

Efeitos antimetastáticos
e citostáticos dos fosfolipídios
associados a insulina e aloxana *

REINOUT F. A. ALTMAN e
LUIZ G. SPOLADORE **

* Realizado com o auxílio do Conselho Nacional de Pesquisas, foi apresentado ao "Congresso de Cancerologia Comemorativo do XXX Aniversário do Instituto Nacional de Câncer", realizado no Rio de Janeiro de 22 a 28 de setembro de 1968.

** Do Instituto Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro, GB - Brasil.

SUMÁRIO

Baseando-se em certas relações existentes entre a etiologia do câncer e a do diabetes, os autores procuram combinar de uma maneira adequada a ação benéfica dos fosfolipídeos com a da insulina. Os resultados experimentais foram surpreendentes, pois foi conseguida uma inibição total do crescimento do sarcoma de Yoshida em nada menos que 60% dos animais tratados, enquanto nos 40% restantes foi observado um retardamento do crescimento do tumor de 50% em relação ao controle. Aloxana, associada aos fosfolipídeos demonstrou, embora em menor escala, também um efeito favorável.

SUMMARY

Basing themselves on certain existing relations between cancer and diabetes, the authors attempted to combine in an adequate manner the beneficent action of phospholipids with that of insulin. The experimental results were surprisingly favourable for it could be stated that the growth of the transplanted Yoshida sarcoma was inhibited completely in not less than 60 per cent of the treated animals, whereas in the remaining 40 per cent the growth was reduced to less than half. Alloxan, although in a lesser degree, showed similar favourable results when combined with phospholipids.

EFEITOS ANTIMETASTÁTICOS E CITOSTÁTICOS DOS FOSFOLIPÍDEOS ASSOCIADOS A INSULINA E ALOXANA

As experiências aqui descritas foram executadas por várias razões: 1) indicações, embora ainda vagas, da existência de certas relações entre a etiologia do câncer e a do diabete; 2) a ação retardante dos fosfolipídeos no crescimento de tumores malignos em formação (2, 3, 4, 5, 6, 9, 11); 3) a ação inibidora da insulina e do glucagon sobre o crescimento de tumores já formados (7, 8).

Do ponto de vista anatomopatológico, o sarcoma de Yoshida ao ser transplantado de um animal para outro, pode ser encarado como metástase artificial. Neste caso, o foco de transplante ou metastático sofre, como veremos logo mais, uma inibição total em 60% dos casos, sendo que, nos restantes, nos quais o tumor se formou, o seu crescimento sofre retardo que varia de acordo com a época em que se administram os fosfolipídeos.

MATERIAL E MÉTODO

Foram utilizados 5 grupos de ratos Wistar do sexo masculino com um peso médio de 120 g no início da experiência. O material de transplante, sarcoma de Yoshida, frescamente retirado de alguns portadores deste tumor, foi macerado por passagem numa peneira e adequadamente diluído com solução fisiológica. Injeta-se, dessa suspensão, 0,5 ml na pata traseira, assegurando, assim que cada animal receba

aproximadamente o mesmo número de células cancerosas, possibilitando uma comparação razoavelmente exata dos resultados obtidos.

Os ratos do Grupo I serviam como testemunhas, recebendo a ração usual e água de beber à vontade. O Grupo II recebeu a ração e fosfolipídeos ("Asolectin", produto da "American Lecithin Company", Atlanta, EEUU, composto de partes iguais de fosfatidil-colina-etanolamina e-inositol) na água de beber numa concentração de 1%, correspondendo a uma dose diária de aproxi-

madamente 300 mg de fosfolípidos por animal. A administração dos fosfolípidos foi iniciada neste Grupo 22 dias antes do transplante e continuou até o fim, isto é, 15 dias depois do transplante. Além disso, os animais receberam por injeção subcutânea diariamente (inclusive aos domingos) 1,6 U de insulina IPZ nos 15 dias depois do transplante. O Grupo III recebeu a mesma dose de fosfolípidos na água de beber, porém iniciada somente no dia do transplante, junto às 1,6 unidades diárias de insulina. Os animais do Grupo IV receberam 22 dias antes e 15 dias depois do transplante 1% de fosfolípidos na água de beber além de 25 mg de aloxana intraperitonealmente por dia durante os 5 dias antes do transplante. O Grupo V, finalmente, recebeu 25 mg de aloxana em dose única 5 dias antes do

transplante além da solução de fosfolípidos durante os 15 dias depois do mesmo.

Todos os animais foram sacrificados 15 dias depois do transplante. A determinação do peso do tumor de cada animal foi feita pela diferença do peso da pata com tumor e da pata sem ele (7), sendo estas desarticuladas na sua junção com a coluna. A pele foi cortada num plano perpendicular à coluna, meio centímetro acima da massa muscular dos gastrocnêmios. O peso médio das patas sem tumor atinge geralmente 10% do peso total do animal.

RESULTADOS

A Tabela I representa um resumo dos resultados obtidos.

