

rale. Le gonie a riposo trasformano lentamente la loro cromatina in acido RN: ecco perchè dopo un certo tempo perdono la capacità di entrare in mitosi. I nuclei bloccati si trasformano in acido RN. Gli spermatozoi immaturi e maturi si trasformano in acido RN. I nuclei follicolari poliploidi secernono un eccesso di acido RN,

e non soltanto nella fase caratteristica, fino a trasformarsi completamente in esso. Poichè gli spermatozoi, elementi piuttosto poveri di enzimi e prodotti finiti dal punto di vista metabolico, si trasformano così rapidamente in acido RN, si può pensare che l'azione dei raggi X sia essenzialmente specifica sugli acidi nucleici come tali e non su sostanze intermedie o regolatrici del loro metabolismo.

Occorre tener presente che le cellule secrete, pur trasformandosi in acido RN, continuano il loro ciclo. La loro alterazione appare quindi essenzialmente nel metabolismo degli acidi nucleici. La «stickiness», il blocco delle cellule proliferative, appare dunque esser un effetto secondario dell'alterato metabolismo nucleinico.

MARINA DE NICOLA

Centro di biologia del Consiglio Nazionale delle Ricerche presso la Stazione Zoologica Napoli, 8 giugno 1950.

### Summary

The action of X-rays on the metabolism of nucleic acids in proliferative and secretory non-proliferative cells has been investigated. X-rays determine a stop of DNA synthesis and a conversion of DNA into RNA. All germ cells, including spermatozoa, show this effect, and the same is true for the follicular secretory cells. The germ cells are blocked at different stages of mitosis or meiosis. On the contrary, the follicular cells continue their characteristic secretory cycle, until they are entirely deprived of both nucleic acids and eventually die.

The conclusion is drawn that the action of X-rays is essentially specific for the nucleic acids as such, and not for some intermediate substance of their metabolism, and that stickiness, metaphasic block, and chromosome abnormalities are probably a secondary effect of this action.

### Azione di sostanze ad azione antistaminica sulla intossicazione sperimentale da Tiramina e da Tirosina

È stato osservato che, somministrando Tiramina con la dieta, si produce una diarrea fatale nei ratti piccoli e che la suscettibilità a queste amine sparisce con l'età (GALE<sup>1</sup>). Anche una dieta che contenga dal 3 al 20% di Tirosina libera è altrettanto tossica (SULLIVAN *et al.*<sup>2</sup>) probabilmente per il fatto che si forma Tiramina per ossidazione della Tirosina nei reni (MARTIN<sup>3</sup>).

L'azione della Tiramina su una mucosa intestinale che non ha la capacità di inattivare l'azione tossica o perchè non contiene l'enzima adatto, animali molto giovani (EPFS<sup>4</sup>), o perchè l'attività della amina ossidasi è stata bloccata, produce fenomeni di congestione con iperemia vascolare ed aumento della permeabilità capillare e di ipercinesi (GALE<sup>1</sup>), agisce cioè come un purgante drastico.

È stato osservato che la sostanza attiva tissulare che condiziona la congestione dei vasi e l'aumento della permeabilità capillare della mucosa intestinale quale si ha per azione di un purgante drastico, è l'istamina: l'inibizione dell'azione dell'istamina, ottenuta per somministrazione degli antistaminici di sintesi, inibisce l'azione del purgante (ERSPAMER e PAOLINI<sup>5</sup>). Si è voluto quindi sperimentare se anche l'azione della Tiramina e della Tirosina viene inibita dagli antistaminici.

<sup>1</sup> E.F. GALE, *Chem. Ind.* 19, 721 (1941).

<sup>2</sup> M.X. SULLIVAN, W.C. HESS e W.H. SEBRELL, *Publ. Health Pap. Wash.* 4783 (1932).

<sup>3</sup> G.J. MARTIN, *Arch. Biochem.* 1, 937 (1942).

<sup>4</sup> H.M.R. EPFS, *Biochem. J.* 39, 37 (1945).

<sup>5</sup> V. ERSPAMER e A. PAOLINI, *Arch. Int. pharmacodin.* 11, 77, 415 (1948).

