

**EUR 1871.i**  
REPRINT

1964

COMUNITÀ EUROPEA DELL'ENERGIA ATOMICA - EURATOM

**IL RUOLO DELLA TRANSFERRINA  
NELL'ASSORBIMENTO INTESTINALE DI  $Fe^{59}$   
DEL RATTO NORMALE E SIDEROSICO**

di

G. CULTRERA (Ministero della Sanità, Roma)  
V. RICOTTI (Ministero della Pubblica Istruzione, Roma)  
E. MAGLIULO (Euratom) (\*)

1964



(\*) Direzione generale Ricerca e Insegnamento  
Servizio di Biologia

Estratto da  
**HAEMATOLOGICA**  
Vol. 47, (Suppl.) - 1962



## AVVERTENZA

Il presente documento è stato elaborato sotto gli auspici della Commissione della Comunità Europea dell'Energia Atomica (EURATOM).

Si precisa che la Commissione dell'EURATOM, i suoi contraenti, o qualsiasi altra persona che agisca in loro nome:

- 1° — Non garantiscono l'esattezza o la completezza delle informazioni contenute nel presente documento, nè che l'uso di qualsiasi informazione, dispositivo metodo o processo, descritti nel presente documento, non arrechino pregiudizio ai diritti sulle opere dell'ingegno e sulle invenzioni industriali;
- 2° — Non assumono alcuna responsabilità per i danni che dovessero risultare dall'uso di informazioni, dispositivi, metodi o processi divulgati con il presente documento.

*This reprint is intended for restricted distribution only. It reproduces, by kind permission of the publisher, an article from "HAEMATOLOGICA", Vol. 47 - 1962, 189-198. For further copies please apply to Haematologica — Casella Postale 143, Pavia (Italia).*

*Dieser Sonderdruck ist für eine beschränkte Verteilung bestimmt. Die Wiedergabe des vorliegenden in „HAEMATOLOGICA“, Vol. 47 - 1962, 189-198 erschienenen Aufsatzes erfolgt mit freundlicher Genehmigung des Herausgebers. Bestellungen weiterer Exemplare sind an Haematologica — Casella Postale 143, Pavia (Italia), zu richten.*

*Ce tiré-à-part est exclusivement destiné à une diffusion restreinte. Il reprend, avec l'aimable autorisation de l'éditeur, un article publié dans «HAEMATOLOGICA», Vol. 47 - 1962, 189-198. Tout autre exemplaire de cet article doit être demandé à Haematologica — Casella Postale 143, Pavia (Italia).*

*Questo estratto è destinato esclusivamente ad una diffusione limitata. Esso è stato riprodotto, per gentile concessione dell'Editore, da «HAEMATOLOGICA», Vol. 47 - 1962, 189-198. Ulteriori copie dell'articolo debbono essere richieste a Haematologica — Casella Postale 143, Pavia (Italia).*

*Deze overdruk is slechts voor beperkte verspreiding bestemd. Het artikel is met welwillende toestemming van de uitgever overgenomen uit „HAEMATOLOGICA“, Vol. 47 - 1962, 189-198. Meer exemplaren kunnen besteld worden bij Haematologica — Casella Postale 143, Pavia (Italia).*

# H A E M A T O L O G I C A

---

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE E TERAPIA MEDICA  
DELL'UNIVERSITA' DI PAVIA  
(Direttore: Prof. PAOLO INTROZZI)

CULTRERA G. - RICOTTI V. - MAGLIULO E.

## IL RUOLO DELLA TRANSFERRINA NELL'ASSORBIMENTO INTESTINALE DI Fe<sup>59</sup> DEL RATTO NORMALE E SIDEROSICO

Estratto dal Vol. XLVII (suppl.), 1962,  
dedicato al Prof. Paolo Introzzi in occasione del 25° anno  
del suo insegnamento universitario

PAVIA  
TIPOGRAFIA VISCONTEA  
*Corso A. Manzoni, 41*



ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE E TERAPIA MEDICA  
DELL'UNIVERSITA' DI PAVIA  
(Direttore: Prof. PAOLO INTROZZI)

CULTRERA G. - RICOTTI V. - MAGLIULO E. (\*)

## IL RUOLO DELLA TRANSFERRINA NELL'ASSORBIMENTO INTESTINALE DI $\text{Fe}^{59}$ DEL RATTO NORMALE E SIDEROSICO

In una prima nota sul ruolo della transferrina nell'assorbimento intestinale del  $\text{Fe}^{59}$  nel ratto, si è studiato il metabolismo del ferro in due serie di animali perfettamente eguali, in una delle quali si era iniettata Transferrina libera per via endovenosa. Da queste ricerche preliminari si è dedotto che in condizioni normali l'assorbimento intestinale di  $\text{Fe}^{59}$ , introdotto a digiuno per via orale, risulta aumentato quando l'animale sia stato precedentemente iniettato con transferrina libera (1).

