

# *Επιθεώρηση Κλινικής Φαρμακολογίας και φαρμακοκυτταρίδης*

ΕΒΕΠΕΔΙΟΣ ΣΥΝΕΔΡΙΟΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΟΚΥΤΤΑΡΙΔΗΣ  
ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΗΣ ΕΦΕΤΩΝ ΚΑΙ ΠΡΑΞΙΟΥ ΑΝΤΙΤΕΡΦΑ ΦΑΡΜΑΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ  
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΔΑΦΗ

Παρασκευή 2009 - Δ. 11-1

## *9<sup>th</sup> Επιθεώρηση Η Ελληνική Φαρμακολογίας*

Επίκληση στην παραδοσιακή μέθοδο  
της φαρμακολογίας στην εποχή της σύγχρονης φαρμακολογίας

Επίκληση στην παραδοσιακή μέθοδο  
της φαρμακολογίας στην εποχή της σύγχρονης φαρμακολογίας

## *9<sup>th</sup> Pharmacology Symposium*

Organized by  
Hellenic Society of Pharmacology  
National Hospital Athens Hellas

ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ  
ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗΣ 27: 27-29 (2009)  
©ΦΑΡΜΑΚΟΝ-Τύπος

and J.P.:  
ument of  
1 College  
yocardial

extraction

40-0380-

savos C.,  
, Marinou  
phism on  
al activa-  
phase of  
101-1109

tsavos C.,  
anidis C.:  
e is asso-  
in prema-  
l. 107: 95-

## Ο Ρόλος του Γλουταμικού Οξέος στη Διάγνωση των Μηνιγγιωμάτων

Γεώργιος Δημογέροντας, Χάρις Λιάπτη

Εργαστήριο Φαρμακολογίας, Ιατρική Σχολή Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου  
Αθηνών, Αθήνα, Ελλάς

Λέξεις κλειδιά: Γλουταμικό οξύ, γλουταμίνη, μηνιγγιώματα, όγκοι εγκεφάλου, μαγνητική φασματοσκοπία πρωτονίων

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το γλουταμικό οξύ είναι ο κυριότερος διεγερτικός νευρομεταβιβαστής του εγκεφάλου. Αυτό απελευθερώνεται από τους νευρώνες και διεγέρει τους γειτονικούς ενεργοποιώντας τους διαπερατούς για τα ιόντα NMDA (N-methyl-D-aspartate) καθώς και τους μη-NMDA (AMPA/kainate) υποδοχείς. Υπό φυσιολογικές συνθήκες το γλουταμικό οξύ απελευθερώνεται από τους προσυναπτικούς νευρώνες, ή ακόμα και από τα ίδια τα αστροκύπταρα και δεσμεύεται από ειδικούς μεταφορείς της κυτταρικής μεμβράνης οι οποίοι εντοπίζονται κυρίως στις αστροκυτταρικές προσεκβολές που εγκυαστρώνουν τη συναπτική σχισμή. Άκολουθεί ενζυμική διάσπαση του γλουταμικού σε γλουταμίνη η οποία μεταφέρεται από τα αστροκύπταρα στους νευρώνες με τη βοήθεια των μεταφορέων της γλουταμίνης έτσι ώστε να ξαναχρησιμοποιηθεί στη σύνθεση του γλουταμικού (1).

Τα μηνιγγιώματα προέρχονται από τα κύτταρα της αραχνοειδούς μήνιγγας του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού και αποτελούν το 15-20% των όγκων του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ). Σύμφωνα με τον WHO διακρίνονται στα καλοήθη (grade I), στα άτυπα (grade II) και στα αναπλαστικά (grade III). Χαρακτηριστικό των όγκων αυτών είναι το έντονο περιεσπιακό οίδημα το οποίο οφείλεται σε αύξηση του ύδατος της ακέραιας θεμέλιας ουσίας της γλοίας, σε αντίθεση με το οίδημα των γλοιωμάτων, δηλαδή των κακοήθων διηθητικών όγκων του εγκεφάλου, που οφεί-

λεται σε αύξηση του ύδατος στο χώρο της κατεστραμμένης θεμέλιας ουσίας (2).

### ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας (έρευνα στο medline).

### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Είναι γνωστό ότι η μαγνητική φασματοσκοπία πρωτονίων (1H-MRS) είναι χρήσιμη για τη διάγνωση των μηνιγγιωμάτων με άπυπτη ακτινολογική εμφάνιση καθώς και για την εκτίμηση του δυναμικού κακοήθους εξαλλαγής τους. Η παρουσία της αλανίνης αποτελεί το βασικότερο δείκτη στη διάγνωση των μηνιγγιωμάτων γενικά αφού αυτή σπάνια εμφανίζεται σε άλλου είδους όγκους. Όμως, μερικές φορές η αλανίνη υποεκτιμάτε ή είναι αδύνατον να ανιχνευθεί λόγω επισκίασής της από το φάσμα του γαλακτικού οξέος ή λόγω μικρού μεγέθους των νοχείς. Στις περιπτώσεις αυτές η παρουσία της γλουταμίνης και του γλουταμικού οξέος είναι πολύτιμη για την προεγχειρητική διάγνωση ενός άπυπτου μηνιγγιώματος, αφού οι συγκεντρώσεις τους σε αυτά είναι πολύ μεγαλύτερες από ό,τι σε άλλου είδους όγκους εγκεφάλου (3).

Εξ άλλου η αλανίνη είναι πολύ χαμηλή στα καλοήθη μηνιγγιώματα με χρωμοσωμικές ανωμαλίες (ομόζυγη έλλειψη του 1p ή του 14q) η παρουσία των οποίων προοιωνίζει υψηλή πιθανότητα υποτροπής μετά από υφολική εκτομή. Στις περιπτώσεις αυτές ο λόγος γλουταμίνης/γλουτα-

μικού καθώς και ο λόγος γλυκίνης/γλουταμίνης και γλουταμικού συσχετίζεται επαρκώς με την πιθανότητα υποτροπής των καλοίθων παθολογοανατομικά μηνιγγιωμάτων (4). Δηλαδή, η ανίχνευση του γλουταμικού με τη μαγνητική φασματοσκοπία πρωτονίων μπορεί να βοηθήσει στον προσδιορισμό των μηνιγγιωμάτων βαθμού I με υψηλή πιθανότητα υποτροπής.

Η ίδια ακτινολογική μέθοδος φαίνεται πως μπορεί να βοηθήσει σημαντικά στη διαφορική διάγνωση των μηνιγγιωμάτων από τα γλοιώματα. Όπως προαναφέρεται στην εισαγωγή, η μελέτη του περιογκικού οιδήματος μπορεί να συντελέσει στο σκοπό αυτό. Έτσι, ο προσδιορισμός του γλουταμικού οξέος στην περιοχή του οιδήματος μπορεί να συνεισφέρει σημαντικές πληροφορίες για τη φύση ενός όγκου, αφού η συγκέντρωσή του είναι πολύ υψηλή στις περιπτώσεις των μηνιγγιωμάτων σε αντίθεση με τα γλοιώματα ή με τη φυσιολογική λευκή ουσία (1).

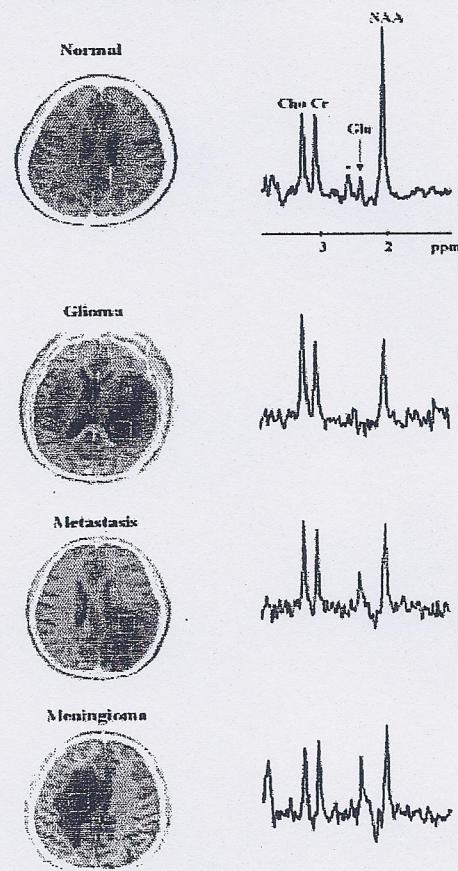
Τέλος, η υψηλής ανάλυσης magic-angle spinning NMR (HR-MAS NMR) φασματοσκοπία είναι αποτελεσματική τεχνική για τη μελέτη των μεταβολιτών που εμπεριέχονται σε άθικτους ιστούς εχνίν (υλικά βιοψίας). Η μέθοδος αυτή επιτρέπει την ανίχνευση των περισσότερων μεταβολιτών των ιστών σε πολύ μικρό δείγμα ιστού, συμπληρώνοντας έτσι την ιστοπαθολογική εξέταση. Με τη βοήθεια της μεθόδου αυτής διαπιστώθηκε, μεταξύ άλλων, ότι η γλουταθειόνη και τα μεταβολικά σχετιζόμενα αμινοξέα γλουταμίνη και γλουταμικό οξύ, εμφανίζονται σε υψηλότερες συγκεντρώσεις στα άτυπα μηνιγγιώματα σε σχέση με τα καλοίθη. Επιπλέον δε η παρουσία του γλουταμικού οξέος σε υψηλή συγκέντρωση φαίνεται πως συσχετίζεται επαρκώς με αυξημένη πιθανότητα υποτροπής των μηνιγγιωμάτων (2).

