

Disciplina de fiziopatologie (cond.: prof. dr. A. Cojocaru, doctor în medicină),  
Clinica de neurologie (cond.: prof. dr. L. Popoviciu, doctor-docent)  
și Disciplina de biofizică (cond.: șef de lucrări dr. I. Nicolaescu,  
doctor în biofizică) ale I.M.F. din Tîrgu Mureș

## DESPRE MODIFICĂRILE PROTEINELOR SERICE ÎN EPILEPSIE

*Anna Iazigian, Ana Mirescu, Ágnes Pál, L. Popoviciu, E. Dulău,  
Ildikó Bárány, A. Cojocaru \**

În ultimii ani se menționează în literatura de specialitate posibila implicare a anticonvulsivantelor în sinteza proteinelor (21, 23), inclusiv a imunoglobulinelor (1, 2, 3, 5, 8, 11, 12, 23, 24, 25) și a insulinei (13), precum și în apariția unor efecte secundare ca inhibarea in vitro a sintezei

---

\* Asistență tehnică: Laura Păcurar, Ibolya Székely-Szendrei. Corespondență: prof. dr. Aurel Cojocaru, Laboratorul de fiziopatologie, I.M.F., Gh. Marinescu 38, 4300 Tîrgu Mureș.

de ADN (16, 26) și scăderea nivelului de folat seric (4, 15, 29). În lucrarea de față ne-am propus să studiem comportarea proteinelor serice fracționate prin electroforeză și gel-filtrare ale epilepticii tratați cu anticonvulsivante în scopul stabilirii eventualelor modificări patologice.

### Material și metodă

Lotul cercetat cuprinde 48 bolnavi adulți cu epilepsii de diverse etiologii, în diferite stadii evolutive ale bolii, tratați cronic timp de un an cu difenilhidantoină asociată cu primidon și fenobarbital. Datele obținute pe lotul investigat s-au comparat cu valorile unui lot martor de 50 sportivi.

S-au utilizat următoarele procedee tehnice: a) reacția biuretului (28) pentru determinarea proteinemiei; b) electroforeza proteinelor serice (6,27) pe hîrtie Whatman 1 cu tampon TRIS-medinal-veronal, pH 8,6 și evaluarea fracțiunilor cu integratorul cu fotocelulă Zeiss ERI 65 M; c) gel-filtrarea (10) pe o coloană LKB de 2,6×60 cm cu Sephadex G—200, tampon TRIS-HCl cu NaCl 0,2 N pH 8,0 și colectarea cu un colector automat de fracțiuni OE 606 „Labor“ MIM; d) imunodifuzia dublă Ouchterlony (20) precum și imunodifuziunea radială (18,7), pentru identificarea IgA, IgG, IgM și a albuminelor în eluat și e) măsurarea absorbției specifice la 180 nm a fracțiunilor obținute cu un spectrofotometru Zeiss UV—VIS (19). Datele au fost prelucrate statistic utilizînd testul „t“ al lui Student.

### Rezultate și discuții

Proteinemia bolnavilor epileptici a fost în limite normale ( $7,32 \pm 0,45$  g%). Electroforeza pe hîrtie (tabelul nr. 1) relevă următoarele modificări:

Tabelul nr. 1

	PROTEINE TOTALE	FRAȚIUNILE ELECTROFORETICE ALE PROTEINELOR SERICE					A/G
		ALBUMINE	ALFA <sub>1</sub> - GLOBULINE	ALFA <sub>2</sub> - GLOBULINE	BETA- GLOBULINE	GAMMA- GLOBULINE	
LOT NORMAL n = 50	7,37 ± 0,46	51,74 ± 2,03	3,40 ± 0,83	42,00 ± 2,70	14,10 ± 2,53	18,64 ± 3,57	1,04 ± 0,34
LOT BOLNAVI EPILEPTICI n = 48	7,32 ± 0,45	48,72 ± 5,96	3,81 ± 1,39	43,87 ± 3,04	14,16 ± 2,93	19,41 ± 3,79	0,92 ± 0,26
t	0,50	2,570	1,838	5,632	0,952	1,046	2,727
p	p > 0,2	0,02 > p > 0,01	0,1 > p > 0,05	p < 0,001	p > 0,2	p > 0,2	0,01 > p > 0,001

fracțiunea albuminică scade semnificativ, aspect interesant, având în vedere faptul că atât difenilhidantoina cât și celelalte anticonvulsivante sînt transportate de albumine. Un studiu privind reacțiile adverse la difenilhidantoină (30) a relevat o corelație pozitivă între frecvența unor astfel de reacții și albuminemia scăzută, sugerînd că la acești pacienți, din cauza nivelului scăzut al albuminei, crește nivelul difenilhidantoinii libere, neglate, ceea ce mărește toxicitatea substanței.

