

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:	11 (1955)
Heft:	4-5
Artikel:	Radioprotecteurs et radiosensibilisateurs
Autor:	Neukomm, S.
DOI:	https://doi.org/10.5169/seals-307224

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: 30.01.2026

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

Service des recherches expérimentales – PD Dr Neukomm
Centre anticancéreux romand, Lausanne

Radioprotecteurs et radiosensibilisateurs

Par S. Neukomm

La notion et le fait de la protection chimique contre les rayonnements X et γ sont des acquisitions très récentes de la radiologie (1). Il en va de même en ce qui concerne la sensibilisation chimique contre ces mêmes radiations. Etant donné l'importance considérable de ces questions pour la thérapeutique anticancéreuse, il nous a paru utile de revenir sur les travaux effectués dans notre laboratoire dès 1951, travaux se rapportant aussi bien aux radioprotecteurs qu'aux radiosensibilisateurs. Notre intention n'est pas de décrire à nouveau par le détail les expériences réalisées, mais plutôt de reconsidérer nos premières conclusions et d'en dégager si possible quelques données pratiques.

I. Radioprotecteurs

C'est à la demande du Dr A. Herve, de Liège, et avec son étroite collaboration que notre équipe a entrepris une série d'expériences systématiques en vue de rechercher si la cystéamine (β -mercaptoéthylamine ou β -M), administrée par la voie intrapéritonéale à des souris porteuses de tumeurs greffées, était capable de protéger ces tumeurs irradiées localement (2). Il s'agissait principalement de savoir si la β -M utilisée en clinique contre le mal des rayons (1, 3, 4) est aussi susceptible de protéger la lésion que l'on cherche à détruire. En admettant que la protection locale soit effectivement réalisée, il y avait alors intérêt à déterminer la durée d'action de la β -M, c'est-à-dire, à fixer si possible le moment de l'injection (avant ou après l'irradiation), qui permette d'obtenir une protection optimale.

Nos expériences se sont déroulées de la manière indiquée dans la fig. 1.

Il s'est avéré d'emblée que les injections de β -M, faites à des moments éloignés de l'irradiation, n'exercent pas d'effet protecteur et que seules les injections, faites 1–2 heures avant jusqu'à $1\frac{1}{4}$ heure après l'irradiation, donnent une bonne protection.

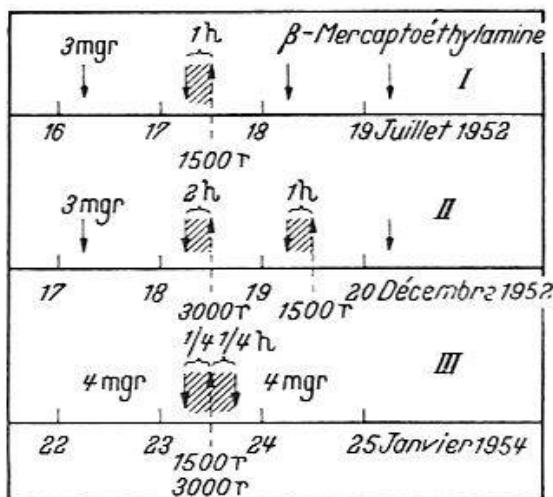


Fig. 1.

Avec l'intention de mieux évaluer l'effet de protection, nous avons reconstruit avec soin l'ensemble de nos données expérimentales. En éliminant de notre premier tableau de chiffres (2) ceux qui proviennent d'expériences défectueuses (Exp. I, lots 3 et 4, dans ces deux lots les tumeurs étaient de très grand volume et déjà en partie nécrosées) ou d'expériences isolées (Exp. III, lot 1), nous pouvons dresser le tableau suivant (tableau 1), qui se rapporte exclusivement aux animaux ayant reçu la β -M avant l'irradiation.

