

ATTI
DELLA
REALE ACCADEMIA DEI LINCEI

ANNO CCCI.

1904

SERIE QUINTA

RENDICONTI

Classe di scienze fisiche, matematiche e naturali.

VOLUME XIII.

1° SEMESTRE.



ROMA

TIPOGRAFIA DELLA R. ACCADEMIA DEI LINCEI

PROPRIETÀ DEL CAV. V. SALVIUCCI

1904

che produsse la morte dell'animale, perchè in molti altri cani decessi per la stessa causa, le tiroidi erano di volume normale. Questi esperimenti vengono continuati e ripetuti.

Quanto abbiamo fin qui riferito in complesso ci conferma nei concetti generali che abbiamo esposto nella prima Nota che, cioè, il gozzo e il cretinismo endemici devono costituire una malattia prodotta da veleni sviluppati da microbi viventi in ambiente umido, fuori dell'organismo umano. Noi riteniamo degno di molta considerazione anche il concetto esposto da Vassale, che il gozzo risponda sul principio ad un aumento di funzione della tiroide, richiesto dalla modificata economia dell'organismo.

Sull'esempio del prof. Wagner v. Jauregg, abbiamo voluto tentare in Valtellina la cura del cretinismo per mezzo della tiroidina. I risultati finora ottenuti sono inconcludenti e noi non avremmo neppure accennato a questi esperimenti se non ci avessero fornito l'occasione di toccare con mano che il cretinismo in Valtellina è in notevole diminuzione. Mentre è facile di trovare cretini al disopra dei 18 anni, quelli al disotto di quest'età sono relativamente rari e molto più rari quelli al disotto dei 10 anni. I deficienti però, in questi paesi, anche tra i ragazzi, non fanno difetto.

Patologia. — *L'immunità acquisita contro i veleni, può essere trasmessa dai genitori alla prole? (Contributo alle conoscenze sulla trasmissione di caratteri acquisiti. Ricerche sperimentali).* Nota del Corrispondente A. LUSTIG.

Oskar Hertwig affermando la possibilità della trasmissione ereditaria di caratteri acquisiti, ricorda, fra gli altri, il fatto che la immunità verso alcune malattie infettive e tossiche può passare dai genitori alla prole. A sostegno della sua tesi, che è in contradizione con le idee del Weismann, Hertwig rammenta specialmente le note esperienze di Ehrlich con la ricina e con l'abrina, eseguite alcuni anni or sono sui topi. Questi animali, che sono molto sensibili all'azione di piccole dosi di tali veleni, si abituano ad essi e giungono a sopportare dosi che in condizioni normali produrrebbero la morte, allorchè vengono sottoposti ad un opportuno trattamento con queste sostanze tossiche. L'immunità così acquisita si può, secondo Ehrlich, trasmettere ai

figli, che nascono e si conservano immuni. Hertwig, fondandosi su questi esperimenti, conclude che le cellule dei tessuti subiscano per opera dei veleni certe modificazioni specifiche, che queste modificazioni avvengano anche nei prodotti sessuali e per tal modo si trasmettano ai figli.

Weismann invece tenta di spiegare i fenomeni osservati dall'Ehrlich non nel senso di una vera trasmissione ereditaria dell'immunità per la via germinale, ma ammettendo che dalla madre al feto passino le sostanze immunizzanti per la via della placenta, e tale ipotesi è avvalorata da questo, che non è dimostrato che il padre sia capace di trasmettere ai figli l'immunità da lui acquisita.

Questo importante problema della trasmissione dei caratteri acquisiti ha da molto tempo attratto la mia attenzione e fino dal 1897 ⁽¹⁾ feci conoscere i risultati di una serie di ricerche destinate ad investigare se fosse possibile la trasmissione per eredità o per allattamento dell'immunità acquisita dagli animali verso la peste bubbonica, ricerche intraprese allora insieme col prof. Galeotti. In seguito ho voluto ancora vedere se i genitori possano trasmettere alla prole l'immunità acquisita verso certi veleni, ed è appunto questo l'argomento della presente Nota.

Come l'Ehrlich, anche io ho adoperato veleni di natura non batterica, perchè più facile e sicura è la determinazione del loro potere tossico e delle dosi precise da adoperarsi. Tali vantaggi presentano appunto la ricina e l'abrina, che del resto per la loro costituzione chimica e per il modo d'agire sugli organismi non si discostano assai dalle tossine batteriche.

Per togliere poi di mezzo l'obiezione che il Weismann rivolse all'Ehrlich, ho creduto opportuno di lasciare da parte i mammiferi e di adoperare gli uccelli, dopochè con ripetute prove fatte nel laboratorio da me diretto, da Galeotti, da Zardo, da Bosi e da G. Rossi, mi ero potuto convincere che i polli non godono mai di una immunità naturale nè per l'abrina, nè per la ricina.

In generale bastano 4 milligr. d'abrina su 1000 gr. di peso di animale, per provocare col metodo delle iniezioni peritoneali, senza eccezione, la morte.

