

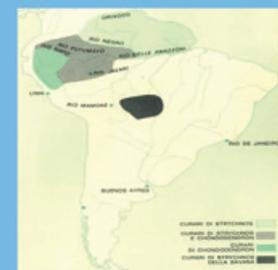
In questo volume viene ripercorsa una parte della storia della ricerca sui curari attraverso il contributo che il chimico G.B. Marini Bettolo diede in questo campo della medicina nella seconda metà del secolo scorso, in particolare negli anni in cui lavorò all'Istituto Superiore di Sanità. La ricostruzione delle diverse fasi della sua attività di ricerca è stata possibile grazie alla collaborazione tra l'ISS e l'Accademia delle Scienze detta dei XL, istituzioni che beneficiarono entrambe del suo contributo per diversi anni. Il suo impegno viene raccontato da ricercatori ed esperti italiani e latinoamericani che collaborarono in periodi diversi al suo lungo e appassionato lavoro di ricerca, arricchito da numerosi viaggi di studio in America Latina che facilitarono un fruttuoso scambio di conoscenze umane e scientifiche tra diversi paesi di questo Continente e l'Italia.

“I beni storico-scientifici dell'Istituto Superiore di Sanità” rappresentano una collana di monografie basate su un'intensa attività di recupero, salvaguardia e valorizzazione del patrimonio di interesse scientifico, storico e culturale. La serie ha lo scopo di documentare, attraverso le testimonianze sia materiali (strumenti scientifici, documenti, fotografie) che immateriali (interviste a ricercatori e tecnici, racconti orali), la storia dell'Istituto Superiore di Sanità e più in generale della sanità pubblica italiana.

Istituto Superiore di Sanità
Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma
Presidente: Enrico Garaci

www.iss.it

Il curaro degli Indios dell'Amazzonia da veleno a farmaco. Il ruolo di G.B. Marini Bettolo e dell'Istituto Superiore di Sanità



A cura di Paola De Castro
e Daniela Marsili



I beni storico-scientifici dell'Istituto Superiore di Sanità



Istituto Superiore di Sanità

**Il curaro degli Indios dell'Amazzonia
da veleno a farmaco.
Il ruolo di G.B. Marini Bettolo
e dell'Istituto Superiore di Sanità**

A cura di Paola De Castro e Daniela Marsili

Istituto Superiore di Sanità, Roma

**I beni storico-scientifici
dell'Istituto Superiore di Sanità**

Quaderno 10

Istituto Superiore di Sanità

Il curaro degli Indios dell'Amazzonia da veleno a farmaco.

Il ruolo di G.B. Marini Bettolo e dell'Istituto Superiore di Sanità.

A cura di Paola De Castro e Daniela Marsili

2013, 96 p. (I beni storico-scientifici dell'Istituto Superiore di Sanità, 10)

In questo volume viene ricostruita una parte della storia della ricerca sui curari, sviluppata all'Istituto Superiore di Sanità dal chimico G.B. Marini Bettolo nella seconda metà del secolo scorso. Marini Bettolo definì il curaro come "in realtà un gruppo di veleni elaborati dagli indios del Sud America che hanno la proprietà di paralizzare la trasmissione neuromuscolare e che attualmente (siamo nel 1973) trovano importanti applicazioni in anestesia". Il volume contiene contributi di ricercatori ed esperti italiani e latinoamericani che conobbero Marini Bettolo e collaborarono con lui durante i suoi viaggi di studio sui curari in America Latina, che furono suoi allievi nelle università di diversi paesi latinoamericani e in Italia, e che condivisero il suo lavoro all'Istituto Superiore di Sanità e all'Accademia delle Scienze detta dei XL. Questi contributi permettono di ricostruire una parte del suo lungo e appassionato lavoro di ricerca e mettono in evidenza un interessante scambio di conoscenze umane e scientifiche tra l'Italia e l'America Latina.

Istituto Superiore di Sanità

Amazon Indios curare, from poison to drug.

The role of G.B. Marini Bettolo and Istituto Superiore di Sanità.

Edited by Paola De Castro and Daniela Marsili

2013, 96 p. (I beni storico-scientifici dell'Istituto Superiore di Sanità, 10)

In this volume, we reconstructed a part of the history of research on curari developed by the chemist G.B. Marini Bettolo at the Istituto Superiore di Sanità in the second half of the last century. Marini Bettolo defined the curare as "in reality a group of poisons produced by the indigenous in South America, that have the property to paralyze neuromuscular transmission and that currently have (we are in 1973) important applications in anesthesia". The volume contains contributions from Italian and Latin American researchers and experts who met Marini Bettolo and collaborated with him during his travel studies on curari in Latin America, his students at both Latin American and Italian universities, and who shared his work at the Istituto Superiore di Sanità (National Institute of Health) and Accademia Nazionale delle Scienze detta dei XL (National Academy of Sciences) in Italy. These contributions allow us to reconstruct a part of his long and passionate research and highlight an interesting exchange of human and scientific knowledge between Italy and Latin America.

Comitato redazionale: Enrico Alleva, Cecilia Bedetti, Giorgio Bignami, Amilcare Carpi De Resmini, Paola De Castro, Gianfranco Donelli, Daniela Marsili, Sara Modigliani, Federica Napolitani (coordinatrice) (Istituto Superiore di Sanità), Francesca Vannozzi (Sezione di Storia della Medicina, Università di Siena).

Redazione: Giovanna Morini e Laura Radiciotti, Istituto Superiore di Sanità.

Progetto grafico della copertina: Giacomo Toth, Istituto Superiore di Sanità.

Immagini di copertina: Mappa della dislocazione di vari tipi di curaro nell'America del Sud secondo J. Vellard; Indio Yanomami con la cerbottana, per gentile concessione de "Le Scienze", R. Levi-Montalcini e G.B. Marini Bettolo nel 1986, per gentile concessione dell'Accademia delle Scienze.

Un caloroso ringraziamento a Rinaldo Marini Bettolo che ci ha accompagnato nella realizzazione di questo volume fornendo il supporto necessario alla migliore comprensione degli eventi qui descritti e della personalità di suo padre Giovanni Battista.

Il volume è prodotto nell'ambito di un accordo di collaborazione (2012-2013) tra l'Istituto Superiore di Sanità e l'Accademia Nazionale delle Scienze detta dei XL per la realizzazione del progetto di ricerca "Valorizzazione del patrimonio storico-culturale dell'ISS. Il curaro degli Indios da veleno a farmaco. Il ruolo di Giovanni Battista Marini Bettolo" (responsabile scientifico per l'ISS Paola De Castro, per l'Accademia delle Scienze Emilia Chiancone).

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è degli autori.

ISBN 978-88-97498-02-5

© Istituto Superiore di Sanità, 2013

V.le Regina Elena 299, 00161 Roma



INDICE

| | |
|--|----|
| Prefazione | |
| <i>Enrico Garaci, Emilia Chiancone</i> | 1 |
| Presentazione | |
| <i>Paola De Castro, Daniela Marsili</i> | 3 |
| G.B. Marini Bettolo. La figura e l'opera | |
| <i>Alessandro Ballio</i> | 7 |
| G.B. Marini Bettolo e il curaro | |
| <i>Corrado Galeffi</i> | 15 |
| Il viaggio del curaro dall'Amazzonia all'Europa | |
| <i>Marcello Nicoletti</i> | 33 |
| G.B. Marini Bettolo. Un esempio di collaborazione scientifica ed umana senza frontiere | |
| <i>Giovanni Garbarino</i> | 41 |
| G.B. Marini Bettolo e l'Accademia dei XL: un percorso in archivio | |
| <i>Giovanni Paoloni, Nicoletta Valente</i> | 55 |
| Appendici | 69 |
| <i>Appendice 1. Lettere di Daniel Bovet e Filomena Bovet Nitti a G.B. Marini Bettolo</i> | 70 |
| <i>Appendice 2. Testo dell'articolo "Il curaro" di G.B. Marini Bettolo pubblicato dalla rivista Le Scienze</i> | 75 |

Prefazione

Ricordare e trasmettere alle generazioni future la memoria delle personalità che hanno dato lustro alle Istituzioni del nostro Paese è allo stesso tempo responsabilità e dovere di chi oggi vi opera.

Nella storia dell'Istituto Superiore di Sanità spicca per ricchezza di iniziative e prestigio scientifico la figura di Giovanni Battista Marini Bettolo che, giunto nell'Istituto dopo una permanenza relativamente breve nell'America Latina, ne divenne poi direttore. Dall'amore per le tradizioni degli indios, Marini Bettolo trasse ispirazione e spunto per i suoi studi sul curaro, uno degli argomenti di ricerca più affascinanti ed attuali che perseguì con la sua scuola, ricca di allievi italiani e sudamericani.

Questo volume vuole ricordare però anche un altro interesse di Marini Bettolo, quello per la storia della scienza, concretizzatosi in una molteplicità di iniziative volte a valorizzare e salvaguardare i beni storico-archivistici di natura scientifica e tecnica. A questa meritoria attività Marini Bettolo si dedicò soprattutto dopo aver lasciato l'Istituto, durante la presidenza dell'Accademia Nazionale delle Scienze detta dei XL. E di questa eredità l'Accademia dei XL ha fatto tesoro, ed ha proseguito nella ricognizione sistematica, recupero ed analisi critica degli archivi e carteggi scientifici di cui è depositaria. Tra questi, l'Accademia è oggi onorata di poter annoverare il fondo personale di Marini Bettolo che la famiglia – cui l'Accademia tutta è grata – ha voluto donare proprio in occasione della preparazione di questo volume.

Il testo si basa sugli studi già realizzati dall'Accademia delle Scienze e dall'Istituto Superiore di Sanità relativamente alla figura di Marini Bettolo, per rendere omaggio all'illustre chimico italiano, Direttore dell'Istituto Superiore di Sanità dal 1964 al 1971 e Presidente dell'Accademia dei XL dal 1981 al 1989. Questo il filo

rosso che lega le due istituzioni nel ricordo dello studioso di fama internazionale che dopo una permanenza in America Latina ha lavorato a stretto contatto con il futuro premio Nobel Daniel Bovet, Capo dei Laboratori di Chimica Terapeutica dell'ISS, condividendo con lui importanti ricerche nel campo delle sostanze naturali, già avviate in Sudamerica.

Le testimonianze raccolte in questo volume vogliono evidenziare tratti inediti della figura del Professor Marini Bettolo, attraverso una ricostruzione attenta di chi lo ha conosciuto direttamente e sulla base di importanti documenti e testimonianze che ci consentono di delinearne il profilo professionale e umano.

Il viaggio del curaro dalle foreste dell'Amazzonia in Europa rappresenta uno dei possibili filoni di lettura della importante attività di studi e ricerche svolte da Marini Bettolo. Il curaro, estratto dalle cortecce degli alberi veniva utilizzato dalle popolazioni indigene dell'America Latina come veleno per le frecce usate per la caccia; oggi, grazie alle importanti ricerche, documentate in questo volume, i curari, naturali e di sintesi, sono ampiamente utilizzati in chirurgia. Questa relazione tra tradizione indigena e ricerca scientifica consente di creare un immediato interesse sull'argomento a diversi livelli con obiettivo primario di documentare e divulgare una parte importante dell'attività svolta da Marini Bettolo e, dunque, dall'Istituto Superiore di Sanità, nella seconda metà del secolo scorso, contribuendo così alla ricostruzione storica di eventi importanti che hanno reso possibili l'avanzamento della ricerca per la salute pubblica.

Enrico Garaci^a, Emilia Chiancone^b

a) Istituto Superiore di Sanità

*b) Accademia Nazionale delle Scienze
detta dei XL*

Presentazione

Il volume che presentiamo “Il curaro degli Indios dell'Amazzonia da veleno a farmaco. Il ruolo di G.B. Marini Bettolo e dell'Istituto Superiore di Sanità” si inserisce nel più ampio progetto di ricostruzione storico-scientifica degli eventi che hanno caratterizzato l'attività di ricerca dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) nel vasto panorama nazionale e internazionale degli eventi che hanno contribuito allo sviluppo della sanità pubblica.

Nel rappresentare una parte della intensa attività di Marini Bettolo, illustre chimico che lavorò per un lungo periodo all'ISS, ricoprendone anche il ruolo di Direttore dal 1964 al 1971, abbiamo voluto mettere in evidenza quegli aspetti relativi alla sua ricerca sui curari, avviata in America Latina e approfondita nei laboratori di Chimica Terapeutica dell'ISS nel decennio 50-60 del secolo scorso. Questo perché la storia del curaro, poco conosciuta al di fuori della comunità scientifica, rappresenta un esempio di come un farmaco, oggi largamente usato nel mondo in anestesia chirurgica, possa avere origine da una sostanza organica naturale e di come le sue potenzialità di veleno, siano state “suggerite” dall'utilizzo che ne facevano fin dall'epoca precolombiana le popolazioni indigene che abitavano la foresta amazzonica in America Latina. Le ricerche di Marini Bettolo sui curari, condotte in collaborazione con ricercatori sudamericani, hanno portato ad importanti realizzazioni nel campo della farmacologia e ancora oggi trovano un'applicazione in settori specifici della salute pubblica.

La premessa al volume di Enrico Garaci, Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e di Emilia Chiancone, Presidente dell'Accademia Nazionale delle Scienze detta dei XL, dà il senso di come istituzioni di natura diversa abbiano potuto beneficiare dell'attività di Marini Bettolo sia nel campo della ricerca, in particolare nel settore

chimico, sia nel campo della valorizzazione e salvaguardia di beni storico-archivistici di natura scientifica e tecnica.

Il volume si apre con un contributo di Alessandro Ballio che introduce la figura e l'opera di Marini Bettolo. Nato a Roma e vissuto per alcuni anni anche in Cina, termina gli studi a Roma e intraprende numerosi viaggi in America Latina (Cile, Uruguay e Venezuela) per poi tornare definitivamente a Roma, svolgendo un'intensa attività di ricerca con un impegno internazionale su più fronti che si è prolungato per decenni. Marini Bettolo lavorò a stretto contatto con i Premi Nobel che nel secolo scorso frequentavano l'Istituto, in particolare Daniel Bovet, e fu proprio lui ad accogliere in ISS Rita Levi-Montalcini nonché a sostenere successivamente la sua candidatura a Premio Nobel. Con grande capacità di sintesi, Ballio consente di avere una visione della straordinaria attività del chimico italiano, ricercatore e docente universitario, riconosciuto come una delle figure più rappresentative della chimica italiana nella seconda metà del Novecento, Socio onorario, talora Presidente, di varie Accademie, l'Accademia Nazionale delle Scienze detta dei XL nel 1981, la Pontificia Accademia delle Scienze nel



Figura 1. - Rita Levi-Montalcini e Giovanni Battista Marini Bettolo nel 1994 durante la Cerimonia inaugurale del Convegno "I fondamentali contributi dei XL alle scienze neurobiologiche", nell'ambito della "IV Settimana della Cultura Scientifica" organizzata dal Ministero dell'Università e della Ricerca Scientifica e Tecnologica.

1968 e l'Accademia Nazionale dei Lincei nel 1969, di Associazioni scientifiche in Europa, America Latina e Africa, nonché consulente di Organizzazioni internazionali come l'OMS, la FAO e l'Istituto Italo-Latino Americano (IILA).

Il contributo di Corrado Galeffi si concentra sull'attività scientifica di Bettolo relativamente allo studio del curaro, un veleno di origine vegetale che a contatto con il sangue uccide per paralisi respiratoria e degli arti. Il curaro veniva utilizzato dagli Indios del Sud America per le attività di caccia, applicandolo su piccole frecce da lanciare con lunghe cerbottane, o su trappole per gli animali. Ricco di curiosità storiche e antropologiche, il contributo di Galeffi presenta dettagliate informazioni scientifiche sull'attività svolta da Marini Bettolo in particolare presso i Laboratori di Chimica Biologica dell'ISS.

Una riflessione particolare merita il contributo di Giovanni Garbarino, uno degli allievi cileni di Marini Bettolo che ben ne descrive il lato umano e scientifico attraverso il ricordo personale delle attività svolte tra Cile, Uruguay, Venezuela e Italia. Oltre lo scritto, ricordiamo le parole di affettuosa devozione di Garbarino per Marini Bettolo, complice anche del suo matrimonio con una ricercatrice italo-brasiliana, avvenuto nella sua stessa casa a Roma. Garbarino ha inviato il manoscritto qui pubblicato, solo pochi giorni prima di morire, raccomandandosi di riprodurlo nella sua versione integrale, quale ringraziamento al maestro che lui tanto stimava e amava.

Breve ma incisivo il contributo di un altro degli allievi di Marini Bettolo, Marcello Nicoletti, che sottolinea come solo uno scienziato come lui avrebbe potuto "immaginare e realizzare il capitolo più recente della storia del curaro" e "leggere diversamente e proiettarsi verso applicazioni completamente differenti" del curaro, per sviluppare poi quella che oggi viene definita etnobotanica o etnofarmacologia, la scienza che studia e cataloga gli impieghi medicinali popolari e tradizionali delle piante. Anche Nicoletti non manca di evidenziare le doti umane di Marini Bettolo nell'affrontare qualsiasi argomento con mente aperta, tanto da definirlo una sorta di "ambasciatore" e di sottile interprete delle prime aperture che il blocco sovietico operò nei confronti dell'Occidente; fu lui stesso, successivamente, a presentare a Gorbaciov e al segretario delle Nazioni Unite un documento sulla messa al bando dei test nucleari.

Il volume contiene infine un contributo di Giovanni Paoloni e Nicoletta Valente dedicato alla descrizione del fondo archivistico “G.B. Marini Bettolo” custodito dall’Accademia Nazionale delle Scienze detta dei XL, di cui Marini Bettolo fu prima segretario (1974-1981), poi Presidente. Particolare attenzione è stata data alle nuove acquisizioni del fondo archivistico che riguardano il curaro (1981-1988). Le carte di Marini Bettolo, conservate presso l’Accademia dei XL, si riferiscono alla corrispondenza e annesse relazioni scientifiche relative ad attività svolte presso l’Istituto Superiore di Sanità, l’Università Cattolica e varie istituzioni latino-americane (1955-1992), nonché alle carte personali presenti nell’archivio istituzionale dell’Accademia, definito come “lascito involontario” (1977-1996). Tra tali carte personali, abbiamo voluto riprodurre, in Appendice 1, due lettere olografe di Daniel Bovet e Filomena Bovet Nitti, scritte il 20 agosto 1958 da Fregene, un luogo di villeggiatura del litorale romano. Tale corrispondenza informale contribuisce a definire il piano di relazioni scientifiche e affettive che ruotavano intorno alla straordinaria personalità di Marini Bettolo.

Con l’intento di stimolare l’interesse dei non addetti ai lavori per questa ricostruzione a carattere storico-scientifico sul curaro e di dare strumenti di conoscenza di più facile accesso, riportiamo in forma integrale un articolo scritto dallo stesso Marini Bettolo (Appendice 2) per una rivista di divulgazione scientifica, *Le Scienze*, pubblicato nell’agosto del 1973 e intitolato “Il curaro” con un significativo sottotitolo: “È in realtà un gruppo di veleni elaborati dagli indi del Sud America che hanno la proprietà di paralizzare la trasmissione neuromuscolare e che attualmente trovano importanti applicazioni in anestesia”. L’articolo contiene una ricca documentazione fotografica, inclusa una mappa dei luoghi di distribuzione di vari tipi di curaro nell’America del Sud.

Paola De Castro, Daniela Marsili
Istituto Superiore di Sanità

G.B. MARINI BETTOLO. LA FIGURA E L'OPERA

Alessandro Ballio

Accademia Nazionale delle Scienze detta dei XL, Roma

Il 27 giugno 1915 nasceva a Roma Giovanni Battista Marini, figlio di Rinaldo Marini e di Evelina Bettolo. Perdeva il padre a tre anni e i due cognomi dei genitori venivano uniti in Marini Bettolo. A questo cognome verrà aggiunto più tardi, con l'adozione da parte del secondo marito della madre, quello di Umberto Marconi, un funzionario del governo britannico presso le dogane cinesi.

Gli iniziali studi elementari precedettero a Roma quelli impartiti privatamente dal 1924 al 1929 ad Harbin in Manciuria, dove la famiglia risiedeva in quel periodo, e ad essi seguirono ginnasio e liceo classico al "Visconti" di Roma. Nel 1937 si laureò in Chimica con lode all'Università "La Sapienza" di Roma, ove iniziò la carriera accademica nell'Istituto di Chimica organica diretto da Guido Bargellini. Conseguita la libera docenza in Chimica organica nel 1943, dopo quattro anni si trasferì con la moglie Luisa Piva in Sud America dietro l'invito di un anno come professore a contratto nell'Università Cattolica di Santiago del Cile e di un secondo anno nella Facoltà di Chimica e Farmacia dell'Università di Montevideo (vedi il contributo di Garbarino per il soggiorno di Marini Bettolo in queste due università).

Concluso nel novembre 1949 il biennio in America Latina, Marini Bettolo ritorna in Italia ed entra per concorso nei ruoli dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) assumendo la guida della sezione chimica dei Laboratori di Chimica terapeutica. Questi Laboratori erano stati istituiti nel 1947 e ne era stata affidata la direzione al futuro Premio Nobel Daniel Bovet con la condirezione della moglie Filomena Bover Nitti. Al termine del 1949 i coniugi Bovet portavano a termine nell'Istituto il programma rivolto alla sintesi e allo studio di nuove potenziali molecole curarizzanti, già iniziato nel

1946 all'Institut Pasteur di Parigi e continuato ancora per qualche anno nell'ISS con un piccolo gruppo di chimici italiani guidati da R. Fusco dell'Università di Milano. Con l'arrivo di Marini Bettolo viene elaborato nei Laboratori di Chimica terapeutica un nuovo programma che comporta la sintesi di molecole di potenziale interesse farmacologico ispirate al modello naturale dell'ergotamina.

La partecipazione di Marini Bettolo al lavoro della sezione chimica dei Laboratori diede luogo nel decennio 1950-60 ad una quarantina di pubblicazioni concernenti la sintesi di oltre cento derivati di ammine aromatiche e di numerosi derivati del benzossazolo, alcuni dei quali dotati di interessanti attività biologiche. Inoltre, l'esperienza acquisita da Marini Bettolo con le sue ricerche condotte in Sud America nel campo delle sostanze organiche naturali lo indusse, insieme a Bovet, a indagare la presenza di nuovi alcaloidi curarizzanti nelle piante del genere *Strychnos*. I loro primi risultati pubblicati nel 1953 assieme a due ricercatori sudamericani ebbero un lungo e fertile seguito (vedi i contributi di Galeffi e Nicoletti). Nel 1960 Marini Bettolo fu nominato Capo dei Laboratori di Chimica biologica dell'ISS e nel 1964 Direttore dell'Istituto.

La direzione dell'Istituto (1964-1971) comportò automaticamente quella della Commissione Permanente per la Farmacopea Ufficiale Italiana che era rimasta inoperosa dal 1940. Marini Bettolo riuscì a riattivarne il lavoro facendo pubblicare la settima e l'ottava edizione della *Farmacopea Italiana*. Divenne il primo Presidente della Commissione per la Farmacopea Europea, istituita nel 1964, che intraprese e concluse il primo volume della *Farmacopea Europea*. Fin dall'inizio della direzione dell'Istituto promosse frequenti specifici convegni di natura biomedica o farmacologica utili per la formulazione di giudizi e di conclusioni responsabili in questioni complesse riguardanti la Farmacopea e più in generale la tutela della salute pubblica.

Nel 1961, seguitando a lavorare all'ISS, assunse a Roma un importante incarico di docenza e di ricerca all'Istituto di Chimica della nuova Facoltà di Medicina e chirurgia dell'Università Cattolica del Sacro Cuore con annesso Centro del Consiglio Nazionale delle Ricerche di Chimica dei recettori e delle molecole biologicamente attive. In questo Centro ebbe modo di ampliare, soprattutto con borsisti sudamericani, il gruppo di collaboratori dediti alla ricerca nel

campo delle sostanze organiche naturali. La posizione di cattedratico all'Università Cattolica diede a **Marini Bettolo** la **grande soddisfazione** di poter riprendere l'insegnamento che aveva dovuto sospendere dopo la sua venuta in ISS. Va notato che la sua ininterrotta attività di ricercatore non fu mai disgiunta da un profondo impegno nella didattica svolta a livello cattedratico nelle università sudamericane e in quelle romane. In effetti fu un forte e convinto sostenitore dell'inscindibilità della didattica dalla ricerca. Ne è testimonianza il suo testo di Chimica organica preparativa "Le reazioni organiche" concepito principalmente per gli studenti dei corsi di laurea in Chimica ed in Chimica industriale.

Eletto Socio dell'Accademia Nazionale delle Scienze detta dei XL nel 1961 ne fu il Presidente dal 1981 al 1989, un periodo particolarmente promettente per il rilancio dell'Accademia in Italia e all'estero (vedi oltre). Vincitore di un concorso nazionale entrò nel 1971 nella Facoltà di Scienze matematiche, fisiche e naturali dell'Università di Roma per ricoprire una cattedra di Chimica generale e inorganica.

Collocato a riposo per limiti di età nel 1990 continuò a lavorare in laboratorio finché nel luglio 1992 insorse una malattia che, attraverso un quadriennio di crescenti sofferenze, lo portò a chiudere la sua vita all'età di 81 anni il 22 luglio 1996.

Gli eventi fin qui ricordati si riferiscono soprattutto alla carriera prestigiosa di Marini Bettolo come ricercatore e docente, eventi che hanno consentito di dichiararlo una delle figure più rappresentative della chimica italiana nella seconda metà del Novecento. Ad essi è indispensabile aggiungere il suo vastissimo e qualificato apporto di iniziative e nuove attività, talora di rilevanza internazionale, durante i quattro decenni che precedettero la sua scomparsa. Queste attività vennero svolte principalmente nell'ambito delle tre Accademie delle quali divenne socio, cioè l'Accademia Nazionale delle Scienze detta dei XL nel 1961, la Pontificia Accademia delle Scienze nel 1968 e l'Accademia Nazionale dei Lincei nel 1969.

L'elezione alla presidenza dell'Accademia dei XL lo costrinse subito ad occuparsi della celebrazione del bicentenario dell'Accademia (nata nel 1782 con il nome di Società Italiana) e dell'avvio di un'operazione umanitaria, non comune per l'Accademia, prodotta dall'eredità dell'Avvocato Cesare Tumedei scomparso l'anno pre-

cedente. Il primo evento comportò l'ingresso dell'Accademia nel mondo scientifico internazionale all'alba del suo secondo secolo di vita mediante la riunione a Roma di presidenti e rappresentanti di circa quaranta istituzioni accademiche straniere e dieci nazionali per un convegno centrato sulla discussione del ruolo delle Accademie delle Scienze al presente ed in prossimità del XXI secolo. Il secondo evento riguardò la difficile preparazione della donazione ed il superamento di complicati iter burocratici e tecnici prima di dare inizio alla oculata assegnazione di apparecchiature scientifiche (non di denaro) agli ospedali romani utilizzando il cospicuo patrimonio mobiliare ed immobiliare lasciato all'Accademia.

L'Accademia dei XL fu anche sensibilizzata da Marini Bettolo alla valorizzazione del patrimonio nazionale storico-archivistico e la salvaguardia dei beni cultural-scientifici e tecnici. Egli promosse le ricerche di storia della scienza dando vita al Centro di Studio per la Storia della Scienza Contemporanea e dei XL (intestato al compianto socio E. Amaldi) e riordinando il materiale presente nell'archivio storico dell'Accademia già utilizzato in parte da G. Penso per la scrittura del volume *Scienziati italiani e unità di Italia* dedicato ad illustrare quasi duecento anni della tormentata storia dei XL.

Nel 1986 Marini Bettolo, assieme ad un ristretto numero di altri chimici, promosse la fondazione del Gruppo Nazionale di Storia e Fondamenti della Chimica del quale divenne il primo Presidente. Questo Gruppo si è riunito sinora quattordici volte con cadenza biennale, dando vita ogni secondo anno a un convegno nazionale ed alla stampa dei contributi.

