

IL FARMACO NEI 150 ANNI DELL'UNITA' D'ITALIA

Giorgio Bignami (già dirigente di ricerca presso l'Istituto Superiore di Sanità)

Ringrazio vivamente gli organizzatori per il loro invito a partecipare al convegno di presentazione del rapporto annuale OsMed, un lavoro di grande valore scientifico e di notevole utilità nella pratica. Debbo preliminarmente avvertire di alcune inevitabili limitazioni di questo intervento. Infatti, non sono uno storico della medicina e della farmacologia, quindi la scelta dei fatti da raccontare e commentare in uno spazio limitato è il risultato di caso e curiosità personale, piuttosto che di professionalità e di metodo.

Più che un tentativo di narrativa storica, vorrei proporre un intervento a tesi: cioè cercare di mostrare come siano andati di pari passo, nei successivi periodi di questi 150 anni, la qualità e la mole dei progressi della farmacologia scientificamente più significativi e clinicamente più utili, da un lato, e dall'altro la dimensione delle mistificazioni e degli abusi alimentati dagli interessi economici, corporativi, e in certi settori anche politico-ideologici (laddove le terapie farmacologiche si prestano a servire il controllo individuale e sociale). Per meglio spiegarmi premetto una rapida scorsa della situazione attuale, per poi tornare indietro agli inizi di questo cento cinquantennio.

Per degli operatori del settore del farmaco bastano brevi cenni ai progressi realizzati in vari settori nei decenni più recenti. Nel campo delle malattie trasmissibili, per esempio, l'introduzione dei sulfamidici negli anni '30 del secolo scorso, per opera di Daniel Bovet, Jacques Tréfouël e Federico Nitti, è stata seguita da molte generazioni innovative di chemioterapici e antibiotici: sino ai successi recenti, che hanno consentito di mettere sotto controllo il progresso dell'infezione da HIV e che lasciano sperare in un prossimo contenimento di flagelli "globali" come la malaria. Nel campo delle affezioni cardiovascolari - secondo e ultimo esempio - il cambio di destino dei soggetti a rischio o già colpiti è stato radicale, grazie al rapido passaggio da strumenti di scarsa o dubbia efficacia (come i derivati dell'ergot per l'ipertensione o i primi farmaci anticolesterolo) a farmaci sempre più efficaci e con un rapporto beneficio-rischio sempre più favorevole: i diversi tipi di antipertensivi, gli antiaggreganti piastrinici, le statine, i vari prodotti per gli interventi di emergenza nelle prime fasi dell'infarto cardiaco e dell'ictus. Insieme ai progressi sia della promozione di stili di vita di valore preventivo sia delle tecniche di intervento non farmacologico (invasive e non invasive), questi sviluppi hanno regalato decenni di vita di buona qualità a innumerevoli soggetti.

Ma in parallelo cosa è avvenuto. Se da un lato molte categorie di pseudofarmaci di non provata efficacia o di provata inefficacia sono scomparse - posso ricordare i tempi in cui la commissione ministeriale per i farmaci registrava 60 specialità all'ora, una ogni minuto di seduta, tra pseudofarmaci, repliche di farmaci già esistenti e *me-too drugs* - ogni tanto episodi clamorosi sembrano riportarci indietro come nel giuoco dell'oca: di recente, per esempio, il caso della "cura Di Bella", e oggi sarà da vedere come andrà a finire la storia del prodotto cubano "anticancro" a base di veleno di scorpione, per il quale è stata creata a Tirana in Albania una filiale della ditta produttrice per favorire il rifornimento ai sempre più numerosi clienti europei, soprattutto italiani.

In secondo luogo, l'impiego di buona parte dei farmaci in sé e per sé efficaci è straripato ben oltre ogni limite ragionevole. Basti pensare all'abuso degli antibiotici e al conseguente sviluppo di resistenze: secondo l'OMS sono almeno 25.000 i morti all'anno nell'Unione Europea per infezioni da germi resistenti (l'Italia, tra l'altro, ha un tasso record di infezioni nosocomiali); e in campo zootecnico le cose vanno ancora peggio - solo negli ultimi dieci anni, in alcuni paesi è aumentato di ben otto volte l'impiego di cefalosporine, fluorochinoni e macrolidi, a fronte di un calo consistente delle popolazioni negli allevamenti. Gli impieghi di antiH2 e di inibitori della pompa sono un multiplo elevato di quanto sarebbe giustificato in base alla frequenza dell'ulcera; e via di seguito.

