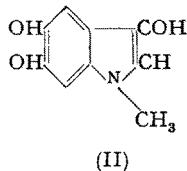
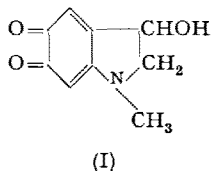


ment proposé: la mélanine. L'adrénochrome (I) et son isomère le trihydroxyméthylindole (II) ont été isolés¹, et leur étude au point de vue physiologique et pharmacodynamique est déjà fort avancée².



Avant de rechercher si l'adrénaline peut donner naissance dans l'organisme à l'un ou l'autre de ces deux dérivés, il faut connaître leur métabolisme.

1° Le trihydroxyméthylindole est dépourvu de toxicité chez le lapin, et peut être injecté sans danger à raison de 50 mg par voie intraveineuse dans la veine marginale de l'oreille. Les urines sont recueillies par cathéter aseptique de la vessie. Cinq minutes après la fin de l'injection, l'urine excrétée commence à présenter une fluorescence qui s'intensifie pendant 15 minutes, puis qui faiblit graduellement. Cette fluorescence est due au trihydroxyméthylindole non modifié. Si l'animal est sacrifié 1 heure et demie après l'injection, seul le rein contient encore une faible quantité de trihydroxyméthylindole.

2° L'adrénochrome peut être décelé dans le sang ou les tissus, même en présence d'adrénaline. Son identification est basée sur le fait qu'en présence d'un sel d'aluminium ou de zinc, il développe une intense fluorescence verdâtre que l'on peut stabiliser par l'addition d'une quantité appropriée d'acide ascorbique³. L'adrénaline ne donne pas cette réaction. Un quart d'heure après l'injection intraveineuse de 50 mg chez le lapin, on ne retrouve déjà plus d'adrénochrome dans le sang. On sacrifie l'animal par saignée après 1 heure et demie. La recherche d'adrénochrome est positive dans le foie et le rein. Le cœur, le muscle et l'urine n'en contiennent pas.

Le trihydroxyméthylindole, fluorescent, est présent dans le foie, mais surtout dans le rein et l'urine après injection d'adrénochrome (50 mg). Si le lapin est sacrifié 10 minutes après l'injection, on retrouve celui-ci dans tous les tissus; mais déjà dans le foie et surtout dans le rein, on décèle nettement la présence du dérivé fluorescent. Ces résultats ont été confirmés *in vitro*. La pulpe de foie et de rein ainsi que l'urine de lapin, transforment l'adrénochrome en son isomère quantitativement et rapidement (10 minutes à 37°).

Donc, chez le lapin, l'adrénochrome est éliminé rapidement du sang, et se fixe au niveau du foie et du rein, où il s'isomérisé en trihydroxyméthylindole, lequel ne subit pas de modifications au cours de son métabolisme et est excrété tel quel dans l'urine. C'est au niveau du rein que l'on retrouve les plus fortes quantités de trihydroxyméthylindole. Nous ne postulons évidemment pas que tout l'adrénochrome injecté suit cette voie de transformation. Nous avons récemment montré⁴ que l'urine de lapin recueillie après injection d'adrénochrome développait à 100° sous l'action d'HCl une coloration

rouge violacé dont la substance responsable nous est encore inconnue, mais qui pourrait être une combinaison avec un acide aminé¹.

P. FISCHER et L. DE LANDTSHEER

Laboratoire de pathologie générale, Université de Liège, le 30 mai 1950.

Summary

In the rabbit adrenochrome rapidly disappears from the blood and is found in the liver and kidney where it isomerizes to trihydroxy-N-methylindole; this fluorescent derivative of adrenochrome is excreted unmodified by the kidney.

¹ Z.M.BACQ, P.FISCHER et J.LECOMTE, C.R. Soc. Biol. 143. 1293 (1949).

Steatosi parenchimali da colchicina

Differenza di sensibilità dei due sessi in animali intossicati

Nel corso delle nostre ricerche su problemi della terapia sperimentale dei tumori, la nostra attenzione fu attirata da alcuni effetti della colchicina in animali da esperimento (topi) che, per quanto ci consta, non si trovano sufficientemente descritti nella letteratura. Questi effetti sono:

a) Una degenerazione grassa del parenchima di organi degli animali iniettati con dosi tossiche dell'alcaloide; questa degenerazione si sviluppa in un tempo abbastanza breve, essendo istologicamente ben dimostrabile e marcata già un'ora dopo la introduzione della sostanza. I reperti autopsici furono confrontati con quelli biopsici, ottenuti mediante epatectomia parziale praticata immediatamente prima della iniezione. La steatosi in parola interessa il fegato, il muscolo cardiaco ed il rene (i soli organi sinora studiati) ma è di gran lunga più evidente nel primo¹.

b) Una maggior resistenza dei topi femmine rispetto ai maschi, manifestantesi con una minore mortalità tra le prime: il rapporto è 1:4. In questa nota ci occuperemo solamente di quest'ultimo fenomeno riservando per il primo un più ampio resoconto.

