

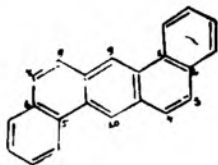
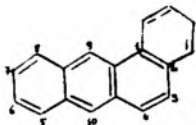
CANCERIZAREA CHIMICĂ

Lucian Leahu

În 1918, *Yamagiwa* și *Itchikawa* reușeau să producă, pentru prima oară, tumori experimentale la animale de laborator (iepurii), prin badionări repetate timp îndelungat cu gudron. Descoperirea cancerizării chimice a însemnat un uriaș pas înainte în studiul cancerului. Se puteau obține astfel, cu ajutorul unor substanțe perfect definite, tumori identice cu cele spontane și se putea studia, în condiții experimentale date, mecanismul formării acestor tumori, factorii ce influențează formarea lor, căutându-se lămurirea legilor fundamentale ce guvernează tumorigeneza. Cercetările autorilor japonezi, reluate și confirmate în toată lumea, au dat naștere unei literaturi vaste asupra substanțelor chimice cancerigene. Astăzi se cunosc câteva sute de astfel de substanțe în condiții mai variate de origine. S-au putut produce tumori cu cele mai diferite corpuri chimice, începând cu glucoza (*Nishujama*), clorura de sodiu (*Tokoro*) sau sărurile de zinc (*Mihailowski*), trecând prin sulfamide (*Haerem*, 1948) și polimeri organici ca nylonul sau celofanul (*Oppenheimer* și col., 1955; *Kogan*, 1958) și ajungând la hidrocarburi policiclice, cu nucleu condensat, și coloranți azoici. În studiul experimental al cancerului cele mai folosite substanțe, datorită activității lor cancerigene, sînt ultimele două categorii.

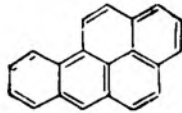
Hidrocarburi policiclice aromatice. Se știe că gudroanele folosite la cancerizarea experimentală sînt produse complexe, și problema care se punea era de a identifica substanța sau substanțele responsabile de activitatea cancerigenă. *Mayneord* (1927) apoi *Hieger* (1930) studiază spectrele de fluorescență ale gudroanelor. Primul arată că toate gudroanele cancerigene naturale sau artificiale au același spectru de emisie. *Hieger* a observat că fracțiunile active din gudroane au benzi caracteristice în 4000, 4180 și 4400 Å. Aceste date marchează începutul propriu-zis al lucrărilor asupra substanțelor cancerigene, domeniu în care un merit deosebit revine școlii conduse de *Cook* și *Kennaway*. Lucrările acestei școli au avut drept obiect cancerizarea prin hidrocarburi policiclice cu nucleu condensat. Dintre acestea, prima hidrocarbură căreia i se recunosc proprietățile blastomogene este 1, 2, 5, 6-dibenzantracenul (II) (*Kennaway* 1930). Această substanță este derivatul unui corp aproape lipsit de proprietăți cancerigene 1, 2-benzantracenul (I) ce se găsește în gudroanele rezultate de la distilarea huilei. 1, 2-benzantracenul este format prin adăugarea unui al patrulea nucleu benzenic în poziția 1,2 la molecula de antracen. Adăugarea unui al cincilea nucleu benzenic, de astă dată în poziția 5,6, la molecula 1, 2-benzantracenului dă 1, 2, 5, 6-dibenzantracenul.

Formulele I și II.



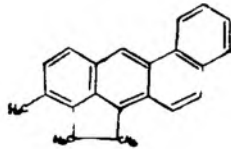
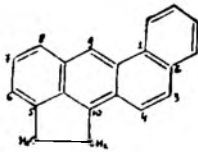
În 1932 *Cook*, *Hewett* și *Hieger* izolează și apoi sintetizează 3, 4-benzpirenul (III) care conferă gudronului puterea sa cancerigenă. Este de notat că această substanță dotată cu o mare putere tumorigenă posedă și proprietăți estrogenice.

Formula III.



Continuându-se cercetările s-a văzut că printre cele mai puternice substanțe cancerigene cunoscute se află colantrenul (IV) și 20-metilcolantrenul (V) (6-metil-5, 10-dimetilen-1, 2-benzantracen).

