

ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΤΗΣ 20^{ΗΣ} ΑΠΡΙΛΙΟΥ 1978

ΠΡΟΕΔΡΙΑ ΜΙΧΑΗΛ ΣΤΑΣΙΝΟΠΟΥΛΟΥ

ΙΑΤΡΙΚΗ.— Βιολογική άδρανοποίησης καρκινογόνων ύδρογονανθράκων, ύπό Γεωργίου Καλλιστράτου*. Άνεκοινώθη ύπό του Άκαδημαϊκού κ. Νικ. Κ. Λούρου.

Τò Βενζο(α)πυρένιον ή 3,4-Βενζοπυρένιον είναι άπό τὰ πιό ισχυρά γνωστά καρκινογόνα πού άνήκουν χημικώς εις τήν ομάδα των ύδρογονανθράκων. Ύποδόριος ή ένδομυϊκή ένεσις 2,52 χιλιοστών του γραμμαρίου Βενζο(α)πυρενίου εις λευκοὺς ποντικούς προκαλεῖ έντὸς τριῶν μηνῶν τήν δημιουργίαν κακοήθων ὄγκων (ίνοσαρκώματα ή ραβδομυοσαρκώματα) εις άναλογίαν 97 %. Τὰ πειραματόζωα πεθαίνουν έντὸς διαστήματος τριῶν έως έπτὰ μηνῶν εξ αίτίας των νεοπλασμάτων, ένῳ φυσιολογικῶς ζοῦν τρία περίπου χρόνια.

Άντιθέτως, εις τὰ μεγάλα ζῶα ὅπως στίς άγέλαδες καί χοίρους, τὸ Βενζο(α)πυρένιον δέν προκαλεῖ εύκολα κακοήθη νεοπλάσματα. Επίσης εις τοὺς κόνι- κλους, εις τοὺς ὁποίους έχορηγήσαμεν άπό 8 έως 252 mg Βενζο(α)πυρένιον ύποδορίως, ένδομυϊκῶς, ένδοφλεβίως, ένδοπεριτοναϊακῶς, ένδοπνευμονικῶς καθῶς καί διὰ του στόματος, μόνον εις άναλογίαν 18 % παρουσιάσθησαν νεοπλάσματα. Δηλαδή άπό τοὺς 28 κόνιγκλους εις τοὺς ὁποίους εκάναμε τὰ πειράματα καρκινογενέσεως, μετά παρέλευσιν πενταετίας μόνον εις πέντε ζῶα έσχηματίσθησαν ὄγκοι, οἱ ὅποιοι ήσαν ιστολογικῶς δύο ίνοσαρκώματα, δύο άδενοκαρκινώματα καί ένα θύμωμα. Πρέπει νὰ τονισθῇ ὅτι τόσον ή ποσότης τῆς καρκινογόνου οὐσίας ὅσον

* GEORGES KALLISTRATOS, *Inactivation Biologique des Carbohydrates Carcinogenes.*

καὶ ὁ χρόνος διαρκείας τοῦ πειράματος ἦσαν ἰδανικοὶ ὄροι διὰ τὴν πρόκλησιν νεοπλασιῶν, παρ' ὅλα ταῦτα τὰ πειραματικὰ ἀποτελέσματα ἔδειξαν ὅτι ἡ καρκινογένεσις εἶχε ἀνασταλῇ στὶς 82% τῶν περιπτώσεων. Αὕτῃ ἡ παρατήρησις μᾶς ἐπροβλημάτισε καὶ ἀπὸ τὶς πειραματικὲς ἐργασίαις μας κατελήξαμε εἰς τὸ συμπέρασμα ὅτι εἰς τὰ θηλαστικὰ ζῶα, τὰ ὁποῖα εἶναι ἀνθεκτικὰ στὶς καρκινογόνους οὐσίαις, ἡμπορεῖ νὰ ὑπάρχη ἓνας «Βιολογικὸς μηχανισμὸς ἀδρανοποιήσεως καρκινογόνων» ὁ ὁποῖος νὰ εἶναι εἰς θέσιν μὲ τὴν βοήθειαν διαφόρων ἀντικαρκινογόνων οὐσιῶν, αἱ ὁποῖαι εὐρίσκονται φυσιολογικῶς εἰς τοὺς ἀνθεκτικοὺς ὁργανισμούς, νὰ ἐπιβραδύνῃ ἢ ἀκόμη καὶ νὰ ἐμποδίσῃ ὁλοσχερῶς τὴν καρκινογένεσιν.

