



Il Prof. **Ettore Novellino**, è nato a Montemarano (AV) il 15 agosto 1950 ed ha conseguito nel luglio 1974 la laurea in Farmacia con il massimo dei voti e la lode.

Dopo la laurea ha iniziato la sua attività didattica e di ricerca presso la Facoltà di Farmacia dell'Università di Napoli, ed ha percorso tutti i passi della carriera universitaria in questo Ateneo ed in quello di Fisciano.

Oggi è Professore ordinario di Chimica farmaceutica e tossicologica ed è Preside della Facoltà di Farmacia dell'ateneo Federico II.

E' Presidente della Conferenza dei Presidi delle Facoltà di Farmacia Italiane

E' stato componente effettivo del Comitato Consultivo CUN per la valutazione di merito ed il finanziamento dei progetti di ricerca, di valenza nazionale, presentati nell'ambito dei fondi MURST ex 40%.

E' componente della Commissione di esperti per la valutazione dei progetti di ricerca scientifici, prevista dalla Legge Regionale 41/94 (Promozione della Ricerca Scientifica in Campania),

E' componente della Commissione di Garanzia per la valutazione e selezione dei Programmi di Ricerca scientifica di Rilevante Interesse Nazionale (**PRIN**).

La produzione scientifica del prof. Novellino si concretizza in oltre duecento lavori pubblicati tutti su riviste nazionali ed internazionali altamente qualificate.

La storia del farmaco

Ettore Novellino
Preside della Facoltà di Farmacia
Università degli Studi di Napoli Federico II

La storia dei farmaci e l'evoluzione delle conoscenze sulla loro natura e le loro proprietà hanno una duplice radice nella conoscenza degli elementi minerali, vegetali ed animali del mondo in cui viviamo e in quella della struttura del nostro organismo e delle sue funzioni normali o alterate da processi morbosi.

Sin dall'antichità l'uomo, consapevole che non fosse possibile evitare la morte, e nella convinzione che i mali che affliggono l'umanità, dalle malattie del singolo alle pandemie che cronicamente colpivano la specie umana, fossero le conseguenze di misteriose forze malefiche scatenate dagli dei irati contro gli uomini, aveva ritenuto che compito della medicina fosse quello di lenire le sofferenze causate da malattie e da traumi. E per fare ciò aveva cercato di scoprire rimedi efficaci basandosi sulle sue conoscenze delle proprietà curative esercitate da sostanze minerali (lapidari), vegetali (erbari), e animali (bestiari).

Questi rimedi, che oggi suscitano in noi, reazioni che vanno dal sorriso all'orrore, hanno dominato per secoli, quando non per millenni, il quadro della prevenzione delle malattie e della lotta contro di esse. E non possiamo non meravigliarci pensando quanto pochi siano stati i farmaci che tanto a lungo hanno rappresentato l'intero armamentario del medico e quanti di essi fossero sostanzialmente inutili, avvalendosi molto spesso dell'arte degli stregoni, esperti nella magia, nell'astrologia e nell'alchimia.

La fiducia riposta dagli uomini in queste forze occulte non impedì però il parallelo sviluppo di una conoscenza del tutto empirica dell'esistenza e dell'efficacia di prodotti naturali, dotati delle proprietà di lenire le sofferenze conseguenti alle alterazioni patologiche indotte dalle malattie. L'indubbio effetto terapeutico esercitato da numerosi di questi prodotti sulle varie patologie invalidanti ne indusse l'uso anche prima che ne fosse scoperta la modalità d'azione.

Con l'avvento del metodo scientifico, la farmacopea, basata sino alla metà dell'ottocento in gran prevalenza su nozioni empiriche, andò incontro ad un formidabile sviluppo determinato dalla progressiva e sempre più approfondita conoscenza della natura chimica delle sostanze dotate di proprietà terapeutiche e del loro meccanismo d'azione. In tale periodo la farmacologia, sullo sfondo delle ricerche biologiche e mediche, si concentrò sullo studio delle proprietà chimiche dei farmaci di origine naturale, cercando correlazioni tra la loro composizione ed il loro effetto sull'organismo. Allo studio di queste si aggiunse quello del numero sempre più crescente di prodotti di sintesi, preparati in laboratori specializzati. Questi sforzi, anche se spesso viziati da incomplete conoscenze, eccessivi entusiasmi e generalizzazioni premature, erano però guidati da una forte immaginazione, che indicava la strada da seguire.

Un contributo notevole alle conoscenze nel campo venne dato anche dallo sviluppo dell'anatomia patologica, che localizzava le malattie a determinati organi, permettendone la diagnosi e guidando la ricerca di farmaci con azione localizzata. Il primo risultato di questo indirizzo fu la scoperta di farmaci (i cosiddetti proiettili magici) capaci di uccidere selettivamente i microrganismi rispettando i tessuti normali. Il progresso della medicina e l'applicazione del metodo statistico per valutare l'effetto delle terapie, portarono al discredito di pratiche come il salasso, fin ad allora usate estesamente.

La possibilità di una sintesi chimica dei farmaci e quella di ottenere azioni selettive ed efficaci, con l'uso di sostanze capaci di penetrare entro le cellule malate ed arrestarne le

alterazioni, costituirono una forte spinta per la nascita dell'industria farmaceutica, che nelle sue ricerche si avvaleva anche del parallelo sviluppo della patologia cellulare.

I nuovi farmaci vennero rapidamente accettati nel campo medico e la loro diffusione venne anche favorita dai nuovi indirizzi commerciali quali l'uso della pubblicità e lo sviluppo di metodi adeguati di confezionamento.

Il successivo evolversi nelle scienze biomediche, di discipline quali la biologia molecolare, l'immunofarmacologia, la biochimica, la biofisica e l'informatica ha consentito un'ulteriore salto quanti-qualitativo della farmacologia fino a spingerla ai livelli cellulare e molecolare che oggi rappresentano una delle frontiere più avanzate e più aperte a immediati e futuri sviluppi.