Formulele IV și V.



Deosebit de interesantă e înrudirea acestor ultime substanțe cu acizii biliari. Ea a putut fi demonstrată și experimental de către *Wieland* și *Cook* care au realizat sinteza colantrenului, plecând de la acidul deoxicholic. Această sinteză comportă mai multe etape: oxidare, hidrogenare, ciclizare și dehidrogenare a ciclilor în nuclee aromatice, reacții care în organism sînt posibile. Chiar cu acid desoxicolic, *Churon* (1938) a reușit să producă tumori experimentale prin implantare de pulbere din aceasta substanță. Experiențele sale au fost confirmate de *Cook* și col. (1940) care au lucrat cu soluții uleioase de acid desoxicolic, dar infirmate de alți autori care au lucrat cu soluții de acid desoxicolic în glicerol (*Shear, Leiter* și *Ferrault*, 1941). Se pare că natura solventului are o deosebită influență asupra cancerizării.

Aceste fapte au adus în prim plan ipoteza producerii in vivo a unor compuși cancerigeni, pornind de la substanțe existente în mod normal în organism. Prima confirmare a existenței unor substanțe cancerigene de origine endogenă au adus-o cunoscutele lucrări ale lui *I. M. Sabad* (1936). Inoculînd la animale extracte benzenice din ficatul sau din plămînilor unor indivizi morți de cancer, cu altă localizare decît hepatică, acest autor a putut obține tumori maligne foarte asemănătoare cu cele produse de substanțele cancerigene. Ulterior, *Sabad* și elevii săi au extras substanțe tumorigene și din ficatul și plămînilor indivizilor morți prin accidente sau afecțiuni necancerose. Cu aceste extracte s-a obținut de 2—4 ori mai puține tumori decît cu extractele de la canceroși. *Wachtel* (1946) a arătat că și extractele lipidice din hipofiza de bou sînt cancerigene. El a pus în evidență și diferențe de activitate între extractele din lobul anterior și cel posterior, acestea din urmă fiind mai puțin active.

De asemenea, cercetătorul cehoslovac *Hradec* (1958) a extras din gălbenușul de ou, o substanță cu pronunțate proprietăți cancerigene și care prin natura sa chimică pare să fie înrudită cu acizii biliari. Căutînd să explice aceste fapte, *Sabad* presupune că în organismul fiecărui om apar treptat, în mod permanent sau începînd de la o anumită vîrstă (30—40 ani), substanțe tumorigene. Acestea nu ar acționa, fie datorită faptului că sînt în cantități foarte mici, fie că se distrug sau se elimină. Se mai poate presupune că persoanele din organele cărora s-au preparat extractele ar fi avut o „predispoziție” pentru cancer și ar fi făcut boala dacă o altă cauză nu le-ar fi provocat moartea. Rezultatele

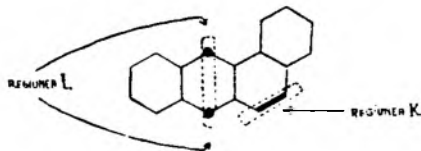
şcolii lui *Sabad* au fost confirmate de către numeroşi cercetători printre care, mai recent, *Albert* şi *Brojakowska* (1952). Există cercetări care par să arate că substanţa cancerigenă extrasă din ficat nu se poate forma decât la om şi numai în cazul tumorilor spontane. Aceasta substanţă n-a putut fi izolată, de exemplu, din ficatul şobolanilor cancerizaţi cu 3, 4-benzopiren (*Roussy* şi *Guérin* 1947)

