

## Lo Scienziato

Paolo Preziosi

Sono particolarmente lieto di esser io, attuale Presidente della Società Italiana di Farmacologia, che fu onorata di avere il Premio Nobel Professor Daniel Bovet quale socio onorario, a prendere la parola per un ricordo della sua attività scientifica in questa prestigiosa sede che lo vide per lunghi anni brillantemente operare.

L'attività scientifica del Professor Bovet, iniziata nel settore della biologia nella patria Svizzera, è scandita dagli sviluppi significativi in Francia all'Istituto Pasteur, nel Laboratorio di Fourneau, e a Roma in questo glorioso Istituto.

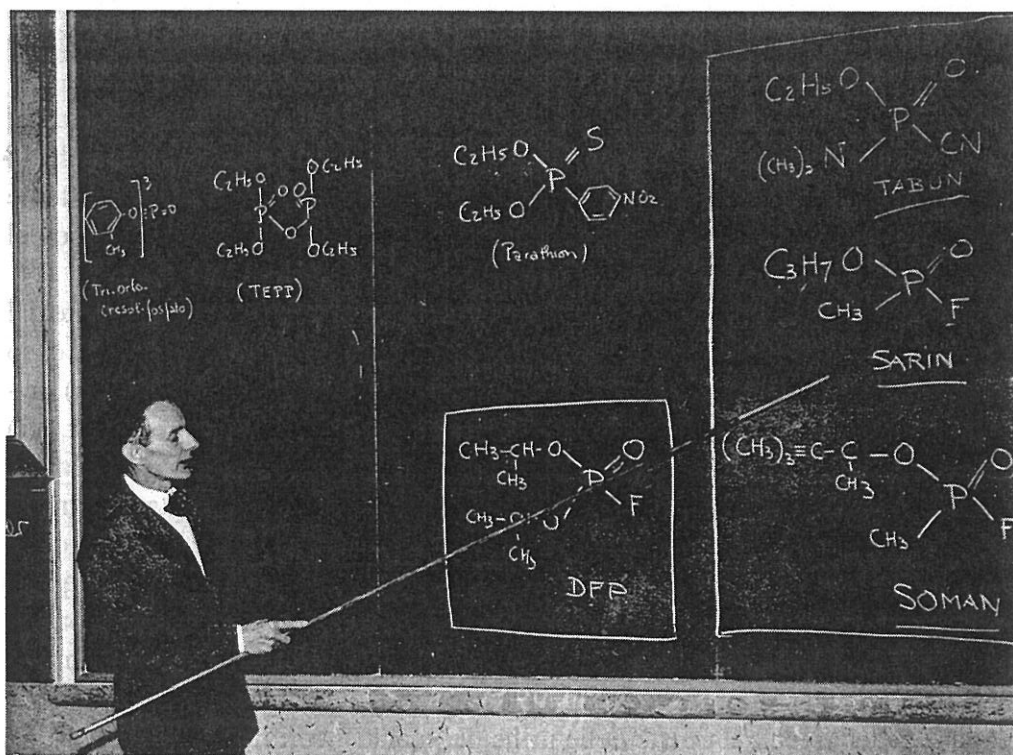
Organizzatore ed animatore, in Francia, del Reparto di Farmacologia del Laboratorio di Chimica Terapeutica dell'Istituto Pasteur, inizia le sue ricerche in due settori fondamentali: quello della chemioterapia, che viveva l'esaltante periodo dei primi antibatterici efficaci, e quello del controllo farmacologico del sistema nervoso vegetativo.

