

Spitalul raional din Reghin, secția de chirurgie (medic primar: Iuliu Manu)

## INFLUENȚA ANTITUMORALĂ A PREPARATULUI FCS<sub>3</sub>

Iuliu Manu

(Notă preliminară)

Folosirea substanțelor citostatice și antitumorale în terapia anticanceroasă a arătat că acestea nu asigură vindecări durabile, ci numai o remisiune, care uneori este totuși foarte prețioasă. De asemenea s-a mai constatat că aceste substanțe nu au o specificitate farmacologică pentru celulele canceroase, acțiunea lor interesând structurile active nucleare ale tuturor țesuturilor cu funcție intensă (gonade, măduvă etc.), că se dezvoltă față de ele relativ repede o rezistență ca și în tratamentul cu antibiotice, că nu sînt active în toate cazurile și că pînă în prezent, rezultatele terapeutice se referă mai ales la tratamentul hemopatiilor tumorale.

În fața acestor perspective încurajatoare dar și extrem de dificile, ne-am gândit la căutarea unor noi substanțe, pe cît posibil din regnul vegetal, putîndu-le utiliza în tratamentul carcinoamelor în general.

La baza acestor cercetări se află atât studiile noastre anterioare interesând natura chimică a substanțelor care inhibă în mod normal germinarea semințelor cât și studiul efectului biologic al acestor substanțe. În aceste substanțe inhibitoare noi am căutat să descoperim un eventual efect citostatic utilizabil în oprirea dezvoltării tumorilor.

Perioada de repaus a semințelor este considerată ca o adaptare ereditară față de condițiile nefavorabile de existență dintr-o anumită epocă a anului. Acestui fenomen i s-au dat interpretări diferite. Mulți autori presupun existența unei legături între acumularea de pigmenți în semințe și pierderea existenței de germinare în momentul intrării în perioada de repaus. Cercetările noastre ca și ale altor autori, ca Novotelinov și Ejoy, au stabilit că apariția culorii galbene a semințelor odată cu pierderea însușirii de germinare, se explică prin blocarea sistemelor la enzimatice (punctul de atac al citostaticeilor), care participă la procesele vitale ce au loc în semințe, de către pigmenții galbeni. Cu alte cuvinte, pigmentarea seminței favorizează trecerea ei într-o stare de anabioză necesară în anumite condiții improprie de existență pentru conservarea funcțiilor vitale. Aceste cercetări, arată rolul biologic al pigmenților galbeni de tipul flavonelor în reglarea proceselor vitale legate de respirația și creșterea semințelor. Dat fiind că trecerea semințelor în stare de anabioză sub acțiunea pigmenților galbeni presupune o citotază, și luind în considerare faptul că și citostaticele cunoscută acționează tot prin același mecanism de blocare a fermenților respiratori ai celulelor am crezut că cercetările noastre sînt justificate și că ar putea să aibe un interes în utilizarea pigmenților galbeni în terapeutică antitumorală.

Pentru elucidarea acestor posibilități am procedat după cum urmează.

I. Am extras cu alcool etilic pigmenții din diferite fracțiuni ale unor semințe. Aceste extracte fracționate au fost concentrate în vid pînă la 60—70% de substanță uscată și fiind hidrosolubile s-au făcut diluții diferite pentru probe de germinare.

Aceste probe de germinare au dat următoarele rezultate: Substanțele care inhibă creșterea și respirația semințelor, se găsesc concentrate în zona periferică a seminței și lipsesc complet din endosperm. Pe măsură ce concentrația în pigmenți a soluțiilor extractive crește, germinarea semințelor umezate cu aceste soluții scade tot mai mult, pînă ce este complet inhibată. Extractele totale, pe lingă o cantitate mare de substanțe inhibitoare ale germinației, conțin și o cantitate mai redusă de substanțe, care favorizează creșterea. Această constatare nesemnaltă de alți autori, a impus separarea fracțiunilor inhibitoare prin metode cromatografice.

Acestui ultim extract, conținind numai substanțele inhibitoare, i-am dat denumirea provizorie de F.C.S.3 (Fitocitostaticul Nr. 3).

