

Academia de științe medicale, Centrul de cercetări din Tirgu Mureș
(cond.: prof. dr. I. Csőőr, doctor-docent, medic emerit,
membru al Academiei de științe medicale)

STUDIUL COMPOZIȚIEI CHIMICE A LIPOPROTEINELOR SERICE ÎN SCLEROZA MULTIPLĂ (S. M.)

dr. T. Becuş, Anna Eperjessy, Ibolya V. Kovács

Aplicarea metodelor biochimice la studiul perturbărilor metabolice din S.M., a permis evidențierea unor modificări a complexilor lipoproteici, constituenți structurali esențiali ai tecii de mielină. Aceste perturbări interesează în primul rând nevraxul, dar se reflectă și în modificările nivelului și compoziției lipoproteinelor din L.C.R. și serul sanguin.

Majoritatea lucrărilor consacrate studierii lipoproteinelor în afecțiunile demielinizante umane (de tipul S.M.) s-au ocupat mai ales de studiul modificărilor cantitative, al variației fracțiunilor lipoproteice (14, 15, 18, 22, 26, 28, 31) și au acordat o atenție mai redusă modificărilor survenite în compoziția chimică a acestora.

În lucrarea de față ne-am propus să studiem modificările compoziției chimice a lipoproteinelor din serul bolnavilor cu S.M., făcând referiri și comparații cu modificările obținute în encefalita alergică experimentală (E.A.E), descrise de unul dintre noi în lucrări anterioare (12, 13).

Material și metodă

Studiul a fost efectuat pe un număr de 30 de bolnavi cu S.M., a căror vîrstă a fost cuprinsă între 18 și 45 de ani și pe un grup de control compus din 30 de indivizi sănătoși, între 20 și 45 de ani.

Lipoproteinele din serul bolnavilor cu S.M. și al indivizilor sănătoși, au fost izolate prin metoda precipitării cu alcool a lui Macheboeuf modificată (9). Din lipoproteinele extrase din ser și purificate am determinat conținutul în lipide, colesterol total, esterificat și liber, fosfor și azot. Valorile obținute au fost prelucrate statistic folosind testul „t” a lui Student (17).

După hidroliză cu acid clorhidric 6N, am studiat compoziția în aminoacizi a fracțiunii proteice, folosind metoda cromatografiei pe hartie bidimensională. Detaliile asupra tehnicilor utilizate figurează în lucrările anterioare (10, 11).

Rezultate

Proprietățile fizico-chimice ale lipoproteinelor serice izolate de la bolnavii cu S.M. și de la grupul martor nu diferă. Punctul izoelectric al acestora a oscilat între pH. 3,5—3,8, iar zona de floclurare între pH. 1,6—6,6.

Rezultatele analizelor chimice ale lipoproteinelor serice provenite de la bolnavii cu S.M. și indivizii sănătoși sînt cuprinse în tabelul nr. 1.

Tabelul nr. 1

Compoziția chimică a lipoproteinelor serice la bolnavii cu S.M.

Componente	Lipoproteinele serice la		„P”
	Martori	S.M.	
Lipide nesaponificate mg%	7,79±0,35	4,25±0,25	<0,0027
Colesterol total mg%	0,69±0,02	0,68±0,07	>0,05
Colesterol esterificat mg%	0,27±0,25	0,49±0,30	<0,0027
Colesterol liber mg%	0,43±0,30	0,20±0,42	<0,0027
Fosfor micro- grame/100 mg	5,63±0,025	6,95±0,027	<0,0027
Azot mg%	14,30±0,04	15,76±0,05	<0,0027

După cum rezultă din datele acestui tabel, în lipoproteinele extrase din serul bolnavilor cu S.M. în comparație cu lotul martor, cantitatea de lipide și colesterol liber este mai redusă în timp ce conținutul în colesterol esterificat, fosfor și azot este mai ridicat, diferențele fiind statistic semnificative. Valorile colesterolului total sînt foarte apropiate, cu diferențe nesemnificative.