In questa seconda ricerca si è ripetuto l'esperimento in animali resi artificialmente ipersiderosici. Inoltre, allo scopo di studiare più accuratamente il metabolismo del ferro, oltre alla determinazione della radioattività del fegato, milza, sterno, sangue, stomaco e intestino tenue, si è proceduto anche alla raccolta delle feci e alla determinazione della loro radioattività.

Il quesito che ci si è posti in questa ricerca consiste nell'accertare se la Transferirna libera può influenzare l'assorbimento marziale in animali in cui le riserve del metallo siano pressochè raddoppiate. Gli animali siderosici, come risulta da una massa di ricerche che qui è superfluo citare, presentano un ridotto assorbimento del ferro, nè fino ad oggi si conoscono composti chimici o biologici capaci di stimolare efficacemente tale assorbimento.

Per i nostri scopi abbiamo impiegato ratti del peso di 150 gr. ciascuno, suddivisi in tre gruppi:

(\*) Servizio di Biologia, EURATOM.

Gruppo A - Controlli.

Gruppo B - ratti resi artificialmente siderosici.

Gruppo C - ratti resi artificialmente siderosici ed iniettati con Transferrina libera.

### Materiale e metodo

Nel nostro esperimento è stato usato un totale di 42 ratti divisi nei 3 gruppi sopra elencati.

Il gruppo A è stato impiegato come controllo. I ratti dei gruppi B e C sono stati iniettati un mese prima dell'esperimento con 2,5 milligrammi di saccarato di ferro colloidale (Feojectin) per via intramuscolare; la dose è stata quindi ripetuta dopo 15 giorni.

Il giorno dell'esperimento a ciascun ratto del gruppo C è stata iniettata per via endovenosa una soluzione fisiologica di 0,5 millilitri contenente 4,5 milligrammi di transferrina umana, pura, cristallizzata, fornita dall'Immunology Inc. Ill. U.S.A. Dopo due ore circa, a ciascun ratto dei gruppi A, B e C è stato introdotto nello stomaco, a digiuno, mediante sondino di polietilene, 1 millilitro di una soluzione acquosa contenente 1 microcurie di citrato di  $\text{Fe}^{59}$  ad alta attività specifica e 0,1 milligrammi di vettore (Citrato di ferro). A partire dal secondo giorno dall'inizio dell'esperimento, e successivamente a giorni alterni, si sono sacrificati due ratti di ciascun gruppo. Quindi in ogni animale si è raccolto il sangue, si è perfuso e lavato il fegato, si sono puliti e lavati lo stomaco, il duodeno, l'ileo e il digiuno, si è lavata la milza, si è lavato e scarnificato lo sterno. Tutti gli organi sono stati lasciati asciugare per due ore a temperatura ambiente, e quindi la loro attività è stata misurata in condizioni geometriche pressochè identiche ed espressa in impulsi per ogni 100 milligrammi di tessuto. La radioattività del sangue in toto è stata espressa come percentuale della dose iniettata, considerando il volume ematico dei ratti pari a 10 millilitri, e dopo aver misurato la radioattività di due millilitri di sangue eparinizzato di ciascun ratto, nonchè la radioattività di uno standard preparato dalla soluzione di  $\text{Fe}^{59}$  somministrata. Inoltre si sono raccolte giornalmente le feci di tutti gli animali, e se ne è misurata la radioattività totale che in seguito è stata divisa per il numero degli animali presenti in ciascun gruppo. Questo valore veniva quindi sommato ai valori di radioattività delle feci dei giorni precedenti, ottenuti allo stesso modo.