E anche se è ancora da raggiungere una nuova frontiera, cioè quella dei farmaci che combattono le malattie e non i sintomi, come oggi in gran parte avviene, è indubitabile che attualmente non esiste quasi stato patologico che non possa essere prevenuto, controllato, alleviato, contrastato dalla attuale medicina, armata dalla panoplia farmaceutica che la ricerca e l'industria le hanno messo a disposizione.

L'impatto della farmacologia medica sulla salute dell'uomo

Lucio Annunziato

Dipartimento di Neuroscienze e Scienze del Comportamento

Università degli Studi di Napoli Federico II

L'assunzione dei farmaci da parte dell'uomo sembra un bisogno insito nella sua stessa natura come testimoniato dalle numerose tracce scritte, presenti nella civiltà fenicia, egizia, greca e romana. La farmacologia medica studia i medicinali che sono usati clinicamente nell'uomo per prevenire, diagnosticare e curare le malattie. Il compito principale della Farmacologia è quello di contribuire alla scoperta di nuovi agenti terapeutici. Difatti, i farmaci sviluppati negli ultimi 70 anni hanno rivoluzionato radicalmente il decorso delle malattie che hanno flagellato la specie umana ed hanno consentito un miglioramento della qualità della vita e della sua durata. Ad esempio l'introduzione negli anni 1930-1940 dei primi chemioantibiotici ha consentito di ridurre drasticamente la mortalità di numerose malattie batteriche tra le quali particolarmente la polmonite e la sepsi puerperale, raddoppiando l'aspettativa della vita nel 20° secolo. Lo sviluppo negli anni '50 dei farmaci attivi in malattie mentali quali gli antipsicotici e gli antidepressivi ha permesso che pazienti, sino ad allora ricoverati in ospedali psichiatrici in condizioni di costrizione sia fisica che psichica, potessero beneficiare di tale terapia e inserirsi nel tessuto sociale. Il periodo tra gli anni 1960 e 1970 ha visto l'introduzione di farmaci attivi sulle malattie cardiovascolari come i β -bloccanti, che hanno ridotto le complicazioni di queste patologie in modo da prolungare la sopravvivenza di questi pazienti. Lo stesso decennio ha segnato l'introduzione dei farmaci antitumorali, che ha permesso la guarigione di un numero sempre più ampio di neoplasie ed un significativo aumento della qualità e della durata della vita in tali pazienti. La decade successiva ha portato all'identificazione della ciclosporina. A, un immunosoppressore che ha contribuito in maniera determinante all'affermazione dei trapianti di organi come degli interventi terapeutici di successo.

L'avvento di nuove e sempre più sofisticate strategie terapeutiche dipende e dipenderà sia dal progresso delle conoscenze scientifiche e tecnologiche ottenute dalla ricerca universitaria che dall'entità degli investimenti dell'industria farmaceutica. Bisogna sottolineare, infine, che il panorama dei bisogni terapeutici che la Farmacologia dovrà soddisfare è in continua evoluzione, difatti attualmente le malattie infettive sono in notevole diminuzione, laddove diventano, almeno nei paesi industrializzati, un "bisogno terapeutico" impellente le malattie cronico-degenerative dovute all'invecchiamento della popolazione quali l'Alzheimer, l'ictus cerebrale, l'artrosi e l'osteoporosi.

Dioscoride: alle radici della medicina moderna

Paolo Caputo¹, Roberto De Lucia²

¹Dipartimento di Biologia Vegetale

Università degli Studi di Napoli Federico II

²Liceo Classico Quinto Orazio Flacco (Portici)

È probabile che sia il nome di Galeno, il più famoso dei medici antichi, sia quello di Ippocrate, padre della medicina occidentale, siano noti ad una parte del pubblico generale. Il nome di Pedanio Dioscoride, invece, è poco conosciuto, se non agli addetti ai lavori. Eppure questo personaggio non ha nulla da invidiare ai primi due, poiché la sua opera principale è stato uno dei capisaldi della medicina fin quasi alle soglie del mondo contemporaneo.

Di Dioscoride sappiamo pochissimo: nacque in Cilicia (oggi Turchia meridionale), nella cittadina di Anazarbo. Visse nel I secolo della nostra era, probabilmente fu medico militare nell'esercito romano e non molto prima o non molto dopo il 79 pubblicò, in greco, quell'opera, intitolata *Peri hýles iatrichês*, più nota col titolo latino di *De Materia Medica*, alla quale la sua fama è tuttora legata. L'ipotesi, per altro indiziaria, sulla data di pubblicazione è legata all'assenza di qualsiasi cenno all'opera nella *Naturalis Historia*, in cui Plinio il Vecchio, morto durante l'eruzione del Vesuvio del 79, traccia una rassegna degli erbari al tempo noti; essendo Dioscoride probabilmente un uomo maturo all'epoca della morte dell'erudito romano suo contemporaneo, è difficile che il trattato sia di molto posteriore.

Nei cinque libri che compongono l'opera Dioscoride si occupa degli elementi semplici, principalmente di piante dalle virtù terapeutiche ma anche di sostanze animali e di minerali e delle qualità medicamentose dei diversi tipi di vini ed aceti utilizzati per confezionare farmaci. L'ampiezza dell'opera, la quantità di informazioni e la sua stessa strutturazione la qualificano come un vero e proprio trattato scientifico più che come un manuale. Degli 827 capitoli ("schede" su ciascun elemento trattato) di cui consta il *De Materia Medica*, 90 sono dedicati a minerali, 35 ad animali o sostanze da essi ricavate, e ben 600 a piante o a prodotti di origine vegetale; non stupisce, pertanto, che l'autore venga talora considerato un botanico e l'opera a volte semplicisticamente etichettata come un erbario, benché sia molto più di una classificazione di piante. D'altra parte, è necessario tener presente che al tempo di Dioscoride la botanica era strettamente congiunta alla medicina. Dioscoride adotta un metodo di descrizione delle piante (in precedenza già impiegato da Teofrasto, discepolo e successore di Aristotele) basato sulle loro somiglianze e differenze rispetto ad altre piante simili. Ciò richiede un esame diretto e una conoscenza vastissima degli organismi vegetali, seguiti in tutte le fasi del loro sviluppo, che Dioscoride ritiene imprescindibili per chi voglia diventare un esperto in materia.

