Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 6 (1950)

Heft: 2

Artikel: Sur l'action de la déhydrase de l'acide lactique sur la croissance de l'adénocarcinome mammaire de la souris

Autor: Vannotti, A. / Neukomm, S.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-309040

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 11.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

C. D. 616.69.006.46

Laboratoire du Centre Anticancéreux Romand et Policlinique médicale universitaire
Lausanne

Sur l'action de la déhydrase de l'acide lactique sur la croissance de l'adénocarcinome mammaire de la souris

Par **A. Vannotti** et **S. Neukomm**

D'après *Warburg*, la cellule cancéreuse possède un mécanisme respiratoire altéré, car elle peut vivre en présentant un métabolisme anaérobique par glycolyse et production exagérée d'acide lactique.

Ces constatations ont été indirectement confirmées par les travaux de différents auteurs qui ont mis en évidence une profonde modification de la teneur en ferments respiratoires de la cellule cancéreuse. Il s'agit en général d'une nette diminution de ces enzymes cellulaires (*v. Euler*, *Greenstein* et autres). Pour le cytochrome C par exemple, la diminution est très marquée et comme *Gobat*, *Prader* et *Regamey* ont pu le démontrer chez nous, cette diminution n'atteint pas seulement la cellule cancéreuse, mais aussi en général les tissus de l'organisme porteur de cancer.

Les essais thérapeutiques faits par les auteurs précités en appliquant d'une façon prolongéé à la souris cancéreuse (adénocarcinome mammaire) du cytochrome C n'ont montré aucune influence sur la croissance de la tumeur greffée.

Après ces premiers résultats négatifs, nous avons choisi un autre groupe de ferments, celui de la déhydrase de l'acide lactique qui, selon *Neukomm* et quelques auteurs américains, présente aussi une diminution nette dans la tumeur. Parmi les déhydrases, nous avons choisi celle de l'acide lactique, car nous voulions voir si l'apport d'un ferment ayant un pouvoir de désintégration spécifique sur l'acide lactique pouvait influencer le métabolisme altéré de cet acide qui est en constante augmentation dans la cellule cancéreuse.

Les résultats de ce deuxième groupe de recherches font l'objet de cette communication.

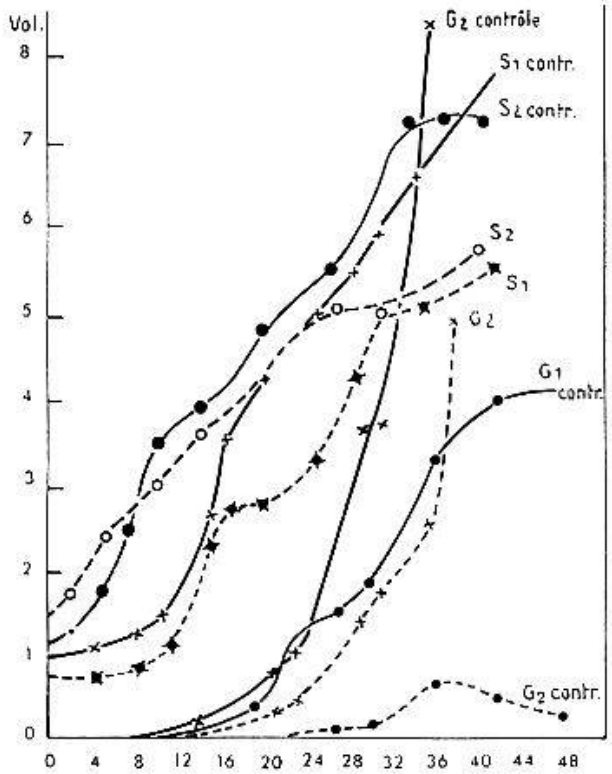
La déhydrase de l'acide lactique et la flavoprotéine correspondante nécessaire à la déhydrogénation de l'acide lactique en acide pyruvique ont été extraites de la levure de bière selon la methode de *Chatelan*. L'activité du système a toujours été contrôlée par la réaction de Thunberg.

La solution contenant le système de la déhydrase de l'acide lactique a été injectée par voie souscutanée à des souris porteuses d'adénocarcinome mammaire (greffe) et à des souris porteuses d'épithélioma de la mamelle (tumeur spontanée) de la souche R 3.

La technique de l'expérience a été la suivante:

Deux groupes de 10–12 souris porteuses de tumeur ont été traités, l'un par des injections de solution de déhydrase, l'autre par des injections de solution physiologique (groupe de contrôle). Les injections ont débuté deux jours après la greffe et nous les avons poursuivies pendant 4–5 semaines. Les doses, la fréquence des injections, ainsi que l'intensité de l'action déhydrasique mesurée au Thunberg ont varié selon les expériences. Nous avons souvent interrompu les injections, car quelques petites places de nécrose apparaissaient à l'endroit où l'on faisait l'injection. En mesurant les deux diamètres, on a calculé le volume de la tumeur. Nos expériences portent sur 4 groupes de 20–24 souris chacun. Le tableau suivant montre les résultats de ces expériences faites avec des souris traitées avec la déhydrase et représentés par le volume moyen de la tumeur en fonction de la durée de l'expérience; les résultats obtenus sont comparés à ceux relatifs aux tumeurs des souris de contrôle.

