

Anno A. 40. 21

Il Policlinico

Dott. E Bertarelli



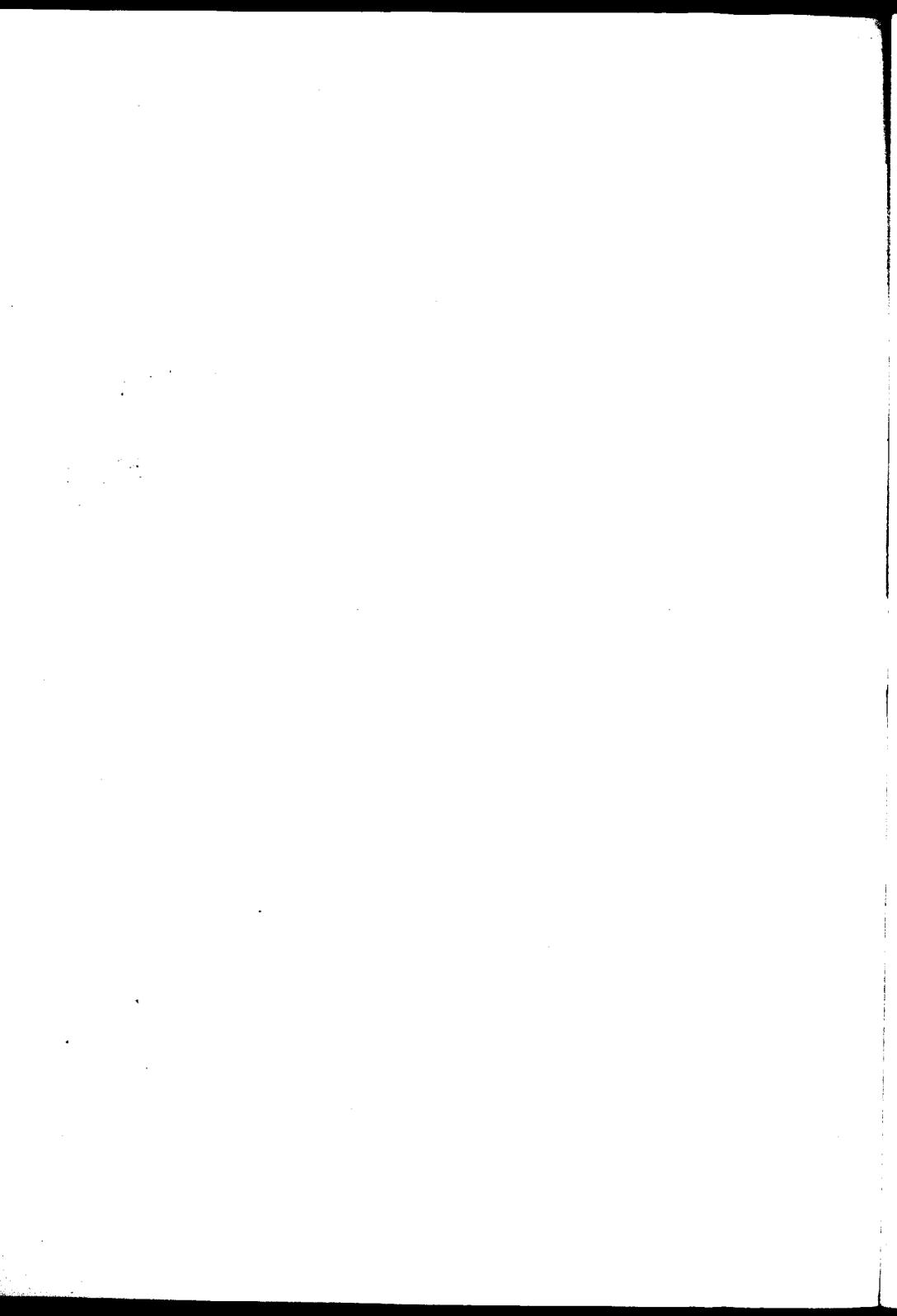
**I materiali del tubercolo, possono dare anticorpi indipendenti
dagli anticorpi del bacillo tubercolare ?**

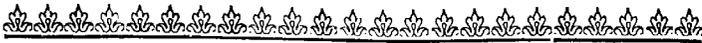
Estratto dalla **Rivista di Igiene e di Sanità pubblica**

Anno XVIII — 1907



BIELLA
STABILIMENTO TIPOGRAFICO G. TESTA
1907.