Benché non disdegni di utilizzare come fonte d'informazione le opere dei suoi predecessori, nei loro riguardi mantiene un atteggiamento assai critico, evidenziando nel prologo la superficialità, le imprecisioni e gli errori nelle informazioni fornite da alcuni autori e l'incompletezza dei dati di altri. Rispetto a quanti l'avevano preceduto, Dioscoride mostra anche una straordinaria modernità: critica l'ordinamento alfabetico di uso tradizionale, perché non mette in luce le relazioni che intercorrono tra le piante sulla base delle loro proprietà terapeutiche, e le raggruppa invece secondo la loro azione (l'analisi chimica è di là da venire e quindi a Dioscoride sfugge la nozione di principio attivo) e la sostituibilità dell'una con l'altra sulla base dell'affinità evidenziata. La registrazione segue una sorta di moderna schedatura:

nome della pianta (o della sostanza schedata), utilizzato come lemma, seguito da qualche sinonimo, descrizione in forma comparativa (ancorché con un livello di dettaglio molto variabile), indicazione di ambienti di crescita o località di ritrovamento, proprietà, utilizzazione delle parti, modalità di preparazione e posologia. dei medicinali.

Per oltre quindici secoli dalla sua composizione, il trattato è stato impiegato in Europa e nel Vicino Oriente, tradotto e assai apprezzato anche nel mondo arabo; agli albori del Rinascimento, è tra i primi testi ad essere stampati (a Venezia nel 1499) e successivamente ebbe numerose edizioni e traduzioni, tra le quali si segnala in Italia quella commentata di Pietro Andrea Mattioli. L'opera è stata tanto diffusa che di essa sono state realizzate diverse redazioni e molteplici copie, a volte modificate, anche nella struttura, con l'obiettivo di produrre manuali pratici, anche illustrati: già due secoli dopo la morte dell'autore esisteva una versione rimaneggiata del trattato in cui le sostanze erano state ordinate alfabeticamente (in aperta violazione del disegno dioscorideo) ed il testo abbreviato e talora modificato, per renderne più facile e rapida la consultazione. Alla descrizione di ciascuna pianta venne inoltre premessa una ricca serie di sinonimi. La redazione alfabetica si è poi tramandata nei secoli insieme con quella originale, dando luogo anch'essa ad una ricca tradizione manoscritta.

Alla redazione alfabetica appartengono due dei manoscritti più antichi che ci siano pervenuti, la cui importanza viene accresciuta dal fatto che si tratta di manoscritti miniati, entrambi derivanti da uno stesso modello. Benché gli studiosi siano stati a lungo divisi sulla questione, si ritiene che le miniature siano state aggiunte in un secondo momento al testo dioscorideo, originariamente non illustrato. Sembrerebbero testimoniare tra l'altro, l'assenza di qualsiasi rimando nel testo alle immagini, e l'esistenza di più filoni di tradizione iconografica attestata da diversi manoscritti. È possibile che le miniature risalgano, almeno in gran parte, all'erbario illustrato di Crateua, medico di Mitridate VI Eupatore, re del Ponto (121-63 a.C.). Dei due manoscritti menzionati, il più antico è quello conservato a Vienna, il *Vindobonensis medicus graecus* 1. Si tratta di un codice pregiatissimo, realizzato tra il 512 ed il 513 a Costantinopoli per Giuliana Anicia, figlia di Flavio Anicio Olibrio, imperatore d'Occidente nel 472. Si tratta chiaramente non di un testo d'uso ma di un esemplare da biblioteca. Miniature a piena pagina di ciascuna e testo greco contenente la descrizione, scritto in lettere maiuscole, si alternano sulle facciate del manoscritto, che contiene parecchie centinaia di piante. Al VI o VII secolo risale invece il secondo esemplare, il *Neapolitanus graecus* 1, conservato presso la Biblioteca Nazionale di Napoli, probabilmente realizzato in Italia, un tempo appartenente alla biblioteca del monastero di S. Giovanni a Carbonara, poi trasferito a Vienna nei primi decenni del Settecento e restituito agli inizi del Novecento. Contiene miniature e descrizione di 409 piante (originariamente, prima della perdita di alcuni fogli, pare fossero 433), disposte sulla stessa facciata, con due, a volte tre miniature nella metà superiore della pagina e in corrispondenza il testo in colonne in basso, sempre in lettere maiuscole.

Di quest'ultimo manoscritto è in corso un lavoro di traduzione del testo e di identificazione delle piante, con l'intervento congiunto del Dipartimento di Filologia classica (Proff. R. Romano e R. De Lucia) e dell'Orto botanico della Facoltà di Scienze (Proff. P. De Luca, P. Caputo e Dr. M. De Matteis) dell'Università di Napoli Federico II.

Identificare le specie botaniche trattate da Dioscoride non è compito semplice. Le illustrazioni a volte raffigurano piante diverse rispetto al testo, sono di rado riconoscibili e in vari casi rappresentano piante inesistenti o provviste di dettagli di fantasia. La descrizione, inoltre, è spesso piuttosto breve e poco caratterizzata. Frequentemente è ingannevole il nome attribuito alla pianta. Infatti, detto nome, spesso, per varie vicissitudini troppo lunghe a narrarsi, viene oggi impiegato per piante diverse da quelle indicate da Dioscoride. Finanche le indicazioni terapeutiche a volte non trovano ovvie corrispondenze. Soltanto combinando le

informazioni ottenute dalle illustrazioni con la descrizione, la distribuzione e gli usi indicati nel testo, dopo un accurato confronto varie altre fonti, è possibile giungere a un'identificazione accurata.

Il *De Materia Medica* include una ricchissima farmacopea, e fornisce indicazioni sul trattamento delle più varie affezioni e condizioni, dalla forfora alla lebbra, al mal di denti e alle gravidanze indesiderate. Vari tra gli usi indicati hanno precise corrispondenze farmacologiche, mentre molti altri, privi di riscontri clinici, sono documentati in medicina popolare; in altre parole, molte delle indicazioni terapeutiche suggerite nel *De Materia Medica* sono accurate e appaiono derivanti dalle conoscenze dirette cui si accenna nella prefazione. In qualche caso, tuttavia, è presumibile che le indicazioni fornite dal manoscritto risentano di tradizioni già consolidate o di precetti terapeutici generali dell'epoca: ad esempio, spesso accade che contro l'avvelenamento venga suggerita l'assunzione di piante oggi note per essere tossiche; chi seguisse alla lettera le indicazioni dioscoridee in merito, andrebbe incontro a morte sicura.