L'abrina (fornitami dalla ditta Merck) va sciolta in una soluzione di NaCl al 0,75 % sterilizzata in proporzione di 1 a 10.000.

Si noti che questa soluzione dopo 3 o 4 giorni diviene inattiva o quasi, e perciò è necessario usare soluzioni di recente preparate, altrimenti i risultati sono poco sicuri ed incostanti. Così probabilmente vanno spiegati i risultati incerti di Calmette e Delarde. I polli a cui vengano inoculate dosi mortali di abrina soccombono in un tempo che varia fra 36 e 80 ore, con fenomeni morbosi molto caratteristici e con alterazioni particolari che G. Rossi studiò in questo Istituto di Patologia generale e di recente pubblicò ⁽²⁾.

⁽¹⁾ Rendiconti della R. Accademia dei Lincei, Classe di sc. fisiche ecc., 2° sem. 1897.

⁽²⁾ Rossi G., *La Clinica moderna*, dicembre 1903.

Senza ricordare qui tutte le modalità seguite nei miei esperimenti e senza riferirne più minuti particolari, dirò solo che ho prodotto l'immunità per l'abrina in galli e in galline Valdarnesi (fornitemi dallo Stabilimento di via Farina in Firenze) dell'età di 18-24 mesi e del peso di 1250-3000 gr. ciascuno.

L'immunizzazione si cominciava con iniezioni sottocutanee o intraperitoneali di gr. 0,0000066 di sostanza attiva, praticate ogni giorno od ogni due giorni o a più lunghi intervalli, e poi si cresceva la dose del veleno fino a iniettarne 5 fino a 6 milligr. su 1000 gr. di peso di animale.

Dopo circa 70 giorni e mai prima, i polli avevano acquistato una tale completa insensibilità a dosi mortali di abrina. Durante il periodo di immunizzazione i polli mostravano fenomeni morbosi consistenti specialmente in aumenti della temperatura, diarrea, prolasso della cloaca, dimagrimento, perdita delle penne. Una volta immunizzati e rimessi in salute, l'iniezione di forti dosi di abrina non provoca più alcun fenomeno morboso, anche se la iniezione si faceva un anno dopo conseguita l'immunità.

Ogni esperimento fatto sugli animali immunizzati, o che si reputavano tali, era accompagnato da numerose prove di riscontro con animali perfettamente normali, che si sceglievano della stessa qualità e dello stesso peso (1). Dal 1899 fino ad oggi ho immunizzato i seguenti animali:

| | |
|------------------------|------------------------------|
| nel 1899-900 | due galli e quattro galline; |
| nel 1901 | due galli e cinque galline; |
| nel 1902 | cinque galline. |

Da queste galline immunizzate si raccolsero uova in abbondanza e alcune di esse mi servirono per una ricerca preliminare; per vedere cioè se nei materiali nutritizi dell'uovo esistessero quelle sostanze immunizzanti che certamente circolavano nel sangue delle galline. Come è facile comprendere mi interessava rischiarare questo punto affinché, dato che si manifestasse poi l'immunità nei pulcini nati da queste uova, non si potesse supporre che questa provenisse dall'essersi l'embrione nutrito con materiali già contenenti sostanze capaci di conferire l'immunità.

(1) Gli animali sani, non immuni, a cui si inietti una dose mortale di abrina, presentano dopo 12-18 ore una notevole ipertermia. L'animale sta rannicchiato, non mangia, ha le penne arruffate, l'addome gonfio, la cresta nerastra; è insensibile agli stimoli; ha diarrea, respirazione affannosa. Più tardi comincia l'edema in varie regioni del corpo, la diarrea si fa sanguinolenta, l'animale cade in collasso e muore.

Alla necropsia si trovano edemi diffusi, addome rigonfio, emorragie e stravasi sanguigni sottosierosi, edema polmonare. Le ghiandole linfatiche sono ingorgate, il fegato è rosso e spappolabile, la milza rosso-scura con polpa a poltiglia. I reni sono grossi di colore rosso-scuo. L'ingluvie contiene poco cibo e pieno di liquido. L'intestino mostra i segni di una enterite emorragica. Maggiori particolari si trovano nella Nota di G. Rossi sopra ricordata.

A tal fine trattai ripetutamente diversi polli normali giovani ed adulti, sia col bianco, sia col torlo di uova provenienti dalle galline validamente immunizzate, e poi iniettai a questi l'abrina; ma l'intossicazione decorse come negli animali sani di controllo.

Per vedere poi se i pulcini nascessero immuni, posi ad incubare:

- 1°. Uova di galline non immunizzate, fecondate da un gallo immunizzato.
- 2°. Uova di galline immunizzate, fecondate da gallo non immunizzato.
- 3°. Uova di galline immunizzate, fecondate da gallo immunizzato.

