AMILCARE CARPI *

# Lo sviluppo della Chimica Terapeutica. Aspetti biologici **

*Le origini*

Nella decisione di acquisire competenze farmacologiche all'Istituto Superiore di Sanità, presa da Domenico Marotta nell'immediato dopoguerra, sono certamente intervenute due componenti. In primo luogo il ruolo che, nel bene ma anche nel male [1], aveva ormai assunto questa disciplina in campo biomedico, un ruolo che, proprio per la sua ambivalenza, imponeva di affidarsi per questo progetto a uomini competenti e liberi da conflitti di interesse. In secondo luogo la possibilità di riportare in Patria ricercatori di primo piano formatisi in Francia ove erano espatriati in giovane età per sottrarsi al clima politico ostile cui era esposta la loro famiglia.

Nei laboratori dell'Istituto Pasteur di Parigi, sotto la direzione di Ernest Fourneau, operavano infatti fin dai primi anni '30 Federico Nitti, prematuramente scomparso quando il progetto di Marotta era in fase di avanzata elaborazione, e ancora Filomena Nitti e suo marito Daniel Bovet, tempestivamente acquisito alla nazionalità italiana. I loro nomi compaiono in una serie di lavori che segnano la nascita e gli sviluppi della farmacologia di sintesi con la creazione dei capostipiti sintetici di importanti classi farmacoterapeutiche: gli anestetici locali (la stovaina il cui nome, derivato dalla traduzione inglese della parola fourneau, dichiarava la paternità di questa molecola); gli antimalarici (alcuni derivati isochinolinici); gli antibatterici (fondamentale qui l'identificazione della p. aminobenzensulfonamide quale componente attivo della molecola del Prontosil rosso di Domagk); gli anticolinergici centrali, efficaci nella malattia di Parkinson; i primi antistaminici, attivi nelle allergie; i benzodiossani utili nel controllo e nella caratterizzazione etiopatogenetica degli stati ipertensivi e, ancora, la gallamina primo curaro di sintesi [2].

* Già Istituto Superiore di Sanità. Indirizzo privato: Viale XXI Aprile 34, 00162 Roma.

** Relazione presentata al Convegno in onore di « Domenico Marotta, nel 25° anniversario della morte» (Roma, 9 luglio 1999).

Il laboratorio di Chimica Terapeutica dell'Istituto Superiore di Sanità non venne meno alle attese implicite nella decisione e nelle scelte che ne avevano sancito la nascita. Ne fanno fede le parole con cui Marotta presentava in un fascicolo speciale dei Rendiconti dell'Istituto Superiore di Sanità [3] i lavori sui curari di sintesi realizzati o coordinati dal laboratorio nei suoi primi due anni di vita. In questa presentazione Marotta sottolineava il prodotto finale di questa attività, la succinilcolina che avrebbe trovato largo impiego nell'assistenza farmaco-anestesiologica agli interventi chirurgici. Ma egli aveva anche il modo di evidenziare un principio a lui caro: quello della collaborazione multidisciplinare che, in questo fascicolo vede integrarsi l'etnofarmacologia, la chimica, la biologia, la biochimica, la farmacodinamia, la clinica e l'ingegneria biomedica. Da questo lavoro multidisciplinare si deve oggi aggiungere, emerge il principio che in un ben definito progetto di ricerca le discipline chiamate a concorrervi in forma che solo riduttivamente potrebbe definirsi marginale, possono in questa collaborazione trarre spunti e indirizzi per ulteriori autonomi sviluppi.

Così, se i lavori sulla inattivazione della succinilcolina ad opera della colinesterasi costituiscono le radici della biochimica farmacologica successivamente sviluppata in Istituto con indirizzi teorici e applicativi, non è azzardato vedere nella ricerca sugli algoritmi della risposta del muscolo retto addominale di rana un primo approccio allo studio dell'interazione fra agenti biologici o farmacologici e substrati biologici, una disciplina destinata a sfociare nel campo della farmacologia recettoriale, ormai dominante e oggi ben rappresentata in Istituto.

Sarebbe dunque riduttivo, a più di 50 anni dalla nascita del laboratorio di Chimica Terapeutica, far della semplice cronaca ricordando i pur ragguardevoli obiettivi raggiunti da questo laboratorio negli anni in cui fu ancora concesso a Marotta di reggere la direzione dell'Istituto. Alla storia di quegli stessi anni e di quelli che immediatamente seguirono la traumatica estromissione di Marotta, severamente commentata anche sulla più reputata stampa scientifica straniera [4], è infatti necessario anche se più impegnativo dare un senso, cogliendo in questa storia gli eventi da cui sono derivati gli sviluppi, ma anche la diaspora di quel laboratorio.