Ἀντιθέτως εἰς τοὺς λευκοὺς ποντικούς τὰ φυσιολογικὰ αὐτὰ ἀντικαρκινογόνα ἢ ἔπρεπε νὰ λείπουν ὁλοσχερῶς ἢ νὰ εὐρίσκονται εἰς πολὺ μικρότερες ποσότητες πού νὰ μὴν εἶναι ἀρκετὲς ὥστε νὰ ἐξουδετερώσουν τὰ καρκινογόνα καὶ νὰ προστατεύσουν τὸν ὁργανισμόν των ἀπὸ τὴν δημιουργίαν κακοήθων νεοπλασιῶν.

Τὸ ἐπόμενον πρόβλημα πού ἀντιμετωπίσαμε ἦτο πῶς θὰ ἀνακαλύπταμε αὐτὲς τὶς φυσιολογικὲς ἀντικαρκινογόνους οὐσίαις, οἱ ὁποῖαι θὰ ἔπρεπε νὰ εὐρίσκονται εἰς τὸν ὁργανισμόν τῶν ἀνθεκτικῶν εἰς καρκινογόνα ζῶων. Ἐν ληφθῇ ὑπ' ὄψιν πόσες χιλιάδες οὐσίαις ἀπαντῶνται εἰς ἓνα ζωικὸν ὁργανισμόν, τότε γίνονται πιὸ ἀντιληπτές οἱ δυσκολίες πού περιέχονται σὲ ἓνα τέτοιο ἐρευνητικὸ πρόγραμμα.

Μὲ διάφορους θεωρητικοὺς συλλογισμοὺς καὶ ὕστερα ἀπὸ μακροχρόνιες πειραματικὲς ἐρευνες (1958 - 1977), οἱ ὁποῖαι ἔγιναν εἰς τὰ Ἰνστιτοῦτα Max - Planck εἰς τὸ Mariensee καὶ Ἀμβούργο, καθὼς καὶ εἰς τὸ Ἰνστιτοῦτον Πειραματικῆς Βιολογίας καὶ Ἰατρικῆς Borstel, τὰ ἀποτελέσματα τῶν ὁποίων ἀνεκοινώθησαν εἰς τὸ 2ον Ἐθνικὸν Συνέδριον Ὀγκολογίας (Ἀθῆναι 20 - 23 Ἀπριλίου 1975, Πρακτικὰ Τόμος II, σελὶς 1310 - 1321) ἀνεκαλύψαμε μέχρι σήμερα μερικὲς ἀπὸ τὶς ἀντικαρκινογόνες οὐσίαις οἱ ὁποῖαι εὐρίσκονται φυσιολογικῶς εἰς διαφόρους ζωικοὺς ὁργανισμούς, καὶ ἔχουν τὴν ἰδιότητα νὰ ἐμποδίσουν τὴν καρκινογένεσιν. Τὰ ἀντικαρκινογόνα αὐτὰ ἔχουν σχετικῶς μικρὸν μοριακὸν βάρος, καὶ βάσει τῆς χημικῆς συστάσεώς των δυνάμεθα νὰ τὰ κατατάξωμε σὲ τρεῖς ὁμάδες :

1. Ἀμίαι
2. Ἀκόρεστα ἀλειφατικά ὀξέα
3. Σουλφυδρυλικά παράγωγα.

Ἐπίσης ἐξετάσαμε ἓνα μέγαν ἀριθμὸν συνθετικῶς παρασκευασθεισῶν ἐνώσεων οἱ ὁποῖες συγγενεύουν χημικῶς μὲ τὰ φυσιολογικὰ ἀντικαρκινογόνα, καὶ ἀπεδείξαμε πειραματικῶς ὅτι ἡ ἀνασταλτικὴ δράσις κατὰ τῶν καρκινογόνων οὐσιῶν δύναται νὰ ἀυξηθῇ διὰ καταλλήλων τροποποιήσεων τοῦ χημικοῦ τύπου τῶν γνωστῶν ἀντικαρκινογόνων. Ἐνα κλασσικὸν παράδειγμα αὐξήσεως τῆς ἀντικαρκινογόνου δράσεως διὰ καταλλήλων ὑποκαταστάσεων εἶναι ἡ περίπτωσις τῆς L-Κυστεΐνης, ἡ ὁποία ἀπαντᾷται φυσιολογικῶς εἰς τὸν ἄνθρωπον καὶ ἔχει μόνον μίαν ἀσθενῆ ἀνασταλτικὴν δράσιν κατὰ τῆς καρκινογένεσεως. Ἡ ἐστεροποίησις ὅμως τῆς L-Κυστεΐνης ἔχει ὡς συνέπειαν τὴν αὐξήσιν τῆς ἀντικαρκινογόνου δράσεώς της, π. χ. ὁ αἰθυλικὸς ἐστέρας τῆς Κυστεΐνης ἐμποδίζει εἰς μέγαν βαθμὸν τὴν δημιουργίαν κακοήθων νεοπλασμάτων ἐκ Βενζο(α)πυρενίου.

