Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 17 (1961)

Artikel: Antibiotici endogeni di originie tessutale

Autor: Solarino, G.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-307506

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 02.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

C. D.: 576.809.7:615.779

Istituto di Patologia Generale dell'Università di Bari
Direttore: Prof. G. Solarino

Antibiotici endogeni di origine tessutale

di G. Solarino

Monsieur le Président; mon cher et ancien ami, le Professeur Gigon; honorables membres du Comité; Messieurs les Académiciens; Mesdames, Collègues

Je suis particulièrement heureux et honoré par l'aimable invitation que cette illustre Académie des Sciences médicales a bien voulu m'adresser et aussi par la décision de son Comité de prendre le sujet de mon rapport comme base d'un symposium international que le haut niveau scientifique de ses participants rend si important.

Bien que, depuis longtemps, à cause de mon âge, je ne sois plus novice en qualité de rapporteur, toutefois, je ne saurais vous dire toute ma vive et sincère préoccupation de ne pas répondre, peut-être, comme j'aurais désiré, à l'attente d'un auditoire si imposant. Et cela, étant donnée l'importance et la difficulté du sujet choisi, de grande actualité et, surtout, pour avoir, peut-être, trop présumé de mes forces.

Aussi, suis-je obligé, Messieurs, de faire aussitôt appel à votre aimable compréhension, qui me permettra de m'acquitter, du moins en partie, j'ose l'espérer, de la tâche délicate et hardie que vous avez bien voulu me confier et de répondre à l'honneur que vous m'avez réservé.

Premesse introduttive. Rispetto all'immunità specifica, i fattori di quella naturale, aspecifica, di cui in condizioni fisiologiche l'organismo dispone (al di fuori delle barriere meccaniche) contro la penetrazione dei germi patogeni e la loro moltiplicazione nel sangue e nei tessuti, sono stati per il passato spesso trascurati; ne consegue che questo capitolo della immunologia ha notevolmente risentito per lungo tempo della frammentarietà delle indagini e della contraddizione, talvolta, dei risultati rispettivi. Ma, in questi ultimi anni, il problema ha richiamato più particolarmente l'attenzione dei ricercatori, cosicchè una copiosissima messe di indagini è stata indirizzata alla identificazione dei fattori sia cellulari che umorali che costituiscono il fondamento dell'immunità naturale degli organismi animali contro i batteri. Essa è stata, inoltre diretta anche al tentativo di chiarire i rapporti che tra di essi intercorrono nonchè il ruolo che – nel loro insieme – essi svolgono nel quadro della difesa contro le infezioni, che si è rivelato, indubbiamente, di natura più complessa dei meccanismi specifici connessi alla reazione antigene-

anticorpo. Ed in realtà, i fattori finora noti non sempre riescono a renderci conto della differente recettività alle infezioni presentate dalle varie specie animali, del diverso grado di resistenza che si nota tra le razze di una stessa specie o di quello che si nota fra i due sessi e perfino fra individui della stessa razza e dello stesso sesso nelle varie età della vita ed in rapporto allo stato nutrizionale ed a tanti altri stati di natura varia che vengono raggruppati sotto le etichette di *costituzione* e di *predisposizione*. È verosimile, pertanto, presumere che altri fattori (finora in parte ignoti) di origine umorale o cellulare debbano, in condizioni fisiologiche, contribuire a difendere l'organismo dalla aggressività degli agenti patogeni.

Uno dei meccanismi più importanti connesso all'immunità naturale è indubbiamente quello della fagocitosi, ormai ben noto nelle sue varie fasi e nel suo determinismo e che può considerarsi di tipo misto, istogeno-umorale: infatti, esso mentre è un fenomeno cellulare dal punto di vista morfologico, è anche, però, un fenomeno umorale in quanto influenzato da sostanze che si ritrovano nel sangue. Alla fagocitosi, d'altra parte, vanno ad affiancarsi altri numerosi meccanismi di natura chimica: si tratta, più precisamente, di sostanze a sede umorale o cellulare, a più o meno spiccato potere battericida o batteriostatico, alle quali è stato attribuito di recente dal *Delaunay* e collab. [1] la felice denominazione di *antibiotici interni*.

Mentre rimandiamo, per quel che concerne le sostanze antibatteriche aventi sede nel siero e negli altri liquidi organici, alla ormai imponentissima letteratura sull'argomento ed in particolare alle recenti rassegne di *Skarnes* e *Watson* [2], di *Michelazzi* [3], di *Isliker* [4], di *Böhme* [5], di *Lang* [6], di *Cavallo* [7] e di *Eyquem* [8], è nostro intendimento riassumere in questa breve esposizione i dati più significativi riguardanti, in campo di immunità naturale, le sostanze a sede esclusivamente tessutale. A parziale giustificazione della limitazione imposta alla presente rassegna ricorderemo la crescente importanza che si attribuisce ormai da più parti alla reattività locale tessutale, nel quadro più generale dei meccanismi aspecifici di difesa, quale fattore condizionante la sede di impianto, la maggiore o minore diffusione e l'evoluzione clinica di un processo infettivo, fino anche alla guarigione spontanea.

Ci sembra opportuno, per chiarire questo concetto, ricordare gli esempi riportati anche da *Zironi* [9]: il Pneumococco, nonostante l'indiscussa e quasi costante esistenza di una batteriemia durante l'intero decorso della polmonite, si localizza quasi esclusivamente nel polmone (e nella pleura), rispettando quasi sempre gli altri organi; la Salmonella Typhi

e la Brucella Melitensis, ad onta di una accertata fase batteriemica da esse provocata, mostrano una spiccata elettività d'organo; analoghi esempi si possono riscontrare in molte altre malattie infettive. Vi sono poi altri dati, e di ordine sperimentale, che confermano l'importanza della reattività tessutale, nel complesso dei meccanismi di difesa antinfettiva: ricorderemo, per esemplificazione, soltanto le osservazioni di *Pierce* e collab. [10] che notarono, nelle infezioni sperimentali del topo, una forte differenza nel ritmo di moltiplicazione batterica dei vari organi e quelle di *Birkhäuser* [11] che, iniettando bacilli tubercolari nella cavia, specie particolarmente recettiva, ottenne una infezione generalizzata mortale, mentre la lesione dell'organo di inoculazione (rene) si dimostrava *guarita quasi senza reazione.*

Alla luce di queste considerazioni, risulta evidente l'importanza degli studi rivolti a svelare, nell'ambito dei tessuti, l'esistenza di sostanze naturali che, con meccanismo aspecifico, siano in grado di esercitare azione antibatterica. Ciò, anche in vista della possibilità di utilizzare tali sostanze per una terapia eminentemente «biologica» degli stati infettivi (vedi anche in *Mascherpa* [12]). Naturalmente, non è nostro intendimento diminuire il significato e l'importanza che altri e numerosi fattori (e tra di essi soprattutto quelli nervosi, ormonici, biochimici), anche privi di attività antinfettiva diretta, hanno nei meccanismi generali di difesa organica. Ci preme, viceversa, sottolineare il fatto che queste sostanze, a sede tessutale, rientrano indubbiamente nel novero dei fattori strettamente legati alla resistenza dei diversi tessuti ed organi di fronte agli agenti di malattia.

Poste queste brevi ma necessarie premesse, passiamo a riferire le acquisizioni più interessanti in questo settore di studi: per comodità di trattazione prenderemo in considerazione prima le sostanze antibatteriche presenti nelle cellule ematiche e poi quelle identificate nell'ambito dei diversi organi e tessuti.

Sostanze antibatteriche naturali presenti nelle cellule ematiche

La prima osservazione relativa alla esistenza di sostanze dotate di capacità antibatterica negli *eritrociti*, spetta indubbiamente al *Kammerer* [13]: quest'autore fin dal 1914 ebbe a constatare che la mesoematina dimostrava azione inibitoria verso lo sviluppo di molti germi grampositivi, mentre l'ematina era meno attiva. Successivamente, *Whitney* e collab. [14] nel 1950 hanno dimostrato che il prodotto della digestione triptica di emazie di bovini esplica azione batteriostatica verso numerosi germi; il principio attivo deve essere, probabilmente, identificato con le ematine, come sembrano confermare le ricerche ulteriori di *van Hey-*

ningen [15] che da eritrociti di cavallo ottenne ematina ed anche mesoematina, attive, pure in bassissima concentrazione, contro un gran numero di germi gram-positivi. *Ivanovics* e *Koczka* [16] trovarono poi che la mesoematina esplica azione inibitoria verso molti germi gram-positivi, ma non verso forme gram-negative, con la eccezione di due ceppi di Haemophilus. Infine, *Hobson* ed *Hirsch* [17] hanno dimostrato che anche l'emoglobina esplica azione antibatterica. Per quel che riguarda il meccanismo dell'azione antibatterica delle ematine, si può ritenere, con *Dubos* [18], che tale attività sia legata ad una azione competitiva esplicata nei confronti di sostanze essenziali per il metabolismo della cellula batterica.

Anche le *piastrine* rappresentano una sicura fonte di sostanze esplicanti azione antibatterica: infatti *Gruber* e *Futaki* [19] fin dal 1907 avevano ottenuto dai trombociti del cavallo una sostanza battericida per il B. Anthracis; qualche anno dopo *Barreau* [20] trovò nelle piastrine di diverse specie animali una sostanza, relativamente termostabile, attiva contro lo stesso germe. Più recentemente *Amano* e collab. [21] hanno estratto dalle piastrine di cavallo una «plachina» che inibisce la respirazione di due saprofiti gram-positivi. È probabile che le plachine siano derivati delle nucleo-proteine delle piastrine e siano quindi assai affini alle «leuchine» di cui diremo fra poco. Merita qui di essere anche ricordata l'osservazione di *Ruggeri* [22]: secondo questo autore estratti di piastrine esercitano modico potere inibente nei riguardi della fissazione di antigeni batterici sulla superficie di leucociti e trombociti.

