

## GRUPPI -SH SIERICI IN PAZIENTI CON EMOLINFIOBLASTOSI FUORI TERAPIA

Piccinini L., °Massolo F., Luppi G., Federico M., Frassoldati A.Istituto di Clinica Medica Generale, °Clinica Pediatrica II -  
Università degli Studi di Modena

Da vari contributi è stata sottolineata l'importanza che i gruppi sulfidrilici (gruppi -SH reattivi) delle proteine rivestono in numerosi processi biologici quali la coagulazione del sangue, la mitosi cellulare, le funzioni delle membrane cellulari, il metabolismo proteico (1,2).

Studi recenti hanno focalizzato il rilevante ruolo svolto dai gruppi -SH oltre che nei fenomeni immunitari con la modulazione della linfopoiesi e della funzionalità linfocitaria, anche come prima barriera endogena preposta ad antagonizzare i danni biologici dei radicali liberi ossidanti potenzialmente mutageni (3,4).

E' già stata da noi segnalata una significativa diminuzione della concentrazione sierica dei gruppi -SH in pazienti con malattie neoplastiche in fase di attività (5,6), mentre il presente studio è stato condotto anche su una casistica di emolinfoblastosi in remissione completa (RC) fuori terapia.

## Materiali e metodi

Sono state valutate le concentrazioni sieriche dei gruppi sulfidrilici in pazienti con emolinfoblastosi all'esordio (26 casi di LLA, 16 MH, 16 LNH) ed in RC (23 LLA, 13 MH, 12 LNH) fuori terapia da un tempo variabile dai 16 ai 65 mesi, 45 in media.

Per la determinazione dei gruppi -SH reattivi si è seguito un metodo spettrofotometrico utilizzando lo strumento Compact Clinical Analyser-Olli-C-D-Kone con lettura a picco massimo a 412 nm. La concentrazione dei gruppi -SH è espressa in  $\mu\text{moli/l}$  e rappresenta la quantità di acido 5-tio-2nitrobenzoico che si forma nella reazione di scambio tra i gruppi -SH sierici ed il disulfide aromatico DTNB (acido 5-5'-ditiobis-2-2'-nitrobenzoico).

Il valore medio del nostro laboratorio per soggetti adulti sani è di  $354 \pm 29$ . Sui dati ottenuti è stata inoltre condotta una indagine statistica applicando il test t di Student.

## Risultati

Nei soggetti indagati si sono ottenuti i seguenti valori (media  $\pm$  DS) rispettivamente all'esordio e fuori terapia: LLA  $229 \pm 43$  e  $338 \pm 36$ ; MH  $241 \pm 24$  e  $278 \pm 30$ ; LNH  $219 \pm 22$  e  $280 \pm 30$ .

Mentre nei casi di LLA fuori terapia i gruppi -SH sierici hanno raggiunto livelli pressochè normali, nei linfomi in RC, pur mostrando un incremento rispetto ai dati dell'esordio, sono rimasti significativamente inferiori ai valori normali ( $p < 0,001$ ).

#### Discussione

Il reperto di una bassa concentrazione sierica di gruppi -SH in casistiche di pazienti oncologici (2,5,6) potrebbe essere correlabile sia con peculiari attività metaboliche dei tessuti neoplastici (es.: la replicazione di cellule linfomatose di topo della linea L 1210 (v) può essere modulata dall'alfa-tioglicerolo), che con un incrementato consumo di sulfidrilici nell'ambito dei processi biochimici volti ad annullare i danni di una iperproduzione tumore-indotta di radicali liberi dell' $O_2$ : superossidi, perossidi e radicali idrossilici. Queste ipotesi parrebbero trovare conferma nella tendenza all'incremento dei valori sierici di gruppi -SH osservabile in soggetti in condizione di remissione della malattia.

D'altro canto il marcato decremento dei gruppi sulfidrilici riscontrabile in queste patologie potrebbe essere indicativo, alla luce dei ricordati rapporti tra gruppi tiolici e sistema immunitario, di una condizione di immunodeficienza in ogni modo correlabile con la storia della malattia. Suggestive in questo senso ci sembrano sia la nostra recente osservazione (5) di un rapporto significativo tra depressione dei gruppi -SH sierici, bassi valori immunoglobulinemici e negatività della risposta agli skin-tests, che la segnalazione (7) di una possibile sintesi epatocitaria e macrofagica, indotta da derivati sulfurici, di fattori ad attività simile a quella ormonale timica.

Nella pratica clinica un tasso di -SH persistentemente compromesso anche nella condizione di remissione completa, come osservabile nella nostra casistica segnatamente per i linfomi, potrebbe assumere un particolare significato prognostico. Questo alla luce di dati confermantici l'importante ruolo svolto da sostanze contenenti gruppi sulfidrilici (glutazione, cisteina, ...), mediante la reazione di interscambio sulfidrilico-disulfidrico, sia nei fenomeni della mitosi cellulare che nella protezione dagli effetti dannosi di radiazioni ionizzanti. In mancanza di adeguate barriere biologiche, un eccesso di radicali liberi, imputabile alla condizione neoplastica e/o agli interventi chemio-redioterapici, verrebbe ad operare reazioni ossidative a carico delle basi puriniche e pirimidiniche degli acidi nucleici con danneggiamento del DNA e conseguenti effetti mutageni (3,4). Questi eventi potrebbero in vario modo intervenire, accanto ad altri fattori come quelli genetici, quali concause nell'ambito dei complessi processi condizionanti l'instaurarsi nel

tempo di una seconda neoplasia.

#### Bibliografia

- 1) Broome J.D., Jeng B.M.: Promotion of cell replication in lymphoid cells by specific thiols and disulfides in vitro. Effect on mouse lymphoma cells in comparison with splenic lymphocyte. J.Exp.Med. 1973; 138: 574-92.
- 2) Grimaldi M.G., Caprio G.: Serum sulfhydryl concentrations in patients with malignant lymphoma. Tumori 1981; 67: 411-3.
- 3) Orrenius S.: The generation and fate of free radicals in intact cells (Abstract). Br.J.Cancer 1985; 52: 409.
- 4) Weitherg A.B., Weitzman S.A., Destreempes M., Latt S.A., Stossel T.P.: Stimulated human phagocytes produce cytogenetic changes in cultured mammalian cells. N.Engl.J.Med. 1983; 308: 26-30.
- 5) Piccinini L., Curci G., Sacchi S., Zanni G., Luppi G., Corradini R., Bisi D.: Concentrazione sierica dei gruppi sulfidrilici in pazienti neoplastici. Problemi e prospettive nella medicina moderna- Scritti in onore di Carlo Mauri-, Ed. Mucchi, Modena 1985: 133-8.
- 6) Piccinini L., Zanni G., Ghini A., Luppi G., Curci G., Sacchi S.: Serum sulfhydryl concentrations in patients with haematological malignancies (Abstract). Paper presented at the International Society of Haematology, European and African Division, - Seventh Meeting -, Barcelona 1983: 310.
- 7) Renoux G., Renoux M.: Thymus-like activities of sulphur derivatives on T-cell differentiation. J.Exp.Med. 1977; 145: 466-71.