Datele electroforetice evidențiază apoi o creștere semnificativă a fracțiunii alfa<sub>2</sub>globulinice, mai pronunțată în zona alfa<sub>2</sub>, mai puțin accentuată în alfa<sub>1</sub>; fracțiunile beta și gamma, nu se modifică semnificativ.

Modificările ce se produc în domeniul albuminelor, respectiv alfa-globulinelor, determină o scădere semnificativă a raportului A/G, majoritatea bolnavilor epileptici cercetați prezentînd în consecință, un pattern electroforetic care reflectă un grad oarecare de disproteinemie.

Datele obținute prin gel-filtrare — creșterea proporției cazurilor cu valori ridicate pentru fracțiunea I și cu valori scăzute pentru fracțiunea III — se coroborează cu rezultatele electroforetice privind creșterea globulinelor și scăderea albuminelor.

În ceea ce privește imunoglobulinele, calculul statistic nu evidențiază modificări semnificative pentru nici una din imunoglobulinele determinate. Studiind însă repartizarea cazurilor în domenii de valori, am constatat creșterea marcată a numărului de cazuri cu IgA scăzut la lotul de bolnavi epileptici comparativ cu cel normal. Astfel peste 22% din bolnavii epileptici prezintă valori anormale de mici (sub 60 UI) pentru IgA. În lotul epilepticilor adulți se observă de asemenea o tendință de creștere a IgG, pentru IgM înregistrîndu-se modificări în ambele sensuri.

Studiind imunoglobulinele serice ale bolnavilor epileptici, majoritatea autorilor au evidențiat o scădere specifică a IgA, pusă pe seama tratamentului cu difenilhidantoină (1, 2, 3, 5, 8, 11, 12, 16, 23, 25).

Într-un context mai larg privind efectul anticonvulsivantelor asupra sintezei proteice pot fi menționate datele lui Jones și Woodbury (14) care au demonstrat in vitro efectul inhibitor al difenilhidantoinii și al fenobarbitalului asupra sintezei proteice în cortexul cerebral de șobolan.

Seager și colab (23), studiind un lot de bolnavi epileptici înainte și după instituirea tratamentului cu difenilhidantoină, au găsit valori scăzute mai ales ale IgA, la unii bolnavi epileptici înainte de tratament. Sub efectul anticonvulsivantelor, acest deficit s-a accentuat iar numărul bolnavilor care îl prezentau, a crescut. Pe această bază autorii menționați au sugerat că epilepsia este determinată de imunodeficiență iar Cunningham (9) care a evidențiat unele manifestări alergice în istoricul bolnavilor epileptici susține în același context că epilepsia poate rezulta din alergie.

### Concluzii

1. Bolnavii epileptici prezintă o tulburare a echilibrului dinamic al fracțiunilor proteice serice.
2. Scăderea semnificativă a albuminelor trebuie luată în considerare în primul rînd pentru importanța practică pe care o prezintă. Realizînd transportul anticonvulsivantelor, prezența albuminelor în cantitate scă-

zută se poate corela cu reacțiile adverse la medicamente, determinate de toxicitatea mai mare a substanței libere.

3. Frațiunea alfa-globulinică crește semnificativ. Eterogenitatea ei impune pe viitor studiul proteinelor individuale din această fracțiune, deoarece datele globale pot masca modificările componentilor individuali.

4. Sinteza imunoglobulinelor serice este în mod cert afectată la bolnavii epileptici.

Sosit la redacție: 25 mai 1979.