Per quanto riguarda le sostanze antibatteriche evidenziate nei *globuli bianchi*, i primi dati sulla loro presenza, ma ad azione inibitoria nei confronti dei soli microorganismi gram-negativi, risalgono al 1894: sono infatti di questo periodo le ricerche contemporanee di *Buchner* [23] nonchè di *Denys* e *Havet* [24]. Questi autori isolarono da un estratto di leucociti una sostanza antibatterica la quale in presenza di siero si dimostrava labile alla temperatura di 55°; cosicchè essi ritennero di poterla identificare con l'alessina e conclusero che questa derivasse dai leucociti alterati. Qualche anno dopo *Korschun* [25] preparò un estratto di leucociti di coniglio, ed ottenne una sostanza dotata di potere battericida nei confronti della Salmonella Typhi e del Vibrione Colerico. Il prodotto, termolabile se riscaldato in presenza di siero, era solo debolmente inattivato se riscaldato per 30′ a 72° in assenza di siero. Anche *Zinsser* [26] trovò in leucociti di coniglio una sostanza capace di uccidere la Salmonella Typhi: essa si rivelò relativamente termostabile, richiedendo un riscaldamento per 30′ a 75° per essere inattivata. *Manwaring* [27], succes-

sivamente, in un estratto acquoso di leucociti, mise in evidenza un fattore termostabile non dializzabile, anch'esso dotato di potere battericida nei confronti della Salmonella Typhi. Infine *Hirsch* [28, 29] del tutto recentemente (1956) ha messo in evidenza una particolare sostanza battericida presente nei leucociti neutrofili di coniglio, di uomo e di cavia, e della quale ha potuto dimostrare l'attività contro diverse specie di germi gram-negativi. Questo fattore risulterebbe associato ad una frazione globulinica nel citoplasma dei leucociti, ed è stato da *Hirsch* denominato «fagocitina». Con ogni probabilità però essa deve essere ritenuta analoga alle non ben definite sostanze evidenziate nelle ricerche degli autori precedentemente citati. È ancora dubbio se le fagocitine dei leucociti di diverse specie animali siano un'unica sostanza ovvero rappresentino un gruppo di sostanze correlate tra loro, forse anche dal punto di vista strutturale. Per ulteriori dettagli su queste sostanze, come su altri fattori tessutali dotati di attività antibatterica studiati dalla Scuola di *Hirsch*, si rimanda ad una recentissima rassegna sintetica dello stesso autore [30]. Nei leucociti è stato poi evidenziato un altro gruppo di sostanze antibatteriche, attive, queste, contro i germi gram-positivi. Già nel 1891 *Hankin* [31] aveva ottenuto una sostanza dotata di potere battericida nei confronti del B. Anthracis e presente nei linfonodi del cane e del gatto (che secondo *Skarnes* e *Watson* [2] avrebbe tutte le caratteristiche di una β-globulina), ed aveva sostenuto che il principio attivo fosse derivato dai leucociti distrutti nel tessuto linfatico. Dopo questa iniziale osservazione, molti ricercatori hanno continuato ad estrarre sostanze antibatteriche dai leucociti, particolarmente neutrofili. Nella maggior parte dei lavori dei primi ricercatori però, gli estratti di leucociti risultarono essere più attivi contro i germi gram-positivi e, rispetto alla temperatura, relativamente stabili (*Kling* [32], *Pettersson* [33], *Schattenfroh* [34], *Weil* [35]). Nel 1909 *Schneider* [36] chiamò questo gruppo di sostanze antibatteriche «*leuchine*», e le distinse dall'alessina sulla base della loro maggiore termostabilità, dell'elettività della loro azione antibatterica contro i germi gram-positivi e della loro provenienza. Successive e relativamente recenti conferme dell'esistenza delle leuchine negli estratti di leucociti, sono dovute ad *Hausmann* [37], *Gay* e *Clark* [38], *Pettersson* [39], *Bloom* e collab. [40]. Più recentemente – poi – *Skarnes* e *Watson* [41] hanno isolato una leuchina dai polimorfonucleati di coniglio: essa – presumibilmente – deriva dai nucleoprotidi dei leucociti ed è una protamina particolarmente attiva, anche a basse concentrazioni, contro i germi gram-positivi, ed altamente termostabile sia ad un pH acido che neutro.

Dobbiamo ancora ricordare le ricerche di *Amano* e collab. [42, 43]

e di *Inai* e collab. [44] della scuola giapponese. Questi autori hanno preparato un estratto acido di leucociti, in cui hanno evidenziato una spiccata attività nell'accelerare l'immunobatteriolisi di germi gram-negativi. *Amano* e collab. [45] hanno successivamente denominato queste sostanze «*leucozimi*». Il metodo di preparazione, le caratteristiche di termoresistenza e l'elettività di azione di queste sostanze contro i germi gram-positivi (soprattutto Stafilococchi) fanno ritenere che esse appartengano al gruppo delle leuchine: anzi è probabile, anche a nostro avviso, che le due denominazioni stiano a designare una unica sostanza, che esplica la sua azione in maniera diversa in rapporto alla presenza o meno di joni calcio o magnesio (*Skarnes* e *Watson* [2]). Peraltro, queste ricerche hanno chiarito un nuovo aspetto dei fenomeni immunitari naturali, in quanto che ne è risultato che una sostanza attiva solo contro i germi gram-positivi, può agire anche contro forme gram-negative se messa in presenza di anticorpi specifici, di cui favorisce l'attività (*Skarnes* e *Watson* [2]).

Per concludere questo capitolo riteniamo utile segnalare anche recentissime (1960) indagini sperimentali condotte da *Linz* e *Mandelbaum* [46] e riguardanti i valori *quantitativi* della fagocitosi in vitro su batteri gram-positivi o gram-negativi, da parte dei granulociti.

Pochi tentativi sono stati effettuati, invece, per mettere in evidenza sostanze antibatteriche nelle altre specie di leucociti: così *Bloom* e collab. [47] hanno ottenuto un'azione inibitoria sul B. di *Koch* da parte di un estratto di mononucleati di ratto. Mentre *Gengou* [48] ha ottenuto scarsa o nessuna attività antibatterica da un estratto di macrofagi, *Gay* e *Clark* [38] hanno messo in evidenza l'attività di un estratto di macrofagi contro germi gram-positivi e gram-negativi: tale azione deve essere probabilmente riferita alla presenza contemporanea, nell'estratto preparato da questi ultimi autori, di due fattori antibatterici: leuchine e fagocitine. Ciò sarebbe provato dalla constatazione che l'estratto non riscaldato uccideva sia germi gram-positivi che gram-negativi, mentre l'estratto riscaldato si rivelava attivo solo contro i primi.

Tra le sostanze ad azione antibatterica, presenti nei leucociti, un cenno particolare merita il «lisozima». Già nella pubblicazione originale di *Fleming* [49] si legge che il lisozima possiede proprietà antibatteriche nei confronti di germi patogeni gram-negativi. Successivamente altri studiosi (*Cutinelli* e *La Manna* [50], *Gladstone* e *Johnston* [51], etc.) avrebbero confermato il potere antibatterico del lisozima leucocitario. Anche *Kerby* [52], che ha dedicato allo studio del lisozima una lunga serie di ricerche, ritiene che il lisozima esplichi una importante azione diretta sui germi fagocitati dai leucociti, favorendone la lisi. Tra i nu-

merosi autori che hanno indagato sulle proprietà biologiche del lisozima meritano di essere segnalati in questa nostra rassegna i nomi di *Mesrobeanu* e collab. [53], *Myrvik* e collab. [54, 55], *Weibull* [56], *Welshimer* [57], *Salton* [58, 59]. etc. Dobbiamo ricordare, d'altro canto, che altri studiosi (ad es. *Thompson* [60]) sono dell'opinione che il lisozima, di per sè, non sia in grado di esplicare alcuna azione antibatterica diretta. Essi hanno pertanto cercato di identificarne il meccanismo in una eventuale attività indiretta contro i germi patogeni: così, recenti ricerche di *Amano* e collab. [61] avrebbero dimostrato che il lisozima agisce accelerando la lisi di alcuni germi gram-negativi patogeni da parte di antisieri specifici, in presenza del complemento. Si tratterebbe, cioè, di un meccanismo simile a quello precedentemente riferito a proposito dei leucozimi. Un'altra ipotesi suggestiva sulle modalità di azione del lisozima è quella di *Dubos* [62]: secondo quest'autore germi potenzialmente patogeni potrebbero essere inibiti nel loro attecchimento in un organismo a causa della loro sensibilità al lisozima. Non è nello spirito di questa nostra rassegna prendere criticamente posizione nei confronti di una così dibattuta questione; rimandiamo pertanto alla già vasta bibliografia sull'argomento per ulteriori ragguagli, limitandoci ad osservare che la scoperta di *Fleming* suscita ancora elevato interesse nell'ambito dei problemi connessi con lo studio dei meccanismi naturali di difesa antibatterica (vedi recentemente anche in *Rocchi* [63] e *Runti* [64]), nonchè del conseguenziale trattamento terapeutico. A quest'ultimo proposito ricordiamo i recenti 1° e 2° Simposî Internazionali sul Lisozima, tenutisi nel 1959 e nel 1961 a Milano, nei quali – accanto a dati riguardanti la biologia del lisozima e le sue proprietà chimiche e farmacologiche – sono stati resi noti i risultati relativi alle sue molteplici applicazioni terapeutiche, soprattutto *in pediatria* (per l'umanizzazione del latte vaccino – privo di lisozima rispetto a quello umano –, per normalizzare la flora intestinale, per potenziare le difese immunitarie aspecifiche nel corso delle malattie infettive sia batteriche che virali, nelle distrofie del lattante e nelle malattie della nutrizione), nonchè *in chirurgia* (sia per ottenere una favorevole azione sulla velocità di guarigione delle soluzioni di continuo, sia per realizzare un'azione antibatterica generica, ed inoltre favorente la emostasi) ed in *medicina*, ancora, specie per la sua azione pro-coagulante (che si basa prevalentemente sulla attività antieparinica svolta dalla sostanza) nonchè per la sua azione protettiva contro le radiazioni jonizzanti, al qual proposito rimandiamo ai recenti lavori sperimentali eseguiti nel nostro Istituto dai miei Assistenti Proff. *V. Diomede-Fresa* e *D. Fumarola* [65, 66].

