

17. Daniele BOVET. — Bilancio e prospettive della farmacologia. (1)

Riassunto. — Come tutte le scienze sperimentali, nella misura in cui essa si distaccava dalla superstizione, la chimica terapeutica percorreva negli ultimi trecento anni un cammino prodigiosamente rapido, penetrando la vita stessa della società.

Nella storia della farmacologia è stato spesso in margine della natura e sul modello offerto dai prodotti naturali che i chimici hanno in principio lavorato. E' accaduto però più tardi che per i progressi compiuti nelle tecniche sperimentali dalla fisiologia, dalla batteriologia e dalla parassitologia, e per le possibilità della sintesi chimica, il modello naturale non è stato più la sola fonte d'ispirazione. La molteplicità dei prodotti offerti dall'industria chimica nascente con l'incremento delle tecniche nuove ha spinto i farmacologi a provare con sempre maggiore ardimento.

Gli esempi sono innumerevoli in cui il più piccolo mutamento in una molecola attiva ne cambia le proprietà e oggi i farmacologi possono affrontare con la sicurezza di un risultato il problema costituzione chimica-azione nell'organismo.

Il primo compito che noi ci proponiamo è quello di proseguire praticamente gli scopi precisi della guarigione delle più gravi malattie che ancora affliggono l'umanità. Ma il farmacologo può anche far sorgere problemi e soluzioni nuove nella terapia moderna, così come egli deve riordinare, sistematizzare e capire i risultati ottenuti.

Se le società moderne sono tutte oramai penetrate dall'idea che lo Stato deve curare e prevenire le malattie, esse debbono ancora convincersi che i laboratori di ricerca sono altrettanto utili e benefici che gli ospedali poichè da essi possono ancora uscire scoperte come quelle della radioattività, degli arsenicali, dei sulfamidici, del DDT, della penicillina che hanno oggi trasformato profondamente la vita degli uomini e delle collettività.

Résumé. — La chimie thérapeutique, comme toutes les sciences expérimentales, a parcouru, dans les 300 dernières années, un chemin prodigieusement rapide, pénétrant, à mesure qu'elle se détachait de la superstition, la vie même de la société.

Dans l'histoire de la pharmacologie, les chimistes ont à l'origine travaillé en marge de la nature et sur le modèle offert par les produits naturels. Il est arrivé cependant par la suite qu'à mesure que se faisaient plus marquant les progrès acquis dans le domaine des techniques expérimentales

(1) (Relazione alla XLII Riunione della Società Italiana per il Progresso delle Scienze - Roma, 28 novembre 1949).

de la physiologie, de la bactériologie et de la parasitologie, et aussi par les possibilités accrues de la synthèse chimique, le modèle naturel ne fut plus seul à servir de source d'inspiration. La multiplicité des produits offerts par l'industrie chimique naissante et le développement des nouvelles techniques ont engagé la pharmacologie dans des voies nouvelles.

Les exemples sont innombrables dans lesquels la plus petite modification apportée à la structure d'une molécule active suffit à en modifier profondément les propriétés, et les pharmacologues peuvent aujourd'hui affronter avec la certitude d'un résultat le problème constitution chimique — action biologique.

La première tâche que nous nous proposons est celle de persévérer dans la recherche des moyens de guérison des graves affections qui affligent encore l'humanité. Mais le pharmacologue peut aussi faire surgir dans la thérapeutique moderne des problèmes et des solutions neuves, comme il doit ordonner, systématiser et interpréter les résultats déjà obtenus.

Si les sociétés modernes sont toutes aujourd'hui pénétrées de l'idée qu'il appartient à l'Etat de guérir et prévenir les maladies, elles doivent encore se convaincre que les laboratoires de recherches sont aussi utiles et aussi bienfaisants que les hôpitaux, car il peut en sortir des découvertes, telles que celles de la radioactivité, des arsenicaux, des sulfamides, du DDT, de la pénicilline, qui se trouvent avoir aujourd'hui profondément transformé la vie des hommes et celle de la collectivité.

Summary. — Therapeutic Chemistry, like all other experimental sciences, in the course of the last 300 years has made a wonderfully rapid progress, gradually penetrating, according as it was getting rid of all superstition, the life of society itself.

In the history of pharmacology, chemists worked originally on the border of nature and after the model offered by its products. Afterwards, however, it happened that according as its progress became more significant in the field of the experimental techniques of physiology, bacteriology and parasitology, moreover because of the increased possibilities of chemical synthesis, the natural model was no longer the only one to serve as a source of inspiration. The multiplicity of products offered by the rising chemical industry and the development of many new technical procedures attracted pharmacology into novel ways.

There is an exceedingly large number of cases, in which the smallest modification introduced into an active molecule is sufficient to bring about the most profound changes in its properties, and pharmacologists to-day can face, with a certainty of results, the problem of the relationships between chemical structure and biological activity.

The first task we propose to ourselves is of persevering in the investigation of the means most suited for the treatment of the dangerous diseases that still afflict mankind. But the pharmacologist has also the possibility of setting up new problems in therapeutics, and of proposing new solutions, while he is, at the same time, called upon to order, systematize and interpret the results he has already obtained.

If all modern societies to-day are intimately penetrated with the idea that it is for the State authorities to provide all means for the treatment and prevention of maladies, they are still to be persuaded that research laboratories are quite as useful and beneficial as hospitals, as from them discoveries always may come out, such as those of radioactivity, arsenicals, sulphonamides, DDT, penicillin, by which a profound transformation has been brought about in the life of men and of the whole collectivity.

Zusammenfassung. — Wie alle experimentellen Wissenschaften, hat auch die therapeutische Chemie in den letzten 300 Jahren einen ausserordentlich raschen Weg zurückgelegt und indem sie sich von Aberglauben löste, ist sie in das Leben der Gesellschaft eingedrungen.

