

Gian Franco Gensini, et al.

18. SCHERNO L., *History of cardiology*. London, Parthenon, 1994.
19. ERNESTINE A.C., LEVINE S.A., *A comparison of records taken with the Einthoven string galvanometer and the amplifier type electrocardiograph*. Am. Heart J. 1928; 4:725-31.
20. HOLLMAN W., HOLLMAN H.E., *Neue elektrokardiographische Untersuchungsmethode*. Ztschr. Kreislaufforsch 1937; 29:546-8.
21. *Op. cit.* nota 18
22. ZYWIETZ C., *A system for integrated ECG analysis*. Methods Inf. Med. 1994; 33:144-7.

Correspondence should be addressed to:

Andrea A. Conti, Dipartimento di Area Critica Medico Chirurgica, Università degli Studi di Firenze, Viale Morgagni 85, 50134 Firenze; e-mail: aa.conti@dac.unifi.it.

## EUGENIO CENTANNI E LA NASCITA DELL'IMMUNOLOGIA IN ITALIA

GIAN CARLO MANCINI  
Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", Roma, I

### SUMMARY

#### *EUGENIO CENTANNI AND THE RISE OF IMMUNOLOGY IN ITALY*

*Eugenio Centanni, born in Montotto, in Italy, in 1863, is – together with Mecnikoff and Ehrlich - one of the founders of Immunology. The article presents his main discoveries and underlines the importance of the Italian scientist in contributing to the rise and development of a 'new' discipline.*

Eugenio Centanni<sup>1</sup> nacque nel 1863 a Montotto, piccola frazione rurale di Monterubbiano (AP), da modesti agricoltori, proprietari di un piccolo fondo e di una casetta di campagna. Poiché nel villaggio natio non vi erano scuole egli fu mandato in un paese vicino ed affidato alle cure di uno zio prete, colto e studiosissimo ma cagionevole di salute, il quale si spense un paio d'anni dopo. A seguito di tale evento luttuoso, Eugenio venne affidato alle cure di un altro bravo sacerdote. Data la sua innata intelligenza e la sua spiccata passione per gli studi, gli fu concessa la possibilità di proseguirli nel Liceo Classico di Fermo, dove si classificò tra i migliori studenti. La presenza di uno zio medico in famiglia fu forse il motivo che lo spinse ad iscriversi alla Facoltà di Medicina presso l'Università di Bologna, dove in breve tempo si laureò con esito brillante. Dopo aver esercitato, per un breve periodo, la profes-

*Key Words:* Eugenio Centanni – Immunology – Sierotherapy

sione di medico nel paese natio, fece in seguito ritorno ai suoi prediletti studi nell'Ateneo bolognese, dove il professore Tizzoni lo nominò dapprima assistente nel suo Gabinetto di Patologia Generale e poi lo promosse ad "aiuto", tanto da arrivare già a soli trent'anni a ricoprire l'incarico della libera docenza. La sua carriera fu quindi rapida e brillantissima, ma a causa della sua innata modestia, si sottrasse sempre ad onorificenze e pubblici riconoscimenti.

La sua carriera accademica ebbe inizio nella libera Università di Ferrara per poi passare, gradualmente, a quella di Cagliari, Siena, Modena e raggiungere infine, non senza problemi, la gloriosa Cattedra del suo maestro a Bologna.

Ma Eugenio Centanni lavorava ancora presso l'Università di Ferrara, quando scoprì che la "peste dei polli" (una malattia letale simile all'influenza che colpisce il pollame devastandone regolarmente gli allevamenti) era causata da un agente filtrabile che proprio allora imperversava in Europa, spostandosi attraverso l'Italia, superando le Alpi per arrivare sino in Austria e di lì in Germania.

Il Centanni, iniziate le sue ricerche, scoprì in breve tempo che di tale epidemia il colpevole era un commerciante di pollame ambulante, il quale portava con sé degli animali malati:

*"Nell'estate del 1901 questo sfortunato ambulante approdò alla fiera del pollame di Bruswick, provocandone la chiusura anticipata e facendo tornare a casa in gran fretta tutti i partecipanti, con i loro animali appena infettati che in questo modo contribuirono a diffondere ulteriormente l'infezione"*<sup>2</sup>.