II. Pentru stabilirea toxicității produsului s-au utilizat 25 de șobolani și 25 de șoareci albi adulți. Fiecărui i s-a injectat de 2 ori pe săptămînă subcutanat cîte 1 cc. din soluție, în diferite concentrații. Aceste cercetări care au durat o lună au urmărit procentul letalității animalelor, starea lor generală, fluctuația tabloului sanguin, a hemoglobinei și constatarea eventualelor modificări patologice atât la locul inecției, cît și la nivelul diferitelor viscere. Nu am pierdut nici un animal în cursul experienței. Starea generală a animalelor s-a menținut bună, ele neprezentînd decît o ridicare cu 2—3 grade a temperaturii în ziua administrării inecțiilor. Tabloul sanguin și hemoglobina n-au arătat modificări mai apreciable în afară de o leucocitoză moderată. La locul administrării soluțiilor, deci în țesutul subcutanat s-a constatat o ușoară indurare. La nivelul viscerelor, după sacrificarea animalelor, nu am putut constata macroscopic nici o modificare aprecială.

În concluzie: animalele au suportat bine administrarea produsului fără a li-se altera starea generală și constantele hematologice. În acest fel produsul s-a arătat a fi neloxic chiar în concentrații mai mari.

III. Pentru stabilirea in vitro a proprietății cancerofile sau anticancerose a extractului apos de semințe i-am urmărit proprietățile citolitice față de celulele cancerose după procedeul lui Lustig—Wachtel. Din aceste cercetări a rezultat că F.C.S.<sub>3</sub> lizează intens celulele cancerose in vitro.

IV. Stabilirea puterii citostatice a produsului F.C.S.<sub>3</sub> in vivo s-a experimentat pe un lot total de 60 șobolani cărora li se grefa sarcomul șobolanilor din sușa pusă la dispoziție de Inst. anat. pat. din Tg.-Mureș.

Mărirea grefonului introdus în țesutul celular subcutanat a fost de  $10 \times 4 \times 3$  mm. Animalele au fost împărțite în trei loturi:

a) 30 șobolani au constituit grupa de martori.

b) 15 șobolani au fost injectați peri-grefal de 2 ori pe săptămână, începând din ziua a 4-a de la data grefării, în scopul de a opri prinderea grefei.

c) 15 șobolani au fost injectați tot peri-grefal îndată ce aceasta a ajuns de mărirea unei alune.

Rezultatele obținute au arătat că grefele s-au prins în 87% a cazurilor, tumorile dezvoltându-se normal.

În lotul b) s-a reușit în 82% a cazurilor oprirea prinderii grefei care s-a transformat într-o masă fiboasă. În lotul c) în 85% a cazurilor s-a obținut oprirea creșterii tumorale. Astfel în timp ce la șobolanul martor, în termen de o lună tumoră a ajuns la dimensiunea de  $35 \times 20 \times 15$  mm. — la șobolanul tratat peritumoral, neoplazia și-a păstrat aproape dimensiunea originală adică aceea de  $10 \times 4 \times 3$  mm.

Dacă examinăm aspectul histologic al pieselor tumorale vom constata că între construcția histologică a tumorii tratate și aceea a tumorii netratate există o identitate. Cu alte cuvinte, produsul F.C.S.<sub>3</sub> a fost capabil de a opri prinderea grefei precum și creșterea tumorală, dar nu a avut o acțiune litică asupra celulelor sarcomatoase in vivo. Repetind această experiență pe 40 de șoareci albi și utilizând în acest caz carcinomul mamar sușa (*Ehrlich*), am obținut în linii generale aproximativ aceleași rezultate.

Acest prim succes s-a obținut cu un extract din semințele de orz. În prezent ne ocupăm de identificarea puterii citostatice a extractelor altor specii de semințe cu care am și obținut rezultate mai bune. Asupra acestor cercetări vom reveni.

În concluzie: 1. Trecerea semințelor în stare de anabioză sub acțiunea unor pigmenti presupune o citostază a cărei acțiune se poate asemăna cu aceea a citostaticelor cunoscute în terapeutică anticancerasă. 2. Experiența pe animale arată că aceste fitocitostatice de natură flavonică au o marcată acțiune inhibitorie asupra creșterii tumorale. 3. Fitocitostaticul F.C.S.<sub>3</sub> izolat de noi este netoxic pentru animale nealterând nici starea lor generală și nici funcția hematopoetică. 4. Se impune cercetarea unui mai mare număr de semințe în vederea găsirii speciei cu puterea citostatică cea mai mare și stabilirea naturii biochimice a acestor extracte fracționate, căutându-se eventualele specificități farmacologice pentru variatele neoplazii.