La grande avventura dei coloranti azoici come antiparassitari, derivante dal mai sopito reliquato del pensiero di Ehrlich (colorazione del substrato, nel caso specifico microbico, possibilmente equivalente ad attività antiparassitaria), avventura culminata nella sulfamidocrisoidina, portava il Professor Bovet, già esperto in ricerche su antimalarici e tripanocidi, con una serie di successivi lavori in cui l'osservazione dei processi biotrasformativi si sposava ad un antesignano *drug design*, al riconoscimento del prodotto di metabolizzazione naturale della rossa sulfamidocrisoidina, la incolore *p*-aminobenzensulfonamide, quale depositario dell'attività chemioterapica. Una grande rivoluzione anche concettuale che, mentre individuava un composto con indubbi vantaggi pratici immediati rispetto alla sulfamidocrisoidina (ad esempio la mancata colorazione della biancheria lettereccia da parte delle urine dei malati), apriva la strada agli oltre 5000 derivati sulfamidici degli anni a venire, fino agli ultimi, negli anni '58-'60, a lunga durata d'azione, superati solo dalle penicilline e cefalosporine semisintetiche.

Ma le ricerche sui sulfonamidici non si arrestano all' identificazione ed allo studio dei composti antibatterici tipo prontasil bianco e derivati; spaziano su composti della stessa matrice trovati accidentalmente dotati di altre proprietà (ad esempio quella stimolante la secrezione di insulina e quindi potenzialmente antidiabetici, da cui, a fine anni '50 deriveranno le sulfaniluree ipoglicemizzanti) e su analoghi e congeneri antiparassitari quali difenilsolfuri, difenilsolfossidi e difenilsolfoni, da cui il diaminodifenilsulfone ad attività antileprosa.

A tali ricerche indirettamente si collegano anche quelle, tra il 1940 ed il 1950, relative allo studio dell' aminotiazolo sulla funzione tiroidea ed alla utilizzazione terapeutica dello stesso nella malattia di Basedow.

Le ricerche sul controllo farmacologico del sistema nervoso vegetativo, in un periodo nel quale il riferimento strutturistico agli aspetti di interazione recettoriale era approccio, anche concettuale, embrionale ed avveniristico, esitarono subito in una serie di nuovi derivati simpaticomimetici e simpaticolitici tra i quali ultimi derivati della serie del 2-metil-1,4-benzodiossano -



Daniel Bovet tiene una lezione sugli organofosforici ad azione anticolinesterasica agli Ufficiali delle FF.AA. partecipanti al corso A.B.C. (16 e 17 settembre 1955, Anfiteatro dell'Istituto Superiore di Sanità, attualmente Aula Marotta).

dietilaminoetilbenzodiossano (883 F; prosympal) e piperidinometilbenzodiossano (933 F) - individuati come potenti antagonisti degli effetti dell'adrenalina e della stimolazione di nervi simpatici su vari reattivi biologici e dunque reali potenti adrenolitici. Le ricerche con questi ed altri derivati sugli effetti sul cuore indotti da adrenalina in differenti specie animali o sulla tachicardia conseguente al taglio dei vaghi, con evidenziazione di attività, relativamente a tali fenomeni, non compiutamente antagonistiche come nel caso delle variazioni pressorie contestualmente eventualmente rilevate testimoniano, nell'assenza di conoscenza, all'epoca, di un recettore  $\beta_1$  insensibile all'azione di prodotti alfabloccanti, una dissociazione che in futuro sarà assai significativa per prodotti, trovati capaci, a molta distanza di tempo, per i loro effetti sui recettori  $\alpha_2$  presinaptici, di incrementare il rilascio di noradrenalina dalle terminazioni adrenergiche, e quindi la disponibilità a livello recettoriale con accentuazione di effetti tachicardici e cardiostimolanti. La proiezione clinica di derivati della serie detta, ricercata ed accertata nel controllo possibile dell'esoftalmo da ipertiroidismo e della ipertensione arteriosa, è testimonianza precorritrice del ruolo chiave che verrà riconosciuto al sistema adrenergico in sintomi della malattia di Basedow e nella patogenesi dell'ipertensione essenziale e del controllo farmacologico di tali affezioni.