Nel 1991 realizzò, in collaborazione con l'Ufficio Centrale per i Beni Archivistici del Ministero per i Beni Culturali ed Ambientali, un convegno internazionale su "Gli Archivi per la storia della scienza e della tecnica". Gli interventi ed i progetti dei numerosi archivisti e studiosi di storia della scienza che parteciparono a quell'evento sono raccolti in due volumi della serie *Scritti e Documenti* dell'Accademia.

L'elezione nell'Accademia Pontificia (1968), della quale divenne Consigliere nel 1969 e Presidente dal 1988 al 1993, avvenne in un periodo in cui la Santa Sede era saldamente impegnata a sollecitare il disarmo nucleare. Nel dicembre 1981 Marini Bettolo venne incaricato, assieme al consocio J. Lejeune, di consegnare al Segretario Ge-

nerale del Partito Comunista dell'Unione Sovietica (PCUS) Leonid Ilyich Breznev, per mandato del Papa, il documento "Dichiarazione sulle conseguenze dell'impiego delle armi nucleari" preparato da un gruppo di lavoro di accademici della Pontificia, lui compreso, e da scienziati di varie nazionalità, in coerenza alla decisa azione della Santa Sede contro l'aumento degli armamenti nucleari intrapresa nel 1980. A questo primo viaggio a Mosca se ne aggiunsero altri due in qualità di rappresentante personale del Papa ai funerali di Breznev nel novembre 1982 e a quelli di Konstantin Ustinovič Cernenko nel marzo 1985. Poco prima della scomparsa di Breznev la Pontificia aveva prodotto un nuovo documento, la "Dichiarazione sulla prevenzione della guerra nucleare", preparato da un gruppo di scienziati dell'Ovest e dell'Est e anche sottoscritto dai Presidenti presenti a Roma per il bicentenario dei XL.

Nel maggio 1986 Marini Bettolo fu di nuovo a Mosca, invitato a partecipare a due riunioni fra loro indipendenti, ma entrambe dedicate ai problemi della pace e del disarmo nucleare. La prima (20-23 maggio) fu promossa dal Patriarcato Ortodosso di Mosca sotto forma di tavola rotonda sul tema "Fame, povertà e armamenti, verso un nuovo ordine morale tra le nazioni", mentre la seconda venne organizzata dall'Accademia Sovietica delle Scienze (27-29 maggio) con il titolo "Per affrontare la guerra nucleare, conferenza degli scienziati sul problema della pace". A quest'ultima riunione parteciparono parecchi invitati stranieri, tra i quali lui fu l'unico italiano. Egli intervenne ripetutamente durante le discussioni nelle due riunioni che costituirono una favorevole occasione per stabilire amichevoli rapporti con numerose personalità scientifiche straniere e sovietiche e per riallacciare quelli avuti in precedenti occasioni con i dirigenti dell'Accademia Sovietica delle Scienze.

Marini Bettolo sarà nuovamente a Mosca nel luglio 1986 per partecipare, dietro invito, al Primo Forum degli Scienziati (11-13 luglio). Questo era stato convocato da Evgeny Velikhov, vice Presidente dell'Accademia Sovietica delle Scienze, per ribadire con energica insistenza l'opportunità di estendere quanto più possibile la moratoria unilaterale sovietica degli esperimenti nucleari. In questo Forum ebbe un ruolo preminente, assegnatogli da un gruppo ristretto di scienziati europei, americani, asiatici ed africani diretto da Velikhov e conosciuto come "Gruppo di Iniziativa"; infatti ebbe

la presidenza della seduta plenaria del Forum e la relazione di apertura del convegno. La seduta finale affidò a Marini Bettolo il documento conclusivo da presentare al Segretario Generale Mikhail Gorbaciov e da inviare con lettera personale al Segretario Generale delle Nazioni Unite Perez de Cuellar. Il documento costituì un importante contributo al prolungamento della moratoria.

Fra il Primo e il Secondo Forum degli Scienziati il “Gruppo di Iniziativa” si riunì a Ginevra (24-25 gennaio 1987), dietro suggerimento di Marini Bettolo, per stabilire anticipatamente l’ordine del giorno e le modalità del prossimo importante Forum per il quale si prevedeva un elevato numero di partecipanti. In tale riunione egli ebbe, assieme a Velikhov, una parte rilevante nel definire il programma dei lavori.

Nel febbraio 1987 Marini Bettolo è di nuovo a Mosca, invitato a partecipare attivamente al Secondo Forum degli Scienziati (14-16 febbraio) organizzato da Velikhov con la collaborazione molto attiva del “Gruppo di Iniziativa”. In realtà questo Forum fu soltanto uno dei singoli Forum internazionali pressoché monodisciplinari (medici, politologi, imprenditori, religiosi, persone di spettacolo e di cultura, artisti) che nel loro insieme potevano comportare la presenza di un migliaio di partecipanti provenienti da ogni parte del mondo, suddivisi in gruppi di lavoro (cioè singoli Forum) differenziati per la specifica specializzazione dei componenti, tutti però impegnati, sia pure in modo diverso, nel grande tema delle iniziative per la pace. Il Forum degli Scienziati contava circa 200 partecipanti, dei quali una ventina erano italiani, chiamati a discutere il tema “Drastic reduction of nuclear weapons as steps toward their complete elimination”. Marini Bettolo ebbe la parte di moderatore del Forum degli Scienziati a cui partecipò anche Andrei Sakharov, finalmente uscito dall’esilio politico. Il 16 febbraio, a chiusura della grandiosa manifestazione sovietica, l’insieme dei vari Forum che avevano lavorato separatamente, fu riunito in Assemblea generale al Cremlino, ove ogni Forum riferì succintamente i risultati delle loro riunioni. L’Assemblea generale si concluse con un importante discorso politico di Gorbaciov.

Dopo la conclusione del Secondo Forum degli Scienziati Marini Bettolo non perse interesse nei problemi dei diritti umani e della pace nel mondo. Nell’Accademia dei Lincei portò ancora a lungo i suoi contributi quale membro della Commissione per la difesa dei

diritti dell'uomo e del Gruppo di lavoro per la sicurezza internazionale ed il controllo degli armamenti (SICA). In queste posizioni interagì frequentemente con Edoardo Amaldi, rinsaldando una lunga amicizia cresciuta nell'Università e nell'Accademia dei XL. In quest'ultima accademia i rapporti tra i due colleghi furono spesso favoriti dai comuni interessi per la storia della scienza.

Nella Pontificia Accademia delle Scienze Marini Bettolo svolse un importante ruolo promozionale di aggiornamento culturale nei più vari settori della scienza. Egli propose, organizzò e spesso diresse un cospicuo numero di "Settimane di studio" dedicate sia a problemi di scienza pura e applicata che di scienze umane. La pubblicazione dei contenuti di ogni singola Settimana di studio contribuì non poco a mantenere vivo nel mondo il nome della Pontificia Accademia e a favorire la nascita di nuovi rapporti personali di Marini Bettolo con il mondo della cultura.

Negli anni di militanza nei Lincei dimostrò di possedere una solida preparazione e un costante interesse anche per il mondo vegetale collaborando ai cataloghi di un paio di mostre lincee sulle piante nei secoli dal XV al XIX. Seguì molto attentamente lo studio botanico condotto dalla G. Caneva sugli affreschi eseguiti da Giovanni da Udine (allievo di Raffaello) nella loggia della Villa Farnesina una ventina di anni dopo la scoperta dell'America, affreschi nei quali figurano anche piante autoctone originarie del territorio americano da poco introdotte in Europa e che Marini Bettolo aveva già osservato durante un recente esame di un esemplare del *Rerum Medicarum Novae Hispaniae Thesaurus*, noto comunemente con il nome di *Tesoro Messicano*. Questa opera, legata al nome di Francisco Hernandez, medico alla corte di Spagna, nasce come rapporto su quanto il suo autore osservò e raccolse durante un soggiorno settennale (1570-1577) in America Latina. Il *Tesoro Messicano* ebbe una ristampa anastatica alla quale Marini Bettolo dette un fondamentale contributo reso possibile dalla sua solida preparazione storico-scientifica e naturalistica. La capacità di portare a termine un lavoro di questo tipo fa onore all'Accademia dei Lincei, come emerge chiaramente da due suoi scritti apparsi in occasione del centenario della scoperta dell'America. Si tratta della *Guida alla lettura del Tesoro Messicano*, edita nel 1992 dall'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato, e de *La collaborazione tra Italia e Spagna per*

la conoscenza delle risorse naturali del nuovo mondo, una raccolta di cinque lezioni-seminario tenute nell'Istituto Nazionale Filosofico di Napoli nel 1992, stampata da Bibliopolis nel 1993.

La lunga e ininterrotta operosità di Marini Bettolo è stata ricordata in molteplici occasioni con parole, scritti e attestati, unanimi nell'elogiarne la figura e l'opera.

Ricevette tre lauree *honoris causa* da università italiane e sei da istituzioni straniere. Fu nominato Professore Emerito in università latinoamericane. In Italia venne insignito della medaglia d'oro al merito della Sanità e di quella di Benemerito della Scuola, della Cultura e dell'Arte. Fu eletto Socio onorario, talora Presidente, in varie accademie e associazioni scientifiche in Europa, America Latina ed Africa. Venne nominato membro di Comitati scientifici in vari istituti e laboratori del CNR. Nel 1995 divenne Socio Emerito della Società Chimica Italiana alla quale era iscritto fin dalla laurea. Fu membro della Commissione Nazionale per l'UNESCO, del Consiglio Superiore della Sanità e di quello dell'Agricoltura, consulente della FAO e dell'Istituto Italo-Latino Americano ed esperto dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Ringraziamenti

Sono grato al Professor Rinaldo Marini Bettolo per la pazienza nel leggere più volte le stesure del presente scritto.

Alcune fonti bibliografiche

- Marini Bettolo, G.B. Cinquanta anni di chimica organica in laboratorio ed in aula. In: *Atti del Primo Convegno di Storia della Chimica*. A cura di P. Antoniotti e L. Cerruti. Torino, 1985. pp. 42-64. (Ristampa anastatica a cura dell'Accademia Nazionale delle Scienze detta dei XL, Roma, 2000).
- Ballio, A. G.B. Marini Bettolo. A life for chemistry [con elenco dei lavori scientifici a cura di Cecilia, Chiara e Luisa Marini Bettolo]. *Gazzetta Chimica Italiana* 127(1997), 6. pp. I-XIV.
- AA.VV. G.B. Marini Bettolo (1915-1996). La figura e l'opera. In: *Atti del Convegno e Catalogo della Mostra (26-28 Marzo 1998)*. Accademia Nazionale delle Scienze detta dei XL, Roma, 1999.
- AA.VV. op.cit. G.B. Marini Bettolo per il disarmo nucleare: sei viaggi a Mosca nel periodo 1981-1987. pp. 229-235.
- Caneva, C. *Il Mondo di Cerere nella Loggia di Psiche*. Ed. Fratelli Palombi, Roma, 1992.
- Marini Bettolo, G.B. *Prefazione alla ristampa anastatica del cosiddetto Tesoro Messicano*. Accademia Nazionale dei Lincei, Roma, 1992.

G.B. MARINI BETTOLO E IL CURARO

Corrado Galeffi

già *Laboratorio di Chimica del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

INTRODUZIONE

A conferma dell'esistenza degli antipodi sulla terra e quindi della sua sfericità, negata dai filosofi aristotelici nel Medioevo, ci fu prima l'avventura dei fratelli Niccolò e Matteo Polo, commercianti veneziani, verso il Catai nel 1255 e, oltre due secoli dopo, quella di Cristoforo Colombo per raggiungere lo stesso Oriente (il Cipango di Marco Polo) da Occidente con le caravelle della corte di Spagna. Avventura con conquista, questa seconda, se già due anni dopo il fatidico 1492 (quando in Italia erano scomparsi Lorenzo dei Medici ed il papa Innocenzo VIII) il papa spagnolo Alessandro VI, il padre di Cesare Borgia, doveva con il Trattato di Tordesillas definire tra Spagna e Portogallo il confine (*raya*) delle zone di reciproca influenza nel Nuovo Mondo. Dopo la scoperta, quindi, la conquista [1a, 1b] condotta con pesanti armi da fuoco che, contemporaneamente e per la prima volta, doveva sperimentare anche l'Italia con l'invasione di Carlo VIII. Per difendersi dai Conquistadores gli Amerindi avevano, al massimo della loro tecnica, le frecce ("di cui sono morti tanti Spagnoli" dirà Cienza de León) con sostanze irritanti o veleni, e tra questi il curaro oggetto di questa nota. Maraviglie naturali inimmaginabili "mai vedute prima d'ora da li christiani", animali strani come pappagalli, manatee, iguana, piante gigantesche come sequoie, o strane come i cactus, nuove piante alimentari (arachidi, mais, pomodoro, patata, girasole, cacao), l'uso del fumare, la gomma, il magnifico cotone, tanto stupirono gli Europei che Filippo II mandò il suo medico Francisco Hernández. Il suo voluminoso rapporto, *Novae Hispaniae Thesaurum*, raggiunse il Regno di Napoli per esser poi pubblicato per iniziale interessamento di Federico Cesi dall'Accademia Nazionale dei Lincei e ristampato nel

1992 sempre dai Lincei [2] con lo studio introduttivo di Giovanni Battista Marini Bettolo del quale vogliamo qui ricordare in particolare il contributo nello studio del curaro.

STORIOGRAFIA DEL CURARO

Il curaro è un veleno di origine vegetale elaborato dagli Indi del Sud America (Figura 1) applicato o su piccole frecce (*dart, flecha*) da lanciare con lunghe cerbottane (Figura 2) o su dardi (*arrow, dardo*) da lanciare con archi, veleno utilizzato pure in trappole per la caccia, ma anche in conflitti e per recinzioni, che uccide per paralisi respiratoria e degli arti. L'inattività per via orale permette l'utilizzazione della selvaggina per l'alimentazione.

Graffiti con scene venatorie si sono trovati in gran numero in America ed anche nel bacino del Rio delle Amazzoni; essi sono contemporanei alle testimonianze dei famosi arcieri Sumeri ed Accadi della Mesopotamia. La storia precolombiana del curaro è però per lo più basata, almeno sinora, più che su reperti archeologici, su documenti scritti, alcuni dei quali ancora non considerati. La prima citazione è quella di un lombardo, Pietro Martire di Angera, che



Figura 1. - Indio Yanomami che sbriciola materiale vegetale secco per la preparazione del curaro.

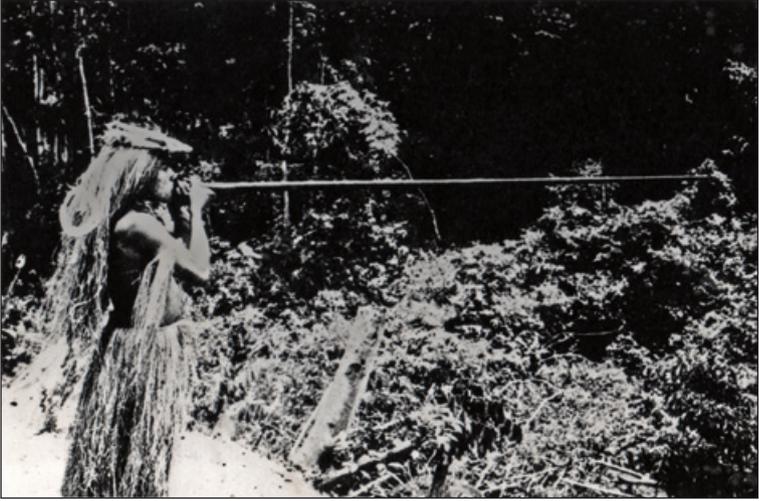


Figura 2. - Indio Yanomami che tira una piccola freccia per la caccia con la cerbottana.

nel 1516 scrisse a Papa Leone X di erbe velenose utilizzate per un veleno per frecce fatto da donne “che muoiono a seguito della preparazione” e pubblicò i risultati delle sue osservazioni nel 1530 col titolo *De orbe novo*. Nelle successive informazioni in lingua spagnola sulle frecce *herboladas* si devono distinguere, come stabilito successivamente, quelle con veleni a base di piante delle famiglie delle Apocynaceae ed Asclepiadaceae, contenenti sostanze ad attività cardiocinetica, e quelle a base di lattice irritante di Euphorbiaceae, contenente esteri del forbolo, sperimentate dai conquistatori e che uccidevano *rablando*. Seguono ben presto numerose altre testimonianze sul curaro, prima quella di Alonso Pérez de Tolosa nel 1548 presso il lago Maracaibo (Venezuela), poi quella del sopramenzionato cronista Cienza de León nella *Crónica del Perú* del 1553 e contemporaneamente quella del sacerdote Lopez de Gómara che seppur mai stato nel Nuovo Mondo scrisse una *Historia general de las Indias*. Tutti riferivano della morte delle donne che preparavano il curaro mentre la testimonianza di un secolo fa dell'etnologo francese Jean Vellard parlava invece di preparazione del curaro lontano dagli sguardi femminili. È del 1577 l'osservazione da parte di Diego de Ortegón nella regione dell'alto Rio Napo del bacino dell'Amazzonia, denominata Montaña, di cerbottane e frecce intrise con erbe

che “entrate nel sangue uccidono rapidamente” ma è solo della fine del secolo, 1596, da parte di Lawrence Keymis a capo di una spedizione nella Guyana la prima citazione del termine *ourari* (o *k-urary* “dove viene si muore”) di origine caribi come il termine cannibalismo (deformazione di caribi), pratica descritta da Padre Gumilla.

Il francescano Fray Pedro de Aguado, antropologo di ampia formazione, a seguito del suo viaggio nel 1608 presso i Pijados del Venezuela nelle sue *Noticias historiales* parlerà di “piccole graffiature senza rimedio perché il veleno condotto nel sangue giunge al cuore in ventiquattro ore provocando tremore e perdita della ragione fino a far dire frasi atroci e disperate”.

Tra i missionari gesuiti che almeno fino alla loro cacciata dal Sud America nel 1768 svolsero opera di penetrazione tra le popolazioni indigene, promovendo l'uso ed il commercio del curaro con baratto di machete, arpioni ed asce, particolare citazione merita Padre José Gumilla (1686-1750), un precursore di Jean Jacques Rousseau nell'apprezzamento della naturalezza primigenia. Nella sua *Historia natural del Orinoco* riporta alcuni aspetti della preparazione del curaro, quali macerazione di un solo vegetale con acqua, concentrazione della soluzione ottenuta, segretezza nella preparazione, inattività per via orale al punto che una volta spalmato sulle punte delle frecce, queste vengono scaldate con le mani e ruotate in bocca prima dell'uso. Egli ne sottolinea inoltre la rapidità ed efficacia scrivendo che “basta una graffiatura per l'uomo colpito che il sangue si coagula e quello muore tanto rapidamente che può appena dire tre volte il nome di Gesù”.

Nel Settecento l'interesse per il curaro assunse l'aspetto scientifico. Nel 1735 Charles Marie de La Condamine, inviato dall'Accademia di Francia in Ecuador per misurare il meridiano terrestre, riporta tra gli ingredienti del curaro Ticuna (liquido nero) della Montaña il succo di liana di ambihuasca, pianta denominata Abuta (oggi identificata con una Menispermacea, il *Chondodendron tomentosum* Ruiz et Pavon; χόνδροπος granulo, δένδρον legno) in associazione con corteccia di una Loganiacea identificata solo nel 1847 come *Strychnos castelnaeana* Baill. da F. de Castelnau e Weddel. Per un curaro della Guyana l'ingrediente attivo è risultato invece la corteccia della liana di mavacure (poi identificata come *Strychnos guianensis* [Aubl.] Mart.). Di questo secondo, detto curaro di Esme-

ralda, sarà descritto in dettaglio il metodo di preparazione, sulla scia di quanto riportato precedentemente da Padre Gumilla, dal grande naturalista Alexandr von Humboldt, accompagnato in zone infestate da insetti dal botanico francese A.J.A. Bonpland sofferente di malaria (Humboldt, 1814-1819, *Voyage aux régions équinoxiales*, VII e VIII, Paris).

STUDI FARMACOLOGICI E CHIMICI

Il curaro, il cui commercio promosso, come per l'olio di copaive ed il cacao, dai Gesuiti era praticato dai meticci (Figura 3) – un vasetto d'una oncia costava 4 patacones, cioè 4 pesos – raggiunse anche l'Europa ed un campione Ticuna, assieme alla freccia (Figura 4), fu inviato dalla Società Reale di Londra a Felice Fontana, protomedico di Pietro Leopoldo, Granduca di Toscana, che per i suoi esperimenti oltre gli animali dell'aia, quali polli, piccioni, conigli, usò per la prima volta un animale d'origine amazzonica, il porcellino d'India. Nella sua relazione (*Sui veleni della vipera e sui veleni americani*, III, 24, 1787) riporta che il veleno introdotto nel sangue uccide all'istante, il corpo non manifesta nessun segno di respirazione, è abbattuto e rilassato in tutte le sue parti molto più di quanto si osservi negli animali morti da lungo tempo.

Il primo esame diciamo chimico del curaro di *Strychnos guianensis* raccolto da Humboldt fu effettuato a Bogotà nel 1827 da F.D. Roulin e J.B. Boussaingault su incarico di Simon Bolivar, El Li-

bertador. Essi, oltre ad elaborarne un "principio amaro", esclusero assolutamente nel curaro la presenza della stricnina isolata invece nel 1818 dai semi di *Strychnos asiatiche*, *S. nux vomica* L. e *S. ignatii* Berg, da J. Pelletier e J.B. Caventou, ai quali si



Figura 3. - Vasetto di terracotta e bottiglietta usati come contenitori per il curaro.



Figura 4. - Tubo di bambù contenente piccole frecce della tribù Guaiacas dell'Alto Orinoco e panetto di curaro avvolto con foglie.

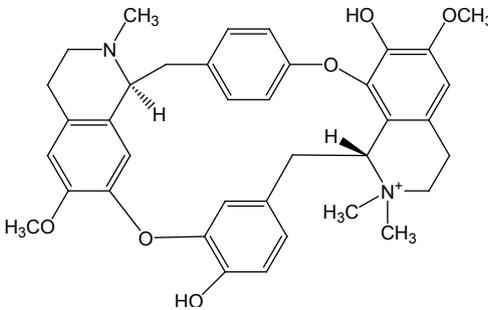
deve, con un accorto uso di solventi, anche l'isolamento dell'emetina, della chinina e della caffeina. La stricnina, a differenza del curaro, non è solubile in acqua, provoca

morte per via orale con vertigini, rigidità muscolare e scosse tetaniche. La frazione solubile in acqua del curaro, invece, come mostrò Claud Bernard con i suoi brillanti esperimenti presentati al College de France e descritti in *Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses*, Paris, 238, 1857, produce il blocco delle trasmissioni neuromuscolari (se ne pensò poi anche l'uso nello shock tetanico) senza azione sul sistema nervoso centrale e sulla diretta eccitabilità. Al curaro, o meglio ai vari curari, egli profetizzò l'avvenire come farmaco solo dopo la conoscenza della composizione. A questo riguardo, sulla base delle informazioni precedenti, il farmacologo tedesco Rudolf Boehm (*Abhandl. Kgl. sächs. Ges. Wissensch.* 1895, 22, 203) fece una classificazione di tipo etnografico distinguendo i curari sulla base del loro contenitore mentre alcuni decenni dopo l'etnologo francese Jean Vellard nella sua nota dal titolo "Le curare des indiens Nambikwara" (*Comptes Rendus* 208, 2104, 1938) associò quella classificazione a diverse zone del bacino amazzonico. Fu così che si iniziò a parlare di curaro di calebassa (zucca) tipico della Guyana e del basso bacino amazzonico, curaro in tubo (tra due nodi della canna di bambù) della zona subandina orientale (Marañon e alto Rio Napo fino a Uaupés) e curaro in vaso di terracotta (*pot*) della zona intermedia della *hyleia* amazzonica tra Rio Negro e Rio Javari.

La natura salina e quindi solubile solo in acqua ritardò l'isolamento in forma pura dei costituenti attivi dei curari. Solo nel 1935 H. King, direttore del dipartimento di Chimica dell'Istituto di ricerche mediche di Gran Bretagna, ottenne in forma cristallina, accanto ad alcaloidi terziari privi di attività curarizzante, l'unico alcaloide qua-

ternario presente, la *d*-tubocurarina (H. King, *J. Chem.Soc.* 1935, 1381). Ad essa egli attribuì la struttura bisbenzilisoquinolinica bisquaternaria (corretta nel 1970 in monoquaternaria (1)). La stessa fu isolata quattro anni dopo da O. Wintersteiner e J.D.D. Dutcher dalla pianta corrispondente, il *Chondodendron tomentosum*.

Poco dopo, nel 1942, a Montreal, a cento anni esatti dalla prima utilizzazione dell'etere in anestesia, H.R. Griffith e E. Johnson uti-

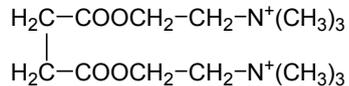


(1) *d*-tubocurarina

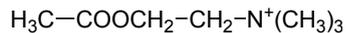
lizzeranno in anestesia chirurgica un preparato a base di *d*-tubocurarina standardizzato col test *head drop* del coniglio. Questa pratica innovatrice, pubblicata su *Anesthesiology* (H.R. Griffith, J.R. Goodall, 1942, 3, 227), in associazione

con l'intubazione tracheale e la ventilazione polmonare, utilizzata con profitto già sul finire del secondo conflitto mondiale, non troverà subito buona accoglienza: il presidente della Società francese di Anestesiologia la bollò come un atto sacrilego affermando che "Dio ha dato all'uomo il respiro e solo Dio ha il diritto di toglierglielo".

La struttura bisquaternaria assegnata erroneamente alla *d*-tubocurarina servirà come modello secondo l'idea iniziale di Daniel Bovet (1946) per progettare agenti curarizzanti di sintesi quali gallamina [3], decametonio [4] ed il più attivo suxametonio (succinilcolina) (2) [5]. La distanza di 12-14 °A tra i due gruppi ammonici quaternari,

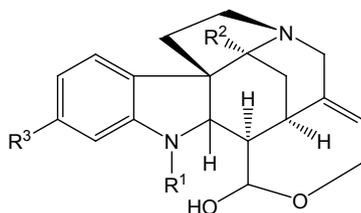


(2) succinilcolina



(3) acetilcolina

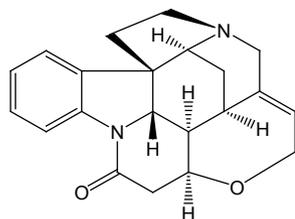
oltre ad un fattore sterico, fu considerata determinante, nella relazione attività/struttura, per spostare, a livello delle sinapsi, l'acetilcolina (3) nell'antagonismo competitivo a livello del recettore, depolarizza-



| | R ¹ | R ² | R ³ |
|-------------------------|-------------------|----------------|------------------|
| (4) diabolina | COCH ₃ | H | H |
| (5) desacetildiabolina | H | H | H |
| (8) 11-metossidiabolina | COCH ₃ | H | OCH ₃ |
| (9) 3-idrossidiabolina | COCH ₃ | OH | H |

in Svizzera a H. Schmid e P. Karrer [8] di risolvere le complesse miscele di alcaloidi curarizzanti bisindolici e, questi sì, bisquaternari, dei curari di calebassa a base di *Strychnos* e di identificare strutturalmente, il primo, tra l'altro, i monomeri diabolina (4) e desacetildiabolina (aldeide di Wieland-Gumlich) (5), i

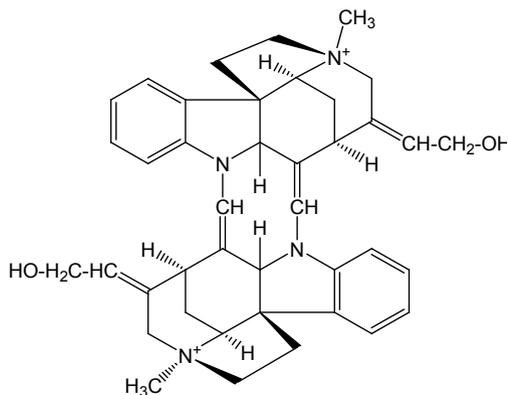
secondi i dimeri quaternari C-tossiferina (6), C-curarina, C-calebassina, C-diidrotossiferina, C-alcaloidi A, D, E, F, G e H.



