

with chronic lymphatic or myelogenic leukemias and a lower into neutral fat has been observed.

3) Differences between the exchange of phospholipids with plasma in different types of leukemia has also been observed.

(From the Department of Clinical Therapeutics University of Athens).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. BUCHANAN, A. A., *Bioch. J.* 75, 315 (1960).
2. MIRAS, C., FILLERUP, D. S., Mead J. F. *Nature.* 190, 4770, (1961).
3. ROWE, C. E., *Bioch. J.* 76, 471 (1960).
4. ΜΑΛΑΜΟΣ Β., ΜΟΙΡΑΣ Κ., ΛΕΒΗΣ Γ., ΜΑΝΤΖΟΣ Ι., *J. Lipid Research* (1961) (ὕπὸ δημοσίευσιν).
5. LOVELOCK, J. E., JAMES, A. T., ROWE, C. E., *Bioch. J.* 74, 137 (1960).
6. MARKS, P. A., GELLHORN, A., KIDSON, C., *J. Biol. Chem.* 235, 2579, (1960).
7. WAGNER, R., SPARACO, R., *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 75 (1) 16 (1958).
8. FOLCH, J., LEES, M., *J. Biol. Chem.* 226, 497 (1957).
9. KING, E. J., WOOTTON, J. D., *Micro-analysis in Medical biochemistry* A. Churchill Ltd. London (1956).
10. ENTENMAN, C., LERNER, S. R., CHAIKOFF, I. L. and DANBEN, W. C., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 70, 364 (1949).
11. ΜΟΙΡΑΣ Κ., ΜΑΝΤΖΟΣ Ι., *Πρακτ. Ἀκαδ. Ἀθηνῶν*, σελ. 26 κ.εξ. τοῦ παρόντος τόμου.
12. GREEN, H. N., *Cancer* 3, 1, Ed. Raven, R. W., London.
13. ARTOM, C., *J. Biol. Chem.* 213, 681, (1955).
14. MARINETTI, G. V. and STOTZ, E. J., *J. Biol. Chem.* 217, 745 (1951).
15. RODBELL, M. and HANAHAN, D., *J. Biol. Chem.* 214, 595 (1955).
16. SWANSON, M. A. and MITCHELL, M. C., *Federation Prob.* II, 296 (1952).
17. ΓΑΛΑΝΟΣ Δ. Σ. καὶ ΜΑΡΚΕΤΟΣ Δ. Γ., *Χημικά χρονικά*, τόμ. 21A, (12) σελ. 285 (1956).
18. BOYD, E. M., *Arch. Path.* 21, 739 (1936).

ΒΙΟΧΗΜΕΙΑ.— Παρατηρήσεις ἐπὶ τοῦ μεταβολισμοῦ τῶν λιποειδῶν ὑπὸ τῶν λευκῶν αἰμοσφαιρίων λευχαιμικῶν ἀτόμων μετὰ ἢ ἄνευ θεραπείας (*in vitro*)*, ὑπὸ Κ. Μοίρα καὶ Ἰω. Μάντζου**. Ἀνεκρινώθη ὑπὸ τοῦ κ. Γεωργ. Ἰωακείμογλου.

Ἡ θεραπευτικὴ τῶν κακοήθων νόσων τοῦ λευκοποιητικοῦ συστήματος τοῦ αἵματος περιλαμβάνει ἐκτὸς τῶν παραγῶν τοῦ ἀζωθυπερίτου καὶ συγγενῶν πρὸς αὐτὸν ἐνώσεων (καλουμένων καὶ ἀλκυλιούντων παραγόντων—Alkylating Agents)

* (Ἐκ τῆς Θεραπευτικῆς Κλινικῆς τοῦ Πανεπιστημίου Ἀθηνῶν).

** C. MIRAS and J. MANTZOS, *Studies on the metabolism of lipids by leukemic leucocytes before and after treatment (in vitro)*.

ποικιλίαν ούσιων, αΐτινες ανταγωνίζονται διαφόρους παράγοντας αναγκαίους διὰ τὴν πυρηνικὴν διαίρεσιν καὶ τὴν ἐν γένει ζωὴν τοῦ κυττάρου. Γίνεται ἐν τῇ πράξει ἐπίσης εὐρεῖα χρήσις ἀκτινοβολίας δι' ἀκτίνων X καὶ γ, ραδιενεργῶν ἰσοτόπων ὡς καὶ ὁρμονῶν τοῦ φλοιοῦ τῶν ἐπιπεφριδίων.

Ἡ ἀξιολόγησις ὅμως τῆς μεγάλης αὐτῆς ποικιλίας θεραπευτικῶν μέσων προσκρούει εἰς τὴν ἔλλειψιν ἐπαρκῶν στοιχείων εἰς ὅτι ἀφορᾷ τὸν μηχανισμόν δράσεώς των ἐπὶ τῶν ἐξαλλαγέντων ὡς ἐπίσης καὶ τῶν φυσιολογικῶν κυττάρων. Διάφοροι μὴ εἰδικὰ καὶ ἀντιδράσεις παρατηρηθεῖσαι *in vitro* περιπλέκουν ἔτι πλέον τὸ πρόβλημα τοῦτο. Εἰς τὰ ἀνωτέρω πρέπει νὰ προστεθῇ ἡ δυνατότης ἐμφανίσεως ἀντιστάσεως καὶ ἐλαττώσεως τῆς εὐαισθησίας τῶν ἐξαλλαγέντων κυττάρων (1, 2, 3) πρὸς τὰ χορηγούμενα θεραπευτικῶς μέσα, ὡς ἐπίσης καὶ ἡ διασταυρουμένη τοιαύτη πρὸς ἕτερα μηδέποτε χορηγηθέντα (4, 5). Ὑπὸ τοιαύτας συνθήκας πᾶσα βιολογικὴ ἀντίδρασις κατὰ τὴν διάρκειαν τῆς θεραπευτικῆς χορηγήσεως τῶν παραγόντων τούτων ἀποκτᾷ ἐξαιρετικὴν σημασίαν. Ἰδιαιτέρως, ἐνδεχομένη ἐπὶ τῆς συνθέσεως τῶν λιποειδῶν ἐπίδρασις δύναται νὰ ὀδηγήσῃ εἰς νέας κατευθύνσεις καὶ νὰ ἐξαχθοῦν συμπεράσματα διὰ τὴν δρᾶσιν των, ὡς καὶ τὰς ἐνδείξεις διακοπῆς χορηγήσεώς των. Τοῦτο ἐνισχύεται ἐκ τῆς παρατηρήσεως, ὅτι ἡ σύνθεσις τῶν λιποειδῶν εἰς τὰ λευκὰ αἵμοσφαίρια τῶν λευκαϊμικῶν ἀτόμων ἀποκλίνει τοῦ φυσιολογικοῦ (6).