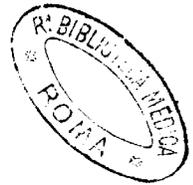




ISTITUTO DI IGIENE DELLA R. UNIVERSITÀ DI TORINO

I materiali del tubercolo, possono dare anticorpi indipendenti dagli anticorpi del bacillo tubercolare ?

Dr. E. BERTARELLI, Libero docente.



Nei processi infettivi, alloraquando il tessuto è invaso da elementi batterici e si verifica una qualsiasi alterazione del tessuto stesso (espressione più elevata delle alterazioni, sono le necrosi), noi sogliamo ritenere che il tessuto alterato diventa una parte inattiva. E specialmente inattivo noi lo riteniamo nei rapporti dell'immunizzazione dell'organismo: tale si considera ad es. il tubercolo, che si ritiene infatti come una formazione reattiva con terminale mortificazione (caseosi) del tessuto, e pure si pensa che il nodulo morvoso rappresenti un puro e semplice fatto di reazione senza partecipazione attiva diretta al processo eventuale di difesa generale dell'organismo, all'infuori della difesa meccanica esercitata nei primi momenti dall'accorrere di elementi mobili, e all'infuori della speciale azione fagocitaria.

Se comunque una immunità insorge, si pensa generalmente che questa è dovuta alle sostanze provenienti dal germe invasore, le quali agiscono o eccitando i poteri difensivi, od in modo più esatto, determinando la elaborazione da parte degli elementi, di sostanze difensive (antibocettori nella terminologia di Ehrlich, anticorpi in senso lato).

Che i tessuti colpiti dall'infezione possano avere una partecipazione attiva all'opera immunizzante generalmente è negato, e le prove che in tale campo si sono portate non hanno valore probativo di sorta.

V'ha chi a mo' d'es. ha cercato di ottenere l'immunizzazione anticarbonchiosa, servendosi di milze carbonchiose diversamente preparate; ma si comprende che in questo procedimento è impossibile distinguere la parte che spetta all'opera del bacillo carbonchioso presente nella milza infetta, da quella delle sostanze già normalmente contenute nella milza, e da quelle per ultimo delle ipotetiche sostanze formate nella milza in seguito all'infezione carbonchiosa.

Eppure pare logico pensare che possono — almeno nei processi lenti di infezione — formarsi nell'organismo, anzi nell'organo colpito, delle sostanze diverse dalle sostanze normali del tessuto, indipendenti dal germe infettante e dai prodotti da esso elaborati o provenienti dal disfacimento del suo protoplasma, e che essi possano prendere parte anche agli eventuali processi di immunizzazione. A prodotti di tal natura pareva accennasse Behring nella sua prima comunicazione intorno alla immunizzazione contro la tubercolosi, allorchando lasciava credere che servendosi dei tubercoli grigi, egli riusciva a determinare uno stato immunitario verso la tubercolosi.

E' appunto in questa occasione che io mi sono chiesto, se realmente negli organi colpiti da un processo infettivo, si formano delle sostanze nuove, le quali posseggono proprietà immunizzanti attive.

Quando ad es. la milza è in preda alla infezione carbonchiosa, noi possiamo pensare che per reazione (si concepisca questa reazione secondo le vedute di Ehrlich o in altro modo, poco conta), si formino degli anticorpi verso il bacillo carbonchioso. Evidentemente questi anticorpi sono un prodotto di reazione degli elementi del tessuto, ma non sono sostanze attivamente capaci di immunizzare.