In terzo luogo, sotto le spinte neoliberaliste si sono allentati i controlli delle maggiori agenzie pubbliche (soprattutto la statunitense FDA; ma anche l'EMA è spesso "chiacchierata"), per cui si

seguitano a registrare farmaci in base al semplice criterio di non inferiorità rispetto a quelli già esistenti; si approvano farmaci pur non privi di efficacia, ma dal costo elevatissimo rispetto ai benefici assai limitati; si nascondono i dati sulla effettiva tossicità di nuovi prodotti (farmaci pur innovativi come gli antiCox2, che si sarebbero dovuti riservare a un ristretto numero di pazienti selezionati, in brevissimo tempo sono diventati “farmaci d'elezione” per milioni e milioni di soggetti prima che la “bolla” si sgonfiasse); si chiudono in armadi con le ante girate verso il muro i risultati negativi, procedendo alle registrazioni e poi al dilagare degli impieghi terapeutici in base a un'arbitraria selezione delle sperimentazioni con risultati positivi. A questo proposito non posso soffermarmi sui dati più recenti del gruppo di Irving Kirsch, che hanno smentito le ultime residue prove di maggiore efficacia rispetto al placebo degli antidepressivi delle successive generazioni, prescritti in quantitativi sempre più imponenti dalla fine degli anni '50; né su altri dati che mostrano l'azione iatrogena, cioè cronicizzante, dei neurolettici nelle psicosi di tipo schizofrenico. (Diverse opere che trattano di questi argomenti sono state recentemente recensite da Marcia Angell in due articoli apparsi sulla New York Review of Books: “The Epidemic of Mental Illness: Why?”, vol 58, n. 11, 23.06.2011, p. 20-22; e “The Illusions of Psychiatry”, ibid., n.12, 14.07.2011, p. 20-22).

In quarto luogo, appare sempre più vistosa l'*escalation* dei conflitti di interesse (vedi Marco Bobbio “Giuro di esercitare la medicina in libertà e indipendenza”, Einaudi, Torino, 2004). Per esempio, nei comitati che stanno preparando la nuova edizione (DSM-V) del Manuale Diagnostico-statistico degli psichiatri americani (ma di diffusione mondiale, alla scala di milioni di copie), si trovano sino a 70% di membri che intrattengono stretti legami con l'industria; e la nota Marcia Angell, medico e ricercatrice di notevole statura, anni fa lasciò la direzione di una rivista delle più autorevoli - “The New England Journal of Medicine” - per disaccordi con la proprietà (*per incidens*, la prestigiosa associazione dei medici dello stato del New England, non un editore commerciale qualsiasi). Questa, infatti, non poteva rinunciare ai consistenti introiti per pubblicità che facevano a pugni con i contenuti della rivista; né riusciva più a trovare esperti competenti per rassegne e messe a punto su farmaci e dispositivi medici, i quali non fossero in qualche modo legati ai produttori.

In quinto luogo, si vanno rapidamente affinando le tecniche di *disease mongering*, al fine di dilatare il range di prescrizione dei prodotti a situazioni talvolta di sofferenza, talvolta solo di presunta inadeguatezza dello stile di vita o delle capacità lavorative o sociali dei soggetti - cioè situazioni che comunque non dovrebbero essere affrontate con strumenti farmacologici (vedi ancora di Bobbio, “Il malato immaginato”. Einaudi, Torino, 2010). Così la ditta detentrica del brevetto in scadenza del Prozac mira a ottenere nuove indicazioni per le quali potrebbe ottenere una estensione dell'esclusiva che sta scadendo. A tale scopo uno dei già citati comitati del DSM-V propone una nuova “sindrome disfonica premestruale” (*disfonica*, ripeto, non *disforica*) da curare con l'antidepressivo. Le relative pubblicità mostrano una signora vociferante poiché al supermercato non riesce a sganciare dalla fila un carrello (è quindi è *disfonica*, per l'appunto); e pertanto andrà trattata col Prozac ribattezzato con un diverso nome di marchio e con una indicazione diversa da quella originaria, onde ottenere un nuovo brevetto. E “l'ultima della notte”, vera e propria ciliegina sulla torta, è un'intervista con il neuroeconomista Colin Camerer, professore di Finanza comportamentale (sic) al prestigioso Caltech di Pasadena in California - a p. 21 del supplemento economico del lunedì del Corriere della sera (13 giugno) - il quale addirittura confida nella prossima messa a punto di una pillola per rendere gli investitori più saggi.

