

BREVE STORIA DEI LABORATORI DI CHIMICA TERAPEUTICA DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Giorgio Bignami e Amilcare Carpi De Resmini

Introduzione

L'Istituto Superiore di Sanità (ISS) emerse dalla seconda guerra mondiale senza danni significativi alle cospicue risorse umane, strumentali e logistiche che il direttore Domenico Marotta era riuscito a mettere insieme negli anni prebellici, grazie alle sue eccezionali capacità tecnico-scientifiche, manageriali e politiche. Infatti i micidiali bombardamenti di San Lorenzo del luglio-agosto 1943 lo avevano colpito solo “di striscio”: e rivedendo nelle foto e nei filmati d'epoca dell'onnipresente Istituto Luce lo scenario di devastazione e di morte in tutta la zona circostante – giù giù sino ai tram sventrati dalle bombe sul viale della Regina, vicinissimo all'Istituto, agli edifici diroccati del Policlinico Umberto I – ci si deve chiedere se non fosse stato ordinato ai puntatori dei Liberatori americani, che operavano di giorno e con una visibilità perfetta, di risparmiare il visibilissimo fabbricone, forse da considerarsi “extraterritoriale” in quanto costruito pochi anni prima con i dollari della statunitense Fondazione Rockefeller (per questo co-finanziamento italo-americano per la costruzione dell' Istituto di sanità pubblica, poi ISS, v. Anonimo, 1960; Accademia Nazionale delle Scienze, 2000; Bignami, 2002; Donelli e Serinaldi, 2003).

Anche il patrimonio strumentale era rimasto in larga misura intatto, salvo per lo scippo del moderno microscopio elettronico Siemens, prelevato (con tanto di ricevuta teutonicamente regolare) e quindi rimpatriato dall'occupante nazista⁽¹⁾. Infine – e questo era probabilmente il fatto più importante – praticamente intatto era anche il patrimonio umano, in particolare quello dei tre gruppi

⁽¹⁾Si trattava dell'originale dello strumento che poco dopo la fine della Seconda guerra mondiale venne ricostruito dai fisici dell'ISS e che attualmente è esposto nello scalone centrale dell'Edificio 1 dell'Istituto.



Ricercatori e tecnici del laboratorio di malariologia (al centro il capo laboratorio A. Missiroli). 1938

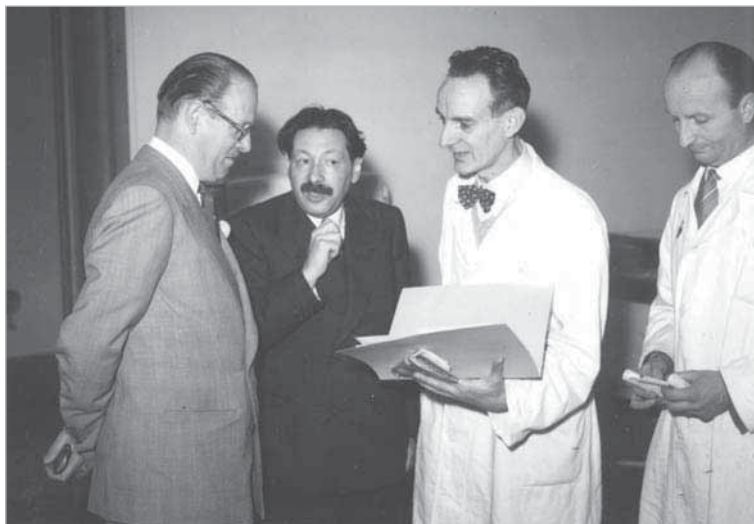
che maggiormente pesavano sulla scena dell'Istituto: cioè i malariologi il cui capo era Alberto Missiroli, già valido collaboratore dell'esperto della Fondazione Rockefeller Lewis Hackett, quindi responsabile delle attività che erano state alla base del patto italo-americano per il cofinanziamento dell'Istituto (v. il capitolo di Majori in Accademia Nazionale delle Scienze, 2000, pp. 137-147; Donelli e Serinaldi, 2003); il folto gruppo dei chimici guidato dallo stesso Marotta, capo degli omonimi laboratori oltre che direttore generale⁽²⁾; e il gruppo dei fisici guidato da Cesare Trabacchi, già collaboratore del gruppo Fermi nella precedente sede di via Panisperna, dove saggiamente amministrando i fondi del laboratorio di Fisica della sanità pubblica, meglio noto come

