

Vanadophoren (vgl. Figur 3, Mitte) erkennt man zentral gelegene, meist in einer Richtung angeordnete Fasern (Figur 4). Es erscheint uns berechtigt, die Vanadophoren enthaltenden Zellen von *Ciona intestinalis*, unabhängig von ihrer etwas anderen Struktur, ebenfalls als Vanadocyten anzusehen. Neben dem meist exzentrisch gelegenen

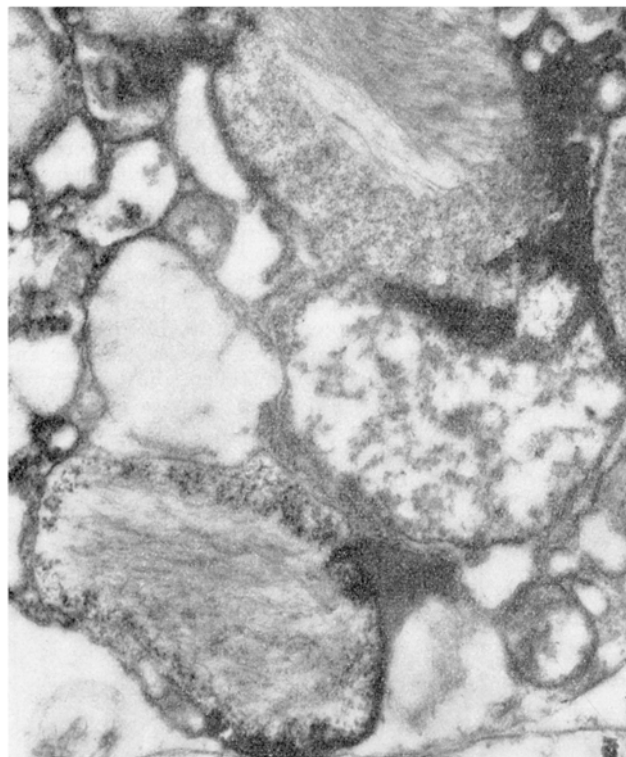


Fig. 4. Teil eines Vanadocyten geringer Dichte von *Ciona*: Feinkörnige Struktur am Rande und feinste Filamente (100 Å Durchmesser) im zentralen Bereich von Vanadophoren. – Elektronenmikroskopisch: 15000fach; Figur: 30000fach (Präparat: 4971/61).

Zellkern fallen in ihrem Cytoplasma zahlreiche Vakuolen variierenden Volumens auf. PÉRÈS⁹ beobachtete lichtmikroskopisch ähnliche Zelltypen.

Herstellung der Präparate¹⁰. Das Herz lebender Exemplare von *Phallusia mamillata* Cuvier wurde durch die geöffnete Tunica mit einer Spritze punktiert. Die sedimentierten, schwach grüngelben Blutzellen wurden dann in einer mit Saccharose bereiteten, gepufferten 1%igen OsO_4 -Lösung nach CAULFIELD¹¹ bei 4° fixiert. Bei *Ciona intestinalis* L. wurde der Branchialsack entnommen und das abpräparierte Netz unter gleichen Bedingungen der Fixierung unterworfen. Entwässert wurde über die aufsteigende Alkoholreihe, eingebettet in ein Gemisch von Butyl- und Methylmethacrylat (7:1 Vol.). Die Polymerisationstemperatur betrug 60°. Geschnitten wurde mit einem Porter-Blum-Ultramikrotom (Firma Servall). Für die elektronenmikroskopischen Aufnahmen stand ein Siemens-Elmiskop I zur Verfügung.

Summary. Electronmicroscopical sections prepared from blood cells of *Phallusia mamillata* Cuvier containing vanadine (vanadocytes) exhibit dense areas with cytoplasmic compartments, which are called vanadophores. Vanadophores are also found in the blood cells of *Ciona intestinalis* L. The vanadophores show an inner structure which is granular or filamentous in character.

H. GANSLER, K. PFLEGER,
E. SEIFEN, und H.-J. BIELIG

Elektronenmikroskopische Abteilung der Medizinischen Fakultät und Pharmakologisches Institut der Universität des Saarlandes, Homburg (Saar), sowie Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung, Institut für Chemie, Heidelberg (Deutschland), 21. Januar 1963.