Οἱ ἀντικαρκινογόνες οὐσίαι τῆς ὁποῖας ἀνακαλύψαμε εἶναι ἀναλυτικὰ οἱ ἐξῆς:

1. A M I N A I

Ἡ πρώτη αμίνη ἡ ὁποία εὗρέθη ὅτι ἐμποδίζει τὴν καρκινογόνον δράσιν τοῦ Βενζο(α)πυρενίου εἶναι ἡ Πουτρεσίνη ἢ Τετρα-μεθυλένο-διαμίνη.

Ἡ Πουτρεσίνη σχηματίζεται εἰς τὸν πεπτικὸν σωλῆνα διαφόρων ζώων καὶ τοῦ ἀνθρώπου τῇ δράσει μικρο-οργανισμῶν, οἱ ὁποῖοι εὐρίσκονται φυσιολογικῶς ἢ καὶ παθολογικῶς εἰς τὰ ἔντερα, καὶ οἱ ὁποῖοι διὰ τῶν ἐνζύμων των κυρίως τῆς Δεκαρβοξυλάσεως τῆς Ὁριθίνης, ἀποκαρβοξυλιώνουν τὴν Ὁριθίνην καὶ παράγεται ἡ Πουτρεσίνη. 10 χιλιοστὰ τοῦ γραμμαρίου Πουτρεσίνης προστιθέμενα εἰς τὸ καρκινογόνον διάλυμα ἐκ 2,52 mg Βενζο(α)πυρενίου καὶ χορηγούμενα εἰς λευκοὺς ποντικούς ὑποδορίως, ἐλάττωσαν τὴν ἑκατοστιαίαν ἀναλογίαν τῶν δημιουργηθέντων ὄγκων ἀπὸ 97 % εἰς μόνον 8 %. Ἐπὶ πλέον ἡ καρκινογένεσις ἡ ὁποία παρουσιάστηκε στὰ λίγα αὐτὰ ζῶα ἐπεβραδύνθη ἀρκετὰ παρουσίᾳ τῆς αμίνης, ὥστε οἱ ὄγκοι ἀντὶ νὰ ἀναπτυχθοῦν ἐντὸς μερικῶν ἑβδομάδων, ἐσχηματίσθησαν ὕστερα ἀπὸ μῆνες. Κατ' αὐτὸν τὸν τρόπον τὰ πειραματόζωα ἐπέζησαν 3 - 6 φορὲς μεγαλύτερον χρονικὸν διάστημα ἐν συγκρίσει μὲ τοὺς μάρτυρας. Ἐνα ἐπὶ πλέον εὔρημα ἦτο ὅτι οἱ ὄγκοι ἦσαν ἱστολογικῶς σχετικῶς πτωχοὶ σὲ περιεκτικότητα καρκινικῶν κυττάρων, καὶ ὁ πολλαπλασιασμὸς τῶν καρκινικῶν κυττάρων εἶχε ἐλαττωθῇ σημαντικὰ καὶ ὑπερτεροῦσαν οἱ ἴνες κολλαγόνου, ἐνῶ εἰς τοὺς ὄγκους ποὺ προκαλοῦνται μόνον ἀπὸ Βενζο(α)πυρενιο ὑπερτεροῦν τὰ καρκινικὰ κύτταρα μὲ πολλὰς κυτταρικὰς διαιρέσεις καὶ ὀλίγες ἴνες κολλαγόνου. Αὐτὰ τὰ πειραματικὰ δεδομένα