In der Geschichte der Pharmakologie haben die Chemiker im Anfang, am Rande der Natur und nach dem Vorbild der Naturstoffe gearbeitet. Die Fortschritte in der experimentellen Technik der Physiologie, der Bakteriologie und der Parasitologie und die Möglichkeiten der chemischen Synthese haben später dazu geführt, dass das Vorbild der Natur nicht mehr die einzige Quelle der Inspiration blieb. Die Vielfältigkeit der aus der wachsenden chemischen Industrie dargebotenen Produkte und die Vermehrung der neuen Technik haben die Pharmakologen veranlasst, neue Wege anzutreten.

Unzählbare Beispiele beweisen, dass die kleinste Modifikation der Struktur eines aktiven Moleküls schon genügt, um starke Veränderungen der Eigenschaften hervorzurufen, und die Pharmakologen können heute dem Problem Chemische Konstitution — Biologische Wirkung mit Sicherheit eines Resultates entgegentreten.

Die erste Aufgabe, die wir uns stellen, ist die der Forschung nach Heilmitteln gegen die schweren Leiden, welche noch die Menschheit heimsuchen. Der Pharmakologe kann aber in der modernen Therapeutik neue Probleme und Lösungen hervorrufen, sowie die erhaltenen Resultate ordnen, systematisieren und deuten.

Wenn schon die moderne Gesellschaft von der Idee durchdrungen ist, dass der Staat die Krankheiten heilen und diesen vorbeugen muss, so muss sie sich doch noch überzeugen, dass die Untersuchungslaboratorien ebenso nützlich und wohltätig sind wie die Krankenhäuser, weil aus Ihnen noch

Erfindungen wie die der Radioaktivität, der Arsenpräparate, der Sulfonamide, des DDT und Penicillins hervorgehen können, die heute das Leben der Menschen und der Gemeinschaften stark verändert haben.

Il mio illustre amico e collega, il Prof. Chain, vi parlerà della rivoluzione operata nella terapia attuale da una delle più grandi scoperte del nostro secolo: quella degli antibiotici.

Prima di lui, il bilancio che io posso esporvi potrà sembrare arido, sebbene esso contenga una grande somma di ricerche, molte conoscenze nei campi più svariati e centinaia di migliaia di vite umane risparmiate da questa giovane scienza, ma antica conoscenza: la farmacologia.

Nel tema che ci è stato proposto dal Consiglio Direttivo della S.I.P.S. io vedo, oltre al bilancio dei risultati raggiunti, il programma preventivo che insieme dobbiamo formulare per l'avvenire. E ricordandovi per sommi capi la storia della terapia chimica, io vorrei precisare così meglio quello che resta ancora da fare, quali sono i nostri obbiettivi più immediati, quali i più lontani. E dirvi anche quante ragioni abbia la scienza italiana di sperare, riportandosi alle sue grandi tradizioni che, nella storia della farmacologia, sono particolarmente geniali e gloriose.

Lo scienziato Karrer ha detto in uno dei suoi scritti che l'attuale fortuna della biochimica somiglia un poco alla sorte di una lira depositata all'inizio della nostra era e di cui gli interessi attuali sorpasserebbero la circolazione di tutte le monete del mondo. Noi potremmo dire che la farmacologia essendo una delle prime acquisizioni della biochimica, quello che noi raccogliamo oggi e possiamo ancora raccogliere sono appunto gli interessi di questo piccolo capitale depositato con le prime osservazioni compiute dagli uomini nell'alleviamento del dolore e nella conoscenza della malattia.

In queste prime osservazioni già dall'antichità, gli italiani hanno portato un contributo enorme. Il tempo mi è misurato e io non posso ricordare qui tutte le tappe. Ma quello che mi sembra essenziale per il soggetto che debbo trattare, è il contributo del settecento italiano, epoca in cui si è veramente formata la farmacologia come scienza sperimentale ed in cui un contemporaneo di Lazzaro Spallanzani, Felice Fontana, ha per il primo concepito una ricerca farmacologica.

Rileggendo la sua opera, si resta sorpresi della potenza d'analisi e dell'attualità di Felice Fontana che scriveva nel 1781 le sue analisi magistrali sull'azione farmacologica dei veleni e del curaro e, dopo di lui, di leggere in Giovanni Semmola, in Andrea Giacomini e in Domenico Bruschi la somma delle conoscenze farmacologiche del loro tempo e l'affermazione fatta con vi-

gore che la farmacologia è una vera scienza indipendente dalla fisiologia e dalla patologia e di cui i seguaci adottano il solo metodo sperimentale. Domenico Bruschi definendo la farmacodinamia, le ha anche dato il nome che le è restato e cioè conoscenza dell'azione del farmaco.

Da allora si può dire che la farmacologia ha proseguito attraverso cinque grandi tappe intimamente legate alla chimica biologica, e che successivamente:

- 1) l'isolamento degli alcaloidi e dei glucosidi,
- 2) il campo dell'immunologia,
- 3) la scoperta degli ormoni,
- 4) le ricerche sulle vitamine,

5) e infine — ultima tappa — il campo aperto dalla scoperta della penicillina e degli antibiotici, hanno portato un contributo d'ingente importanza alla terapia chimica e alla farmacologia.

E' stato spesso in margine della natura, sui modelli di prodotti naturali che i chimici hanno per prima lavorato. Si può ricordare, e l'abbiamo riassunto nella tabella n. 1, come in questo campo sia stato importante l'isolamento della chinina per opera di Pelletier e Caventou nel 1820, che presiede all'ulteriore sviluppo delle nostre conoscenze sulla struttura della cocaina, dell'atropina, della papaverina e della tubocurarina.

Anche l'isolamento dell'adrenalina nel 1906 e la sintesi dell'acetilcolina nel 1907 che conducono poi Loewi a formulare la teoria che doveva essere così feconda dei mediatori chimici, e le ricerche sugli ormoni sessuali e cortico-surrenali, hanno aperto nuovi orizzonti alle ricerche terapeutiche.

La quantità dei derivati chimici che venivano prodotti dall'industria nascente, la sicurezza crescente delle tecniche portavano la farmacologia a provare con sempre maggiore ardimento.