(7) stricnina

re la membrana, impedire lo scambio ionico e bloccare così la trasmissione neuromuscolare, come poi interpretato a livello molecolare da Del Castillo [6].

Solo l'utilizzazione della cromatografia su cellulosa sia a livello analitico che preparativo permetterà negli anni '50 prima al tedesco H. Wieland [7] e poi



(6) C-tossiferina

A differenza della *d*-tubocurarina (1), per la quale la sintesi chimica era relativamente difficile (ed appunto per questo si era fatto ricorso a modelli molecolari grossolanamente simili per curarizzanti di sintesi), per gli alcaloidi

di calebassa la struttura dimerica simmetrica suggerì una sintesi biomimetica a partire dalla desacetildiabolina (5) chimicamente ottenibile dalla stricnina (7), alcaloide assente nelle *Strychnos* americane ma disponibile come si è detto in abbondanza a partire da quelle asiatiche. Fu così che si ottenne la C-tossiferina (6) e si progettò l'alcuronio per utilizzazione in anestesia chirurgica.

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ: G.B. MARINI BETTOLO

Contemporaneamente agli studi in Svizzera sugli alcaloidi di calebassa iniziò in Italia all'Istituto Superiore di Sanità, di cui era direttore Domenico Marotta, l'esame chimico e farmacologico delle *Strychnos* sudamericane da parte di Daniel Bovet, direttore del Laboratorio di Chimica Terapeutica (futuro premio Nobel) e di Giovanni Battista Marini Bettolo, responsabile della sezione chimica, dopo i loro studi sui simpaticolitici della serie dell'ergotamina. La ricerca contò sulla collaborazione del Conselho Nacional de Pesquisas e dell'Istituto Agronomico do Norte (Belém, Brasile) nelle persone di A. Ducke e K. Adank e quindi sulla disponibilità di numerose specie botaniche del genere *Strychnos*.

Fu grazie a questo che nel 1953 uscì la prima pubblicazione di G. B. Marini Bettolo sulla *S. trinervis* (Vell.) Mart. [9] con la valutazione dell'attività curarizzante degli alcaloidi quaternari – isolati come reineckati e convertiti poi in cloruri con Ag_2SO_4 e BaCl_2 – sul *rectus abdominis* del rospo ed con il test *head drop* sul coniglio. Per il loro isolamento ed identificazione cromatografica Marini Bettolo si avvale dell'esperienza precedentemente acquisita nel campo della cromatografia su carta con l'uso di diversi metodi di rivelazione chimica e di fluorescenza e dell'elettroforesi anche in collaborazione con M. Lederer [10] futuro editor del *Journal of Chromatography*.

In seguito, tramite i contatti che aveva stabilito durante la precedente esperienza sudamericana, Marini Bettolo organizzò nel 1954 in collaborazione con C. Chagas (direttore del Instituto de Biofisica da Universidade do Brasil) una missione nell'Amazzonia finanziata dall'UNESCO e i risultati degli studi multidisciplinari di etnografi, naturalisti, fisiologi, farmacologi, botanici e chimici furono presentati in un Convegno di Rio de Janeiro del 1957 [11].

La ricerca fitochimica e farmacologica di Marini Bettolo e Bovet riguardò poi gli alcaloidi quaternari di 13 specie di *Strychnos* brasiliane [12] ed ancora 18 [13] e continuerà in collaborazione con altri ricercatori sudamericani, quali A. Pimenta, E. Caggiano, J.A. Coch-Frugoni, I. Gonzales Huerta, E.G. Montalvo, ed italiani come S. Chiavarelli, M.A. Iorio. C.G. Casinovi, M.A. Ciasca, A. Carpi.

Due dei molti articoli sui risultati conseguiti, sempre su *Strychnos* e curari, saranno presentati sul primo volume di *J. Chromatog.* [14] del cui Advisory Board Marini Bettolo sarà per vari anni membro. Divenuto Capo dei Laboratori di Chimica Biologica nel 1960 continuerà lo studio fitochimico degli alcaloidi di *Strychnos* utilizzando pure la tecnica di cromatografia su strato sottile e con N. G. Bisset (Faculty of Pharmacy, Chelsea College, Londra) condurrà anche un esame comparativo delle specie di *Strychnos* sudamericane, africane ed asiatiche [15] suggerendo che non la stricnina (7), assente nelle *Strychnos* del Sud America – i semi di *S. panamensis* Seem saranno l'unica eccezione [16] – ma la diabolina (4), presente nei tre continenti e di struttura strettamente correlata alla stricnina, sia attraverso la desacetildiabolina (5) il precursore degli alcaloidi indolici dimeri terziari e quaternari (solo questi ultimi curarizzanti) tipici del Sud America.

La collaborazione di Marini Bettolo con Ettore Biocca, parasitologo dell'Università di Roma, protagonista di molte spedizioni a partire dal 1947 in Sud America, porterà notevoli risultati nel campo della conoscenza dei curari. Biocca documenterà prima la preparazione del curaro Makù dell'Alto Rio Negro [17] e darà testimonianza della incredibile avventura di Helena Valero, rapita da ragazzina dagli Indi Yanomami e della sua sofferta successiva vita tra due mondi ed etnie. I viaggi di Biocca porteranno anche alla disponibilità, e quindi all'identificazione, dei costituenti attivi di due preparati allucinogeni usati dai *pagè* (shamani) per inalazione, il Paricà (confluenza tra Rio Uaupés e Rio Negro) a base di armina ottenuto da liana di *Banisteria caapi* Spruce ex Griseb. e l'Epenà degli Yanomami dell'alto Orinoco ottenuto da semi di *Piptadenia peregrina* L. (Benth.) e di *Mimosa acacioides* Benth. e dalla corteccia di *Virola* sp. a base di N, N-dimetiltriptamina [18]. Nel viaggio del 1964 organizzato dal Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Biocca [19] sarà testimone della preparazione di un nuovo curaro “di torrefazione e percolazione”, quindi senza ebollizione, da parte degli Yanomami dell'Alto Orinoco

e del medio bacino del Rio Negro, conservato sulle punte delle frecce, pure osservato dal missionario J. Barker [20], curaro che quindi non rientrava nella classificazione etnografica di Boehm basata sui contenitori. Campioni di questo curaro hanno dimostrato [21] spiccata attività ($c = 1 \text{ mg/kg}$) sul coniglio con atonia muscolare a partire dal *head drop* e morte per paralisi respiratoria. Come osservato anche sull'animale in narcosi all'uretano ed in respirazione artificiale, la variazione delle contrazioni ritmiche del muscolo gastrocnemio provocate dalla stimolazione del nervo sciatico procedeva senza alterazioni cardiovascolari come dimostrato dall'andamento della pressione arteriosa. L'esame cromatografico degli alcaloidi quaternari di questo curaro rileverà la presenza della C-curarina da *Strychnos* e della *d*-tubocurarina da *Chondodendron*.

L'ipotesi formulata in tempi diversi da tre etnologi, lo stesso Biocca, Lazzarini-Peckolt [22] e Bauer [23] che solo certi curari come il Makù subissero un considerevole aumento di attività nella miscelazione e preparazione dalle corrispondenti piante ha trovato conferma sperimentale. Paragonando infatti [24] l'attività curarizzante sul topo albino degli alcaloidi quaternari dei curari Yanomami e Makù con quella degli alcaloidi ottenuti dalle corrispondenti piante, *Strychnos* sp. e *Chondodendron Bioccai*, si è osservato solo per questa ultima un aumento considerevole dell'attività per metilazione all'azoto con ioduro di metile suggerendo così che qualcosa del genere avvenisse anche nel complicato processo di preparazione effettuato dagli indi per alcuni curari.

L'enorme progresso delle tecniche strumentali ed analitiche darà un notevole contributo alla ricerca fitochimica. Presso il Laboratorio di Fisica dell'Istituto Superiore di Sanità sarà disponibile un prototipo di spettrometro di massa e un apparecchio di dispersione ottica rotatoria per risolvere con l'effetto Cotton problemi di configurazione assoluta e stereochimica e successivamente per lo stesso scopo un apparecchio di dicroismo circolare. Ma sarà la risonanza magnetica nucleare, prima dell'idrogeno e poi del ^{13}C , a costituire una svolta fondamentale. E sarà proprio per iniziativa di Marini Bettolo che nel 1961 si renderà disponibile presso il Laboratorio di Chimica dell'Università Cattolica del Sacro Cuore (UCSC) in Roma uno dei primi apparecchi di RMN (Varian T 60) che permetterà di chiarire la struttura delle numerose sostanze isolate da piante della

flora sudamericana all'Istituto Superiore di Sanità (del quale Marini Bettolo diventerà direttore nel 1964) nei Laboratori di Chimica Biologica (dopo il 1976 Chimica del Farmaco) e al Centro di studio del CNR per la chimica dei recettori e delle molecole biologicamente attive presso la stessa UCSC.

L'interesse per piante contenenti alcaloidi, indolici da *Strychnos* (Loganiaceae) e benzilisoquinilini (da Menispermaceae ed Annonaceae), delle quali si poteva presumere l'utilizzazione per la preparazione dei curari, conterà sulla collaborazione stabilita con un botanico russo, B.A. Krukoff, curatore della sezione amazzonica del New York Botanical Garden. A lui, sulla scia di R.E. Schultes, il padre dell'etnobotanica per le ricerche sulle fonti del curaro in Amazzonia, si deve la sistematizzazione delle varie centinaia di *Strychnos* sudamericane [25] accoppiando sinonimi malgrado la difficile identificazione di campioni sterili d'erbario senza frutti e semi, costituiti spesso solo da foglie la cui forma varia molto con l'età.

L'isolamento degli alcaloidi – in quanto sostanze basiche – sarà molto facilitato all'Istituto Superiore di Sanità dalla utilizzazione di un apparecchio di Craig (successivamente di due) per ripartizione in controcorrente a gradiente utilizzando la tecnica di discontinua decrescita del pH di una soluzione acquosa contro una fase stazionaria organica, procedimento analogo alla cromatografia a fase inversa e a gradiente ma senza adsorbente. Di essa e dei risultati conseguiti Marini Bettolo darà in seguito ampia documentazione al simposio onorario per A.J.P. Martin a Urbino [26]. Così si inizierà isolando dai semi di *Strychnos nux vomica* oltre i 9 alcaloidi noti, 4 nuovi: 3-idrossi- α -colubrina, 3-idrossi- β -colubrina [27], isostricnina [28] e 15-idrossi-*stricnina* [29], dopo il lontano isolamento della stricnina all'inizio dell'Ottocento.

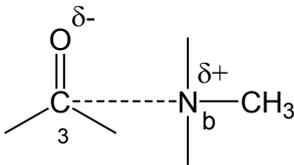
NUOVI ALCALOIDI DA STRYCHNOS FORNITE O IDENTIFICATE DA KRUKOFF

I risultati conseguiti dall'esame fitochimico delle *Strychnos* hanno permesso di fare le seguenti considerazioni di ordine generale in relazione al curaro e suoi alcaloidi attivi.

Come la diabolina (4) è stata considerata il precursore degli alcaloidi dimeri terziari e quaternari (solo questi ultimi curarizzanti)

del Sud America, lo stesso si potrebbe dire della 11-metossidiabolina (8) da noi isolata per la prima volta, potenziale precursore di una nuova serie di curarizzanti metossilati. Essa è presente come unico alcaloide (elemento da sottolineare, 0,2%) nella corteccia di una *Strychnos* brasilina (Itacarè, Bahia), la *S. romeu-belenii* Krukoff e Barneby [30], nella corteccia della radice della *S. medeola* Sagot ex Progel (Parà, Brasile) [31] assieme a un alcaloide β -carbolinico terziario, la *nor*-macusina B, nella corteccia di radici di *S. rubiginosa* A.D.C. (Bahia, Brasile) [32] ancora assieme alla *nor*-macusina B ed un nuovo alcaloide β -carbolinico, la stricnorubigina, nella corteccia di radici di *S. amazonica* Krukoff (Rio Jari, Parà, Brasile) [33] assieme alla macusina B, monomero quaternario, ed infine nella corteccia di liana della *S. brachiata* Ruiz e Pavon (S. Martino, Perù) assieme alla desacetildiabolina (5).

L'assenza invece di alcaloidi quaternari in numerose specie di *Strychnos* sudamericane è da correlare alla funzionalizzazione con ossigeno della posizione 3 dei monomeri (struttura tautomera della *seco* chetoamminica, serie detta *pseudo*, e struttura *seco* cheto-N_b-metil, detta *N-metil pseudo*. Questo porta alla impossibilità di quaternarizzazione dell'azoto con un



ulteriore metile data l'interazione amidica transanulare tra CO in posizione 3 e N_b con cessione del doppietto elettronico di quest'ultimo (*vedi accanto*).

Questo vale per tabascanina, acetiltabascanina, 10-metossistricnobrasilina, O-metil-N-acetilstricnosplendina e la nota stricnobrasilina isolate dalla corteccia delle radici di *S. tabascanana* Sprague e Sandwith del Guatemala e Costarica [34], per gli alcaloidi della corteccia del fusto di *S. fendleri* Sprague e Sandwith di Roraima, Brasile [35] (stricnofendlerina, 11-metossistricnofendlerina, 12-idrossi-11-metossistricnofendlerina, N_a-acetilstricnosplendina e 12-idrossi-11-metossi-N_a-acetilstricnosplendina), per l'alvimina isolata, oltre altri noti, da *Strychnos alvimiana* Krukoff e Barneby dello Stato di Bahia, Brasile [36], ed infine per la 3-idrossidiabolina, (9) isolata insieme alla ormai ben nota diabolina dalla parte superiore del fusto della *S. castelnaeana* Baill. (Rio Solimões, Igarapè, Brasile) [37], ingrediente per il curaro Ticuna. In accordo

con quanto sopra detto la suddetta 3-idrossidiabolina nella forma tautomera chetoamminica ha dato per metilazione con ioduro di metile l'alcaloide corrispondente della serie *seco* cheto-N_b-metil senza possibilità di successiva ulteriore metilazione.

I nuovi alcaloidi β-carbolinici della corteccia di *S. hirsuta* Spruce ex Bentham (Nord Brasile) [38], stricnoirsutina e tetraidrostricnoirsutina, non avrebbero possibilità di dimerizzazione perché N_a è impegnato in un anello piridinico.

Infine il rinvenimento per la prima volta in *Strychnos* sudamericana (*S. gardneri* A.D.C., *S. jobertiana* Baillon e *S. parvifolia* A. D.C. [39]) dell'alcaloide akagerina rinvenuto finora solo in *Strychnos* africana (tra queste da noi in *S. spinosa* Lam. e *S. nigritana* Baker) suggerisce, come per la diabolina, il suo coinvolgimento nella biogenesi degli alcaloidi monomeri dell'Africa e monomeri e dimeri dell'America.

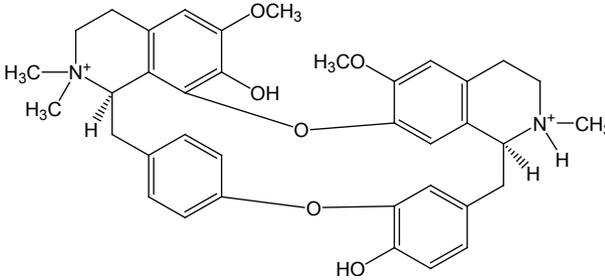
NUOVI ALCALOIDI BENZILISCHINOLINICI DA MENISPERMACEAE E ANNONACEE

Interessanti in relazione al rapporto con la *d*-tubocurarina (**1**) furono i risultati conseguiti da Marini Bettolo in questo campo. Nel 1970 a questo primo alcaloide curarizzante isolato nel 1935, al quale era stata attribuita la struttura bisbenzilisochinolinica bisquaternaria, e da tempo largamente impiegato in medicina, fu assegnata la struttura monoquaternaria [40] in base alla RMN ed alla triplicata attività curarizzante osservata dopo metilazione con ioduro di metile.

Dalla *Gutteria megalophylla* Diels [41], una Annonacea dell'Amazonia brasiliana, furono isolati due alcaloidi terziari con la stessa giunzione della *d*-tubocurarina tra le due unità benzilisochinoliche, ma di essa diastereoisomeri, la (*R,R*) 12'-*O*-metilcurina e (*R,R*) *O*, *O*-dimetilcurina, oltre la nota (*R,R*) isochondodendrina. Un analogo alcaloide è la sciadoferina isolata da una Menispermaceae del Perù, la *Sciadotenia toxifera* Krukoff e A. C. Smith [42].

Ma il più importante risultato conseguito in questo campo fu dovuto alla conoscenza di Marini Bettolo non solo con il suddetto Krukoff ma anche con quella gran figura di missionario che fu Padre Luigi Cocco della Missione di Santa Maria de los Guaicas del Rio Ocamo, Alto Orinoco [43]. Dalle punte di frecce (*pei-namô* in lingua

Yanomami) da lui fornite si poté isolare in quantità sufficiente per l'identificazione solo un nuovo alcaloide bisbenzilisochinolinico terziario, la peinamina, ma non l'alcaloide quaternario responsabile dell'attività curarizzante della pianta utilizzata, una ignota Menispermacea



(10) macolina

[44]. Per singolare coincidenza Marini Bettolo ricevette da Krukoff un campione di

legno di una Menispermacea, la *Abuta grisebachii* Triana e Planchon (Prance), della Missione Auaris (Roraima, confine Brasile-Venezuela), pianta chiamata macoli usata per frecce dagli Indi Sanama. Da essa, oltre alla suddetta peinamina, ed in quantità minori 7-O-demetilpeinamina, N-metil-7-O-demetilpeinamina (tutti della serie *S,R*), si isolò [45] un nuovo alcaloide bisbenzilisochinolinico monoquaternario (come si era poi dimostrata essere la *d*-tubocurarina), la macolina (1,5%) (10) accanto al suo alcaloide terziario, la macolidina. Questi due appartengono alla serie (*R,S*), enantiomera della peinamina, ma tutti hanno giunzione testa-coda, coda-testa a differenza della *d*-tubocurarina che ha giunzione testa-coda, testa-coda.

Oggi la macolina potrebbe essere (se non fossero andati dispersi i risultati della sua attività curarizzante) accanto alla *d*-tubocurarina (1) tra gli agenti miorilassanti (M03AB) nella lista della Farmacopea Europea, quella farmacopea di cui Marini Bettolo fu fondatore e primo presidente.

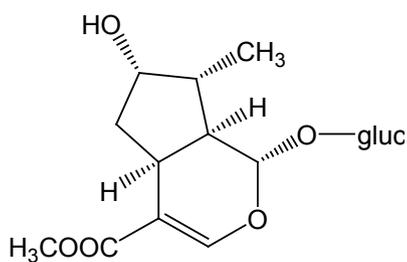
E si deve alla collaborazione con J. Lemli, rappresentante belga nel gruppo di Farmacognosia della stessa Farmacopea Europea, la disponibilità di un curaro del Perù della Università di Lovanio dal quale isolammo, oltre alle ormai note (*R,R*)-curina e (*R,S*)-chondrocurina e *d*-tubocurarina, la (*R,S*)-*nor*-N_b-chondrocurina [46].

Infine l'esempio emblematico delle frecce da cerbottana degli Yanomami di Roraima acquistate da Marini Bettolo tramite il

Ministerio do Interior, Fundação Nacional do Índio (FUNAI) in Brasile [47] dalle quali si è isolata una sostanza psicotropa derivante forse da piante del genere *Virola* (Myristicaceae), la 5-metossi-*N-N*-dimetiltriptamina (12 mg per freccia). Ci si può chiedere se queste frecce siano un ambito acquisto per certi turisti o un cambiamento culturale per la caccia degli Yanomami dato che la sostanza determina gravi disturbi comportamentali per cui l'animale ferito non muore per paralisi respiratoria, come per il curaro, ma si lascia prendere con le mani.

NUOVI ALCALOIDI INDOLICI DA LOGANIACEAE E APOCYNACEAE DELL'AFRICA

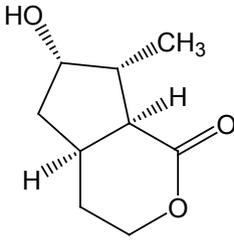
Presso l'Istituto Italo-Africano, del quale era segretario generale l'ambasciatore Luigi Gasbarri (che era stato il responsabile dell'Amministrazione fiduciaria italiana in Somalia) si costituì nel 1979 per iniziativa di Marini Bettolo il primo Centro collaboratore per la medicina tradizionale con l'OMS. Questo portò alla collaborazione con l'Università di Nigeria, Nsukka (Anambra State, ex Biafra), e con l'International Centre of Insect Physiology and Ecology, Nairobi (Kenya), ed alla disponibilità di piante contenenti sempre alcaloidi indolici da *Strychnos* ed Apocynaceae.



(11) loganina

Non alcaloidi indolici dimeri come in alcune specie di *Strychnos* sudamericane ma "pseudodimeri" del tipo dell'usambarano, isolato dalla *Strychnos usambarensis* Gilg. del Rwanda, furono le nigritanine isolate dalle foglie di *S. nigritana* Baker [48] della Nigeria. In esse infatti

la triptamina legata, come era stato dimostrato per incorporazione, con l'iridoide loganina (11) (o anche probabilmente con akagerina isolata dalle radici della stessa pianta e dalle foglie di *S. spinosa* Lam.) forma un alcaloide monomero tipo desacetildiabolina (5)



(12) booneina

che, a sua volta, invece che dimerizzare, si unisce ad un'altra unità triptamina a formare così "pseudodimeri".

Alcaloidi monomeri delle sopramenzionate serie *pseudo* e *N-metil-pseudo* furono isolati, assieme alla ubiquitaria diabolina (4), dalle radici di *S. henningsii* Gilg, del Kenya [49].

Infine correlate alla diabolina sono le varie echitamidine, isolate dalla *Alstonia boonei* De Wild., Apocynacea della

Nigeria, assieme ad uno strano δ -lattone monoterpeneo, denominato booneina (12) [50], significativo dal punto di vista biogenetico per la stretta somiglianza strutturale con l'anzidetta loganina.

CONCLUSIONE

Questa nota sull'attività scientifica di Marini Bettolo nel campo del curaro a lui dedicata, come in occasione del suo 75° compleanno fece Bisset nel 1992 con l'articolo sul curaro sul *Journal of Ethnopharmacology* (36, 1), innegabilmente tediosa in alcune parti, vuol motivare sulla base dei risultati della ricerca quella selezione di piante, fatta dagli Indi nelle ridondante flora amazzonica, dotate di azione curarizzante in quanto contenenti alcaloidi dimeri quaternari, indolici o benzilisoquinolinici. Ma la ricerca ha anche evidenziato numerose specie di *Strychnos* e di Menispermaceae non utilizzate dagli Indi per il curaro nelle quali gli alcaloidi non avevano entrambi i requisiti anzidetti – dimeri e quaternari – o non avevano più possibilità di acquisirli o contenevano alcaloidi che solo con l'evoluzione avrebbero potuto darne dei nuovi.

L'utilizzazione del curaro, diciamo degli agenti curarizzanti anche di sintesi, in anestesia chirurgica ha richiesto un'accezione più ampia del termine di farmaco che secondo la Direttiva CEE 65/65 oltre quella di diagnosi, prevenzione e terapia è anche di modifica di funzione organica come alcuni contraccettivi.

L'ultima nota scientifica di Marini Bettolo, della cui pubblicazione, seppur sofferente, era molto interessato, uscita nel 1993 sulle *Memorie* dell'Accademia Nazionale delle Scienze detta dei XL, porterà il titolo: "Il curaro da veleno a farmaco" [51].

Il Nuovo Mondo ha così dato un contributo alla medicina che si può ben paragonare a quello del *Papaver somniferum* L. per l'antipodo Europa.

Nel 1992 a Genova al Congresso Nazionale della Società Chimica Italiana, essendo Marini Bettolo impossibilitato, l'autore presentò una nota sul contributo delle piante americane alle scienze farmaceutiche [52] in occasione delle celebrazioni colombiane. Parlo di celebrazioni "colombiane" per la scoperta dell'America a 500 anni perché oggi "El objetivo no es impugnar su legado. Tampoco puede ser celebrarlo" [1b].

Bibliografia

- 1a. Goodman E.J. *The explorers of South America*. Macmillan, New York, 1972;
- 1b. Bonilla H. *Los Conquistados*. Tercer Mundo Editores, 1992.
2. Rerum medicarum Novae Hispaniae Thesaurum. Accademia Nazionale dei Lincei. Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato, Roma, 1992, copia anastatica,
3. Bovet D., Depierre F., de Lestrangé Y. *Compt. Rend.* (1947) 225, 74.
4. Paton W.D.M., Zaimis E.J. *Brit. J. Pharmacol.* (1949) 4, 381.
5. Bovet D., Bovet-Nitti F. *Sci. Med. Ital.* (1955) 3, 484.
6. Del Castillo J., Katz B. *Progr. Biophys. Biophys. Chem.* (1956) 6, 121.
7. Wieland H., Bahr K., Witkop B. *Ann. Chem.* (1949) 547, 173.
8. Schmid H., Karrer P. *Helv. Chem. Acta* (1947) 30, 1162 e *Angew. Chem.* (1955) 67, 361.
9. Adank K., Bovet D., Ducke A., Marini Bettolo G.B. *Gazz. Chim. Ital.* (1953) 83, 966.
10. Marini Bettolo G.B., Lederer M. *Nature* (London) (1954) 174, 133.
11. Bovet D., Bovet-Nitti F., Marini Bettolo G.B. *Curare and curare-like agents*. Eds. Elsevier, Amsterdam, 1957.
12. Marini Bettolo G.B., Bovet D. *Gazz. Chim. Ital.* (1954) 84, 1141.
13. Marini Bettolo G.B., Bovet D. *Rend. Ist. Super. Sanità* (1956) XIX, 954.
14. Marini Bettolo G.B. *J. Chromatogr.* (1958) 1, 182 e 411.
15. Casinovi C.G., Marini Bettolo G.B., Bisset N.G. *Nature* (London) (1962) 193, 1178.
16. Marini Bettolo G.B., Ciasca M.A., Galeffi C., Bisset N.G., Krukoff B.A. *Phytochemistry* (1972) 11, 381.
17. Biocca E. *Atti della Accademia Nazionale dei Lincei. Classe di Scienze Fisiche, Matematiche e Naturali. Rendiconti Lincei* (1947) [8] 2, 689.