Sostanze antibatteriche naturali di derivazione tessutale

Tra queste sostanze meritano anzitutto di essere ricordate quelle che si liberano nel corso dei processi di necrosi cellulare e che, pur non esplicando azione antibatterica diretta, rientrano nel gruppo delle sostanze antibatteriche naturali soprattutto in quanto, esercitando azione chemiotattica positiva, favoriscono l'afflusso dei leucociti nelle sedi di impianto dei germi patogeni e potenziano, quindi, indirettamente i processi di fagocitosi. Tali sostanze, studiate accuratamente da *Menkin* [67, 68] nel corso di una serie di ormai classiche ricerche, si rivelarono chimicamente costituite da polipeptidi e provenienti in grande quantità dal disfacimento di tessuti in preda a processi flogistici e necrotici ed ebbero dallo stesso *Menkin* il nome di «*leucotassine*» indicativo per la loro attività biologica. È opportuno, a questo proposito, ricordare che ricerche sperimentali successive di *Caprì* e *Saitta* [69] della Scuola di *Ciaccio*, hanno dimostrato la presenza di leucotassina nel polmone di cavie anafilattizzate; tale reperto è stato dagli autori attribuito alle gravi lesioni subite dalla trama polmonare negli animali colpiti dallo shock anafilattico. Ricerche relativamente recenti di *Biaggini* [70] hanno poi dimostrato la presenza di sostanze ad azione chemiotattica positiva in omogenati di organi di cavia normale, saggiati con la tecnica di *Ketchel* e *Favour* [71] per lo studio della migrazione leucocitaria in vitro: particolarmente attivo in questo senso si sarebbe rivelato, secondo *Biaggini* l'estratto di rene, un poco meno attivi quelli di milza e surrene, scarsamente efficace l'estratto di muscolo volontario e cardiaco. Si deve inoltre tener presente che l'estratto di altri organi, in particolare di cervello e subito dopo anche fegato e polmone, sembrerebbe addirittura possedere potere chemiotattico negativo. Il riscaldamento per 30′ a 60° priva gli estratti del principio attivo favorente la chemiotassi. Infine, con indagini ancora più delicate l'autore avrebbe evidenziato che l'estratto di mitocondri si rivela inattivo, mentre il sovranatante degli estratti d'organo sembra possedere lo stesso potere dell'estratto totale. Si può concludere, con Biaggini, che i diversi tessuti possiedono, ed in varia misura, sostanze che attivano od inibiscono la chemiotassi, diversamente termoresistenti, nel senso che il principio ad azione chemiotattica positiva è termolabile, mentre quello ad azione chemiotattica negativa è termostabile; di esse non si può precisare con certezza la provenienza: se derivino, cioè, dal disfacimento cellulare ovvero dal suo normale metabolismo.

Ciò premesso, è necessario sottolineare che un primo gruppo di sostanze naturali di derivazione tessutale capaci di svolgere azione diretta antibatterica, è quello che comprende *nucleine, istoni e protamine*. Nu-

cleine ad azione antibatterica contro germi gram-positivi, furono individuate dal *Kossel* [72] nonchè da *Vaughan* e collab. [73]. Il primo istone antibatterico fu pure individuato fin dal 1884 dal *Kossel* [74], che lo estrasse da nuclei di eritrociti di uccelli. Le proprietà antibatteriche degli istoni sono state poi ampiamente confermate da *Miller* e collab. [75], *Negroni* e *Fischer* [76], *Weissman* e *Graf* [77]. Per le protamine, numerose ricerche hanno dimostrato la loro attività antibatterica ed anche antivirale (*Bloom* e collab. [78], *Green* e collab. [79], *Massart* [80], *Mc Lean* [81], *Reiner* e collab. [82]).

Facendo seguito alla già citata osservazione di *Birkhäuser*, *Dubos* [83] ha successivamente dimostrato in vitro che l'estratto etanolico acidificato di rene di cavia contiene una sostanza che inibisce la crescita dei bacilli acidoresistenti. Successivamente, *Hirsch* e *Dubos* [84] hanno isolato dal rene di bue allo stato cristallino un materiale che, in vitro, si dimostra in grado di inibire spiccatamente la crescita dei micobatteri. Tale sostanza fu poi individuata come «(fosfato di) *spermina*», base organica presente in natura. Inoltre *Hirsch* [85] ha dimostrato che anche la «*spermidina*» possiede lo stesso potere antibatterico mentre non altrettanto attive si dimostrano altre amine. Tuttavia tali sostanze sono attive solo quando siero di bue o di pecora è addizionato al terreno di cultura, e lo stesso *Hirsch* [86, 87] – con altre ricerche – ha potuto chiarire che nei succitati sieri è presente un'alfaglobulina identificabile come un fermento specifico per la spermina e la spermidina: la spermino-ossidasi, che agisce ossidando il suddetto substrato e rendendolo pertanto attivo nel senso indicato. È da notare però che ricerche successive (*Grossowicz* e collab. [88], *Rozansky* e collab. [89]) avrebbero dimostrato che spermina e spermidina sarebbero in grado di svolgere azione antibatterica non solo verso germi diversi dal B. di *Koch*, ma anche indipendentemente dalla presenza del fattore enzimatico specifico.

A proposito di sostanze capaci di svolgere azione antibatterica sul B. Tubercolare, sono degne di menzione le osservazioni (1930) di *Dessy* [90] che hanno dimostrato che estratti idroglicerici di organi di specie animali resistenti al micobatterio tubercolare esplicano spiccata attività battericida e batteriolitica già dopo 12–24 ore: nelle mani di *Dessy* si sono rivelati più attivi gli estratti di cervello, muscolo, linfonodi, fegato e di leucociti; meno attivi quelli di milza, rene, polmone; inattivi, sempre, sono stati gli estratti di sangue. Successivamente *Mascherpa* [91, 92] e *Mascherpa* e *Crema* [93] sono riusciti ad estrarre – mediante una loro metodica particolare – dal polmone (soprattutto di bovini) una sostanza (da essi denominata «sostanza M») capace appunto di esplicare attività contro il B. Tubercolare. Tale sostanza, che più precisamente

si rivelerebbe come un miscuglio di due differenti composti (M 1 ed M 2), uno a sede intracellulare (M 1) ed assai più attivo dell'altro (M 2) extracellulare, avrebbe anche dato risultati confortanti dal punto di vista terapeutico. A questo punto dovremo accennare, sia pure fugacemente, ai tentativi terapeutici fatti mediante l'impiego di questi vari fattori tessutali: abbiamo – pur brevemente – passato in rassegna, precedentemente, le applicazioni del lisozima anche nell'uomo, abbiamo accennato or ora ai risultati confortanti, secondo *Mascherpa*, ottenuti in terapia con l'impiego della sua sostanza M. A tal proposito anche *Michelazzi* [3] ha recentemente affermato che è lecito sperare nella possibilità di utilizzare, in un prossimo futuro, a scopo terapeutico, le sostanze naturalmente presenti negli organismi animali, dotate di proprietà antimicrobiche ed antivirali. Certamente il problema è molto complesso e numerose sono le cause che rendono difficile questa terapia «*biologica*», specialmente in rapporto alla necessità, per ciascuna di queste sostanze difensive, di esplicare la loro azione sul tessuto o sull'organo adatto, innestandosi così nell'equilibrio biochimico che condiziona la resistenza naturale contro le infezioni. Purtuttavia, noi siamo del parere che sia molto utile ed opportuno proseguire nella sperimentazione, seguendo questo filone di studi che si dimostra invero assai promettente e suggestivo: si tratta indubbiamente per dirla in francese «d'un domaine de travail très fécond», da cui potrebbero derivare dati veramente interessanti che valgano ad illuminarci in un campo ancora oscuro ed infido. Questa considerazione ci sembra degna di essere ribadita, tanto più perchè non v'è motivo, a nostro modesto avviso, di utilizzare con cipiglio armato od addirittura con esagerato pessimismo sostanze strettamente «fisiologiche» come i cosiddetti antibiotici endogeni, quando si è riservato tanta – direi meglio, forse, troppa – fiducia, a sostanze del tutto estranee all'organismo, e non prive talvolta di effetti dannosi, come i chemioterapici, i cortisonici e gli antibiotici esogeni! Comunque, di quest'altro aspetto del problema si dirà più diffusamente in seguito, nella parte conclusiva.