Sosit la redacție: 30 decembrie 1958.

## „F. C. S. 3“ CYTOSTATICUM ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ

И. Маву

— Предыдущее сообщение —

Автор исходит из такого предположения, что вещества, тормозящие прорастание ядра, могут остановить и развитие клеток опухолей.

Он изолировал флавоно-природные вещества из растений высшего класса, которые называл „F. C. S. 3“. У этого вещества ядовитого действия он не наблюдал, in vitro оно вызывает лизис раковых клеток. Цитостатическое действие „F. C. S. 3“ исследовал in vivo у крыс, которым пересадили саркомы.

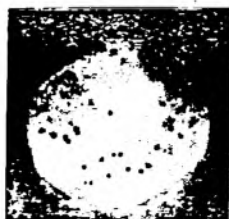


Fig. nr. 1.

Semințe de știr umectate cu „F.C.S.3”  
După 4 zile nu se constată nici o încolțire.



Fig. nr. 2.

Semințe de știr umectate cu apă. După  
4 zile se constată o încolțire intensă.

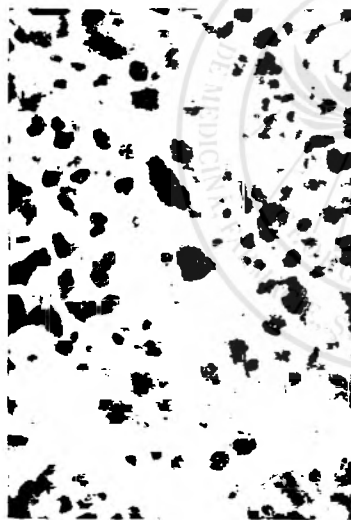


Fig. nr. 3.

Tumoare tratată.

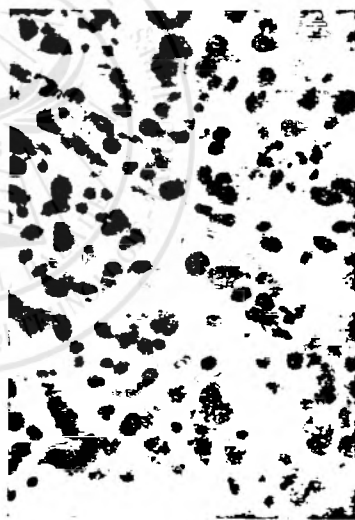


Fig. nr. 4.

Tumoare netratată.

Пересадка опухоли в большинстве случаев удалась. Одной части экспериментальных животных с момента пересадки опухоли давали это вещество, другим — только после начала разрастания ткани. В первом случае развитие опухолей не произошло, во втором случае развитие опухолей остановилось.

## LE CYTOSTATIQUE F.C.S.<sub>3</sub> DANS LE TRAITEMENT DES TUMEURS

### I. *Manu*

Le point de départ des recherches de l'auteur, c'est la supposition que les substances qui ont un effet inhibitif sur la germination des noyaux, peuvent empêcher aussi le développement des cellules tumorales. Au cours de ses expériences, l'auteur a isolé en utilisant des noyaux de plantes supérieures, une substance flavonne qu'il a dénommée „F.C.S.<sub>3</sub>”. À l'aide de cette substance dont l'effet toxique sur les rats intacts n'a pas été observé, on a réussi à provoquer in vitro la lise des cellules cancéreuses. L'effet cytostatique in vivo du F.C.S.<sub>3</sub> a été étudié sur des sarcomes implantés aux rats. Chez les animaux témoins, les tumeurs greffées ont réussi pour la plupart.

Les animaux traités par l'administration du „F.C.S.<sub>3</sub>”, on les a groupés en deux catégories: les uns ont été traités dès le moment de la greffe, tandis que les autres seulement après l'apparition de la granulation du tissu. La substance administrée a empêché la germination, aussi bien que l'accroissement du tissu tumoral.