In conclusione, il testo dioscorideo (sia quello originario che quello rimaneggiato) resta comunque la testimonianza inequivocabile di uno sforzo conoscitivo decisamente titanico per l'epoca e di una tappa fondamentale della farmacopea ancora ai suoi albori, tanto più importante se si considera quanto il lavoro farmacologico, pur in assenza delle attuali avanzatissime strumentazioni d'indagine, si dimostri spesso preciso e collimante con le nostre conoscenze in materia.

Prof. Caputo

I farmaci a Roma: tra natura e ideologia

Arturo De Vivo

Dipartimento di Filologia Classica Francesco Araldi
Università degli Studi di Napoli Federico II

Nell'ultimo libro dell'*Eneide*, il medico l'apige va in soccorso di Enea proditoriamente ferito ad una gamba. Costui, diletto ad Apollo, che gli aveva offerto in dono le sue arti, aveva scelto "di conoscere i poteri delle erbe e la pratica della medicina, ed esercitare senza gloria le mute arti" (XII 396-397), giacché intendeva prolungare la vita al padre morente. Virgilio definisce i valori etici e sociali di una professione, spesso fortemente criticata a Roma, perché la esercitavano per lo più cittadini greci, corrotti e senza scrupoli.

Plinio il Vecchio (XXIX 1 ss.) traccia una storia della medicina, nella quale concentra tutti i pregiudizi del moralismo latino contro quest'arte di origine greca, rivendicando nella scia di Catone il Censore la lungimiranza degli antichi, i quali per seicento anni avevano bandito da Roma la professione medica. E' questo un capitolo tra i più interessanti dell'antiellenismo della classe dirigente romana, che non condannava certo un'arte così utile, ma solo il suo pericoloso esercizio; Catone stesso aveva discusso dei rimedi naturali più efficaci per la cura della salute. Lo studio della natura, pertanto, è anche conoscenza dei farmaci e dei rimedi terapeutici che la natura stessa offre all'uomo per la cura delle sue malattie. Su questi presupposti Plinio progetta una *Naturalis historia*, che è un inventario del mondo anche nell'ottica dei farmaci; egli dedica infatti ben tredici libri a una nuova classificazione del mondo vegetale (libri XX-XXVII) e del mondo animale (libri XXVIII-XXXII) per elencare e descrivere con precisione tutte le proprietà farmacologiche e terapeutiche dei prodotti naturali. La scoperta del farmaco è la dimostrazione della dimensione antropocentrica della natura, finalizzata al benessere dell'uomo, la vera ragione dell'universo naturale.

Plinio esalta nei farmaci "il più grande prodigio che c'è nella vita dell'uomo" (XXVII 1), la vera testimonianza della generosità della natura; la circolazione dei rimedi vegetali e animali in ogni parte del mondo rende possibile la cura della salute. L'uomo di scienza, il filosofo naturalista, tuttavia, è anche un fedele funzionario imperiale e non perde l'occasione per osservare che lo scambio nel mondo dei rimedi medicinali è possibile solo "grazie all'infinita maestà della pace romana", che è perciò augurabile possa durare in eterno. I farmaci, e quindi la salute dell'uomo, sono certo un dono della natura, ma hanno anch'essi bisogno della garanzia indispensabile di Roma e della pace politica del suo impero.

Farmaci ed etica

Enrico Di Salvo

Direttore Scientifico Istituto Nazionale Tumori Fondazione G. Pascale

Presidente del Centro Interuniversitario di Ricerca Bioetica

L'umanità vive in questo secolo una terribile esperienza adolescenziale. terminate le grandi certezze che hanno contraddistinto l'era industriale, l'occidente è pienamente entrato nel controllo dell'infinitamente piccolo impossessandosi dell'atomo e del DNA. Queste due scoperte hanno cambiato il destino del popolo umano aprendo due possibili scenari: quello virtuoso dell'energia pulita e del controllo delle malattie genetiche oppure quello catastrofico dei mezzi di distruzione di massa e della selezione di una umanità eugenetica contrapposta ad una nuova schiavitù. Come di fronte alla scoperta del fuoco decideremo se utilizzarlo per riscaldarci o per bruciare le nostre case.

Il sud povero del mondo è fuori da ogni ruolo se non per quella parte assoggettante che lo ricomprende come possibile mercato o fornitore di mano d'opera a basso costo. Eppure le grandi scoperte dovranno riguardarlo, speriamo, grazie anche alle possibilità della informazione-comunicazione che per ora interessa Africa, parte dell'Asia e dell'America centro-meridionale in maniera ridicola.

Così come dovrà sempre più affermarsi la farmaceutica occidentale che è fra le cause più incidenti nel miglioramento della quantità e della qualità della vita umana. Per ora la penetrazione della nostra cura nel sud del mondo è modesta; la farisaica interpretazione che sostiene il rispetto delle culture medicinali tradizionali quale fattore di rallentamento occulta la verità che attiene, diciamo, agli elevati costi della farmacopea occidentale e dunque al fatto che circa due miliardi di persone, non costituendo mercato appetibile, rivestono un interesse marginalizzato alle sole logiche del capitalismo caritativo.

D'altronde l'industria farmaceutica, astro di spicco nella complessa costellazione del secolo biotech, vive tutta la contraddizione "filosofica" di una impresa che nasce per produrre strumenti di benessere e salute ma che ha come fine stesso del suo essere la plusvalenza nel senso del maggior guadagno possibile. Questo fattore contaminante non solo influenza gravemente la omogeneità della cura nelle aree del pianeta ma infila il mondo stesso della ricerca biofarmacologica e della assistenza clinica. Le Companies farmaceutiche sono ormai entrate pesantemente nella vita dei ricercatori e dei medici. Per

quanto attiene ai primi, gli immensi costi delle biotecnologie fanno sì che nelle sperimentazioni le industrie biotecnologiche siano partner più o meno evidenti delle quali si ha bisogno finanche per presentare i dati ad un convegno e che, per questo impongono più o meno garbatamente la ragione arrogante del potere economico.

