

Histamine et carbures cancérogènes

Le processus de la tumorogenèse est essentiellement caractérisé, semble-t-il, par une accélération locale de la croissance cellulaire, avec régression de différenciations.

Les carbures cancérogènes qui provoquent l'apparition de tumeurs malignes *in situ* auraient-elles la particularité de soustraire les cellules d'une région déterminée aux influences qui limitent leur croissance et ceci d'une manière irréversible au-delà d'un certain degré. Or, les facteurs les mieux connus de la régulation sont d'origine neurale ou se ramènent à une activité nerveuse comme l'ont établi les travaux de LOCATELLI¹ sur la croissance de régénération et ceux de CHAMPY²⁻⁴ et de ses collaborateurs sur la croissance hormonale.

Le rôle des intermédiaires chimiques du système nerveux en général et celui de l'histamine en particulier dans cette action trophique des nerfs est bien établi. L'histamine provoquerait dans les cas étudiés des phénomènes de différenciation freinant la croissance mitotique^{5,6}.

Cet exposé résume tout un ensemble de travaux où il apparaît que les substances cancérogènes fixent l'histamine présente à l'extrémité des filets nerveux⁷⁻⁹. Cette fixation perturbant l'équilibre du protoplasme des neurones pourrait expliquer le désordre de croissance qui caractérise le cancer.

La recherche vise les substances cancérogènes provoquant des cancers *in situ*. L'examen *in vitro* est suivi d'une vérification *in vivo* faite avec la collaboration de CHAMPY.

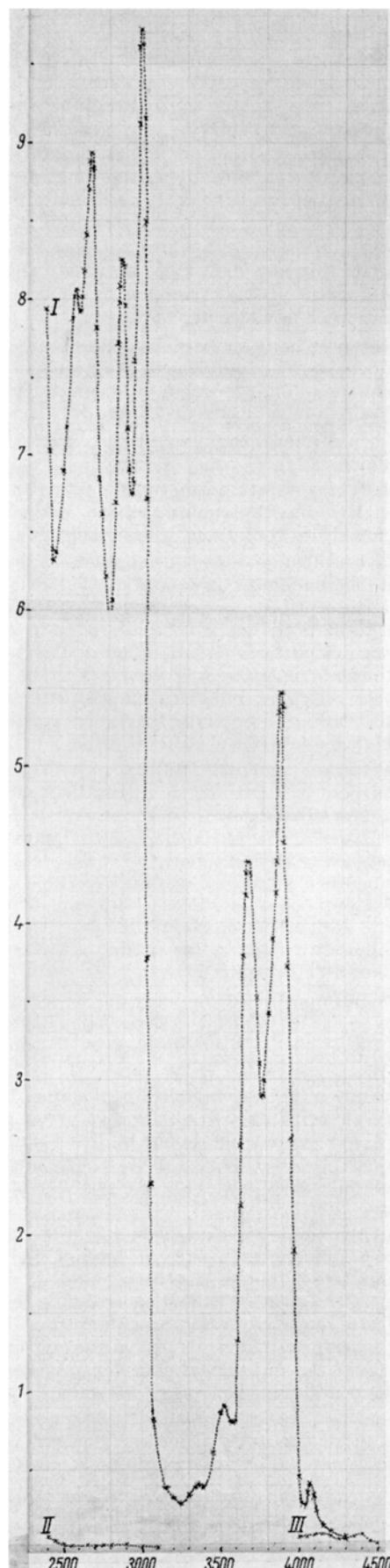
Les substances cancérogènes organiques se rattachent à trois grandes familles connues: les carbures polybenzéniques, stilbéniques et azoïques.

Les substances examinées sont dans la série des polybenzéniques: le 3,4-benzopyrène, le 9,10-diméthyl-1,2-benzanthracène, le 1,2,5,6-dibenzanthracène, substances très cancérogènes.

Il a paru intéressant d'examiner parallèlement deux substances non cancérogènes mais dont la structure est très voisine de celle du benzopyrène: le perylène et le pentacène; ainsi qu'un corps d'un aspect particulier: le 3,4-benzo-phénanthrène, substance cancérogène mais faisant exception à la relation mathématique établie par PULLMAN pour la généralité des carbures cancérogènes¹⁰.