TABELA I

INFLUÊNCIA DE FOSFOLÍPIDOS ASSOCIADOS COM INSULINA E ALOXANA SOBRE O CRESCIMENTO DE TRANSPLANTES DO SARCOMA DE YOSHIDA EM RATOS

N.º dos animais e peso dos tumores correspondentes	GRUPOS				
	I Testemunhas	II 22 + 15 dias FL e 15 dias insulina	III 15 dias FL e insulina	IV 22 + 15 dias FL e 5 dias aloxana	V 15 dias FL e 5 dias aloxana
1	25,0	14,5	16,0	9,0	18,0
2	19,0	9,5	12,0	11,0	15,5
3	18,5	7,5	11,0	11,5	14,0
4	18,0	1,0	10,0		12,5
5	18,0	0,0	0,0	0,0	11,0
6	17,5	0,0	0,0	0,0	11,0
7	16,0	0,0	0,0	0,0	9,5
8	15,0	0,0	0,0	0,0	9,5
9	13,0	0,0	0,0	0,0	9,0
10	12,0	0,0	0,0	0,0	9,0
% Animais com inibição total do crescimento do tumor	0	60	60	60	0
Peso total dos tumores em % do peso total dos animais	10,8	5,2	7,5	6,2	7,0
Retardamento do crescimento do tumor comparado com o dos testemunhas	0%	52%	31%	43%	35%

DISCUSSÃO

Ficou evidente que os fosfolípidos em associação seja com insulina ou com aloxana efetua uma considerável (60%) inibição total do crescimento do sarcoma de Yoshida quando administrados algumas semanas antes do transplante (Grupos II e IV). Esta ação favorável foi também observada mesmo quando os FL foram administrados somente a partir do dia do transplante simultaneamente com a insulina (Grupo III). Já no caso da aplicação da aloxana, (Grupo V), os FL quando administrados somente a partir do transplante, ficaram sem efeito na inibição total do crescimento do tumor.

Todavia, em todos os casos observa-se um apreciável retardamento (30 a 50%) do crescimento dos tumores formados, tomando como base o peso médio dos tumores desenvolvidos nos testemunhas.

Esses resultados experimentais, embora extremamente animadores, deixam-nos um tanto confusos quanto à explicação da ação inibidora dos fosfolípidos. Dentro das nossas concepções da etiologia do câncer (1), pois, entendemos perfeitamente a ação favorável dos FL sobre os tumores em forma-

ção provocados direta ou indiretamente por agentes químicos. Todavia, segundo essas mesmas concepções os FL não devem exercer ação nenhuma sobre tumores já formados como é o caso dos nossos transplantes do sarcoma de Yoshida. Vêmo-nos, desta maneira, obrigados a estudar, separadamente, a influência dos FL de um lado, e da insulina e aloxana de outro lado, sobre o referido sarcoma. Não é impossível que os FL, na sua qualidade de agentes emulsificantes, facilitam a penetração da insulina através da membrana celular, garantindo assim uma ação mais eficiente deste hormônio do pâncreas sobre o metabolismo da célula (9), aumentando assim o seu efeito inibidor sobre o crescimento de tumores já formados (7,8).

Seja como for, estão sendo executadas amplas experiências com a finalidade de melhor esclarecer a mencionada ação benéfica dos FL. Nesta investigação em andamento foi, naturalmente, incluído o colesterol.

AGRADECIMENTO

Agradecemos a valiosa assistência técnica dos Srs. Carlos R. N. Lopes e Vivaldo C. do Amaral.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — ALTMAN, R. F. A.: A possible definition of the cancer problem. *O Hospital*, 71:1525, 1968.
- 2 — ALTMAN, R. F. A. & PINTO, L. L. S.: The retarding effect of phospholipids on the formation of tumours induced by 3-methylcholanthrene. *Arch. Geschwulstforsch.*, 25:269, 1965.
- 3 — ALTMAN, R. F. A.; PUGACHIOV, O.; BALLINI-KERR, I. & DA SILVA, D. J.: Phospholipids retard and cholesterol promotes the formation of tumours induced by carcinogenic hydrocarbons. *Z. Naturforsch.*, 23b:1277, 1968.
- 4 — ALTMAN, R. F. A.; PUGACHIOV, O.; BALLINI-KERR, I. & PINTO, L. L. S.: The influence of subcutaneously injected phospholipids and cholesterol on the formation and growth of tumours induced by 3-methylcholanthrene. *Arch. Geschwulstforsch.*, 31:133, 1968.
- 5 — DICKENS, F. & WEIL-MALHERBE, H.: Factors affecting carcinogenesis. I. The effect of lipid solvents on tumor production by 3,4-benzpyrene. *Cancer Res.*, 2:560, 1942.
- 6 — DICKENS, F. & WEIL-MALHERBE, H.: Factors affecting carcinogenesis. III. The effect of hydrogenation of lipid solvents on carcinogenesis by 3,4-benzpyrene. *Cancer Res.*, 6:161, 1946.
- 7 — SALTER, J. M.; DE MEYER, R. & BEST, C. H.: Effect of insulin and glucagon on tumor growth. *Brit. Med. J.*, II:5, 1958.
- 8 — SPOLADORE, L. G.: Efeitos da insulina e glucagon sobre o crescimento do sarcoma de Yoshida. *Rev. Bras. Med.*, 24:711, 1967.
- 9 — SPOLADORE, L. G. & PEREIRA SPOLADORE, L. C.: Metabolismo celular. *Rev. Bras. Med.*, 25:254, 1968.
- 10 — WEIL-MALHERBE, H. & DICKENS, F.: Factors affecting carcinogenesis. II. Incorporation of 3,4-benzpyrene in media containing purified lecithin or cephalin. *Cancer Res.*, 4:425, 1944.
- 11 — WEIL-MALHERBE, H. & DICKENS, F.: Factors affecting carcinogenesis. IV. The effect of tricaprilyn solutions of cholesterol and phospholipins. *Cancer Res.*, 6:171, 1946.