Studiul cromatografic bidimensional al conținutului în aminoacizi al fracțiunii proteice indică diferențe apreciabile între cele două loturi. În lipoproteinele serice obținute de la bolnavii cu S.M. am pus în evidență 19 aminoacizi față de 14 la lotul martor. (Tabelul nr. 2). Deci lipoproteinele serice ale acestor bolnavi conțin în plus 5 aminoacizi: cistină, serină, arginină, oxiprolină și metionină.

Discuții

Metabolismului lipidic în S.M. i s-au consacrat în anii precedenți numeroase studii. Ele sînt astăzi reactualizate pe baza ipotezei emise de *Thompson* (32) cu privire la rolul patogen al acizilor grași nesaturați. Diminuarea lor ar favoriza aglutinarea trombocitelor și transformarea lecitinei în lizolecitină, substanță toxică pentru neuroni, glie și mielină (32, 34).

Lipoproteinele, considerate de *Macheboeuf* (1929) ca „cenapse” ale colesterolului, lecitinei sau substanțelor grase, cu moleculele proteice suferă modificări importante în cursul procesului de demielinizare.

Aschbel și colab. (1) pe baza studiilor histochemice emit ipoteza că, principala modificare în zonele de demielinizare este distrucția proteolipidelor. *Cumings* (5), *Edgar* (8), *Plum* și *Hansen* (22), *Gerstl* și colab. (16), pe baza studiilor biochimice au semnalat scăderea în zonele de demielinizare a colesterolului (cu apariția colesterolului esterificat) a fosfolipidelor și a acizilor grași nesaturați.

Tabelul nr. 2

Conținutul în aminoacizi a lipoproteinelor serice la bolnavii cu S.M.

Aminoacizi	Lipoproteine serice		Aminoacizi	Lipoproteine serice	
	Martori	S.M.		Martori	S.M.
1. Cistina	—	+	13. Leucina	+	+
2. Asparagina	+	+	14. Histidina	+	+
3. Ac. Glutamic	+	+	15. Lizina	+	+
4. Serina	—	+	16. Arginina	—	+
5. Glicocol	+	+	17. Ornitina	+	+
6. Cisteina	+	+	18. Oxiprolina	—	+
7. Treonina	+	+	19. Prolina	+	+
8. Tirozina	+	+	20. Metionina	—	+
9. Alanina	+	+	21. N-leucina	+	+
10. Triptofan	—	—	22. N-valina	—	—
11. Valina	—	—	23. Citrulina	—	—
12. Fenilalanina	+	+			
			Total	14	19

Alterarea lipidelor nevriaxiale prin demielinizare se răsfrânge asupra serului sanguin (25) și în special asupra L.C.R. (27).

Majoritatea cercetărilor, care au studiat fracțiunile electroforetice ale lipoproteinelor serice în S.M., relatează o creștere a beta-lipoproteinelor pe lângă un nivel normal al lipoproteinelor totale (14, 15, 18, 26, 31). Plum și Hansen (22) remarcă apariția în plasma bolnavilor cu S.M. a unei lipoproteine cu mobilitate anormală.

Rezultatele cercetărilor noastre arată existența de modificări și în compoziția chimică a lipoproteinelor serice la bolnavii cu S.M. Acestea constau din scăderea lipidelor și a colesterolului liber și din creșterea colesterolului esterificat, a fosforului și azotului. În comparație cu grupul martor se observă schimbarea raportului între colesterolul liber și esterificat în favoarea ultimului.

O serie de cercetări au dovedit creșterea colesterolului esterificat și a fosfolipidelor din ser (3, 7) și mai ales din L.C.R. (20, 23, 24) la bolnavii cu S.M. Duma și colab. (6), studiind metabolismul proteic în S.M. remarcă o ușoară creștere a azotului total față de valorile normale ale celui aminic.

Constatăriile noastre confirmă aceste cercetări deși s-au semnalat în literatură creșteri ale colesterolului liber și valori normale sau scăzute ale colesterolului esterificat și fosfolipidelor (21, 28).

