

28. RICERCHE SPERIMENTALI SUL PASSAGGIO DI FOLLICOLINA DALLA MADRE AL FETO. - Nota preliminare.

In mie precedenti pubblicazioni ho dimostrato e confermato ciò che da altri era già stato affermato, che cioè quelle particolari inclusioni linfocitarie della cavia che sono note sotto il nome di corpi di Foà-Kurloff, sono strettamente e specificamente legate alla presenza di follicolina o di testosterone nel sangue dell'animale stesso. Ho richiamato l'attenzione sull'importanza che tale test biologico può avere nello studio della funzionalità endocrina delle gonadi in varie condizioni sperimentali, e come possa essere anche utilizzato praticamente per il dosaggio di sostanze estrogene nell'urina della donna gravida o in prodotti farmaceutici.

Ho voluto applicare questo test allo studio di un problema ancora molto discusso, a quello cioè della permeabilità placentare alla follicolina, ed i risultati finora ottenuti, per quanto non ancora definitivi, mi sembrano degni d'interesse.

Che i tessuti del feto maturo contengano follicolina, e in quantità abbastanza rilevante, è cosa oramai riconosciuta da tutti, e ciò risulta non solo dall'osservazione clinica di quel complesso di fenomeni (congestione uterina e testicolare, sviluppo della prostata, metrorragia, congestione mammaria, ecc.) che danno al neonato una vera pubertà in miniatura e che costituiscono il quadro chiamato da Maygrier e Jeannin « crisi genitale del neonato », ma anche da precisi dosaggi comparativi eseguiti sul sangue e sull'urina fetale e materna. Da queste ricerche, e citerò soltanto la più recente, quella di Soule, risulta che la quantità di follicolina è pressochè uguale nel sangue del neonato e in quello della madre.

Da dove proviene la follicolina fetale? Si può pensare ad una origine fetale, ad una materna o ad una placentare. La funzione endocrina delle ovaie fetali, fors'anche sotto lo stimolo di ormoni preipofisari materni, inizia già pochi mesi dopo il concepimento (Bickenbach, Rupp) ma la quantità di ormoni prodotti è praticamente insignificante. Le ovaie materne producono esse pure follicolina, ed in quantità più rilevante,

ma sempre troppo poca per poter spiegare l'elevata follicolinuria degli ultimi mesi di gravidanza. Del resto si vide che in donne gravide, che furono castrate bilateralmente e che portarono ugualmente a termine la gravidanza, la follicolinuria subì una diminuzione appena sensibile dopo l'ovariectomia (Saidl, Szarka, Amati, Allan e Dodds, ecc.).

Da quando si è constatato che la placenta è ricchissima di follicolina (Allen-Doisy), si è generalmente ritenuto che la placenta stessa fosse la fonte principale di produzione degli ormoni estrogeni. Tale opinione trova ancora qualche oppositore, come Parkes e Bellerby che considerano piuttosto la placenta come un deposito di follicolina materna e una barriera che impedisce il passaggio di questa al feto. Ma tale opinione trova sempre meno sostenitori.

Parkes e Bellerby, nelle placente bovine ed ovine, trovano, per quanto di poco, più ricca in follicolina la parte materna che quella fetale. D'altra parte Philipp Ernst nella placenta della troia, in cui con facilità si può dividere la parte materna da quella fetale, trova, per lo meno a gravidanza avanzata, abbondante ormone nella parte fetale, mentre questo manca in quella materna. Anche alcune osservazioni cliniche (chorion-epitelioma, mola vescicolare) fanno ritenere che sia la parte fetale della placenta quella che esclusivamente, o per lo meno in prevalenza, produce l'ormone.

Qualora si ammetta che la placenta sia la fonte principale di sostanze estrogene, che da essa si versano nel sangue materno e in quello fetale, il problema del passaggio di follicolina dalla madre al feto, per lo meno nell'uomo, e in condizioni normali, perde alquanto d'interesse, e piuttosto che di una permeabilità « totale » della placenta, conviene parlare di una permeabilità « parziale », la quale si esplica nel permettere il passaggio dell'ormone dal tessuto in cui esso viene prodotto, nell'uno o nell'altro dei due sistemi vasali che lo limitano.

Bisogna però a questo punto fare una riserva. In questo campo, nello studio degli ormoni sessuali, bisogna essere più cauti che mai nell'estendere i risultati ottenuti in una specie animale, ad altre specie, perchè qui molto più che altrove, troviamo differenze spiccatissime nel ritmo e nel tempo di produzione dei vari ormoni, anche fra specie filogeneticamente vicine. Tenendo presente questa limitazione, è possibile spie-

gare i risultati alle volte contraddittori, che in questo campo sono stati ottenuti dai vari studiosi.