Le 3,4-benzo-phénanthrène est très légèrement hydro-soluble; son spectre peut être lu dans l'UV. sous une épaisseur de 4 cm; les autres substances citées sont insolubles dans l'eau; leur spectre n'apparaît pas en phase aqueuse même sous une épaisseur de 10 cm.

Lorsque l'une de ces substances est mise en contact avec l'histamine en milieu aqueux, on observe, en dépit



Spectres comparés:

Courbe I. - Benzopyrène dans l'histamine très concentrée →
 Courbe II. - Perylène dans l'histamine très concentrée
 Courbe III. - Pentacène dans l'histamine très concentrée

$e = 0,1 \text{ mm}$; $t^\circ = 20^\circ \pm 1$.

¹ P. LOCATELLI, Arch. Sci. biol. 1924, 362.
² C. CHAMPY *et al.*, C. R. Acad. Méd. 1948, 115.
³ C. CHAMPY *et al.*, C. R. Assoc. Anat. Louvain, 2 avril (1950).
⁴ C. CHAMPY *et al.*, Bull. Biol. France Belgique 89, 211 (1955).
⁵ C. CHAMPY *et al.*, J. Physiol. 41, 435 (1949).
⁶ C. CHAMPY *et al.*, C. R. Assoc. Anat. Paris, Juillet (1955).
⁷ S. HATEM, C. R. Acad. Sci. 244, 2113 (1957).
⁸ S. HATEM, C. R. Acad. Sci. 245, 1850 (1957).
⁹ S. HATEM, C. R. Acad. Sci. 246, 3136 (1958).
¹⁰ A. et B. PULLMAN, *Cancérisation par les substances chimiques et structures moléculaires* (Édit. Masson & Cie, 1955).

des différences structurales profondes de ces carbures, les phénomènes suivants:

1° La substance est solubilisée dans l'eau et son spectre est nettement lisible dans l'UV, sous l'épaisseur de 0,1 mm; la formation d'un complexe hydrosoluble histamine-substance est mise en évidence.

2° Toutes les bandes sont décelables: la fixation se fait donc par molécules entières, hypothèse déjà entrevue par la théorie mathématique¹⁰ et l'expérimentation biologique¹¹.

3° Ces bandes, comparées à leur position lorsque la substance est observée dans l'eau ou dans l'alcool, sont déplacées vers le visible. L'effet bathochrome traduit une activation de la molécule.

Les substances non cancérogènes de structure analogue à celle du benzopyrène (pérylène et pentacène) ne forment le complexe qu'à l'état de traces difficilement décelables. Les courbes ci-jointes illustrent les résultats acquis.

Le 3,4-benzo-phénanthrène n'est pas excepté du choix de l'histamine.

Les substances stilbéniques étudiées sont: le 4-amino-stilbène et le *p*-diméthyl-amino-stilbène, substances très cancérogènes. Elles conduisent à des résultats analogues.

L'étude des substances azoïques présente une difficulté du fait que le groupement azoïque et que la fonction amine sont déjà susceptibles à eux seuls d'assurer avec des amines la formation de complexes. Aussi, afin de mettre en évidence des particularités d'action de l'histamine sur les substances cancérogènes, l'observation est conduite à la fois sur d'autres amines et sur d'autres substances non cancérogènes qui présentent avec les corps cancérogènes azoïques une parenté structurale.

Les substances azoïques étudiées sont: l'azobenzène, substance non cancérogène, le méthoxy-3-azobenzène, substance non cancérogène, le *p*-amino-azobenzène, substance peu cancérogène, le diméthyl-3,2'-amino-4-azobenzène, substance très cancérogène, le 3'-méthyl-4-diméthyl-aminoazobenzène, substance très cancérogène. On observe que l'effet bathochrome s'accuse dès que le caractère cancérogène apparaît et ce comportement semble spécial à l'histamine qui, dans le cas actuel, a été comparé à l'imidazol et à l'éthylamine.

Il devenait important de montrer que de tels complexes pouvaient se former *in vivo* aux dépens de l'histamine des nerfs. Cette 2^e partie a été faite avec le concours de CHAMPY.

Nous avons utilisé la réaction histologique de l'histamine mise au point avec le nitrite mercureux et l'acide osmique¹², qui permet une bonne et fine coloration des filets nerveux notamment des fibres sympathiques dont l'action paraît essentielle dans les phénomènes neurotrophiques.