Ἐν τῇ παρούσῃ ἐργασία ἐμελετήθη ἡ ἐνσωμάτωσις τοῦ ραδιενεργοῦ ὀξεικοῦ Nα ($\text{CH}_3\text{COO N}\alpha - \text{I} - \text{C}^{14}$) εἰς τὰ λιποειδῆ τῶν λευκῶν αἵμοσφαιρίων λευκαϊμικῶν ἀσθενῶν προηγουμένως, κατὰ τὴν διάρκειαν καὶ μετὰ τὴν διακοπὴν τῆς θεραπευτικῆς ἀγωγῆς διὰ διαφόρων φαρμάκων.

ΤΕΧΝΙΚΗ

Ἐπώσις - Ἀπομόνωσις λευκῶν αἵμοσφαιρίων. Ὀλικὸν αἷμα προσφάτως ληφθὲν δι' ἀντιπηκτικοῦ (1,32% κιτρικὸν νάτριον, 0,48% ἔνυδρον κιτρικὸν ὄξύ, 1,47% δεξτρόζη) εἰς ἀναλογίαν ὄγκων 4:1 φέρεται ἐντὸς κωνικῆς φιάλης καὶ προστίθενται 100 μονάδες ἀνὰ κ.ἐκ. πενικιλίνης, 100γ/κ.ἐ. στρεπτομυκίνης καὶ 0,5 μC/κ.ἐ. $\text{CH}_3\text{COON}\alpha - \text{I} - \text{C}^{14}$ (εἰδικῆς ραδιενεργείας 48,9 μC/mg).

Ἡ φιάλη τοποθετεῖται ἐντὸς εἰδικοῦ ὕδατολούτρου καὶ ἀνακινεῖται ἐντὸς αὐτοῦ ἐπὶ ἐξάωρον εἰς θερμοκρασίαν 37°C καὶ εἰς ἀτμόσφαιραν $\text{O}_2 - \text{CO}_2$ (95:5 κατ' ὄγκον).

Ὅσάκις εἶναι ἀναγκαῖον γίνεται πρὸ ἢ μετὰ τὴν ἐπώσις ἀπομόνωσις τῶν λευκῶν αἵμοσφαιρίων. Αὕτη ἐπιτυγχάνεται διὰ συσσωματώσεως (Packing) καὶ κατακρημνίσεως τῶν ἐρυθρῶν αἵμοσφαιρίων διὰ διαλύματος πολυβινυλοπυρολιδόνης, παραλαβῆς τοῦ ἐμπλουτισμένου εἰς λευκὰ αἵμοσφαίρια πλάσματος καὶ φυγοκεντρήσεως τούτου εἰς 50g ἐπὶ 15'. Μετὰ τὴν ἀπομάκρυνσιν τοῦ ὑπερκειμένου πλάσματος παραλαμβάνονται

τά λευκά αίμοσφαίρια και ακολουθεῖ ἡ ἐκχύλισις τῶν λιποειδῶν ὡς ἀκολούθως, συμφώνως πρὸς τὴν μέθοδον τῶν Folch καὶ συνεργ. (7).

Ἐκχύλισις. Τὸ πρὸς ἐκχύλισιν ὑλικὸν ὡσάκις περιέχει κύτταρα ὑφίσταται κατὰ-ψυξιν καὶ ἀναθέρμανσιν διὰ τὴν λύσιν τούτων.

Ἀπομονωθέντα λευκά, διαχωρισθὲν πλάσμα ἢ ὀλικὸν αἷμα ἐκχυλίζονται δι' ἀνα-ταράξεως μετὰ 19πλάσιου ὄγκου μείγματος 2:1 χλωροφορμίου - μεθανόλης. Τὸ μείγμα διηθεῖται, τὸ δὲ διήθημα ἀναταράσσεται μετ' ὄγκου ἴσου πρὸς $\frac{1}{5}$ τοῦ ὄγκου τοῦ δι' ὕδατικοῦ διαλύματος CaCl_2 (0,2%). Μετὰ φυγοκέντησιν, ἡ μὲν ὑπερκειμένη στοιβὰς ἀπομακρύνεται διὰ σιφωνίου, ἡ δὲ κατωτέρα ἐκπλύνεται τετράκις δι' ἀνατα-ράξεως μετ' ὄγκου ἴσου πρὸς τὸ $\frac{1}{4}$ τοῦ ὄγκου τῆς διὰ μείγματος $\text{CHCl}_3 : \text{CH}_3\text{OH} : \text{H}_2\text{O}$ εἰς ἀναλογίας 15 : 240 : 253.

Μετὰ τὸ πέρασ τῆς πλύσεως ἡ στοιβὰς τοῦ χλωροφορμίου συμπυκνοῦται ὑπὸ κενὸν μέχρι ξηροῦ διὰ περιστρεφομένης συσκευῆς κενοῦ τύπου (Laboratory glass & instrument corp). Διὰ τυφλοῦ πειράματος διεπιστώθη ὅτι μετὰ τὴν τετάρτην πλύ-σιν μόνον 0,01% τῆς προστεθείσης ραδιενεργείας ὑπὸ μορφήν $\text{CH}_3\text{COONa} - \text{I} - \text{C}^{14}$ ἀνευρίσκεται εἰς τὴν κατωτέραν τοῦ χλωροφορμίου στοιβάδα.