E oggi, dinanzi al numero veramente enorme di farmaci di sintesi possiamo appena credere come l'uso di prodotti di questo tipo sia di data recente. E' difficile fissarne l'anno preciso, ma credo che lo studio di Brunton nel 1867 sull'azione dei nitriti nell'animale e poi nell'uomo, segna l'inizio della terapia propriamente chimica. Preparato poi da Liebig nel 1862, l'idrato di cloralio fu introdotto come primo ipnotico da Liebreich nel 1869.

E' accaduto così che man mano che si andavano perfezionando le tecniche sperimentali della fisiologia, della batteriologia e della parassitologia, il modello naturale non era più la sola fonte d'ispirazione.

Dalla fine dell'ottocento, il moltiplicarsi delle applicazioni e delle scoperte della terapia chimica è quasi illimitato. Nel 1875 Bun descrive l'azione antipiretica dell'acido salicilico e così veramente nasce nel 1899 con l'intro-

duzione per opera di Dreser dell'aspirina, la terapia chimica intesa anche come industria. A grandi ondate vediamo nel 1903 Fischer e von Lehring introdurre il Veronal, e nel 1905 aprirsi il campo della stovaina di Fourneau e della novocaina d'Einhorn.

* * *

Quando ci si riflette, è sempre una singolare e istruttiva avventura quella del progresso dello spirito umano! Quanto strane, quanto inattese, le strade che conducono alla verità! Quante esitazioni prima di raggiungere la meta! Quante volte vediamo uno scienziato avvicinarsi alla verità e scartarsene per seguire una strada sbagliata e senza uscita.

Anche nelle scienze sperimentali di cui l'uomo crede essere padrone, egli è vittima assai spesso delle idee del suo tempo, dei pregiudizi, delle osservazioni sbagliate dei suoi predecessori, e non può procedere che a sbalzi, grazie a quelle menti geniali che pongono chiaramente un problema e mostrano il cammino.

Tale appare difatti il nuovo indirizzo e la giusta formulazione dello scopo della nascente farmacologia data da Crum Brown.

Crum Brown e Fraser nel 1869, in una serie di memorie pubblicate dalla Società Reale di Edinburgo, posero per primi il vero problema della farmacologia moderna e che è quello di stabilire i rapporti, e quando possibile le leggi, fra la struttura chimica dei corpi e la loro azione negli organismi. Ma si trattava ancora di un problema teorico poichè i lavori pubblicati mancavano ancora per lungo tempo di ogni rigore, le serie chimiche analizzate sono incomplete, le esperienze sugli animali appena abbordate.

Questo fino ai due lavori fondamentali in farmacologia e che sono l'articolo di Barger e Dale (1910) sull'attività fisiologica dei derivati dell'adrenalina e lo studio pubblicato da Fourneau nel 1925 sui derivati dell'arsenico pentavalente nelle tripanosomiasi e nella sifilide sperimentale.

E' in seguito a questi due studi contemporanei che la chimica terapeutica è veramente nata e che si è cristallizzata in questo prezioso metodo di ricerca che alcuni hanno battezzato la biochemorfologia e che permette, partendo da una molecola chimica biologicamente attiva, di analizzarne i radicali chimici necessari all'azione terapeutica facendone il punto di partenza di nuove sintesi.

Oramai noi sappiamo che per una serie chimica dotata di proprietà farmacologiche analoghe, seppure in misura diversa, e disponendo di una tecnica soddisfacente per dosare l'effetto biologico, noi possiamo affrontare con sicurezza di un risultato il problema costituzione-azione.

Il Prof. Chain vi parlerà dei numerosi derivati che sono stati preparati

una volta conosciuta l'efficacia della molecola del paraaminosulfamidico e delle conclusioni che se ne sono tratte da un punto di vista teorico e pratico.

Gli esempi sono innumerevoli: il più piccolo mutamento in una molecola attiva ne cambia le proprietà, e ciò non soltanto con l'aggiunta e la detrazione di alcuni atomi, ma anche per la posizione di questi nello spazio. L'isomeria ha una grande importanza in farmacologia: e l'esempio classico dell'adrenalina destra inattiva e della vitamina C destrorotatoria senz'azione, non è che uno fra innumerevoli altri.

Avete sotto gli occhi nella Tabella IV l'esempio dei derivati dall'arsenico, il cui studio portato al successo da Ehrlich e ripreso sistematicamente da Fourneau si può considerare particolarmente dimostrativo. Perchè infatti dei 10 derivati isomeri dell'acido ammino-ossi-fenilarsenico ce n'è uno che si dimostra assai più attivo nella malattia del sonno ed uno solo capace di guarire la sifilide? Nessuno era in misura di prevederlo inizialmente.

Ma pochi sono i farmaci che resistono alla prova clinica ed io vorrei farvi immaginare quale sforzo di ricerche presuppone una buona medicina entrata nell'uso. Se prendiamo il caso dei derivati dell'arsenico, per esempio, per più di 2000 che sono stati preparati e provati, solo l'arsenobenzolo e due o tre dei suoi derivati immediati si sono mantenuti nella terapia. E' invero un duro processo quello che malati e medici fanno al farmaco: un processo in cui testi, avvocati e documenti vengono sempre richiamati alla sbarra e di cui il giudizio è raramente definitivo.

Fra gli alcaloidi la chinina, la cocaina, l'atropina, la papaverina e più recentemente l'ergotamina, la morfina e la tubocurarina sono state oggetto di ricerche sistematiche e sottoposte a questa specie di analisi.

Ma anche al di fuori dei prodotti naturali, moltissimi sono i derivati studiati in questi ultimi anni fra le sostanze spasmolitiche, gli antimalarici, le sostanze ad azione antitiroidea, gli antistaminici, e di cui il modello non era stato dato dalla natura. Oltre il prestigio della novità nei derivati di sintesi, si ricerca un'azione più veloce e più durevole, una tolleranza migliore, effetti prodotti da dosi sempre minori e una stabilità sufficiente per permettere l'uso per via orale. Si può dire oggi che, eccettuata la morfina, i derivati di sintesi hanno piano piano sostituito quasi tutti gli estratti di prodotti naturali.