Dopo questa necessaria parentesi, ricordiamo che proprietà antibatteriche sono state anche messe in evidenza in alcune sostanze, sempre di derivazione tessutale, di *natura lipidica*: così le osservazioni di *Henley* [94] dimostrano che è possibile isolare, soprattutto dal fegato di cavia, un materiale lipidico costituito prevalentemente da acidi grassi e da loro esteri, capace di inibire la crescita del Pneumococco tipo I. A sua volta *Burtenshaw* [95] avrebbe dimostrato che estratti eterei od alcoolici di cute possiedono azione antimicrobica verso lo Streptococco, verso il Corynebacterium Diphteriae nonchè verso alcuni germi enterofili; secondo quest'autore sarebbero responsabili di questa azione antibatterica gli

acidi grassi a catena lunga di atomi di carbonio ovvero anche dei saponi. Lipidi ed acidi grassi di provenienza dal tessuto polmonare e ad azione antagonista verso il B. di Koch sono stati individuati anche da *Patnode* [96]; successivamente, altri autori (ad esempio *Bo* e *Secchi* [97]) avrebbero ottenuto dal tessuto polmonare dei fosfolipidi dotati di potere antibatterico nei confronti del Bacillo Tubercolare, ed infine *Clark* e collab. [98] avrebbero dimostrato che i lipidi provenienti da estratti di cervello e di placenta sarebbero dotati di attività antivirale. Anche *Coffin* e collab. [99], con recenti ricerche, avrebbero messo in evidenza sostanze antibatteriche nel tessuto placentare.

Un altro importante gruppo di sostanze di derivazione tessutale per le quali è stata dimostrata una azione antibatterica è quello dei *polipeptidi basici*. Prescindendo qui dalle ricerche relative all'attività antibatterica ed antivirale esplicata da polipeptidi sintetici (tra le quali per brevità citeremo solo quelle di *Kovács* e collab. [100], di *Shankman* e collab. [101] e di *Burger* e *Stahmann* [102]), ricorderemo che i primi risultati positivi al riguardo sono quelli di *Bloom* e collab. [40]; questi autori sono riusciti ad estrarre dal timo, dal pancreas e da altri organi di differenti specie animali, dei polipeptidi basici dotati di potere battericida verso il B. Anthracis. Polipeptidi basici tessutali e con proprietà antibatteriche sono stati evidenziati anche nella milza da *Bloom* e *Prigmore* [103] e nella tiroide da *Bloom* e *Blake* [104]. Ci sembra doveroso, a questo proposito, ricordare che *Nutini* e *Kreke* [105], già nel 1942, avevano dimostrato l'efficacia dell'azione inibitoria dell'estratto di milza umana e bovina sulla proliferazione dello Streptococco Emolitico e che nel 1946 lo stesso *Nutini* in collaborazione con *Lynch* [106] ebbe a dimostrare l'azione antibatterica di estratti di tessuti diversi nei confronti dello Stafilococco Aureo. Di interesse notevole, in questo campo, sono anche le ricerche di *Dubos* e *Hirsch* [107]: questi autori, partendo da un estratto acquoso di timo di bue hanno ottenuto un miscuglio di peptidi basici attivi contro il bacillo tubercolare. Questo miscuglio studiato chimicamente da *Hirsch* [108], *Hirsch* e *Dubos* [109]) si è dimostrato ricco in lisina e arginina e dotato di un punto isoelettrico corrispondente ad un pH tra 10 e 11. Ricerche recenti di *Biserte* e collab. [110] su istoni estratti da timo di vitello avrebbero però dimostrato che la ricchezza in arginina condizionerebbe una maggiore attività antimicrobica, mentre frazioni ricche di lisina sarebbero meno attive.

Gli estratti tessutali di natura polipeptidica ricavati dal timo, si sono dimostrati poi capaci di esplicare anche attività antivirale nelle esperienze di *Watson* e *Bloom* [111]. A questo proposito, ci sembra che meriti di essere segnalata una sostanza più complessa, di natura proteica,

recentemente studiata da *Isaacs* e *Lindenmann* [112] e da questi autori chiamata «*interferon*»: essa ci sembra soprattutto degna di menzione in questa nostra trattazione in quanto che, oltre a dimostrare una attività inibitoria sullo sviluppo di determinati virus, avrebbe origine dalla *interazione* del virus influenzale con le cellule ed i tessuti ospiti (*Burke* ed *Isaacs* [113], *Tyrrell* [114], *Wagner* [115]). Sostanze con proprietà simili all'interferon sarebbero state anche evidenziate da *Ho* ed *Enders* [116] nelle culture del virus poliomielitico, del virus della stomatite vescicolare da *Cooper* e *Bellet* [117], della encefalite da *Vilcek* [118] e della parainfluenza da *Chany* [119]. In rapporto alla sua origine, ricorderemo che secondo l'ipotesi prospettata recentemente da *Isaacs* ed *Hitchcock* [120] e condivisa anche da *Lwoff* e *Lwoff* [121], il metabolismo cellulare nella zona infettata dal virus potrebbe determinare l'elaborazione di sostanze «*virostatiche*» capaci di giuocare un ruolo non indifferente nei meccanismi di difesa, soprattutto nel corso della fase acuta della malattia virale; l'ipotesi, del resto, di una produzione di inibitori virali aspecifici nel corso della interazione virus-ospite era stata già enunciata nel 1958 da *Bodian* [122], nella sua trattazione generale sugli aspetti fisiopatologici delle infezioni poliomielitiche. Per completezza di trattazione ricorderemo, ancora, che recentissime (1960/61) indagini di *Burke* [123, 124] sulla purificazione dell'interferon, avrebbero dimostrato la sua natura tipicamente proteica, con piccoli quantitativi di carboidrati e di acido neuraminico.

Meritano anche un particolare cenno le ricerche di *Björnesjö* [125]: quest'autore sarebbe riuscito ad isolare, da diversi tessuti animali, delle sostanze capaci di azione antimicobatterica, ed *in vivo*, chimicamente ravvicinabili forse a prodotti di ossidazione dell'acido ascorbico. Ricordiamo altresì che ricerche successive di *Myrvik* [126] e di *Myrvik* e *Soto Figueroa* [127] hanno permesso di isolare dalla milza una sostanza proteica capace di inibire lo sviluppo del B. di Koch.

Crediamo infine di dover particolarmente ricordare una serie assai interessante di ricerche, del tutto recenti, di *Delaunay*, *Pelletier* ed *Hénon*, ricercatori appartenenti al Laboratorio di Patologia Sperimentale dell'Istituto Pasteur di Garches, che ci sembrano abbiano portato un notevole contributo alla conoscenza dei poteri antibatterici dei polipeptidi basici estratti dai tessuti. Questi autori per l'estrazione hanno adoperato metodi differenti, di cui alcuni già collaudati dalle ricerche di autori precedenti, ed altri originali: questi ultimi, hanno il vantaggio, rispetto ai primi, di essere di più rapida esecuzione e di consentire altresì maggiori rese ponderali di estratto. *Hénon* e collab. [128] hanno così isolato dal timo di vitello dei polipeptidi basici capaci di esercitare –

in varia misura – azione agglutinante nei confronti di diversi germi patogeni e non patogeni. *Pelletier* e collab. [129], utilizzando gli stessi polipeptidi derivati dal timo o dal fegato di vitello, ne hanno messo in evidenza il potere opsonizzante nei confronti di germi differenti: tale attività opsonizzante si è rivelata, nelle mani di questi autori, non inferiore a quella dei migliori anticorpi opsonizzanti. *Hénon* e collab. [130] hanno potuto anche dimostrare la notevole influenza inibitoria che i medesimi polipeptidi esercitano sullo sviluppo in vitro di germi sia gram-positivi che gram-negativi. Inoltre *Delaunay* e gli stessi autori [131] hanno potuto evidenziare che un polipeptide estratto dal timo di vitello è in grado di inibire, anche totalmente, il metabolismo respiratorio di germi diversi. Accenneremo solo di sfuggita, infine, alla osservazione di *Delaunay* e collab. (132) sulla capacità dei succitati polipeptidi tessutali di esercitare azione agglutinante, oltre che su emulsioni batteriche, anche su sospensioni di nuclei di emazie di pollo.

Nel nostro Istituto, da oltre un anno, abbiamo in corso ricerche sull'attività di polipeptidi tessutali ricavati impiegando la metodica di *Delaunay* e collab.; cogliamo l'occasione per ringraziare cordialmente ancora una volta il Dott. *Delaunay* per l'ospitalità gentilmente concessa nel suo laboratorio ad un nostro assistente (Dott. *De Rinaldis*) che ha potuto così prendere visione diretta delle tecniche colà adottate.

Teniamo a precisare che il piano di ricerche da noi impostato è diretto a chiarire altri particolari aspetti biologici dei polipeptidi basici tessutali ed a studiare il loro comportamento in varie condizioni sperimentali, particolarmente idonee alla risoluzione di alcuni dei problemi connessi con il potenziamento (in condizioni fisiologiche) e l'eventuale impiego terapeutico (in condizioni morbose) di questi fattori istogeni dell'immunità naturale. Avendo dovuto scartare per ovvi motivi sperimentali il vitello, abbiamo condotto le nostre ricerche sul coniglio ed abbiamo avuto cura di studiare l'attività antibatterica dei polipeptidi estratti da un organo, che sia pure in animale relativamente di piccola taglia, potesse dare quantitativamente una resa tale da consentire uno studio sistematico ed approfondito delle proprietà rispettive degli estratti così ottenuti: a tale scopo la nostra scelta è caduta sul fegato. I risultati ottenuti nelle indagini preliminari ci hanno così permesso di evidenziare che anche estratti di fegato di coniglio normale dimostrano di possedere spiccata attività antibatterica ed agglutinante, nei riguardi di sospensioni batteriche sia di germi gram-positivi (come lo Stafilococco Aureo) che gram-negativi (come il Colibacillo). Una volta fissati questi punti, in una serie successiva di ricerche, abbiamo cercato di evidenziare eventuali differenze nel comportamento dell'attività agglutinante dei poli-

peptidi basici estratti dal fegato di conigli, trattati con sostanze capaci di danneggiare più o meno gravemente il parenchima epatico. Ciò allo scopo di precisare se, eventualmente, l'attività antibatterica dei polipeptidi epatici provenienti da conigli intossicati acutamente o cronicamente con cloroformio o CCl_4 fosse influenzata dal danno parenchimale, più o meno grave. Dai risultati di queste ricerche dei miei collaboratori (*De Rinaldis*, *Giordano* e *Pantaleo* [133]) è dato constatare che la somministrazione di tipici veleni epatotropi determina una netta e costante caduta del potere agglutinante normalmente esplicato dagli estratti polipeptidici di fegato di conigli, su sospensioni di Stafilococco Aureo (ceppo Oxford) tarate fotometricamente a 5 miliardi per cm^3. Ulteriori ricerche sono in corso per accertare se risultati analoghi si ottengano in altre condizioni di meiopragia epatica (intossicazione con fosforo giallo od irradiazione dell'aia epatica). È, in sostanza, tutto un piano di ricerche in corso di sviluppo e che si dimostra assai interessante per i risultati ottenuti, singolarmente promettenti.