Infine le difficoltà crescenti a trovare spazio, ascolto e fondi nel mondo sempre più affollato della ricerca biomedica hanno spinto un numero progressivamente crescente di soggetti a battere scorciatoie verso il successo - un fenomeno non nuovo, se anche alcuni dettagli del lavoro di Louis Pasteur e di altri “mostri sacri” della nostra storia dimostrano che in caso di necessità anche loro talvolta “tagliavano gli angoli” (l'espressione, assai gettonata negli USA, viene dai falli commessi dai giocatori del popolarissimo baseball). Quindi, a parte i risultati non di rado contraddittori di successive ricerche, che tuttavia non dipendono dal ricorso a metodi fraudolenti (come i massicci studi osservazionali sugli ormoni in menopausa contraddetti dai successivi studi controllati

randomizzati in doppio cieco), sembra in aumento la frequenza delle vere e proprie frodi, quindi quella delle successive ritrattazioni di articoli pubblicati anche da riviste al di sopra di ogni sospetto (vedi per esempio l'analisi di R. Grant Steen, J. Med. Ethics, 37, 1113-7, 2011).

Nessuno di questi sviluppi sia positivi che negativi è realmente nuovo. Torniamo quindi al periodo in cui è nato il nostro Stato unitario, che coincide con lo spartiacque temporale tra una medicina che oggi definiremmo prescientifica e la nascita della medicina scientifica, la quale ha portato per successive tappe alla situazione odierna.

Nel 1858 Rudolf Virchow pubblica il suo celebre trattato "La patologia cellulare nella sua fondazione dall'istologia patologica e fisiologica", che innova radicalmente le nozioni sui rapporti tra alterazioni macro- e microscopiche di organi e di sistemi, entità nosografiche e relativi quadri clinici; e quindi apre indirettamente la strada alle successive innovazioni terapeutiche. Nel 1856 viene isolato il chinino, dopo secoli di impiego di efficaci preparazioni naturali della corteccia di china come antipiretici e specificamente come antimalarici. I medici curanti propongono il chinino a Camillo Benso, conte di Cavour, gravemente ammalato - probabilmente per le complicazioni di una ennesima recidiva della malaria contratta in età giovanile nelle risaie di famiglia nel vercellese; ma l'illustre ammalato rifiuta di prenderlo. Quindi i medici seguitano a darci sotto con più salassi al giorno e altri rimedi inefficaci e spesso anche nocivi, sinché il conte muore, proprio pochi giorni dopo la proclamazione dell'Unità d'Italia sotto lo scettro di Vittorio Emanuele II di Savoia, il Padre della nostra Patria.

La farmacologia ("materia medica") e le prassi terapeutiche dei decenni centrali dell'800 hanno uno specchio fedele nelle ben dieci edizioni pubblicate tra il 1836/8 e il 1877 del celebre trattato dei francesi Armand Trousseau e Hermann Pidoux, "Traité de Thérapeutique et de matière médicale", la cui prima traduzione italiana è già del 1842 per i tipi dello Stabilimento Tipografico Empedocle di Palermo. In quest'opera sono correttamente enfatizzate le virtù di farmaci di provata efficacia, come l'oppio, la chinachina (sic), la digitale, gli estratti della corteccia di salice bianco. Ma spesso gli autori, non conoscendo l'eziopatogenesi delle malattie né il reale meccanismo d'azione di tali prodotti, si lanciano in spiegazioni fantasiose, come quella che riguarda gli estratti di corteccia di china, capace di prevenire le ricadute delle febbri intermittenti (non è dato di capire quali malariche e quali no):

"...Ma la resistenza vitale dell'economia indebolivasi periodicamente, e la chinachina [essendo un farmaco tonico] le ha restituito la sua *stabilità d'energia*... La causa ha invano continuato la sua azione, essa è stata neutralizzata da una resistenza vitale a lei superiore, e la chinachina da sola vi ha provveduto, immediatamente, e senza il soccorso di un'altra influenza, d'una modificazione intermedia...."(p. 423).

Ancora più significativi sono i casi in cui viene legittimato con spiegazioni fantasiose di meccanismo l'impiego di terapie di non provata efficacia o di provata inefficacia e magari anche pesantemente nocive. Si tratta non soltanto di "cure" farmacologiche - come i preparati di mercurio che a dosi da cavallo aggravano le condizioni dei luetici e spesso li uccidono; o come quelli arsenicali, che avvelenano lentamente gli ipocondriaci; o come i purganti drastici, che aggravano il danno alle pareti intestinali negli ammalati di febbre tifoide - ma anche di altri interventi come la manipolazione dolorosa dei genitali femminili, magari con l'ausilio di sostanze irritanti, per bloccare gli attacchi di isteria - interventi il cui "successo" viene acclamato come prova *ex juvantibus* della natura uterina della malattia.

