

La storia della chemioterapia e delle sue basi scientifiche è indubbiamente uno dei capitoli più gloriosi della scienza medica moderna. Nel 1906 il medico immunologo e chimico tedesco Paul Ehrlich usa per la prima volta il termine “chemioterapia” e, richiamandosi alla logica delle spiegazioni sostanzialmente monocasuali della medicina sperimentale, teorizza la *therapia sterilisans magna*: la possibilità, cioè, di costruire, per sintesi chimica, le *magic bullets*, palottole magiche, in grado di uccidere gli agenti infettivi senza danneggiare l'ospite umano. Gli ingredienti per preparare le prime “palottole magiche” sono, a detta di Ehrlich, quattro “G”: *Geld* (denaro), *Geduld* (pazienza), *Geschick* (abilità) e *Gluck* (fortuna). Il denaro proviene dalle industrie tedesche di coloranti tessili, che a fine Ottocento si trasformano in industrie farmaceutiche; la pazienza e l'abilità sono le doti ideali del medico-scienziato che opera con il metodo sperimentale per scoprire, modificare e sperimentare sistematicamente i vari prodotti di sintesi di laboratorio chimico; la fortuna è la *serendipity*, ovvero la scoperta fortuita dell'attività farmacologica di una particolare sostanza. E, in effetti, soprattutto la fortuna è, fino all'avvento delle biotecnologie, la vera protagonista della scoperta dei farmaci: essa origina i più clamorosi progetti della chemioterapia.

SCOPERTE RIVOLUZIONARIE

Nel 1909 giunge il secondo successo di Paul Ehrlich contro i tripanosomi grazie a un derivato azoico della benzidina, il *Blu Trypan*. Al momento della scoperta dell'agente eziologico della sifilide, il *Treponema pallidum*, Fritz Schaundin sottolinea che esso è più vicino ai protozoi che ai batteri. Questa quasi-analogia accende le speranze di Paul Ehrlich che, sulla base di una precisa analogia chimica, sostituisce al gruppo azoico -N=N-, così attivo contro i tripanosomi, il gruppo -As=As-, con l'arsenico trivalente efficace contro la malattia del sonno. Sempre a Francoforte sul Meno nel laboratorio di Ehrlich - poi, a meno di un anno dall'assegnazione del Premio Nobel per i suoi studi immunologici - lo scienziato è capace di far compie-

Un secolo di chemioterapia

DI RAIMONDO VILLANO



Il ruolo di Paul Ehrlich, ai primi del Novecento, nella scoperta di una nuova classe di medicinali e il costante tentativo degli scienziati di rendere la farmacologia sempre meno tossica



re alla medicina un altro balzo avanti epocale, trovando conferma alla sua geniale idea della chemioterapia, enunciata nel 1906. Ai primi di settembre del 1909, infatti, dopo prove condotte con centinaia di sostanze sintetizzate *ad hoc*, Ehrlich e il suo assistente giapponese

Sahachiro Hata scoprono che le lesioni sifilitiche di un coniglio infettato sperimentalmente guariscono a seguito dell'inoculazione del Composto 606 (*Arsfenamina*), così denominato perché è il seicentoseiesimo tentativo di sintetizzare un preparato efficace contro il *treponema* della sifilide. Viene poi messo in produzione, con il no-

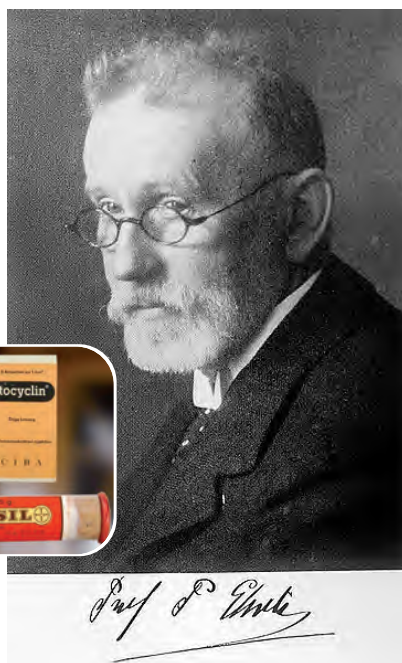


me di Salvarsan, attivissimo contro le spirochete della malattia venerea. La diffusione commerciale di questo farmaco è eccezionale. Fino al 1935 la totalità dei prodotti farmaceutici di sintesi è attiva solo contro le malattie causate da protozoi (con l'eccezione importante della sifilide). Si tratta di malattie per lo più tropicali e i batteri nocivi, presenti nelle zone temperate, sembrano richiedere



l'intervento di molecole che si dimostrano invariabilmente troppo pericolose per il malato. Nel 1912 la tossicità del Salvarsan viene attenuata con la produzione del Composto 914, scoperto sempre da Ehrlich e commercializzato con il nome di Neosalvarsan. Malgrado gli effetti secondari, con le molecole di Ehrlich, unici rimedi efficaci contro la sifilide, si raggiunge un limite che per molto tempo appare insuperabile, fino all'avvento degli antibiotici. Nel 1935, sulla scia di Ehrlich, dopo una lunga serie di esperimenti con coloranti azoici su animali, Gerhard Domagk (1895-1964), direttore dei laboratori di patologia sperimentale e di batteriologia della Ig Farben, prova la sostanza rosso-mattone sintetizzata da E. Mietzsch e J. Klarer, ottenendo risultati estremamente favorevoli: i topi trattati con questo colorante non muoiono di infezione streptococcica. Nasce il Prontosil, capostipite di quella serie di farmaci miracolosi, i sulfamidici, che salveranno milioni di vite umane in tutto il mondo (compresa la figlia di Domagk, affetta da setticemia acuta). La sperimentazione è estesa a Francia, Inghilterra e Stati Uniti.

