

Relation entre la complexion de l'histamine par les carbures cancérigènes et l'effet solvant

Le véhicule dans lequel une substance cancérigène est administrée entraîne généralement des modifications dans l'activité de la dite substance¹⁻⁴.

Cette «action solvant» complexe, multiple et contradictoire dans l'ensemble des cas apparaît nette et claire pour certains composés lipohydrophiles non ioniques du type «Tween» (Tw)⁵ et poly-éthylène-glycol (PEG)⁶⁻⁹. RISKÀ et SETALA, en particulier, leur ont consacré une étude approfondie et sont arrivés à grouper des résultats concluants quant à l'existence de l'action solvant^{6,7}.

Dans les expériences de RISKÀ et SETALA, le 3,4-benzopyrène (B) et le 9,10-diméthyl-1,2-benzanthracène (DMBA) appliqués localement sont rendus considérablement plus actifs lorsqu'ils sont dissous dans les Tw. Au contraire, la dissolution des corps cancérigènes dans les PEG empêche totalement la cancérogenèse dans des conditions identiques. RISKÀ et SETALA signalent aussi que la concentration du solvant modifie l'action de celui-ci d'une manière inattendue.

L'effet solvant, évident quant à son existence, est demeuré obscur quant à ses causes et à son processus^{10,11}.

Etant donné la fixation élective des substances cancérigènes par l'histamine (Hi)¹², on pouvait se demander s'il n'existait pas un lien entre l'effet solvant et cette réaction.

La recherche actuelle montre que ce lien est réel et, pour établir une telle réalité, elle s'appuie sur les expériences décisives de RISKÀ et SETALA. L'étude concerne également B et DMBA. Les solvants choisis sont les Tw₂₀, Tw₈₀, PEG₄₀₀, PEG₆₀₀, PEG₁₅₀₀ qui figurent parmi ceux utilisés dans les expériences de RISKÀ et SETALA et qui, dans les conditions d'observations, donnent des milieux transparents se prêtant à l'examen dans l'ultra-violet. Les produits ont la même origine que ceux des auteurs cités. L'expérience est conduite en milieu aqueux car c'est là que les échanges biologiques se produisent.

Les flacons d'étude sont répartis en 5 séries:

- Série I: substance cancérigène + solution de Hi;
- Série II: substance cancérigène + solvant Tw + eau;
- Série III: substance cancérigène + solvant PEG + eau;
- Série IV: substance cancérigène + solvant Tw + solution de Hi;
- Série V: substance cancérigène + solvant PEG + solution de Hi.

Les taux varient de 0,01 à 0,5% pour la substance cancérigène, de 0,05% à 50% pour le solvant, de 10 à 40% pour Hi. La durée du contact est de 2 jours à 20 jours, la température: 25°C à 40°C. Les mélanges sont examinés dans l'ultraviolet.

L'examen spectral donne les résultats suivants:

- Série I: le complexe histamine-substance n'apparaît tout au plus qu'à l'état de traces faibles.
- Série II: une solubilisation franche de la substance se produit.
- Série III: ne donne pratiquement rien.
- Série IV: une solubilisation de la substance se produit mais plus nette et plus grande que dans la série II. Les valeurs données par la série IV et par la série II présentent un écart d'autant plus considérable que Hi est plus concentré (Figures 1 et 2).
- Série V: la solubilisation de la substance se produit dans certains cas particuliers.

Etudiés aux concentrations où ils ont inhibé la tumorigenèse dans les expériences de RISKÀ (concentration: 25%) et observés dans les mêmes conditions que les Tw, les PEG ne font apparaître ni la substance, ni le complexe histamine-substance. Il y a lieu de signaler cependant que, pris à un taux plus élevé (50%) leur comportement est différent: la réaction se produit faiblement. Mais, si l'on ramène ainsi à 25% la concentration maximale du solvant par addition d'eau ou bien d'histamine aqueuse dans le même flacon, la substance précipite et la réaction de l'histamine est interrompue même si le contact se prolonge de 8 jours à 40°C. On rejoint ici encore RISKÀ et SETALA lorsqu'ils prévoient que la concentration du véhicule modifie l'action de celui-ci⁷.

