

Articoli/Articles

VITTORIO ERSPAMER (1909-1999).

LUCIA NEGRI

Dipartimento di Farmacologia, Università di Roma 'La Sapienza', Roma, I

SUMMARY

VITTORIO ERSPAMER (1909-1999)

Vittorio Erspamer's scientific achievements are highlighted by illustrating his long-life commitment to research and to truth, as well as his untiring rhythm of work, both in Italy and abroad - in the scientific expeditions organized to gather amphibians all around the world. His life and career are set against the background of Italian political and cultural life in the Novecento.

È importante sottolineare il carattere oggettivo della ricerca disinteressata e la natura indipendente delle verità che essa persegue. A chi ripete che la verità è qualcosa di malleabile e di soggettivo, sfugge che in tal modo la ricerca diventa impossibile. Inoltre costoro sbagliano quando pensano che un ricercatore non possa seguire la propria curiosità del tutto indipendentemente dai vantaggi o dall'utilità che possono derivare dalle sue scoperte. Nessuno nega che molte ricerche non siano di questo tipo, ma una parte lo è... L'uomo, come animale sociale, non è interessato soltanto a fare scoperte sul mondo: uno dei suoi compiti è di agire in esso. L'elemento scientifico riguarda i mezzi, l'elemento filosofico si occupa dei fini. È principalmente a causa della sua natura sociale che l'uomo si trova di fronte a problemi etici. La scienza può dirgli come determinati scopi possano essere meglio raggiunti. Quel che non può dirgli è se egli debba perseguire uno scopo piuttosto che un altro.

Bertrand Russell, *Wisdom of the West*, 1959.

Keywords: Vittorio Erspamer – Neurotransmitters – Serotonine

Lucia Negri

Nato nel 1909 a Malosco (Trento), Vittorio Erspamer si laurea in Medicina e Chirurgia a Pavia, nel 1935.

Umile, semplice: aveva mantenuto le caratteristiche delle sue origini. Chi non conosceva bene il Professor Erspamer si permetteva di dire che egli non avesse un buon carattere, che fosse burbero, talora scostante. Sì, è vero, di tempo in tempo poteva apparire spigoloso, quasi autoritario. Era duro quando, da quell'uomo onesto e integro che era, voleva opporsi a certi andazzi comuni ... quando non voleva partecipare a questo o quel gioco di equilibrio - forse sarebbe meglio dire di equilibrismo - universitario... Appariva scostante quando, spirito solitario, combattente solitario, voleva difendere una causa giusta contro il parere interessato di molti¹.

Fra il 1933 e il 1934, ancora studente, pubblica i primi lavori sulle caratteristiche istochimiche delle cellule enterocromaffini utilizzando tecniche per quegli anni all'avanguardia (diazo-reazione, luce di Wood, microscopio a fluorescenza)². Siamo alla vigilia di uno dei periodi più oscuri della civiltà occidentale. Mentre l'EIAR (Ente Italiano per le Audizioni Radiofoniche) inaugura la diretta con radiocronache speciali dall'Etiopia e gli italiani si infatuano dell'avveniristica *Topolino 500*, mentre l'afroamericano Jesse Owens, in barba a Hitler, si afferma alle Olimpiadi di Berlino e la Spagna dà il via alla guerra civile, il giovane studioso, che nel frattempo alla Regia Università di Pavia è diventato assistente alla cattedra di Anatomia e Fisiologia comparate diretta da Maffo Vialli - di lui parlerà sempre come del suo indiscusso maestro -, opta con passione per l'indagine scientifica, per la "*grande scoperta che necessiterà, oltre all'intuito, anche di una buona dose di fantasia e di immaginazione*"³. Nel 1937, in dieci articoli sul Bollettino della Società Medico-Chirurgica di Pavia, illustra le sue ricerche miranti a caratterizzare il secreto delle cellule enterocromaffini:

la sostanza specifica delle enterocromaffini non può essere adrenalina... Tenuta presente la localizzazione finora strettamente intestinale della nuova amina biogena..., noi crediamo di poter proporre il nome di enteramina⁴.