Tableau 1

	Exp.	Lots	Nb.*	Sans β -M**	Avec β -M**	Diff. %***
Témoins	I	1-2	12	0,67 \pm 0,12	0,70 \pm 0,10	4,45
	II	1-2	14	0,72 \pm 0,14	0,78 \pm 0,07	8,35
			26	0,69	0,74	7,2
1500 r	II	3-4	10	0,37 \pm 0,09	0,40 \pm 0,26	8,1
	III	2-3	33	0,50 \pm 0,04	0,55 \pm 0,04	10,0
			43	0,43	0,47	9,3
3000 r	II	5-6	5	0,25 \pm 0,05	0,43 \pm 0,10	72,0
	III	5-6	18	0,42 \pm 0,05	0,49 \pm 0,04	16,6
			23	0,33	0,46	39,4

* Nombre total de tumeurs mesurées.

** Vitesse de croissance des tumeurs en mm/jour.

*** Différences de vitesse de croissance des tumeurs chez les animaux ayant reçu de la β -M, rapportées à la vitesse de croissance chez les animaux sans β -M.

Avant de commenter brièvement ces résultats, il faut souligner la convergence remarquable des chiffres obtenus par des expériences faites à des époques et sur des souches animales différentes (fig. 1). Cette cons-

tatation renforce la valeur des moyennes obtenues et permet de tirer les conclusions suivantes :

- a) la β -M administrée par la voie intrapéritonéale, dans un intervalle de temps de 1–2 heures avant l'irradiation, exerce un effet protecteur sur les tumeurs greffées irradiées localement;
- b) l'effet protecteur est d'autant plus évident que la dose de rayons X utilisée, c'est-à-dire que l'endommagement recherché est plus grand;
- c) dans les conditions d'endommagement maximal des tumeurs, la vitesse de croissance est environ 40% plus élevée chez des animaux ayant reçu la β -M que chez des animaux n'ayant pas été protégés; tout se passe comme si la dose de rayons X avait été réduite de moitié;
- d) la β -M pourrait entraîner une certaine stimulation de la vitesse de croissance des tumeurs chez des animaux non irradiés (fig. 2).

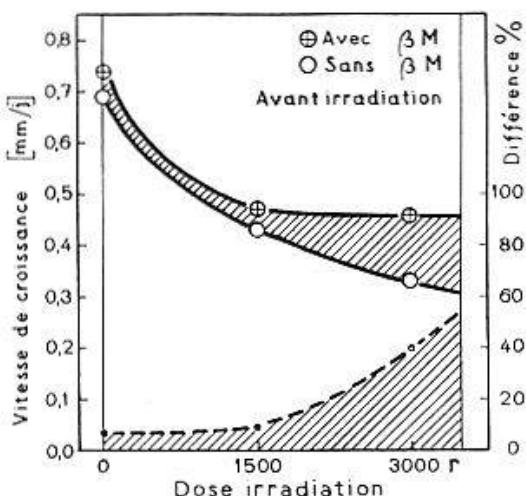


Fig. 2.

Deux expériences isolées chez des animaux ayant reçu la β -M $1/4$ heure après l'irradiation ont donné des vitesses de croissance de 0,48 mm/jour pour 1500 r et 0,47 mm/jour pour 3000 r. Ces chiffres se rapprochent beaucoup de ceux trouvés chez des animaux ayant reçu la β -M $1/4$ heure à 2 heures avant l'irradiation. Cette constatation conduit à penser qu'une partie de l'effet biologique des radiations se développe encore pendant un certain temps après l'irradiation et que les radioprotecteurs tels que la β -M sont susceptibles d'empêcher la réalisation complète de la radiolésion, même après la cessation du traitement.

La durée d'action de la β -M dépend certainement de la rapidité avec laquelle elle est métabolisée et éliminée. Verly et coll. (5) ont montré que chez la souris, la moitié de la cystéamine marquée disparaît des tissus en 40 minutes environ et que 24 heures après l'injection, 2% seulement se trouvent intacts dans le corps de l'animal.

Toutes ces données montrent clairement que

1. la protection locale des tumeurs se maintient pendant une durée de 1-2 heures après l'injection de β -M;
2. l'administration répétée de β -M ne produit apparemment pas de radioprotection permanente;
3. un effet protecteur peut aussi être obtenu si la β -M est administrée immédiatement après l'irradiation.

