

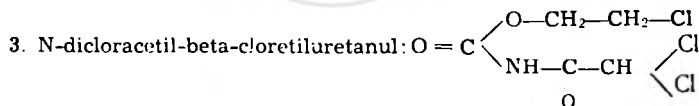
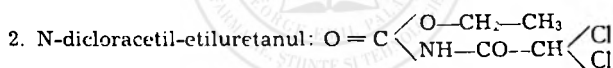
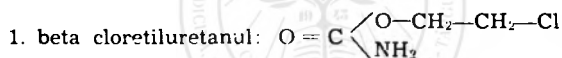
ACȚIUNEA CITOSTATICĂ A UNOR DERIVAȚI URETANICI ASUPRA ALGEI SCENEDESMUS ACUTUS (MEYEN) CHOD.

S. Pop, Fl. Găgiu, Viorica Aruștei, Gh. Csávássy

Încă din anul 1946 s-a stabilit că etiluretanul manifestă pe lângă acțiunea hipnotică și efecte inhibitoare asupra tumorii Walker, provocată experimental la șobolani. După primele rezultate înregistrate experimental și apoi clinic în leucemia granulocitară cronică și în mielomul multiplu (1). *Cornman* (2) arată că s-au întreprins cu etiluretan numeroase experiențe pe materiale biologice foarte variate, pe culturi de țesuturi animale și vegetale, pentru a putea explica mecanismul prin care se desfășoară procesul antimitotic în care s-au pus la început atâtea speranțe (3).

Cercetările întreprinse de *Cornman* (2) arată că omologii superiori ai etiluretanului au efecte antimitotice însemnate. În comparație cu etiluretanul s-a demonstrat că feniluretanul (5) și izopropiluretanul (6, 7) acționează antimitotic mai intens. *Truhaut* și *Deysson* (10) demonstrează pe meristeme radiculare de *Allium cepa* L. acțiunea antimitotică moderată a derivaților uretanici ai glicolului.

Apreciind valoarea cercetărilor prin care s-a urmărit acțiunea antimiotică a derivaților etiluretanici amintiți, ne-am propus obținerea pe cale de sinteză a unor noi derivați ai etiluretanului și urmărirea acțiunii inhibitoare a acestora asupra înmulțirii și creșterii celulare. Utilizând o tehnică adecvată (11), am reușit să obținem trei derivați uretanici și anume:



Acțiunea citostatică a acestor derivați uretanici am urmărit-o pe alga verde unicelulară *Scenedesmus acutus* (Meyen) Chod.

Material și metodă

În eprubete de laborator cu diametrul de 1,5 cm am introdus câte 10 ml mediu nutritiv Benecke și 0,2 ml dintr-o suspensie omogenizată de algă.

Pentru fiecare substanță am utilizat câte 40 eprubete grupate în mai multe lecturi, realizând astfel 4 serii de experiențe.

Primul lot din fiecare serie de experiențe a servit ca martor. Începând cu al doilea lot de la fiecare serie, în mediul nutritiv cu algă am introdus etiluretan, beta-cloretiluretan, N-diclor-acetiluretan și N-dicloracetil-beta-cloretiluretan, realizând concentrațiile: 1/1.000.000, 1/500.000, 1/50.000, 1/10.000, 1/5.000, 1/1.000.

Modificările numerice ale algei au fost urmărite periodic la microscop, iar biomasa colorimetric. La microscop am urmărit cu ajutorul lamei Buercker număr

Tabelul nr. 1.

Etiluretan

	La însămînțare		După 2 săptămîni		După 4 săptămîni		După 6 săptămîni	
	Alge/ 1mm ²	E	Alge/ 1 mm ²	E	Alge/ 1 mm ²	E	Alge/ 1 mm ²	E
Martor	39	0,02	321	0,52	554	1,08	727	1,21
0,1 g ₁₀₀ ^o	35	0,02	155	0,26	231	0,54	418	0,76
0,1 g ₁₀₀ ^o	33	0,02	166	0,26	366	0,60	524	1,10
1 g ₁₀₀ ^o	33	0,02	132	0,20	225	0,50	443	0,92
Beta cloretiluretan								
Martor	26	0,02	146	0,22	214	0,38	452	0,70
0,1 g ₁₀₀ ^o	28	0,02	33	0,06	60	0,14	151	0,36
0,2 g ₁₀₀ ^o	27	0,02	25	0,06	36	0,10	57	0,16
1 g ₁₀₀ ^o	27	0,02	18	0,06	30	0,04	17	0,10
N-Dicloracetil-etiluretan								
Martor	30	0,02	74	0,12	89	0,58	406	0,80
0,1 g ₁₀₀ ^o	29	0,02	40	0,06	56	0,12	126	0,26
0,2 g ₁₀₀ ^o	29	0,02	27	0,04	49	0,10	45	0,08
1 g ₁₀₀ ^o	29	0,02	18	0,04	15	0,06	15	0,04
N-Dicloracetil- beta-cloretiluretan								
Martor	26	0,02	146	0,22	214	0,38	452	0,70
0,1 g ₁₀₀ ^o	28	0,02	33	0,06	60	0,14	151	0,36
0,2 g ₁₀₀ ^o	27	0,02	25	0,06	36	0,10	57	0,16
1 g ₁₀₀ ^o	27	0,02	18	0,06	30	0,04	17	0,10

Tabelul nr. 2.