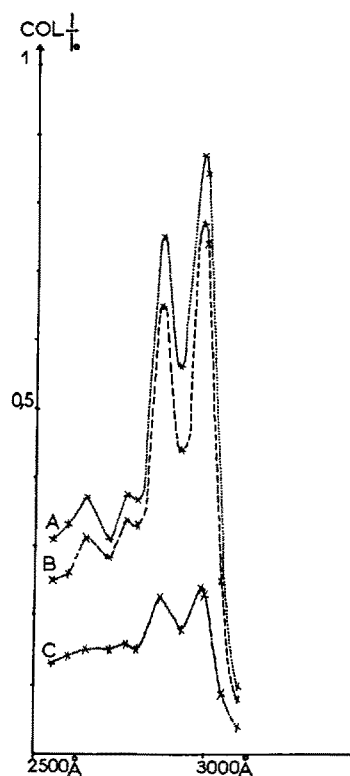


Fig. 1. Densité optique observée sous 0,01 mm d'épaisseur, par rapport au milieu contenant DMBA

Courbe A. DMBA (0,025%), Tw₈₀ (8%), Hi (2 M) - 19 jours de contact
 Courbe B. DMBA (0,025%), Tw₈₀ (8%), Hi (1 M) - 19 jours de contact
 Courbe C. DMBA (0,025%), Tw₈₀ (8%), H₂O - 19 jours de contact

¹ H. WEIL-MALHERBE, Biochem. J. 40, 351, 363 (1946).

² F. DICKENS, Brit. med. Bull. 4, 348 (1946-1947).

³ PH. SHUBIK et J. SICE, Cancer Res. 16, 728 (1956).

⁴ A. HADDOW, Brit. med. Bull. 14, 94 (1958).

⁵ Les Tween sont des esters d'acide gras et d'anhydride de sorbitol condensés sur une chaîne d'oxyde d'éthylène. Le chiffre désigne l'acide gras ayant servi à l'estérification. Ainsi, Tw₂₀: acide laurique; Tw₈₀: acide oléique, etc.

⁶ K. SETALA, P. HOLSTI et S. LUNDBOM, Acta Unio intern. contra Cancrum 13, 280 (1957).

⁷ E. B. RISKÀ, Acta pathol. microbiol. scand., Suppl. 114, 34, 45 (1956).

⁸ F. BIELCHOWSKY et D. LINDSAY, 34th Rep. Brit. Emp. Canc. Comp., p. 370 (1956).

⁹ L. BERENBLUM et N. HARAN, Canc. Res. 15, 510 (1955).

¹⁰ E. RISKÀ, Acta pathol. microbiol. scand., Suppl. 115, 78 (1956).

¹¹ K. SETALA, Acta Unio intern. contra Cancrum 13 (1957).

¹² S. HATEM, Exper. 15, 219 (1959).

Le résultat était établi *in vitro*; il appelait une vérification *in vivo*. Cette vérification a été faite avec le concours de CH. CHAMPY. Nous avons montré que les corps cancérogènes placés à la surface d'un organe riche en nerfs histaminiques font disparaître la réaction microchimique de l'histamine sur une certaine profondeur en 48 h¹². Nous étudions aujourd'hui l'action comparée d'un Tw et d'un PEG sur cette même réaction.

L'expérience est faite sur la sous-maxillaire de rat comme précédemment en appliquant à droite B mêlé au Tw₈₀, à gauche B mêlé au poly-éthylène-glycol₄₀₀, toutes proportions égales. A droite, on observe la disparition des nerfs: B a bien fixé l'histamine. A gauche, les nerfs sont parfaitement colorés, leurs plus fines terminaisons et les plus superficielles apparaissent: le PEG a bien protégé l'histamine contre l'action d'une substance active.

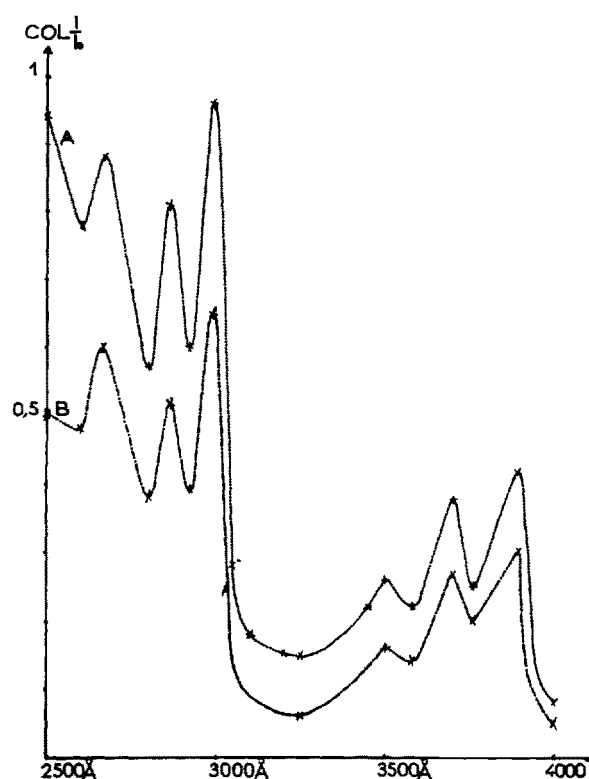


Fig. 2. Densité optique observée sous 0,01 mm d'épaisseur, par rapport au milieu contenant B