Al più saranno capaci di fissarsi sul bacillo, o di eccitare la fagocitosi: ma essi non danno luogo a nuovi anticorpi. Se ciò avvenisse, evidentemente invece di uno stato immunitario verso il germe, si avrebbe una diminuita resistenza. In terminologia ehrlichiana, si direbbe che immunizzando attivamente con ambocettori antibatterici, o non si ha reazione, o si producono anticorpi per questi ambocettori: ora questi anticorpi devono essere fatalmente simili ai recettori cellulari del batterio,

capaci quindi di saturare e neutralizzare l'azione difensiva dell'ambocettore.

Ma in realtà durante un processo infettivo, indipendente dagli anticorpi batterici, negli elementi colpiti, non si formano altre sostanze, derivate dalle preesistenti, ma che non hanno nella difesa organica il significato di sostanze morte?

Il problema non è facilmente risolvibile coi mezzi della tecnica abituale. Se noi per dimostrare la verità o meno di queste ipotesi, inocuiamo, ad es., delle milze carbonchiose rese sterili, a degli animali, avremo sempre in azione i corpi batterici, ed i prodotti di questi, formati nell'ambiente speciale « milza »; e il giudizio sulla possibilità della formazione di queste sostanze sarà sempre incerto.

Lo stesso si potrà dire se si tratta di una infezione tubercolare. Chi affermasse infatti, che, a mo' d'esempio, il tubercolo grigio ha delle proprietà specifiche immunizzanti (ben inteso proprietà che non sono dimostrate), dovrebbe provare prima che queste proprietà presupposte non spettano al bacillo tubercolare ed ai suoi prodotti, e neppure al tessuto normale per sè, ma dipendono da nuovi aggruppamenti chimici formati nel protoplasma cellulare, sotto lo stimolo speciale di quello che globalmente noi diciamo « processo infettivo ».

Ma nelle prove sperimentali si urterà sempre contro una difficoltà: quella di separare i germi e i materiali normali della cellula, da questi ipotetici corpi specifici.

Tuttavia il sospetto che qualcosa di vero esista in ciò che ho accennato e cioè, di una partecipazione ai processi difensivi di nuove sostanze generate nell'organismo, sostanze che non sono gli ambocettori specifici antibatterici, ma che hanno per sè stesse proprietà immunizzanti, sta.

La ricerca di tali sostanze non potrebbe essere priva di interesse pratico. Così per la tubercolosi, varrebbe la pena di vedere se quella immunizzazione che quasi inutilmente si spera di ottenere dal bacillo o dalle sostanze derivate dal corpo bacillare, non si potesse ottenere — come era sembrato due anni or sono fosse l'opinione di Behring — con il tubercolo grigio o con materiali derivati dal tubercolo.

Ricerche in questo campo non vi sono. Al più potrebbero

rientrare in queste vedute le prove di Centanni sulle auto-citoforeazioni (1), le quali dicono che nel siero di ammalati si possono dimostrare delle auto precipitine per l'organo colpito.

Io mi sono proposto di compiere alcune ricerche preliminari in tale campo, ponendomi in termini esatti questo problema: *nei tessuti lesi per opera di una invasione batterica, si formano per accidente delle sostanze nuove, diverse, cioè, dai materiali preesistenti e indipendenti dai materiali batterici, e queste sostanze nuove potrebbero avere proprietà immunizzanti?*

*
**

Per risolvere il problema, sono ricorso allo studio delle precipitine, come quelle che permettono una separazione dei diversi gruppi di anticorpi generati. Inoltre ho scelto come materiale di prova il tubercolo. Si comprende a priori che i tessuti invasi da un germe capace di dare una infezione a rapido decorso, male potevano servire alla prova, perchè non era facilmente ammissibile che si potesse generare, in breve tempo, sotto l'azione di una rapida invasione batterica, dei nuovi complessi molecolari, paragonabili alle molecole alimentari, provviste cioè di gruppi aptofori.