⁹ J.-M. PÉRÈS, Ann. Inst. océanographique 21, 229 (1941/43).

¹⁰ Herrn Dr. K. ALLMANN haben wir für seine Mithilfe bei der Gewinnung und Präparation des Materials zu danken.

¹¹ J. B. CAULFIELD, J. biophys. biochem. Cytol. 3, 827 (1957).

Ulteriori dati sull'attività dei derivati triazinici nelle infezioni da virus

In precedenti lavori¹⁻⁴ sono stati descritti numerosi derivati triazinici simmetrici di cui è stata saggiata l'attività antivirale nelle uova embrionate e nei topi albini inoculati con virus influenzali tipo B ceppo Lee e Craw. L'attività antivirale di questi composti è stata saggiata anche nei confronti del ceppo Lansing del virus poliomelittico, del ceppo Bruxelles del virus erpetico inoculati per via intracerebrale nei topi albini e in prove di virucidia *in vitro* nei confronti dei sopradetti virus.

Delle numerose sostanze sintetizzate, soltanto alcune si sono dimostrate attive nei confronti della infezione da virus influenzali negli animali da esperimento; in particolare modo interessante, per tossicità e attività, si è rivelata la 2-morfolinil-4-amino-s-triazina (1, Tabella I). In base a questi risultati abbiamo analizzato i rapporti esistenti tra attività e struttura chimica di una serie di composti triazinici simmetrici, aventi in comune l'anello morfolinico (Tabella).

L'attività dei composti nei confronti della infezione con virus influenzali è stata valutata con la metodica già descritta¹⁻⁴ che tiene conto delle differenze nel numero dei sopravvissuti fra i gruppi degli animali trattati ed i gruppi degli animali di controllo e delle differenze, tra i detti gruppi, della intensità delle lesioni polmonari. Le sostanze sono state iniettate sottocute sospese in carbossimetilcellulosa all'1% 2 volte al giorno per una settimana, alla dose di 140 mg/kg.

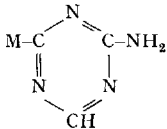
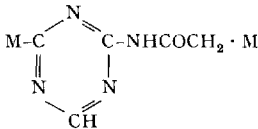
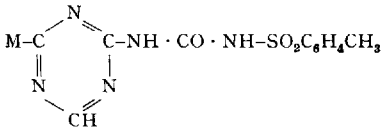
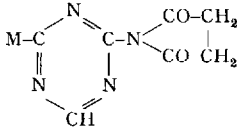
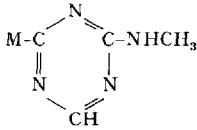
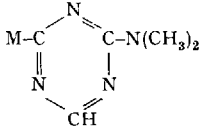
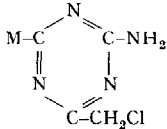
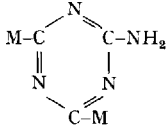
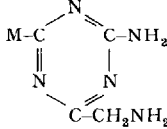
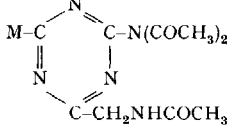
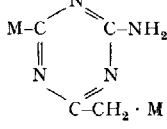
I risultati ottenuti con le sostanze da noi studiate, ci consentono di rilevare che la miglior attività protettiva si riscontra nei composti in cui il gruppo $-\text{NH}_2$ è libero o monosostituito e la posizione 6 libera.

¹ R. ANGELUCCI, D. ARTINI, P. N. GIRALDI, W. LOGEMANN e G. NANNINI, Il Farmaco, ed. sci. 16, 663 (1961).

² R. ANGELUCCI, D. ARTINI, P. N. GIRALDI, W. LOGEMANN, G. NANNINI e G. VALZELLI, Chemotherapy, in corso di stampa.

³ R. ANGELUCCI, G. Malattie infett. parassit. 13, 309 (1961).

⁴ R. ANGELUCCI, Raccolta Pubbl. Chimiche, Biologiche e Mediche Istituto «Carlo Erba» per Ricerche terapeutiche 3, 19 (1960).