Gran fatica quella dei comitati etici per cercare di mantenere le sperimentazioni cliniche nella decenza minima della morale; gran fatica in un sistema dove oramai anche le grandi istituzioni pubbliche chiedono espressis verbis il cofinanziamento delle industrie per i progetti di ricerca.

Un formidabile incentivo alla ricerca cosiddetta spontanea sarebbe possibile defiscalizzando completamente le liberalità elargite alla ricerca delle istituzioni dedicate. Ci è sempre apparsa come una soluzione così ovvia da rendere altrettanto ovvia l'identificazione di chi ha interesse ad opporvisi per ragioni multimiliardarie.

Anche la pratica clinica risente della stessa intollerabile pressione; sorvolando sugli aspetti illeciti del paragone che, siamo convinti, rappresentano una eccezione alla regola, sta di fatto che il diffuso convincimento dei medici è il considerare utile (e quindi etico) un farmaco o un'associazione di farmaci che prolunghi la vita solo di qualche mese. E d'altronde è gioco facile per il mercato quando si è racchiuso il concetto di morte come "inestetismo" di vita ad ogni costo, di dover fare ancora qualcosa e poi ancora e ancora.

E il malato terminale che soffre vuole veramente vivere un mese in più ad ogni costo?

Un ulteriore aspetto attiene alla liceità del comportamento di un paziente che decide di privarsi di cure di comprovata efficacia per utilizzare terapie "altre" che la nostra scienza ufficiale considera nulle e dannose. Questo tema è direttamente collegato con quello della autodeterminazione dell'individuo, della libertà in altre parole delle scelte, dal rispetto che il corpo sociale deve al singolo individuo. Certo, spetta al curante illustrare i vantaggi di un farmaco "noto" nei confronti di uno appartenente a una diversa cultura medica. E ciò richiama, infine, il dovere morale del medico di non rifiutare preconzettamente opzioni terapeutiche differenti dalla farmacopea allopatrica ma di accostarsi allo studio di esse con umiltà e buona volontà.

Sostanze naturali da organismi marini per la preparazione di nuovi farmaci

Ernesto Fattorusso
Dipartimento di Chimica delle Sostanze Naturali
Università degli Studi di Napoli Federico II

La chemodiversità dei prodotti da organismi marini

Le sostanze naturali sono state per secoli utilizzate dall'uomo come agenti terapeutici. Attualmente, nonostante la crescente introduzione di farmaci di sintesi, circa il 45% degli agenti terapeutici riportati nelle farmacopee sono di origine naturale o derivano direttamente da molecole naturali. Fino al 1960 l'interesse si era rivolto verso i composti presenti nei vegetali e nei microrganismi terrestri, trascurando l'esame delle specie marine, nonostante il mare costituisca circa i 2/3 della superficie del nostro pianeta. Negli ultimi decenni sono state isolate migliaia di nuove molecole estratte da organismi marini, che presentano architetture molecolari mai trovate nel mondo terrestre, dotate di una vasta gamma di attività farmacologiche. La probabilità di rinvenimento di composti bioattivi si è rivelata nettamente più alta in alcuni invertebrati marini, come coralli, tunicati e spugne. L'elevata produzione di sostanze bioattive da parte di questi organismi è stata messa in relazione al loro ruolo di difesa chimica, cruciale per la sopravvivenza di questi organismi sessili, privi di difese fisiche contro l'attacco dei predatori.

Prodotti marini per la preparazione di nuovi farmaci

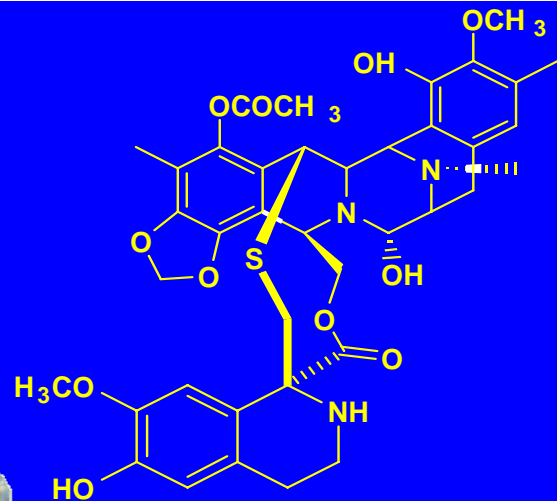
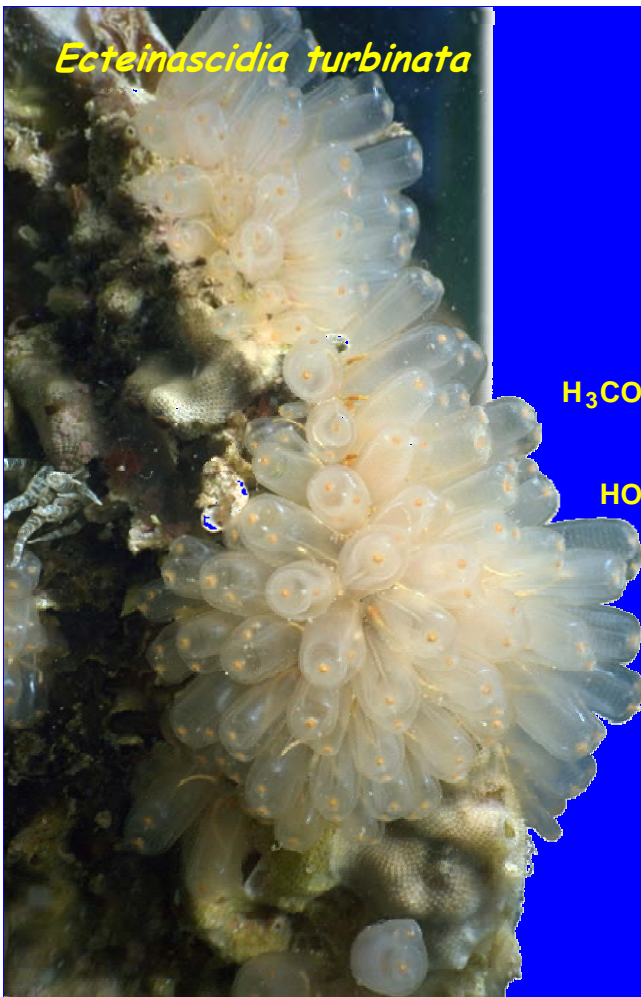
Sinora da organismi marini sono stati isolati circa 15000 nuovi composti, centinaia di brevetti di sostanze marine bioattive sono stati registrati e oltre 20 prodotti sono attualmente in avanzata fase di sperimentazione come farmaci principalmente contro i tumori.