Il bacillo tubercolare invece serve bene allo scopo, perchè il tubercolo insorge lentamente, con caratteristiche sue proprie.

Le prove furono così condotte:

Con un bacillo tubercolare, tipo umano, furono preparate emulsioni nelle quali il germe era finemente pestato sino ad avere un liquido omogeneo, che poi si riscaldava a 60°, per lungo tempo. Con questo liquido vennero trattati dei conigli per tempo vario, da 3 a 5 mesi: dopo questi diversi periodi di tempo i conigli furono salassati (e se ne fece l'autopsia per scartare il dubbio che fossero affetti di tubercolosi: uno solo in effetto si dimostrò in queste condizioni). Il siero di questi conigli lo dirò senz'altro S. Tb.

Alcuni altri conigli vennero invece inoculati con delle milze di cavia normale.

(1) Central. f. Bakter., Vol. 35 e Atti dei fisiocritici, 1906.

Procedevo in tal modo: le milze estratte dall'animale erano spappolate con sabbia sterile e ben pestate, indi sospese in soluzione fisiologica e filtrate: il materiale filtrato era inoculato in dose varia a dei conigli, alcuni dei quali subirono il trattamento per oltre 6 mesi. Il siero di questi conigli sarà senz'altro classificato come S. M.

Non ho mancato, per ragioni facili a comprendersi, seguendo l'ulteriore sviluppo delle prove, di riscaldare alcuni di questi infusi di milza, a 60°, prima di inocularli ai conigli e il siero

Finalmente ho preparato a diversa distanza di tempo delle cavie tubercolose, inoculando loro il bacillo tubercolare tipo umano, col quale si erano inoculati i conigli per ottenere il siero immune S. Tb.

Queste cavie vennero sacrificate volta a volta, e vennero utilizzate per le ricerche solamente quelle milze infette che presentavano dei tubercoli grigi. Le milze erano pestate e spappolate in mortaio colle stesse norme più sovra ricordate per le milze sane: indi lasciate macerare, filtrate e trattate a 60°, e inoculate al coniglio. Ho trattato in tal modo varii conigli per più mesi, dopo di che ho sacrificato gli animali. Non ostante le cure avute nel trattare la milza spappolata a 60°, alcuni degli animali inoculati, ammalò e morì di tubercolosi, dimostrando così che non sempre a 60°, non ostante il prolungato trattamento, riuscivo ad ottenere l'uccisione dei bacilli tubercolari presenti nella milza.

Il siero dei conigli trattati in questa maniera, dirò S. M2.

Si è utilizzato nelle prove solamente il siero dei conigli che non avevano presentato una tubercolosi in atto, al momento in cui venivano salassati.

Ottenuti i sieri S. Tb. - S. M. - S. M. T. e provveduto al siero normale di controllo, su uno schema fissato in precedenza vennero fatte prove di precipitazione con diverse miscele. Si è provato cioè anzitutto il potere precipitante rispettivamente:

di S. Tb. sul filtrato di bacilli tubercolari omologhi;

di S. M. sul filtrato di milze normali omologhe spappolate;

di S. T. M. sul filtrato di bacilli tubercolari, su quelle di milze normali, e su quello di milze tubercolari di cavia spappolate.

Aggiungo subito che volta a volta ho eseguito delle prove di controllo servendomi di siero normale, sia preso come siero in sostituzione rispettivamente di S. Tb., o di S. M. o di S. T. M., oppure adoperandolo come siero da mescolare rispettivamente coi tre sieri immuni.

