei în cancerul rectal, stomacal, renal, laringean, mamar, pulmonar, cerebral (Vaucher, 1970; Cron, 1975) și în boala Hodgkin (Süss, 1982), precum și scăderea ei în leucemia acută (Melezyńska-Matej, 1981), leucemia limfatică cronică și limfoame (McRipley, 1967).

S-a arătat de asemenea că fagocitoza nu se modifică în leucemia mieloidă cronică (Jaworkowsky, 1980), iar după Neuwirtová (1976) nici în leucemia acută, în care alți autori o găsesc scăzută.

Adrian și colab. (1976) urmărind dinamica reacției fagocitare la șobolanii purtători de tumori în diferite stadii de dezvoltare au constatat scăderea capacității fagocitare a leucocitelor pe măsura creșterii în volum a țesutului tumoral, observându-se și faptul că serul animalelor purtătoare de tumori a redus semnificativ capacitatea fagocitară a leucocitelor normale.

Unii autori consideră că reacția fagocitară constituie mecanismul fundamental în rezistența naturală antitumorală a organismului și reflectă

* Asistența tehnică: L. Krizbai

situația dinamică a relațiilor dintre organismul gazdă și tumoare (Eckhardt, 1973; Bojăn, 1976; Cron, 1981).

În ceea ce privește efectul citostaticelor asupra reacției fagocitare a leucocitelor provenite de la persoanele sănătoase sau purtătoare de tumori maligne, rezultatele cercetărilor experimentale sînt contradictorii. S-a constatat fie scăderea, fie nemodificarea, respectiv creșterea reacției fagocitare, modificări care sînt dependente de doză, de specie și de citostaticul utilizat (Nicol, 1954; Pisano, 1973; Neuwirtová, 1976; Cojocaru, 1978; Cron, 1981).

Data fiind importanța fagocitozei în apărarea organismului, studiul interferenței dintre citostatice și reacția fagocitară prezintă un interes teoretic și practic deosebit. Din aceste considerente, în lucrarea de față am urmărit reacția fagocitară a polimorfonuclearelor neutrofile sub influența (tetrahidrofuranil-2)-5-fluorouracilului (F) — citostatic utilizat în terapia cancerului gastric, rectal, mamar și cerebral (Karev, 1972; Valdivieso, 1976).

Material și metodă

Cercetările au fost efectuate pe sîngele prelevat de la un lot de 44 persoane sănătoase (donatori de sînge), de sex și vîrstă diferite. S-a studiat reacția fagocitară a polimorfonuclearelor neutrofile in vitro după Benetato și colab. (1947), cu unele modificări și s-au exprimat rezultatele prin cifra fagocitară (CF) — procentul de leucocite care fagocitează — și indicele fagocitar (IF) — numărul mediu de germeni înglobați de un granulocit neutrofil. S-a utilizat preparatul Ftorafur („Medexport“, U.R.S.S.), administrat in vitro în doză de $60 \cdot 10^{-6}$ g/ml. Rezultatele obținute au fost prelucrate statistic utilizînd testul „t“ al lui Student.

Rezultate și discuții

Rezultatele obținute sînt prezentate în tabelele nr. 1 și 2

Din datele noastre rezultă că F în doza administrată și in vitro nu produce modificări notabile în capacitatea fagocitară a granulocitelor neutrofile, neconstatîndu-se variații semnificative nici sub raportul gra-

Tabelul nr. 1

Efectele Ftorafurului asupra activității fagocitare

Lotul	Cifra fagocitară	σ	Limite de variație	n	p
Martor	68,56%	$\pm 16,33\%$	25,00—91,00%	44	>0,1
Tratat	63,50%	$\pm 15,35\%$	28,00—88,00%		

Tabelul nr. 2

Variațiile indicelui fagocitar sub acțiunea Ftorafurului

Lotul	Indicele fagocitar	σ	Limite de variație	n	p
Martor	8,67	$\pm 3,11$	4,64—20,20	44	>0,5
Tratat	8,94	$\pm 3,14$	4,69—20,23		

dului de participare a polimorfonuclearelor neutrofile la fagocitoză (CF) și nici în ceea ce privește intensitatea captării microorganismelor fagocitate (IF).