Si raccolsero anche uova (in numero di circa 60) che le galline deposero durante il lungo periodo dell'immunizzazione, ma di queste uova non si schiusero nè quelle fatte incubare artificialmente, nè quelle affidate ad una chioccia per l'incubazione naturale.

In queste uova si trovarono talvolta embrioni mostruosi o pulcini morti che presentavano fenomeni teratologici.

Alquanto diversi sono i risultati che si ebbero con le uova raccolte dopo che le galline si erano completamente rimesse dagli effetti dell'immunizzazione, cioè dopo che erano trascorse parecchie settimane, 6 mesi ed anche un anno dall'acquisto dell'immunità. Però anche in queste uova si trovarono pulcini che presentavano evidenti e strani fenomeni teratologici. Questo ultimo fatto si è riscontrato anche nelle uova fecondate da un gallo immunizzato, ma deposte da galline normali.

Precisando, dirò che di 10 uova deposte da una femmina nel terzo mese dopo avvenuta la immunizzazione e fecondate da un gallo reso da oltre un anno immune, se ne schiusero solo 3 e da altre 3 nacquero pulcini cachettici che morirono dopo pochi giorni.

Nel giugno 1900 si affidarono ad una chioccia 16 uova, deposte dopo il quinto mese da che i genitori avevano raggiunto l'immunità, e da esse nacquero 3 soli pulcini, di cui due morirono poche ore dopo la nascita ed il terzo dopo 20 giorni. Nelle rimanenti 13 uova si trovarono embrioni deformati ed incompleti.

Nel giugno stesso furono affidate ad un'altra chioccia altre 16 uova, raccolte da una gallina robustissima immunizzata da oltre tre mesi e fecondate da un gallo pure immune. Di queste 16 uova se ne schiusero 7; un pulcino nacque malato ma poi guarì; due pulcini che mostravano ventre gonfio e testa deforme morirono presto; gli altri quattro erano assai deboli, ma tenuti con ogni riguardo crebbero bene e divennero belli e robusti. Di questi 5 animali (tre femmine e due maschi) che chiameremo della 1ª serie, mi valse per i successivi esperimenti. Nelle uova non nate si trovarono al solito pulcini deformati.

È da notarsi che le galline e il gallo, da cui ottenni tali pollastri, si mostrarono fortemente immuni anche tre anni dopo, ed essi servirono per altre esperienze intraprese dal dott. G. Rossi.

Nel giugno 1902 si affidarono ad una chioccia 12 uova raccolte da 62-80 giorni dopo la completa immunizzazione della femmina che le depose e del maschio che le fecondò. Da queste uova nacquero cinque pulcini, di cui due morirono dopo pochi giorni e tre vissero e crebbero abbastanza robusti. Questi tre polli li chiameremo della 2^a serie.

Tutti questi animali vennero poi sottoposti alla prova delle iniezioni con dosi mortali di abrina, come ora brevemente esporrò.

Due pollastri della 1^a serie (una femmina e un maschio) ricevettero una dose mortale di abrina nella cavità peritoneale, sette settimane dopo la loro nascita, e morirono, come gli animali di controllo, della medesima età ed egualmente trattati.

Un galletto della 1^a serie, a cui si iniettò l'abrina dopo un anno dalla sua nascita, morì in egual periodo di tempo (tra 24 e 26 ore) che i pollastri di riscontro.

Dei tre polli della 2^a serie uno venne sottoposto alla prova dell'abrina dopo 3 mesi, un altro dopo 6, e il terzo dopo 9 mesi dalla nascita, ma anche questi animali non solo non mostrarono alcuna resistenza al veleno, ma apparvero forse ancor più suscettivi dei polli normali.

Questi risultati sperimentali si possono così riassumere:

1. Anzitutto è da notarsi che i polli normali sono animali sensibili all'azione dell'abrina, ma si possono rendere immuni artificialmente, ed allora conservano poi l'immunità acquisita per parecchi anni.

2. L'immunità acquisita dai genitori non si trasmette ai figli. Questi nascono gracili o anche cachettici e resistono meno degli animali sani all'azione del veleno.

3. Le uova di galline immunizzate, fecondate da maschi normali o immunizzati, come pure quelle deposte da galline normali ma fecondate da maschi immunizzati, non si schiudono se non in piccolo numero: in molte si trovano embrioni deformati o pulcini maturi che presentano fenomeni teratologici.

Da queste esperienze si può quindi concludere che non vi è una trasmissione ereditaria dell'immunità dai genitori alla prole, e che perciò i risultati ottenuti dall'Ehrlich non si possono interpretare se non nel senso del Weismann, che passino cioè dalla madre al figlio per la via placentare le sostanze immunizzanti.

Questa conclusione può avere una certa importanza per la teoria generale della eredità in rapporto con il principio della trasmissione dei caratteri acquisiti, sebbene in tal riguardo io debba pur riconoscere che un risultato negativo non ha valore di prova. Solo è lecito affermare che non è mediante l'immunità che si può dimostrare il sovraccennato principio.