Considerazioni conclusive

Giunti al termine di questa – il più possibile – schematica rassegna, ci preme ribadire che – essendo ormai acquisito da tempo il concetto che l'instaurarsi di un'infezione nell'organismo dipende tanto dalla carica e dalla virulenza dell'agente microbico quanto dall'efficienza maggiore o minore dei dispositivi (naturali ed acquisiti) di difesa dell'organismo attaccato[1] – si fa oggi sempre più vivo l'interesse dei ricercatori verso i problemi connessi con l'origine degli anticorpi, nonchè con l'attività antibatterica ed antivirale aspecificamente esplicata dalle cellule tessutali ed ematiche (fisse, mobili o mobilizzate) dell'organismo: quest'ultima, d'altra parte, risulta coadiuvata – e talora condizionata – da fattori di ordine enzimatico-umorale.

Questo acuto, rinnovato, interesse è, forse in gran parte, conseguenza anche di alcune delusioni che la prevenzione e la cura delle malattie infettive (oggi affidate assai spesso solo ai chemioterapici, agli antibiotici ed ai cortisonici) ha fatto registrare in questi ultimi anni: ed in realtà, dopo i primi inebrianti insperati successi, si era ritenuto, ed a torto, da molti – anche in campo scientifico – che le malattie infettive – con l'impiego dei nuovi medicamenti – fossero da considerare ormai debellate, e rappresentassero quasi solo un triste ricordo del passato. La decanta-

[1] Ci sembra opportuno, a questo riguardo, accennare alla concezione di *Zironi* [134] dell'*ormofilassi* (protezione da stimolazione) che rappresenterebbe un anello di congiunzione fra i due processi, specifico ed aspecifico, di difesa.

zione dei primi esaltanti entusiasmi e la revisione critica rispettiva sono legate, da un lato, alla scoperta dell'antibiotico-resistenza naturale (ad onta degli iperdosaggi spesso impiegati) di moltissimi virus, nonchè di alcuni germi patogeni, dall'altro, alla constatazione di quella acquisita da alcuni nuovi ceppi di specie batteriche (precedentemente dimostratesi sensibili agli antibiotici). Quest'ultima non consente, talora, la guarigione nè con l'impiego di nuovi antibiotici di emergenza (i cosidetti antibiotici di riserva «in cassaforte») nè con l'associazione combinata di alcuni di essi fra di loro, o di antibiotici e chemioterapici. A nostro modesto avviso, si è giunti a questa situazione anche per la scarsa importanza in cui, in questi ultimi anni, sono state relegate – soprattutto in campo clinico – le capacità reattive naturali ed anticorpali dell'organismo, che ha condotto, assai spesso, all'abbandono dei sieri specifici e dei vaccini, il cui impiego pur tanti successi terapeutici aveva fatto constatare, in passato, almeno per alcune delle malattie infettive. Si è dovuto, in effetti, constatare che nella pratica clinica si è riposta eccessiva fiducia sugli effetti antiflogistici dei preparati cortisonici nonchè sulla capacità antibatterica dei vari chemioterapici ed antibiotici, nonostante questi potenti mezzi di cura (assai spesso somministrati indiscriminatamente e senza un preciso orientamento diagnostico[2]) vengano impiegati a dosi talvolta enormi.

Prescindendo ora anche dalla considerazione che questi medicamenti – come armi a doppio taglio – possono risultare talora tossici e diventare quindi fattori di offesa, anzichè di difesa per l'organismo, dobbiamo ricordare che da più parti è stata evidenziata addirittura, per alcuni di essi, un'influenza sfavorevole sul comportamento delle capacità difensive organiche sia naturali che specifiche. In proposito crediamo doveroso sottolineare l'interesse suscitato dalle ricerche sperimentali condotte nel nostro Istituto da *C. Tripodo* [136] fin dal 1949 con la streptomicina (successivamente confermate), nonchè da quelle di *Solarino* [137] e di *C. Tripodo* [138], dalle quali ultime risaltano gli effetti nettamente negativi esercitati dall'ormone corticotropo e dal cortisone sull'elaborazione delle sostanze antagoniste di difesa. Questi risultati sono stati da noi messi in rapporto con l'effetto citolitico ed inibitorio dai cortisonici esplicato sulla reattività mesenchimale ed appaiono in pieno confermati dalle ricerche contemporaneamente o successivamente eseguite da altri

[2] A questo proposito ci sembra che una riprova luminosa delle preoccupazioni attuali in campo clinico costituisca il successo conseguito dal recente 1° Simposio Internazionale sulla prevenzione della resistenza batterica agli antibiotici, tenutosi a Perugia nel maggio del 1959 [135]: esso ha avuto il fine, oltre che di puntualizzare gli aspetti biologici e clinici di tale resistenza, soprattutto di stimolare alla ricerca dei mezzi più idonei per prevenire il suo instaurarsi.

autori come *Moeschlin* [139], *Carrère* e *Roux* [140], *Slanetz* [141], *Zischka* e *Pulverer* [142], ecc.

Pertanto, riteniamo di poter concludere giudicando pienamente giustificato l'orientamento attuale della ricerca sperimentale (– e, riteniamo opportuno ribadirlo con particolare evidenza, nel nostro Istituto, in realtà, preconizzato da circa un ventennio –) diretto a restituire il giusto valore e significato ai poteri naturali o provocati di difesa nonchè ai rispettivi meccanismi di potenziamento. Ed in effetti, ricerche altamente significative si vanno ora da più parti conducendo nell'intento di meglio chiarire la biologia del complesso sistema reticolo-istiocitario deputato, com'è noto, all'elaborazione delle sostanze difensive sia aspecifiche che specifiche (vedi recentemente anche in *Halpern* [143]). Riteniamo di non potere non ricordare, a tal riguardo, l'interesse suscitato dal recente Simposio, svoltosi a Parigi nel 1957 sotto gli auspici dell'Unesco, sulla fisiopatologia del sistema reticolo-endoteliale [144], con le importanti ricerche sperimentali di *Policard* [145], *Benacerraf* e collab. [146], *Dobson* [147], *Neukomm* e collab. [148], *Miles* [149], *Biozzi* e collab. [150], le quali particolarmente richiamano l'attenzione sulle sostanze capaci di attivare e potenziare veramente l'attività di questo sistema, nell'intento di esaltare le naturali difese organiche. Non è compito di questa nostra rassegna soffermarsi sulle numerose, recentissime e promettenti indagini rese note su questo assai interessante problema, ma crediamo doveroso citare almeno quelle di *Neipp* e collab. [151], *Böhme* [152], *Hoff* [153], *Shilo* [154] sull'attivazione del S.R.I. esplicata da lipopolisaccaridi di diversa provenienza, nonchè da polisaccaridi del tipo zymosan come anche nel nostro Istituto hanno dimostrato le ricerche dei miei collaboratori Proff. *D'Antona* e *Fumarola* [155, 156]; sullo stesso piano meritano, altresì, di essere ricordati gli studi di *Howard* [157] sull'azione analoga esercitata dai lipopolisaccaridi batterici, nonchè quelle recentissime (1960) di *Westphal* [158] sulla chimica e la biologia delle endotossine dei germi gram-negativi, dimostratesi capaci di potenziare la resistenza non specifica alle infezioni ed anche la anticorpopoiesi, qualora vengano iniettate insieme a diversi antigeni (*Hammer* e collab. [159]).

Sulla base dei risultati di queste ricerche, oltrechè di quelle eseguite – e da tempo – nel nostro Istituto, appare logico e doveroso rivalutare, anche in questa nostra epoca antibiotico-cortisonica – e forse particolarmente in essa –, i fattori della reattività organica naturale e di quella acquisita: ciò anche al fine dell'eventuale riconoscimento di un adeguato ruolo terapeutico ai fattori naturali di difesa, umorali e tessutali (con moderna denominazione indicati dal *Delaunay* come *antibiotici interni*,

e che noi preferiamo più propriamente chiamare *endogeni*). Noi confidiamo che il loro impiego – accanto ad un'appropriata e più oculata utilizzazione dei medicamenti oggi in uso – si dimostri particolarmente proficuo nella lotta continua contro le malattie infettive, la quale rappresenta indubbiamente un compito tra i più rilevanti ed elevati dell'igiene moderna e della medicina sociale.