⁽²⁾La Direzione generale era nella sede attuale della Presidenza, accanto all'Aula Magna – l'attuale Aula Pocchiari – e all'ingresso principale che registrava il fitto via-vai dei visitatori spesso illustri, mentre la direzione dei laboratori di Chimica, provenienti dalla sede dell'ex convento di S. Eusebio in Piazza Vittorio, si trovava proprio nel cuore dell'edificio, all'attuale piano F, in corrispondenza del balcone delle bandiere (per l'opera di Marotta nelle varie fasi prima e dopo la fondazione dell'ISS, v. Anonimo, 1960; Bovet, 1975; Accademia Nazionale delle Scienze, 2000; Bignami, 2002).

Ufficio del Radio, si era meritato il titolo di “Divina Provvidenza” (v. il capitolo di Battimelli in Accademia Nazionale delle Scienze, 2000, pp. 149-160). Infatti Marotta, durante i nove difficili mesi dell’occupazione tedesca e della Repubblica di Salò, era riuscito con vari pretesti a rinviare di giorno in giorno, sino all’arrivo degli Alleati il 4 giugno 1944, l’esecuzione dell’ordine di trasferire uomini e mezzi nell’Italia del Nord, dove l’Istituto sarebbe probabilmente andato a morire.

Forte di questi assi nella manica – **cioè di risorse particolarmente ricche e qualificate rispetto alle condizioni di un paese devastato e immiserito, dove molto mancava e il poco che c’era spesso era razionato** – e **forte anche di nuovi e validi appoggi politici, come quello del suo vecchio conoscente ed estimatore Francesco Saverio Nitti**, reduce dal lungo esilio francese negli anni del regime fascista, Marotta non perse tempo. Da un lato, infatti, si fece subito promotore di energiche azioni a favore della salute pubblica, come la campagna antimalarica condotta da Missiroli, mirata prima a tamponare la minacciosa recrudescenza della malattia, soprattutto nelle zone devastate dagli eventi bellici, poi a sradicare l’infestazione. Dall’altro lato andava pensando e programmando importanti sviluppi in nuove aree tecnico-scientifiche che proprio negli anni di guerra avevano mostrato il loro notevole potenziale di ricadute a favore della salute pubblica, come quella dei chemioterapici e quella degli antibiotici; e questo, sempre tenendo a mente il precetto del suo maestro Emanuele Paternò ⁽³⁾: cioè che

⁽³⁾Emanuele Paternò, ordinario di chimica all’Università di Roma dove era stato chiamato nel 1893 dall’Università di Palermo, fu anche Direttore del Laboratorio di Chimica della Sanità pubblica, allora collocato nell’ex convento di S. Eusebio in Piazza Vittorio Emanuele. Qui cominciò la carriera romana di Domenico Marotta, chiamato da Paternò nel 1910, poco dopo la sua laurea presso l’Università di Palermo. Il testo di Paternò a sostegno di un forte impegno nella ricerca di base degli addetti ai laboratori con compiti “strumentali” è così riportato in apertura del fascicolo dei Rendiconti dell’Istituto Superiore di Sanità del 1960 dedicato al 25° anniversario dell’inizio della sua attività nel 1935, un anno dopo la inaugurazione formale del 1934 (cioè quello stesso fascicolo in cui si trova il testo citato come Anonimo, 1960): “Ho poi incoraggiato il personale ad intraprendere e continuare, nei limiti di tempo disponibile, ricerche scientifiche propriamente dette. E ciò non solo per non precludere ogni ulteriore carriera agli assistenti, ma anche ed ancor più perchè la esperienza mi ha mostrato che l’abitudine alla ricerca scientifica pura tiene viva l’intelligenza, la cultura e l’attitudine sperimentale, ed agevola l’esame di qualunque problema con larghezza di vedute. *Molti dei Laboratori speciali si riducono spesso ad officine ove si compiono quasi macchinalmente delle analisi, e perdono ogni iniziativa ed ogni valore appunto perchè in essi è stato assorbito ogni germe di vita scientifica*” (corsivo nostro).