*L'evoluzione*

Il filo conduttore che guida il lavoro del laboratorio e ne condiziona il successivo sviluppo si può identificare nella ricerca dei rapporti fra struttura chimica e attività biologica della quale Bovet aveva ripetutamente precisato nei suoi scritti [5] e nelle sue conferenze [6] non solo gli obiettivi ma anche i limiti. Questo studio, egli sottolineava, non può vedersi in termini riduttivi come una attività volta a descrivere in una specie di storia naturale le abitudini, l'habitat, il comportamento e il destino delle molecole chimiche. Esso implica un processo di elaborazione e di verifica di ipotesi nel quale non è raro che risultati inattesi e paradossali o addirit-

tura il crollo di un edificio concettuale spesso faticosamente costruito indichino allo studioso attento e onesto le nuove vie da seguire.

Su un piano operativo questo vuol dire proporsi di verificare l'esistenza di ipotizzate attività biologiche nelle strutture chimiche costruite sul modello di principi attivi naturali senza per questo trascurare la possibilità di imbattersi in attività meno prevedibili o addirittura inattese. Il primo obiettivo richiede di operare su modelli biologici capaci di rispondere selettivamente alle attività ipotizzate anche se con sensibilità relativamente ridotta, il secondo impone l'impiego di modelli biologici caratterizzati da una elevata sensibilità a una gamma di attività il più possibile estesa. In questo intreccio fra ricerche eseguite su modelli biologici selettivi anche se scarsamente sensibili e osservazioni condotte su modelli altamente sensibili e poco specifici si inquadrano gran parte dei lavori svolti nel laboratorio nel periodo che, dalla sua istituzione, si prolunga fino alla metà degli anni '60 nei quali, pur nelle avvisaglie delle successive ristrutturazioni, il laboratorio mantiene la sua organizzazione originale.

In questi lavori, accanto alle conferme delle ipotesi di partenza che prevedevano attività adrenosimpaticolitiche in diversi ergotaminici di sintesi [7] e un'azione antimonoaminossidasica nei derivati idrazinici del benzodiossano [8], non sono mancati i risultati inattesi negli studi volti a identificare negli stessi ergotaminici di sintesi l'attività uterostimolante o quella vasocostrittrice cerebrale alle quali si riconducono alcuni degli effetti terapeutici dell'ergotamina. La prima di queste attività risultò presente negli studi preclinici in alcuni derivati tetraidronaftilaminici che tuttavia risultarono poco attivi o inattivi nelle prove cliniche: un fatto questo non eccezionale quando si usino modelli ad alta specificità e quindi esposti all'influenza della specie animale e delle condizioni sperimentali nelle quali si opera. Ma queste ricerche portarono ad approfondire i meccanismi che sovraintendono all'annidamento dell'uovo e allo sviluppo del prodotto del concepimento creando in questo modo le competenze utilizzate in successive ricerche sulla selezione di ceppi di ratto con peculiari attitudini comportamentali.

Punto di partenza per gli studi sull'attività vascolare cerebrale degli ergotaminici di sintesi fu l'elaborazione di modelli sperimentali capaci di evidenziare l'azione vasocostrittrice di dosi clinicamente attive di ergotamina. Se i risultati ottenuti con i prodotti sintetizzati in laboratorio furono deludenti, l'esperienza acquisita su questi modelli portò a sviluppi di qualche peso in altri settori. Sul piano farmacoterapeutico in particolare, la constatata perdita di reattività dei vasi cerebrali quando il circolo encefalico si trovi in condizioni critiche denunciava la scarsa utilità, se non l'azione controproducente, della terapia vasodilatatrice nelle cosiddette sindromi d'insufficienza cerebrovascolare, anticipando di qualche anno l'obsolescenza di questa terapia [9]. Dagli studi sull'azione anti edema cerebrale del glicerolo [10] hanno preso spunto ricerche di farmacologia oculare sviluppate con successo in sede extramurale da ricercatori che si erano formati nel laboratorio.

Risultati inattesi emersero infine nello studio sulla serie chimica dei bispidoni,

sintetizzati sul modello della citisina, un alcaloide allora da poco elucidato nella sua struttura. Emersero in alcuni di questi composti attività cardiotossiche le quali, per alcune orientative caratteristiche simildigitaliche, fecero ventilare la proposta di un immediato passaggio di questi composti alla sperimentazione clinica. La scelta di una più prudente via di sviluppo dimostrò tutta la sua validità in quanto le metodologie sperimentali elaborate per approfondire il problema esclusero l'esistenza di azioni terapeutiche simildigitaliche in questi composti che risultarono avere una attività antiaritmica scarsamente maneggevole [11]. Queste esperienze ebbero il merito di far toccare con mano ai ricercatori del laboratorio il problema del passaggio dalla sperimentazione preclinica a quella clinica in un'epoca in cui erano totalmente assenti linee guida tendenti a razionalizzare un processo che avrebbe trovato in tempi più recenti una soluzione grazie anche al contributo dato dall'Istituto sul piano regolamentare e su quello operativo [12].

Profonde furono infine le conseguenze della constatata esistenza di bispidoni dotati di attività convulsivante stricnino simile [13]. Fu in questo caso determinante la decisione di rivolgersi alle metodologie comportamentali per approfondire e affinare le conoscenze sulle azioni centrali di questi composti. Decisione questa tempestiva perché giungeva in un momento nel quale si cominciava a parlare degli effetti comportamentali degli psicofarmaci e del successo, alla luce del giorno d'oggi fin troppo enfatizzato [14], dell'eroico impiego dei neurolettici in psichiatria.

