

Academia R.P.R. Baza de cercetări științifice din Tg.-Mureș (director: acad. prof. D. Miskolczy) și Catedra de anatomie patologică a I.M.F. din Tg.-Mureș (cond. conf. Fr. Gyergyay, candidat în științe medicale)

## METABOLISMUL GLUCIDIC AL TUMORILOR ȘI ROLUL LUI IN PROLIFERAREA CELULARĂ

Fr. Gyergyay, O. Lakatos

Nevoia de energie a celulelor este asigurată prin scinderea glucidelor, precum și a grăsimilor și proteinelor. Energia astfel eliberată va fi utilizată de celulă (1) pentru sinteza substanței vii și a substanțelor de rezervă, (2) pentru menținerea structurilor vitale și (3) pentru diferitele funcții și mișcări speciale (mișcarea citoplasmatică, diviziune etc.).

Eliberarea energiei chimice a alimentelor se desfășoară pe două căi: (1) prin scinderea anaerobă a glucidelor, deci prin glicoliză sau fermentație și (2) prin arderea produselor glicolizei, a grăsimilor și a aminoacizilor, deci prin oxidare sau respirație.

În cursul glicolizei glucoza va fi fosforilată, apoi hexoza se descompune în două trioze. Ca produs al glicolizei se formează acidul piruvic.

În două etape ale glicolizei — acid 1—3-difosfoglicerinic și acid fosfoenol-piruvic — se formează legături macroergice de fosfat, care transpunându-se pe adenozinodifosfat (ADP) dau naștere la adenosintrifosfat (ATP). ATP ca fosfat macroergic reprezintă forma de înmagazinare a energiei utilizabile în celula animală. Astfel în cursul glicolizei la fiecare moleculă de glucoză se formează cîte 4 molecule de ATP, din care una va fi utilizată pentru fosforilarea noilor molecule de nexoze, iar restul de 3 molecule de ATP vor reprezenta câștigul de energie.

Acidul piruvic formează tranziția spre scinderea oxidativă a glucozei, deoarece după decarboxilarea oxidativă ajunge ca acid acetic activat, în ciclul respirator (ciclul acizilor tricarboxilici).

Veriga principală spre scinderea oxidativă o formează coenzima-A, prin care radicalii acetici din glicoliză și din descompunerea grăsimilor și a aminoacizilor se condensează cu acidul oxalacetic formînd acid citric. În ciclul oxidativ la patru etape (acid izo-citric, acid alfa-cetoglutaric, acid succinic și acid malic) prin intermediul nicotinamidadeninnucleotidei (NAD), respectiv al nicotinamidadeninnucleotid fosfatului (NADP), 4 H<sub>2</sub> vor fi oxidați în sistemul enzimatic citocromic. Ca produs final din fiecare substrat se formează bioxid de carbon și apă.

În cursul oxidației, pentru fiecare atom de oxigen consumat din aer se formează trei legături de fosfat macroergic în formă de ATP, iar în cursul arderii unei molecule de glucoză se eliberează în total 36 molecule de ATP. Astfel oxidația dă naștere la de 12 ori mai multă energie decît glicoliza.

Prin omogenizare și centrifugare pot fi separate diferitele elemente ale celulelor. Prin urmărirea metabolismului acestor elemente separate s-a putut constata că fermenții ai glicolizei se află liberi în citoplasmă, în timp ce fermenții ciclului respirator, inclusiv cofermenții și dehidrogenazele, sînt legați de structuri în mitocondrii, adevărate sisteme multienzimatice.

Fermentația și respirația se reglează reciproc. În această reciprocitate un rol însemnat îl joacă acea acțiune inhibitoare pe care o exercită respirația asupra gli-

colizei. În caz de respirație activă, ADP și fosfatul anorganic este atras pentru fosforilare oxidativă din teritoriul de acțiune al glicolizei, deci din citoplasmă în mitocondri (Lynen), iar rezultatul este scăderea glicolizei. Acest fenomen este denumit *efectul Pasteur*. Invers, în caz de alterare a respirației, sistemul acidului adenilic și fosfatul anorganic migrează în citoplasmă, ceea ce ajută glicoliza (efectul Pasteur inversat). Acest fenomen îl putem declanșa și adăugând glucoză în surplus. Din cauza cantității mari de substrat, glicoliza crește și respirația scade (efectul Crabtree). Îndată ce s-a consumat glucoza, în lipsa substratului, glicoliza scade și respirația crește. Efectul Pasteur poate fi explicat și prin acțiunea inhibitoare a oxigenului asupra unor enzime (Warburg) sau prin scăderea permeabilității celulare.

