

46. Italo ARCHETTI e Brenno BABUDIERI. — Stilbenici e test dei corpi di Foà-Kurloff.

Circa 4 anni fa sono stati introdotti per la prima volta in terapia da Dodds e collaboratori alcuni derivati degli stilbeni. In breve tempo tali prodotti hanno dato origine ad una vastissima letteratura che ne ha discusso pregi e difetti. Il loro elevato potere estrogeno, la particolarità d'essere notevolmente attivi anche se somministrati per via orale, il loro costo relativamente basso, li hanno fatti preferire spesso ai preparati di follicolina, anche se qualche A. ha ritenuto che fossero dotati di una certa tossicità e che la loro azione biologica non fosse in tutto identica a quella svolta dai corrispondenti ormoni naturali.

Noi abbiamo voluto studiare il comportamento del test dei corpi di Foà-Kurloff di fronte a tali preparati, per vedere se anche su questo essi avessero un'attività parallela a quella dei prodotti follicolinici. Il test dei corpi di Foà-Kurloff (c. F.-K.) è stato proposto ed elaborato da uno di noi per il dosaggio in vivo degli ormoni sessuali ⁽¹⁾. Riguardo alla tecnica del metodo rimandiamo alle nostre pubblicazioni su tale argomento. Ricordiamo qui soltanto che i c. F.-K. sono particolari inclusioni linfocitarie delle cavia. Essi sono in stretto rapporto con la presenza, nell'organismo dell'animale, di ormoni sessuali, e il loro numero è, per lo meno grossolanamente, proporzionale alla quantità di questi. Mancano perciò, o sono per lo meno molto scarsi, nelle cavia neonate e in quelle castrate.

Quale prova preliminare, prima d'iniziare le nostre esperienze, abbiamo inoculato a tre caviette neonate, sottocute, 1 cm³ dell'olio di oliva di cui ci servivamo per preparare le diluizioni dei prodotti da inoculare. In nessuna delle cavia comparvero in circolo corpi di F. K. Tale prova di controllo è indispensabile perchè, come è noto, alcuni campioni d'olio d'oliva sono dotati di un certo potere estrogeno.

I preparati stilbenici da noi usati, sono stati i seguenti: Cirene B Bayer (dipropionato di detildiossistilbene in soluz. oleosa), Estromenin Merck (4-4'-diossi- α - β -dietilstilbene in soluz. oleosa). Secondo le indica-

⁽¹⁾ BABUDIERI B., « Un nuovo testo biologico, ad indicazione continuativa, della funzione ormonica sessuale », Boll. Soc. Ital. Biol. Sperim., 13, 428-429 (1938).

zioni che accompagnano tali prodotti, 0,5 mg del primo esercitano sull'utero l'azione di 1 mg di benzoato di estradiolo.

Una prima serie di prove venne eseguita su cavia castrate da qualche tempo, e in cui un esame di controllo aveva confermato l'assenza completa o quasi di c. F.-K. nel sangue.

Un primo gruppo di 8 animali fu inoculato col Cirene B. Gli animali furono suddivisi in quattro gruppi di 2 cavia ciascuno, le quali furono inoculate sottocute rispettivamente con 25, 50, 100, 200 γ del prodotto per ogni 100 g di peso dell'animale.

I risultati ottenuti furono i seguenti:

Cavie N.	γ per 100 gr	% c. F. K. prima dell'inoculaz.	% c. F. K. dopo 6 giorni	% c. F. K. dopo 8 giorni
1	25	0	1	3
2	25	0	1	4
3	50	0	2	7
4	50	0	3	6
5	100	0	2	8
6	100	0	4	13
7	200	0	1	4
8	200	0	2	12

Un'uguale esperienza fu compiuta su di un gruppo di altre 8 cavia, che vennero però inoculate con Estromenin.

I risultati sono esposti nella tabella che segue:

Cavie N.	γ per 100 gr	% c. F. K. prima dell'inoculaz.	% c. F. K. dopo 6 giorni	% c. F. K. dopo 8 giorni
1	10	0	2	0
2	10	0	3	3
3	20	0	3	9
4	20	0	6	10
5	40	0	—	4
6	40	1	—	7
7	100	0	—	9
8	100	1	—	12

Questa prima esperienza dimostra anzitutto che i prodotti stilbenici sono in grado di provocare una reazione positiva con i c. F.-K., così come i prodotti follicolinici; dimostrano inoltre che la dose minima per dare una reazione bene apprezzabile, è quella di 25 γ di Cirene B o di 10 γ di Estromenin per 100 g di animale. Aumentando le dosi, aumenta, almeno fino ad un certo limite, l'intensità della reazione.