Μέτρησις ραδιενεργείας. Ἡ ραδιενέργεια τῶν διαχωριζομένων κλασμάτων με-τρεῖται συμφώνως πρὸς τὴν τεχνικὴν τῆς ἀπλῆς τοποθετήσεως τῶν Entenman et Al (8) εἰς μετρητὴν ραδιενεργείας Geiger—λειτουργοῦντα διὰ ροῆς ἀερίου—τύπου Nuclear - Chicago C-110 B, συνδεδεμένον μετὰ κλίμακος ὑποβιβασμοῦ τύπου 186 καὶ χρονικοῦ ἐκτυπωτοῦ C-1113. Ἡ ἀπόδοσις τοῦ συστήματος διὰ τὸν C^{14} εἶναι 14% καὶ τὸ ὑπόστρωμα 14 κρουσ. /1'. Δὲν ἐγένετο διόρθωσις αὐτοαπορροφήσεως ἕνεκα τοῦ ὅτι ἐτοποθετοῦντο ἐπὶ τῶν πλακιδίων σταθμικῶς ἐλάχισται ποσότητες λιποειδῶν. Διπλᾶ δείγματα ἐπφάσεων ἐκ τοῦ αὐτοῦ αἵματος δίδουν διαφορὰν κυ-μαينوμένην μεταξὺ 4, 3-12, 5% καὶ μέσσην τιμὴν 7, 3%.

Ἡ ἐνσωμάτωσις τῆς ραδιενεργείας ἐκφράζεται εἰς $\mu\text{C}/10^{10}$ λευκά αίμοσφαίρια.

ΗΜΕΤΕΡΑΙ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ἐχρησιμοποιήθησαν διὰ τὴν παροῦσαν μελέτην λευκά αίμοσφαίρια ἐκ 5 φυσιο-λογικῶν ἀτόμων καὶ 9 λευχαιμικῶν ἀσθενῶν. Ἐκ τῶν τελευταίων εἶς ἔπασχεν ἐξ ὀξείας, εἷς ἐξ ὑπόξείας, τέσσαρες ἐκ χρονίας μυελογενοῦς καὶ τρεῖς ἐκ χρονίας λεμ-φογενοῦς λευχαιμίας.

Τὰ λευκά αίμοσφαίρια τῶν ἐξετασθεισῶν περιπτώσεων ἐπφάσθησαν παρουσίᾳ ραδιενεργοῦ ὀξεικοῦ νατρίου κατὰ τ' ἀνωτέρω ἐκτεθέντα καὶ προσδιωρίσθη ἡ ἐνσω-μάτωσις τῆς ραδιενεργείας εἰς τὰ λιποειδῆ τούτων.

Παρατηρήσεις διαφορᾶς πυκνότητος τοῦ ὀξεικοῦ νατρίου - C^{14} ἐν σχέσει πρὸς

ΠΙΝΑΞ Ι.

Ἐπίδρασις συγκέντρώσεως λευκῶν αἰμοσφαιρίων ἐπὶ τῆς ὑπὸ τῶν λιποειδῶν τούτων προσλήψεως ραδιενεργείας κατόπιν ἐπώσεως μετὰ $\text{CH}_3\text{COONa-1-C}^{14}$ **

	Συγκέντρωσις λευκῶν αἰμοσφαιρίων $\times 10^3/\kappa.\chi\text{ιλ.}$ κατὰ τὴν ἐπώσιν	$\mu\text{C} \times 10^{-1} / 10^{10}$ κύτταρα
1	5,7	148,0
2	6,97	144,0
3	6,22	160,0
4	580,00	0,59
5	143,00	7,2
6	95,0	17,0
7	76,5	18,1
7α*	23,0	38,8
8	206,0	9,0
8α*	68,0	33,0

* Αἷμα τῆς αὐτῆς προελεύσεως ὡς τὸ 7 καὶ 8 ἀραιωθὲν πρὸ τῆς ἐπώσεως διὰ πλάσματος.

** Συγκέντρωσις $\text{CH}_3\text{COONa-1-C}^{14}$ κατὰ τὴν ἐπώσιν 0,5 $\mu\text{C}/\kappa.\acute{\epsilon}\kappa.$

ΠΙΝΑΞ ΙΙ.

Ἐνσωμάτωσις ραδιενεργείας εἰς τὰ λιποειδῆ φυσιολογικῶν λευκῶν αἰμοσφαιρίων καὶ λευχαιμικῶν ἄνευ θεραπείας.

	Ἐλαχίστη τιμὴ ***	Μεγίστη τιμὴ ***	Μέση τιμὴ ***
* Φυσιολογικά	7,4	9,7	9
** Λευχαιμικά	9,2	16,7	12

* Ἀποτελέσματα ἐπὶ τεσσάρων προσδιορισμῶν.

** Ἀποτελέσματα ἐπὶ πέντε προσδιορισμῶν, ἤτοι 4 μυελογενῶν καὶ μιᾶς λεμφογενοῦς λευχαιμίας ἄνευ θεραπείας.

Ἡ συγκέντρωσις τῶν λευκῶν αἰμοσφαιρίων κατὰ τὴν ἐπώσιν ἦτο 4,5-5,5 $\times 10^3$ κύτταρα/ $\kappa.\chi\text{ιλ.}$, τοῦ δὲ $\text{CH}_3\text{COONa-1-C}^{14}$ 0,5 $\mu\text{C}/\kappa.\acute{\epsilon}\kappa.$ —Ἐπώσις 6 ὥρῶν.