Le prospettive di utilizzazione dei prodotti marini in terapia sono non tanto connesse alla loro utilizzazione come tali quanto al loro impiego come composti modello (*lead*) per la progettazione di nuovi farmaci. Tale ricerca prevede un approfondito studio sulla natura delle interazioni molecolari fra la sostanza bioattiva ed il *target* biologico, per ottenere indicazioni sulla porzione della molecola responsabile dell'attività. Sulla base delle informazioni ottenute, è possibile modificare la struttura molecolare del composto *lead* al fine di esaltarne l'attività farmacologica e proporre una nuova molecola da preparare per via sintetica.

In definitiva, tale ricerca può portare allo sviluppo di nuovi farmaci che possono presentare diversi vantaggi rispetto alla molecola naturale originaria:

- una struttura molecolare chimicamente "semplificata" rispetto al composto naturale di riferimento e conseguente disponibilità di una via sintetica per il farmaco, che riduce i costi rispetto a quelli per il suo isolamento da fonti naturali.
- una più elevata affinità recettoriale con una ottimizzazione dell'attività farmacologica;
- migliori parametri farmacocinetici connessi alla somministrazione *in vivo* del farmaco, come la riduzione degli effetti tossici o l'ottimizzazione della biodisponibilità allo scopo di minimizzare la dose di farmaco somministrata.

Ecteinascidia turbinata



ET743

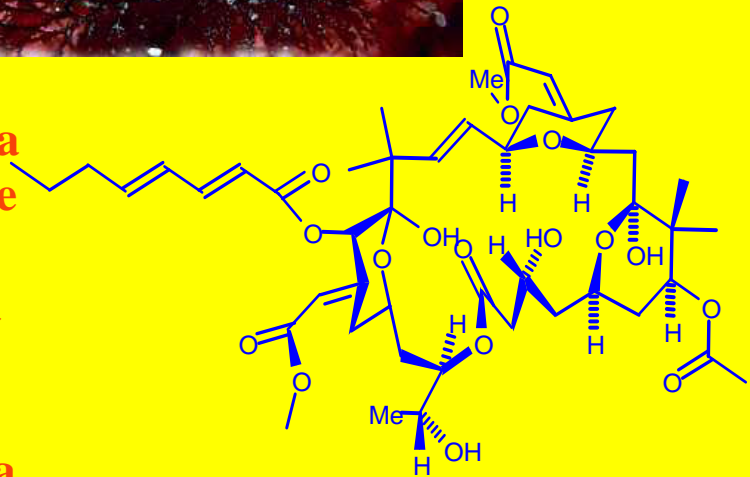
**Sperimentazione clinica
Fase 2**

**Tumore al seno
Sarcoma**

Bryostatine da *Bugula*



Isolate per la prima volta
alla fine degli anni '60, le
bryostatine sono in
sperimentazione clinica
avanzata per il
trattamento di linfoma
non-Hodgkin, melanoma
e cancro renale



bryostatina 1

L'aspetto economico dei farmaci

Vincenzo Maggioni
Preside della Facoltà di Economia
Seconda Università di Napoli

Una ricostruzione del ruolo e della valenza sociale dei farmaci non può non tenere conto dei risvolti economici connessi all'uso delle medicine. Ciò è ancora più vero nei paesi in cui – come quello italiano – viene garantita l'assistenza sanitaria pubblica.

Gli aspetti economici dei farmaci sono importanti per una serie di motivi: aumenta il costo dei nuovi farmaci, aumenta la vita media della popolazione (fra i maggiori consumatori di farmaci vi sono gli anziani), le risorse finanziarie pubbliche da destinare all'assistenza farmaceutica (e sanitaria) sono sempre più scarse. Dunque, in un sistema che intende adottare politiche di welfare, il costo dei farmaci diventa elemento critico: non è più possibile badare solo all'efficacia terapeutica, alla tollerabilità dei farmaci ed alla qualità della vita connessa alle diverse terapie farmacologiche, ma occorre anche considerarne il costo, che diventa fattore di scelta per il decisore pubblico.

Ma come giudicare il costo di un farmaco? Osserviamo qui due tra i tanti aspetti che meriterebbero di essere considerati.

Di regola l'attenzione è rivolta al costo della terapia farmacologica (costo di una dose per il dosaggio complessivo). In realtà, terapie farmacologiche molto costose possono rappresentare un vantaggio per la finanza pubblica (e per i cittadini) se evitano costi alternativi ben più elevati, come quelli relativi a delicati interventi chirurgici od a lunghe ospedalizzazioni. Ecco allora che un modo corretto di giudicare la validità di un farmaco è quello di unire alle valutazioni terapeutiche di efficacia e di qualità della vita per il paziente quello della convenienza economica per il sistema sanitario pubblico.

Una seconda riflessione da effettuare sul costo dei farmaci ha a che vedere con l'attività delle imprese che li producono. Spesso l'industria dei farmaci è accusata di praticare prezzi molto elevati. In alcuni casi le critiche sono anche giuste, soprattutto quando si parla di farmaci da lungo tempo sul mercato, in altri no. In realtà occorre tenere conto che, oggi, il costo dello sviluppo di un nuovo farmaco con proprietà terapeutiche innovative è superiore ai 250 milioni di euro. Per recuperare questo enorme investimento, le imprese che fanno veramente ricerca sono costrette a vendere il prodotto sui circuiti internazionali ed in tempi rapidi, dal momento che il ciclo di vita dei farmaci (la durata del principio attivo sul mercato) si è notevolmente ridotto rispetto a 20 anni fa. In questi casi, se si ha interesse a continuare a beneficiare dei progressi derivanti dallo sviluppo continuo di farmaci di nuova generazione, occorre consentire alle imprese "innovative" di ottenere dei prezzi che consentano di recuperare

gli investimenti in ricerca. Il che non contrasta né con le politiche di controllo della spesa pubblica né con l'esigenza di armonizzare i prezzi sui mercati internazionali.