Sabad şi colaboratorii săi au arătat că şi fracţiunea nesaponifiabilă a extractelor benzence este tumorigenă. Această fracţiune nu are acţiune cancerigenă asupra culturilor de fibroblaşti, ci exercită numai o acţiune inhibitorie asupra creşterii acestor culturi (*Truhaut* şi *Delsol* 1947). Numeroasele cercetări ale şcolii lui *Sabad* şi ale diferiţilor autori străini nu au putut elucida, pînă în prezent, problema naturii chimice a agentului (agenţilor) cancerigen din aceste extracte. Datele existente arată că fracţiunea nesaponifiabilă reprezintă un amestec de compuşi, printre care aproximativ 85% colesterol. Cercetările asupra spectrelor acestei fracţiuni sînt contradictorii. *Sannie*, *Truhaut* şi *Guérin* (1941) nu au găsit spectre de absorbţie asemănătoare cu ale substanţelor cancerigene cunoscute (3-4-benzopiren şi 20-metilcolantren). *Penn* (1942) însă consideră că spectrul de fluorescenţă al acestei fracţiuni seamănă cu cel al metilcolantrenului. Însfîşit merită să ne amintim descoperirea lui *Aird*, *Bentall* şi *Fraser Roberts* (1953) referitoare la relaţia dintre cancerul gastric şi grupele sanguine. Autorii citaţi găsesc că în Marea Britanie 14,8% din cancerele de stomac aparţin indivizilor cu grupa sanguină A. *Aird*, *Bentall* şi *Fraser Roberts* şi apoi *Boylund* (1953) arată că aceste fapte sugerează luarea în considerare a unei substanţe cancerigene endogene care ar putea fi chiar substanţa polizaharidică de grup sau o substanţă cancerigenă necunoscută ce ar fi secretată odată cu substanţa de grup şi faţa de care ar manifesta similitudine chimică.

Pînă în prezent însă nu există dovezi experimentale sigure în favoarea producerii în organism, printr-un metabolism anormal, a unor substanţe cancerigene, avînd ca punct de plecare acizii biliari, colesterolul sau o alta substanţă, deşi *Boylund* şi *Watson* (1956) par să demonstreze activitatea cancerigenă a unor metaboliţi normali ai aminoacizilor.

Compuşii azolici. O altă categorie de cancerigene, deosebit de însemnată, o formează substanţele azolice. Cercetările în acest domeniu pornesc de la observaţia lui *Yoshida* (1932) care reuşeşte să obţină un hepatom după injectarea subcutană a o-aminoazotoluenuim. Cea mai importantă substanţă din această clasă este p-dimetilaminoazobenzenuim. Acest azoc de demn şi galben de unt era folosit în colorarea produselor alimentare. *Kinosita* (1937) a arătat că ingestia acestei substanţe produce tumori hepatice la şobolani. În producerea acestor tumori un rol foarte important îl are deficienţa în anumite vitamine (B₂).

Formula VI.



Condiţiile apariţiei tumorilor prin substanţe chimice sînt în funcţie de o serie de factori printre care: modul de administrare a cancerigenului, solvenţii folosiţi, doza, specia animală etc. Lucrările unor autori sovietici (*Neiman* şi *Sinai* 1956, *Dvijko* şi *Sinai* 1958) arată că în cazul în care sînt incorporate în lanolină, cancerigene foarte puternice nu produc tumori, ci pot doar sensibiliza organismul la acţiunea unor doze ulterioare de cancerigen dizolvit în benzen sau în alte substanţe. S-a arătat că există factori care favorizează apariţia tumorilor. Printre aceştia, numim factori co-cancerigeni (*Berenblum*), se găsesc atât agenţi cancerigeni propriu-zisi (radiaţii), cit şi simpli factori iritanţi (uleiuri

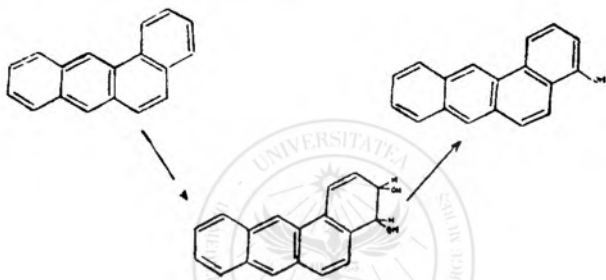
rile de croton, terebentină etc.). Se pare că și cortizonul poate avea un rol potențator în cancerizarea chimică, după cum arată cercetările lui *Gurski* (1959), privind producerea de tumori pancreatice prin metilcolantren. Recent s-a arătat că acțiunea factorului cocancerigen depinde de modul de asociere cu substanța cancerigenă (*Vesselinovich și Gŭzman* (1957); *Boutwell, Bosch și Rusch*, 1957). Natura și sediul tumorii depind de modul și locul de administrare. Substanțele cancerigene nu par să posede o specificitate de țesut. La început s-a crezut că azocii ar avea o astfel de specificitate, dar *Andercont* a reușit să producă cu o-aminoozotoluen în afară de hepatoame și alte tumori (hemangiome, sarcoame subcutanate etc.).