En conséquence et en attendant encore d'autres travaux sur cette question, il importe d'admettre que chez les cancéreux irradiés, l'utilisation de la β -M pour lutter contre le mal des rayons doit être soumise au principe général suivant: *administration du produit au plus tard 4-5 heures avant l'irradiation et au plus tôt 1-2 heures après l'irradiation.*

Contrairement à notre première conclusion (2), il est possible que la β -M exerce un léger effet stimulateur sur la croissance tumorale. Cette remarque exige cependant de nouvelles confirmations expérimentales. Quels que soient les résultats de l'expérience à venir, on notera que l'utilisation clinique des radioprotecteurs nécessite une certaine prudence si l'on veut éviter la neutralisation même partielle de l'effet radiothérapique.

II. Radiosensibilisateurs

C'est à *Mitchell* et son école (6) que revient le mérite d'avoir dès 1946 repris et poursuivi une étude systématique de la radiosensibilisation au moyen de substances chimiques, en l'occurrence des dérivés de la 1-4-naphtoquinone. Administrées aux animaux ou à l'homme traités par les rayons X, ces substances ont pour effet d'augmenter ou de renforcer l'effet destructif de ces radiations sur les tissus. Parmi les substances étudiées jusqu'ici, ce sont les esters diphosphoriques de la 2-méthyl-(Synkavit) et de la 2-3-diméthyl-1-4-naphtoquinone qui ont donné les résultats les meilleurs.

Si l'emploi du Synkavit en radiologie demande encore à être précisé et étendu, les études qui ont été consacrées à cette substance en biologie ont déjà permis d'entrevoir quelques-uns des mécanismes par lesquels elle est susceptible d'accentuer l'action des rayons X.

Le Synkavit est un antimitotique faible (7), en ce sens qu'il produit peu d'altérations morphologiques. L'étude histophotométrique des noyaux de fibroblastes de souris colorés au Feulgen nous a montré que le Synkavit diminue la proportion des noyaux préprophasiques (noyaux à teneur double en acide désoxyribonucléique). Cet effet se manifeste à des concentrations très faibles, jusqu'à 100 fois inférieures à celles qui produisent une inhibition de la prolifération (fig. 3). On interprète cet

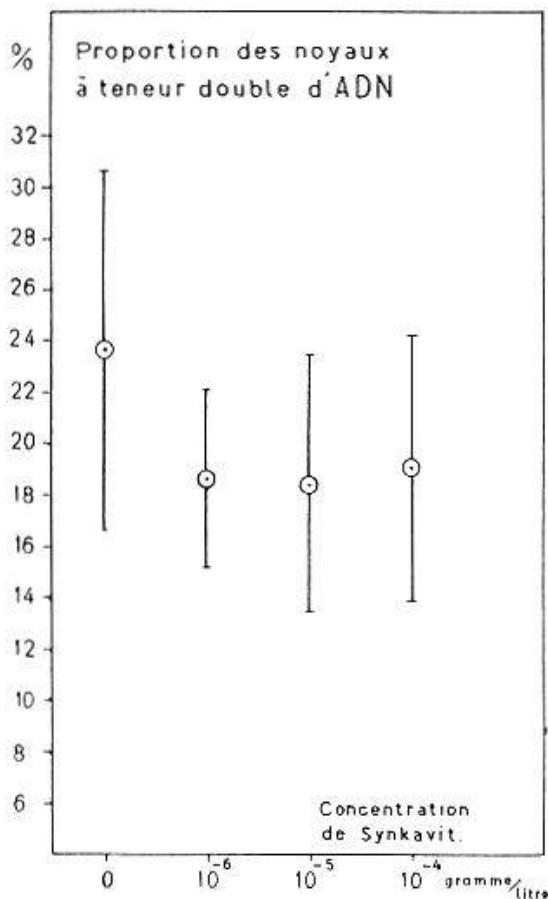


Fig. 3.

effet comme le résultat d'une intervention du produit dans la synthèse des nucléoprotéines, intervention qui conduit à un retard dans la mise en train de la prophase (8).