E all'Istituto Pasteur di Parigi gli scienziati Bovet e Coll scoprono che l'azione antibatterica del Prontosil dipende da un gruppo chimico in esso contenuto, il "sulfonamidico", appunto, che riescono a isolare e successivamente a sintetizzare impiegandolo con successo in alcune infezioni umane. La scoperta della nuova sostanza suscita enormi entusiasmi e speranze. La mortalità per infezioni da streptococco (meningite, polmonite, febbre puerperale, endocardite) crolla dal 90 al 20 per cento. Domagk, "padre" dei sulfamidici, ottiene il giusto riconoscimento: nel 1939 gli viene conferito il Premio No-



bel per la Medicina. Nel 1936 la sulfanilamide salva il figlio ventenne del presidente degli Stati Uniti Franklin Delano Roosevelt, in fin di vita a causa di una sinusite batterica al tempo estremamente letale. Il formidabile risultato terapeutico del sulfamidico reperito dall'Europa ha subito una vasta eco su tutti i media, la cui attenzione è focalizzata sulle sorti del famoso paziente. Inoltre, non essendo più la sulfonamide protetta da brevetto, essa viene subito prodotta negli Stati Uniti in quantità considerevoli dalle principali industrie farmaceutiche. Tuttavia, non è possibile inizialmente ottenere una forma farmaceutica somministrabile per via orale, determinante a far incrementare fortemente le vendite, visto che interesserebbe soprattutto bambini e adolescenti.

Nel 1937 un evento rilevante determina una vera e propria rivoluzione nell'atteggiamento americano nei confronti delle medicine: la morte in pochi giorni di 107 persone per l'ingestione di uno sciroppo per la tosse. Dopo numerosi tentativi di laboratorio, infatti, l'industria farmaceutica Massengin e Co. di Bristol riesce nell'intento di produrre un Elisir di sulfonamide (soluzione di sulfonamide in glicole propilenico con aggiunta di colorante rosso e aroma di fragola) che in meno di due mesi immette sul mercato in una quantità iniziale di 900 litri. Ma il glicole propilenico contenuto nell'elisir agisce come un potente veleno, che intossica rapidamente i reni di chi lo beve provocando terribili dolori, coma e morte, con un decorso medio dell'agonia di ben nove giorni.

I CONTROLLI NEGLI USA

La *Food and drug administration* (Fda) statunitense è informata dell'episodio quasi per caso e subito invia gli ispettori Ford e Klump alla Massengin e Co. di Bristol, dove accertano che non è stata effettuata alcuna sperimentazione preventiva sul farmaco. L'industria farmaceutica, tuttavia, non ha violato la legge in quanto non è prevista affatto in tale epoca negli Stati Uniti la sperimentazione obbligatoria e quindi nulla può fare in termini di influenza legislativa in merito la stessa Fda, ancora piccola istituzione federale, attiva dal 1906. La Fda, comunque, dà l'ordine tassativo di ritiro di tutto il prodotto, classificato come letale, dal mercato dell'intero territorio nazionale. È la prima grande operazione della storia di ritiro di un farmaco da un mercato nazionale: ispettori e agenti dell'Fda per giorni e giorni percorrono migliaia di chilometri in aereo, auto e treno in tutto il Paese per il sequestro del prodotto nelle farmacie. L'operazione, però, è complicata dal fatto che diverse farmacie vendono l'elisir senza registrazione o restituendo le ricette ai medici prescrittori: gli agenti, in ogni caso, riescono a controllare oltre ventimila prescrizioni. Nel contempo, il direttore dell'ente federale Campbell prende in mano personalmente la situazione e accusa l'azienda farmaceutica di falsa denominazione, dimostrando che l'elisir di sulfonamide prodotto non contiene alcol come, invece, è specificato sull'etichetta. Infine, la madre di una delle piccole vittime del mortale elisir scrive al presidente Roosevelt chiedendo un suo risolutivo intervento teso a impedire altri episodi simili in futuro. E così, nel 1938, il presidente americano firma la legge di riforma della *Food and drug administration*, approvata dal Congresso in soli sei mesi. Da questo momento è compito della Fda la certificazione della sperimentazione di tutti i farmaci e le aziende farmaceutiche sono maggiormente responsabilizzate in merito a quanto producono e immettono sul mercato.

Nel 1940, infine, nasce la sulfadiazina. L'immissione in commercio di questo e dei precedenti due sulfamidici segna la fine della polmonite, della meningite cerebrospinale, delle infezioni chirurgiche e di numerose malattie infettive.