Courbe A. B (0,05%), Tw₈₀ (8%), Hi (1,5M) – 8 jours de contact
 Courbe B. B (0,05%), Tw₈₀ (8%), H₂O – 41 jours de contact

Ce lien entre l'action particulière des solvants sur l'incidence tumorale et la réaction de l'histamine semble confirmer que la captation de l'amine par les substances actives est un élément essentiel de la cancérisation et le solvant se révèle ainsi non seulement un véhicule mais encore un médiateur dont l'action atteint le mécanisme profond de la cancérisation.

SIMONE HATEM

Laboratoire du C. N. R. S., Faculté de Médecine de Paris,
 le 9 novembre 1959.

Summary

A relationship is observed between the action of certain solvents on cancerogenesis and the affinity of histamine for cancerproducing substances. Tw-type solvents, which increase the tumoral incidence brought about by a chemical substance, intensify the reaction of histamine with this substance; while PEG-type solvents, which retard tumorogenesis, inhibit the reaction.

Behavioral Effects of 5-Hydroxytryptophan¹

Many investigators²⁻⁹ have suggested that 5-hydroxytryptamine (serotonin) may have a role in brain function. In studies where animals were given 5-hydroxytryptophan (5-HTP), the brain serotonin levels were elevated¹⁰⁻¹³. 5-HTP is capable crossing the blood-brain barrier and there be converted into serotonin. The animals exhibit central disturbances characterized by tremors, signs of sympathetic stimulation, and behavioral changes^{12,13}. Characterization of the latter have been anecdotal. In order to objectively assess the behavioral changes resulting from increased serotonin levels, the behavioral effects of injecting the serotonin precursor, 5-HTP, was studied by measuring the pecking response of the pigeon in a Skinner box^{14,15}. In this way, the change in the behavior of the bird, which was being quantitatively as well as continuously measured, could be correlated to the dose of the injected 5-HTP. Ultimately, birds in such an experiment will be sacrificed and changes in their brain serotonin levels compared to changes in their behavioral performance.

A red and white color was alternately present on the key which the bird pecked. When the key was red, the 50th peck operated the food magazine (fixed-ratio) giving the hungry bird 3-5 s access to grain. When the key was white (or not colored) the first response after 10 min operated the magazine (fixed-interval). The patterns of responding conformed to the respective reinforcement conditions, and provided a baseline with two repeated patterns, occurring continuously during a 5-hour experimental session^{14,15}.

¹ This investigation was supported in part by a research grant MY-3225 from the National Institute of Mental Health, Public Health Service and in part by a grant-in-aid from Eli Lilly and Company.

² D. W. WOOLLEY and E. N. SHAW, *Proc. Nat. Acad. Sci., Wash.* 40, 228 (1954).

³ J. H. GADDUM, *Ciba Colloquium on Hypertension*, 75 (1954).

⁴ B. B. BRODIE, A. PLETSCHER, and P. A. SHORE, *Science* 122, 968 (1955).

⁵ J. H. GADDUM and M. VOGT, *Brit. J. Pharmacol. Chemotherap.* 11, 175 (1956).

⁶ D. W. WOOLLEY and E. N. SHAW, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 66, 649 (1957).

⁷ D. W. WOOLLEY, *Hormones, Brain Function, and Behaviour*, (Academic Press, Inc., New York 1957), p. 127.

⁸ B. B. BRODIE and P. A. SHORE, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 66, 631 (1957).

⁹ A. S. MARRAZZI, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 66, 496 (1957).

¹⁰ S. UDENFRIEND, H. WEISSBACH, and D. F. BOGDANSKI, *J. biol. Chem.* 224, 803 (1957).

¹¹ K. FRETER, H. WEISSBACH, S. UDENFRIEND, and B. WITKOP, *Proc. Soc. exp. Biol. Med., N. Y.* 94, 725 (1957).

¹² D. F. BOGDANSKI, H. WEISSBACH, and S. UDENFRIEND, *J. Pharmacol. exp. Therap.* 122, 182 (1958).

¹³ E. COSTA and F. RINALDI, *Amer. J. Physiol.* 194, 214 (1958).

¹⁴ P. B. DEWS, *J. Pharmacol. exp. Therap.* 113, 9 (1955).

¹⁵ C. B. FERSTER and B. F. SKINNER, *Schedules of Reinforcement* (Appleton-Century-Crofts, New York 1957).