### Bibliografie

1. Aarli J. A.: *AMA Arch. Neurol.* (1976), 33, 296; 2. Aarli J. A., Tonder O.: *Scand. J. Immunol.* (1975), 4, 391; 3. Andersen P., Mosekilde L.: *Acta Med. Scand.* (1977), 201, 69; 4. Arakawa T., Yoshida T., Honda Y., și colab.: *Tohoku J. Exp. Med.* (1973), 110, 59; 5. Așgian B. S., Mihailov A., Mișcoiu M., Kerekes M.: Sesiunea științifică anuală de comunicări, Centrul de cercetări medicale Tirgu Mureș, Rezumatele comunicărilor, 1976; 6. Baciu I., Cucuianu M., Stoica G.: Studii și cercetări de medicină (Cluj), (1957), 1, 219; 7. Cojocaru A., Schiopu A., Voloc N.: *Rev. med.* (1977), 23, 106; 8. Cooper M. D., Lawton A. R., Bockman D. E.: *Lancet*, (1971), II, 791; 9. Cunningham A. S.: *Lancet* (1975), II/7942, 975; 10. Fahey J. L., Terry E. W.: Ion exchange chromatography and gel filtration, in: *Handbook of Experimental Immunology*, edited by D. M. Weir, Blackwell, Scientific Publications, Oxford Ch et al. 1978, 8; 11. Fontana A., Grob P. J., Sauter R., Joller H.: *Lancet* (1976), II/7979, 228; 12. Grob P. J., Herold G. E.: *Brit. Med. J.* (1972), 2, 561; 13. Hazard J., Perlemuter L.: *La Nouvelle presse Méd.* (1975), 4, 2263; 14. Jones G. L., Woodbury D. M.: *Biochem. Pharmacol.* (1976), 25, 53; 15. Latham A. N., Millbaur L., Richens A., Rowe D.J.F.: *J. Clin. Pharmacol.* (1973), 13, 337; 16. MacKinney A. A., Booker H. E.: *Arch. Intern. Med.* (1972), 129, 988; 17. MacKinney A. A., Vyas R.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* (1972), 141, 89; 18. Mancini G., Carbonara A. O., Heremans J. F.: *Immunochem.* (1965), 235, 2; 19. Manta I., Cucuianu M., Benga G., Hodarnau A.: *Metode biochimice în laboratorul clinic*, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1976, 112; 20. Ouchterlony O.: *Progr. in Allergy* (1958), 1, 5; 21. Popoviciu L. (sub redacția): *Epilepsiile*, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1976; 22. Porath J.: *Biochim. Biophys. Acta* (1960), 39, 193; 23. Seager J., Jamison D. L., Wilson J., Hayward A. R., Soothill J. F.: *Lancet* (1975), 2, 632; 24. Slavin B. N., Fenton G. M., Laundry M., Reynolds E. H.: *J. Neurol. Sci.* (1974), 23, 353; 25. Sorell T. C., Forbes I. J., Burness F. R., Rischbiet R. H.: *Lancet* (1971), 2, 1233; 26. Sorell T. C., Forbes I. J.: *Clin. Exp. Immunol.* (1975), 20, 273; 27. Schultze H. E., Heremans J. F.: *Molecular Biology of Human Proteins*, Elsevier Publ. Co., Amsterdam—London—New York, 1966; 28. Weichselbaum T. E. cit. Schultze H. E., Heremans J. F.: *Molecular Biology of Human Proteins*, Elsevier Publ. Co., Amsterdam—London—New York, 1966; 29. Williams D. L., Spray G. H.: *Brit. J. Haematol.* (1976), 33, 273; 30. \* \* \* Boston Col-lab. Drug Surveillance Program: *Clin. Pharmacol. Ther.* (1973), 14'41, 529.

*Anna Iazigian, Ana Mirescu, Ágnes Pál, L. Popoviciu, E. Dulău, Ildikó Bárány,  
A. Cojocar*

### **ON THE MODIFICATIONS OF SERUM PROTEINS IN EPILEPSY**

Epileptic patients present a disturbance in the dynamic equilibrium of the serum protein fractions. The significant decrease of albumins should be taken in consideration first of all for the practical importance it shows. Having accomplished the anticonvulsive transport, the presence of albumins in a reduced amount may be correlated with the reactions adverse to the drugs, determined by the higher toxicity of the free substances. The alpha-globulin fraction increases markedly. Its heterogeneity requires a future study on the individual proteins in this fraction, since the gross data may hide the modifications in the individual components. The synthesis of serum immunoglobulins is certainly affected in epileptic patients.

---