*** Τὰ ἀποτελέσματα ἐκφράζονται εἰς $\mu\text{C}/10^{10}$ κύτταρα, διὰ ἐπώσιν 6 ὥρῶν.

τὸν ἀριθμὸν τῶν λευκῶν αἰμοσφαιρίων, τῶν εὕρισκομένων ἐν ἐπώασει, ἀπέδειξε (Πίναξ I) τὴν ὑφισταμένην ἀντιστρόφως ἀνάλογον σχέσιν μεταξὺ συγκεντρώσεως λευκῶν καὶ ἐνσωματώσεως ραδιενεργείας εἰς τὰ λιποειδῆ τούτων. Τοῦτο ἐλήφθη ὑπ' ὄψιν κατὰ τὴν περαιτέρω ἀξιολόγησιν τῆς ἀνὰ κύτταρον ἐνσωματουμένης ραδιενεργείας.

Ὁ συγκριτικὸς προσδιορισμὸς τῆς ἐνσωματώσεως ραδιενεργείας εἰς τὰ λιποειδῆ τῶν λευκῶν αἰμοσφαιρίων φυσιολογικῶν ἀτόμων πρὸς τὴν τῶν λευχαιμικῶν, οἵτινες δὲν εἶχον ὑποβληθῆ εἰς θεραπευτικὴν ἀγωγὴν, ἐμφαίνεται ἐκ τοῦ πίνακος II.

Ἐγένοντο τέσσαρες προσδιορισμοὶ ἐπὶ φυσιολογικῶν καὶ πέντε ἐπὶ λευχαιμικῶν, μὴ ὑποβληθέντων εἰς θεραπείαν. Μετὰ ἐξάωρον ἐπώασιν, εἰς μὲν τοὺς φυσιολογικοὺς αἱ τιμαὶ κυμαίνονται μεταξὺ 7,4 μέχρι 9,7 $\mu\text{C}/10^{10}$ κύτταρα καὶ μέσῃν τιμῇν 9,0 $\mu\text{C}/10^{10}$ κύτταρα, εἰς δὲ τοὺς λευχαιμικοὺς μεταξὺ 9,2 μέχρι 16,7 $\mu\text{C}/10^{10}$ κύτταρα καὶ μέσῃν τιμῇν 12 $\mu\text{C}/10^{10}$ κύτταρα.

Ἡ συγκέντρωσις τῶν λευκῶν αἰμοσφαιρίων κατὰ τὴν ἐπώασιν ἦτο 4,5 - 5,5 $\times 10^8$ κύτταρα/κ.χ., τοῦ δὲ ὀξεικοῦ νατρίου - $1 - \text{C}^{14}$ 0,5 $\mu\text{C}/\text{κ.χ.}$.

Ὅθεν παρατηρήθη ἡὺξημένη ἐνσωμάτωσις ἐπὶ τῶν λευχαιμικῶν ἀσθενῶν. Αἱ ἐν τῇ παρουσίᾳ μελέτῃ ἀναφερόμεναι τιμαὶ ἐκφράζουν τὸ σύνολον τῆς εἰς τὰ λιποειδῆ ἐνσωματουμένης ραδιενεργείας καὶ δὲν ἀναφέρονται εἰς ὠρισμένα κλάσματα τούτων, ἅτινα ἐνδεχομένως δυνατόν νὰ παρουσιάζουν πλέον χαρακτηριστικὴν ἀπόκλισιν. Τοῦτο ἰδιαιτέρως ἐτονίσθη εἰς ἑτέραν μελέτην (6).

Εἰς τὸν πίνακα III παρατίθενται τὰ ἀποτελέσματα τῶν μετρήσεων τῆς ἐνσωματουμένης ραδιενεργείας εἰς τὰ λιπίδια τῶν λευκῶν αἰμοσφαιρίων λευχαιμικῶν ἀσθενῶν ὑπὸ τὴν ἐπίδρασιν θεραπευτικῆς ἀγωγῆς. Εἰς τὸν αὐτὸν πίνακα πρὸς σύγκρισιν παρατίθενται τ' ἀποτελέσματα ἐξ ἀναλόγου πειράματος ἐπὶ λευκῶν αἰμοσφαιρίων φυσιολογικοῦ ἀτόμου, μὴ ὑποκειμένου εἰς τὴν ἐπίδρασιν φαρμάκου τινὸς (περίπτωσις 1/54).

Εἰς τὰς περιπτώσεις 2/49 (χρονία λεμφογενῆς λευχαιμία ἐπὶ 20ήμερον θεραπευομένη διὰ Chlorambucil (Leukeran) καὶ κορτικοειδῶν. Λ. αἱμ. 70.000/κ.χ.) καὶ 3/50 (χρονία μυελογενῆς λευχαιμία θεραπευομένη μόνον ἀπὸ τριημέρου διὰ Busulfan 15mg. ἐν συνόλῳ, Λ. αἱμ. 100.000/κ.χιλ.) ἡ ἐνσωμάτωσις τῆς ραδιενεργείας εἶναι ἐντὸς τῶν φυσιολογικῶν ὁρίων. Ἐν ἀντιθέσει εἰς τὴν περίπτωσιν 4/52 (ὄξεια μυελογενῆς λευχαιμία θεραπευομένη ἀπὸ 70 ἡμερῶν διὰ 6-Μερκαπτοπουρίνης καὶ κορτικοειδῶν, Λ. αἱμ. 7.000/κ.χιλ.) ἡ ἐνσωμάτωσις εὐρέθῃ μειωμένη.

Εἰς τὸν πίνακα IV παρατίθενται αἱ πρὸ τῆς θεραπείας καὶ μετ' αὐτὴν ἐνσωματώσεις ραδιενεργείας εἰς τὰ λιποειδῆ τῶν λευκῶν αἰμοσφαιρίων τῶν αὐτῶν ἀσθενῶν, κατόπιν ἐπώσεως ὑπὸ ὁμοίας συγκεντρώσεις.

ΠΙΝΑΞ III.

