

uns nachgewiesene Wirkung des Pektins ist *nicht* durch seinen sauren Charakter bedingt, da auch mit dem neutralen Natriumpektinat der gleiche Effekt erreicht wird (siehe Tabelle).

Für unsere Versuche verwendeten wir ein hochwertiges Apfelpektin, dessen relative Viskosität (0,5%ige Lösung) 6,2 betrug und das zur Neutralisation 1,67 cm³ n-NaOH pro g benötigte.

Wir haben folgende wässrige Lösungen mit verschiedenen Sulfonamiden und ferner auch mit Salizylsäure gesättigt:

- a) 2,6% neutrales Natriumpektinat;
- b) 2,5% Pektin (ρ_H ca. 2,6);
- c) 10% Glukose;
- d) 5% Natriumchlorid;
- e) Wasser.

Nach zweitägigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur (18–19°) wurden die Lösungen filtriert und im Filtrat der Sulfonamidegehalt nach DRUEY und ÖSTERHELD¹ resp. der Salizylsäuregehalt nach SAUERLAND² kolorimetrisch ermittelt.

Tabelle

Substanz	Löslichkeit (mg %)				
	Na-Pektinat	Pektin	Glukose	NaCl	Wasser
Sulfanilamid . . .	757	886	654	610	610
Sulfathiazol . . .	75	86	57	45	50
Sulfaguanidin . . .	101	111	70	69	65
Sulfanilyl-sulfanilamid . . .	41	41	30	28	30
Sulfamethylisothioharnstoff . . .	32	28	23	21	19
Sulfanilsäure . . .	1800	1580	1430	1720	1530
Salizylsäure . . .	446	175	167	158	175

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, erfährt die *Löslichkeit* der Sulfonamide in Wasser durch Natriumpektinatzusatz eine starke Steigerung (bis über 50%); die Wirkung der Glukose ist wesentlich geringer!

Pektin resp. Natriumpektinat wirkt also nicht nur auf die einleitend erwähnten Substanzen löslichkeitssteigernd, sondern auch auf die Sulfonamide und, wie unser Salizylsäureversuch zeigt, vermutlich auf eine große Zahl weiterer organischer Verbindungen. Als Beispiel hierfür sei schließlich die bekannte Tatsache angeführt, daß Pektin im Zitronensaft, dem sogenannten «Agro», das Auskristallisieren der Zitronensäure verhindert und man daher nach AJON³ das Pektin durch Pektase in die unlösliche Pektinsäure verwandeln muß; diese wird dann vor der Kristallisation der Zitronensäure ausgeschieden.

R. BECHER und S. LEYA

Wissenschaftliches Laboratorium der Aristopharm-Fabrikations-AG., Basel, den 12. September 1946.

¹ J. DRUEY und G. ÖSTERHELD, Helv. chim. acta 25, 753 (1942); vgl. auch G. ÖSTERHELD, Schweiz. med. Wschr. 70, 459 (1940).

² SAUERLAND, Bioch. Z. 40, 56 (1912); vgl. auch K. W. MERZ, Arch. Pharmaz. 269, 449 (1931).

³ G. AJON, Riv. ital. essenze e profumi 9, No. 7, 254 (1927); Kons.-Ind. 14, 495 (1927).

Summary

The addition of pectin increases the water solubility of different sulfonamide compounds and salicylic acid. It should be emphasized that this effect is not only observed with the acid pectin but also with neutral sodium pectinate.

L'action antitumorale des stéroïdes

Nous avons établi que les fibromes partant de la séreuse utérine et de celle d'autres organes qui se présentent chez le cobaye à lequel l'oestrogène est administré pendant plusieurs mois (LIPSCHUTZ et IGLESIAS¹) peuvent être prévenus par l'administration simultanée de la progestérone, la désoxycorticostérone, de la déhydrocorticostérone et de la testostérone (LIPSCHUTZ, VARGAS, ZAÑARTU et autres¹). La progestérone est l'antifibromatogène le plus actif, à juger par le seuil antifibromatogène. Les tumeurs une fois provoquées diminuent de nouveau, si l'on ajoute de la progestérone; la tumeur révèle, sous l'influence de ce stéroïde, des changements microscopiques identiques avec ceux qui s'établissent après la suppression de l'oestrogène (LIPSCHUTZ et SCHWARZ¹).

Nous nous sommes servis de ces tumeurs comme test pour l'étude des conditions sous lesquelles une substance physiologique comme l'oestrogène devient tumorigène¹ et même cancérogène, ainsi que pour l'étude des conditions physiologiques et chimiques de l'action antitumorale des stéroïdes¹.

L'action antifibromatogène des stéroïdes est-elle en relation avec leur action physiologique et, en premier lieu, avec l'action progestative? Les premières tentatives furent faites avec des 3-cétodérivés, très proches de la progestérone, comme la prégnane-3-20-dione, l'alloprégnanedione et la Δ^{16} -progestérone. Ces trois stéroïdes qui n'ont pas d'action progestative, ne révéleront pas non plus d'action antifibromatogène étant administrés en quantités dix ou quinze fois plus grandes que la progestérone (LIPSCHUTZ, BRUZZONE et FUENZALIDA²).

