# ATTI

DELLA

# REALE ACCADEMIA DEI LINCEI

ANNO CCCXII.

1915

---

SERIE QUINTA

---

## RENDICONTI

---

**Classe di scienze fisiche, matematiche e naturali.**

---

**VOLUME XXIV.**

1° SEMESTRE.

ROMA

TIPOGRAFIA DELLA R. ACCADEMIA DEI LINCEI

PROPRIETÀ DEL DOTT. PIO BEFANI

1915

**Patologia.** — *Ricerche sperimentali sulle cause che determinano la refrattarietà nei trapianti.* I. *Trapianti di tumori e ipotesi atreptica* [1]. Nota di VITTORIO SCAFFIDI, presentata dal Corrispondente GINO GALEOTTI.

Sono note le ricerche di Ehrlich sui trapianti di tumori tra animali di specie affini, ricerche che hanno dato luogo alla ipotesi della atrepsia.

Ehrlich potè osservare che, se un tumore spontaneo del topo si innesta nel ratto, esso assume, in questo ultimo aninale, un decorso e presenta caratteri di accrescimento, che differiscono profondamente dal decorso e dai caratteri di accrescimento che lo stesso tumore presenta nei trapianti nel topo.

Mentre difatti il carcinoma 5 dell'Istituto di Francoforte, adoperato da Ehrlich nelle sue ricerche, dà, nei trapianti del topo, quasi il 100 per 100 di casi positivi, cioè di attecchimento, e il trapianto si può ripetere per un numero infinito di volte senza che il tumore perda le sue proprietà biologiche e i suoi caratteri istologici, lo stesso tumore trapiantato nei ratti dà luogo, nei primi 5-8 giorni, allo sviluppo e allo accrescimento progressivo di un nodulo in corrispondenza del punto in cui è stata deposta la poltiglia del tumore; ma dopo tale periodo di tempo, esso comincia a regredire, e scompare del tutto nei 10 giorni consecutivi.

Se si prendono frammenti di questi noduli del sottocutaneo del ratto, nei primi 6-8 giorni consecutivi all'innesto, e si trapiantano in altri ratti, il tumore non attecchisce più; invece esso si riproduce se si innestano frammenti nei topi, nella specie animale cioè in cui il tumore si era spontaneamente sviluppato. Questo fatto si potrebbe provocare numerose volte, con successivi innesti del tumore del topo nel ratto, da questo di nuovo nel topo, quindi nel ratto; e così via si potrebbe riprodurre all'infinito questo passaggio del tumore a zig-zag nelle due specie animali: *Mus musculus* e *Mus decumanus*.

Ehrlich ammise che la impossibilità di trapiantare stabilmente nel ratto il tumore del topo dipendesse dalla assenza, nell'organismo del ratto, del materiale necessario, della sostanza indispensabile, che Ehrlich stesso chiama « sostanza X », alla nutrizione e allo sviluppo del tumore, sostanza che sarebbe invece presente nell'organismo del topo.

Questa ipotesi, come è noto, porta il nome di ipotesi della « atrepsia ».

[1] Dall'Istituto di patologia generale della R. Università di Palermo, diretto da V. Scaffidi.

Le ricerche che direttamente sono state compiute su tale questione, e che si possono riferire ad essa, sono numerosissime e non hanno portato ad una soluzione della interessante questione. Io mi limito quindi alla esposizione di ricerche sperimentali da me compiute e che si riferiscono direttamente alla questione della atrepsia.

In queste ricerche [1] sono stati adoperati un sarcoma e un carcinoma spontanei, del topo che nel laboratorio di Ehrlich si coltivano da molti anni e portano rispettivamente la denominazione di carcinoma 5 e sarcoma 7.

Questi due tumori, nei trapianti successivi nel topo, dànno circa il 100 per 100 di attecchimento, e quando furono iniziate le ricerche, erano stati trapiantati, per la conservazione del ceppo, numerose volte: e precisamente il carcinoma 5 si trovava alla 206ª generazione, e il sarcoma 7 alla 307ª.