Per tutte le sostanze da lui scoperte, Erspamer proporrà sempre nomi che derivano da quello della specie di origine. La caratterizzazione chimica dell'enteramina è del 1940 e anticipa di circa un decennio la scoperta di M. M. Rapport della serotonina. Enteramina e serotonina altro non sono che la 5-idrossi-triptamina (5-HT), oggi riconosciuta come uno dei principali mediatori delle funzioni cerebrali (Fig. 4).

Nel 1992 Erspamer ricorda in proposito:

Quando sessanta anni or sono ho cominciato ad occuparmi delle cellule enterocromaffini di vertebrato e di elementi cromaffini in tessuti di mollusco e nella pelle di rana non avrei certo pensato che sarei approdato allo studio dei fini meccanismi dell'attività cerebrale⁵.

Dopo un periodo trascorso come borsista all'Istituto di Farmacologia dell'Università di Berlino, nel 1939 si trasferisce a Roma per ricoprire il ruolo di *aiuto* alla cattedra di Farmacologia guidata da Pietro Di Mattei che, dopo averlo incontrato a Pavia, lo vuole con sé. A Roma la sua attività di ricerca prende un taglio più nettamente farmacologico: studia gli effetti di cardiocinetici, di acetilcolina e vitamina B1, di estratti di ghiandole salivari di *Octopus*, ma soprattutto dell'enteramina⁶. La batteria di test biologici che Erspamer mette a punto in questi anni (e che amplierà via via per avere sempre a disposizione quelli adatti a evidenziare le attività delle sostanze in studio) sono il mezzo che gli ha permesso di scoprire l'attività biologica dei moltissimi composti da lui isolati e caratterizzati. La rigorosa analisi comparativa degli effetti prodotti da vari composti, noti e ignoti, su diversi sistemi biologici *in vitro* e *in vivo* è stata la novità e la forza del sistema di ricerca usato da Erspamer che (in epoche in cui il "recettore" era solo un'entità ipotetica) ha così potuto valutare le risposte farmacologiche conseguenti all'attivazione di tipi e sottotipi recettoriali differenti, presenti in diversi organi e tessuti.

La stagnazione culturale e scientifica dovuta al conflitto mondiale provoca inevitabilmente una fase di stallo anche nel suo lavo-

ro di ricerca. Subito dopo la fine della guerra, Erspamer vince la cattedra di Farmacologia alla Facoltà di Medicina di Bari. È il 1947. Mentre l'Italia repubblicana, alle prese con la ricostruzione postbellica - fra Piano Marshall, utopie comunitarie di Adriano Olivetti e prime stragi di mafia -, tenta di conciliare le ragioni della cultura e della scienza con quelle della politica, gli studi nel laboratorio riprendono gradatamente il loro corso⁷. A Bari può avere a disposizione una grande quantità di polpi da cui prelevare le ghiandole salivari posteriori ricche di cellule enterocromaffini. All'enteramina si aggiungono così altre sedici amine, tutte isolate e identificate⁸:

Ed è studiando le amine che a un certo punto noi ci siamo imbattuti in potenti molecole attive nuove, appartenenti a una categoria di sostanze, i peptidi, che solo allora, lentamente, cominciavano ad attirare l'attenzione⁹.

Dalle ghiandole salivari di *Eledone moscata* (il buon moscardino), sempre nel 1947, isola una nuova sostanza, l'eledoisina, la cui struttura peptidica sarà pubblicata nel 1962¹⁰.

Nel 1955, da Bari approda a Parma, sempre come professore di Farmacologia alla Facoltà di Medicina. A dieci anni dalla fine della guerra, tuttavia, il riflesso del boom economico si riverbera anche sull'attività di uno scienziato. Per collaborare in forma più incisiva con l'industria, la ricerca deve poter disporre di investimenti, strumentazioni e organizzazioni di eccezionale portata. Lo scienziato puro, quello che indaga da solo e che fa le sue scoperte totalmente isolato dall'ambiente sociale ed economico nel quale vive - figura frequente nell'aneddotica dei secoli passati ma forse non del tutto realistica neanche allora -, è a questo punto sempre meno verosimile.

