

EFFECTUL (TETRAHIDROFURANIL-2)-5-FLUOROURACILULUI ASUPRA REDUCERII NBT DE CĂTRE POLIMORFONUCLEARELE NEUTROFILE

A. Cojocaru, Magdalena László

Studiul relațiilor dintre proprietățile antitumorale ale citostaticelor (Carter, 1978; Máthé și van Putten, 1978) și efectele lor metabolice pe de o parte și influența acestora asupra sistemului mononuclear fagocitar (van Furth, 1970; van Furth și colab., 1972), a microfagelor și a celulelor T și B pe de altă parte, prezintă un interes teoretic și practic deosebit.

Deși se știe că fagocitoza (Benetato și colab., 1946; Karnovsky, 1962), etapă preparatoare în elaborarea răspunsului imun necesită intensificarea metabolismului celulelor implicate în reacția nespecifică de apărare, influența citostaticelor asupra metabolismului granulocitelor este puțin cunoscută.

Din aceste considerente ni s-a părut util să abordăm în lucrarea de față studiul efectelor (tetrahidrofuranyl-2)-5-fluorouracilului-citostatic utilizat curent în terapia tumorilor maligne — asupra metabolismului oxidativ al polimorfonuclearelor neutrofile.

Material și metodă

Cercetările au fost efectuate cu testul NBT (nitroblue tetrazolium) după metoda lui Park și colab. (1968) modificată de Freeman și King (1971), pe un lot de 69 persoane sănătoase (donatori de sânge), dintre care la 40 s-a urmărit efectul (tetrahidrofuranyl-2)-5-fluorouracilului (F), administrat in vitro în doză de $60 \cdot 10^{-6}$ g/ml. Testul este considerat pozitiv dacă indicele NBT este crescut (procentul neutrofilelor NBT-pozitiv).

tive $> 20\%$) și negativ dacă acest indice este normal (procentul neutrofilelor NBT- pozitive $< 20\%$).

Rezultate

Din totalul de 69 cazuri studiate, numai la 29 (42,03⁰/₀) s-au găsit valori considerate normale (sub 20⁰/₀), în medie 14,96⁰/₀, cu limite de variație între 7⁰/₀ și 20⁰/₀ neutrofile NBT pozitive. Aceste valori sînt în concordanță cu datele din literatura de specialitate (Park și colab., 1968; Freeman și King, 1971; Karmazsin și colab., 1976; Szárits și colab., 1976; Dragomirescu și Bordeianu, 1978). La restul de 40 persoane (57,97⁰/₀) s-au găsit valori patologice (peste 20⁰/₀), în medie 44,11⁰/₀, cu limite de variație între 21⁰/₀ și 85,50⁰/₀ neutrofile NBT pozitive (tabelul nr. 1).

Tabelul nr. 1

Valorile testului NBT-spontan la donatori de singe

Testul NBT-spontan	Numărul persoanelor		\bar{x}	Limite de variație
	Total	%		
Neutrofile NBT - pozitive $< 20\%$	29	42,03	14,96%	7%—20%
Neutrofile NBT - pozitive $> 20\%$	40	57,97	44,11%	21%—85,50%
Neutrofile NBT - pozitive	69	100	—	—

Efectul F asupra metabolismului oxidativ al neutrofilelor determinat prin același procedeu este prezentat în tabelul nr. 2. Rezultă din acest tabel că din cei 40 donatori de singe la care s-a urmărit efectul F, la 13 persoane (32,50⁰/₀) testul NBT a fost negativ, procentul neutrofilelor NBT pozitive fiind inițial de 14,34⁰/₀, cifră pe care F a redus-o la 6,80⁰/₀ ($p < 0,001$). La restul de 27 persoane (66,50) testul a fost pozitiv, valoarea medie înregistrată fiind de 51⁰/₀. Sub influența F aceasta s-a redus la 30⁰/₀, scăderea fiind foarte semnificativă ($p < 0,001$).

Discuții

În condițiuni fiziologice testul NBT a fost găsit pozitiv numai la copii pînă la vârsta de 2 luni (Humbert și colab., 1970; John și Oppermann, 1976; Apăteanu și Dragomirescu, 1977). Pe baza rezultatelor obținute putem constata că din 69 persoane considerate sănătoase, numai la 29 (42,03⁰/₀) reducerea NBT este în limite fiziologice.

Valoarea patologică a testului NBT se poate atribui existenței unor focare de infecție. Astfel, Vaucher și colab. (1970), Jędrzejczak și Siekierzynski (1976), Sychlowy (1976), Pyda și colab. (1978) au pus în evidență la persoanele cu test NBT pozitiv existența unor procese patologice (apendicită, anexită, amigdalită, sinuzită, abces dentar) care pot explica pozitivarea testului.