Nelle sue origini più lontane, la terapia non è stata che una delle forme dell'istinto di difesa. Vecchia come l'umanità, è dovuta nascere decine di secoli or sono nell'angoscia di una sofferenza e nella speranza di attenuarla. A quest'istinto primitivo si è quasi subito aggiunta l'osservazione, la ricerca

degli agenti che guariscono, le piante soprattutto, anche se attraverso nuove sofferenze e poi, pian piano, in epoche più vicine alla nostra, la ricerca delle droghe in cui si univano le proprietà di ognuna di esse per meglio combattere la malattia.

L'idea della guarigione naturale perdeva terreno nella misura in cui la terapia diventava vera scienza e alla concezione timorata della scuola di Salerno « *Primum non nocere* » rispondeva l'immenso sforzo di tutte le scienze moderne unite nello sforzo di guarire e che, per guarire, mettono a volte in gioco forze terribili: le radiazioni, i veleni più violenti, l'elettricità fino alle soglie della morte e la malattia stessa, come nel caso della malarioterapia.

Come tutte le scienze sperimentali, nella misura in cui essa si distaccava dalla superstizione, che si liberava dalle idee preconcepite, la chimica terapeutica percorreva un cammino prodigiosamente rapido e diventava il bene comune di sempre più larghi strati di lavoratori della scienza, di ricercatori, di medici, penetrando così la vita stessa della società. E così come la chimica o la fisica cambiavano nell'ultimo secolo la fisionomia delle nostre società e i rapporti fra gli uomini, anche la terapia chimica si rifletteva sulla vita del mondo e si traduceva in cifre ed in fatti. Non ne citerò che qualcheduno.

I soli sulfamidici, durante quest'ultima guerra, hanno probabilmente salvato più vite umane che non ne abbiano distrutto i bombardamenti aerei: infatti le statistiche dimostrano per esempio, che la mortalità dei soldati colpiti da meningite era scesa, grazie ai sulfamidici, da 39% durante la grande guerra a 3,5% durante quest'ultima. In Nuova Guinea si avevano nel 1943, 740 malarici per mille fra i soldati, scesi a 26 per mille nell'anno seguente con l'impiego razionale degli antimalarici di sintesi.

Questi risultati tipo si iscrivono nel loro insieme nelle statistiche demografiche e si traducono con:

- La diminuzione della mortalità infantile.
- L'aumento della durata media della vita umana che in questi ultimi cinquant'anni è passata per esempio in Inghilterra, da 52 a 60 anni.
- L'aumento del numero dei vecchi.
- Ed infine l'aumento della popolazione in generale che in Europa è raddoppiata dal 1900.

Accanto a questi risultati di carattere umano s'iscrivono quelli di carattere industriale. Qualche dato vi mostrerà l'importanza della produzione dei farmaci nel mondo e basterà per farvi realizzare l'entità di queste industrie, la loro importanza nel nostro paese e il numero di operai, di tecnici, di scienziati che esse impiegano.

Se prendiamo l'America, per esempio, noi vedremo nel 1943 la produ-

zione dei sulfamidici ammontare a 4300 tonnellate. Nello stesso anno, se si prende la Germania, vedremo che essa ha prodotto 56 tonnellate di antimalarici e più di 600 tonnellate di sulfamidici.

La produzione dell'aspirina è poi una delle più continue e delle più importanti e, soltanto per gli Stati Uniti, si aggira alle 4000 tonnellate annue.

Se prendiamo le vitamine, la produzione mondiale annuale è di 1 tonnellata per la vitamina D, 40 tonnellate per la Vitamina B₂, 60 tonnellate per la vitamina A, 100 tonnellate per la vitamina B₁ e 500 tonnellate per la vitamina C.

Fra tutti i farmaci prodotti dall'industria non ce ne sono forse più di venti realmente efficaci nel senso che sono capaci di salvare dalla morte un malato. Fra questi citeremo come i più importanti la penicillina, i sulfamidici, la digitale, l'insulina, la teofillina, la caffeina; gli arsenobenzoli, l'adrenalina, la chinina, gli antimalarici di sintesi. E potremmo vedere che la maggior parte di questi farmaci non ha più di cinquant'anni di vita.

Ma per questa selezione voi dovete pensare al numero di ricerche di conoscenze e di sforzi che esse riassumono. Ogni volta che un farmaco molto attivo viene scoperto, esso rigetta nell'ombra e poi nell'oblio tutta una serie di farmaci meno buoni, tanto più difficili ad usare e a studiare che essi erano meno efficaci. E così la scoperta dei barbiturici ha ridotto al minimo l'impiego degli altri ipnotici, per esempio nell'epilessia. E così ancora che la venuta dei sulfamidici prima e poi della penicillina ha molto ristretto l'utilizzazione dei sieri.

Se per il pubblico la terapia diventa ogni anno più consolante e più efficace ed anche più facile a comprendere e a praticare, per i ricercatori invece i problemi appaiono sempre più ardui e difficili. Ormai un buon farmaco, per noi farmacologi, non deve esercitare che una sola azione, non deve nuocere nè al cuore nè allo stomaco, non deve portare ad alcuna tossicomania e la sua dose terapeutica deve essere estremamente lontana dalla sua dose tossica. In modo paradossale si può dire oggi che il medico stesso vede nell'insuccesso di una terapia a volte semplicemente lo sbaglio della diagnosi!

* * *

Adesso che vi ho brevemente illustrato i progressi della terapia ed i suoi risultati, vorrei precisare dinanzi a voi quali compiti ci aspettano.

Quali sono gli scopi precisi che noi ci proponiamo di raggiungere? E come noi possiamo realizzarli?

Il primo compito, il più arduo, è quello di perseguire praticamente gli scopi precisi della guarigione delle più gravi malattie che ancora affliggono l'umanità. Se prendiamo un trattato moderno di medicina, noi vedremo chia-

ramente i capitoli in cui i farmacologi non hanno ancora portato le loro soluzioni. Cancro, tubercolosi, malattie da virus, affezioni cardiache, appaiono immediatamente ai nostri occhi. Per alcune di queste la lotta è già intrapresa nei laboratori: e niente ci impedisce di sperare che, come per le altre infezioni reputate inguaribili, un giorno non lontano segnerà la loro disfatta.