Partendo dal concetto di Ehrlich — che l'innesto di un tumore originario di una determinata specie animale per attecchire in una specie animale diversa od affine, ha bisogno della presenza di una determinata « sostanza X » che si trova nella prima specie animale e non nella seconda — ho studiato il comportamento degli innesti dei tumori del topo nel ratto, aggiungendo al materiale di innesto la poltiglia di un organo del topo, cioè la « sostanza X ».

Furono così compiute 5 serie di ricerche, e cioè quattro col sarcoma 7 e una col carcinoma 5, che riassumo brevemente.

*Esperimento 1°.* — Si trapianta il sarcoma 7 in 8 ratti e in 8 topi. In questi ultimi il tumore si sviluppa benissimo; nei ratti si ha la produzione di un nodulo sottocutaneo, che dopo 7 giorni viene asportato, ridotto in poltiglia e innestato sottocute a 8 topi e a 6 ratti, senza la aggiunta di altri tessuti, e ad altri 6 ratti con l'aggiunta, nella poltiglia di innesto, di poltiglia di embrione di topo. Nei topi si ottiene lo sviluppo del tumore in 7 esemplari su 8; nei ratti si ha la formazione di un nodulo sottocutaneo identico, sia in quelli nei quali era stata inoculata la massa di innesto semplicemente, sia in quelli nei quali era stata trapiantata la massa di innesto con aggiunta di embrione di topo. Nel nodulo sottocutaneo sviluppatosi in questi due ultimi gruppi di ratti, più non esistono cellule del tumore originario, come risulta, sia dall'esame microscopico, sia dai trapianti fatti nel sottocutaneo del topo.

*Esperimento 2°.* — Il sarcoma 7 viene trapiantato contemporaneamente in 6 ratti e in 6 topi. In questi ultimi si ha lo sviluppo caratteristico del tumore; nei ratti lo sviluppo di noduli sottocutanei, che dopo 7 giorni vengono trapiantati a 8 topi e a 8 ratti. Ad altri 5 ratti si inocula la polti-

[1] Queste ricerche sono state in gran parte compiute nel R. Istituto di terapia sperimentale di Francoforte.

glia di milza di topo. Nei topi si ha lo sviluppo del tumore originario, in 5 esemplari su 8; nei ratti si ha lo sviluppo dei caratteristici noduli sottocutanei, che risultano privi di elementi neoplastici. In un ulteriore trapianto del tumore, prelevato dai topi di cui sopra, a due lotti di ratti, si hanno gli stessi risultati negativi, benchè nel secondo trapianto da ratto a ratto fosse stata aggiunta alla massa di innesto poltiglia di embrione di topo.

*Esperimento 3°.* — A 8 topi e a 8 ratti viene innestato contemporaneamente il sarcoma 7, senza l'aggiunta di poltiglia di organi di topo. Ad altri 8 ratti si innesta lo stesso tumore, con l'aggiunta di poltiglia di milza di topo. Nei topi si ha lo sviluppo del tumore in 6 esemplari su 8, nei ratti lo sviluppo dei noduli caratteristici, che dopo 6 giorni di accrescimento vengono trapiantati a 25 topi, in 12 dei quali si ha lo sviluppo del tumore. Contemporaneamente si trapianta lo stesso materiale in 28 ratti, in parte da solo, in parte con l'aggiunta di milza o di embrione di topo. In tutti si ottiene lo sviluppo di un nodulo sottocutaneo, nel quale però, all'esame istologico, non si rinvengono elementi del tumore. I risultati del controllo biologico sono identici a quelli dell'esame istologico, giacchè, su 16 topi innestati con la poltiglia del nodulo sottocutaneo dei ratti, in nessuno si ebbe lo sviluppo del tumore originario.