Credenze di senso comune e bisogni informativi sui farmaci

Giovanna Petrillo
Università degli Studi di Napoli "Federico II, Facoltà di Sociologia
Direttore del Dipartimento di Scienze Relazionali "G. Iacono"
Professore ordinario di Psicologia sociale

Se è vero che, nell'attuale epoca storica e di sviluppo della nostra società, il ricorso al farmaco è un elemento imprescindibile nel rapporto dell'uomo con la sua salute, con sempre maggiore evidenza si impone all'attenzione degli esperti del settore, del mondo sanitario e politico, l'importanza dell'influenza giocata da fattori non propriamente clinici, bensì di ordine psicologico e psicosociale, sul consumo farmaceutico e sulla stessa efficacia terapeutica dei farmaci.

Fenomeni quali l'estensione della sfera dell'automedicazione e dell'autoprescrizione, la resistenza all'uso dei farmaci generici, la mancata aderenza alle prescrizioni mediche, il ricorso alla mediazione di figure profondamente radicate nella comunità, quali i farmacisti, oltre che a reti informali e parentali, sono solo alcuni tra quelli che inducono a considerare l'inadeguatezza di un approccio strettamente medicalistico, focalizzato sulle disfunzioni dell'organismo o di alcune sue parti, e a sostenere la necessità di adottare un approccio integrato e sistemico, che inquadri il ricorso al farmaco nell'ambito della interrelazione tra mente e corpo, ricollocando al centro la persona, con la sua storia e con le sue appartenenze sociali, con la sua peculiarità psicologica e col suo bagaglio storico-culturale, in una parola con la sua unicità bio-psico-sociale.

Approfondire il peso di fattori e meccanismi psicologici e di ordine culturale in questo ambito può aiutarci anche a comprendere perché alcuni si rivolgono a terapie mediche ed altri a terapie non convenzionali, "alternative", che hanno radici in culture molto distanti dalla nostra, ed altri ancora ritornano a considerare l'efficacia curativa di medicinali naturali, più vicini per certi versi al sapere popolare. Di recente si è cominciato ad indagare più sistematicamente sull'influenza delle culture di specifici gruppi sociali e condivise all'interno di più limitate cerchie sociali, reti di interazione e sistemi familiari, per esplorare i nessi esistenti tra atteggiamenti verso i farmaci, sistemi di credenze sulla salute e strategie di fronteggiamento dell'uomo comune. Viene spesso rilevata la compresenza di atteggiamenti contraddittori nei confronti dei farmaci. Da un lato è molto diffuso un atteggiamento sostanzialmente positivo tra i sostenitori, convinti della loro efficacia pressoché illimitata e che sia un obbligo disporre di un certo quantitativo anche in casa, nell'idea che il rischio di malattie sia tanto più elevato nella società metropolitana, caratterizzata da un grado elevato di prossimità e vicinanza interpersonale forzata. Dall'altro, va sempre più aumentando la quota di popolazione che rifiuta la medicina occidentale, accusandone l'impronta positivista, l'orientamento prescrittivo e interventista, nel nome di un recupero e di un avvicinamento a forme di cura più vicine alla sensibilità popolare e alle culture non occidentali, che assegnano al soggetto un ruolo più attivo, considerandolo depositario e gestore di una conoscenza dei principi curativi di medicinali naturali e affidando alla ricerca di un equilibrio tra mente e corpo la possibilità di un livello di benessere soddisfacente.

Bisogna dire, alla luce di questi elementi, che il sistema attuale di informazione sui farmaci è fortemente carente. Nonostante l'aumento degli sforzi in questa direzione, il problema principale non è tanto quello di una comunicazione insufficiente, quanto quello di una comunicazione a senso unico, senza circolarità, priva di dialogo e pluralismo. Dai cittadini provengono indicazioni di precisi bisogni informativi: conoscenza maggiore dei farmaci, inclusi i generici, quelli omeopatici e i prodotti a base di erbe; adeguamento tempestivo dell'informazione al pari della nuova immissione di farmaci sul mercato; maggiore trasparenza dei processi di sperimentazione e di divulgazione scientifica in

relazione agli interessi dell'industria farmaceutica; accettazione di una logica e di pratiche complessivamente più promozionali e partecipative.

Verso il farmaco individuale

Francesco Salvatore
Dipartimento di Biochimica e Biotecnologie Mediche
Università degli Studi di Napoli Federico II
Presidente CEINGE – Biotecnologie Avanzate