Il caso dell'impiego dei purganti drastici in condizioni febbrili con sintomi intestinali è rimarchevole per il contorsionismo degli argomenti con i quali lo si promuove (p. 466-467). Infatti, le indagini anatomico-patologiche avevano già dimostrato in parte dei casi uno "stato infiammatorio dei follicoli di Peyer", un reperto che rafforza il sospetto che almeno parte dei casi fossero casi di tifo o paratifo da *Salmonella*. Alcuni medici, quindi, a partire dall'autorevole Bretonneau, basandosi su tale reperto, avevano ragionevolmente fatto macchina indietro, smettendo di usare i purganti drastici nel timore di aggravare le lesioni intestinali. Apriti cielo! Trousseau e Pidoux si scagliano

come crociati contro tale scelta prudenziale, ironicamente commentando:

“...Eglino [cioè i purgatori a oltranza] fondavansi sul fatto sperimentale e pratico per costituire la patologia, e in ciò non correivano alcun rischio che di fare una cattiva nosologia, ciò che non è un grande inconveniente; noi, al contrario, che ci vantiamo di aver fatto dei progressi, ci fondiamo sul fatto anatomico per costituire la terapeutica, e con ciò corriamo il rischio di trattar male l'infermo, che è un inconveniente ben altrimenti grave...” Ma resosi conto del suo “abbaglio”, lo stesso Bretonneau “...purga come già una volta, altri purgano ancora più di lui, gli ammalati guariscono malgrado le minacce della scuola anatomica e in onta dei disordini evidentemente infiammatori della membrana mucosa digestiva”.

Che gli ammalati guarissero pare alquanto dubbio (basta vedere i dati sulla mortalità ospedaliera dell'epoca, in particolare durante le epidemie ragionevolmente attribuibili all'uno o l'altro tipo di salmonellosi); ma il quadro clinico certamente si modificava col trattamento “eroico”; quindi il medico poteva mostrare il suo potere di influenzare il corso della malattia. (Quanto appena accennato è una breve sintesi di un mio vecchio e più dettagliato articolo, “Pratica e ideologia del farmaco”, Sapere, n. 818, aprile-maggio 1979, p. 2-14).

Se ora restringiamo il campo ai farmaci di provata efficacia, possiamo constatare come i primi periodi del nostro stato unitario sono anche quelli che vedono l'avvio della transizione da produzioni prevalentemente artigianali a produzioni sempre più concentrate in una industria chimico-farmaceutica di dimensioni qualitative e quantitative rapidamente crescenti, sino ai potenti fratelli e sorelle dell'attuale oligopolio di multinazionali. Interessante per esempio la storia del farmacista Carlo Erba e della ditta Carlo Erba: nel 1849 Erba avvia il commercio delle preparazioni galeniche di *Cannabis*, allora un farmaco importante multiuso dell'armamentario terapeutico (*multa renascentur quae iam cecidere* - Orazio è sempre attuale); nel 1853 istituisce il primo laboratorio attiguo alla farmacia; nel 1867 apre il primo vero e proprio stabilimento alla periferia di Milano, destinato a diventare la più grande azienda farmaceutica italiana.

Dalle foglie di mirto e dalla corteccia di *salix alba* all'acido acetilsalicilico.

La storia dell'acido acetilsalicilico è sin troppo nota, ma alcuni aspetti meritano di essere ricordati tenendo soprattutto conto delle date:

- 1.500 a.C.: ricette del papiro di Ebers - infusione di foglie di mirto (contenenti ac. salicilico) per reumatismi e mal di schiena
- V-IV secolo a.C: Erodoto e Ippocrate sulle terapie con preparati di corteccia di salice bianco
- 1828: Johann Andreas Buchner prepara un estratto di corteccia di salice, la salicina
- 1859: Hermann Kolbe sintetizza l'acido salicilico, poco dopo viene commercializzato a un prezzo circa dieci volte inferiore a quello della salicina
- 1853: Charles Frédéric Gerhardt sintetizza e brevetta in Francia l'acido acetilsalicilico; seguono altre sintesi per vie diverse
- 1897: Felix Hoffmann mette a punto la sintesi industriale (polemica con Arthur Eichengrün che ne sarebbe stato l'ispiratore)
- 1899: la Bayer brevetta e commercializza la *Aspirin*; seguono contenziosi di priorità
- 1919: Trattato di Versailles, *Aspirin* da marchio diventa generico in Francia, Russia, Gran Bretagna, Stati Uniti
- 1982: premio Nobel a John R. Vane per le scoperte sul meccanismo d'azione
- Successivamente: emergono altre proprietà (antiaggregante piastrinico,

La sintesi di Hoffmann è particolarmente interessante poiché con il suo procedimento di acetilazione applicato in serie alle più svariate molecole, solo 11 giorni dopo l'acido acetilsalicilico il chimico della Bayer sintetizza la acetilmorfina, che verrà poi commercializzata dalla ditta come *Heroin*, l'analgesico e calmante che secondo le promozioni dell'epoca è più efficace e più sicuro della morfina, in quanto esente da rischi di tolleranza e dipendenza. (Ma qui va ricordato che anche l'acetilmorfina era stata già sintetizzata per altra via nel 1874 dal C.R. Alder Wright, un chimico