18. Marini Bettolo G.B., Biocca E., Galeffi C., delle Monache F., Montalvo E.G. *Ann. Ist. Super. Sanità* (1965) 1, 784.
19. Biocca E. *Viaggi tra gli Indi. III*. Consiglio Nazionale delle Ricerche, Roma, 1967.
20. Barker J. Memoria sobre la cultura de los Guaicas. *Boll. Indig. Venezolano* (1953) 1, 433.
21. Biocca E., Bovet D., Galeffi C., Marini Bettolo G.B. *Atti della Accademia Nazionale dei Lincei. Classe di Scienze Fisiche, Matematiche e Naturali. Rendiconti Lincei* 1965 [8] 38, 34.
22. Lazzarini-Peckolt O. The formation of the curarizing factors of curare. *Rev. Soc. Brasil. Quim.* (1950) 19, 109.
23. Bauer W.P. *Tribus* (1971) 20, 125.
24. Marini Bettolo G.B., Galeffi C., Carpi A. *Ann. Ist. Super. Sanità* (1967) 3, 378.
25. Krukoff B.A., Marini Bettolo G.B., Bisset N.G. *Lloydia* (1972) 35, 193.
26. Marini Bettolo G.B., Galeffi C. Discontinuous systems in the counter-current distribution. *J. Chromatogr. Library* (1985) 32, 283.
27. Marini Bettolo G.B., Miranda delle Monache E., Galeffi C., Ciasca Rendina M.A., Villar del Fresno A. *Ann. Chim.* (Rome) (1970) 60, 444.
28. Galeffi C., Miranda delle Monache E., Marini Bettolo G.B. *J. Chromatogr.* (1974) 88, 416.
29. Galeffi C., Nicoletti M., Messina I., Marini Bettolo G.B. *Tetrahedron*.(1979) 5, 2545.
30. Marini Bettolo G.B., Miranda delle Monache E., Erazo Giuffra S., Galeffi C. *Gazz. Chim. Ital.* (1971) 101, 971.
31. Marini Bettolo G.B., Erazo Giuffra S., Galeffi C., Miranda delle Monache E. *Gazz. Chim. Ital.* (1973) 103, 591.
32. Marini Bettolo G.B., Galeffi C., Nicoletti M., Messina I. *Phytochemistry* (1980) 19, 992.
33. Galeffi C., Miranda delle Monache E., Marini-Bettolo G.B. *Ann. Chim.* (Rome) (1973) 63, 849.
34. Galeffi C., Ciasca Rendina M., Miranda delle Monache E., Marini Bettolo G.B. *Farmaco, ed. sci.* (1971) 26, 1100.
35. Galeffi C., Marini Bettolo G.B. *Gazz. Chim. Ital.* (1980) 110, 81.
36. Marini Bettolo G.B., Messina I., Nicoletti M., Patamia M., Galeffi C. *An. Ass. Quim. Argent.* (1982) 70, 263.
37. Galeffi C., Patamia M., Nicoletti M., Messina I., Marini Bettolo G.B. *Phytochemistry* (1982) 21, 2393.
38. Galeffi C., Marini Bettolo G.B. *Tetrahedron* (1981) 37, 3167.
39. Marini Bettolo G.B., Messina I., Nicoletti M., Patamia M., Galeffi, C. *J. Nat. Prod.* (1980) 43, 717.

40. Everett A.J., Lowe L.A., Wilkinson S. *Chem. Commun.* (1970) 1020.
41. Galeffi C., Marini Bettolo G.B., Vecchi D. *Gazz. Chim. Ital.* (1975) 105, 1207.
42. Galeffi C., La Bua R., Messina I., Zapata Alcazar R., Marini Bettolo G.B. *Gazz. Chim. Ital.* (1978) 108, 97.
43. Cocco L. Parima. *LAS Roma*, (1976) 178.
44. Galeffi C., Scarpetti P., Marini Bettolo G.B. *Farmaco, ed. sci.* (1977) 32, 665.
45. Galeffi C., Scarpetti P., Marini Bettolo G.B. *Farmaco, ed. sci.* (1977) 32, 853.
46. Lemli J., Galeffi C., Messina I., Nicoletti M., Marini Bettolo G.B. *Planta Med.* (1985) 68.
47. Galeffi C., Messina I., Marini Bettolo G.B. *J. Nat. Prod.* (1983) 46, 586.
48. Oguakwa J.U., Nicoletti M., Messina I., Galeffi C., Marini Bettolo G.B. *Atti della Accademia Nazionale dei Lincei. Classe di Scienze Fisiche, Matematiche e Naturali. Rendiconti Lincei* (1978) [8] 65, 299.
49. Chapya W.A., Galeffi C., Sperandei M., Msonthy J.D., Nicoletti M., Messina I., Marini Bettolo G.B. *Gazz. Chim. Ital.* (1983) 113, 773.
50. Marini Bettolo G.B., Nicoletti M., Messina I., Patamia M., Galeffi C., Oguakwa J.U., Portalone G., Vaciago A. *Tetrahedron* (1983) 39, 323.
51. Galeffi C., Marini Bettolo G.B. *Accademia Nazionale delle Scienze detta dei XL. Memorie* (1993) 75.
52. Galeffi C. *Farmaco* (1993) 48, 1175.

IL VIAGGIO DEL CURARO DALL'AMAZZONIA ALL'EUROPA

Marcello Nicoletti

Sapienza Università di Roma, Roma

“Gli indios meno evoluti dei bacini Amazzonico ed Orinoco hanno elaborato un veleno particolare per la loro caccia, il curaro capace di uccidere la selvaggina paralizzandola, ed incapace di nuocere all'uomo per ingestione”.
G.B. Marini Bettolo (1957)

Il curaro nasce come veleno da caccia, proprio nel mezzo della foresta amazzonica. Cacciare nel canopo della vegetazione della foresta pluviale non è certamente facile, ma assolutamente necessario per sopravvivere, per cui ci vuole molta bravura e tanto ingegno.

Cacciare per l'uomo, che non è dotato di artigli affilati e muscoli possenti, significa munirsi di un'arma efficace e saperla ben usare. Per noi uomini moderni il tutto si traduce in un fucile preciso ed eventualmente nell'aiuto di un cane. Ma cacciare significa anche tener conto dell'ambiente e della preda.

Per gli Indios dell'Amazzonia la situazione è molto particolare e, in assenza di qualsiasi aiuto tecnologico, possono contare sulla loro esperienza e sulle risorse naturali. La preda generalmente è nascosta tra la vegetazione: ad esempio, una scimmia che si muove veloce tra gli alberi nella volta verde sopra i cacciatori. Individuarla è complicato, ma per questo basta una buona esperienza.

A questo punto, tutto si gioca sull'arma, che deve essere molto speciale, tanto quanto il luogo dove deve essere usata: deve essere precisa e silenziosa (altrimenti tutti gli animali scapperebbero lontano in pochi secondi, senza possibilità di un secondo colpo o di continuare la caccia); deve agire immediatamente (altrimenti la preda ferita potrebbe nascondersi definitivamente, rifugiandosi nel fogliame); nel caso dell'uso di un veleno deve essere potentissima, ma innocua per il cacciatore (che altrimenti ne sarebbe a sua volta vittima).

Il curaro è la soluzione perfetta: il dardo leggero, lanciato con perizia dalla lunga cerbottana, lacera silenzioso l'aria, percorrendo in linea retta la distanza dalla preda; a causa del blocco delle sinapsi muscolari dell'animale colpito gli effetti sono molto rapidi, ma il decesso non avviene immediatamente (come riportato dalle cronache dei conquistadores), perché la morte sopraggiunge per asfissia. Bisogna però ricordare l'effetto degli alcaloidi sul sistema nervoso centrale. Tutto avviene in sequenza rapidissima: la scimmia avverte il dolore acuto del dardo, terrorizzata vorrebbe scappare, ma è incapace di muoversi perché il mondo intorno è alterato, le distanze e tutti i punti di riferimento appaiono irriconoscibili. L'unica cosa che può fare è rimanere sul posto, urlando terrorizzata la sua disperazione e così accelerando la diffusione del veleno. In questo modo, la vittima cadrà verticalmente rispetto a dove è stata colpita, facilitando il ritrovamento da parte dei cacciatori.

Il curaro non è attivo per via orale, ma solo se entra nel sangue, il che risolve il problema della fortissima tossicità. Risulta comunque che spesso la zona dove ha colpito la freccia viene rimossa dal cacciatore e si evita di mangiarla, per buona precauzione.

Avevamo detto tecnologia zero. Ma in effetti, se la tecnologia è l'applicazione corretta delle esperienze acquisite e delle conoscenze a disposizione per il raggiungimento di un determinato scopo, forse le cose non stanno così. Per ottenere il curaro, il curandero deve scegliere tra più piante: alcune sono tossiche e mortali, altre no.

Il contributo di Galeffi in questo stesso volume sulla presenza nel curaro di piante del genere *Virola* assume ora un ulteriore significato. Per ottenere il curaro, il curandero deve procedere ad una vera e propria estrazione chimica, ovvero mettere la pianta in acqua calda, aggiungendo della cenere, filtrare e poi concentrare. È esattamente quello che si deve fare in laboratorio per ottenere gli alcaloidi quaternari, anche se con tutt'altri mezzi. Forse, tenendo conto della procedura, non si sarebbe incorsi nell'errore strutturale dei due azoti quaternari.

Il risultato finale delle operazioni del curandero è una pasta morbida, facilmente spalmabile sulla punta della freccia alla quale aderirà seccandosi, e che può facilmente essere conservata, all'interno di una zucca vuota o di un vasetto (Figure 1 e 2). Sorprendente la stabilità chimica dei principi attivi: quando abbiamo analizzato, nel laboratorio del Prof. Galeffi all'Istituto Superiore di Sanità, il



Figura 1. - *Le punte delle frecce su cui viene applicato il mortale curaro.*

curiosità stravaganti per stupire il lettore. Certo con limitate conoscenze di farmacologia e chimica era difficile percepire le potenzialità del curaro. C'è voluta una eccezionale sensibilità e la capacità di vedere il mondo con altri occhi per capire l'importanza di quelle esperienze. Si deve a scienziati dalla mente aperta, come Marini Bettolo, l'aver immaginato e realizzato il capitolo più recente della storia del curaro, con quello scatto di pensiero capace di leggere diversamente le situazioni e di proiettarsi verso applicazioni completamente differenti.

contenuto di un vasetto del Museo di Maceiò (Alagoas, Brasile) prelevato da una preparazione di curaro antica di almeno un centinaio di anni, il risultato è stato che la curarina era rimasta inalterata, come dimostrato dall'analisi alla spettrometria di massa.

Ma cosa c'entra la medicina? In effetti, per secoli e secoli tutto questo è stato solamente una delle tante meraviglie del Nuovo Mondo, da raccontare e tramandare nei commentari storici. Robe dell'Altro Mondo, roba da indigeni seminudi dell'età della pietra,



Figura 2. - *Uno dei contenitori utilizzati per conservare il curaro fino al momento dell'uso.*

Da allora, proprio da questo paradigmatico esempio, si è andata sviluppando una nuova disciplina scientifica, l'etnobotanica o etnofarmacologia, che studia e cataloga gli impieghi medicinali popolari e tradizionali delle piante. Da allora continua la ricerca e la registrazione delle conoscenze mediche derivate dall'esperienza, nel tentativo di validarle scientificamente e renderle disponibili a tutti. E così oggi le industrie farmaceutiche mandano i loro emissari negli angoli più remoti del mondo a scoprire i segreti di sciamani e stregoni. Se vi capita di ascoltare un farmacologo o un chimico-farmacutico denigrare tutte le piante medicinali, come inaffidabili e pericolose, ricordategli che secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità l'80% della popolazione mondiale dipende ancora direttamente dalle piante medicinali per la propria salute e che, indirettamente, più del 60% dei farmaci in commercio derivano in qualche modo da organismi viventi, soprattutto piante, e i rimanenti in gran parte copiano l'azione delle sostanze naturali esaltandole. Fortunatamente, di questi denigratori oggi non ce ne sono più tanti.

Anche nel veleno mortale più potente si nasconde un'attività che può rivelarsi molto utile se usato correttamente e nella giusta quantità. Perché la storia del curaro, nella sua parabola dalla fonte naturale a farmaco, non è certo unica. Si possono raccontare altrettante storie meravigliose, riguardo la cura della malaria, oppure il trattamento dell'ipertensione o del glaucoma, e tanti altri casi ancora.

Ricordo quando Marini Bettolo tornava da un viaggio e portava, a noi rimasti nel laboratorio, qualche meraviglia, rimasta fino allora nascosta in qualche angolo del pianeta, per svelarne i misteri. E poi, col passare degli anni, ci ha spinto sulla sua stessa strada in paesi lontani, dove il suo nome era ormai quasi una leggenda, per continuare le sue ricerche, con l'aiuto dei suoi ex-studenti dell'Istituto Superiore di Sanità, ritornati nei paesi di origine e diventati, grazie a quanto appreso in Italia, direttori di istituto o importanti figure scientifiche.

Nell'ultima parte della sua vita, il Professore intensificò i viaggi, ma questa volta non con fini strettamente scientifici. Dopo la Seconda Guerra Mondiale, in quel periodo delicatissimo della storia dell'umanità, nel quale il mondo era pericolosamente diviso in due blocchi contrapposti, l'Accademia Pontificia, di cui era presidente, costituì un'isola extraterritoriale di comprensione e tolleranza re-

ciproca, in cui gli scienziati potevano riunirsi, su invito di Marini Bettolo, ed affrontare insieme temi fondamentali, come il disarmo e l'inquinamento. La capacità di parlare contemporaneamente un numero incredibile di lingue, l'innata signorilità e la capacità di affrontare qualsiasi argomento con mente aperta, ne fecero una sorta di ambasciatore, sottile interprete in grado di accogliere le aperture che il blocco sovietico stava operando nei confronti dell'Occidente. Si ritrova ritratto nelle fotografie degli incontri con Leonid Breznev e con le massime autorità politiche e religiose sovietiche. Grazie a questo incessante impegno, fu possibile redigere da parte di un gruppo internazionale di scienziati un decisivo documento sulla messa al bando dei test nucleari, che lui stesso presentò a Michail Gorbaciov e poi al segretario delle Nazioni Unite. Proprio alla partenza di uno di questi faticosi e troppo numerosi viaggi, svolti in età non più favorevole, un banale incidente ne minò la salute costringendolo ai lunghi finali anni di immobilità accettati con cristiana serenità. Fortunatamente il mondo era ormai cambiato, grazie anche all'impegno di uomini come il Professore che, per indole e per convinzione, mai avevano accettato divisioni e predominanze.

Marini Bettolo non compare nei libri di scuola, eppure il suo nome figura sicuramente tra quegli eroi riservati che hanno contribuito ad abbattere le frontiere e a combattere le contrapposizioni, mentre il mondo era sospeso sull'orlo di una insensata catastrofe.

G.B. MARINI BETTOLO. UN ESEMPIO DI COLLABORAZIONE SCIENTIFICA ED UMANA SENZA FRONTIERE

Giovanni Garbarino
già Università Tecnica Federico Santa Maria, Valparaiso, Cile

Ho accettato volentieri l'invito della professoressa Emilia Chiancone, presidentessa dell'Accademia Nazionale delle Scienze detta dei XL, a partecipare alla stesura di un volume in memoria del professore G.B. Marini Bettolo e della sua preziosa opera di formazione scientifica svolta in Italia e in America Latina. Ho così voluto contribuire, in qualità di rappresentante dell'Accademia di Scienze dell'America Latina, alto organismo scientifico del nostro continente, alla cui formazione tanto cooperò il nostro Maestro, a fornire una visione oggettiva e determinante della sua feconda produzione scientifica, relativa all'esuberante vegetazione dell'America Latina e alla preparazione di bevande fitoterapeutiche elaborate dagli aborigeni.

Com'è noto, nel 1492, approdando nelle terre del Nuovo Continente, Cristoforo Colombo, oltre al plauso e alle onorificenze, riceve l'ordine di rimpinguare con l'oro le casse del Regno di Castiglia, esaurite dall'estenuante guerra contro i Mori per liberare la penisola Iberica. Le navi, nei loro numerosi viaggi, più che il prezioso metallo, trasportano una svariata e copiosa quantità di piante chiamate "oro verde" che comportano l'immediato vantaggio di integrare e potenziare l'alimentazione quotidiana degli Europei e di stimolare l'attenzione sulle proprietà nutritive e terapeutiche di tanta svariata specie di vegetazione evidenziando, conseguenzialmente, il valore della biodiversità.

Centinaia di anni dopo, ed esattamente agli inizi del secolo scorso, grazie ai giganteschi passi della ricerca chimica, che svela i segreti degli organismi viventi, si ricorre ai "forzieri" dell'America Latina dove massima è la biodiversità. Ma, se esistono gli strumenti per una seria e metodica ricerca scientifica, molti sono gli ostacoli politico-economici, sociali e culturali che ne impediscono una facile ascesa. Fra tanto confuso guazzabuglio di concause negative emer-

gono prepotentemente le ancora sanguinanti ferite della colonizzazione, la presenza oppressiva degli yankees, la depredazione senza scrupoli delle risorse di terre meravigliose, le deboli capacità scientifiche locali, la mancata sinergia delle parti in causa e la disastrosa ed improduttiva scelta della via autoctona come rivelato dalla vicenda Syntex.

È chiaro che, per poter conseguire il fine prefissato e non tradire le attese, occorre equilibrare i rapporti umani ed intraprendere un iter scientificamente all'altezza dei tempi.

Marini Bettolo accoglie *in toto* tale deduzione, e ne fa il suo credo, ricevendo in cambio consensi ed apprezzamenti. Tanta conoscenza delle piante e degli uomini gli spianerà il ritorno in Italia.

Ritengo opportuno citare cronologicamente l'ordine dei Paesi del Sud America dove il professore svolse importanti lavori:

Cile – Università Cattolica, Santiago (1947-1948);

Uruguay – Università di Montevideo e Argentina (1948-1949);

Uruguay – Progetto Università di Montevideo (1948-1983);

Cile – Progetto Skytanthus (1961-1969);

Venezuela – Progetto Università di Carabobo (1963-1969);

Venezuela – Progetto Vismia (1978-1986).

CILE (1947-48)

Per gli specialisti della chimica mondiale non è una novità che G.B. Marini Bettolo sia stato il più attivo ricercatore, nel campo della chimica, della flora latinoamericana, cominciando precisamente dagli studi del 1948 sulle alghe (1-4) e sulla flora andina cilena (5, 6), fino al decennio del 1988. Sono stati quasi cinquant'anni di ricerche ininterrotte durante le quali i suoi laboratori dell'Istituto Superiore di Sanità e dell'Università Cattolica del Sacro Cuore hanno registrato la presenza di giovani ricercatori provenienti da Argentina, Brasile, Cile (tra i quali lo scrivente), Colombia, Ecuador, Panamá, Perù, Uruguay e Venezuela.

Nei difficili anni del dopo guerra, Marini Bettolo iniziò i contatti con l'America Latina, dove, nel marzo del 1947, ricevette la nomina come professore dell'Università Cattolica di Santiago del Cile, con la missione di organizzare la ricerca e la docenza della chimica organica.

La sua permanenza a Santiago si protrasse dall'aprile del 1947 al giugno del 1948. Nonostante si tratti di un periodo molto breve, il suo lavoro di pioniere è stato sempre riconosciuto e lo è tuttora.

Marini Bettolo trovò in Cile docenti di chimica di origine tedesca che svolgevano unicamente attività di formazione. Trovò inoltre un piccolo gruppo di giovani biologi docenti cileni, con esperienza lavorativa in paesi più avanzati nel campo della chimica come gli Stati Uniti e l'Argentina.

Questi docenti appoggiarono il lavoro di Marini Bettolo, coscienti della necessità di una chimica organica moderna, di una biochimica, chimica biologica e farmacologica più a passo coi tempi. Si ricordano a tal proposito i nomi di Hèctor Croxatto, *mens* scientifica e di grande umanità, Joaquìn Luco, Fernando Huidobro, Juan P. Huidobro e José Lewin, uomini con cui io ebbi, anni dopo, l'opportunità di lavorare.

I prodotti usati per la ricerca andavano ordinati negli Stati Uniti e qualche prodotto si poteva acquistare nei magazzini di alcune farmacie di Santiago o presso un'industria chimica di farmaceutici e coloranti: il Sanitas. Qui era presente una discreta biblioteca chimica fornita del *Beilstein* e di alcune riviste importanti, dovuta all'iniziativa del biochimico e uomo politico cileno Eduardo Cruz Coke. L'amico Hèctor Croxatto, fisiologo dell'Università, e consulente di quel complesso industriale, facilitava molto l'accesso settimanale alla biblioteca.

Il laboratorio prese forma, ma non bastava, bisognava scegliere e portare a fondo le ricerche. Dopo essersi reso conto delle difficoltà che implicava la sintesi, Marini Bettolo riuscì a mettere a punto delle reazioni di condensazione con l'impiego di cloruri di metalli e a dedicarsi allo studio delle sostanze naturali; l'isolamento e la caratterizzazione di nuovi pigmenti flavonici come la policladina e lo studio delle alghe del Pacifico meridionale furono i principali temi delle sue ricerche.

Vale la pena ricordare alcune importanti qualità che caratterizzarono il lavoro scrupoloso di Marini Bettolo: la sensibilità umana verso i comportamenti di tutti, anche di coloro che venivano considerati dai più in seconda linea; l'attaccamento alla ricerca e la sua presenza costante in laboratorio che lo resero famoso anche a Roma quando era direttore dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e si pre-

sentava, a volte a sorpresa, per collaborare direttamente alle ricerche; il passaggio fondamentale da chimico di sintesi allo studio delle sostanze naturali, con brillanti studi di biosintesi su diversi composti isolati, che lo portano ad essere uno dei pionieri della fitochimica ed uno dei massimi studiosi, per lo meno in Europa, delle piante medicinali.

Parlando della vita lavorativa del Maestro, è importante ricordare alcune collaborazioni che Marini Bettolo fece con H. Croxatto, al quale fu legato da una fraterna amicizia e le pubblicazioni sulle alghe del Cile con Juan Ibañez, diventato più tardi Preside della Facoltà di Chimica e Farmacia dell'Università del Cile.

Marini Bettolo in Sud America incentrò la sua attenzione sulle specie cilene. Le prime ricerche approfondirono lo studio sulle specie di origine marina e sulle resine di arbusti andini. Esse furono eseguite dopo il suo arrivo in Sud America nel 1947 e furono anche le ultime. Le ricerche eseguite quarant'anni dopo, nel 1988, vertono anch'esse su piante cilene. Si studiarono solo in minima parte a scopo alimentare, maggiormente per la loro possibile utilizzazione industriale. Scaturì che la *Durvillea utilis* (1), utilizzata nell'alimentazione, può fornire acido alginico e laninaria, mentre la *Gracilaria lemaneiformis* (3) si è rivelata preziosa fonte d'Agar. Questo lavoro, svolto per la parte botanica in collaborazione con Juan Ibañez, non fu affrontato chimicamente. C'è però da riferire che non furono riscontrate in altri mari, specie quali la *Gigartina chamissoi* (2) e il *Chondrus canaliculatus* (2). Tali alghe si trovano abbondanti nella zona di Antofagasta. Da esse Marini Bettolo ha ricavato la carragenina identica a quella del Carraghen d'Irlanda.

Un altro gruppo di lavoro studiò un tipo di alghe, fino ad allora sfruttate per la produzione di polisaccaridi (4), sempre ai fini di una possibile utilizzazione industriale. Una serie di studi si effettuò sulle resine degli arbusti degli altopiani andini come la *Fabiana squamata* (5) e il *Polycladus abietinus* (6). Questi primi lavori consentirono di frazionare il denso strato di resina che copre completamente le foglie ed isolare un acido terpenico e altri due acidi di natura diversa.

Quarant'anni dopo, nel 1988, ebbi modo di occuparmi con M. Nicoletti, C. Galeffi, I. Messana, J.V. Gambaro, E. Nyandat, e G.B. Marini Bettolo della *Calceolaria hypericina* (7) e diverse specie, una cinquantina, di *Calceolaria* per la loro utilizzazione nella medici-

na popolare cilena, costituendo una fertile area di ricerca di nuovi diterpeni e glucosidi nel nostro laboratorio all'Università Tecnica Federico Santa Maria a Valparaiso. Durante questo lavoro emersero le straordinarie qualità umane di Marini Bettolo. Nel 1987, in occasione di un mio viaggio a Roma, mi chiamò per propormi la continuità delle mie ricerche con M. Nicoletti, situazione che io accettai e che ha significato una stretta e leale amicizia di ventiquattro anni col collega romano ed una produzione di ventisei pubblicazioni in riviste internazionali.

Nel giugno del 1948, Marini Bettolo lasciò il Cile per l'Uruguay e la Facoltà di Medicina dell'Università Cattolica del Cile gli conferì nel 1968 il riconoscimento di Dottore *honoris causa* per il suo breve ma fruttifero lavoro accademico. Nel 1969 riceve il diploma di membro corrispondente dell'Academia de Ciencias de Chile.

A questo punto, risulta interessante osservare l'esperienza di Marini Bettolo nell'anno 1948 presso la Facoltà di Medicina dell'Università Cattolica di Santiago e la sua influenza rispetto al perfezionamento dei giovani ricercatori sudamericani e confrontare oggi l'alto livello dell'XI Congresso Latinoamericano di Chimica, realizzato nella stessa Università Cattolica nel 1972. Fu il primo Congresso Internazionale in Cile con la presenza di rappresentanti del mondo scientifico americano ed europeo di notevole spessore culturale, quasi tutti professori di dottorato, e fra loro c'erano G.B. Marini Bettolo, Hans Dahn, Schmidt, ed un centinaio di relatori sudamericani.

Questo confronto, evidenzia il notevole progresso della nostra scienza in ventiquattro anni dopo la partenza del nostro Maestro.

URUGUAY E ARGENTINA (1948-1949)

Nei primi tempi del suo nuovo lavoro, Marini Bettolo tenne una serie di conferenze nelle Università di Buenos Aires e di Montevideo su invito delle rispettive società chimiche di questi paesi. Nel mese di settembre del 1948, assunse la carica di professore della Facoltà di Chimica e Farmacia dell'Università di Montevideo. Qui, riuscì ad avere un contatto vivo e proficuo con i colleghi di Buenos Aires e, primo tra questi, Venancio Deulofeu apostolo della chimica organica moderna in America Latina e senza dubbio il fondatore della scuola di chimica organica in Argentina.

In questo periodo, Marini Bettolo svolse con Deulofeu i lavori dell'ombù *Phytolaica dioica* (8-10), un albero simbolico dell'Argentina, isolando diversi flavonosidi e glucoflavonoidi.

Lo sviluppo della chimica nell'Uruguay iniziò con la breve permanenza di Marini Bettolo che ebbe accanto a sé alcuni giovani collaboratori. Costoro, entusiasti dalla possibilità di intraprendere una carriera, decisero di seguirlo in Italia.

Tutti iniziarono la loro carriera, dopo un primo periodo trascorso a Roma, sotto la protezione di Marini Bettolo, all'Istituto Superiore di Sanità o all'Università Cattolica del Sacro Cuore, per proseguire le diverse tappe dello sviluppo della Chimica nell'Uruguay.

Operarono cinque generazioni. Nella prima generazione si distinsero quattro giovani, tre ottennero il dottorato a Montevideo e uno, M.R. Falco, conseguì il suo dottorato all'Eidgenössische Technische Hochschule (ETH) di Zurigo.

In questo periodo vennero realizzate una ventina di pubblicazioni sui temi collegati ai prodotti naturali, l'area risultata più produttiva, continuando una linea di ricerca iniziata da Marini Bettolo sui flavonoidi e gli alcaloidi. Come esempi possiamo citare (11) il lavoro sull'iperoside, isolato dai fiori dell'*Acacia melanoxylon* e quello sugli alcaloidi bisbenzilisochinolinici della *Berberis laurina* (12). Venne inoltre realizzata la sintesi di esteri, derivati dall'acido 2-cromon carbossilico (13) prendendo a raffronto la chellina e le loro possibili proprietà antiasmatiche. Tale lavoro fu poi continuato con successo da una società farmaceutica internazionale.

Nell'ottobre del 1949, Marini Bettolo rientrò in Italia invitato dal direttore dell'Istituto Superiore di Sanità di Roma Domenico Marotta, per entrare nei nuovi Laboratori di Chimica Terapeutica fondati da Daniel Bovet. Grazie al suo ruolo di direttore dell'Istituto Superiore di Sanità, al momento politico che guardava all'importante presenza acquisita dai nostri emigrati in America Latina, e soprattutto al prestigio precedentemente conquistato, fu possibile costruire un vero e proprio "ponte" per trasferire uomini e piante a Roma.

Decine di giovani ricercatori, provenienti da quasi tutti i paesi dell'America Latina – Argentina, Brasile, Cile, Colombia, Ecuador, Panama, Perù, Uruguay e Venezuela – ottennero delle borse di studio per poter trascorrere un periodo di ricerca e di formazione presso l'Istituto, sotto la direzione del Professore.

Tutto questo, ovvero quello che chiamiamo scuola, riuscì a forgiare una serie incredibile di talenti, i quali, una volta ritornati ai paesi di origine, si reinserirono come leader. Con ognuno di loro, Marini Bettolo riuscì a mantenere stretti rapporti, sia scientifici che umani, creando una vera e propria rete basata in primo luogo sulla fiducia ed il rispetto reciproco. Molti furono gli allievi di quel periodo, tanti che non è possibile ricordarli tutti.