Mitchell a étudié la répartition du Synkavit dans les organes et les cellules du rat porteur de carcinome greffé (1, 9) et montré que le Synkavit se fixe principalement dans les organes contenant des centres de prolifération (moelle osseuse, ganglions lymphatiques, testicule, ovaire). Les tumeurs fixent plus sélectivement encore le produit, qui se localise dans les cellules sous la forme d'un produit d'oxydation (2-méthyl-1-4-naphtoquinone-2-3-oxyde).

Nous avons étudié la répartition du Synkavit marqué par le radio-phosphore chez le rat normal (10). Cette recherche a permis d'établir que le Synkavit subit dans les tissus une hydrolyse plus ou moins rapide, qui libère les groupes PO_4 ; il n'est dès lors plus possible de suivre la destinée de la molécule de base (2-méthyl-1-4-naphtoquinone), mais il est très vraisemblable qu'elle reste alors fixée aux protéines cellulaires, en particulier aux nucléoprotéines, sous la forme oxydée.

Le Synkavit se distribue en quantité plus ou moins grande, comme le phosphate disodique, dans tous les organes. L'intestin, le foie, la rate,

la surrénale et le testicule absorbent plus de Synkavit que de $\text{PO}_4\text{Na}_2\text{H}$. On peut établir une relation entre la capacité d'absorption des organes et le degré de la rétention qu'ils exercent sur les molécules injectées. Cette relation est différente pour les molécules de phosphate et pour les molécules de Synkavit (fig. 4). Elle montre que les organes qui absorbent beaucoup de Synkavit retiennent plus longtemps cette molécule que les organes qui en absorbent peu, alors que les organes qui absorbent beaucoup de phosphate rejettent la molécule plus rapidement que les organes qui en absorbent peu. Ceci signifie que le Synkavit, qui par ailleurs pénètre avec la même vitesse que le phosphate dans les divers organes, est toujours retenu plus longtemps que le phosphate dans un organe donné (fig. 5).

Cette conclusion est en parfait accord avec l'idée que le Synkavit, dont l'entrée dans la cellule est très certainement facilitée par la présence des groupes PO_4 qui lui sont attachés, se lie alors aux protéines cellulaires.

La fixation du Synkavit aux protéines peut être démontrée en étudiant l'action toxique du produit vis-à-vis des cultures de tissus (11). Si le Synkavit est mis en solution dans du Tyrode, il endommage 2-3 fois