Il professor Erspamer è fra i primi a capire che la ricerca, quella vera, quella che porta a risultati originali, ha bisogno non solo di intelligenza, di costanza, di lavoro assiduo, ma anche di importanti mezzi economici. Dato che lo Stato... era del tutto latitante, egli ha pensato che andassero stimolati i rapporti con le industrie chimico-farmaceutiche¹¹.

La collaborazione con i chimici della *Farmitalia* - azienda da lui

prescelta alla fine degli anni Cinquanta per creare proficui raccordi fra università e industria - è essenziale sia per l'analisi della struttura chimica delle nuove molecole, da lui isolate e caratterizzate farmacologicamente, sia per la successiva sintesi di quelle stesse molecole e di numerosissimi analoghi sintetici, basilari per la valutazione del 'rapporto struttura-funzione'; tale procedura è ancora oggi fondamentale per la ricerca e lo sviluppo di farmaci innovativi. Oltre al sodalizio con l'imprenditoria illuminata della Farmitalia, Vittorio Erspamer introduce un'altra novità:

quella dell'unicità della linea di ricerca... Egli sceglie per sé una pista che tutti riconosceranno come sua e solo sua. Ovviamente le collaborazioni saranno necessarie..., ma la linea di ricerca deve rimanere ben definita, ben chiara... All'epoca, nei laboratori italiani, prevaleva l'eclittismo scientifico: ciascuno lavorava su più tematiche che finivano per portare a risultati marginali nel grande flusso della ricerca internazionale... Erspamer no, se sceglie un tema, vi rimane fedele per tutto il resto della sua vita di ricercatore¹².

L'incontro con Pietro Melchiorri a Roma, dove nel 1969 è chiamato alla guida dell'Istituto di Farmacologia medica, è in tal senso emblematico. Ricorda Melchiorri:

*Nonostante le comuni origini di 'scuola' il nostro primo colloquio non fu certo 'affettuoso'. Io gli descrissi brevemente le mie ricerche sulla regolazione farmacologica della secrezione degli ormoni corticosurrenali ed Egli di rimando mi disse che a lui non interessavano gli steroidi ma i peptidi. Pensai di lasciare l'Istituto e di dedicarmi alla professione medica. Ma una settimana dopo il professor Erspamer mi chiamò e mi disse: 'Lei studia le regolazioni ipofisi-surrene; se vuole collaborare può provare nei suoi test alcuni estratti peptidici di pelle di anfibio che non sono attivi sugli organi isolati che io studio'... La nostra collaborazione portò alla scoperta, nella pelle della rana *Phyllomedusa Sauvagei*, del peptide *sauvagina*¹³.*

Grazie anche ai finanziamenti ricevuti dalla *Farmitalia*, nel corso degli anni Erspamer raccoglie più di cinquecento specie di anfibi, provenienti da tutto il mondo, e molti organismi marini, soprattutto molluschi ma anche attinie e altre specie. Con spirito da

autentico esploratore, non esita nemmeno a dirigere personalmente le spedizioni dalle Ande del Cile alla barriera corallina australiana al Sudafrica. Non posso dimenticare il professor Erspamer, in tenuta da esploratore, che, incurante del sole cocente di Durban o delle gelide acque di Cape Town, perlustrava le scogliere (senza lasciarci un attimo di tregua) insieme al raccoglitore sudafricano alla ricerca di molluschi e di anemoni di mare finché la marea lo permetteva. Nel pomeriggio si dovevano classificare gli esemplari raccolti per poi pesarli e infine buttarli nel liquido di estrazione (già preparato in bottiglie di vetro scuro portate con noi dall'Italia).

Il professore è stato un grande viaggiatore, reale e virtuale. La sua conoscenza della geografia era notevolissima; organizzava le spedizioni scientifiche con largo anticipo e con minuzia di particolari. Ricordo che, prima della partenza per il Sudafrica, aveva stabilito attentamente l'itinerario da seguire, sapeva quale specie di animali avremmo potuto trovare e aveva predisposto la strumentazione necessaria: bilance, forbici, bisturi, pinze, solventi e bottiglie con i relativi tappi di sughero e spago per legarli. Aveva già cooptato i raccoglitori e provveduto alla logistica. Attento osservatore e con una memoria di ferro, dopo venticinque anni ricordava alla perfezione i nomi di tutte le località dove erano state effettuate le raccolte. Quasi come Colombo e Vespucci, nelle sue 'navigazioni' tra migliaia di specie di anfibi, Erspamer era guidato dal suo senso di orientamento 'biologico'.