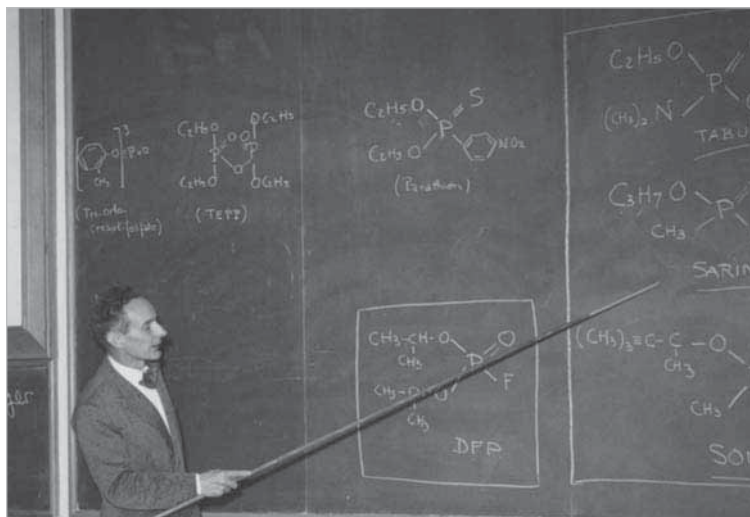


I premi Nobel E.B. Chain e D. Bovet con l'ambasciatore d'Inghilterra, a sinistra, e con il collaboratore di Bovet G.L. Gatti. 1956

le funzioni “strumentali” degli istituti di sanità pubblica, come quelle consultive e di controllo, dovessero essere sostenute da un forte apparato di ricerca di base, pena lo scadimento nella banale routine e la inesorabile dequalificazione. Così già nel 1947 Daniel Bovet e la sua stretta collaboratrice (e moglie) Filomena Bovet-Nitti potevano trasferirsi dall'Istituto Pasteur di Parigi a Roma, per fondare i nuovi Laboratori di Chimica terapeutica (LCT) dell'Istituto; e poco dopo Ernst Boris Chain, appena insignito del premio Nobel insieme a Fleming e Florey per il ruolo determinante da lui svolto nello sviluppo della penicillina (Clark, 1985; Lax, 2004), accettava anch'egli l'invito di Marotta a trasferirsi all'ISS per avviare importanti nuove attività come quelle di genetica e chimica microbiologica, finalizzate soprattutto (ma non soltanto) allo sviluppo e alla produzione degli antibiotici (Bovet, 1979-80; Clark, 1985; capitoli di Sheppard e di Gualandi in Accademia Nazionale delle Scienze, 2000, pp. 197-209 e 211-222).

All'operazione di fondazione dei LCT era venuto a mancare all'ultimo momento un contributo assai importante che avrebbe dovuto riguardare lo sviluppo della chemioterapia antibatterica.

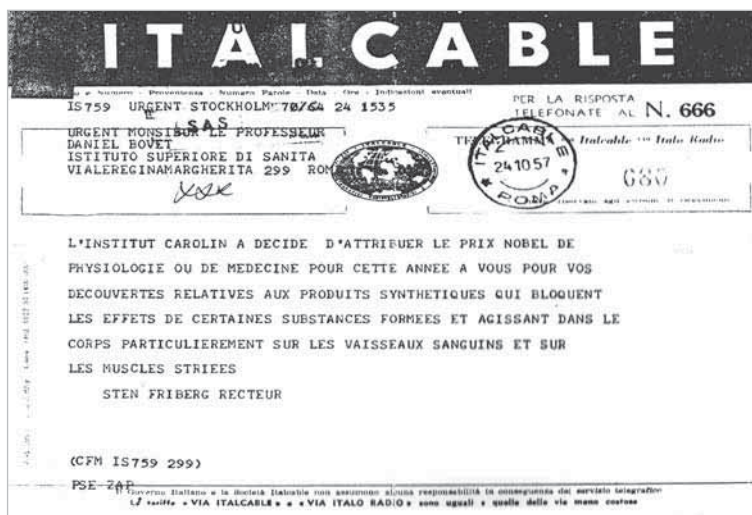
Infatti insieme ai coniugi Bovet doveva venire a lavorare a Roma Federico Nitti, fratello di Filomena: cioè il noto microbiologo che insieme a Daniel Bovet, farmacologo, e a Jacques Tréfouel (più tardi direttore dell'Istituto Pasteur), chimico del farmaco, aveva qualche anno prima condotto il memorabile lavoro col quale si mostrava che l'azione antibatterica del Prontosil rosso – **il primo agente** anti-infettivo realmente efficace, messo a punto da Domagk in una importante azienda chimico-farmaceutica tedesca – **era in realtà** dovuta a una piccola parte della voluminosa molecola del colorante, la para-amino benzensulfonamide (o sulfanilamide o sulfonamide o sulfamide: da qui la corsa in tutto il mondo per sviluppare la numerosa famiglia dei sulfamidici, dapprima soprattutto come agenti anti-infettivi, ma poi anche con altre importanti proprietà terapeutiche, come nel caso dei diuretici e degli antidiabetici orali; Bovet, 1991). Ma Federico Nitti, già afflitto da qualche problema di salute, poco prima di venire a Roma si contagiò accidentalmente con una coltura di bacilli di Koch particolarmente virulenta. In breve tempo fu stroncato da una forma fulminante di tubercolosi (e questo, poco tempo prima che venissero introdotti in terapia l'isoniazide e la streptomycin, rispettivamente il primo chemioterapico e il primo