↳ *Relații între structură și activitate. Teoria electronică a cancerizării.* Pornind de la hidrocarburi cancerigene amintite, s-au putut prepara foarte mulți derivați, activi sau inactivi, pe care s-a încercat să se descrieze mecanismul activității blastomogene. S-au căutat — printre altele — relații între proprietățile fizico-chimice și cele biologice ale substanțelor cancerigene. Au fost studiate, în special, spectrele de absorbție în U. V. sau vizibil. După *Iversen* (1949) ar exista o legătură invers proporțională între capacitatea blastomogenă a hidrocarburilor cancerigene și spectrul de absorbție A. și B. *Pullman* (1955) neagă raporturile între puterea cancerigenă a acestor substanțe și proprietățile lor fizice.

Încă de la primele cercetări, *Cook, Fieser* și alții au arătat că substituțiile unor grupări funcționale în diferite poziții ale moleculei unei substanțe cancerigene pot mări sau scădea capacitatea sa tumorigenă. S-a constatat că, cel puțin pentru anumite substanțe, cea mai favorabilă putere de inducție a tumorilor este substituția în poziția meso. Încercând să rezolve problema activității cancerigene a hidrocarburilor policiclice cu nucleu condensate, *O. Schmidt* (1938—1941) formulează o teorie electronică a cancerizării chimice. În elaborarea teoriei sale, *Schmidt* pleacă de la unele principii de bază din fizica teoretică. Se știe că la moleculele conjugate există două tipuri de electroni: electroni σ , legați solid între doi atomi vecini (de exemplu 2 atomi de carbon), formând scheletul rigid al moleculei, și electroni π foarte mobili, care formează, împreună cu electronii σ dubla legătură. Conform mecanicii ondulatorii, electronul nu prezintă o sarcină punctiformă pe o orbită determinată, ci un „nor” de sarcini, având o anumită energie, repartizată în întregul atom. Electronii posedă o distribuție simetrică a sarcinilor și se pot roti simetric în jurul direcției de unire a nucleelor atomice; electronii π au sarcinile distribuite nesimetric și deci sînt mai puțin legați. Lor li se datorează proprietățile chimice și fizice, mai ales cele optice (care au un rol deosebit de important în absorbția luminii), ale substanțelor cu legături duble. Bazat pe aceste considerente, *Schmidt* afirmă că activitatea cancerigenă a unei substanțe este în funcție de o densitate deosebită a electronilor π într-o anumită zonă a moleculei. Această densitate trebuie să depășească un anumit prag stabilit la 0,44 electron pe A. patrat. Printre faptele care susțin în sprijinul teoriei lui *Schmidt*, se pot aminti dispariția activității cancerigene a unei substanțe în urma hidrogenării moleculei sale care duce la transformarea electronilor π în electroni σ , și mărirea sau scăderea capacității blastomogene a unei substanțe prin substituirea în anumite poziții favorabile a unor grupări ce „comprimă” sau „decomprimă” zona activă. Printre grupările de acest gen sînt grupările metil care favorizează activitatea cancerigenă și azotul heterociclic, puternic electronegativ care scade activitatea cancerigenă a moleculei în care este introdus. *Schmidt* mai admite că aceste reguli ar avea capacitatea de a forma legături cu moleculele proteice, de a produce modificări în structura chimică a acestora, modificări ce ar duce, prin apariția unei proteine noi, la declanșarea unei mutații. În același timp, *N. Scaerthoin*, dezvoltînd teoria electronică a hidrocarburilor cancerigene, arată importanța, în ceea ce privește cancerizarea, a unor zone apte pentru reacții de adăție. Dar, meritul de a fi dat o teorie cuprinzătoare și exactă a raporturilor dintre structura moleculară a substanțelor și activitatea lor cancerigenă, revine savanților francezi. *A. și B. Pullman* și *P. și R. Daudel*. Nemișcîmuți de schematismul teoriei lui *Schmidt*, și în special de marea aproximație a metodelor sale de calcul, defecte datorită cărora nu se putea explica anumite diferențe în activitatea cancerigenă a unor substanțe foarte apropiate ca structură, cercetătorii amintii au întreprins începînd din