La Tabella 1 riporta il numero di pubblicazioni realizzate da Marini Bettolo con ricercatori di otto paesi sudamericani.

In particolare 56 pubblicazioni sul Brasile-*Strychnos* (1953-1984) strettamente correlato allo studio dei curari (i dettagli di questi lavori vengono presentati nel prezioso contributo di Galeffi "G.B. Bettolo e il Curaro"), 13 pubblicazioni sul Cile-*Skytanthus* (1959-1968) e 8 pubblicazioni su Vismia (1978-1986). Questi lavori offrono un'ampia visione della ricerca fitochimica: estrazioni, isolamenti, strutture e biosintesi di diverse piante del continente.

Tabella 1. - Produzione scientifica di Marini Bettolo con ricercatori sudamericani

| Paese | Numero pubblicazioni |
|----------------------|----------------------|
| Argentina | 7 |
| Brasile | 80 |
| Cile | 29 |
| Colombia | 6 |
| Ecuador | 1 |
| Perù | 8 |
| Uruguay | 6 |
| Venezuela | 7 |
| Totale pubblicazioni | 144 |

I rapporti di Marini Bettolo con l'America Latina furono molteplici, qui riporterò solo tre esempi significativi della sua opera di costruttivo collegamento.

Il 26 settembre del 1982 si riunirono diciassette scienziati sudamericani con Marini Bettolo nella Città del Vaticano, per fondare, sotto il patrocinio della Pontificia Accademia delle Scienze, l'Accademia delle Scienze dell'America Latina, con sede nella città di Caracas.

Nel 1992, nel quinto centenario della scoperta dell'America, venne pubblicata una nuova edizione del libro intitolato *Rerum Medicarum Novae Hispaniae Thesaurus*, preparata da Marini Bettolo, opera straordinaria sulla flora e sulla fauna del Messico redatta dal medico spagnolo Francisco Hernández, che esplorò quel paese tra 1570 ed il 1576.

La presenza di Marini Bettolo si manifestò ancora nelle relazioni scientifiche italo-latino americane, con la firma della Convenzione tra l'Accademia Nazionale delle Scienze detta dei XL e l'Accademia Cilena delle Scienze della quale Marini Bettolo è membro corrispondente dall'ottobre 1969. Nella stessa data, Marini Bettolo viene nominato membro corrispondente dell'Accademia Cilena delle Scienze e ancora una volta la sua opera si incrocia con quella di un suo allievo sudamericano. Tanti sono i colleghi di questo continente che devono ringraziarlo.

Infine, non posso trattenermi dal riportare alcune note personali, tra le quali una indispensabile per sottolineare l'influenza di Marini Bettolo, tanto nella mia formazione scientifica, quanto in quella personale. Vorrei ricordarlo soprattutto come maestro di vita, per le sue qualità umane ed il profondo sentimento cristiano. Nel suo gruppo di lavoro presso l'ISS, io e la collega italo-brasiliana Firminia Giora decidemmo di sposarci e Marini Bettolo, in un viaggio che fece in Sud America, prese contatto con i nostri genitori, riuscendo ad organizzare tutta la cerimonia in casa sua a Roma.

È per me il massimo vanto potermi dichiarare suo allievo ed avere il privilegio di conservare tantissimi ricordi personali che lo riguardano.

URUGUAY (1948-1983)

L'attività di Marini Bettolo comprende anche in Uruguay la formazione di una seconda generazione di ricercatori a sua volta impegnata a formare giovani collaboratori seguendo il suo insegnamento.

La terza generazione di ricercatori, la cui maggioranza svolse all'estero attività di ricerca o consulenza tecnica in diverse industrie, lavorò nel campo dei prodotti naturali, su diverse linee, come gli alcaloidi ed i polisaccaridi. Tali linee principali di ricerca, vengono attualmente continuate a Montevideo e riguardano in particolare le cere vegetali, come la cera di *Ginkgo biloba* (14) e gli oli essenziali come l'*Aloysia gratissima* (15).

La quarta generazione, costituita da un gruppo di studenti, completò la propria formazione all'estero durante il regime militare (1973-1984). La maggior parte di essa però tornò in Uruguay, costituendo la base del corpo docente della facoltà, tesa a formare la generazione del futuro, avviandola a sperimentare nuove linee in chimica inorganica, biochimica, analisi cliniche e tecnica farmaceutica.

Marini Bettolo, al termine del regime militare, tornò a mettersi in contatto con i suoi colleghi uruguayani. Ottenne l'appoggio dell'Istituto Italo-Latino Americano (IILA), per organizzare un progetto che si concentrò sullo studio delle piante aromatiche e delle essenze dei Citrus (16, 17). Per la realizzazione di questo progetto si recarono in Uruguay i professori Di Giacomo e Dug, e si instaurarono contatti con l'Università Cattolica del Sacro Cuore. Vennero a Messina e Roma vari ricercatori di Montevideo ed infine nel 1996 si dette effettiva attuazione al progetto, grazie al miglioramento delle strutture di laboratorio dell'Università di Montevideo.

Quanto descritto mostra quanto forte e duratura è stata l'influenza esercitata sullo sviluppo della ricerca scientifica dell'Uruguay, grazie alla chiarezza di idee di Marini Bettolo riguardo la scienza chimica, al suo intuito, alla sua costanza e alla sua umanità.

CILE – SKYTANTHUS ACUTUS (1959-68)

Nell'ottobre del 1959 mi presentai nell'ufficio di Marini Bettolo, all'Istituto Superiore di Sanità, come un giovane ricercatore principiante italo-cileno, che portava con sé un grande entusiasmo per imparare ad addentrarsi nella ricerca fitochimica ed anche 500 grammi di un estratto metanoico di una delle due uniche Apocinaeae cilene, classificata come *Skytanthus acutus*. Da questa fu isolata ed identificata la skytantina (18, 19) un alcaloide monoterpenco e piperidinico, il primo di questa famiglia che non possiede struttura indolica né steroidale.

La ricerca e la raccolta di un vegetale in Sud America non è un lavoro facile, per trovarlo e assicurarsi la sua omogenità, tante volte bisogna addentrarsi in luoghi pericolosi e lontani dai centri abitati. La ricerca dello *Skytanthus acutus* Meyen o *cuernecillo* (nome volgare) si svolse appunto nel deserto di Atacama, 600 km

a nord di Santiago. Ho il dovere di ricordare e ringraziare la Reverenda Madre Ignazia Costa delle Religiose di Santa Marta, scomparsa anni fa, direttrice ed organizzatrice di una magnifica scuola nella città di Vallenar, vicino al nominato deserto. Mi fu di grande aiuto, facilitandomi la permanenza in un luogo tanto lontano e con minime comodità per la nostra raccolta.

Giunto a Roma, dopo le prime e sagge istruzioni di Marini Bettolo, cominciai a lavorare sotto la direzione del prof. G.C. Casinovi in una distillazione in corrente di vapore dell'estratto metanolico in mezzo alcalino. Fu isolato un alcaloide liquido, il suo spettro IR indicò delle bande di C-H parafinico 2008-3000 cm^{-1} e le bande del gruppo $-\text{CH}_3$ a 1380 e 1460 cm^{-1} . La deidrogenazione della skytantina con Pd/C a 300 °C produsse una base, la actinidina (20) con la struttura già identificata che rispose alla regola isoprenica, a somiglianza di altri esempi conosciuti nella natura come la iridomirmecina e la nepetalactona. Così si ottenne la skytantina, non presente in natura ed una deidroskytantina (21). La continuazione del lavoro permise di stabilire che la skytantina era una miscela di stereoisomeri, tutti ottenuti anche per sintesi, a partire dalla iridomirmecina, dall'acido nepetalico e dall'acido nepetalinico (22). Dalla frazione non volatile, si ottenne la idrossiskytantina (23) e posteriormente furono presentate le biosintesi (24, 25) da Marini Bettolo, in una interessantissima conferenza nel 1961.

Successivamente rientrai in Cile per riprendere il mio lavoro all'Università Cattolica a Santiago.

Per il periodo di quindici mesi di lavoro vissuto all'ISS, devo ringraziare, per l'insegnamento pratico di laboratorio, Casinovi che mi permise dopo due anni di iniziare i miei studi di dottorato in Svizzera. A posteriori, seppi che si unirono al laboratorio di Marini Bettolo e Casinovi giovani assistenti col compito di proseguire lo studio dello *Skytanthus acutus*, che io continuavo a raccogliere ed inviare dal Cile (26-28).

Per la mia vita familiare e la carica di rappresentante della Comunità Italiana del Cile nel Ministero degli Affari Esteri, ho avuto modo di frequentare a Roma Marini Bettolo e famiglia e Marcello Nicoletti, suo erede ed incaricato scientifico nei nostri vent'anni di collaborazione scientifica.

VENEZUELA – UNIVERSITÀ DI CARABOBO (1963-69)

La straordinaria attività dimostrata da Marini Bettolo si manifestò ancora una volta quando finirono i lavori della seconda generazione sullo sviluppo della chimica in Uruguay e si costituì un laboratorio di sostanze naturali presso la Facoltà di Medicina dell'Università di Carabobo a Valencia, in Venezuela. Il progetto, finanziato dalla Fundación Vargas, cioè l'area di lavoro di Marini Bettolo, si estese così a nord del continente sudamericano.

I laboratori vennero accorpati al Dipartimento di farmacologia di cui era direttrice la prof.ssa Stella Castillo de Bonnevaux, originaria dell'Uruguay. Con il suo forte sostegno e l'appoggio di Marini Bettolo, i risultati superarono l'attesa.

Nell'anno 1963 si strinsero i contatti tra l'ISS e l'Università di Perugia ed in quei laboratori operarono Giuliano Grandolini, Roberto Pellicciari e come borsista Paolo Ceccherelli. Pellicciari cominciò a lavorare all'estrazione e l'identificazione degli alcaloidi di *Strychnos* sotto la direzione di Marini Bettolo. I laboratori furono normalmente frequentati da numerosi borsisti italiani come Ermanno Corio, Annamaria Vaccaro, Alberto Pela e da borsisti di altri paesi come l'olandese Ferederick Foppen e i latinoamericani Nancy Lozano Reyes (Perù), Hugo Cappi ed i coniugi Antonia e Jorge Broveto (Uruguay). Per la presenza di questi ultimi ricercatori, per il tipo di ricerche che si svolsero e per l'attenzione particolare dimostrata da Marini Bettolo verso i paesi dell'America del Sud si respirò, in qualche modo, aria latinoamericana nei laboratori di chimica biologica dell'ISS.

Pellicciari fu destinato alla Facoltà di Medicina nell'Università di Carabobo nel Venezuela.

Nel Dipartimento di farmacologia già citato, si incentrò lo studio su diverse piante con manifestazione di forte tossicità nel bestiame, tra queste si attuò l'isolamento di abbondanti alcaloidi dell'*Isotoma longiflora*: (-) lobelina, lalobelanidina e il (-) 8, 10 cis-difenil-belidiolo. Lo studio dell'*Isotoma longiflora*, svolto in collaborazione con la Facoltà di Veterinaria dell'Università di Maracay, stabilì che il fenomeno di tossicità riscontrate nel bestiame fu dovuto proprio all'*Isotoma*.

Nel 1969 Marini Bettolo si recò in Venezuela per partecipare alla VI Conferenza Latino Americana dell'Industria Farmaceutica,

accompagnato dal figlio Umberto. Ivi giunto, si curò di visitare e conoscere i risultati delle ricerche svolte nel Laboratorio di sostanze naturali nell'Università di Carabobo.

La visita di Marini Bettolo nel laboratorio, evidenziò il grandissimo rilievo della sua personalità e marcò l'importanza della ricerca scientifica in Italia e in Venezuela, i risultati delle ricerche sull'*Isotoma longiflora* e dei curaro preparati dagli indios.

Terminato il Congresso, Marini Bettolo indisse due conferenze. Una su "El Instituto Superior de Sanidad, Organización y Medicina Moderna", l'altra sulle "Substancias Naturales y Medicina Moderna", entrambe seguite con grande interesse dalla colonia italiana di Caracas.

Nel 1970 Pellicciari lasciò il Venezuela per gli Stati Uniti, mentre Marini Bettolo continuò a seguire il lavoro di ricerca dell'Università di Carabobo tenendo stretti i contatti con la dott.ssa De Bonnevaux e il ricercatore italiano Carlo De Luca.

Il Venezuela offre imponenti ricchezze naturali: le regioni amazzoniche dell'alto Orinoco, quelle del suo delta, le regioni costiere caraibiche e quelle ai confini con Guyana e Brasile rappresentano una vera ricchezza per studiosi di sostanze naturali e di nuove applicazioni della medicina.

Marini Bettolo desiderava conoscere in modo particolare la Gran Sabana, un territorio per buona parte inesplorato, ricco di una flora in parte non ancora classificata. Si considerò questo viaggio come quello preparatorio per una vera spedizione. Un proposito che, purtroppo, non poté realizzarsi.

APPORTO ALLO STUDIO DEL GENERE VISMIA (1978-1986)

Non potrei concludere la presentazione della notevole e produttiva ricerca di Marini Bettolo sulla flora tropicale senza sottolineare il suo apporto nello studio del genere *Vismia* (Guttiferae). Sono alberi che crescono specialmente nel Sud e Centro America. Di settanta specie mondiali, quarantacinque crescono in queste regioni. Gli studi chimici sono riusciti ad isolare ed a identificare i biflavonoidi, il chinone, la cumarine e la xantone; queste due ultime generalmente prenilate, ottenute dalle foglie e grani di specie come la *Rheed gardneriana* e la *Tomita mangle*.

Durante questo studio chemosistematico di numerose specie di Vismia, non solo brasiliane, è stata isolata una serie di sostanze, vismioni e ferruginine, con un evidente cammino biogenetico comune, e dotate di proprietà citotossiche e antifeedant.

Un ricordo di Franco Delle Monache, attivo ed efficiente collaboratore di Marini Bettolo in queste ricerche, risulta interessante. Egli testimoniò quello che un giorno ascoltò dal Professore dopo aver isolato delle sostanze: “Bene, bene; però adesso dobbiamo trovare una qualche attività”, come dire, “fatta l’Italia, occorre fare gli Italiani”.

Bibliografia

1. Marini Bettolo G.B. *Ann. Chim. Appl.* 38, 294 (1948).
2. Marini Bettolo G.B., Ibañez J. *Ann. Chim. Appl.* 38, 383 (1948)
3. Marini Bettolo G.B., Ibañez J. *Ann. Chim. Appl.* 38, 390 (1948).
4. Marini Bettolo G.B., Ibañez J. *Chim. Ind.* 30, 195 (1948).
5. Marini Bettolo G.B. *Ann. Chim. Appl.* 38, 305 (1948).
6. Marini Bettolo G.B. *Ric. Sc.* 18, 127 (1948).
7. Nicoletti M., Galeffi C., Messina I., Marini Bettolo G.B., Garbarino J.A., Gambaro V. *Phytochemistry* 27, 639 (1988).
8. Marini Bettolo G.B., Deulofeu V., Hug E. *Ciencia e Investigación* 5 (7), 304 (1949).
9. Marini Bettolo G.B., Deulofeu V., Hug E. *Gazz. Chim. Ital.* 80, 63 (1950).
10. Marini Bettolo G.B., Deulofeu V., Hug E. *Anales Asoc. Química Argentina* 39, 40 (1951).
11. Falco M.R., De Vries J.X. *Naturwissenschaften* 51, 462 (1964).
12. Falco M.R., De Vries J.X., De Broveto A.G., Maccio Z., Rebutto G., Bick I.R.C. *Tetrahedron Letters* 1953 (1968).
13. De Vries J.X., Vidal-Beretervide K. *Nature* 191, 171 (1961).
14. Casal H.L., Moyna P. *Phytochemistry* 18, 1738 (1979).
15. Soler E., Dellacassa E., Moyna P. *Phytochemistry* 25, 1343 (1986).
16. Rossini C., Martinez R., Dellacassa E., Moyna P., Planar J. *Chromatography-Mod. TLC* 259 (1991).
17. Dellacassa E., Rossini C., Menendez P., Moyna P., Verzera P., Trozzi A., Dugo G. *J. Essential Oil Res.* 4, 265 (1992).
18. Marini Bettolo G.B., Casinovi G.C., Garbarino J.A. *Chem. Ind.* (London), 253 (1961).

19. Marini Bettolo G.B., Casinovi G.C., Garbarino J.A. *Gazz. Chim. Ital.* 1037 (1961).
20. Sakan T., Fujino A., Murai F., Butssugan Y., Suzui A. *Bull. Chem. Soc. Japan* 32, 315 (1959).
21. Casinovi G.C., Delle Monache G., Marini Bettolo G.B., Bianchi E., Garbarino J. *Sc. Rp. ISS* 1588 (1961).
22. Marini Bettolo G.B. *Ann. Ist. Super. Sanità* 4 (5), 489 (1968).
23. Eisenbrown E.J., Bright A., Appel H.H. *Chem. Ind. (London)* 1242, (1962).
24. Casinovi G.C., Giovannozzi-Sermanni C., Marini Bettolo G.B. *Gazz. Chim. Ital.* 94, 1956 (1964)
25. Marini Bettolo G.B. *Conferenza Accademia Nazionale dei Lincei* (1964)
26. Casinovi G.C., Delle Monache F., Grandolini G., Marini Bettolo G.B. *Chem. Ind. (London)* 24, 984 (1963).
27. Marini Bettolo G.B., Casinovi G.C., Delle Monache F. *Repts. ISS* 2, 195 (1962).
28. Marini Bettolo G.B., Casinovi G.C., Delle Monache F. *Gazz. Chim. Ital.* 93, 1367 (1963).
29. Delle Monache F., Delle Monache G., Marini Bettolo G.B., Menichini F. *Phytochemistry* 25 (5), 1217 (1986).
30. Simmonds MS.J., Blaney W.M., Delle Monache F., Marquina Mac-Quhae M., Marini Bettolo G.B. *J. Chem. Ecol.* 11 (12), 1593 (1985).
31. Moura Pinheiro R., Marquina Mac-Quhae M., Marini Bettolo G.B., Delle Monache F. *Phytochemistry* 23 (8), 1737 (1984).
32. Botto B., Delle Monache F., Delle Monache G., Marini Bettolo G.B., Oguakwa J.V. *Phytochemistry* 22 (2), 539 (1983).
33. Delle Monache F., Marquina Mac-Quhae M., Delle Monache G., Marini Bettolo G.B., Alves de Lima R. *Phytochemistry* 22 (1), 227 (1983).
34. Camela G., Delle Monache F., Delle Monache G., Marini Bettolo G.B., Alves de Lima R. *Phytochemistry* 21(2), 417 (1982).
35. Nicoletti M., Marini Bettolo G.B., Delle Monache F., Delle Monache G. *Tetrahedron* 38 (24), 3679 (1982).
36. Faini F., Torres R., Delle Monache F., Marini Bettolo G.B., Castillo M. *Planta Medica* 38 (2), 128 (1980).
37. Delle Monache F., Ferrari F., Marini Bettolo G.B., Cuca Suarez L.E. *Planta Medica* 40 (4), 340 (1980).
38. Gonzalez Gonzalez J., Delle Monache F., Delle Monache G., Marini Bettolo G.B. *Planta Medica* 40 (4), 347 (1980).
39. Delle Monache G., Gonzalez Gonzalez J., Delle Monache F., Marini Bettolo G.B. *Phytochemistry* 19(9), 2025 (1980).
40. Delle Monache F., Torres F., Faini F., Marini Bettolo G.B. *J. Nat. Prod.* 43 (4), 487, (1980).

G.B. MARINI BETTOLO E L'ACCADEMIA DEI XL: UN PERCORSO IN ARCHIVIO

Giovanni Paoloni ^a, Nicoletta Valente ^b

a) Sapienza Università di Roma, Roma

b) Memoria srl, Roma

L'ACCADEMIA DEI XL E GLI ARCHIVI DELLA SCIENZA: IL LASCITO DI G.B. MARINI BETTOLO

L'Accademia Nazionale delle Scienze detta dei XL è impegnata da molti decenni nel campo della conservazione e della valorizzazione dei beni culturali, a partire dalla cura costante del proprio patrimonio storico-scientifico. Questo è costituito, soprattutto anche se non esclusivamente, da materiali archivistici e librari, e trae origine dall'attività del fondatore del sodalizio, Anton Mario Lorgna, e dalla quasi ininterrotta operosità dei suoi successori. Alcuni aspetti originari dello statuto accademico, che si mantennero per una gran parte della storia plurisecolare dei XL, hanno determinato fino a un passato recente condizioni non troppo favorevoli alla conservazione del patrimonio: in particolare, la norma che stabiliva la sede del sodalizio presso la residenza del presidente ha determinato molti traslochi con allocazioni dei libri e delle carte in precaria ospitalità presso questo o quell'ente di appartenenza del presidente *pro tempore*.

Ciononostante questo patrimonio, e soprattutto la sua componente archivistico-documentaria, è giunto fino a noi in condizioni di apprezzabile completezza e organicità: ciò si deve alla costante sollecitudine che i segretari e i presidenti hanno avuto per esso, anche in molti momenti difficili. Da Luigi Cremona a Domenico Marotta, da Beniamino Segre a Giovanni Battista Marini Bettolo, per giungere infine alla lunga presidenza di Gian Tommaso Scarascia Mugnozza, non sono stati lesinati gli sforzi per far sì che i XL, oltre a svolgere quelle attività di promozione della ricerca e di diffusione della cultura scientifica che sono il cuore della loro vocazione istituzionale, potessero mantenere intatta la loro memoria storica e la loro identità.

Con Marini Bettolo l'attenzione per la storia della scienza e per la custodia e valorizzazione delle sue fonti ha compiuto un decisivo salto di qualità, con un approccio consono al livello scientifico dell'istituzione: vale a dire in una prospettiva che non è quella dell'isolamento e della custodia gelosa e guardinga, ma al contrario è aperta alla collaborazione con le altre istituzioni culturali, e non solo quelle di ambito strettamente tecnico-scientifico. Fu quindi Marini Bettolo a porre su nuove e salde basi un'attività poi proseguita e anzi fortemente sviluppata da Scarascia Mugnozza, divenuto presidente nel 1988 dopo la nomina di Marini Bettolo al vertice della Pontificia Accademia delle Scienze.

Marini Bettolo fu segretario accademico dal 1974 al 1981, presidente dell'Accademia dal 1981 al 1988, e in seguito continuò a prendere parte attiva nella vita dei XL come componente del consiglio di presidenza, dal 1988 al 1996. In tutto questo periodo si impegnò, fra le numerose altre cose, anche nel censimento, nel recupero e nella valorizzazione degli archivi per la storia della scienza. Si deve a lui, nel 1974, la donazione all'Accademia dei Lincei – di cui era socio nazionale – delle carte di Guglielmo Marconi relative al periodo in cui era presidente dell'Accademia d'Italia, che conservava per eredità familiari e che rappresenta oggi uno dei fondi archivistici più significativi per la storia della scienza in Italia nel periodo fra le due guerre mondiali. Da presidente dei XL Marini Bettolo promosse, fra l'altro, l'acquisizione delle carte di Augusto Righi e di Enrico Bompiani, l'inventariazione delle carte di Stanislao Cannizzaro e il censimento archivistico – avviato negli ultimi anni della sua presidenza e proseguito nei primi anni della presidenza Scarascia Mugnozza – che ha poi portato al primo convegno sugli archivi per la storia della scienza, organizzato nel 1991 dall'Accademia insieme alla Direzione generale degli Archivi. Era quindi un dovere morale, dopo la sua scomparsa, che l'Accademia recuperasse e custodisse la sua documentazione archivistica.

LE CARTE DI G.B. MARINI BETTOLO

Ad oggi, le carte di G.B. Marini Bettolo conservate presso l'Accademia sono composte da tre diversi gruppi, per un totale di 65 buste e scatole. Il primo (vedi al punto 1), identificato in un lavoro di ricognizione del 1999-2000 effettuato presso la precedente sede

dell'Accademia, Villa Lontana, ha la consistenza di 36 buste e scatole, per un totale di oltre 90 fascicoli. Il secondo (vedi al punto 2) è il frutto della separazione delle carte personali di Marini Bettolo dai documenti dell'archivio istituzionale dell'Accademia, effettuata in occasione del riordinamento di quest'ultimo, nel 2004. Ha una consistenza di 12 buste, per un totale di 38 fascicoli. L'ultimo gruppo (vedi al punto 3) è rappresentato dalle 17 scatole donate all'Accademia dalla famiglia nel 2012. Dei tre gruppi si offre nei paragrafi che seguono un elenco di consistenza, dettagliato per quanto possibile allo stato attuale dei lavori.

1. Primo gruppo (1955-1992)

Si tratta per lo più di corrispondenza, con relazioni scientifiche e appunti relativi alle attività svolte presso l'Istituto Superiore di Sanità, presso l'Università Cattolica del Sacro Cuore, e presso varie istituzioni latinoamericane. L'identificazione di questo materiale è stata effettuata dall'archivista Nicola Pastina, della società di servizi archivistici Memoria srl, incaricata dall'Accademia di effettuare una ricognizione del materiale trasferito a Villa Lontana dalla sede dell'EUR (Palazzo della Civiltà del Lavoro, il cosiddetto "Colosseo Quadrato") alla fine degli anni Novanta.

La villa, circondata da un parco imponente, faceva parte dell'eredità di Cesare Tumedei (tra i maggiori civilisti italiani del Novecento, professionista di notevole spessore e vasta esperienza nel campo del diritto societario e finanziario, consigliere d'amministrazione di numerosi grandi gruppi pubblici e privati, fra cui l'IRI), che l'aveva a sua volta acquistata dagli eredi di Alberto Beneduce, il quale vi aveva trascorso gli ultimi anni della sua esistenza. L'Accademia aveva ricevuto il lascito testamentario di liquidare il cospicuo patrimonio di Tumedei per devolverne i proventi agli ospedali di Roma. I fondi erano destinati alla creazione di specifiche strutture di soccorso e cura, e sulla qualità e l'attuazione di questi progetti l'Accademia doveva basare l'assegnazione, man mano che procedeva la liquidazione patrimoniale. Proprio al rapporto fiduciario con Marini Bettolo si dovette l'affidamento all'Accademia di questo compito, durato parecchi anni.

Quando dovette lasciare il Palazzo della Civiltà del Lavoro, il sodalizio ottenne dall'esecutore testamentario la possibilità di stabilire provvisoriamente la propria sede a Villa Lontana, ultimo ce-
spite ereditario ad essere liquidato. Successivamente si è trasferita
nell'attuale sede, al Villino Rosso di Villa Torlonia.

