

EFFECTUL SUBSTANȚELOR CITOSTATICE ASUPRA INCORPORĂRII FOSFORULUI RADIOACTIV ^{32}P ÎN CARCINOMUL ASCITIC EHRlich

I. Krepesz, A. Pupp, F. Gyergyay

Cercetările lui V. Euler și Hevesy (1), ale lui Barnum și Huseby (2) au arătat că sarcomul Jensen, respectiv cancerul mamar transplantabil al șoarecilor include o cantitate mult mai mare de ^{32}P ca țesuturile normale. Acești autori au stabilit că includerea ^{32}P -ului a fost inhibată de o iradiere moderată cu raze Röntgen. Rezultate similare au fost relatate de Holmes (3), Sherman și Forsberg (4) care au confirmat totodată și faptul că incorporarea ^{32}P -ului în acidul desoxiribonucleic e inhibată, în timp ce incorporarea în acidul ribonucleic nu e modificată.

Mai mulți autori [Foster (5), Davidson și Freenau (6), Herschkowitz (7) și Novicova (8)] au încercat să stabilească ce modificări suferă incorporarea ^{32}P -ului în țesuturile normale și tumorale sub acțiunea citostatice. Ei au constatat că în general incorporarea e scăzută. Lettré (9) a studiat multiplicarea celulelor carcinomului ascitic prin scăderea proporțională a numărului impulsurilor. După administrare de citostatice activitatea a scăzut, și dublarea numărului celulelor s-a produs mai târziu [Lettré, W'rbă și Siedler (10)].

Plecând de la constatările menționate mai sus, cercetările noastre și-au propus scopul de a stabili dacă gradul incorporării ^{32}P -ului în celulele carcinomului ascitic permite formularea unor concluzii în legătură cu eficiența substanțelor citostatice.

Cercetările au fost efectuate pe șoareci albi, de ambele sexe, în loturi de câte 10 animale, greutatea lor medie fiind de 20 gr. Șoarecii au fost inoculați cu un număr de $3,10^7$ celule de carcinom ascitic Ehrlich. În a 7-a și după includerea tumorii, animalele au primit subcutan 0,5 ml de $\text{Na}_2\text{H}^{32}\text{PO}_4$ conținând o doză indicator de 4,5 μ c.

Concomitent cu injecția de fosfor radioactiv și în următoarele două zile s-a administrat intraperitoneal: Bayer E — 39 de $3 \times 40 \mu$ g, Degranol $3 \times 200 \mu$ g, Ditiman 3×2

μg, Mitomen 3×200, μg, Novoembihină 3×4 μg, TEM 3×4 μg, Tritiman 3×2 μg, Sarcolizină 3×10 μg. Mărimea dozelor a fost în așa fel stabilită încît să corespundă unor cantități utilizate în terapia umană, evident folosindu-se drept criteriu greutatea corporală.

La 72 ore după administrarea ³²P-ului animalele au fost sacrificate. Activitatea unei cantități de 0,1 ml a lichidului ascitic a fost măsurată într-un castel de plumb, în condiții geometrice standard. Ne-am folosit de un tub Geiger-Müller cu fereastră frontală (grosimea peretului fiind de 3,4 mg/cm², tensiunea 1450 V). Celulele tumorale dintr-un mm³ au fost numărate în cameră Bürker. Un lot de animale a primit o teleiradiere totală de raze Röntgen într-o doză unică de 300 r (180 kK, 10 mA, filtru de 5 mm Al, debit 100 r min.).

Rezultatele sînt cuprinse în tabelul de mai jos.

Tabel

Efectul citostaticelor asupra incorporării ³²P-ului în carcinomul ascitic Ehrlich la șoareci.