1943, sub conducerea lui A. Lacassagne, studiul sistematic al structurii electronice a substanțelor cancerigene. Aplicând metodele mecanicii ondulatorii ei au elaborat metoda diagramelor moleculare care reprezintă „traducerea cantica a formulei chimice clasice” și cu ajutorul căreia au reușit să determine prin calcul distribuția precisă a „norului” de electroni în moleculele studiate. În lucrările lor, soții Daudel și Pullmann au avut în vedere capacitatea diferiților atomi sau regiuni din moleculă de a intra în variate reacții chimice. Se arătase anterior că reacția dintre acidul perbenzoic și hidrocarburile cancerigene se desfășoară cu o viteză mai mare decât cea dintre acidul perbenzoic și hidrocarburile necancerigene. S-a mai văzut că un reactiv deosebit de util pentru studiul dublei legături este tetraoxidul de osmiu. Cercetările experimentale cu ajutorul acestor metode precum și studiile teoretice au condus pe A. Pullmann la stabilirea, în molecula substanței cancerigene, a două zone care caracterizează activitatea blastomogenă: regiunea K (corespunzătoare regiunii mesofenantrenice) și regiunea L (regiunea mesoantracenică). Această din urmă trebuie să fie puțin activă.

Formulele VII, VIII, IX.



Pentru derivații substituți, Boylard (1951) propune o altă nomenclatură a acestor regiuni, împrumutată din domeniul coloranților. El numește regiunea K cancerigenofoară (prin analogie cu cromoforul — gruparea activă a coloranților), iar substituenții care au o activitate favorabilă asupra acțiunii cancerigene (o exacerbează, sau iac posibilă apariția proprietăților cancerigene) îi denumește auxocancerigenofoari (prin analogie cu auxocromul — grupare activantă a coloranților).

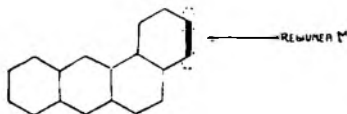
La substanțele azoice (de tipul p-dimetilaminoazobenzenului) regiunea K a fost denumită de Pullmann, regiunea K și este situată la gruparea azo (-N-N-). Boylard consideră că în substanțele de acest tip, gruparea aminică îndeplinește rolul unui auxocancerigenoilor. După cercetările efectuate de școala franceză, între încălzirea regiunii K și activitatea cancerigenă este o strinsă legătură. Ar exista un prag de cancerizare, stabilit teoretic și confirmat experimental. Valoarea sa are variații individuale dar pentru derivații benzantracenicului ea se situează în jurul a 2 e (R. Daudel 1948).

Metabolismul substanțelor cancerigene. Asupra metabolismului substanțelor policiclice în general și asupra substanțelor cancerigene în special s-au făcut cercetări numeroase (Boylard și Levi 1935; Weigert și Mottram 1946; Boylard și Walf 1948, 1950; Berenblum și Schoental 1949; Boylard 1950; Boylard și Wiltshire 1953, etc.). Aceste studii au adus precizări însemnate, dar insuficiente, asupra modului de acțiune a acestor substanțe. S-a constatat că produșii de metabolism și hidrocarburile aromatice cu moleculă redusă sînt dihidrodiooli sau fenoli. Primi sînt ușor deshidratați în fenoli în mediu acid. De aici s-a ajuns la concluzia că dihidrodiooli sînt precursorii fenolilor găsiți în urină. Mecanismul prin care hidrocarbura aromatică este transformată într-un dihidrodiool a fost numit perhidroxilare. Deși dîntre produșii de metabolism ai hidrocarburilor cance-

rigene n-au fost izolați pînă în prezent decît fenoli, s-a extins și la ei schema mecanismului metabolic al hidrocarburilor aromatice cu moleculă mică. Pentru 1, 2-benzantracen- (VIII) în urină se poate izola produsul final al metabolismului, care este un fenol (IX). Ca produs intermediar posibil se presupune existența unui diol (X).