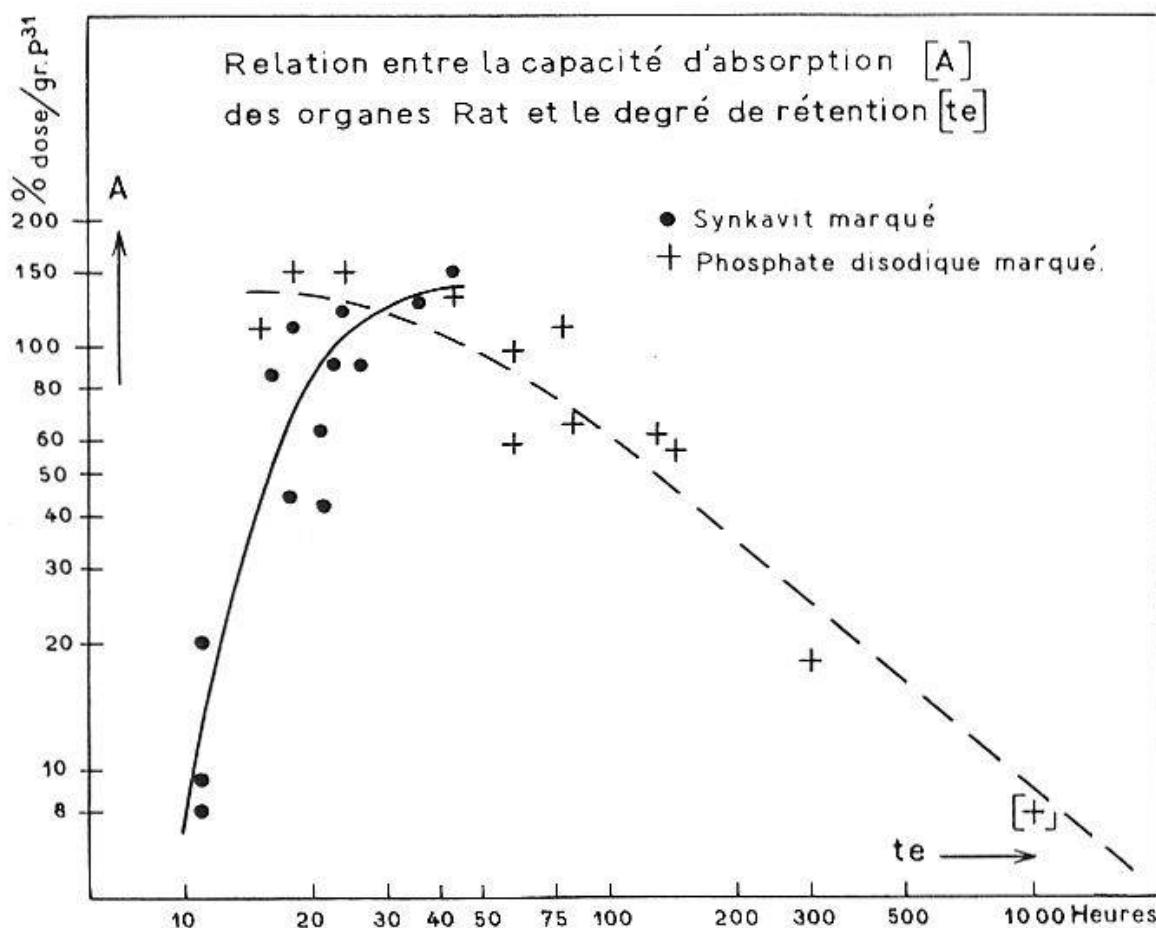


Fig. 4.