In questa decisione si possono vedere le radici di una vigorosa pianta che già ai suoi inizi ha esordito con le ricerche, divenute un classico della letteratura comportamentale, sulla selezione di ceppi di ratto ad alte e basse prestazioni nelle prove di evitamento [15], ma che ha anche impostato una metodologia di lavoro che sta dando i suoi frutti sugli aspetti biochimici, recettoriali, ontogenetici, fisiopatologici e tossicologici della ricerca neurofisiologica e neurocomportamentale.

Se questa è ormai storia dei nostri giorni essa tuttavia si inserisce senza forzature non solo nel quadro che descrive gli sviluppi e l'evoluzione di decisioni prese in epoca non più recente, ma anche in quello che, su un piano più generale tiene conto dell'evolversi della ricerca fisiopatologica e farmacologica. Si ricorda che Adolph Jarisch, farmacologo austriaco noto per i suoi studi sul veratro, considerasse farmacologi di seconda categoria quelli che utilizzavano i farmaci come strumento per chiarire i meccanismi che governano la fisiologia dell'organismo [16]. Nella storia del laboratorio di Chimica Terapeutica si può vedere come questo indirizzo, una volta ritenuto di minore impatto farmacologico, abbia originato attraverso un meccanismo consequenziale strutture e competenze in un campo che non può certo considerarsi un sottoprodotto della farmacologia ma al contrario una fonte di notizie e di spunti sui quali la moderna farmacologia sta dimostrando di potersi sviluppare.

## BIBLIOGRAFIA


[1] GOODMAN L.S., GILMAN A., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, II ed., MacMillan, New York 1955, pp. V-VI.

[2] BOVET D., *Notizie sull'operosità scientifica e elenco delle pubblicazioni*. Tip. Editrice Italia, Roma 1963, pp. 1-76.

[3] AA.VV., «Numero speciale sui curari di sintesi», *Rendiconti Ist. Sup. Sanità*, **12**, 5-264, 1949.

[4] MACFARLANE G., «Thunder in the air», *Nature*, **319**, 363-364, 1986.

[5] BOVET D., BOVET NITTI F., *Structure et activité pharmacodynamique des médicaments: du système nerveux végétatif*, Karger, Bâle 1948, pp. 7-9.

[6] BOVET D., «Relations d'isostérie et phénomènes compétitifs dans le domaine des médicaments du système nerveux végétatif et dans celui de la transmission neuromusculaire», in: *Les Prix Nobel en 1957*, Norstedt and Söner, Stockholm 1958, pp. 134-161.

[7] AA.VV., «Ricerche sui simpatolitici e sugli oxitocici di sintesi nella serie dell'ergotamminа», *Rendiconti Ist. Sup. Sanità*, **15**, 722-1040, 1952.

[8] BOVET NITTI F., OSENGHER O., LANDI-VITTORY R., BOVET D., «Un nouvel inhibiteur des monoamine oxydases: le N'-(1-4-benzodioxan 2-méthyl)-N'-benzyl hydrazine», *C.R. Acad. Sci.*, **252**, 614-616, 1961.

[9] CARPI A., «Pharmacology of Cerebral Circulation», *International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics*, Sect. 33, vol. I, Pergamon Press, Oxford 1972, pp. 332-336.

[10] VIRNO M., CANTORE G.P., «Indagini fisio-farmacologiche sull'edema cerebrale del coniglio dopo craniotomia», *Minerva neurochir.*, **6**, 22-23, 1962. CANTORE G.P., GUIDETTI B., VIRNO M., «Oral glycerol for reduction of intracranial pressure», *J. Neurosurg.*, **21**, 278-283, 1961.

[11] CARPI A., CARTONI C., DEL BASSO P., GIARDINI V., «Anti-arrhytmische Wirkung von Bispidonderivaten», *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak.*, **269**, 450, 1971.

[12] CARPI A., «La sperimentazione sull'uomo: tutela del soggetto, validità scientifica e utilità sociale», *Dossier*, **2**, 45-50, 1992, supplemento al n° 1, 1992, di I.G. Informazioni.

[13] LONGO V.G., SILVESTRINI B., BOVET D., «An investigation of convulsant properties of the 5-7-diphenyl-1-3-diazamantan-6-ol (1757 I.S.)», *J. Pharmacol. exper. Therap.*, **126**, 41-49, 1959.

[14] JACOBS D.H., «Psychiatric drugging: forty years of pseudo-science, self-interest and indifference to harm», *J. of Mind and Behavior*, **16**, 421-470, 1997.

[15] BIGNAMI G., «Selection for high rates and low rates of avoidance conditioning in the rat», *Anim. Behav.*, **13**, 221-227, 1965; Current Contents, *ABS-ES*, **17** (n° 14), 18, 1986.

[16] STARKE K., «A History of Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology», *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **351**, 53-54, 1998.