Nelle indagini sul sistema adrenergico confluiscono anche quelle sulle connessioni strutturali di alcaloidi della segale cornuta con amine adrenergiche, con anche una ipotesi semplificativa della struttura degli alcaloidi detti in riferimento allo scheletro chiave adrenergico, esitata in antiadrenergici derivati della tetraidronaftilamina e fortemente confermata dalle indagini strutturali più recenti.

E poi l'interesse al sistema colinergico con farmaci all'epoca ancora poco diversificabili nei loro aspetti di interferenza a livello di strutture periferiche effettrici e di gangli del sistema nervoso vegetativo, con l'ottenimento tra l'altro di aminoacetali di polioli, in particolare lo ioduro di trimetil (metildiossanil) metil ammonio e ioduro di diossalil-metiltrimetilammonio (2249 F, oscapropanio ioduro o Dilvasene).

Viene sviluppata, dal 1937 in poi, un'altra area chiave di ricerca, quella relativa alle manifestazioni allergiche negli aspetti di patogenesi e di controllo farmacologico. Gli studi di Sir Henry Dale sull'istamina avevano fortemente richiamato l'attenzione su questo importantissimo autacoide, il cui ruolo nella patogenesi delle sindromi allergiche emergeva prepotente attraverso l'indiscusso riscontro, recente all'epoca, di elevatissime concentrazioni nel sangue in corso di anafilassi. Evidente, nell'assenza di informazioni nel periodo sui recettori dell'amina, appariva l'opportunità, ai fini terapeutici, di antagonizzarne gli effetti.

Da qui complesse valutazioni di analoghi strutturali, originalmente realizzati, ed il fondamentale riconoscimento dell'importanza della catena dialchilaminoetilica ancorata ad un grosso supporto molecolare determinante ai

fini funzionali nel contrastare il dominio molecolare dell'istamina. Ed eccoci ai primi antistaminici in tre serie chimiche, relative al fenolo [timossietildietilamina (929 F)], alla anilina (1571 F) ed all'aminopiridina [N-*p*-metossibenzil-N-dimetilaminoetilaminopiridina o piranisamina o neo-antergan (2786 RP)], attivi sui poi individuati recettori H<sub>1</sub> dell'istamina, capaci di proteggere anche a dosi bassissime da enormi dosi dell'amina, di antagonizzarne le risposte sulla muscolatura liscia degli organi cavi e sui vasi, con la conseguente capacità, se precocemente somministrati, di esplicare potente attività antagonistica nei riguardi degli effetti letali. Saggi clinici su tali composti ne documentarono l'efficacia in malattie e sindromi di origine allergica nell'uomo per somministrazione orale. Erano nati, dopo i sulfonamidici incolori e nuovi adrenolitici, gli antistaminici H<sub>1</sub>.

Analogie con gli antistaminici verranno poi rilevate nella catena laterale funzionalmente attiva per un derivato della fenotiazina come il diparcol, risultante da studi su ganglioplegici e con una grossa componente anticolinergica, che dimostrerà attività terapeutica nella malattia di Parkinson: composti di tal genere, oggi non più adoperati, hanno lasciato il passo, nella terapia del parkinsonismo, ad altri antistaminici quali la orfenadrina e clorfenossamina, derivati della difenidramina.

Il trattato del Professor Bovet *Structure et activité pharmacodynamique des médicaments du système nerveux végétatif*, in collaborazione con la consorte, rimane un enciclopedico documento dello stato dell'arte del settore all'epoca e delle ricerche personali nell'area.