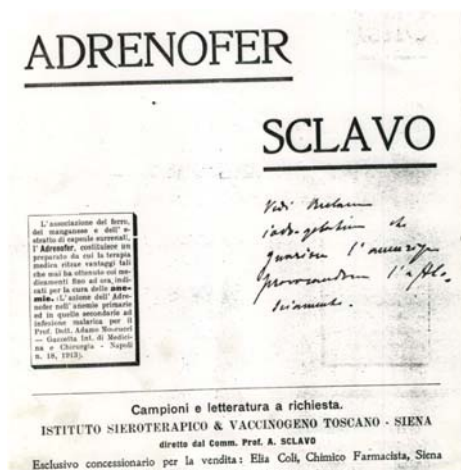
inglese della Scuola medica del St. Mary's Hospital di Londra, e provata su cani e conigli da F.M. Pierce dell'Owens College di Manchester - ma malgrado il riscontro della sintomatologia tipica degli oppiacei la cosa non era andata oltre).

Tornando alle controversie sul brevetto e sul nome di marchio dell'Aspirina, esse ci interessano direttamente in quanto testimoniano dello scarso peso contrattuale del nostro Stato - vaso di coccio tra vasi di ferro - ancora molto tempo dopo la sua fondazione. Infatti, col trattato di pace firmato a Versailles del 1919, la Bayer, come parte delle riparazioni imposte alla Germania, deve rinunciare all'esclusiva del suo nome di marchio in Francia, Russia, Gran Bretagna e Stati Uniti d'America, stati nei quali Aspirin diventa così un nome generico utilizzabile senza licenza da tutti i produttori di acido acetilsalicilico; ma l'Italia, che pur aveva pagato cara la sua partecipazione alla Grande Guerra, viene esclusa da questo accordo. Successivamente anche altri paesi (Australia, India, Irlanda, Nuova Zelanda, Pakistan, Giamaica, Filippine, Sud Africa) conquisteranno il diritto di usare come nome generico il nome di marchio (anche se con l'iniziale minuscola), mentre l'Italia, insieme a circa 80 altri paesi, seguita a essere esclusa da questo beneficio. Ora sappiamo, da un lato, quali e quante altre indicazioni terapeutiche importanti dell'acido acetilsalicilico - il cui meccanismo d'azione è stato chiarito intorno al 1970 - si siano via via aggiunte a quella originaria; dall'altro, quanto sia rilevante la proprietà esclusiva di un marchio prestigioso. Ce ne accorgiamo confrontando le frequenze d'uso di generici assai più basse in Italia che in altri Paesi, informatori farmaceutici e medici aiutando. Quindi l'esclusiva del nome di marchio Aspirina e l'offerta di generici solo sotto l'ingombrante denominazione "acido acetilsalicilico", restano, a quasi cento anni dal trattato di Versailles, un indicatore dello status del nostro paese almeno altrettanto significativo quanto i *rating* di Moody's o di Standard & Poor.

Possiamo ora indulgere nell'esame di alcune amenità riguardanti prodotti di non provata efficacia o di sfavorevole rapporto costo- e rischio-beneficio offerti nel passato con notevole faccia tosta. Intorno al 1920, il celebre patologo, clinico e malariologo Ettore Marchiafava (1847-1935), verso la fine della sua carriera accademica come ordinario di anatomia patologica della facoltà medica romana, viene chiamato, con una sorta di colpo di mano dei suoi colleghi, alla cattedra di clinica medica. Apriti cielo! Il rigoroso e colto Marchiafava era considerato da molti suoi colleghi sparsi per l'Italia un pericoloso nemico degli pseudofarmaci che andavano dilagando in quel periodo.

A questo proposito vale la pena di fare una digressione su di un gustoso episodio tramandato per via orale. Al capezzale di un illustre personaggio moribondo, mi pare, di polmonite, vengono chiamati vari medici, tra i quali appunto Marchiafava e mio nonno Amico Bignami (1862-1929), ordinario di patologia generale, prima allievo, poi collaboratore e amico di Marchiafava. I due debbono affrontare un'aspra contesa con altri colleghi, i quali sostengono che sia indispensabile la somministrazione di un certo nuovo farmaco reputato miracoloso, ma che i due scettici non ritengono efficace; e alla fin fine hanno la meglio. La notte successiva l'infermo passa la classica crisi, il mattino dopo è salvo. E allora per anni i "nihilisti terapeutici", incontrandosi, evocano l'episodio congratulandosi scherzosamente a vicenda: "Pensa che rischio abbiamo corso! Se avessimo ceduto alle insistenze per somministrare quel farmaco ci saremmo convinti - e molti altri con noi - della sua efficacia!").