Riassunto

L'autore, dopo alcune premesse introduttive di carattere generale sull'importanza della reattività locale (cellulare e tessutale) nel quadro dei meccanismi aspecifici di difesa antibatterica, importanza ormai largamente documentata da osservazioni cliniche e ricerche sperimentali, prende in esame le diverse sostanze antibatteriche naturali di origine cellulare e tessutale. Egli inizia la sua rassegna dalle sostanze antibatteriche naturalmente presenti nelle cellule sanguigne: per ognuna di dette sostanze (ematina, mesoematina, emoglobina, plachine, e, con particolare riguardo, lisozima, leuchine, fegocitine, leucozimi) vengono sottolineate le caratteristiche biologiche più interessanti e discussi i risultati sperimentali più importanti e significativi.

Nella seconda parte della trattazione vengono prese in esame le più note sostanze antibatteriche naturali estratte dai tessuti animali (leucotassine, nucleine, istoni e protamine, spermina e spermidina, sostanza «M», lipidi tessutali, polipeptidi basici, interferon); di esse vengono illustrate le proprietà antibatteriche e le caratteristiche fisico-chimiche, sempre sulla scorta dei dati bibliografici, anche i più recenti.

In quest'ultimo capitolo l'autore riferisce e commenta i risultati di ricerche originali eseguite, per suo consiglio, dagli assistenti dell'Istituto Dottori *P. De. Rinaldis*, *D. Giordano* e *R. Pantaleo* – ed in corso di ulteriore sviluppo – sul potere agglutinante ed antibatterico esplicato dai polipeptidi basici estratti (con la metodica di *Delaunay* e collab.) dal fegato di conigli normali e, rispettivamente, di conigli intossicati acutamente e cronicamente con cloroformio o tetracloruro di carbonio.

Infine, l'autore richiama l'attenzione sulle precedenti ricerche, da oltre un ventennio, condotte nel suo Istituto e rivolte a chiarire sempre meglio il meccanismo delle difese naturali e specifiche dell'organismo oltre che ad individuare nuovi fattori che servano ad esaltarle.

Nelle sue conclusioni l'autore ribadisce il concetto che anche in questa nostra epoca antibiotico-cortisonica – e forse soprattutto in essa – debba essere restituito il giusto valore e significato alla reattività organica naturale ed a quella specifica, purtroppo oggi assai spesso trascurate: ciò anche allo scopo di evitare le conseguenze dannose che l'abuso (sia per

estensione, che per l'uso di abnormi dosi, o per troppo prolungato trattamento) dei nuovi medicamenti antiflogistici ed antibatterici determina sull'organismo animale. Egli sottolinea altresì l'opportunità che, ai fattori naturali di difesa (con moderna denominazione designati dal *Delaunay* come «antibiotici interni» e che egli preferisce più propriamente chiamare «endogeni») ed ai probabili rispettivi meccanismi di potenziamento sia affidato un ruolo terapeutico, sì da realizzare una vera e propria *terapia biologica* (od *endogeno-antibiotico-terapia*) delle malattie infettive, accanto a quelle classiche già in atto.

Zusammenfassung

Nach einigen einführenden Vorbemerkungen allgemeiner Art über die Wichtigkeit des lokalen Reaktionsvermögens (der Zelle und des Gewebes) im Bereich der unspezifischen antibakteriellen Abwehrmechanismen, eine Wichtigkeit, die laufend durch klinische Beobachtungen und experimentelle Forschung bestätigt wird, untersucht der Verfasser die verschiedenen natürlichen antibakteriellen Substanzen aus der Zelle und dem Gewebe. Er beginnt seine Untersuchung mit den antibakteriellen Substanzen, die ursprünglich in den Blutzellen vorhanden sind. Von jeder dieser Substanzen (Hämatin, Mesohämatin, Hämoglobin, Plakine und, im speziellen, Lysozym, Phagocytine, Leukine, Leukozyme) legt er die interessantesten biologischen Charakteristica dar und diskutiert die wichtigsten und die am meisten kennzeichnenden experimentellen Resultate.

Im zweiten Teil seiner Untersuchung prüft er die meistbekannten natürlichen antibakteriellen Substanzen, extrahiert aus tierischem Gewebe (Leukotaxine, Nucleine, basische Polypeptide, Protamine und Histone, Spermine und Spermidine, «M»-Substanz, Gewebslipide, Interferon). Die antibakteriellen Eigenschaften und die physiko-chemischen Charakteristica dieser Substanzen werden erläutert auf Grund der Angaben in der Literatur, auch der allerneuesten.

In diesem letzten Kapitel berichtet und bespricht der Verfasser die Resultate der Originaluntersuchungen, die nach seinen Anordnungen von den Assistenten seines Instituts, den Drs. *P. de Rinaldis*, *D. Giordano* und *R. Pantaleo*, verfolgt wurden – Untersuchungen, die noch im Gang sind –, über das Agglutinationsvermögen und die antibakterielle Wirkung der basischen Polypeptide, die nach der Methode von *Delaunay* u. Mitarb. aus der Leber von normalen und, vergleichsweise, von akut oder chronisch mit Chloroform oder CCl_4 vergifteten Kaninchen extrahiert wurden.

Schließlich lenkt der Verfasser die Aufmerksamkeit auf die vorausgegangenen Untersuchungen, die an seinem Institut seit mehr als zwanzig Jahren verfolgt wurden, mit dem Ziel, die natürlichen und spezifischen Abwehrmechanismen des Organismus zu erhellen, und, unter anderem, weitere Substanzen zu charakterisieren, die dazu dienen, jene Mechanismen stets mehr zur Wirkung zu bringen.

In seinen Schlußfolgerungen versichert der Verfasser nochmals, daß selbst in unserer Antibiotica-Cortison-Epoche, vielleicht vor allem in dieser Epoche, den Kräften der natürlichen oder spezifischen Reaktion, die zur Zeit sehr oft unbeachtet bleiben, der richtige Wert zuerkannt werden muß: Dies auch mit dem Ziel, Schäden zu vermeiden, die im menschlichen und tierischen Organismus durch den Abusus (durch Verbreitung, excessive Dosierung und zu lange Behandlung) der modernen antiphlogistischen und antibakteriellen Medikamente verursacht werden; er erwähnt schließlich die Zweckmäßigkeit, den natürlichen Abwehrsubstanzen (von *Delaunay* heute als «innere Antibiotica» bezeichnet und vom Verfasser «endogene Antibiotica» genannt) und den wahrscheinlichen und unbestrittenen Mechanismen ihrer Erhöhung eine therapeutische Rolle zuzuweisen, um eine «biologische Therapie» (oder Endogeno-Antibiotica-Therapie) der Infektionskrankheiten zu verwirklichen, an der Seite der aktuellen klassischen Behandlungsarten.

Résumé

L'auteur, après quelques prémisses introductives d'un caractère général sur l'importance du pouvoir de réaction locale (cellulaire et tissulaire) dans le domaine des mécanismes non spécifiques de défense antibactérienne – importance désormais confirmée par des observations cliniques et des recherches expérimentales – examine les différentes substances antibactériennes naturelles d'origine cellulaire et tissulaire. Il commence son examen par les substances antibactériennes originairement présentes dans les cellules sanguines. De chacune de ces substances (hématine, mésohématine, hémoglobine, plakines et, en particulier, lysozime, phagocytines, leukines, leucozymes), il expose les caractères biologiques les plus intéressants et discute les résultats expérimentaux les plus importants et les plus significatifs.

Dans la deuxième partie de son examen, il étudie les substances antibactériennes naturelles les plus connues, extraites des tissus animaux (leucotaxines, nucléines, polypeptides basiques, protamines et histones, spermine et spermidine, substance «M», lipides tissulaires, interferon). Les propriétés antibactériennes et les caractères physico-chimiques de ces

substances sont illustrés sur la base des données bibliographiques, même les plus récentes.

Dans ce dernier chapitre, l'auteur rapporte et commente les résultats de recherches originales poursuivies, selon ses conseils, par les assistants de son Institut, les docteurs *P. De Rinaldis*, *D. Giordano* et *R. Pantaleo* – recherches encore en cours – sur le pouvoir agglutinant et antibactérien des polypeptides basiques extraits, par la méthode de *Delaunay* et collab., du foie de lapins normaux et, respectivement, de lapins empoisonnés d'une façon aiguë et chronique par du chloroforme ou CCl_4.

Enfin, l'auteur attire l'attention sur les recherches précédentes, poursuivies depuis plus de vingt ans dans son Institut, dont le but est d'éclaircir le mécanisme des défenses naturelles et spécifiques de l'organisme, et, en outre, de caractériser d'autres substances, qui servent à mettre celles-ci toujours plus en valeur.

Dans ses conclusions, l'auteur confirme encore une fois que, même à notre époque antibiotico-cortisonique, peut-être surtout à cette époque, il faut reconnaître l'exacte valeur des pouvoirs de réaction naturels ou spécifiques, à présent très souvent négligés: cela afin d'éviter aussi les dommages causés à l'organisme animal par l'abus (par extension, dosages excessifs et traitements trop prolongés) des médicaments modernes, antiinflammatoires et antibactériens; il remarque enfin l'opportunité d'assigner un rôle thérapeutique aux substances naturelles de défense (nommées aujourd'hui «antibiotiques internes» par *Delaunay* et que l'auteur appelle plus opportunément «endogènes») et aux mécanismes probables et appropriés d'augmentation, afin de réaliser une «thérapie biologique» (ou endogéno-antibiotico-thérapie) des maladies infectieuses, à côté des thérapies classiques actuelles.

Summary

After an introduction of a general character on the importance of the local reaction power (cellular and tissular) in the field of non-specific mechanisms of anti-bacterial defence, as confirmed by clinical observations and experimental investigations, the author examines the different natural anti-bacterial substances of cellular and tissular origin. He begins his examination with the anti-bacterial substances originally found in the blood cellules. For each of these substances (haematin, mesohaematin, haemoglobin, placines and, in particular, lysozime, phagocytines, leucines, leucozymes) he shows the most interesting biological characteristics and discusses the experimental results which are the most important and most significant.