L'ematocrito di ciascun animale è stato misurato dal sangue in toto, ed i suoi valori sono oscillati dal 50% al 56%, nei 42 ratti in esame.

Tutti i conteggi sono stati eseguiti in pozzetto con cristallo di ioduro di sodio attivato da un pollice per mezzo pollice. I risultati sono riportati nelle figure 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 dove ciascun punto segnato corrisponde al valore medio ottenuto da due ratti dello stesso gruppo.

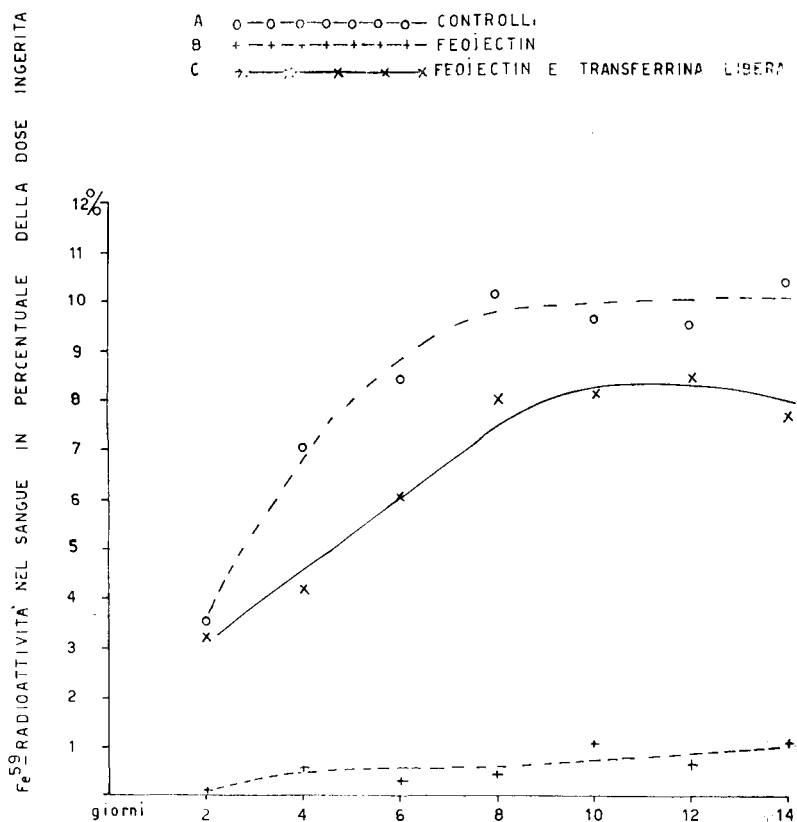


Fig. 1

### Risultati e conclusioni

Come si può osservare nella Figura 1 l'utilizzazione massima di  $\text{Fe}^{59}$  negli eritrociti dei nostri ratti normali (gruppo A), avviene dopo circa una settimana ed è del 10% circa della dose iniettata, sempre considerando il valore totale del sangue pari a 10 millimetri. Tali

dati sono pertanto analoghi a quelli ottenuti nel nostro precedente lavoro. L'utilizzazione eritrocitica di  $Fe^{59}$  è invece estremamente ridotta negli animali siderosici del gruppo B dove i valori massimi dopo due settimane raggiungono appena l'1% della dose iniettata, mentre nei topi siderosici iniettati con Transferrina (gruppo C), si osserva che i valori di utilizzazione massima si avvicinano a quelli