Un produs secundar al glicolizei este *acidul lactic*, care se formează prin dehidrogenarea acidului piruvic. Acidul lactic se formează numai atunci când acidul piruvic nu este cantitativ utilizat în ciclul acizilor tricarboksilici, cînd există totodată o cantitate suficientă de NAD în formă redusă ( $\text{NADH}_2$ ), deci, în acele cazuri, cînd din motive diferite glicoliza este mai accentuată decît respirația.

*Warburg* a semnalat pentru prima oară acea însușire a celulelor tumorale de a consuma mult mai multă glucoză și de a produce mult mai mult acid lactic decît țesuturile normale. Această glicoliză mai accentuată a fost observată și în unele țesuturi normale (țesut embrionar, creier, retina etc.), însă în timp ce țesuturile normale produc acid lactic numai în lipsa oxigenului, în tumori glicoliza și geneza acidului lactic sînt accentuate și în prezența oxigenului. Glicoliza aerobă crescută a tumorilor a fost demonstrată și *in vivo*. Astfel la găini cu sarcomul Rous s-au putut doza cantități mai mici de glucoză și mai mari de acid lactic în venele corespunzătoare tumorii, decît în singele arteriale (Cori). După unele observații, cu cît tumorile sînt mai maligne, cu atît glicoliza aerobă și anaerobă este mai accentuată (Limburg).

Cercetări ulterioare constată că glicoliza tumorilor trece prin aceleași faze ca și cea a țesuturilor normale, deci după schema Embden-Meyerhof schițată mai sus. Fermentații necesari pot fi regăsiți în țesuturile tumorale.

Warburg și colaboratorii au urmărit prin metoda manometrică elaborată de ei, respirația țesuturilor normale și tumorale. Au constatat că respirația tumorilor este scăzută față de țesuturile normale.

Este cunoscut că gradul de respirație a unui țesut este determinat, pe lîngă cantitatea de substrat și de activitatea fermenților. Prin analiza acestora s-a putut clarifica, că în tumori cantitatea multor fermenți, (a dehidrogenazelor și a unora dintre enzimele lanțului respirator) este scăzută. Totodată scade și cantitatea nicotinamidadenin-nucleotidelor (NAD, NADP) responsabile pentru activitatea majorității dehidrogenazelor. Astfel, ficatul normal conține 1390 microg/g NAD, în faza precarcinomatoasă 500 microg/g, iar în hepatom numai 150 microg/g (Kensler). v. Euler a constatat lipsa citocromului-C, calificînd celulele tumorale drept celule carențate în citocrom. Sărăcia în fermenți a celulelor tumorale este demonstrată și prin faptul că respirația omogenizatelor crește, după adaus de NAD sau citocrom-C, ceea ce nu se observă în cazul țesuturilor normale bogate în fermenți.

Scăderea activității fermenților poate fi explicată prin faptul că mitocondriile celulelor tumorale conțin cantități mai mari de NAD-ază și ATP-ază. Acești fermenți, prin scinderea NAD și ATP necesare respirației, provoacă inhibiția oxidației. Tot din această cauză, adăugînd mitocondrii tumorali la mitocondrii normali respirația lor scade. Inhibînd ATP-aza cu etilendiamin-tetraacetat (EDTA) crește respirația și în tumori.

Scăderea activității fermenților oxidativi este în legătură și cu scăderea numerică a mitocondriilor. De fapt, celulele tumorale conțin mai puțini mitocondri decît celulele normale (Graffi) și este cunoscut că însăși mitocondrii conțin fermenți ai ciclului respirator.

În tumori, respirația precum și glicoliza, trec prin faze identice, ca și în țesuturile normale. Pe de altă parte s-a văzut că în tumori se află o respirație scăzută, fapt legat de cantitatea redusă de fermenți și mitocondri. În timp ce celula normală conține rezerve importante de fermenți, celula tumorală respiră cu toată capacitatea sistemului ei oxidativ.

Rezervele sărace ale celulelor tumorale sînt demonstrate și prin faptul că în timp ce celula normală depune o mare parte a glucozei sub formă de glicogen, în tumori glicogenogeneza este mult redusă.

Rezumînd cele expuse despre regimul energetic al celulei tumorale, putem constata că în tumori — independent de etiologia lor — se desfășoară o glicoliză accentuată. Glicoliza din celulele tumorale este un proces ireversibil, în mare parte autonom, el fiind maxim atît în condiții aerobe, cit și în anaerobe, cu condiția ca glucoza să fie prezentă în cantități suficiente.

Procesele metabolice schițate aici au un rol important în creșterea și în însușirile biologice ale tumorilor.

Warburg crede că respirația tulburată a celulei tumorale nu este numai un simplu simptom metabolic, ci este însăși cauza primară a malignizării. Astfel, acțiunea factorilor cancerigeni constă în alterarea ireversibilă a respirației celulare. De fapt s-a putut constata că carbohidrații cancerigeni, ajunși în celulă, vor fi legați de ribosomi, iar prin intermediul acestora ajung în mitocondri. Substanțele cancerigene ajunse în mitocondri, provoacă acele modificări ale metabolismului care sînt atît de caracteristice pentru celulele tumorale.