Nous avons employé la méthode suivante: un peu de substance à éprouver est portée au contact d'une glande et, après un temps tel que la pénétration de la dite substance généralement assez lente à cause de son insolubilité ait pu se faire, nous avons fait des préparations au nitrite mercureux-acide osmique. Nous avons naturellement comparé avec des substances non cancérogènes qui, *in vitro*, ne se complexent pas avec l'histamine¹³.

Avec tous les corps cancérogènes étudiés, nous avons vu que la réaction manquait à une certaine profondeur au niveau des points où on avait appliquée la substance sous

une épaisseur de 5 à 10 acini, où il ne reste de colorable que de rares gros tronçons de filaments nerveux, ce qui montre que la réaction s'est bien faite. Elle est d'ailleurs très régulière sur l'objet considéré. Nous avons observé très nettement ce phénomène avec le benzopyrène, le 3,4-benzo-phénanthrène, le 4-amino-stilbène, le diméthyl-3,2'-amino-4-azobenzène.

Le 3,4-benzo-phénanthrène, substance peu cancérogène, semble détruire les nerfs moins profondément.

La même expérience faite avec des corps voisins non cancérogènes: le pérylène, l'azobenzène, l'anthracène, le phénanthrène, le pentacène, permet une coloration histaminique des nerfs dès la surface comme dans les tissus normaux.

Il se produit donc *in vivo* comme *in vitro* une fixation de l'histamine par les substances cancérogènes.

On peut rapprocher l'ensemble de ces résultats du fait que l'histamine est absente ou très diminuée dans les tumeurs malignes^{14,15} et de cet autre fait que, sous l'action du 48/80, composé qui déplace l'histamine de ses localisations normales et la fait disparaître de la peau, on augmente la tumorigénése¹⁶⁻¹⁹.

SIMONE HATEM

Laboratoire du C.N.R.S., Faculté de Médecine de Paris, le 19 décembre 1958.

Summary

Histamine, which is a constituent of neurons shows a particular affinity for cancer-producing substances but not for the non-cancer-producing isomers of such substances.

¹⁴ S. M. ROSENTHAL, *J. nat. Cancer Inst.* **10**, 89 (1949).

¹⁵ W. FELDBERG et A. LOESER, *J. Physiol.* **126**, 286 (1954).

¹⁶ P. O. B. MONTGOMERY, T. DILLON et A. GOTTH, *Texas Rep. Biol. Med.* **14**, 432 (1956).

¹⁷ I. MOTA, W. T. BERALDO et L. U. C. JUNQUEIRA, *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.* **83**, 455 (1953).

¹⁸ J. F. RILEY et G. B. WEST, *J. Physiol.* **120**, 528 (1953).

¹⁹ D. W. FAWCETT, *J. exp. Med.* **100**, 217 (1954).

Localization of Succinic Oxidase in *Vibrio cholerae*

In view of conflicting evidence on the nature and function of various cell inclusions in bacteria¹ and the importance of 'particulate fractions' in their immunology and chemotherapy, isolation and biochemical characterization of different cell components would be of particular interest in pathogenic organisms^{2,3}. Studies have, therefore, been undertaken on *V. cholerae* to localise various enzymes and other important biochemical materials in the cell. The present note describes some preliminary results on the distribution of 'succinic oxidase' in different intracellular fractions obtained from disrupted *V. cholerae* cells by differential centrifugation.

18-20 h growth of *V. cholerae* on meat-papain-digest agar was harvested with normal saline and washed once by recentrifugation. The cells were disrupted either by

¹ J. BRACHET, *Biochemical Cytology* (Acad. Press Inc., New York 1957), p. 59.

² P. D. COOPER, *J. gen. Microbiol.* **10**, 236 (1954).

³ I. MILLMAN and G. P. YOUNG, *J. Bact.* **68**, 411 (1954).

¹¹ F. BERGMANN, *Cancer Res.* **2**, 660 (1942).

¹² S. HATEM, *C. R. Acad. Sci.* **240**, 2354 (1955).

¹³ C. CHAMPY et S. HATEM, *C. R. Acad. Sci.* **246**, 859 (1958).