Nr. crt.	Substanța utilizată sol. 1‰	Numărul de alge/mm ² scade față de martori de	Extincția biomasei celulare scade față de martori de
1.	Etiluretan	1,64 ori	1,34 ori
2.	Beta cloretiluretan	26,58 ori	7 ori
3.	N-Dicloracetil etil-uretan	27 ori	20 ori
4.	N-Dicloracetil Beta- cloretiluretan	26,58 ori	7 ori

rul de alge pe 1 mm² la însămintare și după 2, 4 și 6 săptămâni. Comparativ am determinat la colorimetru modificările biomasei algei, folosind fotometrul Pulfrich (Zeiss), cuva 0,997 și filtrul L₂57, biomasa fiind exprimată prin gradul de extincție a suspensiilor omogenizate de algă.

În tabelul nr. 1 prezentăm comparativ față de martori, concentrațiile cu efecte citostatice cele mai semnificative asupra culturilor de algă a celor patru substanțe, după 2, 4 și 6 săptămâni.

În tabelul nr. 2 redăm modificările numerice ale celor patru substanțe în concentrație de 1^o, după 6 săptămâni de la începutul experiențelor și extincția biomasei celulare raportată la lotul martor.

Din datele obținute în cele două tabele rezultă că etiluretanul prezintă o acțiune citostatică slabă. În timp ce beta-clor-etiluretanul, N-dicloracetil-etiluretanul și N-dicloracetil-beta-cloretiluretanul exercită efecte inhibitoare semnificative asupra înmulțirii și creșterii algei. Beta-cloretiluretanul și N-dicloracetil-beta-cloretiluretanul acționează citostatic asemănător ca intensitate, iar N-dicloracetil-etiluretanul, raportat la substanțele luate în studiu, acționează cel mai intens.

Urmărind valoarea radicalilor activi din punct de vedere farmacodinamic, rezultă că clorul și dicloracetilul posedă proprietăți citostatice atât separat cât și unite și fixate pe etiluretan ca substanță suport. Cercetările noastre arată că gruparea dicloracetil grefată pe etiluretan imprimă acțiunea citostatică cea mai intensă. Acest fapt demonstrează că rezultatele noastre sînt în concordanță cu datele din literatura de specialitate care prezintă gruparea dicloracetil ca o grupare activă în cancer (4). Semnalăm totodată că introducerea clorului în poziția beta a etilului de la etiluretan imprimă substanței noi obținute proprietăți citostatice semnificative.

Concluzii

Din cercetările efectuate rezultă că: etiluretanul, beta-cloretiluretanul, N-dicloracetil-etiluretanul și N-dicloracetil-beta-cloretiluretanul acționează citostatic asupra culturilor de algă *Scenedesmus acutus* în concentrațiile folosite în mediul nutritiv Benecke.

În ordinea intensității acestei acțiuni, pe primul loc se plasează N-dicloracetil-etiluretanul, pe al doilea loc beta-clor-etiluretanul și N-dicloracetil-beta-cloretiluretanul, iar pe al treilea loc etiluretanul. Noi cercetări și pe alte teste farmacodinamice vor putea stabili în ce măsură aceste substanțe se încadrează în grupa medicamentelor anticanceroase.

Sosit la redacție: 10 septembrie 1965.

Bibliografie

1. BATTAGLIA E.: Caryologie, (1949), 1, 229; 2. CORNMAN J.: Nat. Cancer. Inst. (1950), 10, 1125; 3. CORNMAN J.: Intern. Rev. Cytol. (1954), 3, 113; 4. COSTACHEL C.: Oncologie generală, Ed. med. Buc. (1961), 420; 5. DEYSSON G.: C.R.Ac.Sc. (1944), 249, 366, și (1945), 220, 367; 6. DOXEY D.: Am.Bot., (1949): 13, 329; 7. ENNIS W. B., FISK E. L., GRABEV Rlf.: Amer. J. Bot. (1948), 35, 808; 8. PÉTERFIȘT., NAGY-TÓTH FR.: Comunicările Acad. R.P.R. (1963), XIII, 11, 957; 9. POPESCU E.: Leucemiile, Ed. Medicală, București, (1963), 23; 10. TRUHAUT René, DEYSSON G.: Ann. Pharm. Franc. (1957), 5, 324; 11. GAGIU FL., CSAVÁSSY GH., DAICOVICIU C.: Comunicare la USSM Filiala Cluj, Secția Oncologie, 14. X. 1964.