Tra coloro che hanno più particolarmente studiato il problema del passaggio della follicolina attraverso la placenta, ricorderò Loewe, Emery, Litzka, Hain, Soule, Lévy-Du Pan, Courrier, che sono arrivati a conclusioni positive; Skowron e Skarzynski che ammettono il passaggio, ma molto limitatamente; Schlossman che lo ritiene dubbio; Philipp Ernst, Parkes e Bellerby che lo negano.

Parecchie però di queste opinioni, specie di quelle affermative, si basano più su considerazioni teoriche che su prove sperimentali.

Nello studio di questo problema mi son servito della cavia, la quale, secondo le ricerche di Watrin, non conterrebbe follicolina in quantità apprezzabile nella placenta, e perciò più e meglio di altri animali, può prestarsi a queste ricerche.

In primo luogo ricordo che nella cavia gravida il numero dei corpi di F. K. è superiore alla norma, se anche non sempre di molto. Secondo Semenskaja verso la fine della gravidanza gl'inclusi diminuirebbero un po' di numero, il che tenderebbe a dimostrare che nella cavia si avrebbe lo stesso fenomeno che è stato già accertato nella giumenta (Simonnet): che cioè verso la fine della gravidanza si ha una diminuzione nella produzione di follicolina.

Nella cavia neonata, in cui secondo Courrier non s'osserva spontaneamente una crisi genitale, i corpi di F. K. non si trovano se non eccezionalmente ed in una percentuale molto limitata. Ho già notato in un altro lavoro, che alle volte qualche incluso può essere presente nei primissimi giorni, ma che in seguito scompare. Ciò fa pensare che solo piccole quantità di follicolina e solo qualche volta, raggiungano il feto.

Nelle mie prove ho inoculato otto cavie, prossime alla fine della gravidanza, con una dose di 25.000 U. I. di follicolina in mezzo oleoso. Dopo 5 giorni le cavie che non avevano ancora partorito, sono state inoculate una seconda volta con una uguale dose.

Delle cavie madri è stata determinata la percentuale dei C. F. K. al momento dell'iniezione, dopo 7 giorni, e al momento del parto; delle neonate solo la prima giornata di vita.

I risultati ottenuti riguardano le madri ed i neonati.

Per quanto riguarda le madri ricorderò che in un lotto di cavie di controllo, non gravide, inoculate con un'unica dose di follicolina, la percentuale dei C. F. K. è passata, in 7 giorni, dal 7,6 al 13,8. In quelle gravide invece si è passati dal 14,1 al 20,6, si è cioè avuto un aumento proporzionalmente molto minore. Se poi consideriamo la percentuale determinata al momento del parto, troviamo valori ancora minori, e cioè solo del 17,2%, e ciò nonostante il maggior intervallo trascorso dalla iniezione.

Nelle caviette neonate notiamo che quelle nate 5 giorni dopo la iniezione di follicolina alla madre (in 2 casi) presentavano l'1-2% d'inclusi nel sangue (l'azione della follicolina sui C. F. K. si fa sentire dopo un periodo minimo di 4-5 giorni). Pressochè uguali sono i risultati ottenuti nei neonati delle due cavie che hanno partorito dopo 7 giorni. Nei figli delle 3 cavie che hanno partorito dai 10 ai 13 giorni dopo la prima iniezione, la percentuale dei C. F. K. contenuti nel sangue dei neonati, è notevolmente più alta, supera il 5% ed in un caso raggiunge addirittura il 20%. L'ultima cavia, che partorì dopo 14 giorni, diede invece alla luce una sola cavietta, il cui sangue era privo di C. F. K.

La comparsa di C. F. K. in neonati di cavie trattate con follicolina è stata rilevata anche da Ledingham, in una breve nota pubblicata pochi mesi or sono.

Consideriamo ora i risultati ottenuti: nella cavia gravida si nota che l'iniezione di alte dosi di follicolina provoca un effetto, commisurato almeno all'azione sui C. F. K., molto inferiore a quanto ci si potrebbe attendere. Ciò concorda con l'osservazione già riportata da Simonnet, che l'inoculazione di alte dosi di follicolina nella cavia gravida, dosi capaci di provocare la crisi genitale nei feti (Courrier) lascia invece in riposo il tratto genitale di questa. Simonnet, si chiede quale sia la ragione di questo strano comportamento, e la sua domanda credo attenda ancora una risposta.