Il ressort avec évidence de ces expériences que l'extrait de levure contenant le système de la déhydrase de l'acide lactique et ayant le pouvoir de déshydrater l'acide lactique provoque une inhibition certaine de la croissance de la tumeur. Cette inhibition n'est pas durable: elle persiste pendant la période d'application du ferment et disparaît quand on arrête le traitement. Cette action inhibitrice passagère, qui a été aussi constatée par *Neukomm* dans la culture de tissu normal, se manifeste d'une façon réversible pendant la période d'activité du ferment.



Etant donné que l'extrait de levure contient des protéines, on pourrait se demander si l'action sur la croissance de la tumeur n'est pas influencée par un choc protéique éventuel. Des expériences faites à l'aide d'injections de déhydrase inactivée

sont en cours. Cependant, la durée de vie des souris traitées qui n'est pas différente de celle des souris témoins et l'absence de phénomènes de chocs nous portent à croire que nous sommes en présence d'une action spécifique fermentaire.

Venant après l'action inhibitrice de l'arginase sur la tumeur, constatée chez nous par *Neukomm* et *Thompson*, cette action analogue d'un ferment respiratoire souligne l'importance de l'influence du système fermentaire cellulaire sur le métabolisme et la croissance de la cellule cancéreuse. Elle nous permet de conclure que notre hypothèse de travail consistant à essayer de modifier par l'apport de systèmes enzymatiques le chimisme altéré de la cellule cancéreuse se base désormais sur des résultats expérimentaux encourageants.

Résumé

Les recherches de différents auteurs, et surtout *de v. Euler* et de *Greenstein*, ont montré que la cellule cancéreuse est pauvre en ferments respiratoires. On pourrait donc se demander si, dans la cellule cancéreuse, le métabolisme anaérobique avec glycolyse et production exagérée d'acide lactique n'est pas en relation avec cette diminution de ferments. Un essai de traitement du cancer de la souris par le cytochrome C n'a pas donné de résultats favorables. On a alors recouru au système de la déhydrase de l'acide lactique qui provoque une déhydrogénation de l'acide lactique en acide pyruvique. L'injection répétée de ce système fermentaire provoque une nette inhibition de la croissance de l'adénocarcinome mammaire de la souris. Cette inhibition cesse dès que l'action fermentaire du système disparaît.

Ces résultats nous permettent de supposer que l'on peut modifier le chimisme altéré de la cellule cancéreuse par l'apport de ferments cellulaires.

Zusammenfassung

Die Untersuchungen verschiedener Autoren und vor allem von *v. Euler* und von *Greenstein* haben gezeigt, daß in der Krebszelle im allgemeinen eine Abnahme der Atmungsfermente vorliegt. Man könnte daher annehmen, daß der glykolytische anaerobe Stoffwechsel der Krebszelle, der mit einer Erhöhung der Milchsäure einhergeht, in Zusammenhang mit dieser Fermentabnahme steht. Der therapeutische Versuch, das Tumorwachstum mit Cytochrom-C-Injektionen zu beeinflussen, scheiterte. Wir wandten uns daher an das Milchsäuredehydrasesystem, das die Milchsäure in Brenztraubensäure umwandelt. Diese Versuche haben gezeigt, daß die Milchsäuredehydrase tatsächlich das Wachstum des Adenokarzinoms der Maus vorübergehend hemmt.

Diese Versuche lassen uns vermuten, daß es möglich ist, den pathologischen Stoffwechsel der Krebszelle durch Zufuhr von Atmungsfermenten zu beeinflussen.

Riassunto

v. Euler, Greenstein e numerosi altri autori hanno mostrato che la cellula cancerosa è povera di enzimi respiratori. Ci si potrebbe dunque domandare se il metabolismo anaerobico con glicolisi e produzione esagerata di acido lattico è in relazione con questa diminuzione dei fermenti. Il trattamento dell'adenocarcinoma del topo con citocromo C non ha dato esito favorevole. Ci siamo rivolti al sistema della deidrasi dell'acido lattico necessario alla deidrogenazione dell'acido lattico in acido piruvico. Il trattamento con questo sistema enzimatico ha mostrato una netta inibizione riversibile della crescita dell'adenocarcinoma del topo.

Questi resultati ci permettono di concludere che è possibile modificare con l'apporto di fermenti respiratori il metabolismo alterato della cellula cancerosa.

Summary

v. Euler, Greenstein and others showed that the tumor cell is often poor in respiratory enzymes. It is possible to think that the anaerobic metabolism with glycolysis and abnormal production of lactic acid in the cancerous cell can be in relation with the loss of respiratory enzymes. A first experiment with cytochrom C gave no favourable result. We utilized then the system of the dehydrasis of the lactic acid necessary to dehydrogenation of the lactic acid into pyruvic acid. Our experiments showed that this enzymatic system can inhibit the growth of the adenocarcinom of mice. This action is reversible and is stopped by the inactivation of the ferment.

Therefore, we may admit that it is possible to modify the abnormal metabolism of the cancerous cell through the injection of respiratory enzymes.

Chatelain, J. E., Helv. chimica Acta, XXXII, 2520 (1949). – *Gobat, Y., Prader, A.*, et *Regamey:* Oncologia I, 2 (1948). – *Greenstein, J. P.:* Biochemistry of Cancer, New York 1947. – *Neukomm, S.*, et *Thompson, C. B.:* Experientia **1949** (sous presse). – *Prader, A.*, et *Gobat, Y.:* Oncologia I, 1 (1948). – *v. Euler, H.*, et *Skazzinski, B.:* Biochemie der Tumoren, Stuttgart 1942.