În cercetările noastre anterioare (Cojocaru și László, 1982) am constatat prin testul NBT că substanța afectează în mod semnificativ cea de a III-a fază a reacției fagocitare (dezintegrarea substanțelor particulare în fagolizozom). În literatura de specialitate este unanim acceptat faptul că NBT-ul joacă rolul de acceptor de hidrogen în sistemul de oxidoreductaze (NBT-reductaza), fiind astfel un indicator fidel al activării metabolismului energetic al neutrofilelor (Vaucher, 1970; Szárts, 1976; Dragomirescu, 1976; Korenkiewicz, 1983).

Este probabil că F nu influențează fenomenele de membrană care au loc în faza de înglobare a particulelor fagocitate și nu afectează arhitectura membranei și/sau funcția receptorilor de membrană. Cercetările noastre au arătat că F nu modifică capacitatea de rozetare spontană a limfocitelor T umane (date necomunicate), acționând prioritar prin alterarea metabolismului oxidativ al fagocitelor și a consumului de O_2 al organelor implicate în sinteza anticorpilor (Cojocaru și colab., 1983).

Date experimentale recente (Clark, 1979; Merkiel, 1981, 1982; Nathan, 1982) atestă că granulocitele neutrofile sînt implicate în distrugerea țesuturilor tumorale, fie prin activarea unor enzime ale metabolismului oxidativ (mieloperoxidaza, peroxidaza, betaglucuronidaza, fosfatasa alcalină), fie prin producții activării oxigenului molecular (O_2^- , H_2O_2 etc.). Aceste substanțe, împreună cu halogenii, formează un sistem citotoxic care acționează printr-un mecanism extracelular.

Rezultate similare privind influențarea diferențiată a fazelor fagocitozei s-au obținut și prin alte procedee. Astfel, s-a stabilit că radioterapia (Baehner, 1973; Gierek, 1979), corticosteroizii (Alexander 1968; Matula, 1971; Chretien, 1972) și prostaglandinele (Flyer, 1973) au efecte inhibante numai asupra fazei de digestie intracelulară, nemodificînd faza de înglobare a particulelor fagocitate.

Concluzii

1. S-a studiat activitatea fagocitară a granulocitelor neutrofile in vitro la 44 persoane sănătoase (donatori de sînge). La lotul martor cifra fagocitară a fost de 38,56%, iar indicele fagocitar 8,67%.

2. Administrarea (tetrahidrofuranyl-2)-5-fluorouracilului in vitro in doză de 60.10^{-6} g/ml nu produce modificări semnificative ale cifrei fagocitare ($63,50\%$) și nici ale indicelui fagocitar ($8,94\%$).

3. Ftorafurul nu acționează asupra fazei de înglobare, inhibă însă faza de digestie intracelulară a fagocitozei prin alterarea metabolismului oxidativ al granulocitelor neutrofile, afectând astfel o verigă importantă a capacității de apărare antitumorală a organismului.