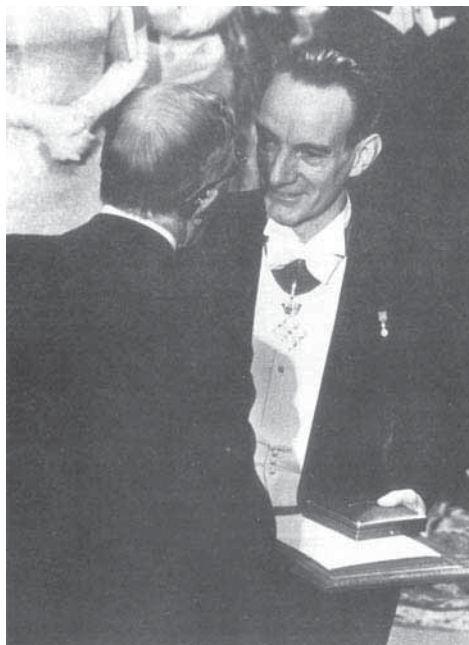
Daniel Bovet durante una lezione sugli anticolinesterasici organofosforici.

antibiotico di elevata efficacia antitubercolare). Quindi lo sviluppo del settore di chemioterapia antibatterica dovette essere rinviato *sine die*, e le risorse disponibili vennero interamente dedicate alle aree di competenza di Daniel e Filomena Bovet.

Daniel Bovet, negli anni successivi al lavoro sui sulfamidici, aveva sviluppato all'Istituto Pasteur alcuni importanti settori della chimica terapeutica basati sulla sintesi mirata di nuovi prodotti poi sottoposti allo studio farmacologico, in particolare quello degli antistaminici e quello dei curari di sintesi. Tali lavori si ispiravano a una concezione che all'epoca era particolarmente innovativa, comportando lo studio sistematico degli agonisti e antagonisti di sostanze che si formano nell'organismo e qui svolgono funzioni di normale regolazione in vari processi fisiologici, ma che sono suscettibili di contribuire a deviazioni patologiche (nella figura il testo del telegramma con il quale fu trasmessa da Stoccolma a Bovet la notizia che gli era stato assegnato il premio Nobel per la medicina o la fisiologia per il 1957, con una motivazione che si riferiva a questi lavori). Negli anni di guerra, quando le drastiche restrizioni nei mezzi disponibili per la ricerca durante l'occupazione tedesca di Parigi spesso imponevano



Telegramma da Stoccolma con la notizia dell'assegnazione del premio Nobel per la medicina o la fisiologia al Prof. Daniel Bovet. 1957



Il Re di Svezia Gustavo VI Adolfo consegna il premio Nobel a Daniel Bovet. (10 dicembre 1957)

lunghe interruzioni delle attività sperimentali, i coniugi Bovet si erano impegnati in una esautiva revisione della letteratura riconducibile alla strategia appena delineata, un lavoro che sarà pubblicato qualche anno più tardi (Bovet e Bovet-Nitti, 1948) e che gli allievi e collaboratori del laboratorio romano ribattezzarono con rispettosa ironia “La Bibbia”⁽⁴⁾.