Nel 1901 Centanni arrivò alla conclusione che

*"l'agente della peste aviaria fosse rappresentato da un catalizzatore chimico capace di provocare nelle cellule, con cui viene a contatto, una mutazione del metabolismo, tale da portare ad altra produzione dello stesso agente"*<sup>3</sup>.

Questa sua teoria venne però in seguito rettificata e integrata, quando nel 1955 Werner Shaffer, che lavorava al Max Planck Institute für Virusforschung di Tubinga in Germania, scoprì la

reale identità del virus: si trattava del virus dell'influenza aviaria, parente stretto del virus che colpisce la nostra specie<sup>4</sup>.

A Bologna il Centanni coadiuvò il professore Tizzoni nei suoi studi sull'immunità e sul vaccino antitetanico, sui tumori e sulle vitamine; ed inoltre si cimentò per lungo tempo nello studio della cura antirabbica, giungendo ad un'importante scoperta, da lui così formulata:

*"tra le sostanze biologiche [...] il succo gastrico attenua il virus in 13 ore e lo distrugge in 20"*<sup>5</sup>.

A tale proposito si ricorda di come un giorno, lo stesso Centanni,

*"essendogli passata casualmente per le mani una fiala contenente frammenti di cervello e di midollo di cani rabbiosi, ed avendogli schegge di vetro ferito in parecchi punti una mano, trovandosi solo e conscio del mortale pericolo, ebbe l'eroico coraggio di cauterizzarsi da se stesso con un ferro rovente le ferite, di cui gli rimasero indelebili cicatrici"*<sup>6</sup>.

In quegli anni Bologna era il più famoso centro di studi universitari in Italia. Basti nominare insigni medici quali Murri, Albertoni, Tizzoni, Rizzoli, Roncati, Maiocchi; i letterati Carducci, Novaro, Panzacchi, Stecchetti, Pascoli; il fisico Righi ed il suo allievo Marconi (allora ai primi passi), ed è proprio su questi *exempla* viventi che il Centanni plasmò il suo metodo scientifico, riuscendo così a distinguersi soprattutto per i suoi contributi fondamentali riguardanti l'immunologia.

Tra il 1886 e il 1890 si era inoltre qui sviluppato, grazie alla cooperazione di diversi e illustri studiosi (Fodor, Nuttal, Behring, Nisser e Buchner), un ordine di ricerche che raggiunse l'importante risultato di riuscire a dimostrare come il siero normale fosse fornito di potere battericida; il Buchner diede al principio attivo il nome di Alessina. Ciò condusse, inevitabilmente, a domandarsi se la resistenza acquisita con la vaccinazione fosse anche essa collegata a simile potere. Ed infatti Behring e Kitasato, vaccinate delle cavie per la tossina difterica e la tetanica, nel dicembre del 1890 dettero l'annuncio che il siero di quegli animali valeva a neutralizzare, sia in vivo che in vitro, le tossine corrispondenti. Più tardi, nel 1894, Pfeiffer com-

pletava tale scoperta dimostrando, sui germi del colera e del tifo, che l'organismo era capace di reagire con la produzione anche di principi ad azione battericida.

Nasceva in questo modo la sieroterapia; una tale scoperta se dal punto di vista generale veniva a colmare quanto di più vivo era nell'attesa degli studi immunitari, dal lato più specificamente scientifico metteva in luce il meccanismo con cui operava la vaccinazione, ossia promuovendo nel siero di sangue la formazione di sostanze antagoniste al materiale infettivo. Inoltre dal lato terapeutico essa forniva, per il trattamento delle infezioni, un vero e nuovo mezzo di cura finora inesistente, sostituendo così alla lenta e pericolosa vaccinazione, il prodotto di elaborazione terminale di essa, l'anticorpo innocuo e pronto da potersi applicare a malattia sviluppata.