Sostanze		Attività antivirale		
M = 		p. f.	Formula	B. Craw B. Lee
1.		208-210°	C ₇ H ₁₁ N ₅ O	+++ +++
2.		145°	C ₁₃ H ₂₀ N ₆ O ₃	++ ++
3.		229-230°	C ₁₅ H ₁₈ N ₆ O ₄ S	— .
4.		200-202°	C ₁₁ H ₁₃ N ₆ O ₃	— —
5.		164-166°	C ₈ H ₁₃ N ₆ O	++ ++
6.		79-80°	C ₉ H ₁₅ N ₆ O	— —
7.		178-180°	C ₈ H ₁₂ ClN ₆ O	— —
8.		169-170°	C ₁₁ H ₁₅ N ₆ O ₂	± ±
9.		162-163°	C ₈ H ₁₄ N ₆ O	— —
10.		201-206°	C ₁₁ H ₂₀ N ₆ O ₄	— —
11.		151°	C ₁₂ H ₂₀ N ₆ O ₂	— —

La sostanza 1., che mostra evidente attività somministrata sottocute, esplica una protezione di entità minore quando viene data per via orale. Per contro il monoacetil-derivato di questo prodotto possiede, per via orale, un'attività protettiva superiore a quella della base corrispondente.

Questa osservazione sperimentale e la bassa tossicità del derivato acetilato, DL_{50} per os nel ratto = 4000 mg/kg, ci hanno indotto a compiere studi più approfonditi su questo composto al fine di poter effettuare una sperimentazione clinica in malattie da virus nell'uomo.

La sperimentazione clinica è stata fatta in soggetti affetti da epatite virale, morbillo, varicella, parotite epidemica e anche in varie dermatopatie virali.

I risultati finora in nostro possesso rivelano che il composto è in grado di influenzare favorevolmente nel 70% dei casi studiati, le forme di *Herpes zoster*.

Complessivamente sono stati trattati con il prodotto 83 soggetti affetti da questa malattia.

Summary. A number of 2-amino-4-morpholinyl-s-triazine derivatives has been synthesized by the authors, and the activity of these compounds has been tested against some viral infections in laboratory animals.

Among these substances, the compounds having the NH_2 group free or monosubstituted, and the 6-CH group unsubstituted, revealed an interesting protective activity in Swiss albino mice infected with influenza virus type B.

The compound 2-morpholinyl-4-acetylaminos-triazine, able to protect the animals when administered by oral route and non-toxic, has been tried in viral diseases in human beings.

R. ANGELUCCI, D. ARTINI, P. N. GIRALDI,
W. LOGEMANN, and G. NANNINI

Istituto «Carlo Erba» per Ricerche Terapeutiche, Milano (Italia), il 6 Dicembre, 1962.

Activité de la glyceraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase dans la rétine du lapin et dans la rétinite pigmentaire expérimentale provoquée par le monoiodacétate. Etude histo-chimique

L'étude de la rétinite pigmentaire expérimentale a pris un grand essor lorsqu'on a découvert que l'iode («septoïde») employé comme antiseptique, provoquait chez l'homme, en analogie avec les résultats expérimentaux chez le lapin, de graves altérations rétinienues ressemblant aux altérations caractéristiques de la rétinopathie pigmentaire humaine (RIEHM¹, VITO²).

A dater de ces découvertes, on a utilisé plusieurs sels iodés destinés à provoquer une rétinite pigmentaire chez différentes espèces d'animaux de laboratoire. Parmi ces sels iodés, le monoiodacétate (MIA) qui agit rapidement et de façon durable, s'est révélé le plus efficace. A l'aide de ce sel, on a réussi à provoquer une altération du type de la dégénérescence pigmentaire chez divers animaux (NOELL³ chez le lapin, RABINOVITCH et al.⁴ chez la poule, SORSBY et al.⁵, GRAYMORE et TANSLEY⁶ chez le rat, PONTE⁷ chez le canard).