Ces premières trouvailles semblaient être en faveur de l'idée d'une relation entre l'action antifibromatogène et l'action progestative. Mais des recherches successives que nous avons exécutées au cours de ces deux derniers ans nous ont amenés à une nouvelle conception qui peut être résumée dans les quatre points suivants: A) l'action antifibromatogène des stéroïdes est une action *per se*, indépendante d'actions physiologiques, c'est-à-dire de l'action progestative, androgène ou corticale; B) tous les stéroïdes antifibromatogènes ont une

¹ Voir pour nos travaux sur les actions fibromatogènes et antifibromatogènes de 1938 à 1942: Résumés de A. LIPSCHUTZ, Cold Spring Harb. Sympos. Quant. Biol. 10, 79 (1942); J. amer. med. Ass. 1, 171 (1942); Essays in Biology (in hon. of H. M. EVANS) 297–313 (1943); Rev. Canad. de Biol. 2, 92 (1943). Pour 1943 à 1946: Nature (Londres) 153, 260 (1944). — A. LIPSCHUTZ et M. MAAS, Cancer Research 4, 18 (1944). — A. LIPSCHUTZ et J. SCHWARZ, Cancer Research 4, 24 (1944). — A. LIPSCHUTZ, S. BRUZZONE et F. FUENZALIDA, Cancer Research 4, 179 (1944). — R. IGLESIAS, A. LIPSCHUTZ et G. NIETO, Cancer Research 4, 510 (1944). — CH. DOSNE, Cancer Research 4, 512 (1944). — R. F. MELLO, Proc. Soc. exper. Biol. Med. 55, 149 (1944). — R. F. MELLO, Rev. Brasil. Biol. 5, 1 (1945). — A. LIPSCHUTZ, C. BECKER, R. F. MELLO and A. RIESCO, Science 101, 410 (1945). — A. LIPSCHUTZ, D. YANINE, J. SCHWARZ, S. BRUZZONE, J. ACUÑA et S. SILBERMAN, Cancer Research 5, 515 (1945).

² A. LIPSCHUTZ, S. BRUZZONE et F. FUENZALIDA, Cancer Research 4, 179 (1944).

action *antiplastique* qui s'exerce sur le *territoire* même sur lequel l'œstrogène agit comme stimulant hyperplastique et métaplastique; C) l'action antiplastique des stéroïdes ne peut pas être pourtant simplement identifiée avec une action antiœstrogène vu qu'elle est limitée à certains territoires sur lesquels l'œstrogène exerce une action hyperplastique ou métaplastique; D) les stéroïdes antifibromatogènes occupent leur place dans un système d'*autodéfense antitumorale* basée sur le maintien d'un équilibre stéroïdal. Cette conception dérivée d'essais avec 28 différents stéroïdes, nous semble être d'importance pour la pathologie et la thérapie des tumeurs. Voilà les nouveaux faits d'ordre expérimental desquels notre conception dérive:

A) 1. *Quant à la non-coïncidence de l'action antifibromatogène avec l'action progestative:* a) l'action antifibromatogène de la progestérone chez le cobaye est exercée par des quantités minimales absorbées d'une tablette sous-cutanée, qui ne représentent qu'environ un vingtième ou cinquantième de la quantité progestative chez la lapine (environ 20 microgrammes contre 1 milligramme; LIPSCHUTZ, BRUZZONE, FUENZALIDA); b) l'introduction d'une chaîne latérale de deux carbones en position 17 dans les 3-céto-stéroïdes d'action androgène en augmentant leur action progestative n'augmente pas par cela même leur action antifibromatogène (expériences avec l'éthynil-testostérone de IGLESIAS et LIPSCHUTZ¹); leur action antifibromatogène est plutôt diminuée (expériences avec vinyl-testostérone)².

A) 2. *Quant à la non-coïncidence de l'action antifibromatogène avec l'action masculinisante:* la testostérone, la dihydrotestostérone et leurs dérivés méthylés en position 17 sont antifibromatogènes; mais le seuil antifibromatogène surpassé la quantité masculinisante qui provoque la transformation du clitoris en un organe péniforme; certains androgènes en quantités masculinisantes n'ont aucune action antifibromatogène (expériences de IGLESIAS et LIPSCHUTZ avec Δ^4 -androstène-3-17-dione³).

A) 3. *Quant à la non-coïncidence de l'action antifibromatogène avec l'action corticale:* des quantités de Δ^5 -21-acétoxypregnénolone qui suffisent pour maintenir le cobaye décapillé en vie pendant cinq mois n'ont pas d'action antifibromatogène (BRUZZONE, SCHWARZ et BOREL⁴).