Per quanto riguarda i neonati possiamo affermare che la follicolina ha attraversato la placenta e li ha sicuramente raggiunti, e sembrerebbe che la permeabilità placentare sia stata tanto maggiore quanto maggiore era il numero dei feti.

Un fatto strano però resta da rilevare. Se resta dimostrato che la placenta è permeabile alla follicolina, come mai avviene che la follicolina



che nella madre dà tante e così vistose trasformazioni, non agisca ugualmente nel feto? Nel nostro caso nella madre i C. F. K. attingono un'alta percentuale, nel feto invece mancano o quasi. Perchè avviene questo? Si tratta soltanto di un fenomeno quantitativo e per il passaggio della follicolina della placenta al feto dobbiamo ammettere il concetto di soglia, o forse i tessuti fetali sono meno recettivi alla follicolina di quelli dell'adulto? Altre esperienze tenderebbero ad escludere quest'ultima ipotesi. Oppure la placenta è permeabile alla follicolina esogena e poco a quella endogena? Gli interrogativi sono ancora aperti e s'aggiungono ai tanti altri che in endocrinologia attendono ancora una risposta.

Si potrebbe pensare in base a questi risultati che tanto nella gravida che nel feto esistesse una qualche cosa o una qualche condizione che rendesse l'animale molto meno sensibile che di norma all'azione della follicolina, e che solo alte dosi di questa potessero superare questa barriera. Sarebbe un'ipotesi suggestiva pensare ad un antiormone, ma per la follicolina è stata negata l'esistenza di antiormoni (D'Amour, Fred, Charlotte Dumont, Gustarson) e appare più verosimile pensare all'azione antagonista di altri ormoni gravidici. Ad ogni modo nell'endocrinologia, in questa scienza ancora all'inizio, val spesso meglio esporre una semplice osservazione che arrischiarsi in teorie e in spiegazioni che troppo sappiano di fantasia e che su troppa scarsa base riposino.

RIASSUNTO

L'A., applicando il test dei corpi di F. K., dimostra che nella cavia la placenta è permeabile alla follicolina.

SUMMARIUM

Auctor, usus argumento corporum F. K., probat caviae placentam folliculinae esse permeabilem.

BIBLIOGRAFIA

1. ALLAN H. F., DODDS E. C., *Bioch. J.*, 29, 285-287 (1935).
2. ALLEN E., DOISY E. A., *Physiol. Rev.*, 7, 600-650 (1927).
3. AMATI G., *Zent. Gyn.*, 51, 2639-2645 (1928).
4. BABUDIERY B., *questi Rendiconti*, 1, 99-235 (1938).
5. BABUDIERY B., *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 13, 428-432 (1938).

6. BICKENBACH W., RUPP H., *Mediz. Klin.*, 28, 1596-1600 (1932).
7. COURRIER R., *C. R. Soc. Biol.*, 90, 453 (1924).
8. COURRIER R., *C. R. Soc. Biol.*, 99, 24 (1928).
9. COURRIER R., *Verh. 2. intern. Kongr. Sex.-Forsch.*, 352-356 (1931).
10. D'AMOUR-FRED E., CHARLOTTE DUMONT, GUSTARSON R. G., *Proc. Soc. Exp. Biol.*
a. *Med.*, 32, 192-194 (1934).
11. EMERY F. E., *Trans. Amer. micr. Soc.*, 45 (1926).
12. HAIN A. M., *Quart. J. exper. Physiol.*, 26, 29-43 (1936).
13. LEDINGHAM J. C. G., *Journ. of Path. and Bacter.*, 49, 453-455 (1939).
14. LÉVY-DU PAN, *Schweiz. med. Wschr.*, II, 949-950 (1934).
15. LOEWE S., *Zeitschr. Geburt.*, 90, 380-387 (1926).
16. PARKES A. S., BELLERBY C. W., *Journ. of Physiol.*, 62, 385-396 (1927).
17. PHILIPP ERNST, *Zbl. Gynäkol.*, 2386-2394 (1929).
18. SAIDL J., *Cas. lek. Cesk.*, 71, 15-18 (1932).
19. SCHLOSSMANN H., *Ergebn. d. Physiol.*, 34, 741-811 (1932).
20. SEMENSKAJA E., *C. R. Soc. Biol.*, 105, 771 (1930).
21. SIMONNET H., « L'hormone folliculaire », Masson Ed., Paris 1937.
22. SKOWRON S., SKARZYNSKI B., *C. R. Soc. Biol.*, 112, 1604-1606 (1933).
23. SOULE S. D., *Amer. J. of obst. and gynec.*, 35, 309-311 (1938).
24. SZARKA S., *Zent. Gyn.*, 54, 2211-2213 (1930).