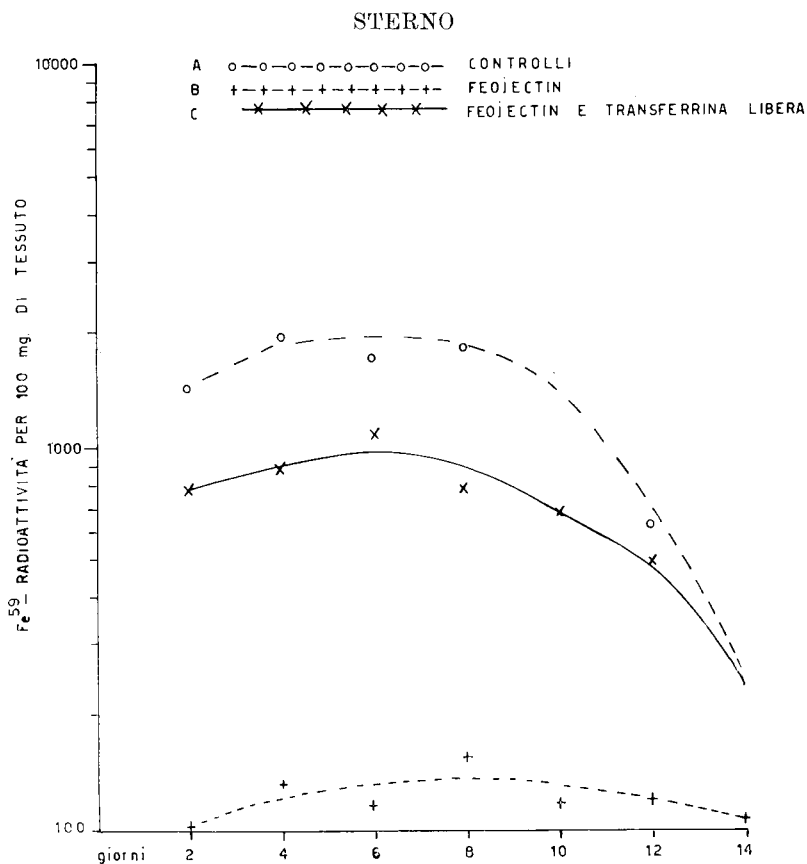


Fig. 2

dei controlli. Ciò dimostra chiaramente l'importanza della Transferrina nella utilizzazione del ferro assorbito presente nella mucosa intestinale, nei ratti resi artificialmente siderosici.

Un'ulteriore conferma di tali dati si ottiene osservando le curve di radioattività dello sterno (midollo), del fegato e della milza. Le curve dei controlli e dei ratti siderosici iniettati con Transferrina libera presentano, per il midollo osseo, valori di radioattività relativamente simili fra di loro e sono caratterizzate da una lenta fase



ascendente dovuta all'ossorbimento del  $Fe^{59}$ , e da una fase di caduta rapida dovuta all'immissione in circolo di eritrociti radioattivi neoformati.

Nei topi siderosici del gruppo C, invece, la curva piatta e scarsamente elevata sta a indicare che solamente una minima frazione del  $Fe^{59}$  ingerito è stata assunta e metabolizzata dal midollo sternale.