In the second part of his examination, he studies the anti-bacterial natural substances which are most well-known: extracts of animal tissues (leucotaxines, nucleines, basic polypeptides, protamines and histones, spermine and spermidine, substance "M", tissue lipides, interferon). The anti-bacterial properties and the physico-chemical characters of these substances are shown on the basis of facts given in the literature, up to the most recent publications.

In this last chapter, the author reports and comments upon the results of original research carried out under his guidance by the assistants of his Institute: Drs. *P. de Rinaldis*, *D. Giordano* and *R. Pantaleo*. These researches are still being continued, on the agglutinating and antibacterial power of basic polypeptide extracts, by the method of *Delaunay* et al., on the liver of the normal rabbit and of rabbits poisoned either acutely or chronically with chloroform or CCl_4.

Finally the author draws attention to earlier researches, made more than twenty years ago in his Institute, with the aim of clarifying the mechanism of natural and specific defence of the organism, and further, of characterising the other substances which serve to augment the value of the former.

In his conclusions, the author confirms once again that, even in our present epoc of antibiotico-cortison, or perhaps specially in this epoc, it is necessary to recognise the exact value of the natural and specific powers of reaction, which are, at present, too often forgotten. This reminder has specially the object of avoiding damage caused to the animal organims by the abuse (excessive dosage and too prolonged treatment) of modern medicaments, both anti-inflammatory and anti-bacterial. He also takes the opportunity of assigning a therapeutic role to the natural of defence substances (termed by *Delaunay* "antibiotiques internes" and better termed by the author "endogènes") and to the probable mechanisms of augmentation, thus recognising "biological therapy" (or endogenic-antibiotica therapy) of infectious diseases, alongside actual classical therapy.

1. *Delaunay A.*, *Hénon M.* e *Pelletier M.*: Vie méd. **39,** 39 (1958). – 2. *Skarnes R. C.* e *Watson D. W.*: Bact. Rev. **21,** 273 (1957). – 3. *Michelazzi L.*: Giorn. Mal. Inf. Parass. **10,** 2 (1958). – 4. *Isliker H.*: Schweiz. med. Wschr. **88,** 127 (1958). – 5. *Böhme D.*: Klin. Wschr. **36,** 837 (1958). – 6. *Lang W.*: Münch. med. Wschr. **101,** 8 (1959). – 7. *Cavallo G.*: Rass. clin. sci. Ist. biochim. ital. **36,** 331 (1960). – 8. *Eyquem A.*: Rev. franç. Et. clin. biol. **5,** 540 (1960). – 9. *Zironi A.*: Boll. Ist. sieroter. milan. **34,** 133 (1955). – 10. *Pierce C. H.*, *Dubos R. J.*, e *Schaefer W. B.*: J. exp. Med. **97,** 189 (1953). – 11. *Birkhäuser H.*: Schweiz. Z. allg. Path. **13,** 455 (1950). – 12. *Mascherpa P.*: Giorn. Mal. Inf. Parass. **11,** 582 (1959). – 13. *Kammerer H.*: Verh. dtsch. Kongr. inn. Med. **31,** 704 (1914). – 14. *Whitney D. M.*, *Anigstein L.* e *Micks D. W.*: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **74,** 346 (1950). –

15. *van Heyningen W. E.:* J. gen. Microbiol. **5,** 758 (1951). – 16. *Ivanovics G.* e *Koczka S.:* Acta physiol. Acad. Sci. hung. **3,** 441 (1952). – 17. *Hobson D.* e *Hirsch J. G.:* J. exp. Med. **107,** 167 (1958). – 18. *Dubos R. J.:* Biochemical determinants of microbial diseases, cap. 2. Harvard University Press, Cambridge 1954. – 19. *Gruber M.* e *Futaki K.:* Dtsch. med. Wschr. **33,** 1588 (1907). – 20. *Barreau E.:* Arch. Hyg. (Athinai) **70,** 331 (1909). – 21. *Amano T., Kato K.* e *Shimizu R.:* Med. J. Osaka Univ. **3,** 293 (1952). – 22. *Ruggeri P.:* Policlinico, Sez. med. **62,** 1157 (1955). – 23. *Buchner H.:* Münch. med. Wschr. **41,** 497 (1894). – 24. *Denys J.* e *Havet J.:* Cellule **10,** 7 (1894). – 25. *Korschun C. V.:* Ann. Inst. Pasteur **22,** 586 (1908). – 26. *Zinsser H.:* J. med. Res. **22,** 397 (1910). – 27. *Manwaring W. H.:* J. exp. Med. **16,** 249 (1912). – 28. *Hirsch J. G.:* J. exp. Med. **103,** 589 (1956). – 29. *Hirsch J. G.:* J. exp. Med. **103,** 613 (1956). – 30. *Hirsch J. G.:* Bact. Rev. **24,** 133 (1960). – 31. *Hankin E. H.:* Proc. roy. Soc. Med. **48,** 93 (1891). – 32. *Kling C. A.:* Z. Immun.-Forsch. **7,** 1 (1910). – 33. *Pettersson A.:* Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. **39,** 423 (1905). – 34. *Schattenfroh A.:* Arch. Hyg. **31,** 1 (1897). – 35. *Weil E.:* Arch. Hyg. **74,** 289 (1911). – 36. *Schneider R.:* Arch. Hyg. **70,** 40 (1909). – 37. *Hausmann A.:* Arch. Hyg. (Berl.) **95,** 69 (1925). – 38. *Gay F. P.* e *Clark A. R.:* Arch. Path. Lab. Med. **1,** 847 (1926). – 39. *Pettersson A.:* Acta med. scand. **65,** 562 (1927). – 40. *Bloom W. L., Watson D. W., Cromartie W. J.* e *Freed M.:* J. infect. Dis. **80,** 41 (1947). – 41. *Skarnes R. C.* e *Watson D. W.:* J. exp. Med. **104,** 829 (1956). – 42. *Amano T., Seki Y., Kashiba S., Fujikawa K.* e *Orihara M.:* Med. J. Osaka Univ. **5,** 639 (1954). – 43. *Amano T., Seki Y., Kashiba S., Fujikawa K., Orihara M.* e *Morioka T.:* Med. J. Osaka Univ. **6,** 67 (1955). – 44. *Inai S., Seki Y., Kashiba S., Inoue K.* e *Nishimoto M.:* Med. J. Osaka Univ. **5,** 301 (1954). – 45. *Amano T., Seki Y., Kashiba S., Fujikawa K., Morioka T.* e *Ichikawa S.:* Med. J. Osaka Univ. **7,** 233 (1956). – 46. *Linz R.* e *Mandelbaum E.:* Ann. Inst. Pasteur **98,** 664 (1960). – 47. *Bloom W. L., Hudgins P. C.* e *Cummings M. M.:* J. infect. Dis. **92,** 70 (1953). – 48. *Gengou O.:* Ann. Inst. Pasteur **15,** 68 (1901). – 49. *Fleming A.:* Proc. roy. Soc. Med. **93,** 306 (1922). – 50. *Cutinelli C.* e *La Manna N.:* Boll. Soc. ital. Biol. sper. **23,** 1149 (1947). – 51. *Gladstone G. P.* e *Johnston H. H.:* Brit. J. exp. Path. **36,** 363 (1955). – 52. *Kerby G. P.:* J. clin. Invest. **31,** 643 (1952). – 53. *Mesrobeanu I., Mesrobeanu L., Mitrica N.* e *Papazian E.:* Min. Med. **48,** 1375 (1957). – 54. *Myrvik Q. N., Weiser R. S.* e *Agar H. D.:* Amer. Rev. Tuberc. **67,** 217 (1953). – 55. *Myrvik Q. N., Weiser R. S.* e *Kelly M.:* Amer. Rev. Tuberc. **68,** 564 (1953). – 56. *Weibull C.:* Exp. Cell Res. **10,** 214 (1956). – 57. *Welshimer H. J.:* J. Bact. **66,** 112 (1953). – 58. *Salton M. R. J.:* Bact. Rev. **21,** 82 (1957). – 59. *Salton M. R. J.:* J. gen. Microbiol. **18,** 481 (1958). – 60. *Thompson R.:* Arch. Ophthalmol. (Chicago) **25,** 491 (1941). – 61. *Amano T., Inai S., Seki Y., Kashiba S., Fujikawa K.* e *Nishimura S.:* Med. J. Osaka Univ. **5,** 401 (1954). – 62. *Dubos R. J.:* The bacterial cell, cap. 6. Harvard University Press, Cambridge 1945. – 63. *Rocchi F.:* Aggiorn. Mal. Infez. **5,** 141 (1959). – 64. *Runti C.:* Atti I° Simposio Internaz. Lisozima, Milano 1959, p. 11. – 65. *Diomede-Fresa V.* e *Fumarola D.:* Atti I° Simposio Internaz. Lisozima, Milano 1959, p. 458. – 66. *Diomede-Fresa V.* e *Fumarola D.:* Atti II° Simposio Internaz. Lisozima, Milano 1961 (in stampa). – 67. *Menkin V.:* Biochemical mechanisms in inflammation. C. Thomas, Springfield (Ill.) 1956. – 68. *Menkin V.:* Brit. med. J. **1960**/I, 1521. – 69. *Caprì A.* e *Saitta E.:* Boll. Soc. ital. Biol. sper. **25,** 788 (1949). – 70. *Biaggini G. C.:* Sperimentale **106,** 301 (1956). – 71. *Ketchel M. M.* e *Favour G. B.:* Science **118,** 79 (1953). – 72. *Kossel A.:* Z. physiol. Chem. **22,** 176 (1896). – 73. *Vaughan V. C., Novy F. G.* e *McClintock C. T.:* Med. News (N.Y.) **62,** 536 (1893). – 74. *Kossel A.:* Z. physiol. Chem. **8,** 511 (1884). – 75. *Miller B. F., Abrams R., Dorfman A.* e *Klein M.:* Science **96,** 428 (1942). – 76. *Negroni P.* e *Fischer I.:* Rev. Soc. argent. Biol. **20,** 307 (1944). – 77. *Weissman N.* e *Graf L. H.:* J. infect. Dis. **80,** 145 (1947). – 78. *Bloom W. L., Winters M. G.* e *Watson D. W.:* J. Bact. **7,** 62 (1951). – 79. *Green M., Stahmann M. A.* e *Rasmussen jr. A. F.:* Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **83,** 641 (1953). – 80. *Massart L.:* Nature (Lond.) **162,** 779 (1948). – 81. *McLean D.:* J. Path. Bact. **33,** 1045 (1930). – 82. *Reiner L., De Beer E. J.* e *Green M.:* Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)