1. *Argentina, Belgio, Brasile, Canada, Cile ed Ecuador*

Corrispondenza raccolta in un classificatore ad anelli, suddivisa per paese. Riguar-
da istituzioni diverse. 1955-1972

2-3. *Missioni all'estero*

Missioni svolte in numerosi paesi europei e dell'America latina su invito di istitu-
zioni scientifiche. La corrispondenza è organizzata cronologicamente in due unità:
1960-1971 e 1973-1983. 1960-1983

4. *Missioni e rapporti di collaborazione con Arabia Saudita e Algeria*

Corrispondenza con istituzioni italiane e dei paesi citati per l'avvio di programmi
di collaborazione. 1966-1971

5. *Corrispondenza varia*

Riguarda lo scambio di pubblicazioni, lettere di presentazione, appunti e consi-
derazioni su argomenti a carattere scientifico scambiati con altri studiosi, inviti a
riunioni ecc. La corrispondenza è organizzata cronologicamente. 1968-1974

6. *Centro azione latina e Istituto latino americano*

Corrispondenza relativa alle iniziative dei due istituti: del Centro azione latina
(1959-1963) e dell'Istituto latino americano (1961-1981). 1959-1981

7. *Ministero della Sanità*

Corrispondenza relativa all'attività svolta da commissioni diverse organizzate dal
Ministero. 1971-1974

8. *Fondazione S. Paolo di Torino e Associazione toscani nel mondo*

Fondazione San Paolo di Torino (1988-1992), Associazione internazionale toscani
nel mondo (1991). 1988-1992

9. *Istituto della Enciclopedia Italiana*

Verbali delle sedute del Consiglio scientifico dell'Istituto dell'Enciclopedia Italiana
(di cui Marini Bettolo era membro) e relazioni sugli argomenti in discussione.
Contiene inoltre documentazione a stampa sull'Istituto. 1989-1992

10. *Altre pratiche organizzate secondo i corrispondenti*

Corrispondenza intercorsa con: University of London (1957-1985), Cambridge
University (1976-1986), Icipe. Nairobi (1977-1987), University of New Brun-
swick. Canada (1977-1986). 1957-1987

11. *Altre pratiche organizzate secondo i corrispondenti*

Corrispondenza intercorsa con: Kossut Lajos University (1968-1980), Ungheria.
Technical University Budapest (1971-1988), Ungheria. Institute of Organic Che-
mistry (1972-1980), University of London (1972-1979). Università degli studi di
Roma "La Sapienza" (1973-1986). University of London, King's College (1975-
1980), Royal University of Malta (1990). 1968-1990

12. *Altre pratiche organizzate secondo i corrispondenti*
Corrispondenza intercorsa con: Rijksuniversitet, Utrecht (1969-1988), Université de Nancy (1973-1974), Université D'Anger, Francia (1973-1974), University of Nigeria (1976-1986), University of British Columbia, Canada (1976-1986), University of Illinois ay Medical Center, Chicago (1983-1984), Russia (1986-1987). 1969-1988
- 13-14. *Arnaldo Maria Angelini*
Corrispondenza. 1981-1992
15. *Elizabeth Anna Bernays*
Corrispondenza. 1979-1988
16. *Boris Alexander Krukoff*
Corrispondenza. 1963-1972
17. *Altre pratiche organizzate secondo i corrispondenti*
J. Garbarino (1989-1991), R.A. Nicolaus (1990), P. Raven (1987-1992), M. Segni (1987-1989), M. Simmonds (1985-1991). 1985-1991
18. *Conferenza dei ministri della ricerca scientifica degli stati europei*
Relazioni e studi preparatori all'incontro (anche a stampa) e appunti. 1970
- 19-20. *Progetto per la Carta della terra*
Relazioni e appunti. 1986-1994
21. *Convegno su "L'Italia ponte mediterraneo di pace tra Nord e Sud"*
Interventi al convegno e ritagli di stampa sull'iniziativa. 1989
22. *Convegno su "Le risposte economiche all'effetto serra"*
Materiali preparatori e testi degli interventi. 1990
23. *Premio internazionale S. Francesco per l'ambiente, Fondazione San Paolo di Torino*
Curriculum e attività scientifica e culturale dei candidati al premio S. Francesco per il 1990 (Marini Bettolo era membro della giuria). Borse di studio assegnate dalla Fondazione S. Paolo di Torino nel 1990. 1990
- 24-27. *Articoli e saggi di G.B. Marini Bettolo*
Estratti, ritagli stampa (alcuni in copia) e riviste scientifiche tutte contenenti articoli e saggi di G.B. Marini Bettolo. Gli articoli di giornale contengono anche interviste allo scienziato e articoli relativi ad eventi che lo videro protagonista (premiazioni, convegni, ecc.). 1969-1986
- 28-30. *Ecologia*
Bollettini della Società italiana di ecologia e altra documentazione sull'argomento, materiali preparatori alla Conferenza delle Nazioni unite del 1992 su ambiente e sviluppo e altra documentazione diversa. 1969-1992
- 31-32. *Armamenti nucleari*
Riviste, ritagli stampa e altra documentazione a stampa. Contiene inoltre testi di interventi di studiosi diversi a convegni sull'argomento e corrispondenza. 1982-1989
33. *Dossier sull'uso dei pesticidi. Storia della chimica*
Materiale a stampa e dattiloscritto. 1974-1989
34. *Materiale a stampa diverso*
Riguarda l'Istituto Superiore di Sanità (articoli e appunti 1960-1966), articoli a carattere scientifico (1885-1977) e pubblicazioni a carattere scientifico (1945-1973). 1885-1977

35. *Dottorato di ricerca. Informatica. Fondazione Leonardo da Vinci*
Materiale informativo sugli argomenti. s.d.

36. *Convegno dal titolo "Towards a Second Green Revolution [...]".*
Forum promosso dall'Accademia, in collaborazione con la Commission of the European Communities e l'Enea, nel 1986. Contiene la bozza di stampa della brochure dedicata all'incontro e le bozze di stampa degli interventi, inviate agli autori per le correzioni. 1986

2. Secondo gruppo (1977-1996)

Questo gruppo di fascicoli è frutto di una separazione delle carte personali di Marini Bettolo dal corpo dell'archivio istituzionale dell'Accademia, operata nel 2004, quando l'Accademia affidò la schedatura, il riordinamento e l'inventariazione all'archivista Roberta Sibbio, della società Memoria srl. L'archivista ha proceduto all'individuazione delle carte personali di Marini in modo coordinato al lavoro svolto sull'archivio istituzionale, ed è così giunta a costituire un fondo personale, che si può quindi definire un lascito "involontario".

Per comprendere l'attività svolta da Marini Bettolo nell'Accademia dei XL occorre fare riferimento sia alla rilevanza della sua personalità nella comunità scientifica (oltre ad essere presidente dei XL ha avuto rilevanti responsabilità istituzionali in numerose altre organizzazioni scientifiche), sia alla sensibilità personale su temi di fondamentale importanza per la società civile. Numerose sono, in questo senso, le iniziative nelle quali è richiesto il suo intervento sia per il contributo scientifico dello studioso, sia per il patrocinio dell'Accademia di cui è presidente: la fondazione di istituti scientifici, la partecipazioni a commissioni giudicatrici per il conferimento di premi, la rappresentanza dell'Italia in alcuni consessi internazionali, interventi a convegni, e molto altro. Alcune note riguardano poi l'attenzione nei confronti del mondo della scuola e del sistema universitario italiano, che già aveva visto l'Accademia impegnata a dare un contributo critico e propositivo negli anni 1974-1982, cruciali per il sistema italiano dell'istruzione superiore.

L'espansione delle iniziative promosse dall'Accademia, o che vedono la sua adesione, porta inoltre a un particolare impegno nei confronti delle problematiche poste dallo sviluppo sostenibile e dal rapporto tra scienza e ambiente nella società contemporanea; un

tema questo che rimarrà centrale (come altri della presidenza Marini Bettolo) nella successiva presidenza di Scarascia Mugnozza. In sostanza è possibile affermare che questo campo di indagine è come un filo rosso, che percorre tutto il suo periodo di presidenza, con un moltiplicarsi di iniziative che affrontano la questione nei suoi molteplici aspetti, da quelli più propriamente scientifici ai numerosi progetti di sensibilizzazione della comunità sociale in senso ampio.

Rilevante è anche l'attività svolta da Marini Bettolo come presidente dei XL in relazione a progetti di collaborazione con accademie e istituzioni scientifiche straniere: in questo senso trova pieno compimento una vocazione internazionale già evidenziate negli anni che precedono la presidenza dell'Accademia (cfr. ad esempio la documentazione relativa alla missione culturale svolta nel 1963 presso le Università sudamericane per conto del Ministero degli Affari Esteri, del Ministero della Pubblica Istruzione e dell'Istituto Superiore di Sanità, o quella riguardante una missione analoga svolta nell'Unione sovietica). Una vocazione che certamente ha giocato un ruolo rilevante nella decisione di Giovanni Paolo II di nominarlo presidente della Pontificia Accademia delle Scienze, in un momento in cui era essenziale il dialogo con le comunità scientifiche dei paesi del blocco sovietico.

In più di un caso è risultato difficile individuare una linea di confine chiara e definita tra i documenti riferibili all'attività istituzionale e quelli di carattere più propriamente personale, e quindi da considerare come parte dell'archivio Marini Bettolo in corso di sistemazione presso l'Accademia stessa. È naturale, d'altra parte, che vi sia stata una parziale sovrapposizione tra le carte prodotte nei due ambiti di riferimento. Considerata la confusione fisica esistente tra i due complessi documentari al momento del riordino, il criterio utilizzato per l'individuazione delle carte riferibili all'attività istituzionale dell'Accademia è stato quello della presenza nei fascicoli di documenti protocollati, carta intestata del sodalizio. I fascicoli con documentazione posteriore al 1989 contengono corrispondenza relativa ad affari trattati dall'Accademia in cui si sovrappongono spesso le figure di Marini Bettolo e del nuovo presidente Scarascia Mugnozza. Alcuni documenti sono firmati congiuntamente dai due scienziati e in alcuni casi gli affari continuano dopo la scomparsa Marini Bettolo.

1. *Inaugurazione anno accademico 1977*

Organizzazione della manifestazione, presieduta dal Ministro per i beni culturali Mario Pedini (Roma, Campidoglio, 24 mar. 1977). Nell'ambito della cerimonia si svolge la commemorazione per il bicentenario della nascita di Amedeo Avogadro. Il discorso inaugurale del presidente Beniamino Segre è pubblicato in "Rendiconti dell'Accademia nazionale delle scienze detta dei XL", V, III, 1977-1978, pp. 304-307. 1977 gen. 22 - mar.

2. *Rey Louis*

Incontri ed organizzazione di eventi scientifici internazionali. Contiene il testo dell'intervento del presidente Marini Bettolo alla quarta Conferenza europea sulla scienza e tecnologia. 1982-1992

3. *Appello per riduzione armi nucleari. Medici per la pace*

Iniziativa del Comitato scientifico italiano "Medicina per la pace" (1983), forum degli scienziati a Mosca del febbraio 1987 (ritagli stampa); appello per la riduzione delle armi nucleari inviati dai partecipanti al forum di Mosca del febbraio 1987 agli scienziati americani. Altre iniziative sul tema. 1983-1990

4. *Rai. Intervista G.B. Marini Bettolo 1984*

L'intervista è andata in onda il 12 giugno 1984 sulla Rai nel programma "Speciale Europa" di Luigi Carandina. Il titolo è "L'Italia nel processo comunitario di innovazione tecnologica". È presente il testo. 1984

5. *Center on Consequences of Nuclear War*

Richiesta a Giovanni Battista Marini Bettolo di far parte dello Scientific Advisory Board dell'istituto. 1984

6. *Istituto italo latino americano*

Invio programmi di lavoro. Contiene il testo dell'introduzione (non definitivo) scritto dal presidente Marini per un volume sull'Uruguay. 1984-1988

7. *Odhiambo [Thomas R.]*

1984-1990

8. *Yemen*

Avvio e sviluppo delle relazioni di collaborazione tra l'Accademia e l'University of Sana'a, della Repubblica araba dello Yemen, finalizzate allo scambio di informazioni scientifiche. Il programma prevede l'invio di borsisti yemeniti in Italia per periodi di studio e la realizzazione, nello Yemen, di un Centro nazionale per la scienza e la tecnologia. Testo dell'Accordo stipulato tra i due istituti. 1984 nov. 5 - 1986

9. *IV centenario della nascita di Federico Cesi*

Manifestazioni dedicate alla nascita del fondatore dei Lincei. Contiene il testo del discorso pronunciato dal presidente dei XL e socio Linceo G.B. Marini Bettolo (poi curatore dell'edizione anastatica del *Tesoro Messicano*). 1985

10. *Materiale informativo sulla guerra nucleare*

Materiale informativo inviato dal Center on the Consequences of Nuclear War al presidente Marini per un'esposizione sull'attività dell'istituto. 1985

11. *The International Centre of Insect Physiology and Ecology*

Corrispondenza con il direttore Thomas R. Odhiambo per una presenza italiana nella fondazione internazionale. 1985-1986

12. Ecologia

Documenti relativi agli eventi scientifici nazionali ed internazionali svoltisi sul tema dell'ecologia e dell'ambiente nel periodo (materiale a stampa ed estratti di interventi di scienziati). Testo del discorso con Moroni per la Pontificia Accademia delle Scienze. Corrispondenza con la Società italiana di ecologia, il Ministero dell'ambiente, il Centro italiano di ricerca ed educazione ambientale dell'Università degli studi di Parma, lo Studio Massimi associazione culturale e il Centro internazionale studi economici e finanziari. È presente una lettera di Antonio Moroni con cui offre a G.B. Marini Bettolo la designazione a membro emerito della Site. 1985-1989

13. Cooperazione allo sviluppo

Materiale informativo, documenti preparatori e inviti a manifestazioni diverse promosse sul tema della cooperazione e lo sviluppo dei paesi poveri. Sono presenti, in copia, i documenti relativi alla partecipazione al I simposio annuale della Kenya National Academy of Sciences. Contiene i testi di due interventi di Giovanni Battista Marini Bettolo, dal titolo "Strategie per la lotta contro la fame nel mondo" e "Come aiutare i paesi in via di sviluppo?", pronunciati in contesti che non è stato possibile individuare. Contiene inoltre, a stampa, Giovanni Battista Marini Bettolo, "Farmaci e Terzo mondo", in "Il farmaco", XXXV, 9 (settembre 1980), pp. 427-441 (testo della relazione letta il 14 dicembre 1979 alla Sezione di chimica farmaceutica della Società chimica italiana in Pisa). 1985-1989

14. Collegium Ramazzini

Riguarda l'attività interna svolta dall'ente, di cui Marini Bettolo è membro (nomine dei soci, meeting annuali, ecc.,) e alcune manifestazioni promosse nel periodo. Contiene i testi di alcuni interventi pronunciati dal presidente Marini Bettolo in occasione degli eventi. 1985-1993

15. Ministero degli affari esteri

Riguarda, in particolare, la partecipazione di Giovanni Battista Marini Bettolo al Gruppo consultivo sanitario del Dipartimento per la cooperazione allo sviluppo. Verbali delle riunioni del Gruppo e documenti di lavoro (relazioni sulle missioni nei paesi in via di sviluppo e progetti di intervento in ambito sanitario e nutrizionale). Contiene inoltre un telegramma relativo alla richiesta di notizie e progetti sulla cooperazione tra Italia e Turchia in relazione alla stipula di un protocollo di intesa per la cooperazione scientifica e tecnologica tra i due paesi. 1985-1994

16. Cerimonia per il conferimento del Premio Nobel 1986

Cartoncini illustrativi della manifestazione e invito. Corrispondenza con The Royal Swedish Academy of Sciences per l'invio di documentazione. Marini Bettolo fu uno dei principali sostenitori della candidatura di Rita Levi Montalcini, vincitrice del Nobel per la medicina nel 1986, e presenziò alla cerimonia di consegna del premio. 1986-1987

17. Sud Africa

Materiale a stampa (tra cui parecchi numeri del periodico d'informazione dell'ambasciata sudafricana a Roma) e scambio di notizie sulla situazione del paese. 1986-1989

18. Brian [Luigi]

Corrispondenza relativa alla richiesta dello scienziato di essere ammesso a far parte dei soci dell'Accademia. 1986-1992

19. Paoloni Leonello

Corrispondenza scientifica, per il volume di omaggio al 75° compleanno di Marini Bettolo, relativa alle ricerche sulla storia della chimica. 1986-1992

20. *Centro Henry Dunant*

Richiesta a Marini Bettolo di presenziare a un convegno del centro, in ricordo del fondatore della Croce Rossa. 1986 ott. 20

21. *Council for Scientific and Industrial Research*

Invio di un questionario e relativa risposta. 1987-1988

22. *Birla Academy of Art & Culture*

1987 ago. 28

23. *Repubblica di San Marino*

Organizzazione di eventi scientifici, attività dell'Accademia nazionale delle scienze di San Marino e conferimento al presidente Marini Bettolo del "Premio Marconi" nel 1988. Contiene il testo dell'intervento pronunciato al conferimento del premio. 1988-1991

24. *Società italiana per il progresso delle scienze*

Corrispondenza relativa all'attività istituzionale della Società (di cui G.B. Marini Bettolo è vicepresidente onorario) e agli eventi organizzati negli anni 1989-1990. Contiene numerosi "Bollettini" della Società e materiale illustrativo degli eventi organizzati. 1988-1996

25. *Corrispondenza prof. Marini Bettolo*

Corrispondenza personale per scambi di informazioni e contatti con il mondo scientifico. 1990

26. *Gonzalez Guerra Miguel*

Scambio di pubblicazioni e programmi di collaborazione culturale con il Venezuela. 1990-1992

27. *Corrispondenza G.B. Marini Bettolo*

Corrispondenza personale. Riguarda principalmente inviti e ringraziamenti per la partecipazione ad eventi, invio relazioni. Bozza dell'intervista concessa nel giugno 1991 a "Gea", mensile di Cispel e Lega ambiente. 1990-1992

28. *Martinovic [Ivica]*

Richiesta di pubblicazioni dell'Accademia. 1991

29. *Corrispondenza prof. Marini Bettolo*

Corrispondenza personale. Riguarda principalmente inviti per interventi a manifestazioni diverse. 1991-1992

30. *Corrispondenza prof. G.B. Marini Bettolo*

Corrispondenza personale per scambi di informazioni e contatti con il mondo scientifico. 1992-1993

31. *Earth Charter e Premio internazionale "Cantico delle creature"*

Documenti, quasi tutti a stampa, preparatori alla manifestazione: illustrazione delle origini e della storia del Premio, promosso dal Centro francescano di studi ambientali e dalla Custodia generale del sacro convento di San Francesco in Assisi in collaborazione con l'Enel; corrispondenza indirizzata al presidente dell'Accademia Gian Tommaso Scarascia Mugnozza relativa alle riunioni della giuria, della quale il presidente era membro. Negli anni 1992-1993 faceva inoltre parte della giuria Giovanni Battista Marini Bettolo, nel 1992 in qualità di presidente della Pontificia accademia delle scienze, nel 1993 in qualità di presidente della giuria stessa; elenchi dei candidati al premio e premiati per gli anni 1992 e 1993. 1992-1993 ott.

32. *Stampa* s.d.
33. *Storia della chimica in Sardegna*
Saggi in copia di Paolo Amat Di San Filippo dell'Università di Cagliari e copia di un corso di chimica (?) di Giovanni Spano conservato presso la Biblioteca governativa (?) di Cagliari. s.d.
34. *Ricerche sul curaro*
Contiene una bandiera creata per il Simpósio internacional sòrre il curare, promosso dall'Instituto de biofísica dell'Universidade do Brasil e svoltosi a Rio de Janeiro il 5-17 agosto 1957 e una fotografia, b/n, cm 16 x 19, scattata in occasione dell'evento, raffigurante gli scienziati Hans Schimd, Theodor Wieland, Giovanni Battista Marini Bettolo e Alan Battersby; quaderni manoscritti con appunti scientifici sui curari (due di Angelini). s.d.
35. *International Campaign - Massera*
Materiale informativo sulla campagna internazionale in favore della liberazione del matematico J.L. Massera, promossa dalla Commissione per i diritti dell'uomo delle Nazioni unite. Il materiale, inviato a Roberto Conti, chiedeva di sensibilizzare l'Accademia per la sottoscrizione dell'appello già firmato da numerosi scienziati. s.d.
36. *Istituto Superiore di Sanità* s.d.
37. *Materiale informativo sui bacini marmiferi industriali di Carrara* s.d.
38. *Milanomedicina*
Ritagli di stampa. s.d.

3. Terzo gruppo (dagli anni Quaranta agli anni Novanta)

L'ultimo gruppo è rappresentato dalle 17 scatole donate dalla famiglia e recentemente consegnate all'Accademia in due riprese (marzo 2012, scatole 1-13, e maggio 2012, scatole 14-17) da Rinaldo Marini Bettolo. Un primo sguardo, forzatamente superficiale visti i tempi recenti di acquisizione della documentazione, ha permesso di constatare che si tratta di materiali che vanno a integrarsi nei due gruppi precedenti, aggiungendo ad essi un cospicuo apporto relativo soprattutto all'attività personale di Marini Bettolo. È presente in prevalenza corrispondenza, materiale a stampa, appunti, materiale preparatorio per pubblicazioni. Una parte significativa di queste carte riguarda l'attività e i rapporti di Marini Bettolo con l'America Latina, e più presente che negli altri due gruppi è il materiale relativo alle ricerche sui curari. Una parte della documentazione deve ancora essere esaminata.

1. La scatola contiene 16 fascicoli. Due di essi trattano dei rapporti con il Sud-America; si segnala il fascicolo "Bovet documentazione varia", che riguarda il curaro. Due

fascicoli trattano dei rapporti con il Sud-Africa, sullo studio delle piante. Negli altri fascicoli gli argomenti sono la farmacopea, la chimica, la biofisica, lo studio dell'Ipoxis e il Partito operaio europeo. La scatola contiene inoltre materiale a stampa. Alcuni fascicoli sono numerati in rosso sul dorso. 1953-1988

2. La scatola contiene 3 grandi fascicoli di corrispondenza, con vari allegati e progetti, relativi ad attività e rapporti col Brasile de il Messico, per un totale di 35 sottofascicoli. anni 1970-80

3. La scatola contiene 21 fascicoli di corrispondenza e relazioni, in alcuni casi suddivisi per ordine alfabetico dei corrispondenti, in altri per nazione (Germania, Kenia, Iraq, Brasile, Somalia, Spagna, Cile); vi sono inoltre altri fascicoli miscelanei di carte sciolte e fotografie, relativi al conferimento a G.B. Marini Bettolo della Laurea *honoris causa* da parte della Facoltà di Farmacia di Madrid, a rapporti col mondo politico italiano, con l'Accademia Nazionale dei Lincei, con l'Università cattolica di Santiago del Cile, con le ambasciate italiana e cilena di Santiago e di Roma. anni 1960-90

4. La scatola contiene un classificatore ad anelli con separatori e vari fascicoli e carte sciolte, contenenti prevalentemente corrispondenza, con ritagli di stampa e appunti, relativi a: rapporti con le Università di Stoccolma, Zurigo e Montevideo, e con gli Istituti di cultura in Uruguay e a Caracas; Istituto Italo Latino Americano, Istituto Superiore di Sanità e Ministero della Sanità. anni 1960-70

5. La scatola contiene un classificatore ad anelli, due faldoncini con lacci al cui interno si trovano 10 fascicoli e 3 buste a sacchetto con carte relative a studi sugli steroidi ed estratti di G.B. Marini Bettolo, e vari documenti sciolti, tra cui corrispondenze, fotografie, diari, quaderni, verbali, estratti e materiali a stampa di varia natura. La documentazione è relativa a: corrispondenza con la Facoltà di Farmacia di Nancy; attività e rapporti con Jugoslavia, Malta e Romania; Istituto Superiore di Sanità; SISF – Società italiana di scienze farmaceutiche; Università Cattolica di Santiago del Cile. anni 1940-80

6. La scatola contiene vari fascicoli e carte sciolte, con materiale a stampa di G.B. Marini Bettolo, documentazione relativa a studi sugli steroidi, ritagli di stampa, relazioni, corrispondenze, relativi a: attività e rapporti con l'Ungheria e il Belgio; rapporti interpersonali e auguri; Università Cattolica di Santiago del Cile (con fotografie) e ambasciate di Santiago e di Roma; SISF – Società italiana di scienze farmaceutiche. anni 1960-80

7. La scatola contiene 16 fascicoli, tra cui 6 fascicoli di corrispondenze ordinate alfabeticamente per mittente, in gran parte relative all'Istituto Superiore di Sanità. Nei restanti fascicoli è presente documentazione relativa a conferenze, a rapporti con il Cile e appunti di chimica di Marini Bettolo. Contiene inoltre materiale a stampa. anni 1970-80

8. La scatola contiene 8 fascicoli e materiale a stampa miscelaneo. Un fascicolo contiene documentazione inerente la storia dell'Istituto Superiore di Sanità, un altro un manoscritto di Marini Bettolo sul controllo dei farmaci, i restanti contengono materiale a stampa. anni 1960-70

9. La scatola contiene 2 fascicoli: il primo è costituito da documentazione relativa a convegni, alla commemorazione di Giordano Giacomello, e da materiale a stampa. L'altro fascicolo contiene documentazione relativa a manoscritti di pubblicazioni, interventi e discorsi ufficiali di Marini Bettolo, e inviti a convegni. anni 1970-90

10. La scatola contiene 16 fascicoli. La documentazione riguarda principalmente rapporti personali e lavorativi con l'America Latina, in particolare Argentina, Venezuela, Uruguay e Perù. Un fascicolo contiene un quaderno di appunti di G.B. Marini Bettolo. Altri temi trattati sono la farmacopea, la cromatografia e vari argomenti di chimica delle sostanze di origine vegetale. Contiene inoltre materiale vario, tra cui una bandiera dell'università del Cile. anni 1970-90
11. La scatola contiene 17 fascicoli. La documentazione riguarda principalmente rapporti personali e lavorativi con l'America Latina, in particolare Colombia e Venezuela. Un fascicolo contiene materiale di studio e un manoscritto sul *Tesoro Messicano*. anni 1970-80
12. La scatola contiene 2 classificatori ad anelli e vari fascicoli. La documentazione è costituita soprattutto da corrispondenza, con alcuni appunti, e riguarda in prevalenza rapporti con l'America Latina. anni 1960-70
13. La scatola contiene 12 fascicoli di materiale a stampa e appunti relativi a: problemi dell'industria farmaceutica; vari argomenti di chimica; Ministero della Sanità (Dipartimento MDE); acquacultura; armi chimiche; relazioni Lincei e XL; veleni e frecce. anni 1970-80
14. La scatola contiene documentazione varia relativa agli studi sul curaro: pubblicazioni, estratti, appunti, grafici sul metodo di preparazione del curaro yanoama (anche un dattiloscritto sui "Curari del prof. Biocca"); pubblicazioni, estratti, appunti, sui lavori di Boris Alexander Krukoff. anni 1970-80
15. La scatola contiene libri.
16. La scatola contiene documentazione relativa al Premio San Francesco. anni '90
17. La scatola contiene documentazione miscelanea da analizzare. s.d.

CONCLUSIONI

Cosa potrà raccontare la documentazione una volta ordinata? Certamente quando saranno pienamente fruibili la carte di Marini Bettolo metteranno in rilievo e permetteranno di testimoniare vari importanti aspetti, oggi in ombra perché dimenticati o perché da lui stesso con grande discrezione tenuti lontani dalla ribalta, della sua attività di intellettuale scientifico, di organizzatore e di politico della ricerca. Gli restituiranno, probabilmente, anche il merito dell'essenziale contributo – oggi spesso sottaciuto – dato alla rinascita della storia lincea e alla riscoperta dell'opera di Federico Cesi, attraverso il rilancio degli studi sul *Tesoro Messicano*. Ma alcune cose sono già evidenti, e in particolare la sua sensibilità nei confronti delle ricerche e degli studi condotti su temi di fondamentale importanza per la società civile. In questa sommaria descrizione delle

sue carte abbiamo cercato di mettere in evidenza alcuni elementi particolarmente legati all'argomento di questo volume: le ricerche sul curaro, il rapporto con gli ambienti scientifici latinoamericani, il legame con l'Istituto Superiore di Sanità in un periodo fra i più delicati della sua vicenda storica. Ma sono soltanto alcuni dei percorsi possibili per ricostruire una vita così ricca di idee, di progetti e di risultati. Marini Bettolo è stato una di quelle personalità che hanno fatto grande l'Italia del dopoguerra, e che possono aiutare a vedere le vie per uscire dalla crisi e dal declino. È dunque necessario il massimo impegno perché tutto l'archivio possa essere restituito alla comunità scientifica, attraverso una sistematica e accurata opera di ordinamento e la predisposizione degli opportuni strumenti di consultazione.

Appendici

Appendice 1

Lettere di Daniel Bovet e Filomena Bovet Nitti
a G.B. Marini Bettolo

Appendice 2

Testo dell'articolo "Il curaro" di G.B. Marini Bettolo
pubblicato nel 1973 dalla rivista *Le Scienze*, vol. 60, pp. 120-129

Si riportano due lettere olografe di Daniel Bovet e Filomena Bovet Nitti scritte a G.B. Marini Bettolo il 20 agosto 1958 da Fregene, un luogo di villeggiatura del litorale romano. Questa corrispondenza ci restituisce una testimonianza delle relazioni scientifiche e affettive che intercorrevano tra queste speciali personalità.

20.8.58

Caro Marini.