In vitro ένωσιμάτωσις ραδιενεργείας εις τὰ λιποειδή λευκών αίμοσφαιρίων φυσιολογικών ατόμων και λευχαιμικών μετά την थेραπειάν η κατά την διάρκειαν αυτής.

Γένος. Ηλικία	Διάγνωσις και χρόνος από ταύτης	Αιματολογική εικών * και αίριθμ. λευκών αίμοσφαιρίων	Θεραπεία	Συγκέντρωσις λευκών κατά την έπείρασιν κνττ./mm ³	Ένωσιμάτωσις ραδιενεργείας μC/10 ¹⁰ κύτταρα
1/54 ♂ / 32	Φυσιολογικόν	Π=65, Λ=28, Η=2, ΜΜ=4, Ρ=1 5200/mm ³	Ουδέμια	5.200	9,3
2/49 ♂ / 48	Χρόνια λεμφογενής λευχαιμία από 20 ημέρων	Π=3, Λ=94, "Αωρα=3 70 000/mm ³	Chlorambucil επί 20 ημερων 4-6 mg/ημ. + Όρμόναι φλοιού έπινεφριδίων	5.200	11,6
3/50 ♂ / 52	Χρόνια μυελογενής λευχαιμία από 6 ημερών	Π=58, Λ=2, Ρ=8, Μ. κνττ.=2, Μνελ.=28, Μβλ.=2 100 000/mm ³	Έπι 3 ημέρας 4-6 mg/ήμερησίως Busulfan (Myleran)	7.600	9,3
4/52 ♂ / 28	Όξεια μυελογενής λευχαιμία από 3,5 μηνών	Π=26, Λ=12, Π. κνττ.=2, Μβλ.=60 7.000/mm ³	6-μεφακαποουρίνη επί 2,5 μήνας 130 mg/ ήμερ. + Όρμόναι φλοιού έπινεφριδίου	5.400	8,0

* Λ = Λεμφοκύτταρα. Π = Πολυμορφοπύρρηνα. Β = Βασοφίλα. Η = Ηωσινοφίλα. ΜΜ = Μεγάλα Μονοπύρρηνα. Ρ = Ραβδοπύρρηνα. Μβλ. = Μυελοβλάστα. Π-Μνελ. = Προμυελοκύτταρα. Μνελ. = Μυελοκύτταρα. Μ. Μνελ. = Μεταμυελοκύτταρα. Μ. κνττ. = Μονοκύτταρα.

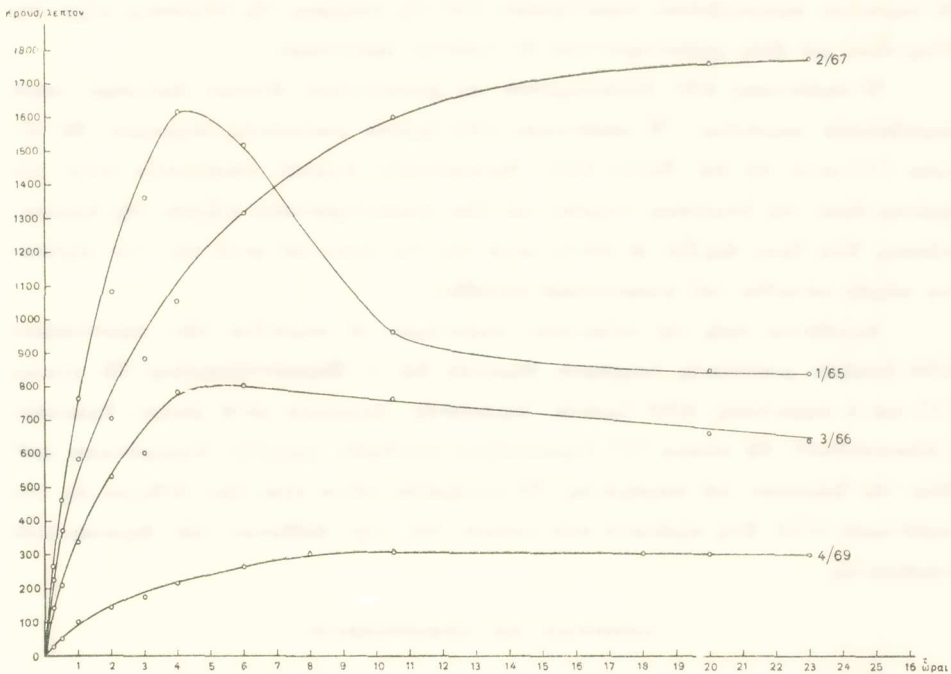
ΠΙΝΑΞ IV.

In vitro ένωματώσις ραδιενεργείας έκ $\text{CH}_3\text{COONa-1-C}^{14}$ εις τά λιποειδή των λευκών αιμοσφαιρίων λευχαιμικών άσθενών προδ τής θεραπεείας και μετ' αύτην.

* σ/α	Γένος. Ήλι- κία.	Διάγνωσις και θεραπεεία	Προδ τής θεραπεείας		Μετά την θεραπεείαν				
			Αιματολογική εικών. *Αριθ. λευκών 5 κ.χ.λ.	Συγκέντρωσις λευκών κατά τήν έπφάσιν κνττ.	Ένωματώσις ραδιενεργείας μC/10 ¹⁰ κνττ.	Θεραπεία	Αριθμός λευκών ανά κ.χ.λ.	Συγκέντρωσις λευκών κατά τήν έπφάσιν κνττ.	Ένωματώσις ραδιενεργείας μC/10 ¹⁰ κνττ.
1 56/65	28/♂	Χρόνια μυελογενής λευχαιμία. Ουδεμία	Π=55, Λ=2, Ρ=7, ΜΜ=2, Μβλ.=4, Π.Μυελ.=11, Μυελ.=12, Μ. Μυελ.=7 200.000	8,500	9,2	Bayer 3231 4,0 mg εις διάστημα 6 ημερών	127,000	8,500	11,2
2 73/80	60/♀	Χρόνια μυελογενής λευχαιμία. Ουδεμία	Π=52, Λ=2, Ρ=12, ΜΜ=2, Μβλ.=2, Μ.κντ.=18, Μ.Μυελ.=10, Π. Μυελ.=2 64.000	7,500	13,0	Bayer 3231 1,2 mg εις διάστημα 14 ημερών	16,000	7,500	12,0
3 53/66	40/♀	*Υποξεία μυελογενής λευχαιμία. Ουδεμία	Π=32, Λ=3, Βασ.=7 Ρ=2, Μυελ.=15, Μ. Μυελ.=41 11.000	8,500	11,0	6 Μερκαπτο- πουρίνη 400 mg εις διάστημα 4 ημερών	6,000	8,500	6,4
4 55/69	65/♂	Χρόνια λεμ- φογενής μέγχοι πρό 20 ημερών Chloram- bucil	Π=6, Λ=87, Ρ=1, Η=2, Μ=4 34.800	8,700	6,4	Chloram- bucil 12 mg εις διάστημα 3 ημερών	18,700	8,700	1,8