Il biologo può anche far sorgere problemi e soluzioni nuove nella terapia moderna. Nel campo della chimica biologica alcune tecniche nuove, l'uso degli isotopi pesanti e degli isotopi radioattivi permettendo di conoscere metabolismi svariati, ha già avuto e avrà maggiormente ancora nell'avvenire ripercussioni importanti in farmacologia. La scoperta degli antitiroidei, quella degli antiinsulinici fa nascere idee e ipotesi nuove, nuovi indirizzi. Così la scoperta di Di Mattei il quale ha dimostrato che esistono farmaci devitaminizzanti. Da oggi noi possiamo prevedere che arriveremo a intervenire nei metabolismi ormonali intermedi e che, grazie alle conquiste della chimica biologica nel campo degli enzimi, noi potremo abordare nuove forme della terapia. E poichè parlo nella città di Cerletti, la cui scoperta ha rinnovato la terapia delle malattie mentali arricchendola di un'arma attivissima: l'elettro-choc, io vorrei porre fra i problemi che la terapia deve far sorgere quello della farmacologia del sistema nervoso centrale localizzata alle diverse parti del cervello. I primi risultati ottenuti nella cura dell'epilessia e della malattia di Parkinson ne hanno scritto la prima pagina: speriamo insieme di arricchire questo così fondamentale campo della terapia.

* * *

Forse vi stupirò dicendovi che i soli scopi della farmacologia non si riassumono nella terapia. Ed è appunto il secondo compito e non il meno importante che si pone ai farmacologi quello di riordinare, di sistematizzare, in una parola di capire i risultati ottenuti. Voglio qui alludere allo studio del modo in cui agiscono nell'organismo molti farmaci essenziali di cui noi ci serviamo correntemente. Per noi farmacologi, se ne eccettuiamo un certo numero di farmaci che agiscono «per competizione» come i sulfamidici, per esempio, una notevole parte esercita la sua azione al di là di ogni nostra conoscenza. Per quasi nessuno degli ormoni noi immaginiamo il punto di attacco dell'organismo. Che sia l'insulina, la tirossina, l'adrenalina, l'acetilcolina o uno degli ormoni sessuali, per nessuno di essi noi immaginiamo l'ultimo meccanismo d'azione. A volte si tratta di meccanismi assai semplici; in questi ultimi anni per esempio la scoperta del modo d'azione dell'esperina che agisce inibendo quei fermenti responsabili della distruzione dell'acetilcolina nell'organismo e, recentissimamente, la scoperta del farmaco che com-

batte l'alcoolismo — l'antabus — impedendo l'ultima fase dell'ossidazione dell'alcool nell'organismo e provocando l'accumulazione dell'aldeide acetica, vengono a dimostrarci come la conoscenza di questi meccanismi chiarirebbe dei capitoli importanti della farmacologia.

Nello stesso ordine di idee, e come lo abbiamo detto prima, nella terapia moderna il biologo può far sorgere problemi e soluzioni nuove. Aspettando il giorno in cui la vita sarà creata « de novo » nelle mani dello scienziato di domani, è certo il farmacologo designato per regolare, modellare e modificare nelle sue strutture più intime, la sostanza vivente.

Non è soltanto all'insieme di reazioni scatenate nell'organismo ma anche all'insieme delle molecole chimiche più simili che ogni farmaco attivo dovrebbe potersi riallacciare.

Questo problema di conoscenza è attraente perchè è utile perchè è realizzabile, perchè è definitivo e infine perchè deve essere risolto. Infatti noi dobbiamo pensare che le possibilità offerte dalla sintesi dei prodotti ci appaiono come praticamente illimitate e che l'investigazione sistematica dei composti chimici dai più semplici come il metano, l'ammoniaca o la colamina agli alcaloidi più complessi di cui il peso molecolare supera 3000, non è mai stata fatta e può essere la fonte di grandi scoperte.

* * *

Queste sono le ricerche da fare. Ma come le faremo? E chi le farà?

Come fare queste ricerche? Con quali mezzi? Sono lieto che uno dei temi della Riunione della nostra Società sia appunto quello della funzione degli Istituti di Ricerca, problema complesso e non soltanto di carattere materiale.

Molti ricercatori sono ammirati e quasi scoraggiati dell'immensità dei mezzi di ricerca dei colleghi americani: io però non divido questo sentimento perchè mi sembra che ricerca industriale e ricerca libera possano esplicarsi in maniera diversa. Del resto fra le più grandi scoperte terapeutiche dei nostri giorni, le più grandiose come la radioattività, gli arsenicali, le vitamine, i sulfamidici, la penicillina, il Pas, sono l'opera di ricercatori universitari che disponevano di mezzi limitati, a volte limitatissimi, e tutte sono fiorite nella nostra vecchia Europa che ha, ancora, molto da dire nel mondo.

Ma io credo che c'è ancora un passo da fare, ed è che gli Stati comprendano l'importanza della ricerca terapeutica. Se le società moderne sono tutte ormai penetrate dell'idea che lo Stato deve curare e prevenire la malattia, esse debbono ancora convincersi che i laboratori sono altrettanto utili e benefici che gli ospedali.

L'Istituto Superiore di Sanità è, secondo me, un modello dell'organiz-

zazione della ricerca, un anello di congiunzione fra l'Università e lo Stato, Noi possiamo dire che tutto questo è dovuto ad un uomo che lo dirige: se ciò è vero, io credo tuttavia che ognuno di noi che ne facciamo parte possa arricchirlo con il suo lavoro e accentuarne questo carattere di ricerca coordinata e collettiva, al servizio non soltanto di una minoranza di studiosi, ma di uno Stato, cioè di tutto un paese.