Dacă se ia în considerare poziția grupărilor hidroxilice se poate observa că aceasta este diferită de regiunea K. Deci în metabolism intră în joc o altă regiune apropiată de K și care a fost denumită regiunea M (XI). Se presupune că înainte ca substanța să

Formula X.



între în circuitul metabolic, regiunea activă a moleculei (regiunea K) ar intra în reacție cu un element component al celulei și ar deveni indisponibilă pentru transformările ulterioare. Consecutiv acestei reacții în moleculă s-ar produce tulburări ale structurii sale electronice, ceea ce duce la crearea unei noi zone active, situată într-o altă regiune a moleculei. Astfel ar apărea regiunea M. O problemă încă incomplet rezolvată este aceea a modului în care se fixează substanța cancerigenă pe substratul celular, cu atât mai mult cu cît substanțele cancerigene nu sînt dotate cu o reactivitate chimică mare. După *Buu-Illo* (1955, 1957) în primul stadiu al fixării nu intervin legăturile chimice adevărate, ci forțele van der Waals (forțe de valență secundară) care sînt deosebit de puternice în regiunile cu densitate electronică mare. *Buu-Illo* acordă o deosebită atenție structurii spațiale a substratelor biologice. El asemănă această fixare a substanței cancerigene cu introducerea unei chiei într-o broască; fixarea s-ar produce în cazul, cînd substanța blastomogenă are o structură asemănătoare cu aceea a unor substanțe ce se găsesc în mod natural în organism (unele substanțe cancerigene și acizii biliari), pe seama unor metaboliți normali ce ar juca „rolul de informatori asupra situației generale, de moderatori ai creșterii celulare”. După ce s-a fixat pe substratul celular, substanța cancerigenă produce alterări ale structurii acestuia. După un timp în celulă ar apărea proteine cu o configurație spațială schimbată, care nu mai pot fixa regulatorii de creștere normali, dar nici substanța cancerigenă. În acest mod se ivește un tip de celulă cu caractere absolut noi: celula tumorală. În cursul interacțiunii substrat celular-cancerigen, acesta din urmă este degradat la rîndul său, și dă naștere la o serie de metaboliți care nu mai sînt nocivi.

— În legătură cu cele expuse mai sus, precizări deosebit de interesante au fost aduse prin cercetările privind combinarea substanțelor cancerigene cu diferite elemente chimice de importanță primordială din celulă. Tranzitul hidrocarburilor cancerigene a fost studiat pentru prima dată de *Peacock* (1936) care a atras atenția asupra legăturilor dintre anumite aspecte ale metabolismului acestor substanțe și metabolismul lipidelor. Aceste cercetări au fost extinse și completate de diferiți autori, printre care *Setälä* și *Ermala* (1951) care au arătat modul de transport al substanțelor cancerigene sau al metaboliților lor sub formă de chylomicroni. Lucrările clasice ale lui *Graffi* (1939, 1940, 1942) efectuate cu ajutorul microscopiei cu fluorescență au adus primele date asupra pătrunderii substanței cancerigene în celulă și fixării sale pe anumite componente celulare. Acest cercetător a putut demonstra fixarea substanței blastomogene pe lipidele celulare și în special pe mitocondrii, structuri foarte bogate în lipide, dar nu a putut pune în evidență pătrunderea cancerigenului în nucleu. Cercetări ulterioare au confirmat sau au infirmat unele dintre aceste date obținute cu ajutorul unor metode destul de imperfecte. Astfel, *Calcutti* și *Pajne* (1953) lucrînd cu 3, 4-benzopiren au arătat că acesta poate fi izolat în cantități apreciabile odată cu fracțiunea nucleară. Determinările histochimice efectuate de *Chayen*, *La Cour* și *Gahan* (1956) au putut pune în evidență fixarea 3, 4-benzopirenilui pe fosfolipidele cromozomiale.