La sieroterapia, appena nata, sembrò aver risolto interamente molti di questi problemi; e la suggestione del grande orizzonte da essa aperto è stata così forte, che tale credenza in molti si è mantenuta a lungo e in taluno persiste tutt'oggi.

Nel mettere a più ampio cimento i suoi principi emerse però, fin dalle prime prove, che essi non erano pienamente sufficienti né a spiegare tutti i lati dell'immunità, né a fornire preparati di pieno potere terapeutico. Sul principio queste difficoltà si credero superabili mediante perfezionamenti tecnici, ma il loro persistere persuase molti a concludere che si trattasse di insanabili conseguenze, direttamente imputabili alla natura di tale forma di immunità, e indusse infine gli spiriti più acuti a cercare in altra direzione le soluzioni dei quesiti mancanti.

Seguitando ad analizzare più in particolare il potere del sangue in rapporto alla resistenza all'infezione, si scoprì negli animali, naturalmente immuni, che un tale potere, in quanto all'azione battericida, non coincideva, anzi talora era in contrasto con le resistenze mostrate dall'animale; quanto poi all'azione antitossica, la resistenza naturale non trovava nessun appoggio nelle proprietà neutralizzanti del siero. Negli stessi animali artificialmente immunizzati cominciavano ad affacciarsi osservazioni che accennavano come la resistenza acquisita potesse

persistere più a lungo, quando ogni potere del sangue appariva dileguato.

Venne così, accanto alla immunità umorale, delineandosi una seconda forma, dove la difesa è affidata agli elementi cellulari, alla facoltà in loro stessi inerente di sapersi difendere da soli dall'assalto delle cause nocive: l'immunità istogene.

È stato inoltre evidenziato bene come una tale difesa agisca secondo due diverse modalità comportamentali: o l'elemento cellulare accoglie e neutralizza entro di sé l'agente nocivo, senza lasciar che l'organismo lo risenta, oppure esso si rifiuta di fissare tale agente, il quale rimane così inerte nell'ambiente.

Giunti a questo punto è quasi d'obbligo ricordare i nomi di coloro i quali hanno contribuito, in vario modo con i loro studi ed esperimenti, alla creazione scientifica di questa immunità:

a) il Mecnikoff (1884), con la fondazione della teoria fagocitaria, per cui il materiale infettivo viene preso e distrutto entro le cellule leucocitarie;

b) il Centanni (1893), che nello studio *Sulla immunizzazione specifica degli elementi dei tessuti* dimostrò come la resistenza poteva essere basata sulla perdita della capacità fissativa degli elementi sensibili;

c) l'Ehrlich che, portando a grande sviluppo il metodo delle analisi in vitro, ridusse alla maggior evidenza la capacità delle cellule, spogliate di ogni umore, di saper sopportare impunemente il contatto di veleni anche dei più potenti.

Passando al quesito dei preparati terapeutici, dopo l'annuncio di Behring e Kitasato, numerosi sperimentatori realizzarono sieri curativi, e in particolare dai sieri antitossici passarono agli antibatterici, contro le infezioni di carattere invasivo pio e setticemiche, che offrivano un campo ben maggiore di utilità pratica. Ma già ai primi tentativi ci si accorse che era difficile ottenere sieri antibatterici veramente efficaci; infatti poco o nulla potevano contro le malattie.

La causa di questi insuccessi cominciò ad essere chiara allorché, continuando lo studio dei veleni batterici, si trovò

ristretta ad un numero eccezionalmente esiguo di germi la capacità di sviluppare tossine vere; nella immensa maggioranza dei casi dominavano infatti veleni di tutt'altra natura: i veleni del corpo batterico, studiati dal Buchner (1889) come batterio-proteine, dallo Pfeiffer (1892) come endotossine e dal Centanni (1894) come pirotoossine.