Tornando alla chiamata di Marchiafava alla cattedra di clinica medica, subito si scatena un putiferio di proteste su molti giornali medici e non, seguite da vivaci e documentate repliche dei sostenitori della giustezza della decisione presa dai suoi colleghi; ma nel frattempo Marchiafava va in pensione. Il voluminoso dossier di questi scambi fa parte delle carte depositate presso la sezione di Storia della medicina della Sapienza (Archivio Amico Bignami): e tra queste carte si trovano alcuni esempi delle pubblicità dei prodotti della ditta fondata da uno dei più accaniti centravanti della squadra anti-Marchiafava, il professor Achille Sclavo.



Una di queste pubblicità riguarda un prodotto antianemico Adrenoferrin, che oltre al ferro conteneva manganese ed estratto di capsule surrenali. (E' sempre lo stesso trucco di aggiungere "coadiuvanti" inutili e costosi a un principio attivo, onde aumentare il prezzo della specialità). Ancor più curiosa è l'annotazione ironica sullo stesso foglio, di pugno di Amico Bignami: "Vedi Reclame iodo-gelatina che guarisce l'aneurisma provocandone l'afflosciamento"

Esempi di questo genere si potrebbero moltiplicare. Due personaggi illustri - il clinico medico e autorevole politico Guido Baccelli e il noto entomologo e malariologo Giovanni Battista Grassi - avevano stipulato un accordo con la ditta Bisleri (la produttrice della famosa Ferro-China) per la commercializzazione di un antimalarico denominato Esanofele. Il prodotto conteneva, è vero, una certa quantità di chinino, ma anche altre sostanze dal preteso effetto tonificante e rafforzante dell'azione dell'antimalarico - il tutto, ovviamente, a un prezzo assai superiore a quello del chinino. Nelle memorie di Anna Fraentzen Celli - moglie e collaboratrice del noto igienista e malariologo Angelo Celli - pubblicate postume sotto lo pseudonimo di M.L. Heidi dalla nipote Maria Letizia Celli ("Uomini che non scompaiono", Sansoni, Firenze, 1944), si trovano descrizioni a dir poco sconcertanti di una sorta di racket organizzato nelle zone colpite dalla malaria, attraverso una rete di medici e farmacisti locali. E' soprattutto Grassi, che batte sistematicamente tali zone per il suo lavoro peraltro eccellente, d'accordo con Baccelli e la Bisleri, a convincere la gente ad acquistare l'Esanofele al posto del più economico chinino (che tra l'altro, dopo l'approvazione della legge del 1895, viene distribuito gratuitamente agli indigenti). Le conseguenze sono spesso devastanti: molti soggetti di basso livello socio-economico, esaurite le loro scarse risorse, non sono più in grado di acquistare l'antimalarico, si ammalano gravemente e in diversi casi vengono a morte. Grassi si giustificherà affermando che senza i proventi di questa sua azione promozionale non gli sarebbe stato possibile mandare avanti le sue ricerche (anche questa spiegazione tornerà più volte in situazioni analoghe nei periodi successivi).

Un terzo e ultimo esempio riguarda l'ultima malattia di Giacomo Della Chiesa, papa Benedetto XV - un nobiluomo genovese piuttosto conservatore, ma noto per la sua coraggiosa condanna della "inutile strage" nella Grande Guerra fratricida tra le grandi potenze sedicenti cristiane - morto di polmonite il 22 gennaio 1922. Il suo medico personale era Marchiafava, allora anche senatore del Regno, che chiama a consulto il collega Bignami; e questi conserva alcune carte relative alla vicenda. Significativi appaiono i telegrammi inviati a ripetizione a Marchiafava da Modena dal Professor Eugenio Centanni, al fine di indurre i curanti a usare per la salvezza del Sommo Pontefice la sua Stomosina, un prodotto di cui si parla anche nella voce del Dizionario Biografico degli Italiani. (http://www.treccani.it/enciclopedia/eugenio-centanni_%28Dizionario-Biografico%29/)

Uno di questi telegrammi vanta gli effetti miracolosi del prodotto, un altro insiste con la dizione "Onoromi mettere sua disposizione stomosine antigrippale antipneumonica venendole recapitata farmacia manzoni piazza di pietra. ossequi. Professor Centanni."



La promozione dei farmaci, oggi, è certamente meno ingenua, meno artigianale, più costosa; ma nella sostanza *Nihil novi sub sole*.