* Ό δεύτερος αριθμός έκάστης περιπτώσεως άναφέρεται εις προσδιορισμόν μετά θεραπεείαν.

Εἰς τὰς περιπτώσεις 56/65 καὶ 73/80 χρονίαις μυελογενοῦς λευχαιμίας ἡ χορήγησης Trenimon (Bayer 3231 ἢ 2, 3, 5 - τριαιθυλενιμινο - βενζοκινόνη 1, 4) προεκάλεσεν, εἰς τὴν μὲν πρώτην σαφῆ αὐξήσιν τῆς ἀνά κύτταρον ἑνσωματωμένης ραδιενεργείας, ἥτοι ἀπὸ 3,2 $\mu\text{C}/10^{10}$ κύτταρα πρὸ τῆς ἐνάρξεως τῆς θεραπείας εἰς 11,2 $\mu\text{C}/10^{10}$ κύτταρα, ἐνῶ εἰς τὴν δευτέραν ἐκ τῆς ὑψηλῆς τιμῆς 13,0 $\mu\text{C}/10^{10}$ κυτ. μικρὰν μείωσιν εἰς 12,0 $\mu\text{C}/10^{10}$ κυτ. Εἰς τὴν περίπτωσιν 53/66 ὀξείας δυελογενοῦς λευχαιμίας, ἥτις ὑπεβλήθη ἐπὶ 4 ἡμέρων εἰς τὴν θεραπείαν διὰ 6 - Μερκαπτοπουρίνης, παρατηρήθη σαφῆς πτώσις ἀπὸ 11,0 $\mu\text{C}/10^{10}$ εἰς 6,4 $\mu\text{C}/10^{10}$ κύτταρα,



Σχ. 1.—Ἐπίδρασις τοῦ χρόνου ἐπιφάσεως ἐπὶ τῆς ἑνσωματώσεως ραδιενεργείας εἰς τὰ λιποειδῆ λευκῶν αἰμοσφαιρίων καὶ πλάσματος φυσιολογικοῦ ἀτόμου καὶ λευχαιμικῶν ἀσθενῶν μετὰ θεραπείαν. Διὰ λεπτομερείας ἐπὶ τῶν ἀναφερομένων λευχαιμικῶν περιπτώσεων βλέπε πίνακα IV. Ἐπιφάσεις διαχωρισθέντων λευκῶν αἰμοσφαιρίων ἐν μείγματι μετὰ τοῦ πλάσματος αὐτῶν παρουσίᾳ $\text{CH}_3\text{COONa I C}^{14}$ 0,5 $\mu\text{C}/\mu\text{κ.εκ.}$ Ἡ συγκέντρωσις τῶν λευκῶν αἰμοσφαιρίων ἦτο 8,5 - 8,7 $\times 10^8$ κύτταρα/κ.χιλοτ.

Λίαν ἐνδιαφέρουσα εἶναι ἡ περίπτωσις 55/69 χρονίαις λεμφογενοῦς λευχαιμίας, ἥτις μέχρι πρὸ 20 ἡμέρου ἀπὸ τῆς πρώτης μετρήσεως εἶχεν ὑποβληθῆ εἰς παρατεταμένην θεραπείαν διὰ Chlorambucil (Leukeran). Κατὰ τὴν πρώτην μέτρησιν ἡ ἑνσωμάτωσις τῆς ραδιενεργείας εὐρέθῃ σημαντικῶς ἡλαττωμένη, 6,4 $\mu\text{C}/10^{10}$ κυτ., ὁ δὲ ἀριθμὸς τῶν λευκῶν ἀνήρχετο εἰς 34.800/κ.χιλ. Μετὰ τὴν ἐπακολουθήσασαν νέαν

χορήγησιν Chlorambucil ἐπὶ τριήμερον καὶ δι' ὀλικοῦ ποσοῦ 12 mg. ὁ ἀριθμὸς τῶν λευκῶν κατῆλθεν εἰς 18.700/κ.χ., ἡ δὲ ἔνσωμάτωσις κατῆλθεν εἰς χαμηλότατα ἐπίπεδα, 1,8 $\mu\text{C}/10^{10}$ κύτταρα.

Ἐθεωρήθη σκόπιμον, ὅπως εἰς ὠρισμένας περιπτώσεις μελετηθῆ ἡ ἔνσωμάτωσις τῆς ραδιενεργείας ἐξ ὀξεικοῦ Νατρίου - 1 - C¹⁴, συναρτήσῃ τοῦ χρόνου ἐπιφάσεως τῶν λευκῶν αἰμοσφαιρίων.