Il Centanni dimostrò come i veleni endotossici formano un tipo unitario, sia dal lato chimico sia da quello biologico, e che rappresentano essi stessi l'agente della sindrome fondamentale comune del processo infettivo; dopo aver riconosciuto inoltre che non erano dominabili per via di sieri, indicò infine in un vaccino batterico-proteico aspecifico (1895) l'agente che riusciva a neutralizzarli, portando la malattia a una pronta risoluzione. In pratica ravvisò una nuova forma di immunità che distinse col nome di: immunità Stomogene (1896)<sup>7</sup>.

La immunità stomogene è diretta alla distruzione dei veleni intermediari aspecifici, che sostengono la sintomatologia fondamentale del processo infettivo, ed è quindi affidata al suo compito la risoluzione naturale del processo stesso. I caratteri che la distinguono sembrano essere apparentemente in antagonismo con quelli dell'immunità antigene specifica; nella sostanza però le due immunità si svolgono sotto il dominio della stessa legge completandosi a vicenda.

I caratteri fondamentali della immunità stomogene sono:

1) Si sviluppa come reazione a principi della più varia natura funzionanti da vaccino: batteri omologhi ed eterologhi, proteine naturali e scomposte, diverse sostanze chimiche comuni).

2) Lo stabilirsi dello stato difensivo, anche a grado elevatissimo non ha bisogno di preparazione: compare ed evolve nel giro di poche ore dopo l'applicazione del materiale vaccinale.

3) Il principio che agisce in questa immunità - la stomosina - è un catalizzatore, o più precisamente una kinasi che attiva la distruzione ossidativa dei veleni e delle scorie intermedie che sostengono il quadro infettivo.

4) Data la natura intermediaria dei veleni di sua pertinenza, l'azione della stomosina ha carattere aspecifico, cioè neutralizza quei veleni, qualunque sia la matrice originariamente specifica, donde provengano.

5) L'agente stomogene non è capace di raggiungere un considerevole accumulo nel sangue; quindi di questa immunità non può farsi l'applicazione sotto forma di sieroterapia.

6) In conseguenza della distruzione rapida e completa del veleno che sostiene la sindrome infettiva e che è il solo ad agire nella grande maggioranza dei batteri, l'immunità stomogene è il vero fattore della crisi risolutiva.

Questa immunità fu riconosciuta ed eretta ad entità distinta dagli studi del Centanni (1893-98) e le venne applicato, non a caso, il nome di stomoterapia ("*dare la temprà all'acciaio*"), desumendolo del fatto che l'organismo, dopo aver superato la reazione, appare diventato improvvisamente inattaccabile ai prodotti patogeni; e se si aggiunge che la reazione è di regola accompagnata da ipertermia, come indizio di rapida combustione della materia *peccans*, il termine diventa ancora più espressivo, accoppiando l'idea del ferro riscaldato che col raffreddarsi passa in acciaio<sup>8</sup>. Venendo l'immunità stomogene promossa col mezzo di più svariati agenti, ed esercitando la sua opera sopra i più svariati processi, primaria necessità dello studio era quella di trovare un punto di coincidenza, sia nell'offesa come nella difesa, fra fattori così divergenti.

Intanto nel movimento degli studi, in modo frammentario ma continuativo, maturavano gli stessi principi: la non specificità dei vaccini curativi (Centanni, 1884).

Le larghissime applicazioni cliniche, susseguitesi a partire dal 1915, specialmente in occasione della guerra, hanno assicurato un posto stabile a questa immunità dato il suo grande potere di risolvere il processo infettivo.

Tre sono i tipi di immunità finora rivelati, tra i quali se ne possono distinguere due umorali: la antigene, diretta contro gli agenti specifici primari della malattia, e la stomogene, contro

gli agenti aspecifici secondari; di fronte ad esse si trova la istogene, dove la difesa è inerente ad attività interne della cellula stessa.

I nuovi studi hanno dimostrato che la immunità sierale ad anticorpi specifici difende solo contro un ristretto numero di agenti specifici, è solo di primo soccorso ed esclusivamente in animali superiori, mentre l'immunità istogene, con le sue difese e con gli adattamenti cellulari diretti, è in tutti gli animali inferiori, nella immunità congenita e come complemento dell'acquisita nei superiori, di fronte ad ogni specie di agenti, fisici, chimici e, infettivi. Il primato per la potenza curativa spetta, invece, alla immunità stomogene, date le sue qualità di agire sul veleno infettivo fondamentale.