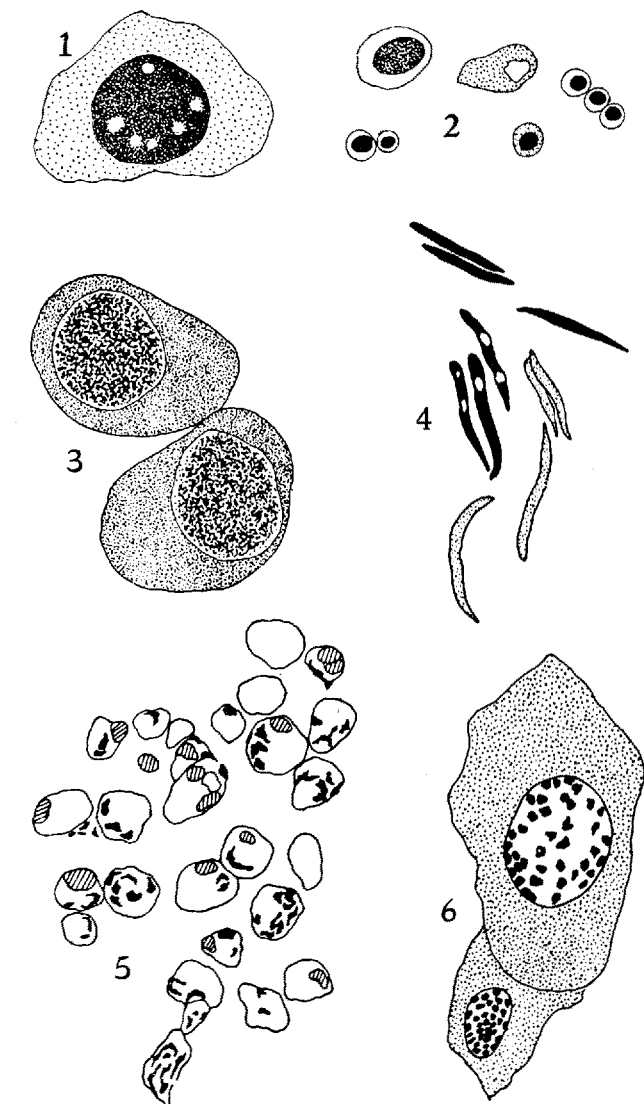


Fig. 1. – Trattamento: 3000 r. Cellula follicolare con nucleo in fase contratta, vacuoloso e in via di trasformazione in acido RN; citoplasma contenente una certa quantità di acido RN (746 ×).

Fig. 2. – Trattamento: 3000 r. Cellule germinali con nuclei «sticky», costituiti di acidi DN e RN. In alto due cellule follicolari, una con nucleo costituito interamente di acido RN, l'altro già esausto (746 ×).

Fig. 3. – Trattamento: 500 r. Cellule follicolari con intensa secrezione di acido RN, pur essendo la struttura dei nuclei corrispondente alla fase di riposo (fase I) (710 ×).

Fig. 4. – Trattamento: 250 r. Spermatozoi a bastoncino, vacuolosi e alcuni con diminuita colorabilità (2240 ×).

Fig. 5. – Trattamento: 500 r. Spermatozoi tondi con granuli di acido DN (nero) e di acido RN (tratteggiato) (710 ×).

Fig. 6. – Trattamento: 500 r. Cellule follicolari con intensa secrezione di acido RN, pur essendo la struttura dei nuclei corrispondente alla fase di riposo (fase IV) (710 ×).

Gli esperimenti da noi effettuati studiano l'azione tossica e la minima letale della Tiramina e della Tirosina e poi l'azione dell'antistaminico in rapporto alla singola dose di Tiramina e di Tirosina ed in rapporto all'età dei ratti.

#### *Tecnica sperimentale*

Gli antistaminici adoperati sono stati il RP 32-77, antistaminico di sintesi, del quale si sono adoperate le dosi rispettivamente di 2, 4, 6 mg/100 g, ed il 2 imidazolinilmetil-benzidril etere cloridrato (Antadril) del quale si sono adoperate le dosi di 0,5, 1, 1,5 mg/100 g.

La Tiramina e la Tirosina<sup>1</sup> assieme agli antistaminici venivano somministrate la mattina a digiuno con la dieta formata da 2 g di mollica di pane umida. I ratti sono stati tenuti in osservazione per un periodo preliminare all'esperimento e sono stati scartati quelli che spontaneamente evacuavano feci poltacee. Per maggiore controllo ciascun ratto veniva tenuto in gabbia separata, e sotto le singole gabbie venivano posti dei fogli di carta bibula in modo da poter meglio rilevare le eventuali macchie che venivano a prodursi per l'evacuazione di feci fluide.

#### *Protocolli*

Un primo gruppo di ratti trattati con sola Tiramina al fine di studiare la dose minima tossica e la dose minima letale, ci ha mostrato che la Tiramina, somministrata a ratti di circa 25 giorni di età la mattina a digiuno con la dieta, provoca, alla dose di 100 mg, una sintomatologia da intossicazione consistente in intorpidimento e caduta di peso (5-10 g) manifestantesi già dopo 12 h. Con 200 mg la sintomatologia è più evidente, con 300 mg si ha la morte dell'animale che appare profondamente disidratato.