Ho ricevuto, per il momento, le bozze delle tue lettere, e delle cartoline firmate dagli vari Vodioni del laboratorio. Allungo un po' di tempo la tua corrispondenza e ti faccio sapere, mentre sei a Roma, dove siamo stati ieri, che ho ricevuto.

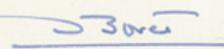
Danielou sta ancora fra noi, con un amaro di cugine franche; ottime notizie delle Bratagne dove Antonelle e Maurizio vennero sotto le piogge; nessuna = buone di Aquafredda e Gianpaolo.

Le nostre sedute si vanno restaurando. Elzevici ha mandato un altro paio di bozze; di ognuna ho prelevato una copia a sue intenzioni. Il mio mandato è finalmente partito. So parlare.

Ho mandato a colpo il progetto di cooperazione con la lista dei partecipanti.

Passiamo molto tempo a dormire al sole sulle spiagge, e l'altro a leggere vari romanzi e classici francesi e altri.

Tanti auguri ai tuoi, e ai miei ai compagni fatti, da noi tutti.

Cordialmente 

Approvo pienamente la riunione a Vienna.

Prima lettera. - Fronte

20-9-28

Care Manini.

Non ho capito niente, essendo in vacanza, alle tue, spiegazione
su quello che dovrebbe essere la voce italiana e all'abito
nel indice. -- ma sono d'accordo con te e non ce ne importa.

Il tuo scritto è molto bello e interessante. Ho fatto
alcune osservazioni e ti ho scritto alcune cose. Ti
ho anche fatto alcune domande. Ti prego di rispondermi
quando hai tempo. Ti ringrazio molto per la tua
lettera e ti auguro un buon viaggio.

Con affetto
G. Basso

Allo spedire la lettera a Vienna.

Prima lettera. - Retro

Fugim. 20. VII. 58

Caro Professore, mi è tanto dispiaciuto di esser andato via senza averlo visto + senza averlo augurato, anche formalmente, buone vacanze - Gli ultimi giorni sono stati una specie di finimondo, con lo scoppio dei pavimenti, il caldo, i manoscritti, la forte febbre che prende un po' tutti all'avvicinarsi delle vacanze - L'anno prossimo ho formalmente deciso che non mi muoverò da Roma, avendo ormai trasformato i figli più oltre un questo di focolo e mirando un'onorata pensione -

Le figure che per un record del bravo Marino, i pavoni a capo son tutti finiti, i marmi splendono per terra come spicchi + mi fanno considerare fiera il trauma subito - Non hanno messo nemmeno quindici giorni in tutto!

Sarà difficile dire che cosa facciamo qui, ma comunque ti giornate passano ed io posso finalmente fuggire quasi sempre, tutto che mi è ormai quasi

proibito a Roma. Avevamo acquistato 25
 volumi, ma siamo quasi alla fine -
 Daniel è il delizioso, ma non ancora io,
 con il "Journal de bord" di Jean de Léry
 sul Brasile del 1557 - Lo continuo
 con uno omone i volumi di Jungk
 sulle centrali atomiche statunitensi e tutti
 ciò che psicologicamente mi deriva -
 Daniel invia oggi tramite Grecia
 il monsignore curato che ho sputciato
 fino ad ieri ed a cui si era chiamato
 affezionato. Benché pronto io non ho ancora
 inviato il mio articolo sui simpotoliti
 anti-ormoni ai Proceedings, per le ragioni
 che gli ultimi risultati mi hanno di-
 mostrati che, nel caso del 933 (ma non del
 1656), l'azione, fortissimo per sé, è quasi
 nulla per via i.m. non ripetuto. Ciò
 non toglie nulla a quello che abbiamo
 trovato, ma forse i chi-dubbi ulteriori
 prove per altri derivati condizionali inattesi -
 Si riposi e si abbia tutti si mi bene -
 di zioni si non va a Vienna - mi ricordi
 a sua moglie a cui penso con vero sim-
 patia nelle cosiddette vacanze -
 Con molta amicizia mi abbia
 F. Bover Lillo

grazie infinite per il sigaretto e per il profumo -

Il curaro*

È in realtà un gruppo di veleni elaborati dagli indi del Sud America che hanno la proprietà di paralizzare la trasmissione neuromuscolare e che attualmente trovano importanti applicazioni in anestesia

di G.B. Marini-Bettòlo

La proprietà del curaro di bloccare la trasmissione neuro-muscolare e quindi di provocare la morte per paralisi dei muscoli respiratori era nota da secoli agli indi amazzonici che impiegavano questo veleno per cacciare piccoli animali e più raramente per animali più grandi, come cervi e tapiri. Non risulta invece che il curaro sia mai stato impiegato come arma da guerra.

L'interesse che ha assunto il curaro nel nostro tempo non è legato alla sua importanza etnografica, ma alle particolarissime proprietà farmacologiche di questo preparato che ha dapprima trovato impiego in medicina nella terapia del tetano, ma che, soprattutto, ha rivoluzionato le tecniche dell'anestesia chirurgica.

È per questi motivi che le conoscenze sugli aspetti etnografici, farmacologici e chimici del curaro acquistano particolare interesse perché appunto su di esse si sono sviluppati, e sono ancora in evoluzione, nuovi medicinali quali le sostanze curarizzanti.

Le prime informazioni sicure sul curaro appaiono nel XVII secolo nei rapporti dei colonizzatori. Fin dal secolo precedente erano tuttavia stati ampiamente descritti i veleni impiegati dagli indi, soprattutto del gruppo Caribe, per avvelenare le frecce di guerra.

La non sempre esatta descrizione dei sintomi di avvelenamento, l'eccessiva fantasia con cui venivano invece descritte le preparazioni di questi veleni, i cui ingredienti erano non solo piante, ma anche animali, serpenti e insetti, che sarebbero state eseguite da vecchi, in

* Riproduzione autorizzata da *Le Scienze*.

Nel riproporre questo articolo sono state corrette alcune imprecisioni riguardanti le formule chimiche contenute nel testo originario su suggerimento di Rinaldo Marini Bettolo, figlio di Giovanni Battista.

quanto i vapori che dalla miscela si sprigionavano sarebbero stati mortali, se ha favorito l'interesse e quindi lo studio su questi veleni, ha nello stesso tempo creato per secoli mistero e confusione sulla loro elaborazione.

In base a una rigorosa critica fondata su documenti e relazioni dell'epoca è oggi possibile affermare che i veleni per frecce, preparati con estratti di piante, e indicati pertanto dai cronisti con il nome di *herboladas* o *hervadas* (cioè intrise con erbe), vennero a conoscenza dei conquistatori nei primi contatti avuti con gli indi nell'attuale zona della costa colombiana e venezuelana.

La prima relazione su questi veleni da frecce, detti in seguito anche veleni americani, apparve nel 1516 nell'opera *De Orbe Novo* del milanese Pietro Martire d'Anghiera, che in Spagna svolgeva un incarico che gli dava libero accesso a tutti i rapporti provenienti dalle nuove terre scoperte a occidente. In seguito quasi tutti i cronisti spagnoli ne fecero dettagliate descrizioni, in particolare Lopez de Gomara e Cieza de Lean che indugiarono soprattutto sugli aspetti più fantasiosi di queste preparazioni.

Il primo accenno specifico al curaro, e cioè a dei veleni per frecce dotati di particolari proprietà, si trova in una relazione del 1596 di Sir Walter Raleigh sull'insediamento di una colonia in Guyana. Egli faceva riferimento a un veleno per frecce denominato *wourari* o *ourari*, nome che in Guyana sarebbe attribuito ad alcune liane che oggi si identificherebbero con piante del genere *Strychnos*.

Nel 1700 il nome di *wourari*, *ourari* e *curaro* diventò più frequente nelle relazioni di viaggiatori ed esploratori. La prima descrizione esatta e attendibile di questo veleno si deve a Padre José Gumilla, in un libro scritto tra il 1740 e il 1742. In questo viene riferito che presso una tribù di indi dell'alto Orinoco viene elaborato un particolare veleno che «può essere messo in bocca e ingoiato senza pericolo, purché uno non abbia ferite in bocca, mentre se iniettato sotto cute provoca morte rapidissima».

Con queste parole è la prima volta che si mette in evidenza una delle proprietà del curaro di non essere tossico per via orale – e ciò è un grande vantaggio per un veleno da caccia – ma di agire solo se iniettato nel flusso sanguigno.

Il Padre Gumilla riferisce anche la preparazione del curaro, che sarebbe fatta con radici di una pianta chiamata anch'essa curaro, che

viene trattata con acqua bollente e il cui estratto viene concentrato a piccolo volume.

Si può dire che questa tecnica venga ancor oggi seguita per la preparazione dei curari in quella stessa zona.

Quasi contemporaneamente (1745-1751) il francese La Condamine, che si era recato in Ecuador per osservazioni e rilievi per la misura del meridiano terrestre, compiva con lo spagnolo Antonio de Ulloa la traversata del continente sud americano dalle Ande all'Atlantico. Nei lunghi rapporti, stesi indipendentemente da questi studiosi, sul loro viaggio viene menzionato un veleno per frecce, chiamato *ticuna*, dal nome della tribù che lo preparava concentrando al fuoco l'estratto acquoso di numerose piante.

Il primo studio scientifico sulle proprietà fisiologiche del curaro si deve a una serie di particolari iniziative e coincidenze e si realizza a Firenze. Lo studioso ecuatoriano Francisco Maldonado, probabilmente in seguito all'interesse suscitato in Europa intorno al curaro *ticuna*, inviava a Londra alla Royal Society un campione di questo veleno, elaborato nelle vallate subandine dei tributari del Rio delle Amazzoni, regione che oggi è denominata Montana.

Tale campione pare non abbia incontrato interesse in Inghilterra, ma fu consegnato alcuni anni dopo a Felice Fontana, archiatra del Granduca di Toscana, noto e abilissimo sperimentatore.

Fontana, con le sue esperienze, prima di tutto sfatò la leggenda della tossicità dei vapori del curaro, e quindi chiari le proprietà farmacologiche di questi estratti, mettendone in evidenza l'azione paralizzante. Questi risultati di grande interesse perché rappresentavano la prima dimostrazione di un nuovo meccanismo di azione diverso da quello delle altre sostanze conosciute, vennero pubblicati dal Fontana nel 1782 in un volumetto intitolato *Sui veleni della vipera e sui veleni americani*.

L'interesse del mondo scientifico dell'epoca per il curaro doveva essere notevole se Alexander von Humboldt e Aimé Bonpland, che percorsero nei primi anni del secolo XIX vasti territori dell'America Latina in una fondamentale missione di esplorazione e di studio, non riuscirono a sottrarsi al fascino di approfondire anche loro il problema del curaro.

Malgrado le numerose informazioni raccolte, le notizie sulla preparazione del curaro risultavano ancora contraddittorie. Inoltre si trattava di stabilire esattamente quali erano gli ingredienti essenziali

e se la complessa elaborazione avveniva per fare reagire tra loro vari componenti e dare origine al principio attivo; oppure se questo era preesistente nelle piante e la concentrazione aveva solo la funzione di assicurarne un più alto tenore e far sì che aderisse alle punte delle frecce. A. von Humboldt ci dà una risposta circostanziata di questi quesiti, descrivendo la preparazione del curaro a cui assistette nell'alto Orinoco nel 1807. Di questa riportiamo alcuni passi particolarmente istruttivi. «Avevmo la fortuna di trovare un vecchio indio meno ubriaco degli altri che stava estraendo il curaro da piante appena raccolte. Era l'alchimista della regione. Egli aveva dei grandi vasi di argilla in cui faceva bollire i succhi vegetali, dei vasi meno profondi in cui li faceva evaporare e delle foglie di banano arrotolate che servivano a filtrare i liquidi che erano più o meno mescolati a fibre vegetali. Nella sua capanna regnava il più grande ordine e la massima pulizia; il vecchio indio che ci doveva istruire era conosciuto nella missione col nome di maestro del veleno (*amo del curare*). Egli ci disse che il curaro di cui si tramandavano la preparazione di padre in figlio era superiore a tutti i veleni preparati in Europa. Si trattava del succo di un'erba capace di uccidere senza che la vittima si accorgesse della freccia che la colpiva. La preparazione a cui il vecchio attribuiva tanta importanza a noi parve di una semplicità estrema. La pianta utilizzata era il *bejuco de mavacure* che si raccoglie abbondantemente a est della missione lungo la riva sinistra dell'Orinoco. Si può usare indifferentemente la pianta fresca oppure essiccata. Solo la corteccia e parte del midollo contengono il terribile veleno. La corteccia viene raschiata con un coltello e quindi ridotta in sottili filamenti su una pietra su cui si lavora la farina della manioca. Siccome il succo velenoso è giallo tutta la massa assume quel colore. Si pone quindi il tutto in un imbuto fatto di una foglia di banano arrotolata posta entro un'altra foglia più robusta di palma. Si inizia l'infusione a freddo versando l'acqua nell'imbuto e raccogliendo il filtrato che scende goccia a goccia e contiene le sostanze velenose. Per concentrare il succo lo si pone a evaporare in un grande vaso d'argilla e, per far sì che diventi viscoso e possa aderire alle punte delle frecce, gli si aggiunge durante la ebollizione il succo di un'altra pianta chiamata *Kiracaguero*».

Da questa descrizione risulta evidente che il responsabile di tutta l'attività è la corteccia del *bejuco de mavacure*, della liana che oggi si vorrebbe identificare con una certa probabilità con *Strychnos guianensis*.

I campioni di *Strychnos* e di curaro raccolti da Humboldt vennero alcuni anni dopo sottoposti a uno studio da parte di due scienziati francesi, Roulin e Boussingault, che erano stati invitati a Bogotà da Simon Bolivar per studiare le risorse naturali della Gran Colombia.

Pochi anni prima Pelletier e Caventou avevano isolato in Europa da semi di *Strychnos nux vomica*, la noce vomica proveniente dall'oriente, il principio tossico stricnina.

La stricnina è un alcaloide, una sostanza organica dotata di proprietà basiche, di struttura molto complessa che sarà chiarita solo molti anni dopo, che presenta una elevata azione tossica sull'uomo e sugli animali che si manifesta con convulsioni seguite da morte.

Era logico pensare che, essendo la pianta impiegata per la preparazione del curaro una specie del genere *Strychnos*, essa contenesse stricnina o un alcaloide simile a questa. Va tuttavia osservato che le proprietà del curaro sono paralizzanti cioè opposte e antagoniste rispetto a quelle della stricnina.

Le accurate esperienze, magistralmente descritte di Roulin e Boussingault, effettuate a Bogotà, dimostrarono che nel curaro studiato non vi era stricnina, ma un principio attivo, dotato di inconsuete proprietà per un composto organico, solubilissimo in acqua e difficilmente cristallizzabile. Più di mezzo secolo di ricerche botaniche ed etnografiche da parte di De Castelnau, dei fratelli Schomburgk, di Jobert, Crevaux, Lacerda, Schwack e Barbosa Rodriguez, dalla metà del secolo XIX circa alla sua fine, fornirono una messe di risultati che ci danno sicure basi per le conoscenze sul curaro.

Parallelemente si erano effettuate in Europa ricerche chimiche, in particolare in Germania, mentre in Francia ne era stato studiato il meccanismo fisiologico da parte di Claude Bernard che, con una serie di brillanti esperienze, dimostrò che l'azione paralizzante del curaro era dovuta ad un blocco della trasmissione neuro-muscolare.

Già Humboldt aveva chiara l'idea che non si potesse parlare di curaro ma di diversi curari.

Le acquisizioni successive confermano quanto era stato chiaramente riscontrato da Humboldt: è necessario parlare di curari diversi, elaborati con piante diverse e con metodi simili da tribù di indi, disperse in un territorio immenso, distanti tra loro migliaia di chilometri dall'Essequibo in Guyana alle valli subandine del Perù, dall'alto Orinoco al Mato Grosso.

Questi curari hanno tutti in comune la proprietà di “curarizzare” gli animali colpiti, sono infatti ovunque usati come veleni da caccia, generalmente su frecce che vengono lanciate con la cerbottana.

Le osservazioni etnografico-botaniche di questo periodo conducono ad ammettere che non tutti i curari sono elaborati da piante del genere *Strychnos* ma che possono contenere anche piante della famiglia delle Loganiacee, da sole o insieme a *Strychnos*.

Una esatta valutazione di questi dati permetteva al Boehm verso il 1885 di proporre una classificazione etnografica dei curari, che per quanto incompleta è stata una guida indispensabile per un periodo di circa settanta anni.

Boehm assunse come criterio per la sua classificazione il tipo di recipiente usato dai diversi gruppi etnici per conservare il curaro. Si hanno così: i tubocurari, che vengono conservati in un recipiente ottenuto tra due nodi di una canna di bambù; i curari di calabassa, che vengono conservati in cortecce disseccate di zucche, note con il nome spagnolo di *calabazas*; i curari in vasi, che vengono conservati in vasetti di terracotta nera fabbricati dagli indi (Figure 1 e 2).

Come si è detto anche se questa classificazione non è più accettabile, perché sono stati trovati nuovi tipi di curaro e perché oggi, al contatto con la civiltà, si impiegano ogni tipo di recipienti da quelli di vetro ai metallici, essa ha avuto molta importanza nello studio dei curari per il parallelismo riscontrato dallo stesso Boehm tra tipo del recipiente e composizione sia pure approssimativa dello stesso curaro.

Mentre era noto che le piante impiegate per l'elaborazione dei curari di calabasse appartenevano al genere *Strychnos*, meno certa era l'origine del principio attivo delle due altre categorie, ma molto probabilmente si trattava di piante della famiglia Menispermacee. Molti curari non rientrano invece in questa classificazione, per esempio, nel 1962 la spedizione del CNR in Amazonia-Orinoco, guidata da E. Biocca, poteva stabilire l'esistenza di un nuovo tipo di curaro presso la tribù degli Yanoama nel Venezuela meridionale.

Biocca riferisce che il curaro viene preparato da una singola pianta del genere *Strychnos* di cui si impiega la cortecchia che si fa asciugare al fuoco e quindi si polverizza tra le mani per forte confricazione. La polvere così ottenuta viene poi estratta a caldo disponendola in un imbuto di foglia di banano con acqua bollente.



Figura 1. - Vasetti di terracotta nera usati come contenitori per il curaro dagli indî dell'Amazzonia occidentale. Per la preparazione del curaro in vasi vengono usate piante del genere *Chondodendron* e *Strychnos* entrambe abbondanti in queste regioni. Si ottengono curari contenenti due principi attivi: la tubocurarina e gli alcaloidi del gruppo della tossiferina e della curarina.



Figura 2. - Tubi di bambù contenenti punte di frecce cosparse di curaro provenienti dalla tribù Guaicas che abita la regione dell'alto Orinoco. A sinistra in alto si può vedere una mezza calebassa usata come recipiente per travasare e prelevare liquidi. Il curaro è tuttora indispensabile come veleno per la caccia e nell'intricata selva amazzonica è più sicuro di qualunque fucile. Infatti le prede cadono dagli alberi immediatamente paralizzate nel più completo silenzio senza spaventare la eventuale altra selvaggina.

Il liquido filtrato che così si ottiene viene utilizzato direttamente per intridere le punte delle frecce e non viene conservato.

L'importanza di questa osservazione sta soprattutto nel fatto che si dimostra che il principio attivo della pianta, *Strychnos*, viene integralmente trasferito sulla freccia senza elaborati trattamenti, che dovrebbero potenziarne la attività.

Questo tipo di curaro diffuso in tutto il gruppo dei Guaicas nell'alto Orinoco è stato anche osservato dal padre missionario D. Grossa che ne ha documentato il metodo di preparazione (Figura 3).

Recentemente il noto etnografo francese Jean Vellard ha proposto di classificare i curari in base alla loro origine geografica, cosa non sempre facile

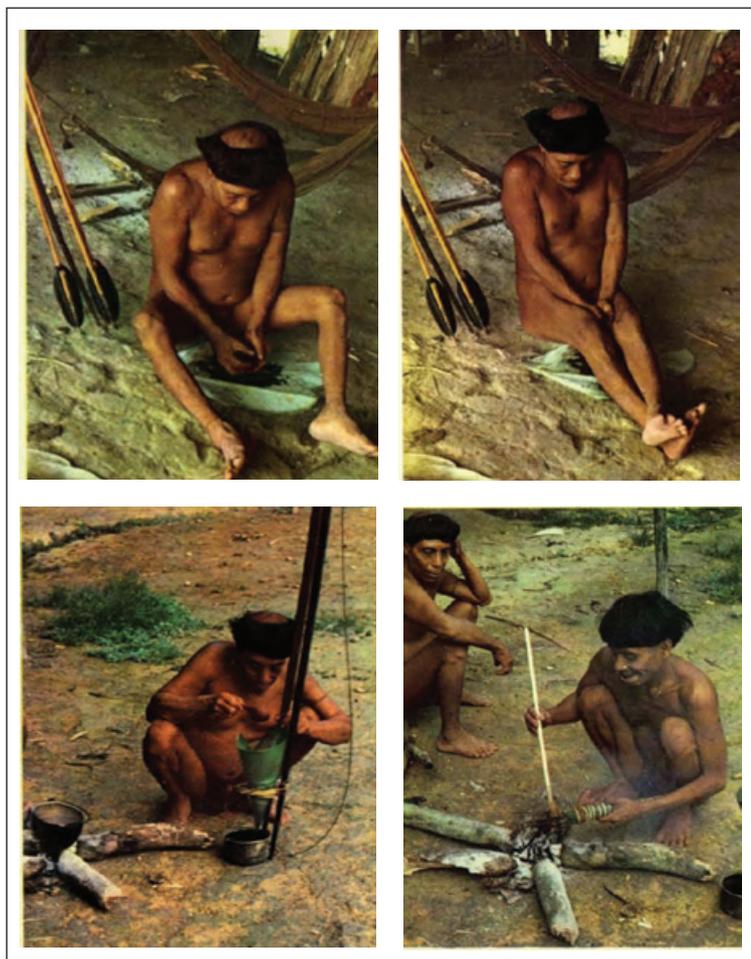


Figura 3. -Queste fotografie, del padre Dino J. Grossa, costituiscono un documento piuttosto eccezionale della preparazione del curaro da parte dello stregone della tribù Guaicas che abita la regione dell'alto Orinoco. In alto a sinistra si vede lo stregone che compie la prima operazione che consiste nella polverizzazione delle materie prime tra le mani. Questa operazione assai importante viene proseguita più energicamente nella seconda fotografia aiutandosi con le ginocchia, mentre la polvere così ottenuta viene fatta cadere su una foglia. In basso a sinistra si può vedere come lo stregone, costruito un imbuto con una foglia e riempitolo della polvere ottenuta precedentemente, compia l'operazione di lisciviazione che consiste nel versare acqua quasi bollente nell'imbuto e nel raccogliere il filtrato. Nell'ultima fotografia si vede il "cacique" della tribù che unge le frecce che poi verranno spalmate di curaro. Quando il veleno non viene subito utilizzato viene conservato in appositi recipienti.

perché è stato dimostrato l'esistenza di un vasto commercio di curaro tra zone tra loro molto distanti.

Vellard propone quattro zone: la orientale, compresa, grosso modo tra la Guyana e il Rio Negro, i cui curari sono elaborati solo con *Strychnos* come principio attivo, la intermedia che comprende la *Hyleia amazonica* dove si trovano curari misti di *Strychnos* e *Chondodendron* tra il Rio Negro e il Rio Javari, la occidentale comprendente le regioni della zona subandina degli alti tributari del Rio delle Amazzoni dove si trovano curari elaborati da soli *Chondodendron* quali principi attivi. La quarta ed ultima zona, che comprende le regioni tra il Rio

Mamoré e il Rio Juruena nel Mato Grosso, è isolata dalle altre e soprattutto è costituita non già da selva tropicale ma da boscaglia. Il principio attivo di questi curari, degli indi Nambikuara, sarebbe una pianta del genere *Strychnos* che vegeta nella savana (Figura 4).



Figura 4. - Distribuzione di vari tipi di curaro nell'America del Sud secondo J. Vellard. La zona orientale che è compresa tra la Guyana e il rio Negro, la zona intermedia che comprende l'*Hyleia amazonica* va dal Rio Negro al Rio Javari, la zona occidentale comprende le regioni della zona subandina, infine la zona più meridionale comprende le regioni tra il Rio Mamoré e il Rio Juruena nel Mato Grosso in cui non esiste più la selva tropicale, ma una savana boscosa in cui vegeta una pianta del genere *Strychnos*.

Recentemente W. Bauer del Museo etnologico di Vienna ha potuto esaminare, con moderne tecniche analitiche, decine di campioni di curaro delle più diverse provenienze. Egli sulla base dell'alcaloide principale presente, come vedremo meglio in seguito, propone una suddivisione geografica per i curari che si avvicina notevolmente a quella proposta da Vellard per le tre prime zone. Questa suddivisione naturalmente implica la distribuzione e la diffusione di determinate

specie di piante capaci di dare origine agli alcaloidi considerati caratteristici di ciascuna zona.

Anche oggi dopo tre secoli dalla scoperta dei primi curari si studiano ancora nuovi campioni, per cercare di trovare nuovi principi attivi e da questi risalire alle piante usate per la loro elaborazione, prima che il progresso che ormai sta avanzando avanzi verso l'interno della regione dell'*Hyleia* non faccia scomparire anche la tradizionale preparazione di questo veleno per la caccia che presenta tanto interesse.

Il curaro, infatti, ancor oggi è una necessità nell'interno della selva amazzonica, presso i piccoli gruppi di indi. Malgrado la introduzione di armi da fuoco, il curaro resta l'arma che uccide silenziosamente e quindi è indispensabile per la caccia di uccelli e piccoli animali nella foresta. Il rumore di un colpo di fucile sarebbe tale da allontanare dalla zona per giorni tutta la fauna costringendo gli abitanti alla fame. Rimane ancora un mistero come l'indio abbia potuto risalire alle proprietà degli estratti di piante molto diverse tra loro, dotati della particolarità di essere innocui per via orale, seppure amarissimi, ma letali se iniettati, e che questi principi siano stati usati per la caccia a preferenza di altre sostanze tossiche facilmente reperibili nella flora, proprio per i vantaggi che essi offrono nel paralizzare e quindi fare cadere subito e verticalmente la preda nel groviglio della foresta tropicale.

Nelle sue lezioni sulle proprietà del curaro tenute al Collège de France nel 1856, Claude Bernard concludeva: «Il curaro, come molti altri potenti veleni diventerà sicuramente un farmaco, ma bisognerà prima conoscerne esattamente la composizione».

Era infatti necessario a questo punto fare un passo avanti nella conoscenza del curaro rispetto alla sua composizione chimica per isolare, dalle complesse miscele di sostanze eterogenee, il o i principi attivi puri responsabili dell'attività curarizzante.

Fu il famoso farmacologo tedesco Rudolf Boehm a effettuare le prime ricerche chimiche in questo senso tra il 1886 e il 1897.

La prima osservazione fondamentale di Boehm fu quella di separare nei curari gli alcaloidi terziari, denominati curine, che non presentano azione curarizzante, e gli alcaloidi quaternari, chiamati con il nome generico di curarine, dotati di azione curarizzante.

Si può qui ricordare che il gruppo amminico terziario ($N = R_3$) rappresenta uno dei gruppi funzionali delle molecole organiche e si trova frequentemente negli alcaloidi, che in questo caso appunto si dicono terziari.

Il gruppo ammonico quaternario (R_3-N^+-R) che si trova appunto negli alcaloidi detti quaternari, presenta un atomo di azoto tetra-sostituito con una carica positiva. Gli idrossidi di ammonio quaternario sono sostanze a forte basicità e facilità a dare sali con gli acidi: sali quaternari che sono solubilissimi in acqua.

Le curarine sono pertanto dei sali di alcaloidi quaternari e appunto per queste particolari proprietà sono state per lungo tempo difficilmente isolabili e cristallizzabili. Dai tubo-curari, che, come si è visto, provengono dalla regione amazzonica subandina, Boehm isolò una curina, alcaloide terziario inattivo, e una curarina, quaternaria, dotata di spiccata attività curarizzante.