Tabelul nr. 2

Efectul (tetrahidrofuramil-2)-5-fluorouracilului asupra reducerii NBT de către polimorfonuclearele neutrofile

Testul NBT-spontan	Lotul experimental	Neutrofilele NBT- pozitive		Numărul persoanelor		p
		\bar{x}	\bar{e}	Total	%	
Negativ	Control	14,34%	$\pm 4,11$	13	32,50	p<0,001
	Ftorafur	6,80%	$\pm 2,67$			
Pozitiv	Control	51%	$\pm 19,64$	27	66,50	p<0,001
	Ftorafur	30%	$\pm 4,85$			

Din datele prezentate în tabelul nr. 2 reiese că derivatul de 5-fluorouracil (5-FU) studiat scade numărul neutrofilelor NBT pozitive ($p < 0,001$), atât la persoanele care au prezentat testul NBT normal cit și la indivizii cu test pozitiv. S-ar putea ca F, moleculă instabilă, administrat in vitro, să fie scindat în condițiile date ale experienței cu eliberarea de 5-FU, substanță activă. Valdivieso și colab. (1975), în cercetări făcute pe bolnavi cu adenocarcinom metastatic au arătat că citostaticul nu are efecte mielosupresive, iar presupunerea că drogul acționează ca atare, gruparea tetrahidrofuramil asigurând stabilitatea efectelor farmacodinamice ale substanței nu are bază experimentală. Cert este că toxicitatea minimă a F administrat in vivo la cancerosi se explică tocmai prin eliberarea lentă a unor cantități mici de 5-FU (Carter, 1978).

Concluzii

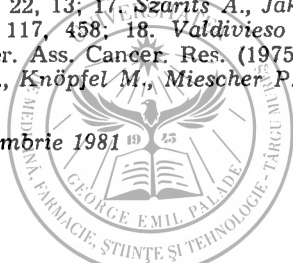
1. Efectuind testul NBT la indivizi virtual sănătoși (donatori de sînge) se constată un indice NBT normal (neutrofile NBT pozitive = 14,96%) la 42,03% din persoanele testate.
2. Prezența unui indice NBT crescut (neutrofile NBT pozitive = 44,11%) la 57,97% din persoanele testate, traducînd o activare a metabolismului oxidativ al granulocitelor neutrofile, ar putea fi explicată prin existența unor infecții bacteriene inaparente clinic la donatorii de sînge virtual sănătoși.
3. Administrarea (tetrahidrofuramil-2)-5-fluorouracilului in vitro în doză de 60.10^{-6} g/ml reduce valoarea procentuală a neutrofilelor NBT pozitive, indiferent dacă indicele NBT este normal sau crescut.
4. Efectul inhibitor al F, moleculă instabilă, asupra metabolismului oxidativ al polimorfonuclearelor neutrofile, s-ar putea datora scindării sale cu eliberarea consecutivă de 5-FU.

Bibliografie

1. Apățeanu VI., Dragomirescu T.: Med. int. (1977), 29, 565; 2. Benetato Gr., Oprîșiu C., Băciu I.: Ardealul Medical (1946), 6, 346; 3. Carter S.K.: Cancer Chemother. Pharmacol. (1978), 1, 15; 4. Dragomirescu T., Bordeianu A.: Bact. Virusol. Parazit. Epid. (1978), 23, 43; 5. Freeman R., King B.: Lancet (1971), II 7734, 1154; 6. Furth R.: Mono-

nuclear phagocytes, Edit. Blackwell, Oxford, 1970; 7. *Furth R., Cohn Z. A., Hirsch J. G., Humphrey J. H., Spector W. G., Langevoort H. L.*: Bull. Wld. Hlth. Org. (1972), 46, 845; 8. *Humbert J. R., Kurtz M. L., Hathaway W. E.*: Pediatrics (1970), 45, 125; 9. *Jedrzejcak W. W., Siekierzynski M.*: Folia Haematol. (1976), 103, 63; 10. *John M., Oppermann J.*: Allergie und Immunologie (1976), 22, 271; 11. *Karmazsin L., Szövetes M., Makay A.*: Gyermekgyógyászat (1976), 27, 377; 12. *Karnovsky M. L.*: Physiol. Rev. (1962), 42, 143; 13. *Máthé G., van Putten L. M.*: Cancer Chemother. Pharmacol. (1978), 1, 5; 14. *Park B. H., Fikring S. M., Smithwick E. M.*: Lancet (1968), II/7567, 532; 15. *Pyda E., Pinkowa E., Dyrda W.*: Allergie und Immunologie (1978), 24, 137; 16. *Sychlowy A.*: Allergie und Immunologie (1976), 22, 13; 17. *Szarits A., Járó J., Riesz T., Balogh I.*: Orv. Hetil. (1976), 117, 458; 18. *Valdivieso M., Bodey G. P., McKelvey E. M.*: Proc. Amer. Ass. Cancer Res. (1975), 16, 86; 19. *Vaucher A., Wyss M., Theooz F., Knöpfel M., Miescher P. A.*: Schweiz. Med. Wschr. (1970), 100, 2248.

Sosit la redacție: 19 decembrie 1981



A. Cojocaru, Magdalena László

EFFECT OF (TETRAHYDROFURANYL-2)-5-FLUOROURACIL ON NTB REDUCTION BY POLYMORPHONUCLEAR NEUTROPHILES

NTB test made in virtually healthy individuals (blood-donors) shows a normal NBT index (NBT — positive neutrophile = 14.96%) in 42.03% of the cases tested. The presence of an increased NBT index (NBT — positive neutrophiles = 44.11%) in 57.97% of the cases studied, rendering an activation of the oxidative metabolism of neutrophile granulocytes, might be due, above all, to some bacterial infections clinically unseen in the virtually healthy blood-donors. The administration of (tetrahydrofuran-2)-5-fluorouracil in vitro in a dose of 60×10^{-6} g/ml reduces the percentage value of NBT — positive neutrophiles, no matter if the NBT index is normal or raised. The inhibitory effect of F, an unstable molecule, on the oxidative metabolism of polymorphonuclear neutrophiles might be attributed to its splitting with consecutive release of 5-FU.