* * *

Chi farà poi queste ricerche? Avviandomi verso la fine vorrei parlarvi di qualcuno a cui non si pensa spesso, qualcuno che i malati ignorano. Ho nominato il farmacologo. Eppure le più grandi scoperte terapeutiche di questi ultimi anni non sono l'opera di medici ma di scienziati, e la maggior parte di esse si è compiuta nel silenzio dei laboratori. Nessuno pensa ai loro scopritori, ma le parole di aspirina, di salvarsan, di sulfamidico, di DDT, di penicillina sono ormai pronunziate in tutte le lingue del mondo da milioni di uomini, e racchiudono infinite speranze.

Questo apporto della scienza alla vita indica un nuovo orientamento della terapia: oggi difatti da una parte essa diventa una forma della conoscenza dei meccanismi fisiologici e patologici degli organismi e d'altra parte si rivela il frutto dello sforzo di più scienze nell'opera di guarigione.

Quando io penso a chi farà queste ricerche, io non alludo soltanto alla formazione dei ricercatori, ai farmacologi, a cui competono i compiti più immediati. Io vorrei che fosse compresa la necessità di un interesse comune per la terapia in quanto scienza, e la necessità di una collaborazione non soltanto dei farmacologi e dei medici, ma dei biochimici, dei chimici, dei fisici, di tutti quegli scienziati che osservano i fenomeni della vita o delle condizioni in cui la vita si svolge.

Vorrei anche sperare che in queste ricerche future l'Italia che è la patria della farmacologia, avesse il primo posto. I suoi maestri dell'antichità, quelli del passato, sono una garanzia dell'avvenire. E io tengo a rendere omaggio qui al Presidente della nostra Sezione di Fisiologia, ai membri della Società e in particolar modo fra essi al Prof. Aiazzi Mancini, al Prof. Meneghetti, al collega ed amico Di Mattei.

Sono convinto che una riunione come quella che si apre oggi può essere molto proficua perchè essa permette agli specialisti che siamo tutti diventati, di portare i nostri problemi dinanzi ad un pubblico che pur essendo di scienziati, non è soltanto di cultori delle nostre materie.

Ho cercato di dire quali sono secondo me i risultati raggiunti in terapia e quali soprattutto i compiti.

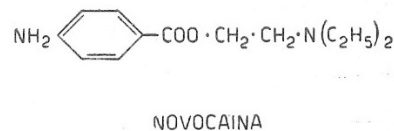
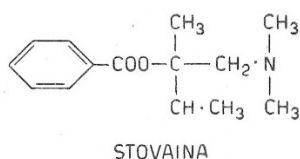
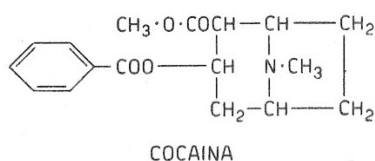
Vorrei nel separarmi da voi ripetere ciò che io credo essenziale: che soltanto da una cordiale collaborazione fra medici e farmacologi, chimici, fisici, fisiologi, prima nei laboratori, poi nelle Società scientifiche e nei quadri più larghi della Nazione e del mondo, può determinarsi quel clima di fiducioso entusiasmo che ci permetterà di affrontare e di risolvere i più ardui problemi della preservazione della vita umana.

Roma - Istituto Superiore di Sanità - Laboratorio di Chimica Terapeutica.

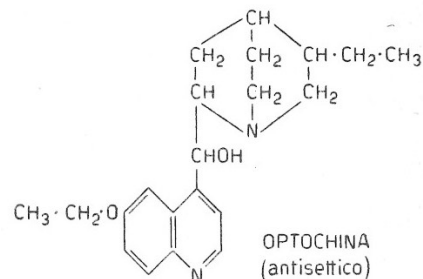
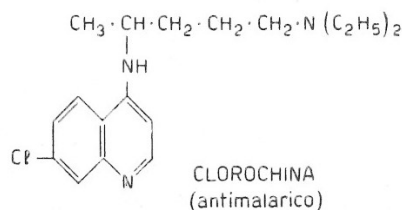
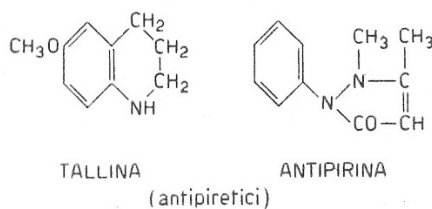
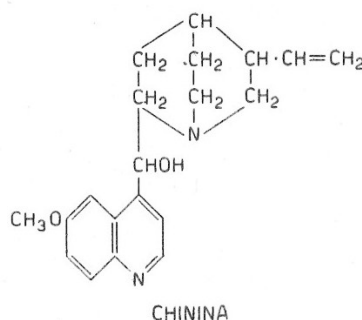
Struttura chimica
dei prodotti naturali

Struttura chimica
dei derivati di sintesi

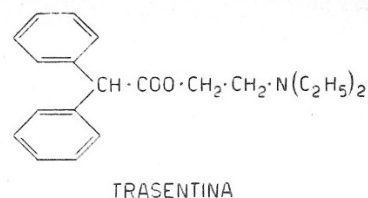
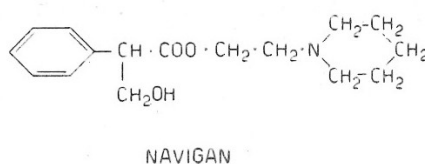
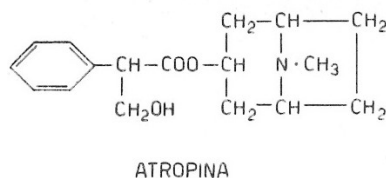
a) Anestetici locali



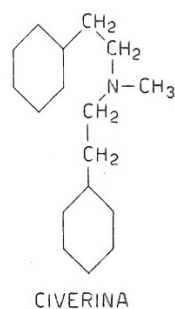
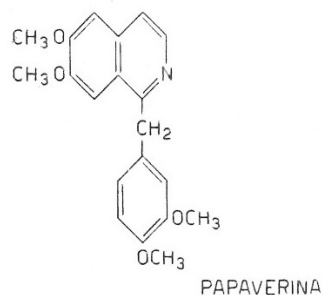
b) Derivati della chinina