Assumere un farmaco antinfiammatorio, o un antidolorifico, o un antifebbrile fa parte della vita quotidiana di molte persone. E' noto altresì che uno stesso farmaco, molto efficace in alcuni, non sortisce alcun effetto su altri, o che addirittura dopo l'assunzione ci possono essere delle reazioni avverse a volte anche fatali. Ma a cosa è dovuto questo diverso comportamento nei confronti dello stesso medicamento? Questa è materia di interesse della "*Farmacogenetica*" scienza che studia la variabilità genetica individuale a livello di specifici tratti del DNA che sono importanti per il metabolismo del singolo farmaco e/o nella risposta allo stesso a livello del sito-bersaglio, anche in relazione alle altre caratteristiche genetiche di quell'individuo (essa è detta anche "*Farmacogenomica*", anche se i due termini non sono del tutto sovrapponibili e intercambiabili essendo in quest'ultima inclusi anche aspetti dovuti ad altri fattori genetici e ambientali che comunque influenzano la risposta al farmaco a livello del genoma considerato). In particolare occorre ricordare che oltre il 90% del metabolismo di farmaci nell'uomo è mediato dal citocromo P450 (CYP 450), una superfamiglia di enzimi della quale sono oggi noti più di 2700 componenti. Ognuno di questi enzimi riconosce e agisce selettivamente su uno o più farmaci modificandoli in modo da renderli più facilmente eliminabili dall'organismo. Se immaginiamo di dare un colore ad ognuno di questi enzimi, per esempio il CYP 450 2C9, che agisce su un anticoagulante: il *warfarin* (il *warfarin* è un farmaco prescritto annualmente a più di un milione di persone negli USA per la prevenzione e il trattamento dei disturbi tromboembolici), la maggior parte dei soggetti può avere il colore verde di quest'enzima (CYP2C9*1), ma alcuni possono avere il colore blu (CYP2C9*2) o giallo (CYP2C9*3). Quelli con il colore verde hanno bisogno, affinché il farmaco agisca efficacemente, di circa 7.2 mg/giorno di farmaco, gli altri (blu e giallo) hanno bisogno di dosi più basse (circa 4.1 mg/giorno e circa 1.4 mg/giorno rispettivamente) perché eliminano il farmaco più lentamente e, se ne assumessero tanto quanto i verdi, potrebbero andare incontro ad emorragie. E' oggi possibile conoscere prima della terapia di che colore siamo, ed evitare così spiacevoli conseguenze; con la farmacogenetica, in un futuro speriamo vicino, indicheremo il farmaco e la dose adatta al singolo individuo: "*medicina personalizzata*". Infine, alcuni dati inerenti l'aumento della spesa sanitaria per le reazioni avverse ai farmaci (ADR): in un recente studio su una prestigiosa rivista inglese è stato calcolato che il 6.5% dei ricoveri ospedalieri è dovuto ad ADR, dove i farmaci più comunemente coinvolti sono : *warfarin* (10%), diuretici (27%), aspirina (18%) e antinfiammatori non steroidei (12%), mentre oltre 10.000 persone all'anno muoiono per ADR, con un costo annuale di 466 milioni di sterline.

Le bio-fabbriche di farmaci

Teodoro Cardi¹, Luigi Monti²

¹CNR-IGV, Istituto di Genetica Vegetale, Sez. di Portici

²Dipartimento di Scienze del Suolo, della Pianta e dell'Ambiente
Università degli Studi di Napoli Federico II

Il legame tra le piante e la salute umana è da sempre molto stretto. Dal contenuto di particolari sostanze nel cibo che ingeriamo dipende il suo valore nutritivo e salutistico, mentre sono ben noti gli effetti di alcuni prodotti di derivazione vegetale talvolta responsabili di allergie ed intolleranze alimentari. Ma il legame tra valore nutritivo e salutistico degli alimenti si è andato negli ultimi tempi sempre più rafforzando, come è testimoniato dal recente sviluppo di una nuova disciplina, chiamata “nutriceutica” dall'unione di nutrizione e farmaceutica, alla base dei cibi “funzionali” contenenti composti con proprietà farmacologiche.

Ma le piante, grazie soprattutto ai prodotti del metabolismo secondario, sono anche una preziosa fonte di molecole bioattive verso diverse malattie. Il numero di queste molecole è elevatissimo, sebbene in molti casi la medicina tradizionale usi gli estratti grezzi ed i principi attivi non siano stati ben caratterizzati. In alcuni casi, però, le molecole “target” sono state individuate e purificate. E' questo il caso del taxolo o della vincristina, attive verso diverse forme di cancro e prodotte rispettivamente dal *Taxus brevifolia* e dal *Catharanthus roseus*. Delle circa 400000 specie di piante superiori solo una piccola parte è stata però caratterizzata dal punto di vista chimico. Un importante obiettivo di ricerca è quindi la raccolta, conservazione e caratterizzazione delle risorse genetiche vegetali al fine di scoprire molecole con nuove funzioni. Inoltre, le moderne biotecnologie stanno contribuendo alla produzione *in vitro* delle molecole d'interesse, con effetti benefici sulla conservazione della specie originaria in natura, nonché al miglioramento dei livelli produttivi mediante approcci di “ingegneria metabolica”.

Infine, piante come pomodoro, lattuga ed altre possono essere “ingegnerizzate” per produrre vaccini, anticorpi ed altre molecole ad azione profilattica o terapeutica verso diverse malattie. Rispetto ai sistemi produttivi già in uso presso le industrie farmaceutiche, le piante presentano diversi vantaggi, come il minor costo, la maggior produzione di molecole anche complesse, l'assenza di patogeni o tossine pericolose per l'uomo o gli animali domestici. Gli antigeni veicolati negli alimenti possono essere assunti direttamente o previo un semplice processo di concentrazione e dosaggio, come la preparazione di succhi o di prodotti essiccati. Inoltre, essi inducono l'immunità mucosale, importante prima barriera verso molte malattie. Ma l'utilizzazione di piante transgeniche come “bio-fabbriche” è importante anche nel caso di colture non alimentari come il tabacco, per la produzione di

molecole farmaceutiche da purificare per ulteriori studi o per lo sviluppo di kit diagnostici. Quindi, sebbene l'attuale legislazione non preveda la possibilità di coltivare queste piante in pieno campo, sono in tal modo individuati anche usi alternativi per colture agricole caratterizzate da eccessi di produzione o da problemi legati all'uso tradizionale.

REPERTORIO ENSEMBLE ORCHESTRA JAZZ FEDERICO II del 16/11/2004

BODY AND SOUL	(Johnny Green)
ANGEL EYES	(Matt Dennis – Earl Brent)
BLACK EYES	(Wayne Shorter)
ADAM'S APPLE	(Wayne Shorter)
I GOT RHYTHM	(George Gershwin)
NIGHT AND DAY	(Cole Porter)
SOLID	(Sonny Rollins)
MY FOOLISH HEART	(V. Young – N. Washington)
BUT NOT FOR ME	(Ira & George Gershwin)
GOOD MORNING HEARTACHE	(Dan Fischer – Ervin Drake)

GIULIO MARTINO	sax
BRUNO ROTOLI	sax
FLAVIO GUIDOTTI	pianoforte
GIOVANNI ROMEO	batteria
MICHELE FIORE	contrabbasso
GIUSI MITRANO	voce