*Esperimento 4°.* — Il sarcoma 7 viene innestato a 5 topi, nei quali si ha lo sviluppo del tumore, e a 14 ratti, in 12 dei quali si ottiene lo sviluppo del caratteristico nodulo sottocutaneo. La poltiglia di questi 12 noduli si trapianta in 8 topi, nei quali si ha lo sviluppo del tumore originario. Con la stessa poltiglia, senza la aggiunta di organi di topo, si innestano 8 ratti, nei quali si avvera lo sviluppo dei noduli sottocutanei, in cui più non esistono cellule del tumore. Ad una certa quantità della poltiglia di cui sopra si aggiunge poltiglia di embrione di topo e si innesta a 10 ratti: in alcuni di questi si ha lo sviluppo del nodulo sottocutaneo caratteristico, che, trapiantato in 8 topi, dà luogo allo sviluppo, in uno di essi, del tumore originario.

In questo caso quindi le cellule del sarcoma 7 hanno conservato la capacità di proliferare, dopo un doppio successivo passaggio nell'organismo del ratto.

*Esperimento 5°.* — Il carcinoma 5 del topo si innesta contemporaneamente in 8 topi, nei quali si ha la riproduzione del tumore; e in 12 ratti, nei quali si sviluppa il catatteristico nodulo sottocutaneo. Dopo 6 giorni, la poltiglia che si ottiene dalla triturazione del nodulo di ciascun ratto si innesta in 8 topi, in sei dei quali si ha lo sviluppo del tumore originario, e a 8 ratti, nei quali si ha la formazione del caratteristico nodulo sottocutaneo. Trasportati questi, dopo ridotti in poltiglia, in 4 topi, si ottiene lo sviluppo del tumore in uno di essi. Questo tumore, trasportato ancora in 10 topi, dà

risultati positivi in 9. L'esame istologico di un frammento del tumore mette in evidenza la struttura caratteristica del tumore originario.

La stessa poltiglia dei noduli del primo lotto di ratti trasportata in altri ratti, con l'aggiunta di poltiglia di embrione di topo, dà risultati negativi, sia all'esame istologico, sia negli ulteriori trapianti nei topi. Dopo il secondo trapianto diretto nel ratto, le cellule del tumore non si riscontrano più.

Questi risultati dimostrano:

1°) È possibile di trapiantare numerose volte un tumore di una determinata specie animale (topo), in una specie animale affine (ratto), e da questa nella prima, e così successivamente per numerosi trapianti a zig-zag, purchè gli innesti si facciano su numerosi esemplari e con materiale preso da individui nei quali si trovi in ottime condizioni di conservazione; giacchè le cellule del tumore, in questi continui passaggi a zig-zag attraverso organismi di specie diversa od affine alla specie portatrice del tumore, perdono parzialmente la capacità di accrescimento, ciò che determina una diminuzione della percentuale di attecchimento.

2°) Operando in tali condizioni ideali, è possibile eccezionalmente che il tumore persista ancora virulento, capace cioè di svilupparsi ancora nella specie animale in cui esso originariamente si è spontaneamente sviluppato e nella quale esistono le migliori condizioni per il suo accrescimento, anche dopo che è stato trasportato per due volte consecutive nell'organismo di una specie animale affine alla precedente, ma naturalmente refrattaria allo attecchimento del tumore stesso.

3°) Questo fatto, la persistenza cioè della capacità proliferativa delle cellule del tumore, dopo questo doppio passaggio in un organismo refrattario, si può avverare, sia che alla massa di innesto del tumore si aggiunga poltiglia di organi appartenenti alla specie animale da cui il tumore proviene (esperimento 4°), cioè la « sostanza X » voluta da Ehrlich, sia che questa sostanza non si aggiunga (esperimento 5°).

4°) Si deve quindi ritenere che, con ogni probabilità, la refrattarietà di una specie animale verso un tumore spontaneamente sviluppatosi in una specie animale diversa od affine non è determinata dalla assenza, nell'organismo, di una « sostanza X » necessaria allo sviluppo delle cellule neoplastiche, ma da altri fattori che determinano lo stato refrattario con un meccanismo affatto diverso da quello voluto dalla ipotesi atreptica.