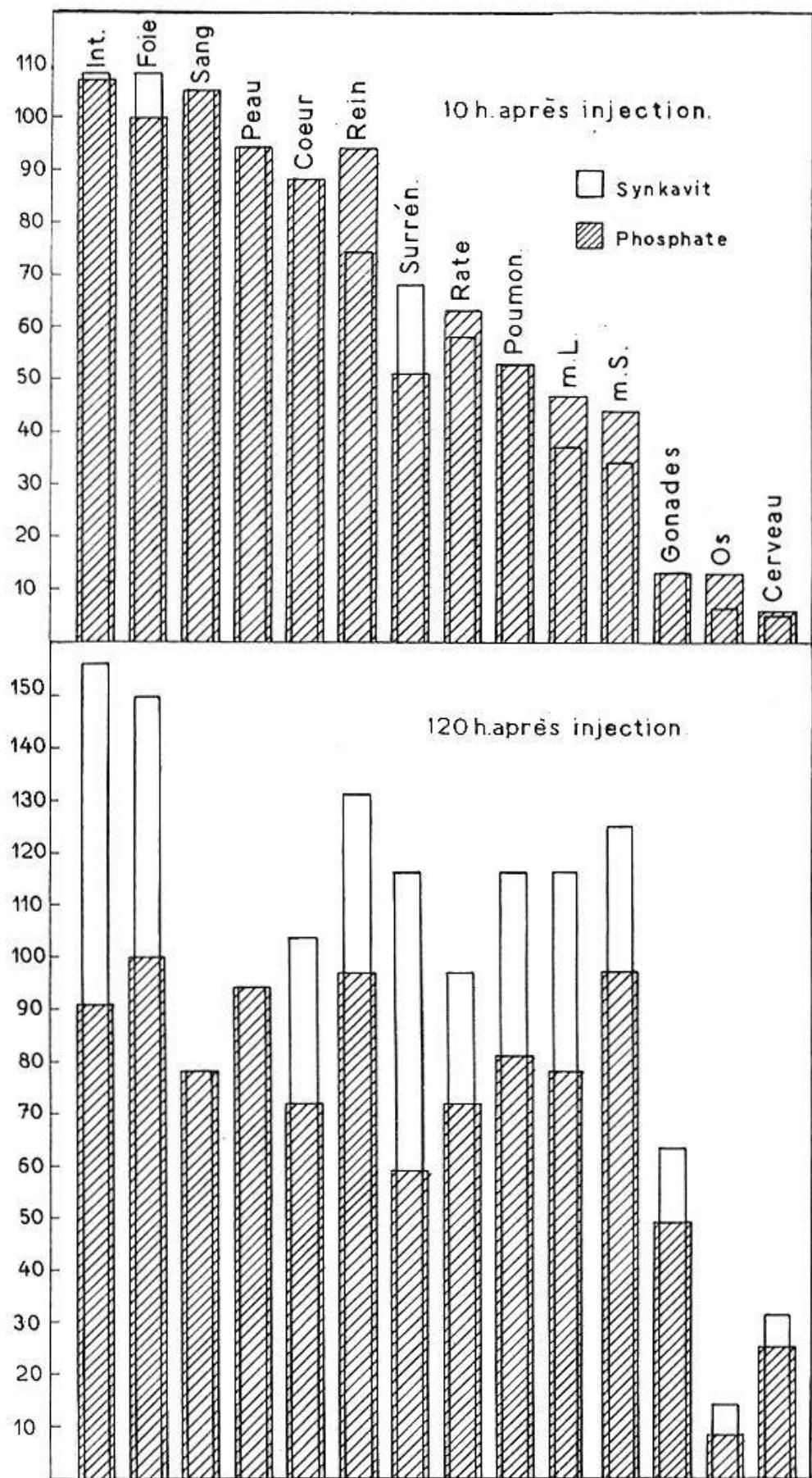


Fig. 5.

plus les cultures de fibroblastes que lorsqu'il est mis en solution dans du sérum. L'endommagement est mesuré aussi bien par le nombre des cultures dont la croissance est totalement paralysée (E_R) que par la réduction de la surface atteinte par les cultures en croissance (E_S) (fig. 6).

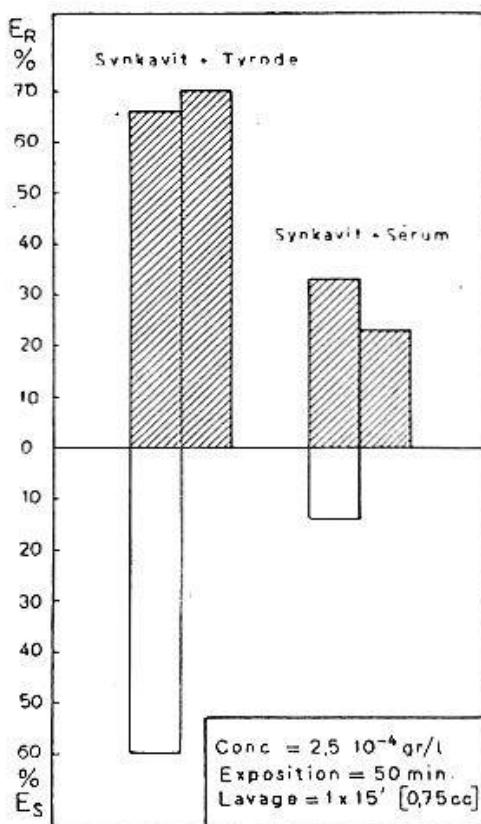


Fig. 6.

Dans un article remarquablement documenté, Mayer (12) a récemment rappelé et précisé les possibilités de combinaisons des quinones. Il insiste sur le fait que les quinones déjà substituées peuvent encore réagir avec de nouveaux supports et donner naissance à des polymères de poids moléculaire élevé.

Ces données tendent à montrer que la molécule de base du Synkavit (2-méthyl-1-4-naphtoquinone) peut réagir dans les cellules avec nombre de substances et qu'il est difficile actuellement d'imaginer le mécanisme de la radiosensibilisation. On peut toutefois affirmer que dans le cas général des quinones, la radiosensibilisation est bien liée au pouvoir antimitotique de ces corps et non à un effet cytotoxique quelconque.

Résumé

On envisage successivement quelques questions, relatives à l'action des radioprotecteurs et des radiosensibilisateurs.