Materiale e metodo. In tutti gli esperimenti furono usati topi bianchi di un ceppo (Stock E) allevato nel nostro Laboratorio mediante incroci controllati; peso 22-25 g (femmine) e 25-27 g (maschi); età: 150-180 giorni. Ciò garantisce una migliore uniformità di risposta². Furono effettuate due serie di esperimenti usando in ciascuna, ed al tempo stesso, 40 animali (20 di ciascun sesso).

La dose iniettata fu in ogni caso di 120γ di colchicina pura amorfa (Sandoz) partendo da una soluzione 0,2 × 10³ in acqua bidistillata; gli animali femmine ricevono per tanto una dose maggiore rispetto al peso corporeo. 12 ore prima della iniezione e per tutto il periodo di osservazione il contenuto in grasso della nostra dieta semi-sintetica vien ridotto a poco meno del 2%.

Risultati. A distanza di circa 24 ore dall'iniezione gli animali cominciano a venire a morte ed i decessi continuano, di regola, sino alle 72-100 ore; dopo questo periodo gli animali superstiti escono dallo stato di

¹ D.E.GREEN et D.RICHTER, Biochem. J. 31, 596 (1937). - P.FISCHER, Bull. Soc. Chim. Belg. 58, 206 (1949). - J.HARLEY-MASON, Experientia 4, 307 (1948); J. Chem. Soc. 1276 (1950). - A.LUND, Acta pharmac. toxicol. 5, 166 (1949).

² Z.M.BACQ, J. Pharm. Exp. Therap. 55, (II), 1 (1949).

³ P.FISCHER, G.DEROUAUX, H.LAMBOT et J.LECOMTE, Bull. Soc. Chim. Belg. 59, 72 (1950).

⁴ P.FISCHER et J.LECOMTE, Arch. Int. Physiol. 56, 327 (1949).

¹ Gli esami istologici furono effettuati dal Prof. J. SANCHEZ LUCAS, Direttore dell'Istituto di Istologia e Anatomia Patologica della Facoltà di Medicina di Barcellona.

² R.J.LUDFORD, Brit. J. Cancer 2, 75 (1948).

apatia, anoressia ed ipotermia e si riprendono rapidamente.

La dose citata uccide il 50 % del totale degli animali messi in esperimento con una esattezza notevole, ripetutamente controllata, in identiche condizioni sperimentali, nel corso di esperienze destinate a determinare la dose letale media (DL_{50}).

Calcolando invece separatamente le percentuali delle morti nei due sessi potremmo osservare che le femmine soccombono in una proporzione notevolmente minore dei maschi, come dimostra la seguente tabella:

Sesso	N° animali usati	N° animali uccisi	
		Totale	%
F.	40	8	20
M.	40	32	80
	80	40	50

Osservazioni analoghe alle qui riportate sono reperibili nella letteratura riguardante altri agenti chimici. Fra queste citiamo, come maggiormente in relazione con le nostre, la osservazione di GYÖRGY e collaboratori¹ i quali hanno dimostrato che le femmine sono meno suscettibili agli effetti letali del CCl_4 . Recentemente, RATNOFF e MIRICK² hanno richiamato l'attenzione sulla differenza di mortalità nei due sessi in animali sottoposti alla azione di un altro agente epatotossico, la monocrotalina. Secondo TAYLOR e CARMICHAEL³ una maggior resistenza presentano invece i maschi a dosi elevate di acido pteroilglutamico.

Inoltre, nel campo degli studi sulla nutrizione, in quello della cancerologia ed, in generale, nel più ampio della patologia sperimentale si va confermando con evidenza sempre maggiore che esistono ben distinte suscettibilità legate al sesso rispetto ad un certo numero di noxae. E logico pensare che tali differenze di sensibilità siano dovute a fattori ormonali, ma il meccanismo fondamentale comune a ciascuna di esse non è stato sinora identificato e, pertanto, non è stato possibile elaborare una teoria unitaria.

La ipotesi più logica che scaturisce dai fatti che abbiamo descritti è che essi sono in qualche modo un rapporto con l'attività od il metabolismo degli ormoni della costellazione sessuale. GYÖRGY⁴ e collaboratori hanno già pensato ad una azione lipotropica degli estrogeni ma, nei nostri esperimenti, non è stato possibile dimostrare chiaramente una differenza nel grado della steatosi epatica prodotta dalla colchicina. Accurate determinazioni chimiche ed istologiche sono in corso.

Il problema che le surriferite osservazioni presentano potrà essere chiarito da esperimenti, già intrapresi, su animali trattati con colchicina ed ormoni sessuali.

SILVANO ROSSI

Laboratorio de Farmacologia, Facultad de Medicina, Barcellona, il 18 novembre 1949.

¹ P. GYÖRGY, J. SEIFTER, R.M. TOMARELLI e H. GOLDBLATT, J. Exptl. Med. 83, 449 (1946).