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η φασματοσκοπική ανίχνευση ενός αμινοξέος, όπως το γλουταμικό οξύ, *in vivo* συμβάλλει τα μέγιστα στην αναίμακτη διαφορική διάγνωση των συχνότερων καλοίθων όγκων του εγκεφάλου, στον προσδιορισμό του βαθμού κακοηθείας τους καθώς και στην ανίχνευση του δυναμικού εξαλλαγής τους. Όμως, και η *ex vivo* μελέτη των συγκεντρώσεων του γλουταμικού οξέος φαίνεται πως αρχίζει να παίζει σημαντικό ρόλο στον μετεγχειρητικό προσδιορισμό του βαθμού κακοηθείας καθώς και της πιθανότητας υποτροπής των μηνιγγιωμάτων.

Οι προαναφερόμενες γνώσεις είναι απόρροια της μελέτης των ελάχιστων σχετικών βιβλιογραφι-

κών αναφορών της τελευταίας διετίας παρ' όλο που οι φασματοσκοπικές τεχνικές εφαρμόζονται σχεδόν επί δεκαπενταετία. Το γεγονός αυτό σημαίνει πως οι τεχνικές αυτές διαθέτουν αξιοπιστία στη διάγνωση των μηνιγγιωμάτων, αλλά και των άλλων όγκων του εγκεφάλου, έχουν, όμως, ακόμα δυναμική προόδου με σκοπό πάντα την αρτιότερη θεραπευτική παρέμβαση.



**Σχήμα:** Μαγνητική φασματοσκοπία πρωτονίων της φυσιολογικής λευκής ουσίας και του περιογκικού οιδήματος στα γλοιώματα, τις μεταστάσεις και στα μηνιγγιώματα. Το peak του γλουταμικού οξέος είναι μεγαλύτερο στα μηνιγγιώματα

## The Role of Glutamic Acid in the Diagnosis of Meningiomas

G. Demogerontas, C. Liapi

Department of Pharmacology, Medical School,  
National & Kapodistrian University of Athens,  
Athens, Hellas

Key v  
mas,  
magn

SUM  
stimul  
from :  
of Ce  
view c  
acid s  
glutan  
diagn  
mors  
anapla  
glutam  
sies n  
erative  
regrov

παρ' όλο  
ρρόζονται  
αυτό ση-  
αξιοποιία  
ία και των  
ιμως, ακό-  
χ την αρτί-

1A



ονίων της φυ-  
γκικού οιδήμα-  
τα μηνιγγιώμα-  
ιεγαλύτερο στα

in the Di-

dical School,  
y of Athens,

**Key words:** Glutamic acid, glutamine, Meningiomas, Central Nervous System (CNS) tumors, magnetic resonance spectroscopy

**SUMMARY:** Glutamate is the main cerebral stimulatory neurotransmitter. Meningiomas arise from arachnoid cap cells accounting for 15-20% of Central Nervous System (CNS) tumors. Review of recent bibliography reveals that an amino acid spectroscopic *in vivo* tracing, such as that of glutamate, contributes in non invasive differential diagnosis of most frequent benign cerebral tumors as well as in their grading (benign, atypical, anaplastic). Interestingly, *ex vivo* determination of glutamate concentrations in cerebral tumor biopsies may, also, play an important role in postoperative grading as well as in the assessment of regrowth possibilities.

#### REFERENCES

1. Kimura T., Ohkubo M., Igarashi H., et al.: Increase in glutamate as a sensitive indicator of extracellular matrix integrity in peritumoral edema: a 3.0-tesla proton magnetic resonance spectroscopy study. *J. Neurosurg.* 106: 609-613 (2007)
2. Monleon D., Morales J.M., Gonzalez-Darder J., et al.: Benign and atypical meningioma metabolic signatures by high-resolution magic-angle spinning molecular profiling. *J. Proteome Res.* 7: 2882-2888 (2008)
3. Yue Q., Isobe T., Shibata Y., et al.: New observations concerning the interpretation of magnetic resonance spectroscopy of meningioma. *Eur. Radiol.* 18: 2901-2911 (2008)
4. Pfisterer W.K., Hendricks W.P., Scheck A.C., et al.: Fluorescent *in situ* hybridization and *ex vivo* <sup>1</sup>H magnetic resonance spectroscopic examinations of meningioma tumor tissue: is it possible to identify a clinically-aggressive subset of benign meningiomas? *Neurosurgery* 61: 1048-1059 (2007)