Aminoacizii serici au fost studiați cromatografic pe un număr redus de cazuri cu S.M. de Popescu și Drăgănescu (19) și Duma și colab. (6). Popescu și Drăgănescu (19) semnalează creșterea nivelului în special a cisteinei, leucinei, argininei, serinei și glicocolului, iar Duma și colab. (6) creșterea în unele cazuri a fenilalaninei, histidinei, cisteinei și glicocolului.

Constatăriile noastre indică existența unei diferențe în conținutul aminoacizilor izolați cromatografic din fracțiunea proteică a lipoproteinelor la bolnavii cu S.M., față de indivizii sănătoși. Evidențierea unui număr mai mare de acizi aminați la

bolnavii cu S.M. se poate corela cu răsturnarea balanței proteice prin creșterea catabolismului și utilizarea mai redusă a unor aminoacizi. Ținând cont de rolul acizilor aminați în sinteza și menținerea integrității structurale a straturilor proteice care intră în alcătuirea tecii de mielină, este lesne de înțeles că modificările lor se repercută asupra stabilității melinei.

Într-o lucrare anterioară, Eperjessy și colab. (12) au studiat compoziția chimică a lipoproteinelor din serul provenit de la iepuri cu EAE, considerată ca modelul experimental cel mai adecvat pentru studiul afecțiunilor demielinizante umane. Modificările observate în compoziția chimică a lipoproteinelor serice, comparativ cu martorii, sînt diferite de cele observate în afecțiunea umană. Aceste cercetări au arătat creșterea colesterolului total și liber și scăderea colesterolului esterificat și a fosforului. În fracțiunea proteică s-au evidențiat în plus doi aminoacizi (citulina și norvalina). Aceste deosebiri se datoresc atît diferențelor existente între îmbolnăvirea umană și modelul experimental, cît și a celor existente între compoziția lipoproteinelor diferitelor specii de animale (9).

Modificările compoziției chimice a lipoproteinelor serice în S.M. trebuie corelate cu tulburările generale ale metabolismului protidic și lipidic care însoțesc această afecțiune.

Creșterea unor lipide sanguine în S.M., ca și în EAE, este atribuită de unii autori eliberării de substanțe lipidice din țesutul cerebral în urma procesului de demielinizare. Posibilitatea trecerii lipidelor în capilarele sanguine în urma leziunilor cerebrale a fost observată în mod direct de Baló (2).

Considerăm că modificările observate de noi nu pot fi atribuite numai acestui mecanism, deoarece alterarea țesutului cerebral și substanțele eliberate în circulație nu sînt capabile singure să provoace modificările descrise. Se cunosc o serie de factori nespecifici ca inflamația, fibroza, procese imunitare, stresuri de ori ce natură inclusiv psihice, care pot produce modificări tranzitorii ale lipoproteinelor serice (4, 30, 33).

Se poate astfel presupune că, modificările observate în compoziția lipoproteinelor serice la bolnavii cu S.M. se datoresc nu numai eliberării lipidelor din teritoriile lezate, ci reflectă o tulburare metabolică mai generală care are conexiuni patogenice cu procesul demielinizant.

Concluzii

Lipoproteinele serice ale bolnavilor cu S.M. prezintă importante deosebiri din punct de vedere al compoziției chimice și al conținutului în aminoacizi față de cele ale indivizilor sănătoși.

Modificările constatate sînt determinate atît de alterările lipoproteinelor cerebrale cît și de o tulburare metabolică generală a proteinelor și lipidelor, avînd conexiuni patogenice cu procesul demielinizant.

Sosit la redacție: 7 aprilie 1970.