En ce qui concerne la radioprotection, on montre que la cystéamine (β -mercaptoprothylamine ou β -M) exerce une action sur les tumeurs lors-

qu'elle est administrée 1–2 heures avant et jusqu'à $\frac{1}{4}$ heure après l'irradiation. On discute l'incidence clinique de cette observation.

Le Synkavit (ester disphosphorique de la 2-méthyl-1-4-naphtoquinone) est une substance qui renforce l'action des rayons X. C'est aussi une substance capable de provoquer des troubles de la mitose. Par des recherches histophotométriques sur les noyaux cellulaires, par l'étude de la distribution et du comportement du Synkavit marqué par le radiophosphore dans les organes ainsi que par des expériences en culture de tissus, on montre que le produit en question agit sur la prolifération des tissus très vraisemblablement, parce qu'il provoque des troubles dans le métabolisme des protéines et spécialement des nucléoprotéines. On tire la conclusion que la radiosensibilisation n'est pas due à un effet cytotoxique quelconque, mais bien à une action antimitotique spécifique.

Zusammenfassung

Verschiedene Fragen der Wirkung der Radioprotektoren und Radiosensibilisatoren werden ins Auge gefaßt.

In bezug auf den Strahlenschutz wird gezeigt, daß Cysteamin (β -Mercapto-ethylamin oder β -M) eine Wirkung auf Geschwülste ausübt, wenn es 1–2 Stunden vor und bis $\frac{1}{4}$ Stunde nach der Bestrahlung verabreicht wird. Die klinische Bedeutung dieser Beobachtung wird besprochen.

Das Synkavit (Diphosphorester des 2-Methyl-1-4-naphtochinons) ist eine Substanz, welche die Wirkung der Röntgenstrahlen verstärkt. Diese Substanz ist auch fähig, Mitosestörungen hervorzurufen. An Hand von histophotometrischen Untersuchungen an den Zellkernen, durch das Studium der Verteilung und des Verhaltens des mit Radiophosphor markierten Synkavit in den Organen sowie durch Versuche an Gewebe- kulturen wird gezeigt, daß das genannte Produkt auf die Proliferation des Gewebes wirkt. Dabei handelt es sich sehr wahrscheinlich um Störungen im Eiweißstoffwechsel, vor allem bei den Nucleoproteiden. Daraus wird der Schluß gezogen, daß die Radiosensibilisierung nicht irgend einem cytotoxischen Effekt, sondern einer spezifisch antimitotischen Wirkung zugeschrieben werden muß.

Riassunto

Si trattano alcune questioni relative all'azione dei radioprotettori e dei radiosensibilizzatori.

Per ciò che concerne la radioprotezione, si dimostra che la cisteamina (β -mercaptop-tilamina o β -M) esercita un'azione sui tumori quando è somministrata 1–2 ore prima e fino a $\frac{1}{4}$ d'ora dopo l'irradiazione. Si discute sull'importanza clinica di questa osservazione.

Il Sincavit (etero difosforico del 2-metil-1-4-naftochinone) è una sostanza che potenzia l'azione dei raggi X e che è capace anche di provocare disturbi nella mitosi. Mediante ricerche istofotometriche sui nuclei cellulari, lo studio della distribuzione nei diversi organi e del comportamento del Sincavit contrassegnato con il fosforo radioattivo, come pure grazie ad esperienze in colture di tessuti, si mostra che il prodotto in questione agisce sulla proliferazione dei tessuti, molto probabilmente perché provoca disturbi nel metabolismo delle proteine, in modo speciale delle nucleoproteine. Si conclude che la radiosensibilizzazione non è dovuta a un effetto citotossico, ma a un'azione antimitotica specifica.

Summary

Some points are discussed concerning the action of radio-protectors and radio-sensitisers.

As a radio-protector, cysteamine (β -mercapto-ethyl-amine or β -M) was shown to exert an action on tumors when administered 1-2 hours before and up to $\frac{1}{4}$ hour after radiation. The clinical incidence of this observation is discussed.