Se pare că tulburarea respirației celulare joacă un rol deosebit în carcinogeneză. S-a putut constata prin culturi de țesuturi că malignizarea țesuturilor normale apare dacă celulele sînt ținute timp îndelungat în condiții de hipoxie. De altfel, uretanul și unele derivate ale acizilor barbiturici, care după administrare îndelungată provoacă carcinom pulmonar la șoareci, își desfășoară acțiunea lor cancerigenă tocmai prin alterarea respirației celulare cu hipoxie tisulară consecutivă.

Celulele normale ajunse în condiții de hipoxie, desfășoară funcții vitale reduse sau chiar se distrug, unele însă se adaptează la carența de oxigen, metabolismul lor se modifică în vederea menținerii funcțiilor vitale în așa fel ca să corespundă condițiilor de hipoxie. Astfel energia necesară va fi asigurată prin acele mecanisme mai simple și mai puțin sensibile care, cu toate că nu utilizează toată energia chimică a zahărului, se pot desfășura și în condiții de hipoxie. Toate aceste modificări, care necesită o organizare chimică și morfologică mai complexă, pot fi privite și ca adaptare a celulei vii la condițiile nefavorabile, la hipoxie, și eventual la acțiunea unor factori cancerigeni.

Modificarea metabolismului se reflectă și în unele însușiri biologice ale celulelor tumorale. Celula normală are nevoie de respirație pentru menținere și creștere, iar celula tumorală primește energie atît din glicoliză, cit și din respirație. Astfel, unul dintre cele două mecanisme poate furniza cantități suficiente de energie pentru menținerea celulei. În acest sens pledează observația că încorporarea  $^{32}\text{P}$  în acizii nucleinici și fosfoproteidele celulelor tumorale scade în condiții anaerobe numai cu 15 %, iar la celulele normale această inhibiție este de 50—70 % (Mann). Glucoza  $^{14}\text{C}$  se încorporează în proteinele tumorale în măsură identică atît în condiții aerobe cit și anaerobe și scade numai în lipsa glucozei.

Glicoliza dă posibilitate celulelor tumorale să reziste timp îndelungat în condiții de hipoxie, iar cînd oxigenarea se ameliorează ele cresc și se multiplică în continuare. Importanța acestei însușiri este evidentă, deoarece proliferarea țesutului conjunctiv și a vaselor nutritive rămîne în urma creșterii parenchimului tumoral. Rezistența crescută a celulelor tumorale dă posibilitate formării metastazelor. Pe de altă parte celula tumorală dispune de rezerve mai reduse de energie și are un randament scăzut al utilizării energiei, din care cauză este mai sensibilă la lipsa de glucoză.

Glicoliza este o importantă sursă de energie. În carcinomul ascitic 40 %, iar după unele investigații chiar 70 % din energie provine din glicoliză (Elțina). Calculând energia necesară pentru sinteza proteinelor s-a putut constata că, chiar și jumătatea energiei eliberate prin glicoliză ar fi suficientă ca numărul celulelor tumorale să se dubleze în timp de 12—24 ore. Pe de altă parte mai bine de jumătate din energia care provine din glicoliză nu apare în formă de ATP, ci va fi utilizată prin alte mecanisme. Nu știm mult despre importanța energiei libere în metabolismul celulelor tumorale, totuși se presupune că are un rol important. Astfel, căldura poate să favorizeze procesele chimice, sinteza proteinelor, precum și mișcările celulelor tumorale.

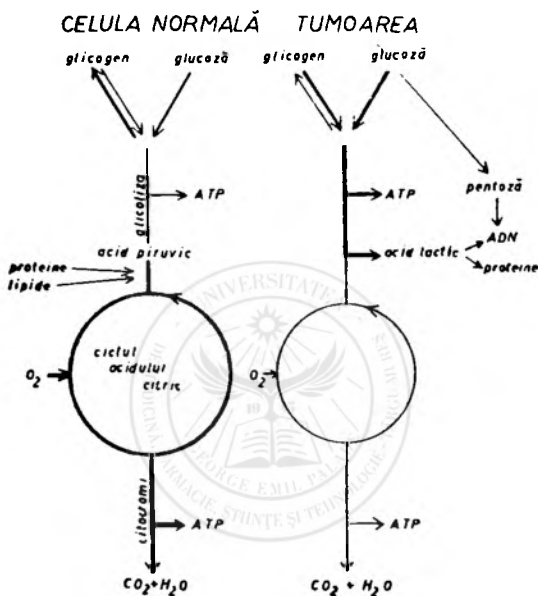


Fig. nr. 1.