Nr. crt.	Denunțirea citostaticelor	Scăderea incorporării %	Nr. celulelor pe mm ³ %	Nr. celulelor moarte pe m ³ ‰	Incorporarea rapoartă la celulă ‰
1	Sarcolizină	53,5	51,2	25,1	90
2	Tritiman	52,5	53,2	—	89
3	Novoembihină	50,7	63,2	—	78
4	Ditiman	45,1	83,8	—	65
5	Bayer E — 39	37,5	62,1	113,0	100
6	Mitomen	25,8	92,1	345,0	80
7	TEM	20,3	62,4	—	52
8	Degranol	17,2	91,6	311,0	100
9	Martori	100,0	100,0	100,0	100
10	Iradieră totală	74,3	51,5	19,5	50

Din datele de mai sus se pot stabili următoarele :

1. — Toate substanțele citostatice au scăzut incorporarea ³²P-ului în carcinomul ascitic, ordinea scăderii eficienței fiind : sarcolizină, tritiman, novoembihină, ditiman, Bayer E — 39, mitomen, TEM, degranol.

2. — ³²P s-a concentrat în celulele tumorale, dat fiind faptul că activitatea stratului supernatant rezultat după centrifugarea lichidului ascitic nu a depășit activitatea fondului natural.

3. — Citostaticele au micșorat numărul celulelor pe mm³, ordinea micșorării fiind: sarcolizină, tritiman, Bayer E—39, TEM, novoembihină, ditiman, degranol, mitomen.

4. — Nu s-a constatat nici o interdependență între scăderea numărului impulsurilor și numărul celulelor moarte.

5. — Unele citostatice au influențat foarte puțin sau nu au influențat deloc incorporarea ³²P-ului raportată la o celulă (Bayer E-39, degranol, sarcolizină, tritiman, mitomen); în schimb altele au exercitat o acțiune considerabilă (TEM, ditiman, novoembihină, într-o măsură mai moderată).

6. — Teleiradierea totală cu raze Röntgen într-o doză de 300 r a scăzut atât numărul celulelor, cît și numărul celulelor moarte într-o măsură mare.

7. — Unii autori au scos în evidență că fosfații anorganici se includ mai întîi în mitocondrii și după aceea în acidul desoxiribonucleic din nucleii celulelor.

Bazindu-se pe aceste date, cercetările noastre se referă de fapt la gradul de incorporare a fosforului în acidul desoxiribonucleic.

Rezultatele obținute ne îndreptătesc să tragem concluzia că în cazul citostaticelor studiate, încorporarea ^{32}P -ului în carcinomul ascitic a scăzut în general direct proporțional cu scăderea numărului celulelor tumorale. În felul acesta, investigația cu ^{32}P pare a fi corespunzătoare în cazul derivaților din grupul azotoperiților pentru determinarea eficienței citostaticelor, în funcție de intensitatea inhibiției exercitate asupra multiplicării celulare.

Pentru explicarea fenomenului, notăm că concomitent cu aceasta includerea ^{32}P -ului raportată la o celulă nu s-a modificat esențial (exceptând TEM-ul și diti-manul) și că poate fi luată în considerare ipoteza conform căreia citostaticele cercetate inhibează includerea ^{32}P -ului în diferitele etape ale metabolismului celulelor tumorale. Intrucât valorile obținute se referă la fiecare lot de animale după 72 de ore de la administrarea dozei indicator, concluzia e că cercetările noastre model trebuie completate cu investigații care să urmărească dinamismul cronologic al încorporării ^{32}P -ului.

Rezultatele ce se vor obține vor putea contribui la elucidarea unor probleme legate de mecanismul de acțiune al substanțelor citostatice.

Sosit la redacție: 18 iunie 1962.

Bibliografie

1. V. EULER H. și HEVESY G.: citat GRAFFI, A. și BIELKA H.: Probleme de Oncologie experimentală, Ed. Academiei R.P.R., București, 1959;
2. BARNUM C. P. și HUSEBY R. A.: citat GRAFFI A.;
3. HOLMES B. E.: citat GRAFFI;
4. SHERMANN F. G. și FORSBERG A.: citat GRAFFI A.;
5. FOSTER R. W. și BRAZDA F. G.: Cancer Research, 3/1958/:289;
6. DAVIDSON J. D. și FREENAU B. B.: Cancer Research, 1/1955/:31;
7. HERSCHKOVITZ N. A.: Exc. Med. Cancer, 9/1959/:985;
8. NOVICOVA N. A.: Exc. Med. Cancer, 8/1959/:865;
9. LETTRÉ G.: Ztrbl. Krebsforsch. 59/1953/:538;
10. LETTRÉ H., WRBA și SEIDLER E.: Naturwissensch. 41/1954/:122.