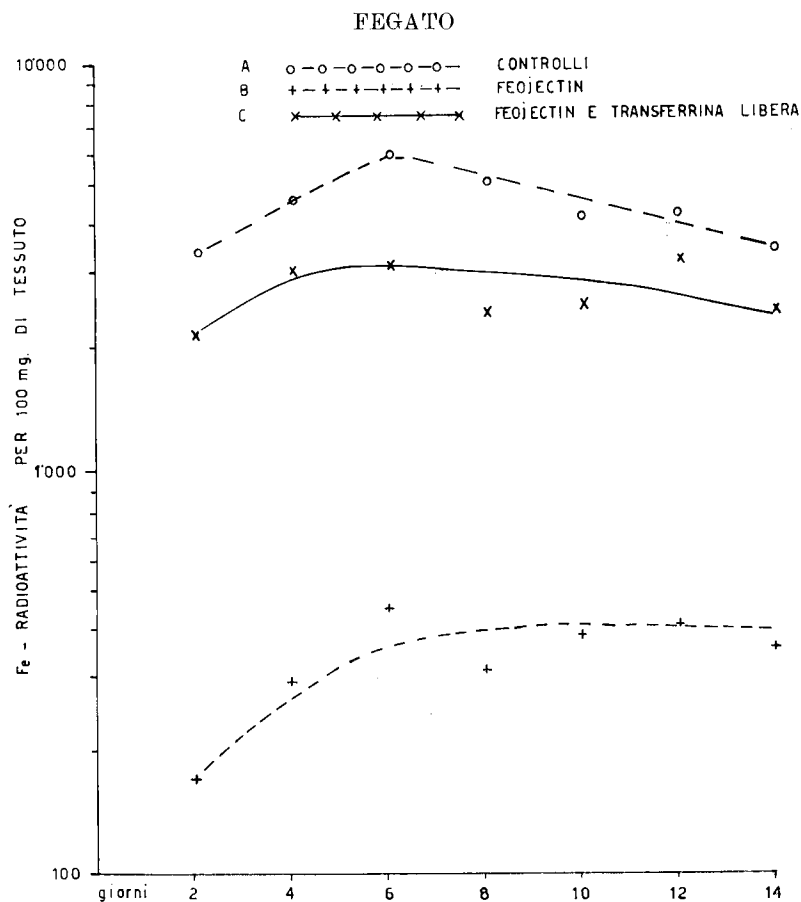


Fig. 3

Anche le curve del fegato e della milza sono nei tre gruppi essenzialmente simili tra di loro, sebbene con valori diversi, ed indicano la ridotta radioattività dei suddetti organi negli animali siderosici non trattati con Transferrina.

Se questa prima serie di curve ha messo in evidenza le variazioni di assorbimento intestinale e di utilizzazione di  $Fe^{59}$  nei tre

gruppi, le curve successive, ottenute misurando la radioattività dello stomaco, dell'intestino e delle feci, permettono di valutare l'eliminazione del ferro intestinale.

Le curve di radioattività dello stomaco e dell'intestino nei tre gruppi (Figura 5 e 6), dimostrano una progressiva diminuzione del radioferro negli organi in questione; ciò è dovuto in parte all'as-

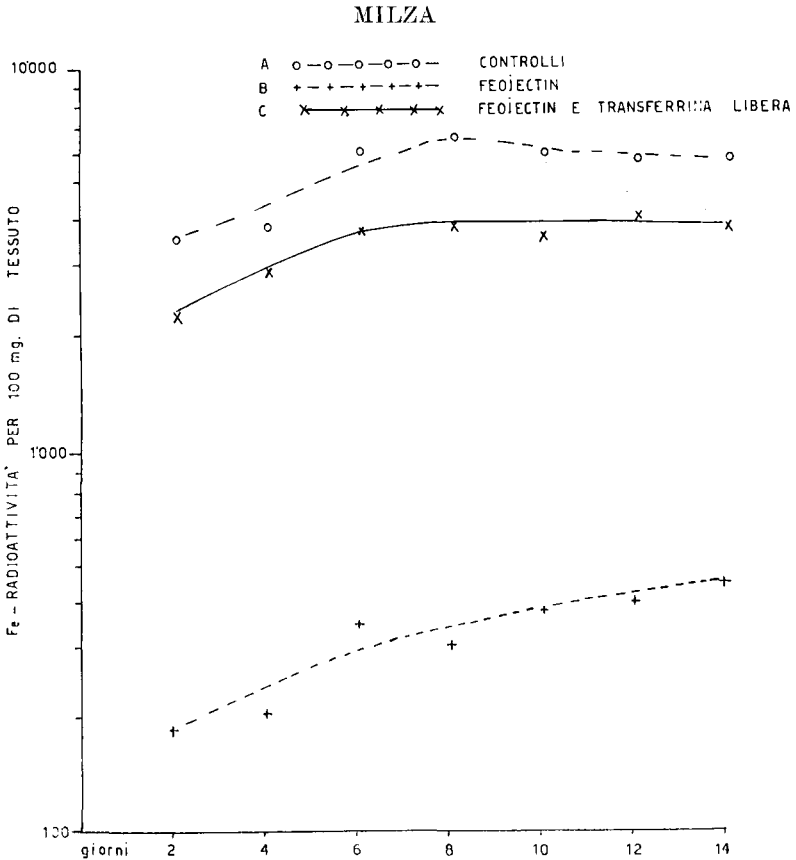


Fig. 4

sorbimento, ma in parte più rilevante all'eliminazione fecale del  $Fe^{59}$ , come risulta dalla Figura 7. E' da rilevarsi che la radioattività gastrointestinale dei ratti iniettati solamente con Feojectin (gruppo B) è notevolmente più elevata rispetto a quella degli altri due gruppi.

Le curve di radioattività delle feci nei tre gruppi dimostrano anch'esse come l'eliminazione intestinale del ferro sia maggiore negli animali siderosici di quanto non lo sia nei controlli, o negli animali siderosici trattati con Transferrina.