Dalle sue esperienze, scrupolosamente catalogate e conservate, aveva elaborato una teoria geo-filogenetica di correlazioni tra le diverse specie geografiche di anfibi, basata sul contenuto cutaneo di peptidi ed amine, che, come stella polare, lo guidava nelle sue spedizioni di raccolta verso le specie più ricche di nuove molecole biologiche¹⁴.

I suoi 'raccoglitori di fiducia', sparsi ai quattro angoli del mondo, spedivano a Roma rane vive, cosicché, puntualmente, a ognuno di questi invii seguivano giornate di febbrile attività nel corso delle quali tutto il personale dell'Istituto, senza alcuna distinzione di ruolo, era precettato per la cura e il trattamento delle rane.

Quando non era possibile la spedizione di animali vivi, i raccoglitori erano in grado di spedire pelli di rane essiccate oppure infusi delle pelli (in alcool e acido acetico). Naturalmente gli esemplari erano già classificati da esperti zoologi.

La pelle dell'anfibio è un'inesauribile miniera di molecole di grande interesse biochimico e farmacologico. Il gruppo di ricerca guidato da Erspamer, a Bari, Parma e poi Roma, ha lavorato attivamente per più di mezzo secolo portando all'individuazione, identificazione della struttura chimica, sintesi e studio farmacologico di oltre sessanta nuove molecole, soprattutto amine biogene e polipeptidi, ma anche qualche alcaloide. Le indol-alchil-amine hanno costituito, con l'enteramina, il punto di partenza della ricerca di Erspamer sui composti attivi della pelle di anfibio. Sono le amine più diffusamente e copiosamente presenti nella pelle degli anfibi, dagli urodeli agli anuri. Erspamer lo ha potuto dimostrare attraverso un ampio screening che utilizza metodi farmacologici e reazione colorate su cromatogrammi cartacei ed elettroferogrammi. Tra gli alcaloidi, presenti soprattutto nelle salamandre e negli anuri tropicali del genere *Phillobates* e *Dendrobates*, Erspamer ha isolato e studiato farmacologicamente la pseudophrynamina A e soprattutto la pumilotossina B; quest'ultima esplica una potente azione di attivazione della pompa del sodio con effetti su muscoli scheletrici e sul cuore (disturbi del ritmo).

Alla fine degli anni cinquanta l'interesse di Erspamer si focalizza sui peptidi. Eledoisina (1962), fisalemina (1964) e persino kassinina furono disponibili in forma pura parecchi anni prima che fossero delucidate le strutture della sostanza P e della neurokinina. Questi ed altri peptidi, che hanno la caratteristica di indurre rapida contrazione di preparazioni di muscolatura liscia in "vitro", ancora oggi si identificano con un nome coniato da Erspamer: tachichinine.

Nei laboratori dell'Istituto di Farmacologia Medica dell'Università di Roma, Vittorio Erspamer ha isolato da anfibi e molluschi più di cinquanta nuovi peptidi bioattivi. La ceruleina, le tachichinine, la sauvagina, la bombesina, le dermorfine, le deltorfine sono solo alcuni capostipiti di

dieci nuove famiglie di peptidi naturali che il gruppo di ricercatori guidato da Erspamer ha sequenziato, sintetizzato e caratterizzato nelle principali proprietà biologiche. Ma assai più che in Italia, i peptidi scoperti da Erspamer sono stati oggetto di numerosi studi nei laboratori di ricerca biomedica europei e nordamericani. Una breve consultazione della MEDLINE mostra ad esempio che dal 1970 ad oggi la bombesina è stata oggetto di 3340 pubblicazioni, la sauvagina di 240, la dermorfina di 452, la deltorfina di 354, la eledoisina di 810, la ceruleina di 1939 e le tachichinine di 2500¹⁵.