B. *Quant à l'action antiplastique sur le territoire même, sensible à l'action hyperplastique de l'œstrogène:* l'action antifibromatogène s'exerce aussi en absence des ovaires⁵, ou en absence des ovaires et de l'hypophyse (VARGAS⁶).

C) *Quant à la non-coïncidence de l'action antifibromatogène avec l'action antiœstrogène:* des quantités antifibromatogènes de la progestérone, désoxycorticostérone, déhydrocorticostérone, testostérone, dihydrotestostérone provoquent la fermeture du canal vaginal et inhibent l'augmentation du poids utérin; au contraire, la croissance de la glande mammaire provoquée par des quantités fibromatogènes des œstrogènes, n'est inhibée par aucun des antifibromatogènes mentionnés (LIPSCHUTZ, VARGAS, ZAÑARTU et autres⁷).

D) *Quant au rôle des antifibromatogènes dans le système d'autodéfense antitumorale:* a) des quantités d'acétate

de désoxycorticostérone suffisantes pour prévenir les fibromes provoqués par l'œstrogène, n'ont pas d'actions toxiques, et la concentration des chlorures, du sodium, et du potassium dans le sang reste intacte (ALVAREZ et FUENZALIDA¹); b) les quantités antifibromatogènes d'acétate de désoxycorticostérone sont plus petites que celles qui sont nécessaires pour maintenir en vie le cobaye décapillé (BRUZZONE, SCHWARZ et BOREL⁸).

Le concours de tous ces faits bien établis par nos recherches nous autorise à penser que l'action antitumorale de certains stéroïdes exemplifiée par leur action antifibromatogène est l'extériorisation d'une action indépendante d'autres actions physiologiques de ces mêmes stéroïdes et que nous appellerons dorénavant faculté *antiplastique*.

Nos résultats donnent aussi de nouvelles preuves en faveur de la conception que certains stéroïdes ont pour fonction d'intervenir dans un système d'autodéfense régulateur de la prolifération cellulaire.

On est aussi amené à croire qu'on pourrait trouver, par synthèse, des stéroïdes d'action antiplastique et antitumorale par excellence, sans relation avec une action physiologique ou pharmacologique autre que celle-ci. Vu que l'action cancérogène des œstrogènes est hors de doute notre conclusion dérivée de nos expériences avec des substances antifibromatogènes, s'applique aussi à des actions anticancérogènes.

ALEXANDRE LIPSCHUTZ

Departamento de Medicina experimental del Servicio nacional de Salubridad, Santiago de Chile, le 2 septembre 1946.

Summary

Experimental proofs are given that the antifibromatogenic action of certain steroids is not simply concomitant with their physiological activities (progestational, androgenic, cortical). It is an antiplastic action *per se*, taking place directly on the territory sensitive to the neoplastic action of the œstrogen. Antiplastic steroids are probably an integrant part of a physiological antitumoural autodefensive system.

¹ E. ALVAREZ et F. FUENZALIDA, en publication.

² S. BRUZZONE, J. SCHWARZ et H. BOREL, en publication.

Zur Untersuchung lebender menschlicher Leukozyten *in vitro*

In vielen Fällen ist eine experimentelle Untersuchung der Vitalität menschlicher (oder tierischer) Leukozyten oder ihrer Widerstandskraft gegenüber der Einwirkung verschiedener therapeutisch verwendeter Pharmaka erwünscht. Die dafür gewöhnlich benützten Untersuchungsmethoden für die Gewinnung der weißen Blutkörperchen und deren Kultur *in vitro*¹ sind aber ziemlich kompliziert und erfordern schon einen ordentlich großen Aufwand. Es mag deshalb gestattet sein, auf eine sehr einfache Methode hinzuweisen, welche wir in Anlehnung an C. G. PAIN² u. a. weiter ausgearbeitet und zu verschiedenen Untersuchungen mit Erfolg verwendet haben³.

¹ A. FISCHER, Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden (Abderhalden), Abt. V, Teil 1, S. 668/9.

² Lancet 241 (Vol. 2), 183 (1941). — Vgl. auch E. v. PHILIPSBORN, Dtsch. Arch. klin. Med. 168, 239 (1930), und Fol. haemat. 41, 31 (1930); ferner I. C. BOND, The Leucocyte in Health and Disease (London 1924).

³ Gemeinsame Untersuchungen mit cand. med. H. STÄDELI.

¹ R. IGLESIAS et A. LIPSCHUTZ, The Lancet 2, 488 (1946).

² A. LIPSCHUTZ, S. BRUZZONE, F. FUENZALIDA et R. IGLESIAS, pas encore publié.

³ R. IGLESIAS et A. LIPSCHUTZ, Proc. Soc. exper. Biol. Med. 55, 41 (1944).

⁴ S. BRUZZONE, J. SCHWARZ et H. BOREL, en publication.

⁵ Voir nos travaux cités, note 1, p. 460.

⁶ L. VARGAS, Cancer Research 3, 309 (1943).