Εἰς τὸ σχῆμα I σημειοῦνται αἱ καμπύλαι ἔνσωματώσεως τῆς ραδιενεργείας τριῶν λευχαιμικῶν περιπτώσεων καὶ μιᾶς φυσιολογικῆς. Αἱ μετρήσεις τῆς ἔνσωματουμένης ραδιενεργείας ἐγένοντο ἀνὰ σταθερὰ χρονικὰ διαστήματα δι' ὅλας τὰς περιπτώσεις. Αἱ καμπύλαι περιλαμβάνουν παρατηρήσεις ἀπὸ τῆς ἐνάρξεως τῆς ἐπιφάσεως μέχρι τῆς 23ης ὥρας καὶ εἶναι χαρακτηριστικαὶ δι' ἐκάστην περίπτωσιν.

Ἡ περίπτωσις 2/67 ἀντιστοιχοῦσα εἰς φυσιολογικὸν ἄτομον διαγράφει σαφῆ παραβολικὴν καμπύλην. Ἡ περίπτωσις 1/65 (χρονία μυελογενὴς λευχαιμία· ἰδὲ πίννακα IV) μετὰ τὴν διὰ Bayer 3231 θεραπευτικὴν ἀγωγὴν παρουσιάζει κατὰ τὰς πρώτας ὥρας τῆς ἐπιφάσεως ταχεῖαν καὶ λίαν χαρακτηριστικὴν αὐξησιν τῆς ἔνσωματώσεως, ἣτις ὅμως ἀρχίζει νὰ πίπτῃ μετὰ τὴν 5ην ὥραν καὶ μετὰ τὴν 7ην εὐρίσκεται σαφῶς κάτωθεν τοῦ φυσιολογικοῦ ἐπιπέδου.

Ἀντιθέτως πρὸς τὴν τελευταίαν περίπτωσιν, αἱ καμπύλαι τῶν περιπτώσεων 3/66 (ὑποξεία μυελογενὴς λευχαιμία, θεραπεία διὰ 6 - Μερκαπτοπουρίνης· ἰδὲ πίννακα IV) καὶ ἡ περίπτωσις 4/69 (χρονία λεμφογενὴς λευχαιμία μετὰ μακρὰν θεραπείαν Chlorambucil· ἰδὲ πίννακα IV) παρουσιάζουν σταθερῶς χαμηλὴν ἔνσωμάτωσιν καθ' ὅλην τὴν διάρκειαν τοῦ πειράματος. Τὸ φαινόμενον τοῦτο εἶναι λίαν ἔκδηλον εἰς τὴν περίπτωσιν 4/69, ἣτις εὐρίσκετο ἀπὸ μακροῦ ὑπὸ τὴν ἐπίδρασιν τοῦ θεραπευτικοῦ παράγοντος.

ΣΥΖΗΤΗΣΙΣ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ἡ ἔνσωμάτωσις τῆς ραδιενεργείας εἰς τὰ λιποειδῆ τῶν λευκῶν αἰμοσφαιρίων λευχαιμικῶν *in vitro* παρουσιάζεται ἠδὲ ἡδονομένη, ἀντανακλώσα ἐνδεχομένη αὐξησιν τοῦ μεταβολισμοῦ τῶν λιποειδῶν ὑπὸ τὴν ἐπίδρασιν τῆς νόσου.

Ἡ ἐπίδρασις τῶν κυτταροστατικῶν παραγόντων ἐπὶ τῆς συνθέσεως τῶν λιποειδῶν τῶν λευκῶν αἰμοσφαιρίων λευχαιμικῶν ἀσθενῶν δὲν δύναται ἐφ' ὅλων τῶν περιπτώσεων νὰ κριθῆ ὡς ἀνασταλτικὴ, δεδομένου ὅτι παρατηρήθη καὶ σαφῶς διεγερτικὴ τοιαύτη.

Ἐπὶ ἐπερχομένης ἀναστολῆς τῆς ἔνσωματώσεως τῆς ραδιενεργείας, αὕτη δὲν εἶναι ὁμοειδῆς κατὰ τὸ ποσοῦν καὶ τὸν ρυθμὸν. Τοῦτο ἰσχύει καὶ εἰς τὴν περίπτωσιν ἀναγωγῆς τῆς συγκρίσεως εἰς τὴν ἀνὰ κύτταρον κατανομὴν αὐτῆς.

Είναι εκτός πάσης αμφιβολίας, ότι μεγάλος αριθμός παραγόντων επηρεάζει τὸ παρατηρηθὲν φαινόμενον. Πλὴν τῆς ιδιομορφίας τῆς νόσου καθ' ἑαυτήν, ὑφίσταται καὶ δυνατότης ἐμφανίσεως παραλλάξεων τῶν ἐξαλλαγέντων κυττάρων, λόγῳ τῆς ἐπιδράσεως τοῦ κυτταροτοξικοῦ παράγοντος. Δὲν δύναται ἐπίσης νὰ ἀποκλεισθῆ καὶ βαθμὸς διεγερτικῆς δράσεως τοῦ κυτταροτοξικοῦ παράγοντος κατὰ τὴν ἔναρξιν τῆς θεραπείας.

Τοῦτο δυνατόν νὰ ἐξηγηθῆ, διατὶ βραχυχρόνιος θεραπευτικὴ ἀγωγή δὲν ἐπιδρᾷ ἀνασταλτικῶς ἐπὶ τῆς ἐνσωματώσεως τῆς ραδιενεργείας εἰς τὰ λιποειδῆ τῶν ἐπιφάσει λευκῶν αἰμοσφαιρίων λευχαιμικῶν ἀσθενῶν. Ἀντιθέτως ὑπάρχουν περιπτώσεις, ὅπου ἡ ἐνσωμάτωσις καὶ σύνθεσις λιποειδῶν φαίνεται διεγειρομένη ὑπὸ τοῦ κυτταροτοξικοῦ παράγοντος (περίπτωσης 56/65).

