

LEZIUNI CROMOZOMIALE ȘI HISTOPATOLOGICE SUPRAADĂUGATE DE MEDICAȚIA ANTINEOPLAZICĂ CU ANTIFALAN ÎN ȚESUTURILE NORMALE

Livia Chioreanu, G. Simu, Marioara Țambrea

Cercetările experimentale privind efectul citoletal diferențiat al chimioterapiei antineoplazice (1,2,3,4,5) în relație cu heterogenitatea populațiilor tumorale, relevă existența în tumori a unor subpopulații celulare asincrone cu fazele ciclului celular, ca expresie a unor modificări de selecție genetică continuă în clona celulară de origine (Nowell cit. de 6).

Administrate în scop terapeutic, aceste medicamente acționează neselectiv, lezând deopotrivă celulele tumorale și normale (6), încât supraadaugă efectului antimalign și producerea simultană a unor mutații somatice în celulele normale, care se reflectă în acțiuni clinice adverse ca mielosupresia (7,8,9,10,11,12,13,14,15,16), toxicitate hepatică (6,20), pulmonară (21,22), a epitelilor sau a altor țesuturi, facilitând dezvoltarea neoplaziei, prin inhibarea activității proliferative a celulelor normale (22,23,24).

Material și metodă

Experiențele s-au desfășurat pe parcursul a doi ani (1983—84) sub forma a trei serii experimentale, repetate în condiții identice. Fiecare serie a inclus un număr de 50 de șoareci de ambele sexe, din linia AKR menținute la biobaza institutului, în vîrstă de 5-7 luni, împărțiți în: 2 loturi experimentale a câte 10 șoareci fiecare, injectate intraperitoneal cu 0,1 ml (50 gama) de Antifalan (A) sau 0,2 ml (100 gama); 4 loturi martor din care 2 loturi injectate i.p. cu ser fiziologic (20 animale) și 2 loturi martor, unul pentru simpla înțepare peritoneală și unul martor normal.

Antifalanul (ametofterina sau metotrexatul) este un citostatic din grupa antifolicelor, fiind din punct de vedere chimic un acid 4-amino-

10 metil-pterolil glutamic, s-a administrat de două ori săptăminal, pină la doza totală de 750 gama, respectiv 1500 gama pe animal.

Tehnica Fox și Zeiss modificată de noi a servit pentru evidențierea cromozomilor medulari, iar colorația Hemalaun-eozină pentru examinări morfopatologice hepatice, splenice, renale, pulmonare și timice.

Rezultate

1. *Citogenetice.* Administrarea A în condițiile amintite produce un efect mutagen intens asupra celulelor măduvei hematogene normale, blocînd aproape total procesul de mitoză, despiralizarea cromozomilor cu inegalități de colorabilitate, conturul cromozomial estompat sau cu emergența unor fine filamente organizate oarecum într-un reticul pe fond pulverulent (fig. nr. 1, 2), numeroase celule binucleate și rare tetranucleate. În cîteva cazuri în preparatele cromozomiale, dispunerea granulocitelor apărea sub formă de rozetă în jurul unei mase centrale cu structură amorfă, legată de granulocitele periferice prin numeroase formațiuni de aspect trabecular, care au putut persista și după multiplele manevre de resuspendare celulară din timpul hipotonizării și fixării celulelor.

2. *Morfopatologice.* În comparație cu animalele martor injectate intraperitoneal (i.p.) cu 0,1, respectiv 0,2 ml ser fiziologic, există tendința ca la loturile injectate i.p. cu A 0,1 sau 0,2 ml, populația de celule limfoide să apară diminuată în *splină* și *timus* (fig. nr. 3, 4), acest aspect fiind însă inconstant și nu totdeauna proporțional cu doza administrată. Involuția completă a timusului se întilnește însă mai frecvent la animalele injectate cu 0,2 ml A, după cum foliculii splenici sînt mai mici și limfocitele mai rare în cordoane la animalele injectate cu A.

De asemenea, există tendința ca la animalele tratate, să se întilnească mai frecvent în diferite organe, semne de proces inflamator. Astfel în special în *plămîn* (fig. nr. 5, 6), în comparație cu aspectul normal, se întilnesc frecvent infiltrate limfoplasmocitare peribronhovasculare, cu secreție endobronșică și bronșiectazie, inflamație nodulară peribronșică și chiar zone de condensări pneumonice, alternînd cu zone de atelectazie.

Aceste modificări, mai exprimate la animalele care au primit doze mari de A, se întilnesc rar și la animalele martor. Leziunile pulmonare sugerează creșterea virulenței unor microbi obișnuiți pe căile respiratorii ale animalelor de experiență, în condițiile acțiunii imunodepresoare cu A (aspect de infecție oportunistă).