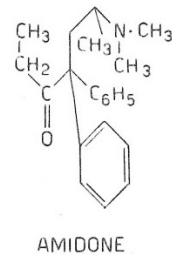
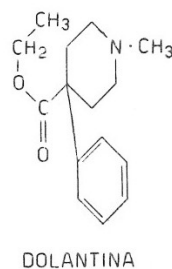
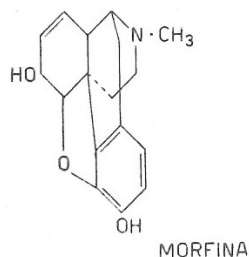
c) Spasmolitici derivati dell'atropina



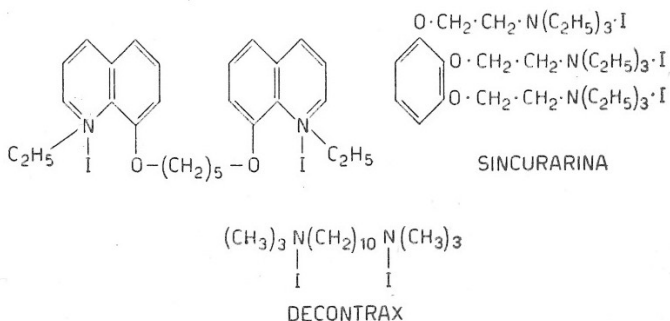
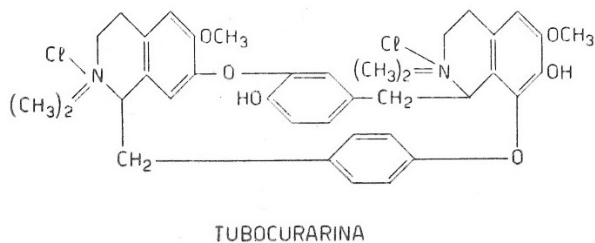
d) Spasmolitici derivati della papaverina



e) Analgesici

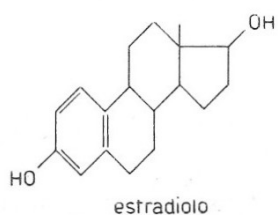
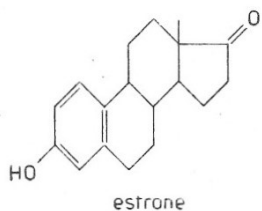


f) Curari coadiuvanti dell'anestesia generale

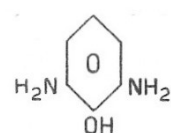
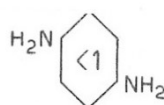
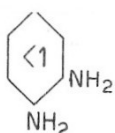
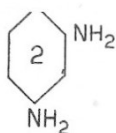
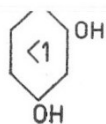
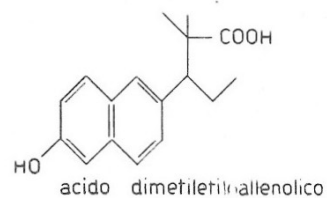
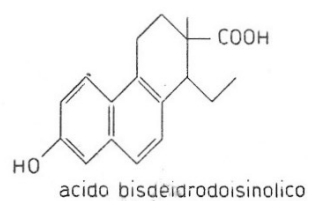
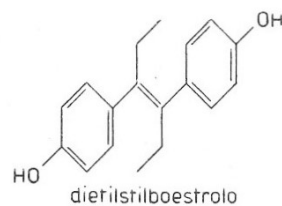
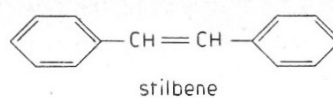
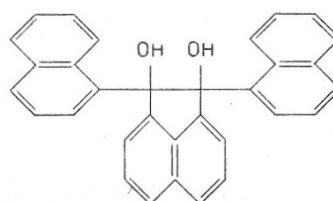
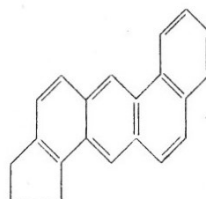


2. - STRUTTURA CHIMICA DI ESTROGENI NATURALI E DI ALCUNI DERIVATI DI SINTESI CHE ESERCITANO EFFETTI FARMACOLOGICI DELLO STESSO TIPO

Struttura chimica
dei prodotti naturali

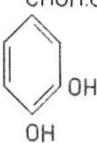
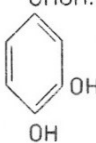
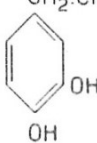
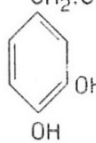
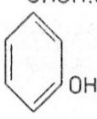
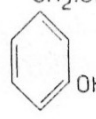
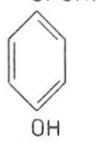
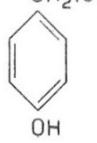
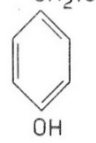
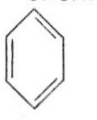
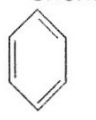
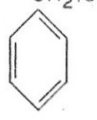
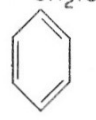


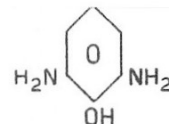
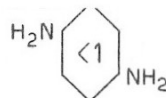
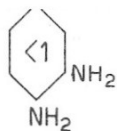
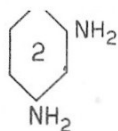
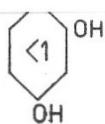
Struttura chimica
dei derivati di sintesi



3. - RELAZIONE FRA STRUTTURA CHIMICA E ATTIVITÀ FARMACOLOGICA
NELLA SERIE DEI DERIVATI SINTETICI DELL'ADRENALINA E DELL'ARTERENOL

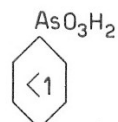
I numeri indicano l'attività ipertensiva di ogni prodotto in rapporto a quella dell'adrenalina.
(in parte secondo Barger e Dale - 1910)