ἀποδεικνύουν τὴν ἀνασταλτικὴν δρᾶσιν τῆς Πουτρεσίνης εἰς τὴν καρκινογένεσιν. Ἀνάλογα ἀποτελέσματα εἶχαμε καὶ μὲ ἄλλες ἀμίνες ὅπως ἡ αἰθυλενο-διαμίνη, ἡ πτωμαίνη κοινῶς Κανταβερίνη ἢ πεντα-μεθυλενο-διαμίνη, ἡ σπερμιδίνη κ.λπ. οἱ ὁποῖες εἶναι ἐπίσης εἰς θέσιν νὰ ἐλαττώσουν τὴν ἑκατοστιαίαν ἀναλογίαν τῶν ἐκ Βενζοπυρενίου σχηματιζομένων κακοήθων νεοπλασιῶν ἀπὸ 97 % εἰς 10 - 20 %.

2. ΑΚΟΡΕΣΤΑ ΑΛΕΙΦΑΤΙΚΑ ΟΞΕΑ

Ἀπὸ τὰ ἀκόρεστα ἀλειφατικά ὀξέα τὰ ὁποῖα ἀπαντοῦν εἰς τοὺς ζωικοὺς ὁργανισμοὺς παρατηρήσαμεν ὅτι τὸ *cis*-ακονιτικὸν ὀξύ ἐμποδίζει τὴν καρκινογόνον δρᾶσιν τοῦ Βενζοπυρενίου καὶ ἐλαττώνει τὴν ἑκατοστιαίαν ἀναλογίαν τῶν σχηματιζομένων ὄγκων ἀπὸ 97 % εἰς 24 % ἀντιστρόφως ἀνάλογα μὲ τὴν προστιθεμένην ποσότητα τοῦ ὀξέος (περισσότερο ὀξύ, λιγότεροι ὄγκοι). Ἐπίσης παρατηρήσαμεν μία ἐπιβράδυνσιν τοῦ σχηματισμοῦ ὄγκων παρουσίᾳ τοῦ *cis*-ακονιτικοῦ ὀξέος καὶ κατὰ συνέπειαν μία παράτασιν τῆς ζωῆς τῶν πειραματοζώων.

Τὰ πειραματικά αὐτὰ ἀποτελέσματα ἔχουν ἰδιαιτέραν σημασίαν ἐὰν ληφθῇ ὑπ' ὄψιν ὅτι τὸ *cis*-ακονιτικὸν ὀξύ εἶναι ἓνα ἀπὸ τὰ ἐνδιάμεσα προϊόντα τῆς ἀνταλλαγῆς τῆς ὕλης τοῦ ἀνθρώπου καὶ σχηματίζεται φυσιολογικῶς κατὰ τὸν μεταβολισμὸν τοῦ κιτρικοῦ ὀξέος. Πιθανῶς νὰ εἶναι μία ἀπὸ τὶς οὐσίες ποὺ προστατεύουν τοὺς ἀνθεκτικοὺς ὁργανισμοὺς ἀπὸ τὰ καρκινογόνα τοῦ περιβάλλοντος.

3. ΣΟΥΛΦΥΔΡΥΛΙΚΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ

Τὰ σουλφυδρυλικά παράγωγα ὅπως ἡ Κυστεαμίνη, ἡ Κυστεΐνη καὶ τὸ Γλουταθειὼν τὰ ὁποῖα εὐρίσκονται φυσιολογικῶς εἰς τοὺς ζωικοὺς ὁργανισμοὺς ἔχουν μόνον μίαν ἀσθενῆ ἀνασταλτικὴν δρᾶσιν κατὰ τῶν καρκινογόνων. Διὰ πειραματικῶν ἐρευνῶν ἀπεδείξαμεν ὅτι ὁ αἰθυλικὸς ἐστέρας τῆς Κυστεΐνης καὶ ἄλλα συνθετικῶς παρασκευασθέντα σουλφυδρυλικά παράγωγα ἠμποροῦν νὰ ἐλαττώσουν τὴν συχνότητα τῶν ἐκ Βενζοπυρενίου ὄγκων ἀπὸ 97 % εἰς 25 %.

