

Note sur la mélanurie humaine

Alors que l'étude de certaines «erreurs» du métabolisme des acides aminés a fait l'objet de nombreux travaux (alcaptonurie, phénylpyruvisme par exemple), celle de la mélanurie humaine a été négligée. En 1910, EPPINGER¹ a proposé une formule de constitution pour le mélanogène isolé de l'urine (acide N-méthylpyrrolidin-oxy-carbonique). Il a en outre déduit d'expériences de surcharges pratiquées chez un malade atteint de mélanosarcome, que le tryptophane était un précurseur du mélanogène. Par contre, ni la tyrosine, ni la phénylalanine, administrées il est vrai dans des conditions imparfaites, n'augmentèrent la production de mélanogène. En 1935, LINELL et RAPER², qui ont isolé le mélanogène humain, admettent qu'il s'agit du 5,6-dihydroxyindole sous forme de sulfo- ou de glucuro-conjugué. Par ailleurs, RAPER³ a établi que la tyrosine était transformée en mélanine par la tyrosinase. Il semblait donc curieux que chez l'homme le tryptophane soit un précurseur de la mélanine à l'exclusion de la tyrosine, dont la formule chimique semblait être facilement transformable en mélanogène.

Nous avons repris les expériences d'EPPINGER et administré en 3 portions 20 g de tryptophane puis, 3 jours après, 20 g de tyrosine à deux malades mélanuriques soumises à un régime fixe en protides.

Cas 1^a – T. B., femme de 63 ans, ayant subi en 1947 l'extirpation de l'œil gauche pour mélanome malin de la choroïde. En 1951, métastases vaginales mélaniques puis hépatomégalie. A l'autopsie: métastases dans le foie, la thyroïde, la peau, les vertèbres.

Cas 2 – H. A., femme de 60 ans, ayant subi en 1948 l'extirpation de l'œil droit pour mélanome malin de la choroïde. En 1951, hépatomégalie (métastatisation hépatique confirmée par ponction, biopsie) puis coma hépatique. A l'autopsie: métastases dans le foie, la thyroïde, le poumon, le cœur, la vésicule biliaire, la sous-muqueuse intestinale et les ganglions mésentériques, les vertèbres et le crâne.

Nous avons dosé quantitativement au photocolormètre le mélanogène à l'aide de la réaction de THORMAEHLEN⁴. Ni le tryptophane, ni la tyrosine n'ont augmenté la production de mélanogène. L'analyse chromatographique sur papier à deux dimensions de l'urine a montré que les deux acides aminés ingérés étaient éliminés. Ils apparaissent très nettement sur le chromatogramme le jour de la surcharge et le suivant, venant s'ajouter aux acides aminés présents avant l'épreuve (acide aspartique, glycolle, sérine, lysine, alanine, valine, leucine). La mélanine apparaît sous forme d'une tache gris noir (R_F 0,95–0,97 dans le phénol acide; pas de migration dans la collidine). L'acidoacidurie globale dosée selon la méthode de KIRK et VAN SLYKE⁵ augmente après l'ingestion de tryptophane alors que la tyrosine ne la modifie pas.

En conclusion la tyrosine et le tryptophane administrés en surcharge à deux malades atteints de mélanocarcinome n'ont provoqué aucune augmentation de la mélanurie. Il semble donc que, dans les conditions où nous nous sommes placés, ni la tyrosine, ni le tryptophane ne soient des précurseurs de la mélanine urinaire.

GÉRARD MILHAUD

Policlinique médicale universitaire, Genève, 1^{er} août 1951.

¹ H. EPPINGER, *Biochem. Z.* 28, 181 (1910).

² L. LINELL et H. S. T. RAPER, *Biochem. J.* 29, 76 (1935).

³ H. S. T. RAPER, *Biochem. J.* 21, 89 (1927).

⁴ Malades hospitalisées dans les services des Professeurs ROCH et BICKEL, auxquels nous exprimons tous nos remerciements.

⁵ THORMAEHLEN, *Virch. Arch. path. Anat.* 108, 317 (1887).

⁶ E. KIRK et D. D. VAN SLYKE, *J. Biol. Chem.* 102, 651 (1933).

Summary

Oral ingestion by 2 melanuric patients of 20 g each of tyrosine and tryptophane did not result in a urinary increase of melanogen.

It appears from our experiments, in contrary to those of EPPINGER, that neither tyrosine nor tryptophane are precursors of urinary melanin.

PRO EXPERIMENTIS

Methode zum photographischen Nachweis von durchdringender Korpuskularstrahlung im menschlichen Gewebe¹

Seit längerer Zeit beschäftigte uns die Frage, ob sich die photographische Methode, mit der die kosmische Strahlung auf Grund der Spuren in Photoplaten analysiert wird, auch im lebenden Gewebe anwenden läßt.

Zur Durchführung solcher Untersuchungen erscheint uns die Injektion von verflüssigter, partikelempfindlicher Bromsilberemulsion ins Gewebe geeignet. Die Emulsion wird getrocknet und registriert nun die durchdringende Strahlung. Nach genügend langer Exposition wird das Gewebestück mit der eingebetteten Emulsion herauspräpariert, entwickelt und zu Dünnschnitten verarbeitet. Die aufgezeichneten Spuren der Partikel erlauben die Bestimmung der Bahnrichtung, wodurch festgestellt werden soll, ob die von kosmischer Strahlung durchdrungenen Gewebepartien krankhafte Veränderungen und Schädigungen aufweisen.

Um erfolgreich mit dieser Methode arbeiten zu können, sind zunächst einige technische Details abzuklären, besonders ob die injizierte Emulsion entwickelbar ist. Vorversuche in dieser Richtung wurden mit 2 exzidierten Hautstücken gemacht, von denen das eine in Formalin gehärtetem, konserviertem Zustand, das andere in feuchtem Zustand sofort nach der Exzision zur Verwendung kam. In der Dunkelkammer wurde an beiden Präparaten (Oberfläche je rund 4 cm²) bei helldem Licht etwa 2 cm³ selbsthergestellte Bromsilberemulsion², die durch Erwärmung auf 35°C verflüssigt wurde, unter schwachem Druck mittels feinsten Kanüle appliziert (9. Mai 1951). Zur Verwendung kamen gewöhnliche kleinkalibrige Kanülen, wie sie für intradermale Injektionen mit Glasspritzen gebraucht werden. Die Emulsion verteilte sich ziemlich gleichmäßig im Gewebe.

Die emulsierten Hautpräparate wurden nun während 24 Stunden in einem schwach erwärmten Luftstrom getrocknet und nachher in lichtsicherer Verpackung mit Neutronen von 4 MeV bestrahlt. Mit Neutronen erfolgte die Bestrahlung, um für den Kontrollzweck in kurzer Zeit sicher eine große Zahl von Spuren zu erzeugen. Anschließend wurde nach der Temperaturentwicklungsmethode von WILSON und VANSELOW³ entwickelt – allerdings mit verdoppelten Behandlungszeiten –, fixiert, gewässert und getrocknet.

Bei der mikroskopischen Betrachtung von Gefrierschnitten beider Hautpräparate lassen sich eindeutig,

¹ Arbeit ausgeführt mit Unterstützung der Fritz-Hoffmann-La Roche-Stiftung zur Förderung wissenschaftlicher Arbeitsgemeinschaften in der Schweiz.

² L. JENNY, *Fundamental Mechanisms of Photographic Sensitivity* (Butterworth Scientific Publications, London 1951), S. 259.

³ M. J. WILSON und W. VANSELOW, *Phys. Rev.* 75, 1144 (1949).