L'esame generale delle curve di radioattività ottenute starebbe a indicare:

1) In ratti normali il ferro introdotto per via orale a digiuno, in dosi proporzionalmente analoghe a quelle terapeutiche nell'uomo (0,1 milligrammi) viene eliminato per circa il 60% con le feci entro

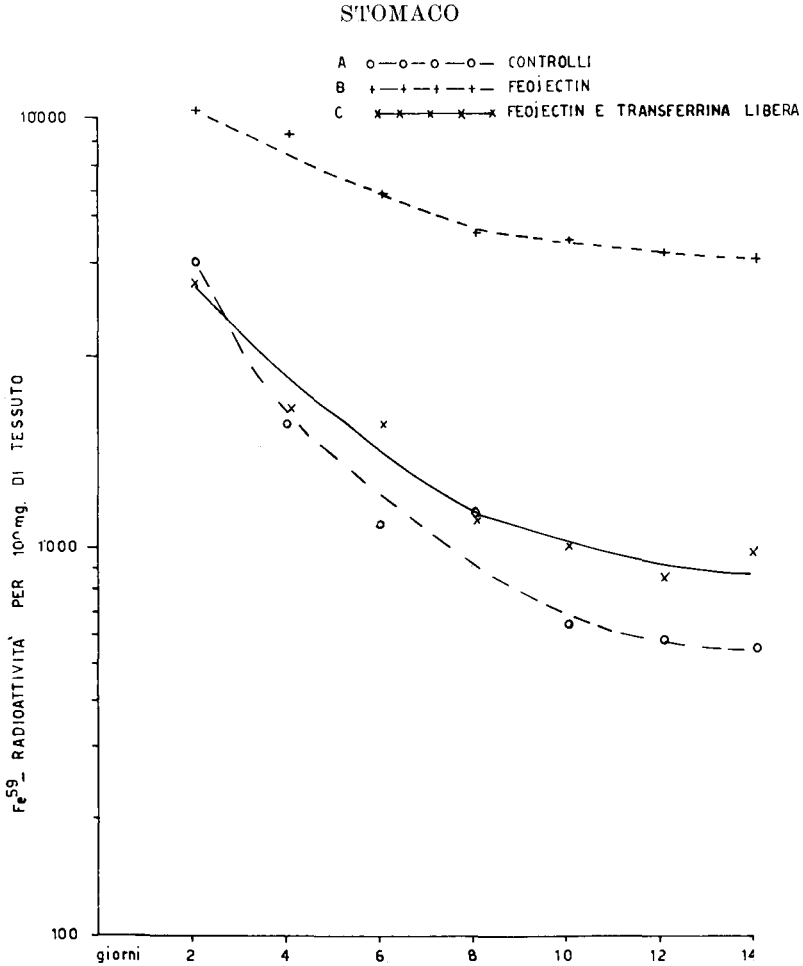


Fig. 5

due settimane; di conseguenza il 40% circa del ferro ingerito viene assorbito tramite la mucosa intestinale.

Un quarto della dose assorbita, cioè il 10% della dose ingerita, è utilizzato per l'eritropoiesi. Il resto, cioè il 30% circa del ferro ingerito, si localizza in gran parte, almeno temporaneamente, negli organi di deposito (milza, fegato, midollo).

2) In ratti iniettati con ferro colloidale per via intramuscolare (5 milligrammi), in dosi tali da raddoppiare almeno le riserve marziali degli animali, il ferro ingerito viene eliminato per circa il 95% con le feci. L'1% circa della dose totale ingerita, vale a dire 1/5