Già alcuni dei più autorevoli fisiologi e farmacologi dell’epoca avevano colto il carattere originale e innovativo di

questo approccio, ben prima della sua applicazione su più vasta scala nel laboratorio romano e del riconoscimento con la assegnazione del premio Nobel nel 1957. Per esempio Sir Henry Dale, il noto fisiologo che aveva gettato le basi degli studi sul ruolo dei mediatori chimici, già negli anni quaranta considerava Bovet il suo vero successore, come colui che oltre alle conferme sul piano teorico aveva pienamente dimostrato lo straordinario potenziale applicativo dell’approccio da lui inaugurato⁽⁵⁾.

⁽⁴⁾Il volume reca una significativa dedica “A notre frère et camarade Federico Nitti”, del quale si è appena detto, come per sottolineare la sua presenza in spirito nei nuovi LCT appena inaugurati.

⁽⁵⁾Infatti un presentatore di Bovet conferenziere potrà qualche anno dopo chiedere al pubblico: chi di voi non ha preso almeno una volta un farmaco inventato dal professor Bovet? E ancora un dettaglio curioso: la ammirazione di Dale era tale che all’arrivo dei coniugi Bovet a Oxford per il primo congresso internazionale di Fisiologia, nel 1948, Sir Henry non solo andò in persona a riceverli alla stazione ferroviaria, ma non trovandosi un facchino, li costrinse a una imbarazzante discussione insistendo per avere l’onore di portare lui stesso, già abbastanza anziano, una delle loro valigie!



Giovanni Battista Marini Bettòlo Marconi (a sinistra) con Bovet e il Prof. Wunderly, 1957

Fondazione e primi sviluppi dei Laboratori di Chimica terapeutica

Si avviò così nel 1947, dopo che Daniel Bovet ebbe preso la cittadinanza italiana – il che tra l'altro consentiva il suo ingresso nei ruoli della nostra pubblica amministrazione e la sua nomina a capolaboratorio⁽⁶⁾ – l'attività dei nuovi LCT. La logistica era inizialmente assai limitata, ma ben presto venne notevolmente ampliata grazie ai lavori di sopraelevazione dell'edificio principale, dove i LCT andarono a occupare l'ala Nord del nuovo 6° piano (allora 3° piano, contando da quello “nobile” dell'ingresso principale, della Direzione e dell'Aula Magna; attuale piano G dell'Edificio 1).

Anche le risorse umane crebbero rapidamente a partire dal primo piccolo nucleo che comprendeva i due Bovet e un ristretto numero di collaboratori arruolati in prima battuta. Particolarmente significativo fu l'arrivo nel 1949 di Giovanni Battista Marini Bettòlo Marconi, le cui notevoli competenze sia di chimica organica e

⁽⁶⁾Ma si trattava di un fermo impegno assunto con i famigliari e con gli altri esuli italiani a Parigi ben prima della fine della guerra, negli anni più bui quando erano rimasti in pochi quelli che nutrivano speranze di riscatto.

farmaceutica (in particolare nel vasto settore delle sostanze naturali, cui Marini già si era dedicato con successo nella precedente attività in America latina), sia di chimica biologica, consentirono di dare ai LCT l'assetto che avrebbero poi mantenuto per molti anni successivi (Accademia Nazionale delle Scienze, 1999). Infatti Daniel Bovet, capo dei laboratori – l'unica carica dirigenziale, al di sotto di quella di direttore di istituto e al di sopra di tutto il restante personale, che fosse contemplata dall'ordinamento del tempo – con il consenso di Marotta designò informalmente come vice-capi Filomena Bovet-Nitti e Marini Bettòlo, rispettivamente per i settori biofarmacologici e per quelli chimici. Si costituì così un trio dirigenziale particolarmente funzionale alle esigenze delle varie attività di ricerca: infatti, oltre alle specifiche competenze in esso rappresentate, era caratterizzato da una straordinaria coesione interna (fenomeno assai raro nelle istituzioni di ricerca, in cui ognuno tende a esser “prima donna”!) e da uno stretto rapporto di sincera amicizia e di reciproca stima e fiducia col direttore Marotta. Ciò contribuiva a superare le molte inevitabili difficoltà, a partire da quei Catch 22 burocratici che da sempre affliggono le pubbliche amministrazioni, di cui così efficacemente ha scritto Augusto Frassinetti (1973)⁽⁷⁾ e che hanno dato luogo a innumerevoli battute e dizioni maliziose, come il popolare acronimo UCAS (ufficio complicazione affari semplici).