Dopo i grandi progressi della batteriologia e la messa a punto di una vasta gamma di sieri e vaccini, dall'inizio del 900 in poi il ritmo delle invenzioni di farmaci efficaci - anche se spesso non facili da maneggiare - accelera progressivamente.

Nel 1909 Paul Ehrlich, già famoso e già premio Nobel per i suoi precedenti lavori, mette a punto il primo antiluetico realmente efficace, il "composto 606" (arsfenamina, Salvarsan), per il quale inventa la marziale metafora di "proiettile magico" al fine di sottolineare l'efficacia e la specificità del prodotto. In realtà non saranno in molti a trarre sostanziali benefici dall'uso del Salvarsan e della sua versione perfezionata, il Neosalvarsan: tale uso, infatti, richiedeva una particolare *expertise* da parte del curante (trattamenti solo per via endovenosa, con la massima attenzione per non far fuoriuscire neanche una minima quantità del prodotto, caustico per i tessuti circostanti; massima vigilanza sugli effetti collaterali) e un particolare zelo da parte del paziente nel rispettare le complesse regole del lungo ciclo di trattamento. Ma queste condizioni non si realizzavano in buona parte dei soggetti di basso livello socioeconomico e culturale, i quali ora venivano colpiti da gravi effetti collaterali, ora venivano danneggiati dalla irregolarità o incompletezza dei cicli di cura. Questi, tra l'altro, sono stati sospettati di favorire l'insorgenza delle gravi forme terziarie (soprattutto cardiovascolari e neurologiche) dell'infezione treponemica, a causa dell'inceppamento dei meccanismi immunitari normalmente attivati nelle prime due fasi della malattia. Per superare questi handicap dei "proiettili magici" di Ehrlich occorrerà aspettare la penicillina

Un altro esempio. Nel gennaio del 1922, il primo paziente 14enne morente per diabete giovanile viene trattato con successo con l'estratto di pancreas messo a punto da una équipe canadese, la quale aveva intuito il motivo del fallimento degli esperimenti precedenti (cioè che negli estratti di pancreas il principio attivo della parte endocrina dell'organo veniva distrutto dagli enzimi della parte esocrina) e quindi proceduto a mettere a punto un estratto con un contenuto consistente di insulina; il che si realizzava legando il dotto pancreatico dei cani e sacrificandoli solo dopo la atrofizzazione completa del pancreas esocrino. Gli esperimenti vengono ideati e condotti dal giovane Frederick Banting (1891-1941) e dal "ragazzino" Charles Best (1899-1978), ma solo grazie al consistente aiuto e appoggio del professore di Fisiologia dell'Università di Toronto, John J.R. Macleod, che ha compreso la validità della loro ipotesi di lavoro, e con la collaborazione per la parte biochimica di James Collip. Ma il premio Nobel assegnato *illic et immediate* a Banting e Macleod per lo straordinario successo di questo brillante lavoro di équipe - un lavoro, *per incidens*,

che sarebbe probabilmente impossibile oggi con le attuali normative sulla sperimentazione animale - suscita un vespaio, a causa dell'esclusione di Best (esclusione che aveva fatto infuriare Banting) e di Collip. (Il rebus era comunque insolubile, dato il tetto statutario di tre vincitori per lo stesso lavoro). Ma si era ancora in un'epoca cavalleresca: Banting spartisce immediatamente con Best la sua metà del premio, Macleod fa lo stesso con Collip, e tutta la vicenda gode di una notevole risonanza mediatica.

Sempre negli anni '20 i lavori di George H. Whipple, George H. Minot e William P. Murphy consentono finalmente di curare con gli estratti di fegato una forma mortale di anemia da carenza di vitamina B12, l'anemia megaloblastica detta allora pernicioso (a tutte le malattie incurabili si affibbiava all'epoca, spesso e volentieri, il truculento attributo "pernicioso/a": malaria pernicioso per le crisi più gravi della febbre estivo-autunnale da *falciparum*; anemia pernicioso per la forma megaloblastica,...). Nel 1934 i tre si spartiranno il premio Nobel per questo successo: il che tuttavia non resta immune da ulteriori polemiche. Sembra che proprio questo caso diede origine alla battuta maliziosa che il premio Nobel cade sempre sulla persona sbagliata, anche se non ricordo chi fosse il vincitore "chiacchierato". (E invece ricordo bene come il nostro Ernst Boris Chain, a distanza di vent'anni dal Nobel 1945 per la penicillina, fosse ancora furibondo per l'inclusione di Howard W. Florey nella terna premiata. Infatti, secondo Chain, il suo ruolo si era limitato all'assunzione come medico della responsabilità di iniettare il brodino contenente le prime unità disponibili di penicillina alla donna moribonda di febbre puerperale e conseguentemente miracolata).