² O.D. RATNOFF e G.S. MIRICK, Bull. J. Hopkins Hosp. 84, 507 (1949).

³ A. TAYLOR e N. CARMICHAEL, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 71, 544 (1949).

⁴ P. GYÖRGY, C.S. ROSE e R.A. SHIPLEY, Arch. Biochem. 125, 12 (1949).

Summary

Some toxic effects of colchicine in mice were investigated.

The DL_{50} of the drug is reported to produce a fatty degeneration of the liver; the same takes place, to a lower degree, in the heart muscle and kidney parenchyma.

A better survival rate of the female than male mice treated with the same doses of colchicine was observed, the ratio being 1:4.

Anti-adrenaline and Anti-arterenol Activity of Some Sympathicolytic Compounds

The antagonistic effect of sympathicolytic compounds against arterenol and adrenaline seems to be different in the reactions of the animal circulation. It is known that on the blood-pressure the effect of adrenaline can be easily inhibited and reversed by sympathicolytic substances, whilst the pressor effect of arterenol, (3,4-dihydroxyphenyl)-2-amino-ethanol, is only decreased with higher concentrations. This is true for Priscol¹, ergotamine², ergotoxine³, yohimbine⁴, Dibenamine⁵, DHE⁶, Prosympal⁷.

Thus it seemed interesting to investigate if in some typical tests on isolated organs, differences in antagonistic effect of various sympathicolytic compounds against arterenol and adrenaline could be detected. Therefore, we investigated the antagonistic activity of the most potent sympathicolytic agents, ergotamine, yohimbine, Priscol, Dibenamine, Prosympal and 2-[N-p'-tolyl-N (m-hydroxy-phenyl)-aminomethyl]-imidazoline, CIBA 7337⁸ on two simple test objects.

Besides the blood-pressure test, a good sympathicolytic activity is exhibited on the isolated seminal vesicle of the guinea-pig⁹ which reacts by a regular

¹ R.P. AHLQUIST, R.A. HUGGINS, and R.A. WOODBURY, J. Pharmacol. 89, 271 (1947). – J.H. BURN and D.E. HUTCHESON, Brit. J. Pharm. 4, 373 (1949).

² U.S. VON EULER, J. Physiol. 105, 38 (1946); Acta physiol. Scand. 11, 168 (1946); Arch. int. Pharmacodyn. 77, 477 (1948); Schweiz. med. Wschr. 78, 777 (1948). – C.M. GREER, J.O. PINKSTON, J.H. BAXTER, and E.S. BRANNON, J. Pharmacol. 62, 189 (1938). – K.I. MELVILLE, J. Pharmacol. 59, 317 (1937). – RAYMOND-HAMET, C. r. Soc. Biol. 120, 421 (1935). – R.L. STEHLE and H.C. ELLSWORTH, J. Pharmacol. 59, 114 (1937). – M.L. TAINTER, Arch. int. Pharmacodyn. 41, 365 (1931).

³ C. BARGER and H.H. DALE, J. Physiol. 41, 19 (1910). – W.B. CANNON and A. ROSENBLUTH, Amer. J. Physiol. 104, 557 (1933). – C.M. GREER, J.O. PINKSTON, J.H. BAXTER, and E.S. BRANNON, J. Pharmacol. 62, 189 (1938).

⁴ C.M. GREER, J.O. PINKSTON, J.H. BAXTER, and E.S. BRANNON, J. Pharmacol. 62, 189 (1938). – D.F. MARSH, M.H. PELLETIER, and C.A. ROSS, J. Pharmacol. 92, 108 (1948). – RAYMOND-HAMET, C. r. Soc. Biol. 120, 421 (1935). – P. HOLTZ und H. J. SCHÜMMANN, Arch. exp. Path. Pharm. 206 49 (1950).

⁵ U.S. VON EULER, Acta physiol. Scand. 16, 63 (1948); Schweiz. med. Wschr. 78, 777 (1948). – M. NICKERSON and L.S. GOODMAN, J. Pharmacol. 89, 167 (1947).

⁶ U.S. VON EULER, Acta physiol. Scand. 12, 73 (1946). – C.B. WEST, Brit. J. Pharm. 3, 189 (1948).

⁷ D.F. MARSH, M.H. PELLETIER, and C.A. ROSS, J. Pharmacol. 92, 108 (1948). – K.I. MELVILLE, J. Pharmacol. 59, 317 (1937).

⁸ A. MARXER and C. MIESCHER, to be published. – R. MEIER, Farmacoterapia actual 44, 84 (1948). – R. MEIER, F.F. YONKMAN, B.N. CRAVER, and F. GROSS, Proc. Soc. Exp. Biol. 71, 70 (1949). – R. MEIER, New York Acad. Sci., in press. – A. PLUMMER, J. Pharmacol. 98, P 27 (1950).

⁹ J. BRÜGGER, Helv. physiol. acta 3, 117 (1945).