Γιὰ νὰ συγκρίνωμεν τὴν ἀποτελεσματικότητα τῶν διαφόρων φυσιολογικῶν καὶ συνθετικῶς παρασκευασθέντων οὐσιῶν, ὅσον ἀφορᾷ τὴν ἀδρανοποίησιν τῶν καρκινογόνων, προσδιωρίσαμε τὴν ἔντασιν τῆς Καρκινογόνου Δράσεως (ΕΚΔ) τοῦ

Βενζοπυρενίου καὶ τὴν ἐλάττωσιν αὐτῆς παρουσία ἀντικαρκινογόνων οὐσιῶν :

$$ΕΚΔ = \frac{\text{Ἑκατοστιαία ἀναλογία ὄγκων}}{\text{Ἡμέρες ποὺ ἐπέζησαν τὰ ζῶα}} \times 100$$

Δηλαδή ἡ ΕΚΔ θὰ μικραίνει ὅσο πὺδ ἀποτελεσματικὰ εἶναι τὰ ἀντικαρκινογόνα εἰς τὸ νὰ ἐμποδίζουν τὴν καρκινογένεσιν καὶ νὰ παρατείνουν τοιοῦτοτρόπως τὴν ζωὴν τῶν πειραματοζῶων.

Διὰ μὲν τὸ Βενζο(α)πυρενίου εὐρήκαμε ὅτι ὁ συντελεστὴς ἐντάσεως τῆς καρκινογόνου δράσεως ὑπὸ ὠρισμένες πειραματικὲς συνθῆκες (ὑποδόριος ἔνεσις 2,52 mg εἰς ΝΜRΙ θηλυκοὺς ποντικοὺς) εἶναι 65 ΕΚΔ.

Παρουσία	10,0 mg	πιτωμαίνης	ἐλαττώθη εἰς	9,5 ΕΚΔ
»	12,2	» αἰθυλένο-διαμίνης	» »	4,5 »
»	10,0	» πουτρεΐνης	» »	1,6 »
»	30,0	» cis-ακονιτικοῦ ὀξέος	» »	8,2 »
»	10,0	» αἰθυλικοῦ ἐστέρος τῆς L-κυστεΐνης	» »	6,5 »
»	10,0	» διθειοθρεϊτόλης	» »	6,0 »

Ἐπομένως μὲ τὶς ἀνωτέρω ἐνώσεις (καὶ ὑπάρχει μεγάλη πιθανότης νὰ βρεθοῦν μελλοντικῶς καὶ ἄλλες ἀντικαρκινογόνες οὐσίες) εἶναι δυνατόν ἡ ἔντασις τῆς καρκινογόνου δράσεως τοῦ Βενζο(α)πυρενίου νὰ ἐλαττωθῇ σημαντικὰ μέχρι πλήρους ἀναστολῆς αὐτῆς, πρᾶγμα ποὺ σημαίνει ὅτι καὶ σήμερα ἀκόμη ἡμποροῦμεν νὰ λάβωμεν προφυλακτικὰ μέτρα κατὰ τῶν κακοήθων νεοπλασιῶν ποὺ προέρχονται ἀπὸ καρκινογόνα ποὺ μολύνουν τὸ περιβάλλον.

Ἐπὶ πλέον, τὰ μὴ τοξικὰ ἀντικαρκινογόνα ἡμποροῦν νὰ χορηγοῦνται διὰ τοῦ στόματος εἰς τοὺς ἀνθρώπους ἐκείνους ποὺ ἔχουν κάποιαν προδιάθεσιν ἢ εἶναι ἐκτεθειμένοι συνεχῶς εἰς καρκινογόνα, λόγῳ ἐπαγγέλματος, κατοικίας κ.λπ., διὰ νὰ ἐνισχύσουν τὸν μηχανισμόν βιολογικῆς ἀδρανοποιήσεως, καὶ νὰ τοὺς προστατεύσουν κατὰ τῶν κακοήθων νεοπλασιῶν.

Μία συστηματικὴ ἐφαρμογὴ ἐνὸς τέτοιου προγράμματος ἴσως συμβάλει κατὰ κάποιον τρόπον εἰς τὴν καταπολέμησιν τῆς καταραμένης αὐτῆς ἀρρώστιας.

R É S U M É

Dans l'organisme existent certaines substances circulant normalement qui expliquent le fait que l'action expérimentale carcinogène du Benzo(a)pyrène est limitée à un certain pourcentage. Ces substances sont :

- a) La putréscine
- b) Les acides alifatiques non saturés, et
- c) Les substances sulfohydriques (Cystéamine, glutathion).

Il est probable que la recherche découvrira l'action anticarcinogène d'autres substances physiologiques et qu'elle permettra de tenter leur stimulation prophylactique et thérapeutique.