Les études les plus approfondies ont été faites chez le lapin qui se prête le mieux à ce genre d'expérimentation. Un grand nombre d'expériences ont été faites pour étudier les altérations structurales et fonctionnelles de la rétinite pigmentaire expérimentale chez le lapin provoquée par le MIA. Au point de vue structural, on a examiné les altérations rétinienues par voie ophtalmoscopique et microscopique (NOELL⁸, KARLI⁹, BABEL et ZIV¹⁰, LUCAS et NEWHOUSE¹¹) et électromicroscopique (LASANSZKY et DE ROBERTIS¹²) tandis qu'au point de vue fonctionnel on étudiait les altérations électrorétinographiques (BABEL et ZIV¹⁰, SCHUBERT et BORNSCHNEIN¹³, NOELL¹⁴) ainsi que les troubles du métabolisme rétinien (NOELL¹⁴, DE BERARDINIS¹⁵).

Sans vouloir décrire en détail les résultats ainsi obtenus, notons brièvement que 5 à 7 min après l'injection intraveineuse de 20 mg/kg de MIA, tout tracé électrorétinographique est disparu et, après 3 h, on a réussi à mettre en évidence, à l'aide du microscope électronique, des lésions dans le segment externe des bâtonnets. A la fin de la première semaine, les altérations ophtalmoscopiques et microscopiques, débutant le lendemain de l'injection,

aboutissent à une dégénérescence pigmentaire typique plus ou moins étendue de la rétine.

L'abolition complète et immédiate de la réponse électrorétinographique suggère que l'origine de l'action du MIA doit être recherchée dans l'atteinte brusque du métabolisme rétinien. En effet, toutes les recherches faites dans ce sens ont mis en évidence une altération profonde de celui-ci. Et par nos expériences histo-chimiques, nous avons cherché à en apporter une nouvelle preuve.

Expériences personnelles. Nous avons étudié par des nouvelles méthodes histo-chimiques chez le lapin, la distribution des déshydrogénases participant dans les différents cycles du métabolisme des hydrates de carbone de la rétine (glucose-6-phosphate, glyceraldéhyde-3-phosphate, lactate, α -glycérophosphate, succinate, isocitrate-DPN, malate). De même nous avons examiné le comportement de ces enzymes au moment de l'extinction de la réponse électrorétinographique, qui démontre une profonde lésion de la fonction rétinienne, sans que des altérations structurales soient apparentes.

Méthodes. Chez des lapins pesant 2000 à 2500 g, nous avons injecté dans la veine de l'oreille 20 mg/kg de MIA. Un examen électrorétinographique a été fait juste avant et tout de suite après l'injection, selon la méthode décrite par BABEL et ZIV¹⁰. Lorsque la réponse électrorétinographique était éteinte, nous avons prélevé la rétine et

¹ W. RIEHM, Arch. Augenhk. 100, 872 (1929).

² P. VITO, Boll. Ocul. 14, 945 (1935).

³ W. K. NOELL, J. cell. comp. Physiol. 37, 283 (1951).

⁴ M. RABINOVITCH, I. MOTA et S. LOVEDA, Exper. 10, 187 (1954).

⁵ A. SORSBY, J. T. NEWHOUSE et D. R. LUCAS, Brit. J. Ophth. 41, 309 (1957).

⁶ C. GRAYMORE et K. TANSLEY, Brit. J. Ophth. 43, 117 (1959).

⁷ F. PONTE, G. ital. Oftal. 11, 350 (1958).

⁸ W. K. NOELL, Amer. J. Ophth. 36, 103 (1953).

⁹ P. KARLI, Ophthalmologica 128, 137 (1954).

¹⁰ J. BABEL et B. ZIV, Ophthalmologica 132, 65 (1956).

¹¹ D. R. LUCAS et J. P. NEWHOUSE, Brit. J. Ophth. 13, 147 (1959).

¹² A. LASANSKY et E. DE ROBERTIS, J. biophys. biochem. Cytol. 5, 245 (1959).

¹³ G. SCHUBERT et H. BORNSCHNEIN, Exper. 7, 461 (1951).

¹⁴ W. K. NOELL, Amer. J. Ophth. 48, 347 (1959).

¹⁵ E. DE BERARDINIS, Rass. ital. Oftal. 22, 345 (1953).