Dato però che l'intensità della reazione è nelle cavie castrate notevolmente influenzata da fattori individuali, per determinare più esattamente il valore della dose minima attiva e per compararlo con l'attività dei prodotti follicolinici, abbiamo ripetuto queste prove su gruppi di cavi-ette di pochi giorni d'età, del peso medio cioè di 50-60 g. Tali animali, impuberi, non presentano se non eccezionalmente, e in numero minimo, corpi di F.-K. nel sangue. Essi si comportano cioè come animali castrati.

Un gruppo di 17 cavi-ette fu inoculato sottocute con dosi scalari di Cirene B, come risulta dalla tabella seguente:

Cavie N.	Cirene B γ	% c. F. K. prima dell'iniezione	% c. F. K. dopo 6 giorni	% c. F. K. dopo 8 giorni
1	1	0	0	0,5
2	1	0	0,5	2
3	1	0	1	2,5
4	1	0	0	2,5
5	1	0	0	4,4
6	1	0	3	6
7	5	0	1	1,4
8	5	0	2	4
9	5	0	3	7
10	10	0,5	2	16
11	50	0	3	7
12	50	0	2	11
13	50	0	2	4
14	50	0	2	9
15	50	0	5	14
16	50	0	7	22
17	50	0,5	5	8

Altre 14 cavi-ette furono inoculate con Estromenin:

Cavie N.	Estromenin γ	% c. F. K. prima dell'iniezione	% c. F. K. dopo 6 giorni	% c. F. K. dopo 8 giorni
1	1	0	0	0
2	1	0	0	0,5
3	1	0	0	3
4	2	0	0	1
5	2	0	—	7
6	2	0	—	7
7	2	0	0	6
8	4	0	2	6
9	10	0	2	8
10	10	0	8	9
11	10	0	1	5
12	10	0	2	4
13	10	0	4	17
14	10	0	5	14

Dallo studio di queste due tabelle risulta che le cavie neonate reagiscono agli stilbenici con maggiore intensità di quelle adulte castrate.

Infatti dosi di 5 γ (8-10 γ per 100 g) di Cirene B o di 2 γ (3,5-4 γ per 100 g) di Estromenin, esercitano già un'attività nettamente apprezzabile. Se ora confrontiamo l'attività di questi due prodotti stilbenici con quella del benzoato di diidrofollicolina, constatiamo che per avere nella cavia neonata un effetto pressapoco pari a quello prodotto dalle dosi summenzionate, sono sufficienti circa 15 U. I. (1,5 γ).

In conclusione, dalle nostre ricerche risulta che i prodotti stilbenici influenzano il test dei c. F.-K., così come le sostanze estrogene naturali. Commisurandoli a questo test, si può affermare che l'Estromenin è circa 2,5 volte più attivo del Cirene B, ed è di poco inferiore, come attività, se somministrato per via sottocutanea, al benzoato di diidrofollicolina.

E' noto che usando test diversi, varia anche il rapporto fra l'attività dei prodotti stilbenici e quella degli ormoni estrogeni naturali. Così ad esempio l'azione degli stilbenici sull'utero è comparativamente molto più intensa di quella che essi hanno sul test di Allen-Doisy. Meno intensa ancora risulta essere quella che essi manifestano riguardo al test dei corpi di F.-K. Questi rilievi insegnino ad andar cauti qualora si voglia, partendo da prove sperimentali sugli animali, stabilire la posologia degli stilbenici in terapia umana. L'esperimento la può fissare soltanto in via approssimativa; sarà soltanto l'esperienza che ne determinerà gli esatti valori. E questi dovranno secondo ogni probabilità variare a seconda delle deficienze a cui si vuole mettere riparo e degli scopi che si vogliono raggiungere; la posologia dovrà essere alle volte superiore, alle volte inferiore a quella degli ormoni estrogeni naturali; tutto ciò naturalmente a prescindere da un'eventuale azione tossica o comunque dannosa, di tali prodotti, azione che nelle nostre ricerche non è stata presa in considerazione, e che d'altronde non s'è neppure rivelata, per lo meno alle dosi da noi impiegate.

RIASSUNTO

Gli AA. constatano che i prodotti stilbenici (Cirene B ed Estromenin) influenzano il test dei corpi di Foà-Kurloff. Nella somministrazione per via sottocutanea, i rapporti di attività tra il Cirene B, l'Estromenin e il benzoato di diidrofollicolina stanno approssimativamente come 1, 2,5, 3,5.

Roma. — Istituto Superiore di Sanità - Laboratorio di batteriologia.