Ἐν τούτοις ἐπὶ τῶν πειραμάτων, ἅτινα ἐγένοντο συναρτήρει τοῦ χρόνου ἐπιφάσεως, ἡ αὐξήσις αὕτη λαμβάνει ἐτέραν μορφήν καὶ ἐξήγησιν. Κατὰ τὸ πείραμα τοῦτο, σημειοῦμεν ἐνίοτε ταχύτερον ρυθμὸν τῆς αὐξήσεως διὰ τὰς πρώτας μόνον ὥρας, ἣτις ἀκολουθεῖται ὑπὸ πτώσεως (πολὴν κάτωθεν τοῦ φυσιολογικοῦ) καὶ ἐπιφέρει μετὰ 23 ὥρον ἐπώασις χαμηλοτέραν συνολικὴν τιμὴν ἐνσωματώσεως τοῦ φυσιολογικοῦ.

Ἐνδιαφέρουσα εἶναι ἐπίσης ἡ εἰκὼν τῆς ἐνσωματώσεως ραδιενεργείας εἰς τὰ λιποειδῆ λευκῶν αἰμοσφαιρίων μετὰ μακρὰν θεραπευτικὴν ἀγωγήν. Χαρακτηριστικὸν παράδειγμα ἡ περίπτωσις 4/69 εἰς τὴν ὁποίαν ἡ μετὰ ὥρον ἐπώασις ἐνσωματωθεῖσα ραδιενέργεια εἶναι ἀσήμαντος καὶ ἡ κλίσις τῆς καμπύλης συναρτήσει τοῦ χρόνου, ὡς εἰς τὸ Σχῆμα 1 ἐμφαίνεται μικρότερα.

Ἡ σημασία τῶν παρατηρήσεων τούτων θὰ ἡδύνατο εὐρύτατα νὰ ἐπεκταθῆ τόσον ἐπὶ τῆς δράσεως τῶν κυτταροστατικῶν εἰς τὴν σύνθεσιν τῶν λιποειδῶν, ὅσον καὶ τὴν σημασίαν τούτων διὰ τὴν νόσον.

Παλαιότεραι παρατηρήσεις θεωροῦν τοὺς ἀζωθυπερίτας ὑπευθύνους διὰ τὴν ἀναστολὴν τῶν φωσφορυλίσεων τῶν μονοπυρηνοπρωτεϊδῶν (9) πιθανῶς ἕνεκα τῆς γνωστῆς εὐαισθησίας εἰς τούτους τῶν φωσφοροκινασῶν (10).

Ἐν τούτοις τὰ εἰς χεῖρας μας δεδομένα δίδουν τὴν εἰκόνα τῆς γενικῆς συμπεριφορᾶς τῶν λιποειδῶν καὶ ἡ ἔρευνα διὰ περαιτέρω κλασματώσεων τούτων εἶναι ἀναγκαία πρὸς πλήρη ἀξιολόγησιν τῶν ἐπιτευχθέντων ἀποτελεσμάτων.

ΣΗΜ. Οἱ συγγραφεῖς εὐχαριστοῦν θεομῶς τὸν Καθηγητὴν τῆς Βιοχημείας τοῦ Πανεπιστημίου Καλιφορνίας καὶ Διευθυντὴν τοῦ ἐκεῖ Ἐργαστηρίου Πυρηνικῆς Ἰατρικῆς κ. James F. Mead διὰ τὸ ἐνδιαφέρον τὸ ὅποιον ἐπέδειξεν εἰς τὴν παροῦσαν μελέτην. Ἐπίσης τὸν ἐμπειρογνώμονα τῆς Διεθνoῦς Ἐπιτροπῆς Ἀτομικῆς Ἐνεργείας κ. E. H. Belcher, ὅστις συνέβαλε μεγάλως διὰ τῆς πείρας του καὶ τῶν συμβουλῶν του καθ' ὅλην τὴν διάρκειαν τῆς ἐρεῦνης. Τέλος εὐχαριστίας ἐκφράζομεν εἰς τὸ ἱμῆμα Φυσικῆς τῆς Διεθνoῦς Ἰσοτόπων τῆς Θεραπευτικῆς Κλινικῆς καὶ ἰδιαιτέρως εἰς τὸν Διευθυντὴν κ. Δ. Μπινόπουλον διὰ τὰς προσπαθείας πὸν κατέβαλεν εἰς πλεῖστα τεχνικὰ σημεῖα.

SUMMARY

1) The ratio of leucocytes concentration to acetate - $1-C^{14}$ in relation to the incorporated radioactivity in the leucocyte lipids has been studied.

This factor is important for the reproducibility of experiments of this kind.

2) The incorporation in vitro of acetate - $1-C^{14}$ into lipids by leucocytes from normal and leukemic patients has been measured and higher incorporation in some leukemic cases has been observed.

3) After treatment the incorporation of acetate - $1-C^{14}$ in lipids, is lower than normal while, in some cases a possible short-term activation has been noticed.

(From the Department of Clinical Therapeutics University of Athens).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. LAW, L. W., Cancer Res. 16, 698 (1956).
2. CARTWRIGHT, G. E., PALMER, J. G., HITCHINGS, H., G., ELION, G. B., GUNN, F. D. and WINTROBE, W. M., J. Lab. and Clin. Med. 35, 518 (1950).
3. JACOBSON, W., Symposium on the evaluation of drug toxicity Page 99 Churchill (1958) England.
4. HIRONO, I., Proc. Soc. exp. Biol. N. Y. 88, 147 (1955).
5. JACKSON, H., Brit. J. Cancer, 8, 336 (1954).
6. ΜΟΙΡΑΣ Κ., ΔΕΒΗΣ Γ., Πρακτ. Ἀκαδημίας Ἀθηνῶν σ. 15 κ.εξ. τοῦ παρόντος τόμου.
7. FOLCH, J., LRES, M., J. Biol. Chem. 226, 497 (1957).
8. ENTENMAN, C., LERNER, S. R., CKAIKOFF, I. L. and DANBEN, W. C., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 70, 364 (1949).
9. DRYSTALE, K. B., HOPKINS, A., THOMSON R. Y., SMELLIE, M. S. and DAVINSON, I. N., Brit. J. Cancer 12, 137 (1958).
10. NEEDHAM, D. M., Biochem. Soc. Symposia 2, (1958).