ADRENALINA $\text{CHOH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_3$  1	ARTERENOL $\text{CHOH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$  1,5	EPININA $\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_3$  $\frac{1}{10}$	$\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$  $\frac{1}{50}$
META-SIMPATOL $\text{CHOH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_3$  $\frac{1}{5}$			$\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$  $\frac{1}{100}$
SIMPATOL $\text{CHOH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_3$  $\frac{1}{100}$	$\text{CHOH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$  $\frac{1}{500}$	$\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_3$  $\frac{1}{150}$	TIRAMMINA $\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$  $\frac{1}{150}$
$\text{CHOH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_3$  $\frac{1}{500}$	FENILETANOLAMMINA: $\text{CHOH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$  $\frac{1}{500}$	$\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_3$  $\frac{1}{500}$	FENILETILAMMINA : $\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$  $\frac{1}{500}$

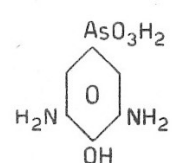
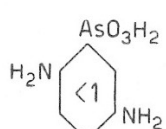
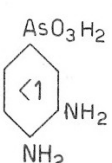
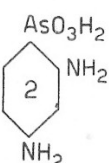
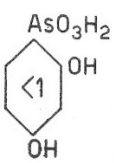
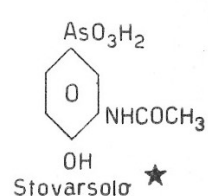
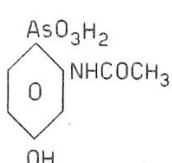
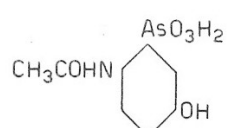
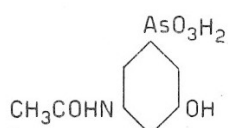
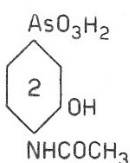
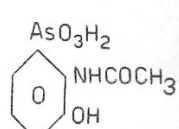
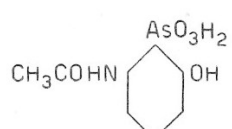
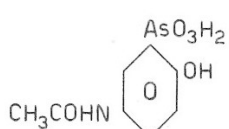
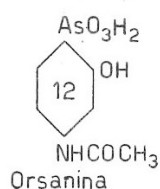
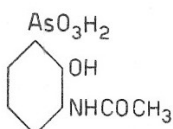
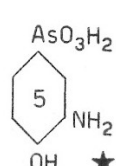
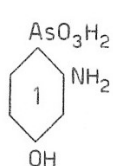
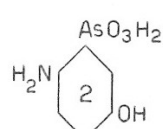
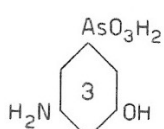
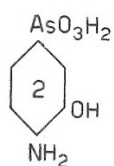
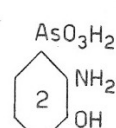
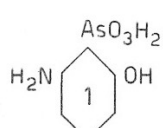
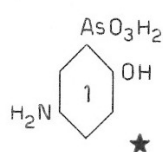
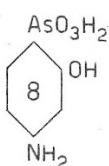
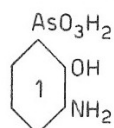
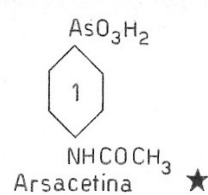
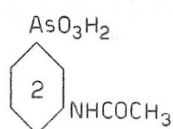
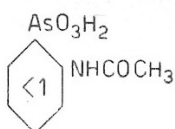
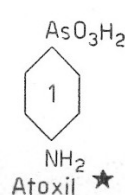
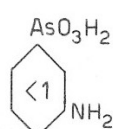
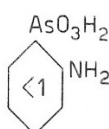
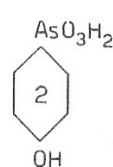
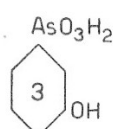
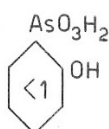


La tossicità e l'azione terapeutica nella tripanosomiasi sono state studiate nei topini. Per ogni prodotto il numero nel centro della formula indica il coefficiente terapeutico, e cioè il rapporto $\frac{\text{dose massima tollerata}}{\text{dose minima terapeutica}}$. Questo rapporto varia secondo i prodotti considerati da 12 per il più attivo nella tripanosomiasi a zero per i prodotti inattivi. I prodotti segnati con asterisco hanno inoltre dimostrato di essere attivi nella spirillosi e nella spirichetosi.

(in parte da Fourneau - 1925)

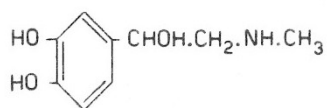


Acido fenil arsenico

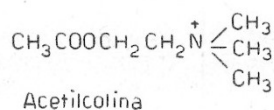


5. - RAPPORTI DI STRUTTURA FRA I MEDIATORI DEL SISTEMA NEURO-VEGETATIVO
E I DERIVATI DI SINTESI CHE, AGENDO SUGLI STESSI RICETTORI CELLULARI
MANIFESTANO UN ANTAGONISMO DI TIPO « COMPETITIVO ».

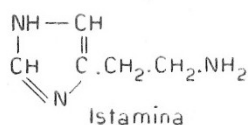
Prodotti naturali



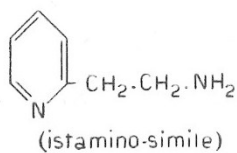
Adrenalina



Acetilcolina

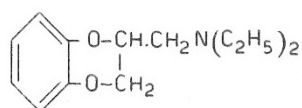


Istamina

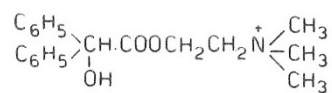


(istamino-simile)

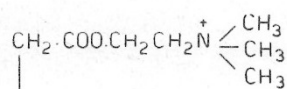
Antagonisti di sintesi



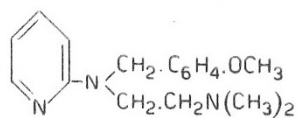
Prosimpal
(simpatolitico)



Benzililcolina
(Parasimpatolitico)



Succinilcolina
(curarizzante)



Neo antergan
(antistaminico)