Bibliografie

1. Adrian T., Mociuleschi A., Vasilescu F., Popescu A., Sbenglie M., Nasture N.: *Oncologie* (1976), 15, 175; 2. Alexander J. W., Hegg M. E., McCoy H. V., Altemeier W. A.: *Surg. Forum* (1968), 19, 198. 3. Baehner R. L., Neiburger R. G., Johnson D. E., Murrmann S. M.: *New. Engl. J. Med.* (1973), 289, 1209; 4. Benetato Gr., Oprîșiu C., Baci I.: *J. de Physiol.* (1947), 39, 191; 5. Boján F.: *Orvosképzés* (1976), 51, 261; 6. Burnet F. M.: *Lancet* (1967), 1, 1171; 7. Burnet F. M.: *Prog. exp. Tumour Res.* (1970), 13, 1; 8. Chiricuță I., Todoruțiu C., Crișan M.: in: Chiricuță I., *Cancerul sinului, Institutul Oncologic, Cluj-Napoca*, 1981, 571; 9. Chretien J. H., Garagusi V. F.: *Res. (N.Y.)*, (1972), 11, 358; 10. Clark R. A., Klebanoff S. J.: *J. Immunol.* (1979), 122, 2605; 11. Cojocaru A., László M., Főrika G., Iazigian A., Cojocaru Z.: *Rev. med.* (1978), 24, 43; 12. Cojocaru A., László M.: *Rev. med.* (1982), 28, 20; 13. Cojocaru A., Iazigian A., Sorescu D.: 5th International Congress of Immunology, Kyoto, 1983, W-703-07; 14. Cron J.: *Neoplasma* (1975), 22, 211; 15. Cron J., Jansa P.: *Folia Haematol. Leipzig* (1981), 108, 481; 16. Dragomirescu T., Butur D.: *Med. int.* (1978), 30, 177; 17. Eckhardt S.: *Magyar Onkológia* (1973), 17, 193; 18. Flyer R. H., Finch S. C.: *Res. (N.Y.)* (1973), 14, 325; 19. van Furth R., Cohn Z. A.: *J. exp. Med.* (1968), 128, 415; 20. Gergely J.: *Immunobiológia, Medicina Könyvkiadó, Budapest*, 1979; 21. Gierek T., Lisiewicz J., Pilch J., Namysłowski G.: *Folia Haematol. Leipzig* (1979), 106, 22; 22. Jaworkowsky L., Shilevitsch A., Priedniece E., Grant H.: *Folia Haematol. Leipzig* (1980), 107, 213; 23. Karev N. J.: *Neoplasma* (1972), 19, 347; 24. Korenkiewicz A., Merkiel K., Prokopowicz J.: *Neoplasma* (1983), 30, 619; 25. Matula G., Paterson P. Y.: *Lancet* (1971), vol. I, No. 7703, 803; 26. McRipley R. J., Selvaraj R. J., Glovsky M. M., Sbarra A. J.: *Cancer Res.* (1967), 27, 674; 27. Melezyńska-Matej M., Grzybek-Hrynewicz K., Kotlarek-Haus S., Kaiser A.: *Folia Haematol. Leipzig* (1981), 108, 559; 28. Menkiel K., Prokopowicz J.: *Folia Haematol. Leipzig* (1982), 109, 218; 29. Moraru I.: *Imunologie*, Edit. Medicală, București, 1984; 30. Möller G., Möller E.: *Transplant Rev.* (1976), 28, 3; 31. Nathan C. F.: *Fed. Proc.* (1982), 41, 2206; 32. Neuwirtová R., Setková O., Dorazilová V., Klener P., Donner L.: *Haematologia* (1976), 10, 89; 33. Nicol T., Snell R. S.: *Nature* (1954), 174, 554; 34. Pisano J. C., Patterson J. T., Di Luzio N. R.: *Res. (N.Y.)* (1982), 12, 361; 35. Sell S.: *Immunology, immunopathology and immunity*, Harper & Row Publ., Gagerstown, 1980; 36. Simu G.: *Imunitate și cancer*, Edit. medicală, București, 1978; 37. Süss J., Balázs Cs., Bakács T.: *Allergie u. Immunol.* (1982), 28, 56; 38. Szárits A., Jákó J., Riesz T., Balogh I.: *Orv. Htl.* (1976), 117, 458; 39. Unanue E. R., Askonas B. A.: *J. exp. Med.* (1968), 127, 915; 40. Valdivieso M., Bodey G. P., McKelvey E. M., Gottlieb J. A.: *Cancer Res.*

(1976), 36, 723; 41. Vaucher A., Wyss M., Thévoz F., Knöpfel M., Miescher P. A.: Schweiz med. Wschr. (1970), 100, 2248; 42. Wood W. B., Smith M. R., Watson B.: Science (1946), 104, 28.

Sosit la redacție: 12 aprilie 1985.

A. Cojocaru, Magdalena László, Irén Kövecsi

EFFECT OF (TETRAHYDROFURANYL—2)—5—FLUOROURACIL ON THE PHAGOCYtic REACTION IN VITRO

The authors have studied the phagocytic activity of neutrophile granulocytes in vitro in 44 healthy individuals (blood donors). In the control group the number of phagocytes was 68.56%, and the phagocyte index 8.67%.

Administration of (tetrahydrofuranyl—2)—5—fluorouracil in vitro, in a dose of $60 \cdot 10^{-6}$ g/ml does not produce any significant modifications in the number of phagocytes (63.50%) and in the phagocyte index (8.94%).

Fturafur has no action on the engulfing phase, but it inhibits the phase of intercellular digestion of phagocytosis by altering the oxidative metabolism of neutrophile granulocytes, thus affecting a very important link in the capacity of antitumoural defence of the body.