Synkavit (di-phosphoric ester of 2-methyl-1-4-naphtoquinone) is a substance which re-inforces the X-rays. It is also capable of causing disturbances in mitosis. Histophotometric experiments on cell nuclei, and the study of the distribution and behaviour of Synkavit marked by radio-active phosphorus in the organs, and also tissue culture experiments, have shown that the product in question very probably acts on the proliferation of the tissues since it provokes disturbances in the protein metabolism, especially that of the nucleo-proteins. The conclusion is drawn that radio-sensitisation is not due to a cytotoxic effect at all, but to specific anti-mitotic action.

1. Bacq, Z. M., et Alexander, P.: *Principes de radiobiologie*. Masson, Paris 1955. —
2. Neukomm, S., Péguiiron, L., et Herve, A.: *Radiobiology Symposium 1954*. Butterworth, Londres, p. 298. —
3. Bacq, Z. M., et Herve, A.: *Abstr. 7e Int. Congr. Radiol. Copenhague 1953*, p. 133. —
4. Herve, A.: *Rev. méd. Liège* 7, 276 (1952). —
5. Verly, W. G., Koch, G., et Grégoire, S.: *Radiobiology Symposium 1954*. Butterworth, Londres 1955, p. 110. —
6. Mitchell, J. S.: *Radiobiology Symposium 1954*. Butterworth, Londres 1955, p. 170. —
7. Mitchell, J. S., et Simon-Reuss, I.: *Brit. J. Cancer* 6, 46 (1954). —
8. Péguiiron, L. (Mme), et Neukomm, S.: *Acta anat. (Basel)* 21, 46 (1954). —
9. Mitchell, J. S.: *Brit. J. Cancer* 8, 313 (1953). —
10. Neukomm, S., Péguiiron, L., Lerch, P., et Richard, M.: *Arch. int. Pharmacodyn.* 93, 373 (1953). —
11. Richard, M. (Mme), Péguiiron, L., et Neukomm, S.: *Arch. int. Pharmacodyn.* 100, 49 (1954). —
12. Mayer, R. L.: *Experientia (Basel)* 6, 241 (1950).

Discussion:

H. Ryser (Lausanne): Les résultats présentés montrent entre autres que l'influence de la mercaptothéylamine (MEA) sur la croissance de la tumeur est la même lorsque l'agent

est administré *avant* ou *après* l'irradiation. Etant donné que la MEA ne diminue la mortalité d'irradiation que lorsqu'elle est donnée *avant* l'exposition, faut-il penser que son mode d'action est différent dans les deux cas?

A. Zuppinger (Bern): Schon seit Jahren wurde von uns darauf aufmerksam gemacht, daß die Anwendung von Cystein und Cysteinamin bei der Tumorbehandlung solange nicht statthaft ist, als nicht nachgewiesen ist, ob und wie die Strahlenempfindlichkeit der normalen Gewebe und des Tumorgewebes durch diese Medikamente alteriert werden.

Die vom Referenten vorgetragene Untersuchung hat deshalb auch praktisch große Bedeutung. Auffallend ist, daß eine Differenz nur bei den hohen Dosen nachweisbar ist, bei niedrigen aber nicht. Es frägt sich, ob dieses unterschiedliche Verhalten reell ist oder durch die Streuung erklärt werden kann.

Eigene Untersuchungen am Ehrlich-Ascitestumor haben in der Beeinflussung der Mitose keine Unterschiede gezeigt, ob mit oder ohne Cystein bestrahlt wird. Dieses Ergebnis schließt aber eine anderweitige Differenz der Strahlenreaktion des Tumors nicht aus.

Réponse:

En réponse à la question de M. Ryser, on peut dire qu'il n'y a aucune raison de penser que le mode d'action de la MEA soit différent lorsqu'elle est donnée après irradiation; la seule différence qui semble devoir exister ici n'est probablement pas qualitative mais seulement quantitative.

En ce qui concerne la question soulevée par le Prof. Zuppinger au sujet de la dose de rayons qui «révèle» la protection, nous pensons que les petites doses, en lésant un nombre de cellules trop petit, ne peuvent entraîner de répercussions visibles dans la croissance de l'ensemble de la tumeur irradiée lorsqu'elle est protégée.