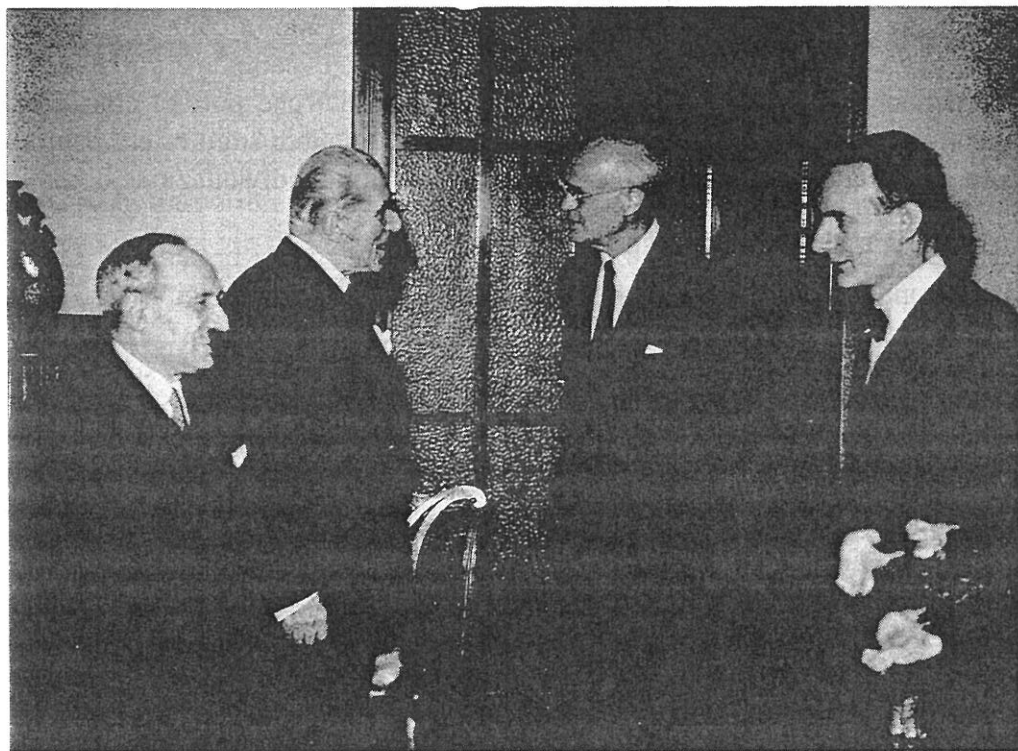
Dal sistema nervoso autonomo si va alle fibre periferiche del sistema nervoso di relazione. Per la prima volta, nel 1941, da Griffith e Johnson era stato ottenuto, mercé l'impiego della *d*-tubocurarina, un effetto miorilassante indispensabile ai chirurghi per raggiungere agevolmente visceri il cui approccio gli anestetici generali mal consentivano o non consentivano, gli effetti deprimenti di questi sul tronco encefalico impedendo, tramite blocco respiratorio irreversibile, di poter pervenire alle emoconcentrazioni atte a determinare la miorisoluzione.

A Roma, in questo glorioso Istituto, il settore dei curarici di sintesi derivante dalle precedenti indagini su colinomimetici e colinolitici, fu affrontato dal Professor Bovet con lusinghiero risultato.

E' il tempo, quello degli anni '50-'60, di una complessa e vasta attività su varie classi di possibili miorilassanti: di analoghi della *d*-tubocurarina, di alcaloidi derivati da *Strychnos*, di molecole semplificate rispetto ai classici curarici, di analoghi della acetilcolina. Dopo l'ottenimento in Francia della gallamina (2559 F), quello della succinilcolina segna la nascita di curarici brevi ed ultrabrevi, che vengono appunto considerati nella originale denominazione di leptocurarari in confronto ai precedenti a medio-lunga durata di azione, detti appunto pachicurarari. La succinilcolina è tuttora un miorilassante largamente utilizzato nelle sale operatorie.

La formazione reticolare ascendente del tronco encefalico, con il suo significato pivotale per le nostre afferenze, la loro integrazione e l'equilibrio dell'ambiente esterno con il mondo interno, ha rappresentato un altro settore di interesse: e si è parlato a giusto titolo, dell'inizio, per opera del Professor Bovet, di una farmacologia della formazione detta, consentendo tecniche sofisticate studiate e realizzate approcci nuovi di tipo elettroencefalografico con rilevanti e significativi contributi.