Încă din 1944, lucrările lui *Lacassagne* și ale colaboratorilor săi sugereau și ele formarea unei combinații între cancerigeni și o anumită substanță din celulă. Autorii respectivii au pus în evidență și un fenomen de competiție între un corp cancerigen și unul slab cancerigen. Ei presupuneau, conform teoriei lui *Schmidt*, formarea unui complex de adiție între substanța cancerigenă și substratul chimic ce derijează diviziunea celulară. În acest sens sînt deosebit de interesante experiențele lui *Iversen* (1947) care a arătat că 3, 4-benzopirenul administrat intravenos la leucemici nu este metabolizat.

Ar rezulta deci că substratul celular implicat în procesul patologic e blocat anterior. Aceste ipoteze au fost dezvoltate ulterior de *R.* și *P. Daudel* (1948, 1950) și confirmate experimental de numeroși autori. *Miller* și *Miller* (1948), lucrînd cu p-dimetilaminoazobenzen care produce hepatome, au arătat că acesta formează complexe cu proteinele celulare hepatice, iar în 1950, *E. C. Miller* a găsit același lucru și pentru 3, 4-benzopiren. *Heidelberger* și col. (1951—1953), lucrînd cu substanțe cancerigene marcate cu C¹⁴, au demonstrat și ei legăturile formate între proteinele celulare și cancerigene.

Acțiunea substanțelor cancerigene asupra acizilor nucleici, substanțe al căror rol în viața celei este de o importanță primordială, a făcut obiectul a numeroase cercetări. *Elmore* și col. (1948) au arătat că iperita reacționează cu acidul desoxiribonucleic (ADN) și acidul ribonucleic (ARN) prin esterificarea grupărilor fosforice. Determinarea diferitelor constante fizice (viscozitate etc.) indică modificările însemnate ce se produc în structura acizilor nucleici în urma interacțiunii cu substanțele cancerigene (*Butler* și col. 1950—1952). Precizări asupra combinării acizilor nucleici cu substanțele cancerigene au adus interesante cercetări ale lui *Weil—Matherbe* (1946) și ale lui *Booth* și *Boylard* (1953). Ele au arătat alințarea deosebită a compușilor policiclici pentru bazele purinice din nucleoprotide. De altfel acțiunea protectoare a purinelor în cancerizare este cunoscută. De curînd cercetările lui *Felstodici* (1959) par să demonstreze că și o bază pirimidinică (citozina) ar avea un rol asemănător. Ar fi vorba și aici de un fenomen de competiție în care purinele (pirimidinele) ar concura cu nucleoproteidele pentru substanța cancerigenă. Recent *Brigando* (1957), studiînd prin metoda păturilor monomoleculare interacțiunea dintre diferite substanțe cancerigene sau necancerigene și ARN, ajunge la concluzia că între acizii nucleici și cancerigeni se formează complexe. Și unele substanțe necancerigene, cu o structură foarte apropiată celor active, pot forma compuși cu acidul nucleic. Alințarea pentru acesta din urmă este însă mult mai mică. În sfîrșit, cercetările efectuate de *Brigando* au arătat că există și substanțe cancerigene ce nu se combină cu ARN. Ele se combină probabil cu alți constituenți celulari. Nu s-a putut stabili pînă în prezent vreo legătură între cancerigenele azoice și acizii nucleici. Mai sînt de relevat unele lucrări (*Hatem* 1957, *Champy* și *Hatem* 1957) care indică formarea unui complex între hidrocarburiile policiclice cu nucleu condensate (excluzînd izomerii necancerigeni) sau cancerigenele azoice și histamină. Formarea acestor complexe ar sta la originea perturbărilor trofice, de origine nervoasă, ale țesuturilor tumorale.



Studiul cancerizării chimice pune probleme numeroase și dificile. Ele nu pot fi expuse într-un spațiu redus. Am încercat numai să arătăm pe cele rezolvate și să expunem cîteva probleme principale ce stau în fața cercetătorilor. Soluționarea lor care va aduce probabil lumină în multe capitole obscure încă ale etiopatogenei cancerului, va veni numai din colaborarea strînsă a unor specialiști aparținînd celor mai diferite domenii și orientări.

Sosit la redacție: 17 noiembrie 1959.