Ognuna di queste tre forme di immunità possiede nel vaccino il suo speciale principio eccitatore, il quale mette in azione nell'organismo attività funzionali corrispondenti.

Il diritto di priorità che spetta, incontestabilmente, alle ricerche del Centanni non è legato quindi al solo fattore cronologico-temporale, ma a ben altre e importanti ragioni:

- 1) al pronto riconoscimento di un'immunità affatto nuova, ma che nessuno aveva osato affermare;
- 2) al non essersi limitato a 'falli' sporadici, ma di avere lavorato per principio senza tregua, ignorato e combattuto in mezzo all'opposta corrente degli studi immunitari;
- 3) all'essersi spinto 'in tempi non sospetti' all'isolamento e allo studio del principio attivo<sup>9</sup>, quando solo oggi la scienza è giunta al riconoscimento della proteino-terapia greggia.

Un vero e proprio scienziato dunque Eugenio Centanni, grande padre dell'immunologia italiana, il cui massiccio spessore professionale sembrava trovare una precisa corrispondenza anche nel suo maestoso aspetto fisico, come si ricava dalla seguente testimonianza:

*"Forte e robusto nella persona, spalle quadrate, testa massiccia e rotonda quasi brachicefala, zigomi sporgenti, colorito giallo terreo, sembrava*

*avere qualche tratto mongolico; ma nei piccoli occhi neri vivissimi s'indovinava la luminosità dell'ingegno"*<sup>10</sup>.

Nel 1938, raggiunti i limiti di età, lasciò l'insegnamento con grande rammarico, ma non gli studi scientifici, accettando l'incarico di Direttore nel Laboratorio Biologico dei Farmaceutici Russi di Ancona. Rimangono di lui più di 200 pubblicazioni, quasi tutte su argomenti di biologia, più d'una scritta direttamente in tedesco. Piace, in conclusione, ricordarlo proprio riportando l'esatta testimonianza di chi gli fu a fianco e gli volle bene:

*"Quando la vecchiaia cacciò inesorabile il dente nella sua salda fibra egli presentì la prossima fine. Era diventato sordastro ed il suo colorito si era andato man mano spegnendo in un pallore impressionante. Volle essere ricoverato nella Clinica di S. Orsola a Bologna, dove nella memoria dei suoi insegnanti e dei suoi colleghi gli parve meno angoscioso il tramonto. Il trapasso avvenne il 19 agosto 1942. I funerali si svolsero, solenni ma dignitosi e raccolti, poiché il fasto ed i clamori furono prodigati ad un ignoto gerarca morto il medesimo giorno. La salma, secondo il suo espresso desiderio, venne trasportata nella tomba di famiglia nel bel camposanto di Monterubbiano, in mezzo alla folta schiera di tanti altri illustri concittadini"*<sup>11</sup>.

#### BIBLIOGRAFIA E NOTE

##### SCRITTI FONDAMENTALI DI EUGENIO CENTANNI:

- *Trattato di Immunologia*, Milano, Società Editrice Libreria, 1921.
- *Untersuchungen, über das infectionsfieber. Das Fiebergift der Bacterien*. La Rif. Medica, 1893 (Deut. Med. Wochenschrift, 1844).
- *Die spezifische Immunisation der Elemente der Gewebe*. Deut. Md. Wochenschrift, 1893.
- *Sui Vaccini polivalenti. I. Vaccino per varie malattie batteriche del coniglio. II La polivalenza nelle infezioni non batteriche e nelle intossicazioni comuni*, in collaborazione con A. Bruschetini. La Rif. Medica, 1895.
- *La depurazione dei vaccini a scopo curativo*. II Policlinico, sezione medica, 1896.
- *Les stomoosines, nouveaux produits immunisants*. Arch. ital. de Biologie, 1897.
- *Sui vaccini depurati (stomosine)*. La Rif. Medica, 1897 e 1902.
- *Sul valore immunizzante dell'infiltrato locale nelle malattie infettive*, Gazzetta degli Ospedali, 1898.
- *Sui prodotti tossici e secondari nelle infezioni*, La Rif. Medica, 1898.