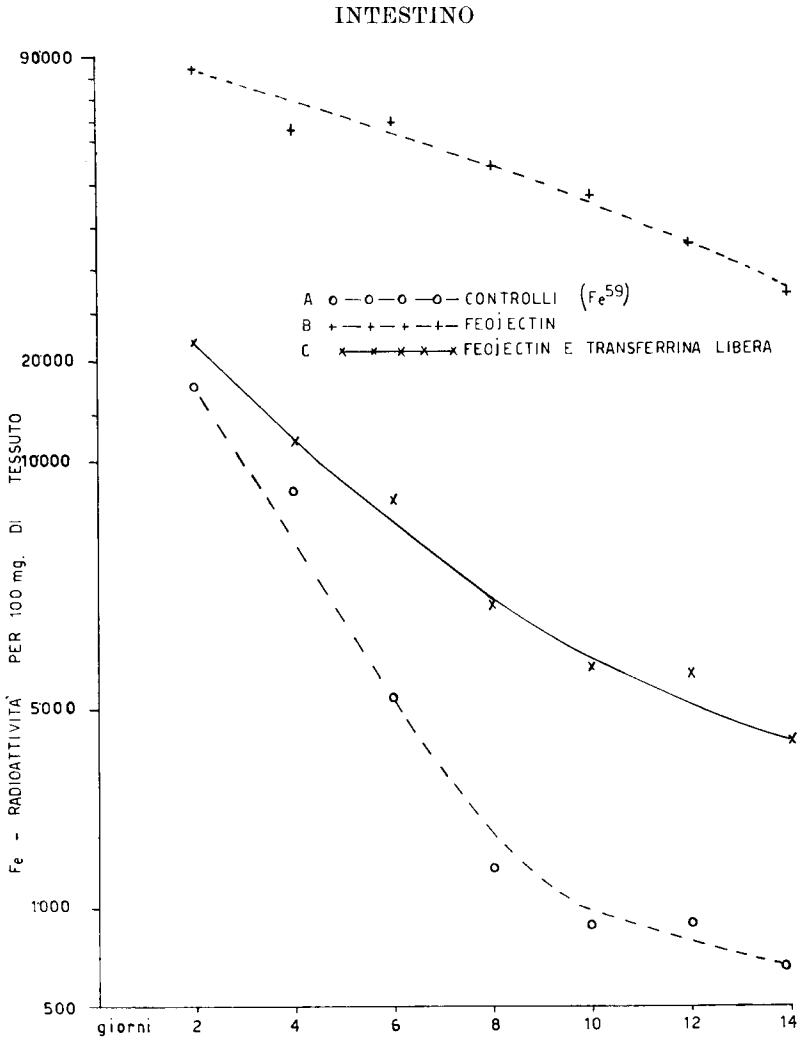


Fig. 6

della dose assorbita, è usato per l'eritropoiesi, mentre i 4/5 della dose assorbita, cioè i 4/100 della dose ingerita, si localizza negli organi di deposito.

3) In ratti iniettati con ferro colloidale per via intramuscolare e transferrina libera per endovena, si dimostra un assorbimento

intestinale inferiore a quello dei ratti di controllo, ma di gran lunga superiore a quello dei ratti del gruppo B.

In essi circa il 75% del ferro ingerito viene eliminato con le feci. Del restante 25% assorbito, l'8,5% circa, cioè un terzo del ferro assorbito, è utilizzato per l'eritropoiesi. Quest'ultimo dato, cioè la percentuale di ferro assorbito utilizzato per l'eritropoiesi, è di