In un secondo gruppo si è osservato che la Tirosina aggiunta alla dieta in quantità di 200 mg produce numerose scariche fluide, con 300 mg oltre alle scariche fluide si notano segni tossici simili a quelli che si hanno con la somministrazione di 100 mg di Tiramina; con 400 mg la sintomatologia si accentua sino ad aversi con 500 mg la morte dell'animale che presenta un quadro simile a quello riscontrato nei ratti trattati con 300 mg di Tiramina.

Nei ratti trattati aggiungendo alla dieta con Tiramina o Tirosina l'antistaminico alla dose di 2-6 mg/100 g di RP 32-77 o di Antadril alla dose di 0,5-1,5 mg/100 g si osserva che l'azione tossica e letale della Tiramina e della Tirosina, vengono tanto più inibite quanto più alta è la dose di antistaminico impiegata, come risulta chiaramente dal quadro seguente: ove sono stati adoperati ratti appena divezzi.

Un ultimo gruppo di ratti di età maggiore (50 giorni circa) trattato con le stesse dosi di Tiramina e di Tirosina e con le stesse dosi di antistaminici non ha risentito che in minima parte l'effetto tossico delle dette sostanze e non si è avuta la morte di nessun animale.

#### *Considerazioni e conclusioni*

Dai risultati ottenuti nelle nostre esperienze ci appare evidente come la Tiramina e la Tirosina somministrate con la dieta esplicano nei ratti una azione tossica che è tanto più manifesta quanto più alte sono le dosi adoperate e quanto minore è l'età dei ratti.

L'azione tossica di queste sostanze viene indebolita, ritardata o abolita dagli antistaminici somministrati a dosi convenienti.

L'antistaminico somministrato da solo alla stessa dose usata negli esperimenti, non ha provocato azione tossica come dimostrano i controlli in cui l'alvo dei ratti trattati con il solo antistaminico si è comportato come quello dei ratti che non avevano avuto nessun trattamento.

<sup>1</sup> La Tiramina e la Tirosina adoperate in questi esperimenti ci sono state gentilmente fornite dalla casa Roche di Basilea.

Dose	N. dei Ratti	Risultati dopo 12 h	
		N. delle scariche	Azione tossica
Tiramina mg 300 RP 32-77 mg 1 (Antadril mg 0,5)	3	2-3 fluide	azione letale
Tiramina mg 300 RP 32-77 mg 2 (Antadril mg 1)	3	2-3 fluide	azione letale
Tiramina mg 300 RP 32-77 mg 3 (Antadril mg 1,5)	3	8-10 fluide	- + +
<i>Controlli</i>			
Tiramina mg 300	3	2-3 fluide	azione letale
RP 32-77 mg 3	3	5-6 normali	- - -
(Antadril mg 1,5)	3	5-6 normali	- - -
(- - - -)	3	5-6 normali	- - -
Tirosina mg 500 RP 32-77 mg 1 (Antadril mg 0,5)	3	10-12 fluide	+ + +
Tirosina mg 500 RP 32-77 mg 2 (Antadril mg 1)	3	8-10 fluide	- + +
Tirosina mg 500 RP 32-77 mg 3 (Antadril mg 1,5)	3	6-8 poltacee	- - +
<i>Controlli</i>			
Tirosina mg 500	3	2-3 fluide	azione letale
RP 32-77 mg 3	3	5-6 normali	- - -
(Antadril mg 1,5)	3	5-6 normali	- - -
(- - - -)	3	5-6 normali	- - -

N. B. I ratti trattati con 300 mg di Tiramina e 3 mg di RP 32-77, sono morti a distanza di 48 h dall'inizio dell'esperimento. - I ratti trattati con 500 mg di Tirosina ed RP 32-77 alla dose di 1 e 2 mg sono morti a distanza di circa 72 h dal trattamento; gli altri trattati con 3 mg di RP 32-77 sono sopravvissuti.

Da quanto sopra possiamo, quindi, concludere:

1° Gli antistaminici esplicano azione antitossica e antidrastica probabilmente perchè attivano l'azione deaminizzante degli enzimi della mucosa intestinale e degli altri visceri dell'organismo, rendendo così inattive le sostanze tossiche adoperate.

2° Vari dati sono in favore dell'uso di sostanze ad azione antistaminica nelle sindromi da intossicazione da Tiramina e da Tirosina.

J. MULÈ e L. GARUFI

Istituto di I Clinica Pediatrica e Clinica Malattie infettive dell'Università di Roma, 1° giugno 1950.

#### *Summary*

Tyramine and Tyrosine given with food produce in rats a lethal and toxic syndrome which varies in intensity according with the dose given and the age of the rats: toxic and lethal activity is greater in rats just weaned. Substances with antihistaminic activity: RP 32-77 and Antadril, either abolish or inhibit the lethal and toxic activity of Tyramine and Tyrosine, showing a more evident activity when the dose used is greater.

The antitoxic activity of the substances with an antihistaminic activity seems to be connected with their possible capacity for activating the amino-oxydase of the intestine and viscera of the entire organism.