Bibliografie

1. ASCHCIBEL R., ALEXANDER L., RASKIN N.: J. Neuropath. Exp Neurol (1953), 12, 293; 2. BALÓ J.: Ideggyógyászati Szle (1935), 18, 137; 3. CENDROWSKI W., MURAWSKI K.: Pol. Tyg. Lek (1939), 14, 663; 4. CENEK F., FIALOVA-PRCECHTELOVA V.: Acta Univ. Carolinae, Sec. Med. (1960), 6, 221; 5. CUMINGS J. N.: Brain (1953), 76, 551; 6. DUMA D., POPOVICIU L., GRECU FLORICA, MANTA I., LAZAR C. TR., PROIANOV I., PIRVU MARIA, CATANA ROZALIA, COMES SILVIA: Rev. Roum. Neurol. (1964), 1, 307; 7. DOBIN N. B., SWITZER J.: Arch Neurol. Psychiat. (1954), 71, 405; 8. EDGAR G. W.: Acta Neurol. Belg. (1959), 59, 756; 9. EPERJESSY A., KISS A., CSEGEDY J., MAKKAY E., NEMES L.: St. Cerc. Chim. (1956), 4, 279; 10. EPERJESSY A., KISS A., CSEGEDY J.: Rev. Med. (1958), 4, 224; 11. EPERJESSY A., KISS A., CSEGEDY J., NEMES L., VERÉPH J.: Rev. Med (1960), 4, 458; 12. EPERJESSY A., FESZT T., GYERGYAY F., KISS A., KO-

- VACS V.: *Com. Acad. R.P.R.* 1963, 13, 1003; 13. EPERJESSY A., KISS A., ADAM S., GYERGYAY F.: *Rev. Sci. Méd.* (1963), 8, 25; 14. GAVRILESCU K., MELLICK R. S., Mc MENEMY W. H.: *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* (1964), 27, 251; 15. GEINITZ W., SCHILD W., SCHRADER A.: *Klin. Wschr.* (1954), 32, 216; 16. GERSTL B., KAHNKE M. J., SMITH M. G., TAVASTSTJERNA A., HAYMAN R. B.: *Brain* (1961), 84, 310; 17. ILEA TH., PRUTEANU P., PRODAN I., GROSZ G.: *Manual de Sănătate Publică. Ed. Didact și Ped.*, București, 1966, 51; 18. KORIN N. M.: *J. Nevropat. Psihiat.* (1965), 65, 1623; 19. POPESCU MAGDALENA, DRĂGANESCU ȘT.: *Șt. Cerc. Neurol.* (1961), 6, 571; 20. PLUM C. M.: *Acta Psychiatr. Neurol. Scand.* (1960), 35, suppl. 148, 79; 21. PLUM C. M., FOG T.: *Acta Psychiatr. Neurol. Scand.* (1960), 35, suppl. 148, 28; 22. PLUM C. M., HANSEN S. E.: *Acta Psychiatr. Neurol. Scand.* (1960), 35, suppl. 141, 84; 23. PLUM C. M.: *Intern. J. Neurol.* (1961), 2, 121; 24. PLUM C. M.: *Acta Neurol. Scand.* (1964), 49, suppl. 10, 65; 25. ROBOZ E., HESS W. C., FORSTER F. M., TEMPLE D. M.: *Arch. Neurol. Psychiatr.* (1954), 72, 154; 26. SCHRADER A., SCHILD W.: *Klin. Wschr.* (1959), 37, 949; 27. SCHULLER E.: *Presse méd.* (1963), 71, 1470; 28. SERCL M., KAVARIK J., JICHA J.: *Acta Neurol. Scand.* (1961), 37, 317; 29. SZABÓ ȘT., MÓDY E., SZÉKELY I.: *Fiziol.* (1960), 6, 143; 30. SZABÓ ȘT., MÓDY E., GYERGYAY F., SZÉKELY I., FESZT T.: *Com. Acad. R.P.R.*, 1963, 13, 77; 31. SZABÓ ȘT., KAPUSI A., CS. WAGNER R., BECUȘ T., MÓDY E., FRÎNCU I.: *Șt. Cerc. Neurol.* (1967), 12, 371; 32. THOMPSON R. H. S.: *Proc. R. Soc. Med.* (1966), 59, 269; 33. WERTLAKE P. T., WILCOX A. R., HALEY M. I., PETERSON J. F.: *Circulation* (1958), 18, 798; 34. WRIGHT H. P., THOMPSON R. H. S., ZIHLKA K. J.: *Lancet* (1965), 2, 1109.