Schema metabolismului glucidic în celula normală și tumorală.

Metabolismul glicolitic stimulează și creșterea și diviziunea celulelor. Glicoliza duce la formarea substanțelor intermediare care pot fi utilizate în sinteza constituenților proprii ai celulelor. Astfel, în cursul scindării parțiale a glucozei se formează acizi cetonici și alte substanțe intermediare, care vor participa la sinteza proteinelor. Acidul lactic, prin stimularea aminării reductive, ajută formarea acizilor aminați din acizi cetonici. O'Connor a demonstrat un paralelism între glicoliză și activitatea mitotică a celulelor embrionare.

Pe lângă mecanismele de mai sus, scindarea glucozei are și altă posibilitate, de exemplu prin shuntul pentozic. Cu ocazia glicolizei lanțurile hexozice se desfac în trioze. În cadrul shuntului, sub acțiunea unei codehidrogenaze, (probabil NADP) prin decarboxilare se formează pentoze. Acest fenomen este dovedit prin observația că, în țesuturile normale formează cantități identice din atomul C 1 și 6 ai glucozei, în tumori se obține de trei ori mai mult CO<sub>2</sub> din atomul 1, decât din atomul 6 (Abraham). Deci prin shunt se formează cantități apreciabile de pentoze, elemente atât de importante în sinteza nucleoproteizilor și prin aceștia în sinteza proteică.

Producția de acid lactic are și ea un rol deosebit. Acidul lactic, prin creșterea potențialului de reducere, stimulează sinteza timidinei și prin aceasta a acidului dezoxiribonucleic. O abundență mai mare a ADN necesar sintezei substanțelor nucleare va face posibilă diviziunea frecventă a celulelor tumorale. Totodată, prin formarea radicalilor tiolici și a substanțelor — SH, apar substanțe ca de ex. glutatoniul, despre care se știe că au o acțiune mitostimulatoare (Stern).

Există o diferență între ATP-ul liber format prin glicoliză și ATP-ul oxidativ, legat în mare parte de mitocondri.

ATP mobil ajunge mai ușor la nucleu decât cel legat și astfel, aportul mai bogat în energie va ajuta mecanismele de sinteză din nucleul celular. Se știe, de altfel, că ATP are rol însemnat în procesele mecanice ale diviziunii celulare. ATP fermentativ ajută și mișcările celulare și prin aceasta penetrarea celulelor în diferite țesuturi. Este cunoscut că macrofagii, cu o motilitate celulară pronunțată, au un metabolism cu precădere glicolitic, iar cercetările lui Lettré au demonstrat că metabolismul celei în diviziune este glicolitic.

După cercetările lui Scheid acidul lactic acumulat în țesutul tumoral, drept rezultat al glicolizei, determină proliferarea intensă a capilarelor și prin aceasta asigură condiții optime de irigație sanguină, necesară creșterii și înmulțirii celulelor. Substanțele intermediare acide duc la scăderea pH-ului tisular și la tumefierea structurilor fibroase și membranoase din interstițiu. Rarefierea structurilor tisulare va ajute creșterea infiltrativă a tumorilor.

Incepând din anul 1926 și pînă în ultimii ani studiul metabolismului glucidic al celulelor tumorale a ridicat în primul rînd probleme de ordin biochimic. Cercetările mai recente au găsit legăturile dintre fenomenele biochimice și cele biologice. S-a putut constata că metabolismul glicolitic, atît de caracteristic pentru țesutul tumoral, dă naștere la o serie de produse intermediare, care la rîndul lor în mod direct sau indirect favorizează sinteza acizilor nucleici și a proteidelor, asigurînd condiții energetice și de mediu, favorabile pentru înmulțirea celulelor și pentru creșterea infiltrativă a lor.

*Sosit la redacție: 23 martie 1964.*

### *Bibliografie*

1. ABRAHAM S., HILL R., CHAIKOFF K. L.: Cancer Res. (1955), 15, 177;
2. COSTACHEL O., BUNESCU U.: Oncologie generală. Ed. Med. Buc. 1961;
3. EUIER H., SKARZYNSKY B.: Biochimie der Tumoren, Stuttgart, 1942;
4. GRAFFI A., BIELKA H.: Probleme de oncologie experimentală, Ed. Acad. R.P.R. București, 1962;
5. HADJIOLOV A. A., DANSHEVA K. I.: Nature (1958), 181, 547;
6. LETTRÉ H.: Die Medizinische (1953), 891;
7. SCHMIDT C. G.: Klin. Wschr. (1955), 33, 17—18, 409;
8. SORU E.: Biochimie medicală, Ed. Med. Buc. 1963;
9. WARBURG O.: Naturwissenschaften, (1955), 42, 401.