50, 70 (1942). – 83. *Dubos R. J.:* Amer. Rev. Tuberc. **63,** 119 (1951). – 84. *Hirsch J. G.* e *Dubos R. J.:* J. exp. Med. **95,** 191 (1952). – 85. *Hirsch J. G.:* J. exp. Med. **97,** 323 (1953). – 86. *Hirsch J. G.:* J. exp. Med. **97,** 327 (1953). – 87. *Hirsch J. G.:* J. exp. Med. **97,** 345 (1953). – 88. *Grossowicz N., Razin S.* e *Rozansky R.:* J. gen. Microbiol. **13,** 436 (1955). – 89. *Rozansky R., Bachrach U.* e *Grossowicz N.:* J. gen. Microbiol. **10,** 11 (1954). – 90. *Dessy G.:* Boll. Ist. sieroter. milan. **9,** 442 (1930). – 91. *Mascherpa P.:* Boll. Soc. ital. Biol. sper. **29,** 560 (1953). – 92. *Mascherpa P.:* Atti 1° Simposio Internaz. Lisozima, Milano 1959, p. 69. – 93. *Mascherpa P.* e *Crema A.:* Bull. Soc. Chim. biol. (Paris) **35,** 837 (1953). – 94. *Henley D. A.:* Diss. University of Michigan, Ann Arbor (Mich.) 1953. – 95. *Burtenshaw J. M. L.:* J. Hyg. (Lond.) **42,** 184 (1942). – 96. *Patnode R. A.:* Amer. Rev. Tuberc. **69,** 710 (1954). – 97. *Bo G.* e *Secchi A.:* Giorn. Batt. Immun. **51,** 29 (1958). – 98. *Clark E. C., Lathe G. H.* e *Ruthven C. R. I.:* Brit. J. exp. Path. **34,** 542 (1953). – 99. *Coffin G. S., Hook W. A.* e *Muschel L. H.:* Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **104,** 239 (1960). – 100. *Kovács K., Kótai A.* e *Szabó I.:* Nature (Lond.) **185,** 266 (1960). – 101. *Shankman S., Higa S.* e *Gold V.:* J. Amer. chem. Soc. **82,** 990 (1960). – 102. *Burger W. C.* e *Stahmann M. A.:* Arch. Biochem. **39,** 27 (1952). – 103. *Bloom W. L.* e *Prigmore J. R.:* J. Bact. **64,** 855 (1952). – 104. *Bloom W. L.* e *Blake F. G.:* J. infect. Dis. **83,** 116 (1948). – 105. *Nutini L. G.* e *Kreke C. W.:* J. Bact. **44,** 661 (1942). – 106. *Nutini L. G.* e *Lynch E. M.:* J. exp. Med. **84,** 247 (1946). – 107. *Dubos R. J.* e *Hirsch J. G.:* J. exp. Med. **99,** 55 (1954). – 108. *Hirsch J. G.:* J. exp. Med. **99,** 79 (1954). – 109. *Hirsch J. G.,* e *Dubos R. J.:* J. exp. Med. **99,** 65 (1954). – 110. *Biserte G., Tacquet A., Leclerc H.* e *Sautière P.:* C.R. Soc. Biol. (Paris) **153,** 1790 (1959). – 111. *Watson D. W.* e *Bloom W. L.:* Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **81,** 29 (1952). – 112. *Isaacs A.* e *Lindenmann J.:* Proc. roy. Soc. Med. **147,** 258 (1957). – 113. *Burke D. C.* e *Isaacs A.:* Brit. J. exp. Path. **39,** 452 (1958). – 114. *Tyrrell D. A. J.:* Nature (Lond.) **184,** 452 (1959). – 115. *Wagner R. R.:* Bact. Rev. **24,** 151 (1960). – 116. *Ho M.* e *Enders J. F.:* Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.) **45,** 385 (1959). – 117. *Cooper P. D.* e *Bellett A. J. D.:* J. gen. Microbiol. **21,** 485 (1959). – 118. *Vilcek J.:* Nature (Lond.) **187,** 73 (1960). – 119. *Chany C.:* C.R. Acad. Sci. (Paris) **250,** 3903 (1960). – 120. *Isaacs A.* e *Hitchcock G.:* Lancet **1960**/I, 7141, 69. – 121. *Lwoff A.* e *Lwoff M.:* Ann. Inst. Pasteur (Paris) **98,** 173 (1960). – 122. *Bodian D.:* Harvey Lect. **52,** 23 (1958). – 123. *Burke D. C.:* Biochem. J. **76,** 50 (1960). – 124. *Burke D. C.:* Biochem. J. **78,** 556 (1961). – 125. *Björnesjö K. B:* Acta tuberc. scand. **27,** 134 (1952). – 126. *Myrvik Q. N.:* Fed. Proc. **15,** 605 (1956). – 127. *Myrvik Q. N.* e *Soto Figueroa E.:* Amer. Rev. Tuberc. **78,** 93 (1958). – 128. *Hénon M., Pelletier M.* e *Delaunay A.:* Rev. Immunol. (Paris) **23,** 245 (1959). – 129. *Pelletier M., Hénon M.* e *Delaunay A.:* Rev. Immunol. (Paris) **23,** 258 (1959). – 130. *Hénon M., Pelletier M.* e *Delaunay A.:* Ann. Inst. Pasteur (Paris) **98,** 710 (1960). – 131. *Delaunay A., Hénon M.* e *Pelletier M.:* Rev. franç. Et. clin. biol. **5,** 187 (1960). – 132. *Delaunay A., Pelletier M.* e *Hénon M.:* Path. Biol. **7,** 1869 (1959). – 133. *De Rinaldis P., Giordano D.* e *Pantaleo R.:* Comunicazione al VII Congresso Naz. Soc. ital. Pat. Bologna 1961 in: Atti Soc. ital. Pat. **1961,** 7 (in stampa). – 134. *Zironi A.:* Boll. Ist. sieroter. milan. **25,** 185 (1946). – 135. Atti Simposio Internaz. Prevenzione resistenza batterica agli antibiotici, Perugia 1959. (vedi anche in: Minerva Ginec. **11,** 523 [1959]; Minerva med. (Torino) **50,** 1941 [1959]). – 136. *Tripodo C.:* Atti Soc. ital. Pat. **1,** 337 (1949), Boll. Ist. sieroter. milan. **29,** 35 (1950). – 137. *Solarino G.* Atti VI Congr. Internaz. Microbiologia, Roma 1953, vol. 2, p. 376. – 138. *Tripodo C.:* Atti Relaz. Accad. Pugl. Sci. **10,** 31 (1952). – 139. *Moeschlin S.:* Klin. Wschr. **30,** 621 (1952). – 140. *Carrère L.* e *Roux J.:* Ann. Inst. Pasteur (Paris) **83,** 26 (1952). – 141. *Slanetz C. A.:* Science **119,** 296 (1954). – 142. *Zischka W.* e *Pulverer G.:* Wien. klin. Wschr. **69,** 523 (1957). – 143. *Halpern B. N.:* J. Pharm. (Lond.) **11,** 321 (1959). – 144. Physiopathology of the reticulo-endothelial system. Blackwell, Oxford, e Masson, Parigi 1957. – 145. *Policard A.:* in [144] p. 12. – 146. *Benacerraf B., Biozzi G., Halpern B. N.* e *Stiffel C.:* in [144] p. 52. – 147. *Dobson E. L.:* in [144] p. 80. – 148. *Neukomm S., Lerch P.* e *Jallut O.:* in [144] p. 115. – 149. *Miles A. A.:* in [144] p. 188. – 150. *Biozzi*

G., *Halpern B. N.*, *Benacerraf B.* e *Stiffel C.:* in [144] p. 204. – 151. *Neipp L.*, *Kunz W.* e *Meier R.:* Schweiz. med. Wschr. **89,** 532 (1959). – 152. *Böhme D.:* Tohoku J. exp. Med. **71,** 121 (1959). – 153. *Hoff F.:* Stanf. med. Bull. **17,** 133 (1959). – 154. *Shilo M.:* Ann. Rev. Microbiol. **13,** 255 (1959). – 155. *D'Antona N.* e *Fumarola D.:* Boll. Ist. sieroter. milan. **37,** 562 (1958). – 156. *Fumarola D.* e *D'Antona N.:* Pathologica, **52,** 207 (1960). – 157. *Howard J. G.:* J. Path. Bact. **78,** 465 (1959). – 158. *Westphal O.* Ann. Inst. Pasteur (Paris) **98,** 789 (1960). – 159. *Hammer D.*, *Lüderitz O.*, *Nowotny A.* e *Westphal O.:* Endotoxin Conference, Friburgo 1959.