În *ficatul* animalelor tratate (fig. nr. 7), se întilnesc mici infiltrate limfoplasmocitare în spațiile porte, mai rar noduli limfoizi mai mari. La unul din animale se întilnește un nodul adenomatos. Parenchimul hepatic prezintă modificări moderate sub formă de celule binucleate, inegalități de dimensiuni și colorabilitate a nucleilor, mitoze mai numeroase, hiperplazie de celule Kupfer. În *rinichi*, la animalele tratate cu A se întilnesc mici infiltrate limfoplasmocitare cu dispoziție interstițială perivasculară. La unul din animalele tratate se întilnește un adenom trabecular.



Figura nr. 1

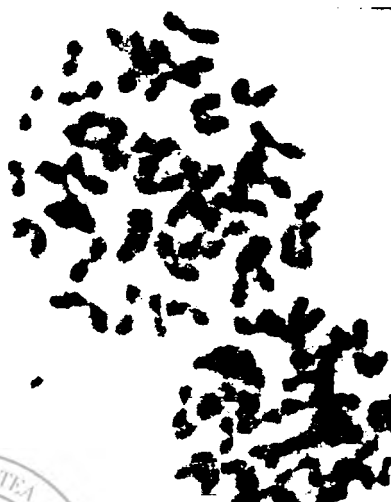


Figura nr. 2

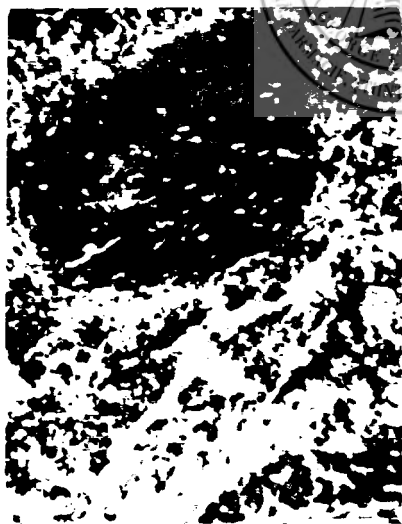


Figura nr. 3



Figura nr. 4





Figura nr. 5



Figura nr. 6

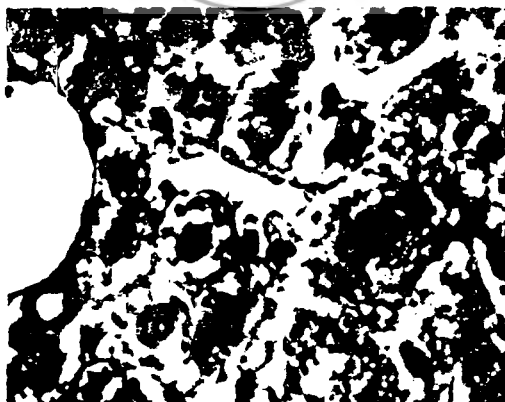


Figura nr. 7

Discuții și concluzii

Studiul agresiunii medicamentoase asupra structurilor genetice, interesând toate categoriile de vîrstă în orice moment al existenței, are reale consecințe patogenetice, implicate în starea de sănătate a populației, adăugînd cauze noi de morbiditate și mortalitate generală.

Descifrarea recentă a mecanismului de acțiune al A la nivel genetic și biochimic (6,24,26), a permis cunoașterea instalării chimiorezistenței totale față de doze extreme de A și neînsoțite de o evoluție favorabilă a neoplaziei, printr-un fenomen de amplificare genică vizînd gena dihidrofolat reductazei (24,27). În acest fel se asigură cantitatea de enzimă necesară anihilării oricăror doze de A administrate.

Literatura de specialitate, relevă o similitudine de exprimare și extrapolare a reacțiilor adverse ale A la om și animale (șoareci), atît din punct de vedere clinic cît și histopatologic, traduse în pneumopatii interstițiale sau cu infiltrate micronodulare (21), adenopatii mediastinale și efuziuni pleurale (21,25), coafectare hepatică gravă (17), leucemii mielomonocitare (8,9,10,11,12,14,15,18).

La nivelul aparatului genetic (5) inhibarea dihidrofolat reductazei antrenează represia sintezei nucleotidelor, pirimidinice, a replicării și reparării ADN-ului. În plus leziunile sînt complete și prin modificările descrise în compoziția și metabolismul histonelor, care posibil induc destabilizarea complexului ADN-histone din nucleozomi, intervenind în reglarea genetică prin depresia genelor inclusiv a protooncogenelor (6,7,28,29,32) sau provirusurilor tumorale ADN. Astfel consecutiv activării oncogenelor se inițiază transcrierea și traducerea prin sinteză a proteinelor transformante, care promovează transformarea neoplazică pe multiple căi (19,23,28,29,30,31,32) și în mod asociat debutul infecțiilor cu caracter oportunist, cunoscute în literatura de specialitate și surprinse și de noi.