I LCT crebbero rapidamente e con una notevole diversificazione delle attività e delle relative strumentazioni, ora acquistate da fornitori commerciali, ora fatte in casa interamente o in parte, grazie alla collaborazione di servizi tecnici straordinariamente diversificati ed efficienti. Tali servizi costituivano un chiaro esempio di quello che non era né il minore né l'ultimo dei molti assi nella manica del direttore Marotta, il quale era convinto che l'“assistente dei laboratori speciali” – come lo aveva definito il suo maestro Paternò⁽³⁾ – dovesse applicarsi anima e corpo al suo lavoro di ricerca e a quello

⁽⁷⁾L'edizione del 1973 qui citata era stata preceduta da una stesura più limitata nel 1952 per i tipi di Guanda (Parma). Vale la pena di ricordare, oltre al lapidario titolo “Misteri dei ministeri”, il lungo sottotitolo che scimmietta lo stile degli antichi testi ibridato con quello dei ponderosi trattati scientifici di ispirazione germanica sui quali tribolavano i nostri padri e i nostri nonni: “Il primo trattato di Ministerialità Generale & Comparata arricchito di nuove rivelazioni ipotesi esempi e controprove in tre libri compiutamente ordinato”.

collegato di tipo “strumentale”, basato sul know-how acquisito attraverso la ricerca, e basta: cioè senza gli sperperi di tempo ed energie e senza le preoccupazioni inevitabilmente distraenti che possono derivare volta per volta dai misteri dolorosi della gestione amministrativa, dalle laboriose istruttorie tecniche preliminari agli approvvigionamenti, dai rompicapo per assemblare strumenti o parti di strumenti da farsi in casa qualora non disponibili sul mercato (o non disponibili nella versione desiderata). Sotto il suo occhio costantemente vigile, tutta la macchina sia tecnica che amministrativa dell'ISS era oliata per funzionare secondo questa finalità, quasi come una lampada di Aladino pronta a soddisfare le più ardue richieste, purché ragionevolmente giustificate dalle esigenze del lavoro⁽⁸⁾.

A distanza di dieci anni dalla fondazione, l'equilibrio nella crescita delle varie componenti dei LCT si può verificare nella fotografia di gruppo scattata subito dopo l'annuncio del conferimento del premio Nobel a Daniel Bovet nel 1957. In questa immagine, infatti, oltre ai coniugi Bovet e a Marini Bettòlo seduti al grande tavolo della biblioteca-sala di riunione, e non contando gli ospiti e il personale non ricercatore, si trovano sei ricercatori

⁽⁸⁾Marotta faceva personalmente un minuzioso esame di merito di tutti i buoni d'ordine sia interni che esterni, prima del loro avvio agli uffici amministrativi e ai servizi tecnici; verificava sistematicamente che i beni e servizi ordinati venissero effettivamente e sollecitamente messi a buon uso. (Per esempio, in casi sospetti di costituire ordini a vanvera, in particolare di pubblicazioni, egli sospendeva l'inoltro della richiesta all'amministrazione. Dopo qualche settimana, in caso di mancato reclamo per l'eccessivo ritardo della consegna, convocava l'ordinante nel suo studio e tirava fuori dal cassetto, come paterno ammonimento a fare un uso più oculato delle risorse dell'Istituto, il buono d'ordine inevaso, detto in gergo “cadavere”). Marotta inoltre “esplorava” regolarmente di persona tutti i locali dell'Istituto, prendendo nota di ogni minima irregolarità, giù giù sino al vetro incrinato, alla mattonella sconnessa, all'apparecchio lasciato senza l'apposita copertura (v. nella commemorazione fatta da Bovet, 1975, la vivida descrizione delle attività dell'infaticabile “Domenico della domenica”). Infine un leggendario “camminatore” (il termine ufficiale col quale erano una volta chiamati i fattorini), Lorenzo Gricia, che riscuoteva la sua piena fiducia, era informalmente incaricato di farsi carico, oltre che delle commissioni di ufficio, di vari problemi personali dei ricercatori, dalle laboriose pratiche anagrafiche alle estenuanti procedure necessarie per ottenere il passaporto: preziosa figura che in quel di Napoli si sarebbe chiamata “spicciafaccende”, che, scorrazzando per tutta Roma su una moto con sidecar, risparmiava agli addetti ai lavori tecnico-scientifici varie giornate all'anno di frustranti peregrinazioni da un ufficio all'altro.