I peptidi biologicamente attivi, dunque,

hanno costituito il filone di ricerca più assiduamente e con maggiore successo coltivato dal nostro gruppo. Anche perché ben presto ci si è accorti che i risultati ottenuti in questo campo trascendevano largamente il mero interesse accademico comparativo per acquistare un valore biologico del tutto generale. Quasi tutti i peptidi della pelle di anfibio hanno infatti rivelato di possedere contropartite nei tessuti di mammifero, soprattutto intestino e cervello¹⁶.

Alcuni peptidi della pelle degli anfibii sono semplicemente la controparte (con frequenti varianti di sequenza) di molecole analoghe già conosciute nei tessuti dei mammiferi (bradichinine, angiotensine, TRH). Altri peptidi sono stati identificati e studiati contemporaneamente nella pelle degli anfibii e nei tessuti dei mammiferi (caeruleina *versus* colecistochinina e gastrina; eledoisina e fisalemina *versus* sostanza P); in altri casi le indagini sulle molecole peptidiche della pelle di rana hanno preceduto e pilotato la scoperta di peptidi nuovi nei tessuti di mammifero. Come nel caso della bombesina – identificata nel 1970 –, che ha percorso di otto anni l'individuazione dei peptidi bombesino-simili di mammiferi (Gastrin Releasing Peptides e neuromedina B), o anche della kassinina, che ha preceduto la scoperta degli analoghi neurochinina A e neurochinina B, o infine della sauvagina, che ha percorso di due anni il chiarimento della struttura della corticorelina (CRH).

Nel 1979, a conclusione del suo mandato per la direzione dell'Istituto di Farmacologia medica, Vittorio Erspamer inaugura un'altra stagione d'intensa produttività scientifica. Coadiuvato da

Giuliana Falconieri – compagna di vita e di lavoro –, dai collaboratori – Pietro Melchiorri, Giovanna Improta, Maria Broccardo, oltre a chi scrive – e da vari gruppi di ricerca dell’area biomedica e clinica dell’Università di Roma, si getta a capofitto nel settore dei peptidi ad attività oppioide. I peptidi oppioidi sono esclusivi delle rane arboree, del genere *Phyllomedusa*, che vivono in Amazzonia. Durante i riti propiziatori per la caccia, gli indigeni, per diventare “grandi cacciatori” e sentirsi “invincibili”, sono soliti applicare il secreto della pelle di queste rane su piccole bruciature prodotte appositamente. Lo stato “di grazia” in cui vengono a trovarsi è dovuto in realtà al potere analgesico ed euforizzante di due famiglie di peptidi contenuti nel secreto della pelle di questi anfibi: la dermorfina (analgesico almeno duecento volte più potente della morfina) e la deltorfina (analgesico ed euforizzante). Questi peptidi e loro analoghi di sintesi utilizzati ormai da ricercatori di tutto il mondo sono stati fondamentali per caratterizzare il ruolo funzionale dei recettori oppioidi, soprattutto del tipo delta-oppioide.

Dunque un lavoro ciclopico, “*di un vero genio della farmacologia*”¹⁷. Nel 1984 Vittorio Erspamer lascia la cattedra per raggiunti limiti di età, ma non abbandona affatto la ricerca. Sempre instancabile, continua fino all’ultimo la sua attività in laboratorio. A ottantadue anni compiuti redige un capitolo di ben 173 pagine – con oltre 700 voci bibliografiche – per il primo dei sei volumi di *Amphibian Biology*, curata da Harold Heatwole e George T. Barthalmus per i tipi della Surrey Beatty & Sons.

La sua carriera è costellata di premi e riconoscimenti, dal Feltrinelli per la Medicina, nel lontano 1954, al Premio Invernizzi, nel 1999, alle lauree *honoris causa* attribuitegli da vari atenei italiani. Nel 1990, a chi gli chiede se è dispiaciuto per non avere ricevuto il Nobel – per il quale è stato candidato ben due volte – risponde:

*Mah, non so bene cosa dire. Ne ho parlato anche con mia moglie, e direi questo: io, per me, sono assolutamente calmo e tranquillo. Certo che però una cosa tanto importante avrebbe avuto una ‘ricaduta’ sulle ricerche, sui miei collaboratori*¹⁸.