Bibliografie

1. Geisler K., Lenzhofer R., Weiss B.S., Moser K.: Wien. Klin. Wschr. (1984), 96, 9, 381; 2. Carter S.K.: Drugs (1986), 31, 337; 3. Pearson R.D.: Medical Hypotheses (1986), 191, 7; 4. Kempf R.A., Mitchell M.S.: Cancer Investigation (1984), 2, 6, 459; 5. Oshimura M., Barrett J.C.: Environmental Mutagenesis (1986), 8, 129; 6. Chiricuță I.: Cancerul, chimioterapia actuală, Ed. Dacia Cluj-Napoca, 1983; 7. Bishop J. M.: Cancer (1985), 55, 2329; 8. Dawson A.A.: Brit. Med. J. (1979), 1, 6172, 1195; 9. Green D.M., Brecher M.L., Blumenson E., Grossi M., Freeman A.: Cancer, (1982), 50, 12, 2722; 10. Galiano R.G., Constanzi J.J.: Cancer, (1976), 37, 1163; 11. Godard Ph. et al: Chest, (1979), 76, 47; 12. Lebranchu Y. et al: Lancet, 1980), 1, 8169; 13. Leuenberger Ph.: Schw. Rundschau Med. (1979), 68, 1732; 14. Miller A.B., Klaassend D.J., Boyes D.A., Dodds D.J., Gerulath A., Kirk M.E., Levitt M., Pearson J.G., Wall C.: CMA-Journal, (1980), 123, 6, 365; 15. Roberts M.M.: Lancet, (1976), 2, 7989, 768; 16. Valagusa P. et al: Brit. Med. J. (1980), 280, 6209, 216; 17. Robinson J. K. et al: Arch Dermatol., (1980), 116, 413; 18. Van Ormondt H., Van Eb A.J.: Neth. J. Med. (1986), 29, 49; 19. Biró J.: Medical Hypotheses (1983), 12, 203; 20. Knudson A.: Cancer Res. (1985), 45, 1437; 21. Camus P. H. et al:

Nouvelle Presse Méd. (1980), 9, 48, 3698; 22. Taylor J.W., Slowiaczek P., Francis Pauline, Tattersall M.H.N.: Cancer Res. (1982), 42, 12; 23. Hunter T.: Sci. Am. (1984), 251, 2, 60; 24. Crăciun T.: Genetica și societatea. Ed. Albatros, București, 1983; 25. Spector J. I. et al: J. Amer. Med. Ass. (1979), 242, 26, 2852; 26. Goldman J.N., Goldman Margaret B.: J. A.M.A. 1984, 251, 6, 774; 27. Ovseen L.: Drugs (1979), 18, 278; 28. Croce C. M., Klein G.: Sci. Am. (1985), 252, 3, 44; 29. Brondt-Rauf P., Pincus M.: Occupational Medicine: State of the Art Reviews, (1987), 2, 1, 27; 30. Slavkin H.D.: Journal of Craniofacial Genetics and Developmental Biology (1985), 5, 1; 31. Jacquillat C., Auclerc G.: Gaz. Méd. de France (1983), 90, 37, 3813; 32. Ochiai M., Nagao M., Tahira T., Ishikawa F., Hayashi K., Ohkaki H., Terada M., Tsuchida N., Sugimura T.: Cancer Letters (1985), 29, 119; 33. Varmus E. H.: Cancer (1985), 55, 2324.

Livia Chioreanu, G. Simu, Marioara Tambrea

**CHROMOSOMAL AND HISTOPATHOLOGICAL LESIONS OVERADDED
BY ANTINEOPLASTIC MEDICATION WITH ANTIFALAN
IN NORMAL TISSUES**

The paper reports the medullar cytogenetic and histopathological (hepatic, splenic, thymic, renal and pulmonary) results obtained after the experimental administration of the drug. The mutagenic effect on the normal cells is significant: mitosoinhibiting action, metaphasic images without spiral chromosomes having a felt-like, thick outline, included in the granular reticulum besides a lot of binucleate cells. The histopathological picture reveals the diminution of splenic and thymic lymphocyte population, sometimes histiocytic hyperplasia, abundant peribronchial lymphoid infiltrates and bronchiectasis, the expression of chronic bronchitis; hepatic phenomena such as anisocoria, anisochromia with rare binucleate cells and images of mitosis.