Ancora, poi, il delicato problema delle turbe della memoria correlate con l'invecchiamento e la possibilità di contrastarle; *ante litteram* vengono elaborati modelli sofisticati ed accertato, ad esempio, il significato di fattori genetici nel topo come elemento essenziale di intensità delle risposte e conservazione delle stesse, documentando un particolare ruolo attivante centrale della nicotina in particolari ceppi di topi, fenomeno alla base del quale sono da chiamare in causa recettori nicotinici, il cui diretto coinvolgimento, nell'approccio farmacologico dell'Alzheimer, è stato relativamente da poco messo in evidenza.



Daniel Bovet ripreso in Istituto in occasione della conferenza tenuta il 24 gennaio 1956 dal farmacologo Carl Schmidt (secondo da destra). Sulla sinistra si riconoscono l'ematologo Giovanni Di Guglielmo e lo psichiatra Ugo Cerletti.

Il grande sviluppo da Lui dato nel corso delle ricerche su farmaci attivi sul sistema nervoso centrale alla farmacologia comportamentale è certo non ultimo dei suoi grandi meriti riguardo alla conoscenza dei meccanismi del cervello ed alla possibilità di influenzarli.

Non per nulla, il libro del Professor Bovet *Une chimie qui guérit*, "una chimica che guarisce", è il titolo della sua ultima appassionante rivisitazione della sua avventura nella ricerca.

L'attività scientifica del Professor Bovet si è svolta nel periodo aureo della chemioterapia e della farmacologia del nostro secolo; ed il suo contributo ad esso è stato cospicuo e brillante. Ciò che, però, è forse più caratteristicamente sorprendente rilevare oggi è come per settori con conoscenze inadeguate, primordiali o del tutto inesistenti, l'opera di ricerca svolta abbia contribuito in maniera determinante all'approfondimento ed alla più vasta comprensione, fino al possibile sbocco terapeutico, aprendo altresì nuovi e successivi, anche se non direttamente suoi, determinanti linee e spazi di ricerca: così è stato per i sulfamidici, la *p*-aminobenzensulfonamide avendo consentito l'individuazione del meccanismo d'azione dei sulfonamidici medesimi ed il conseguente avvento di inibitori della diidrofolicoreduttasi in chemioterapia antibatterica, antiprotozoaria e antiblastica, di antileprosi, delle sulfaniluree ipoglicemizzanti. Così lo studio dei farmaci del sistema nervoso vegetativo adrenergico, con l'isolamento di composti che poi saranno considerati  $\alpha_2$  antagonisti, di rilievo anche in campo neurochimico e neuroendocrinologico; così quello sugli antistaminici che porterà anni dopo indirettamente agli antistaminici  $H_2$ ; così, infine, gli studi sugli effetti centrali della nicotina che hanno aperto la strada alla possibile individuazione di nuovi farmaci delle demenze.

Una instancabile attività che dal poco preesistente si proietta ed apre il futuro; una visione moderna e originale delle scienze farmacologiche che dalla farmacologia molecolare va ai sistemi integrati e viceversa; concrete realizzazioni: tali le caratteristiche che il Professor Bovet, con l'immagine della sua vita, un esempio non facilmente imitabile, prospetta ai ricercatori.

La pessimistica visione dello Spencer - ad ogni passo dei confini del noto verso quelli dell'ignoto corrisponde un passo altrettanto vasto dei confini dell'ignoto verso quelli del noto - non trova certo conferma nelle ricerche del premio Nobel Professor Daniel Bovet, che ha ampliato in modo positivo gli orizzonti della scienza, in una visione di ottimistiche realizzazioni.

La Società Italiana di Farmacologia ne rende profondo omaggio alla memoria e conta di trovare modo per rendere ancor più la sua figura esempio ai giovani ricercatori.