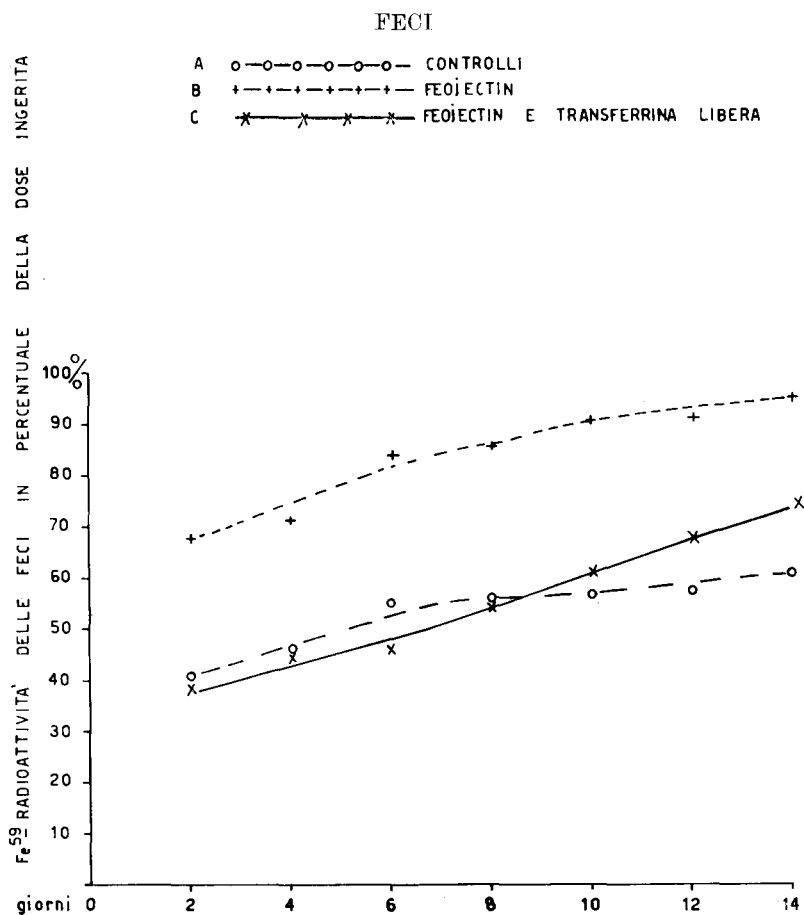


Fig. 7

notevole importanza se paragonato a quello del gruppo siderosico non trattato con Transferrina dove, a parità di riserve marziali, solo l'1% del ferro totale, cioè un quinto della dose assorbita risulta utilizzato per l'eritropoiesi.

In sintesi, dalle ricerche eseguite, gli AA. ritengono di poter concludere:

a) L'assorbimento del ferro intestinale è aumentato in presenza di Transferrina libera nel plasma, a prescindere dalla entità dei depositi di ferro.

b) Il ferro assorbito, legato alla Transferrina libera, viene utilizzato di preferenza per l'eritropoiesi.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1) CULTRERA G. e RICOTTI V. — Il ruolo della Transferrina nell'assorbimento intestinale di  $Fe^{59}$  del ratto. - Haematologica, in corso di stampa.

#### RIASSUNTO

Gli AA. hanno studiato il bilancio del ferro mediante l'uso di  $Fe^{59}$  in tre gruppi di ratti: Gruppo A-controlli; Gruppo B-ratti resi siderosici mediante iniezioni intramuscolari di ferro colloidale; Gruppo C-ratti resi siderosici mediante iniezioni di ferro colloidale, ai quali era stata iniettata Transferrina libera per via endovenosa. Gli AA. hanno osservato che la Transferrina libera determina un aumento dell'assorbimento intestinale del ferro in ratti resi ipersiderosici.

#### RÉSUMÉ

Le métabolisme der  $Fe^{59}$  a été étudié dans 3 groups de rats: Groupe A-contrôles; Groupe B-rats recevant du fer colloidal par voie intramusculaire; Groupe C-rats recevant du fer colloidal et de la transferrine par voie intraveineuse. Les Auteurs ont observé une stimulation de l'absorption intestinale du  $Fe^{59}$  par l'injection intraveineuse de transferrine dans les rats recevant le fer colloidal.

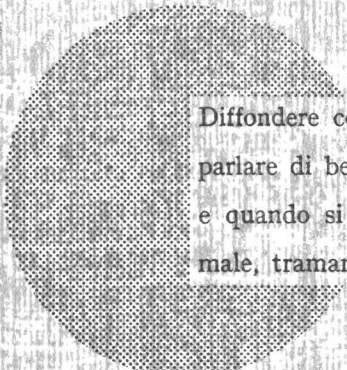
#### SUMMARY

The Authors have studied the iron balance with  $Fe^{59}$  in 3 groups of rats: Group. A-Controls; Group. B-Rats loaded with colloidal iron; Group. C-Rats loaded with colloidal iron and injected intracenosly with free Transferrin. The Authors have observed that free Transferrin injected intravenously stimulates intestinal  $Fe^{59}$  absorption in iron-loaded rats.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Die Forscher haben den Eisen Stoffwechsel mit  $Fe^{59}$  in 3 Gruppen von Ratten studiert. Gruppe A-Kontrollen; Gruppe B-Ratten injiziert mit kolloidalem Eisen; Gruppe C-Ratten injiziert mit kolloidalem Eisen und Transferrin intravenös. Die Forscher haben beobachtet dass das freie Transferrin intravenös injiziert die  $Fe^{59}$  Absorption im Eingeweide der mit Eisen injizierten Ratten stimuliert.





Diffondere cognizioni equivale a diffondere benessere — intendo parlare di benessere generale e non già di ricchezza individuale — e quando si instaura il benessere va sempre più scomparendo il male, tramandatoci da un oscuro passato.

Alfred Nobel