Una piccola lezione di eleganza intellettuale a dispetto di quel-

l'esibizionismo culturale già insediato sulla ribalta accademica di fine millennio.

BIBLIOGRAFIA E NOTE

1. MARTINI L., *Vittorio Erspamer*. Rendiconti Lincei - Supplemento 2002 (IX); 8: 15.
2. Le cellule cromaffini (o argentaffini) sono così denominate per la proprietà di colorarsi reagendo ai sali di cromo o di argento.
3. MARTINI L., *Vittorio Erspamer*, op. cit. n. 1, p. 6.
4. *Enteramina* è il nome originale dato nel 1937 da Vialli ed Erspamer alla secrezione del sistema a cellule enterocromaffini che, in senso ampio, comprende: le cellule enterocromaffini del tratto gastrointestinale dei mammiferi, le cellule entocromaffini delle ghiandole salivari posteriori di *Octopoda*, del corpo ipobranchiale dei molluschi Muricidi e le strutture cromaffini delle ghiandole cutanee degli anfibi. Nel 1946 è stato dimostrato che l'enteramina è una indol-alchil-amina.
5. ERSPAMER V., *Il decennio del cervello: inconsueto contributo italiano alla conoscenza delle molecole della comunicazione nervosa*. Rendiconti delle Adunanze solenni, Accademia dei Lincei, 1992; 9, 3: 115, Adunanza solenne del 12 giugno.
6. Gli studi farmacologici sull'enteramina sono pubblicati in tedesco nel 1940 sulla prestigiosa rivista *Naunyn-Schmiedebergs Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie*.
7. Per la difesa dell'autonomia della cultura e della scienza dalla politica, in quegli anni, si rimanda alle annate 1946-1947 della rivista *Il Politecnico*. Fra i tanti contributi, rammentiamo qui quello dello scrittore Elio Vittorini: "*Politica si chiamerà la cultura che, per agire, si adegua di continuo al livello di maturità delle masse. Continuerà invece a chiamarsi cultura la cultura che, non impegnandosi in nessuna forma di azione diretta, saprà andare avanti sulla strada della ricerca*" (VITTORINI E., *Politica e cultura. Lettera a Togliatti*. Il Politecnico 1947; 35, ripubblicata in: FORTI M. e PAUTASSO S. (a cura di), *Il Politecnico*. Milano, Rizzoli, 1975, pp. 120-123).
8. Fra queste ricordiamo: Octopamina, Leptodactylina, Murexina, Trypargina.
9. ERSPAMER V., *Il decennio del cervello*, op. cit. n. 5, p. 116.
10. ERSPAMER V. e ANASTASI A., *Structure and pharmacological mactions of eledoisin, the active endecapeptide of the posterior salivary glands of Eledone*. *Experientia* 1962;18: 58-59.
11. MARTINI L., *Vittorio Erspamer.*, op. cit. n. 1, pp. 9-10.
12. *Ibid.*

Vittorio Erspamer

13. MELCHIORRI P., *Vittorio Erspamer*. SIF Notizie 2000 (XV); 1:10.
14. *Ibid.*, p. 11.
15. MELCHIORRI P., *Storia dell'insegnamento della Farmacologia nell'Università La Sapienza.*, In: *Il Policlinico*. Roma, Casa Editrice Ateneo "La Sapienza", in corso di stampa.
16. ERSPAMER V., *Sostanze Bioattive: dalla pelle di un anfibio al cervello di uomo*. Prolusione tenuta nell'inaugurazione del 205° Anno Accademico dell'Accademia Nazionale delle Scienze, Marzo 1987, <http://www.accademiaxl.it/biblioteca/virtuale>.
17. MARTINI L., *Vittorio Erspamer.*, op. cit. n. 1, p. 15.
18. ERSPAMER V., *L'uomo che rubò ad una rana l'idea da Nobel*. Intervista al *Corriere della sera*, 12 novembre 1990.

Correspondence should be addressed to:

Lucia Negri, Dipartimento di Farmacologia Università di Roma "La Sapienza"
e-mail: lucia.negri@uniroma1.it