Da questo punto arriviamo al periodo al quale si è accennato all'inizio, dallo sviluppo dei sulfamidici in poi, che non occorre ricapitolare poiché le varie invenzioni e scoperte fanno parte integrante della moderna trattatistica sui farmaci. Resta da fare, prima di chiudere, un cenno al contributo italiano agli sviluppi della moderna farmacologia.

Va ricordato innanzi tutto il lavoro pionieristico di Bartolomeo Gosio (1863-1944), il quale nel corso dei suoi studi (peraltro di scarso successo) sulla pellagra, avviati sin dal 1893, isola da un fungo che battezza *Penicillium glaucum* (probabilmente l'attuale *Penicillium brevicompactum*) una sostanza con proprietà fenoliche; ma non le dà alcun nuovo nome, probabilmente poiché pensa trattarsi del già noto acido p-idrossiidrocinnamico (acido 4-idrossi, benzenepropanoico). Oggi si ritiene che il reperto di Gosio fosse l'acido micofenolico, riscoperto nel 1913 e riconosciuto in seguito dal succitato Florey come il primo antibiotico derivato da un fungo ad essere stato cristallizzato. La struttura corretta dell'acido micofenolico non viene determinata fino al 1952; ma Gosio, con il poco materiale a sua disposizione, fa osservazioni molto importanti, come quella sulla capacità della sostanza di inibire la crescita del patogeno dell'antrace. Tutto questo è di notevole rilevanza per i precedenti del nostro Istituto Superiore di Sanità: Gosio, infatti, entrato subito dopo la laurea (1888) nel laboratorio di Sanità pubblica da poco istituito e diretto da Luigi Pagliani, ne diventerà successivamente il direttore, conducendo una serie di lavori su varie questioni importanti sotto il profilo sia scientifico che sanitario, compresa quella della malaria.

La storia si ripete con l'isolamento negli anni '40, da parte dell'igienista ordinario a Cagliari Giuseppe Brotzu (1895-1976), insieme con l'allievo Antonio Spanedda, del fungo *Cefalosporium* dalle acque costiere della località "Su Siccu" pesantemente inquinate da scarichi fognari, dove Brotzu aveva visto bagnarsi diverse persone senza che contraessero infezioni. Epurato per la sua compromissione col fascismo, Brotzu consegna alcuni ceppi del fungo a un ufficiale medico britannico impegnato nella campagna antimalarica postbellica; questi lo porta a Edward Abraham (biologo presso l'Università di Oxford ed ex allievo di Fleming) il quale disinvoltamente brevetta la cosa come sua scoperta per poi rivenderla alla Glaxo e alla Eli Lilly - da qui le cefalosporine. Come "premio di consolazione", Brotzu riceve nel 1971 la laurea *honoris causa* dall'Università di Oxford - ma neanche un penny.

Venendo a tempi più recenti, non vi è bisogno di ricordare le ricerche dell'équipe di Daniel Bovet - diventato cittadino italiano nel 1947 e insignito del premio Nobel nel 1957 - nel laboratorio di

Chimica Terapeutica dell'Istituto Superiore di Sanità, al quale abbiamo dedicato il primo fascicolo della collana sui beni storico-scientifici dell'Iss; quelle dei gruppi formati e diretti da Chain; quelle di Vittorio Erspamer e della sua scuola, a Bari, a Parma e a Roma; quelle del gruppo di Piero Sensi alla Lepetit, che ci hanno dato la rifampicina; quelle dei ricercatori della Farmitalia sugli antitumorali della classe delle antracicline (in particolare la doxorubicina o adriamicina).

Debbo solo ricordare che come la pretesa di Enrico Mattei di rendere l'Italia autonoma dal punto di vista energetico; come la pretesa di Felice Ippolito di costruire una via italiana al nucleare - giusti o sbagliati che fossero i loro progetti - così la pretesa di Domenico Marotta e dei suoi collaboratori di istituire in Italia un robusto polo di ricerca e produzione farmaceutica indipendente dagli oligopoli delle multinazionali ebbe conseguenze disastrose. Tutto il *Who's Who* economico e politico occidentale si muove contro di loro e attraverso una ben organizzata rete di complici locali riesce a distruggere il loro lavoro. E l'Istituto, dopo esser arrivato a più riprese sull'orlo della scomparsa, dovrà versare lacrime e sangue per oltre quindici anni - dai primi anni '60 all'entrata in vigore nel 1977 del decreto del 1976, che applica i disposti della legge 1973/519 - prima di riuscire a riprendere il suo cammino.

Infine non mi compete di parlare di quali e quante siano oggi le eredità di questo passato remoto e recente al quale ho potuto fare solo brevi cenni. Il mio compito finisce qui, con molti sentiti ringraziamenti per la vostra attenzione.