Molti anni dopo a Vienna Spath riconobbe che la curina di Boehm era uno stereoisomero di un alcaloide noto, la *d*-beerberina, isolata da una droga sudamericana nota con il nome di *Radix pareirae bravae* che veniva preparata da varie piante del genere *Chondodendron* (famiglia delle Menispermacee).

Queste osservazioni polarizzarono l'attenzione dei chimici sulle piante del genere *Chondodendron*: infatti anche in base a osservazioni etnografiche si poteva ammettere che queste piante venissero usate largamente per la elaborazione dei tubo-curari. Questo non era tuttavia possibile senza la collaborazione di botanici, capaci di stabilire quali erano le specie di *Chondodendron* e la loro distribuzione geografica. Solo a questo punto sarebbe stato possibile disporre di una pianta dalla quale isolare il principio attivo del tubo-curaro.

Questo studio venne svolto in circa tre anni di esplorazioni e ricerche dal botanico statunitense Krukoff, uno dei maggiori esperti di flora amazzonica, in collaborazione con Moldenke. I risultati di questa indagine permettono di ricondurre a cinque le specie di *Chondodendron* che potevano interessare la preparazione di curari e in particolare il *Chondodendron tomentosum*, il *C. platyphyllum* e il *C. microphyllum*.

Questo ha consentito ai chimici Winterstein e Dutcher di disporre di materiale determinato e sicuro sul quale effettuare le indagini chimiche.

Nel frattempo H. King aveva isolato da un tubo-curaro in forma pura un alcaloide quaternario che indicò con il nome di *d*-tubocurarina (oggi indicata come (+) tubocurarina) responsabile di tutta l'attività curarizzante.

Winterstein e Dutcher a loro volta isolarono la stessa (+) tubocurarina in buone percentuali dal *Chondodendron tomentosum*, che si rivelava così una buona fonte per ottenere questo alcaloide.

A questa sostanza, in base alle conoscenze chimiche che erano maturate sugli altri alcaloidi delle Menispermacee, veniva attribuita una formula risultante dall'unione asimmetrica di due molecole di benzilisoquinolina sostituita, caratterizzata dalla presenza di due gruppi ammoniaci quaternari (si veda la formula nella Figura 5).

È grazie a queste ricerche che si inizia la sperimentazione clinica con la tubocurarina e che nel 1942 Griffith e Johnson negli Stati Uniti introducono nella anestesia chirurgica la tubocurarina. La ricerca sistematica di botanici e chimici rigorosamente coordinata aveva portato in pochi anni a disporre di una fonte abbondante di (+) tubocurarina, la cui richiesta andava aumentando per i suoi sempre maggiori impieghi in clinica sostituendo a un preparato come il curaro, di alto costo e di difficile approvvigionamento, una pianta facilmente reperibile.

I risultati clinici di Griffith e Johnson stimolano a questo punto l'interesse dei ricercatori.

Daniel Bovet a questo proposito scrive: «Nelle ricerche sui curari di sintesi che abbiamo iniziato nel 1946, dopo che i lavori di Griffith e Johnson avevano attirato l'attenzione sull'interesse presentato dai curari in anestesia, abbiamo messo a profitto sia le conclusioni degli autori che ci hanno preceduto sulla farmacodinamica dei derivati semplici contenenti la funzione ammoniacale quaternaria, e sia il modello che ci fornisce la struttura della *d*-tubocurarina».

È appunto in base alle analogie tra attività biologica e struttura chimica, che Daniel Bovet fece l'ipotesi di lavoro che l'attività curarizzante fosse determinata dalla presenza di due gruppi ammoniacali quaternari in una molecola che avesse le dimensioni o l'ingombro di quelle della tubocurarina.

I chimici dell'Istituto Pasteur di Parigi prima e quindi quelli dell'Istituto Superiore di Sanità di Roma, sintetizzarono su questo modello numerosi composti la cui attività biologica confermava in pieno l'ipotesi di Bovet, tra le quali la gallamina e la succinilcolina.

Ambedue queste sostanze sono largamente entrate nell'anestesia chirurgica, soprattutto la seconda, dotata di azione breve, in quanto viene rapidamente idrolizzata dagli enzimi nell'organismo, e pertanto molto indicata per il suo impiego in perfusione.

Infatti essa presenta il vantaggio di interrompere con la somministrazione l'azione curarizzante, a differenza della (+) tubocurarina e della gallamiria che presentano un'azione prolungata.

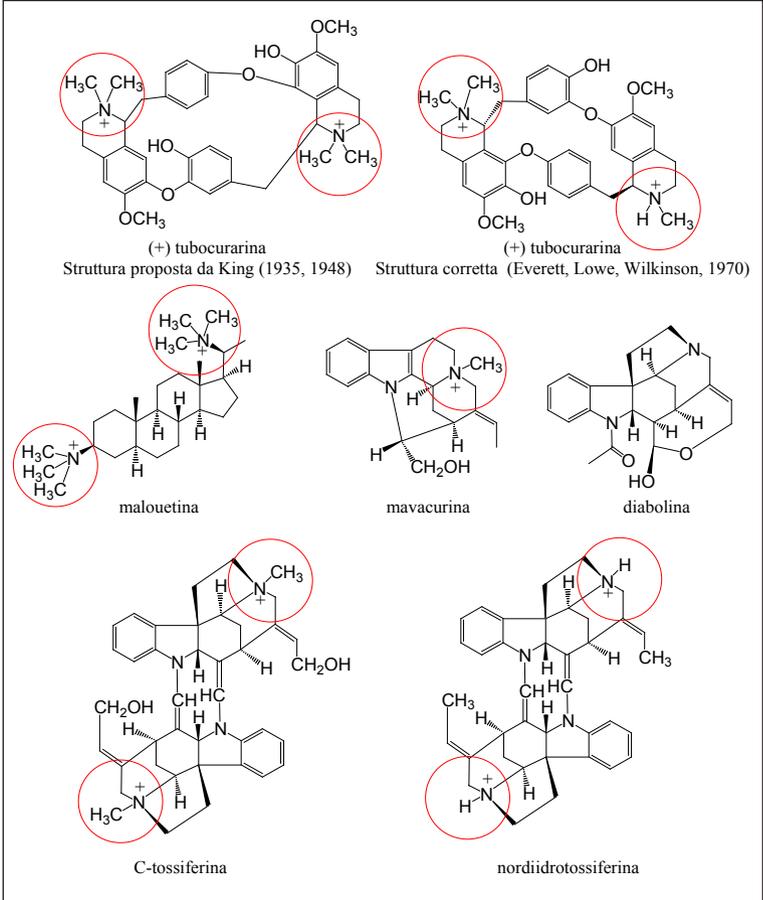


Figura 5. - I componenti farmacologicamente attivi del curaro sono tutti alcaloidi. Secondo un'ipotesi di D. Bovet formulata intorno agli anni 50 l'attività curarizzante, paralizzante cioè la trasmissione neuromuscolare, era dovuta alla presenza di due gruppi ammonici quaternari del tipo di quelli segnati nella formula della (+) tubocurarina in alto a sinistra. Questa formula che nel 1971, grazie a più raffinate tecniche d'indagine, si rivelò sbagliata (infatti la formula esatta è quella in alto a destra con un solo gruppo ammonico quaternario) diede il via alla preparazione di curari di sintesi e permise di costruire le esatte formule di alcuni alcaloidi naturali quali la malouetina, la C-tossiferina e la nordiidrotossiferina, tutti con due gruppi ammonici. La mavacurina con un solo gruppo è priva di azione curarizzante, ma ha azione tossica come la diabolina.

Va a questo proposito ricordato che la (+) tubocurarina per metilazione dà la dimetil-tubocurarina, nove volte più attiva della stessa tubocurarina, che viene anche essa usata in pratica.

Dal 1950 sulla strada aperta dai lavori di Bovet sono stati sintetizzati centinaia di prodotti, che rispondono tutti al canone di Bovet della presenza nella molecola di due gruppi ammonici quaternari opportunamente separati. Un certo numero di questi prodotti si è affermato ed è entrato nella pratica dell'anestesia.

Altri ricercatori, tra i quali si ricordano D. Nachmanson di New York e P. Waser di Zurigo, hanno cercato di dare una interpretazione a livello molecolare del meccanismo dell'azione curarizzante. Questa si manifesterebbe a livello delle sinapsi neuromuscolari, caratterizzate da un recettore dotato di gruppi con carica negativa che si combinerebbero con i gruppi quaternari, fortemente positivi della molecola del "curaro" spostandone l'acetilcolina che è il mediatore chimico.

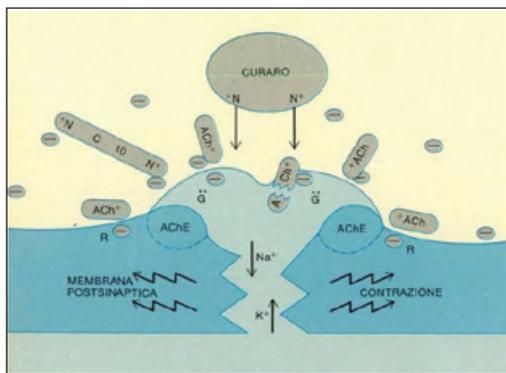


Figura 6. - Rappresentazione schematica del funzionamento del recettore muscolare secondo P. Waser. Il poro che permette il flusso di ioni attraverso la membrana postsinaptica, quando questa è depolarizzata, è circondato da due molecole di acetilcolinesterasi (AChE) con quattro centri attivi (—, G) e può essere bloccato dalle grosse molecole del curaro. Le molecole di acetilcolina (ACh) o di decametonio (C₁₀) si attaccano ai vari recettori colinergici (11) 10 dei quali sono situati in prossimità della molecola di colinesterasi, forse in connessione con la proteina posta esternamente ai centri attivi. Questa azione fa variare la struttura della membrana che si contrae allargando i pori.

Questa combinazione impedirebbe lo scambio di ioni sodio (Na⁺) e ioni potassio (K⁺) attraverso la membrana bloccando quindi la trasmissione neuromuscolare (Figura 6).

In base alla determinazione dell'attività di diversi composti biquaternari, si è potuto stabilire che quelli che presentano maggiore azione curarizzante sono quelli in cui i gruppi ammonici quaternari sono separati da una distanza compresa tra 12 e 14 Å: si ritiene pertanto che questa

sia anche la distanza tra i siti attivi dei recettori. Tuttavia si ammette la necessità di considerare anche un fattore sterico comune a tutti i curari a molecola complessa, definiti da Bovet, pachicurari.

L'eccezionale lavoro svolto sui tubocurari, che ha consentito di risalire da questi ai *Chondodendron* che ne costituivano la fonte di principi attivi e di qui all'estrazione e alla separazione della (+) tubocurarina per l'industria farmaceutica, costituisce un modello di ricerca anche per gli altri tipi di curaro, di calebassa o in vaso, la cui attività biologica è molto elevata e che tra l'altro costituiscono la maggioranza dei curari conosciuti.

Abbiamo visto che i curari di calebassa erano stati studiati tra i primi da Humboldt, da Roulin e Boussingault e successivamente da Boehm. Tuttavia, a differenza di quanto è avvenuto con i tubocurari dove la miscela di alcaloidi poteva venire frazionata con una certa facilità non essendo molto complessa, nel caso dei curari di calebassa si avevano delle miscele di alcaloidi di grande complessità che resistevano a ogni frazionamento. Lo stesso problema presentavano gli alcaloidi che venivano estratti dalla corteccia di *Strychnos* usata come materia prima nella elaborazione di questi curari.

Per molti anni si sono avuti solo alcaloidi sui quali era difficile potere effettuare ricerche chimiche o esperienze biologiche, perché non si poteva operare su un individuo puro.

Malgrado le ricerche di Boehm sui curari e quelle effettuate da Paulo De Berredo Carneiro nel 1938 sulla *Strychnos solimoesana* che dimostravano la similitudine tra gli alcaloidi della pianta e quelli elaborati nel curaro, si dovette attendere l'introduzione in laboratorio delle tecniche cromatografiche, sia analitiche che preparative, per poter affrontare lo studio dei curari di calebassa su una base rigorosamente scientifica.

L'impiego della cromatografia su colonna ha consentito subito di mettere in evidenza l'estrema complessità delle miscele di alcaloidi contenuti nei curari e anche nella corteccia di talune *Strychnos*. Si avevano da separare 20-25 alcaloidi, ma molto spesso anche 30-40. Ognuno di questi era presente in piccole dosi così che risultava spesso difficile disporre di quantità sufficienti per stabilirne la struttura e studiarne le proprietà farmacologiche.

L'impiego, in queste prime ricerche, di curaro, cioè di un concentrato dell'estratto dei principi attivi della pianta, rappresentava in questo caso un notevole vantaggio, dato che si poteva operare

su un materiale arricchito, mentre lavorando le piante occorreva disporre di molto materiale, cosa non facile, per ottenere piccole quantità di alcaloidi totali.

Alla cromatografia preparativa su colonna si è associata per tutto lo studio analitico la cromatografia su carta.

In questo caso, infatti, sono sufficienti millesimi di milligrammo di estratto totale per avere un quadro abbastanza completo della composizione della miscela.

Questo sistema consente, impiegando la tecnica bidimensionale cioè ripetendo l'operazione in due direzioni a 90° tra loro sullo stesso foglio di carta, con due solventi diversi, di risolvere le miscele più complesse di alcaloidi e individuarli in base alla loro posizione relativa e alle colorazioni che essi assumono con reattivi specifici. Anche i metodi spettroscopici sono stati largamente usati per la caratterizzazione delle sostanze curarizzanti (Figure 7 e 8).

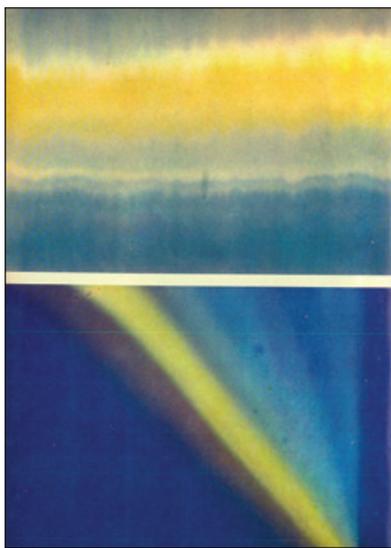


Figura 7. - I cromatogrammi preparativi su carta del tipo raffigurato in questa pagina in alto, alla luce ultravioletta sono fluorescenti e possono essere fotografati per fornire un documento stabile dei diversi tipi di fluorescenza delle varie frazioni di alcaloidi che possono quindi essere, se pur con una certa approssimazione, confrontati tra loro.

L'autore insieme a vari collaboratori tra cui il botanico brasiliano Ducke ha effettuato nel periodo tra il 1952 e il 1964 un'accurata indagine farmacologica e chimica di una ventina di specie del genere *Strychnos* per stabilire la presenza di nuovi alcaloidi.

In base ai risultati ottenuti è stato possibile chiarire la costituzione di un certo numero di alcaloidi in mezzo alla sessantina che sono stati isolati o caratterizzati in curari e *Strychnos*.

Si era detto che gli alcaloidi presenti nei curari si possono ritrovare tra quelli isolati da piante del genere *Strychnos* usate per la loro preparazione; successivamente è stato confermato che i principi attivi sono preesistenti nella pianta. Per

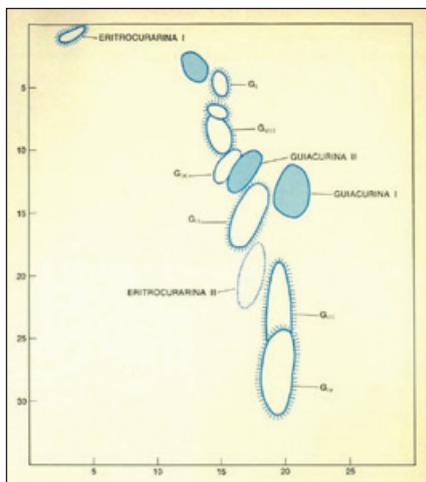


Figura 8. - Cromatografia bidimensionale degli alcaloidi contenuti nella corteccia di *Strychnos guinnensis*, eseguita per avere un quadro dei vari componenti la miscela (che nella cromatografia appaiono sottoforma di "macchie"). Gli alcaloidi posti sulla carta vengono fatti migrare dapprima in una direzione con un solvente, poi, ruotato il foglio di 90°, vengono fatti migrare con un altro solvente. Si possono così separare anche le miscele più complesse, che, colorate con reattivi specifici, possono essere confrontate tra loro. Le sigle G_{I-IX}, indicano le varie frazioni individuate di guiacurarina.

questo motivo le ricerche sui curari di calebassa sono state seguite dallo studio della composizione delle cortecce di *Strychnos* usate per la elaborazione dei curari.

Gli alcaloidi più caratteristici, come la C-curarina (il prefisso C sottintende la parola Calebassa) e la C-tossiferina, sono dimeri biquaternari dotati di elevate proprietà curarizzanti e caratteristici di vari curari di calebassa come pure di varie specie di *Strychnos*.

Accanto a questi alcaloidi dimeri biquaternari, si trovano nei curari e nelle piante alcaloidi quaternari monomeri, alcaloidi terziari dimeri e alcaloidi terziari monomeri.

L'attività curarizzante è dovuta esclusivamente agli alcaloidi quaternari dimeri, perché quella dei monomeri è irrilevante, mentre agli alcaloidi terziari che sono stati isolati dalle piante, si possono attribuire solo proprietà tossiche negli estratti. Va ricordato che in questi ultimi anni è stata riscontrata la presenza nei curari, come era logico, anche di taluni di questi alcaloidi terziari.

Alcaloidi monomeri quaternari appartengono a vari gruppi di alcaloidi indolici e sono stati ritrovati in curari e in *Strychnos*, tra cui le macusine A, B e C e la mavacurina riscontrata in alcuni curari oltre che in *Strychnos*.

Alcaloidi dimeri-bis terziari come la nordiidrotossiferina, sono stati isolati da curari e da piante. Essi non presentano attività curarizzante ma probabilmente sono precursori nella pianta di alcaloidi biquaternari.

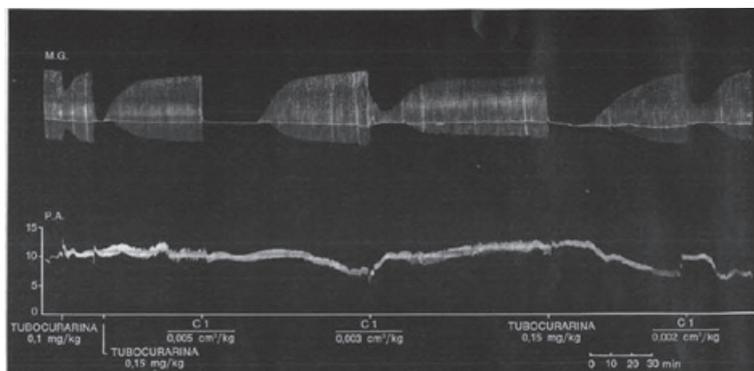


Figura 9. - In questo esperimento condotto sul coniglio in narcosi sono state messe a confronto le azioni della *d*-tubocurarina e della frazione C, del curaro Yanoàma. Per misurare l'effetto curarizzante dei due farmaci venivano somministrate, per via endovenosa, dosi scalarie dei due farmaci e venivano registrate le oscillazioni del muscolo gastrocnemio (in alto) che, stimolato attraverso il nervo sciatico, si contraeva fino a quando uno dei due curari, bloccando la trasmissione neuromuscolare, non provocava atonia muscolare. La durata della pausa, misurabile in ascissa, era proporzionale alla dose del farmaco somministrato. Il tracciato in basso si riferisce all'andamento della pressione arteriosa che non veniva apprezzabilmente influenzata dai curari. Come si può facilmente osservare i due campioni in esame manifestano un'azione quasi identica sull'attività muscolare.

Tra gli alcaloidi terziari monomeri, va ricordata la diabolina rivelatasi onnipresente insieme al suo desacetilderivato in *Strychnos* e frequente in curari. Rimaneva solo inspiegabile come gli alcaloidi quaternari si ritrovassero fino a pochi anni or sono solo in specie di *Strychnos* del Sud America; recenti ricerche hanno però dimostrato che in un veleno di frecce del Ruanda (Africa Centrale), ottenuto da *S. usambarensis* sono presenti alcaloidi quaternari del gruppo della curarina.

Le ricerche sugli alcaloidi di *Strychnos*, così importanti per la conoscenza di curari, sono ancora in evoluzione. I risultati finora ottenuti non hanno portato a nuove sostanze curarizzanti da impiegare in anestesia, se si eccettua il prodotto semi-sintetico, la alloferina di struttura simile alla curarina. Questo si deve soprattutto al fatto che per sintesi sono già stati preparati numerosi prodotti che hanno coperto la maggior parte delle esigenze della anestesia.

È necessario ancora qui sottolineare che questi curari vengono ancora oggi preparati in Amazzonia e hanno, come è stato recentemente dimostrato la stessa composizione di quelli preparati cento anni fa. Questo dipende dal fatto che in ogni zona vi sono piante

caratteristiche, che contengono determinati alcaloidi e che la tecnica tradizionale non è mutata.

I curari in vaso provengono da una vasta area dell'Amazzonia occidentale e vengono prodotti da tribù di indi che preparano un determinato tipo di terracotta nera che serve anche per fabbricare i vasi dove il curaro viene conservato (si veda Figura 4).

Secondo le più recenti ricerche quasi sempre questi curari vengono elaborati impiegando sia *Chondodendron* che *Strychnos* e quindi contengono sia tubocurarina che gli alcaloidi bis-quaternari del gruppo della tossiferina e della curarina.

L'impiego di due diversi principi attivi, provenienti da due famiglie diverse di piante, rappresenta il termine intermedio tra i curari di calebassa e quelli di tubo e si riscontra in quelle zone dove ambedue le specie di piante si trovano con eguale abbondanza.

A questo gruppo si devono ricondurre molti curari che hanno importanza storica come quello portato in Europa dalla spedizione di de Castelnau nel 1854.

Oggi tuttavia non si può ammettere una classificazione rigida come quella di Boehm perché risulta che vi sono curari misti in calebassa o in tubo, per cui si può affermare che la composizione dei vari curari è legata alle aree di distribuzione delle piante contenenti alcaloidi curarizzanti.

A questo punto ci si può chiedere se le ricerche sui curari e sulle piante contenenti principi attivi curarizzanti siano concluse e se esse rappresentino ora solo un interesse storico nello sviluppo della scienza. Si può dire che, anche se oggi abbiamo delle conoscenze molto più esaurienti di quelle di un secolo fa, su questo argomento vi sono ancora molti problemi che non sono stati del tutto chiariti e ogni nuova acquisizione fa fare un passo avanti verso nuovi sviluppi.

Per esempio, alcuni anni or sono è stata studiata una apocynacea del Venezuela, la *Malouetia bequertiana*, che si sapeva veniva impiegata per la fabbricazione di alcuni curari ed è stato dimostrato che il principio attivo di questa pianta è un alcaloide steroideo, la malouetina, caratterizzato da due gruppi ammoniaci quaternari ai due estremi della molecola.

Questa struttura, impreveduta per la natura della molecola fondamentale, giustifica la sua azione curarizzante con la presenza dei due gruppi ammoniaci quaternari. Questa sostanza presenta le stesse

proprietà dei cosiddetti pachicurari o curari pesanti che agiscono come competitivi dell'acetilcolina sulla sinapsi neuromuscolare.

La scoperta di questo nuovo farmaco curarizzante è servita di modello per una nuova serie di composti curarizzanti dotati di particolari proprietà, di cui il più importante rappresentante è il cloruro di pacuronio, steroide sintetico simile alla malouetina che ha due gruppi piperidinici quaternari ai due estremi della molecola.

Da quanto si è visto sulle relazioni tra struttura chimica e attività farmacologica potrebbe sembrare che l'attività curarizzante sia condizionata, secondo l'ipotesi di lavoro di D. Bovet, dalla presenza in una singola molecola di due gruppi ammoniacali quaternari separati da una determinata distanza.

Nel 1971 Everett Loxe e Wilkinson, riesaminando con l'impiego di nuove raffinate tecniche chimico fisiche gli alcaloidi del gruppo della tubocurarina hanno potuto stabilire che la (+) tubocurarina non possiede, come si era creduto sino ad allora, due gruppi ammoniacali quaternari ma uno solo (si veda la formula in alto a destra nella Figura 5).

Questo risultato abbastanza sconcertante è stato confermato mediante rigorose dimostrazioni anche per via chimica e con i raggi X.

L'errore di King può essere facilmente spiegato considerando i mezzi a sua disposizione circa quaranta anni or sono e le difficoltà d'interpretazione di una grande molecola.

Eppure sulla formula di King è basata l'ipotesi di Bovet che ha dischiuso alla ricerca e all'applicazione pratica tutto il campo dei curarizzanti di sintesi, e ha trovato conferma altresì nell'attività degli alcaloidi naturali successivamente isolati, curarina, tossiferina, malouetina, che dimostrarono di possedere effettivamente due gruppi quaternari.

Questo ci dimostra l'importanza delle ipotesi di lavoro quando spingono alla ricerca in campi nuovi in quanto spesso consentono, come in questo caso, di fare nuove e importanti scoperte anche se la premessa non era esatta.

A questo punto si può fare una considerazione finale su quanto è stato fino a qui esposto.

Tre secoli di studi e ricerche in campi tanto diversi come la etnografia, la botanica, la chimica, la farmacologia e la anesthesiologia hanno permesso, nel quadro di una ricerca interdisciplinare, di ri-

salire dalla semplice osservazione sulla caccia di popolazione primitive, rimaste culturalmente all'età della pietra, a una delle più brillanti conquiste nel campo della medicina moderna per merito dello spirito di osservazione, dell'abilità sperimentale e della fantasia scientifica degli uomini che si sono dedicati a questo lavoro.

Collana "I beni storico-scientifici dell'Istituto Superiore di Sanità"

I Laboratori di Chimica Terapeutica. A cura di Giorgio Bignami e Amilcare Carpi De Resmini, 2005 (Quaderno 1).

Microanalisi elementare organica. Collezione di strumenti. A cura di Anna Farina e Cecilia Bedetti, 2007 (Quaderno 2).

Convegno. Storie e memorie dell'Istituto Superiore di Sanità. Roma, 4 febbraio 2008. Atti a cura di Cecilia Bedetti, Paola De Castro e Sara Modigliani, 2008 (Quaderno 3).

La microscopia elettronica all'Istituto Superiore di Sanità dal 1942 al 1992: dai Laboratori di Fisica al Laboratorio di Ultrastrutture. Gianfranco Donelli, 2008 (Quaderno 4).

Il Laboratorio di Malariologia. A cura di Giancarlo Majori e Federica Napolitani, 2010 (Quaderno 5).

Catalogo del Fondo Rari della Biblioteca. Vol. 1: edizioni dei secoli XVI-XVII. Gruppo di Lavoro per la Valorizzazione e la Conservazione del Fondo Rari della Biblioteca dell'Istituto Superiore di Sanità, 2010 (Quaderno 6).

Catalogo del Fondo Rari della Biblioteca. Vol. 2: edizioni dei secoli XVIII-XIX. Gruppo di Lavoro per la Valorizzazione e la Conservazione del Fondo Rari della Biblioteca dell'Istituto Superiore di Sanità, 2010 (Quaderno 7).

Storia e identità di un ente di ricerca. L'Istituto Superiore di Sanità attraverso racconti e testimonianze orali. A cura di Paola De Castro, Daniela Marsili e Sara Modigliani, 2011 (Quaderno 8).

Le problematiche scientifico-sanitarie correlate all'amianto: l'attività dell'Istituto Superiore di Sanità negli anni 1980-2012. Gianfranco Donelli, Daniela Marsili e Pietro Comba, 2012 (Quaderno 9).

Il curaro degli Indios dell'Amazzonia da veleno a farmaco. Il ruolo di G.B. Marini Bettolo e dell'Istituto Superiore di Sanità. A cura di Paola De Castro e Daniela Marsili, 2013 (Quaderno 10).

Finito di stampare nel mese di aprile 2013 da
De Vittoria srl
Via degli Aurunci, 19 - Roma