Queste prove di controllo, eseguite con quantità varie di siero immune, e servendomi dei materiali (filtrati) precipitabili usati interi senz'altro, o diluiti, hanno permesso di rilevare questi fatti (tralascio i dati di protocollo che non avrebbero qui valore di sorta):

1) non sempre con un immunsiero mescolato col rispettivo filtrato di bacillo tubercolare, si ottiene un precipitato evidente;

2) i sieri immuni per le milze di cavia, mescolati coi filtrati omologhi talora non danno precipitato, e nei casi positivi danno un precipitato scarso;

3) il siero normale di conigli non ha verso i filtrati di cultura tubercolare, di milza di cavia, o di milza tubercolare di cavia, alcun potere precipitante;

5) le miscele dei sieri immuni S. Tb., S. M. T., danno in un certo numero di casi un precipitato notevole tanto con filtrato di culture tubercolari, come con filtrato di milze tubercolari.

Perchè ciò avvenga occorre che il trattamento del coniglio sia prolungato almeno oltre cinque mesi (inoculazioni ogni 7-10 giorni): al di sotto di questo limite di tempo, non ho mai osservato l'ottenimento di un immunsiero attivo.

Queste prove non permettevano in nessuna maniera di concludere che mediante l'inoculazione di milze con tubercoli, si fossero ottenuti anticorpi precipitanti da ascrivere all'azione propria delle sostanze del tubercolo.

Ho quindi ricorso al metodo dell'assorbimento della precipitina, procedendo così: il siero S. M. T. è stato posto prima in contatto (usavo quantità fisse di S. M. T., varie del filtrato batterico da 0,2 cnc. a 0,5 cnc.) con filtrato di culture tubercolari. Talora non si aveva precipitato; in alcuni casi si aveva precipitato.

Se non avevo precipitato proseguivo impiegando un altro po'

dello stesso S. M. T.: se avevo precipitato centrifugavo, allontanavo il precipitato e riprendevo il liquido separato (frazione). Indi questo liquido, o addirittura S. M. T. se non si aveva precipitato, univo a filtrato di milza normale. In nessun caso ho visto precipitato. Perciò non ripetei ulteriormente questa prova. Le frazioni I quindi venivano poste a reagire con filtrati di milze tubercolari.

Ho eseguito così 12 prove di precipitazione frazionata. In 5 il risultato fu positivo: si aveva cioè nella miscela un precipitato che evidentemente doveva ritenersi indipendente geneticamente dal bacillo tubercolare e dalla milza normale.

Le prove di controllo con sieri normali, o alternando nei saggi di sottrazione, ai filtrati indicati, altri liquidi (siero normale, filtrato di bacillo tubercolare in luogo di filtrato con milza, ecc) non hanno dato alcun risultato positivo.

Debbo quindi ritenere che la reazione abbia carattere di specificità.

Il che vuol dire: immunizzando il coniglio con milze tubercolari di cavia, tolte dall'animale quando i tubercoli non sono ancora caseificati, si riesce ad ottenere la formazione di anticorpi specifici, precipitanti, ben differenziabili dagli anticorpi formati dal bacillo che è nel tubercolo, e diversi degli anticorpi che gli elementi normali della milza di cavia possono generare nel coniglio.

Risalendo quindi ad un fatto generale conviene pensare che nel processo tubercolare, nel tubercolo non si ha una semplice modificazione del tessuto, con susseguente necrosi degli elementi, ma che almeno nei primi stadi della formazione del tubercolo, sotto l'azione della invasione bacillare, si formano dei complessi molecolari diversi dai preesistenti, che hanno ancora dei caratteri che li diversificano dalle sostanze morte dei processi necrotizzanti. Sono cioè complessi molecolari, provvisti di gruppi aptofori, capaci quindi di determinare una immunizzazione attiva negli organismi cui vengono inoculati.

Non so se di qui si può dedurre che convenga tentare la immunizzazione mediante materiale derivato dal tubercolo: comunque è certo che nei tubercoli si possono formare delle sostanze nuove capaci di produrre anticorpi.



3098