1. Le notizie biografiche sul prof. Eugenio Centanni derivano da una lettera scritta dal prof. Giuseppe Centanni (nipote di Eugenio) al prof. Marco Centanni (nipote di Giuseppe), in cui afferma che *“questo documento è copia di un manoscritto originale di mio padre Dott. Luigi Centanni per molto tempo medico a Milano, ed in seguito giornalista, poeta nonché sindaco di Monterubbiano; non è datato ma risale senza alcun dubbio alla seconda metà degli anni ‘40”*.
2. CRAWFORD D., *Il nemico invisibile. Storia naturale dei virus*. Milano, Raffaello Cortina Editore, 2002, pp. 101-102.
3. VERDE B., *I virus filtrabili in patologia umana*. Milano, Istituto Sieroterapico Milanese Serafino Belfanti Editore, 1948, p. 119.
4. CRAWFORD D., *Op.cit.* nota 2.
5. VERDE B., *Op.cit.* nota 3, p. 244.
6. La citazione è tratta dalla lettera scritta dal prof. Giuseppe Centanni al prof. Marco Centanni (cfr. nota 1).
7. CENTANNI E., *Trattato di Immunologia*, Milano, Società Editrice Libreria, 1821, p. 149.
8. *Ibidem*.
9. *Idem*, p. 157.
10. Cfr. nota 1.
11. Cfr. nota 1.

Correspondence should be addressed to:

Gian Carlo Mancini, Università degli Studi di Roma di “Tor Vergata”,  
Dipartimento di Medicina Sperimentale e Scienze Biochimiche, Cattedra di  
“Storia della Medicina”. Via Montpellier, 1 - 00133 Roma.  
e-mail: [mancinig@uniroma2.it](mailto:mancinig@uniroma2.it) [gcmancini@yahoo.it](mailto:gcmancini@yahoo.it)

Articoli/Articles

LE ARRINGHE DEL VENERDÌ DI J.M. CHARCOT

LIBORIO DI BATTISTA  
Seminario di Storia della Scienza - Università di Bari, I

SUMMARY

THE FRIDAY LECTURES OF J.M. CHARCOT

*Studies of the life and work of Jean Martin Charcot (1825-1893) carried out over the last fifteen years all see in him one of the figures mainly responsible for the constitution of clinical neurology as a specific area of research, in particular in French-speaking areas.*

*The aim of this study is to analyse, by the use of a computational linguistic technique, the language of his lessons to demonstrate a rhetoric use of verbs to obtain the verdict from the jury of the disciples: the disease's name.*

*“Signori, Charcot merita un posto unico nella storia della Neurologia... di un preciso metodo d'osservazione, di idee generali capaci di fecondare i fatti, ma saldamente stabilite su questi, ecco di cosa fu fatta l'opera di Charcot, che apportò alla neurologia francese essenzialmente un metodo – il metodo anatomo-clinico e un'idea, quella delle localizzazioni”*

Non è plausibile tacciare di piaggeria queste affermazioni pronunciate da Jules Dejerine (1841-1917) nel corso della lezione con la quale inaugurava il suo insediamento sulla cattedra che era stata di Jean Martin Charcot (1825-1893), la cattedra di Clinica delle Malattie Nervose alla Salpêtrière. Non è plausibile perché Charcot era defunto oramai da diciotto anni e perché lo stesso Dejerine era un *outsider*, l'unico fra i pretendenti alla cattedra a non essere stato allievo di Charcot. Egli, infatti, allievo di Vulpian, aveva anzi avuto motivi di contrasto con il suo illustre predecessore<sup>1</sup>, per non essersi sottoposto al monopolio del Cesare della Salpêtrière, come era soprannominato il grande clinico parigino. Eppure Dejerine ne rico-

*Key words:* Charcot J.M. – Neurology – Teaching – Computational Linguistics