I coniugi Bovet con i collaboratori nella riunione di laboratorio subito dopo l'annuncio del conferimento del premio Nobel.

biomedici all'epoca in ruolo o con incarico stabile, anticamera dell'immissione in ruolo (sono nomi che quasi tutti si ritrovano nelle voci bibliografiche scelte per esemplificare le varie attività illustrate più oltre: Amilcare Carpi De Resmini, Gian Luigi Gatti, Vincenzo Longo, Maria Marotta, Wanda Scognamiglio, Michele Virno) e sei ricercatori chimici (Stefano Chiavarelli, Maria Ada Iorio, Rodolfo Landi Vittory, Luca Renzi, Guido Settimj, Vittorio Rosnati; è assente un settimo, Domenico Misiti) (per l'identificazione nella fotografia di gruppo v. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*, vol. 29, 1993, Suppl.1, pag. 49, accessibile on line sul sito www.iss.it). I due settori di attività erano strettamente integrati tra di loro non solo sotto il profilo formale – cioè l'organigramma e le relative procedure concorsuali, unificate per chimici, biologi e medici, con prove in parte in comune, in parte specifiche per i due principali settori – ma anche sotto quello sostanziale dei programmi di sintesi chimica e di studio farmacologico di nuovi prodotti nei vari filoni. Tale modello era mutuato dal laboratorio di provenienza dei Bovet all'Istituto Pasteur, diretto da un leader di grande prestigio, Ernest Fourneau, che si chiamava appunto Laboratoires de Chimie Thérapeutique: il

plurale stava per indicare una organizzazione che precorreva quella dipartimentale, con vari specifici laboratori ciascuno condotto formalmente o informalmente da un responsabile equivalente all'attuale direttore di reparto.

Per diverso tempo, sino all'accendersi delle tensioni di cui si dirà più oltre, i LCT funzioneranno come una comunità caratterizzata da armonici rapporti scientifici e umani, e soprattutto da un grande rispetto dei bio-farmacologi per le competenze dei chimici, e viceversa, suscitando l'ammirazione e non di rado anche l'invidia di ospiti e visitatori di tutto il mondo. Oltre alle documentazioni scientifiche vere e proprie, che spesso riflettono importanti collaborazioni esterne e/o i soggiorni di lavoro di ospiti non di rado illustri, restano di questo clima testimonianze significative: per esempio, il "libro degli ospiti", dove al termine del soggiorno romano i collaboratori esterni erano tenuti a redigere un rendiconto del loro periodo di lavoro nei LCT, spesso accompagnato da un ritratto fotografico dell'autore. Qui spiccano i nomi e i testi assai interessanti sul piano scientifico, spesso entusiastici sul piano della esperienza umana e delle caratteristiche ambientali riscontrate nei LCT, di ricercatori già leader o futuri leader nei rispettivi settori di attività: come quelli del neurobiologo inglese Victor P. Whittaker (il primo ospite nel 1950), del farmacologo americano Maurice M. Rapport (1952), dell'endocrinologo israeliano Moses C. Shelesnyak (1954), del farmacologo inglese Ralph Kohn (1957), dello psicobiologo americano James L. McGaugh (1962), del farmacologo argentino Otto Orsingher (1962)⁽⁹⁾. Tale campione è

⁽⁹⁾Questo e molti altri documenti dell'archivio personale di Bovet, per una sua scelta comprensibile dopo gli eventi cui si accennerà più oltre, sono stati legati all'Archivio storico dell'Istituto Pasteur a Parigi (archivio istituito per volontà di un direttore suo grande amico, il premio Nobel Jacques Monod), e qui accuratamente inventariati (Institut Pasteur - Service des Archives, s.i.d.). Avendo uno di noi (G.B.) prestato assistenza ai famigliari, dopo la morte di Bovet nel 1992, per completare questo trasferimento già in parte effettuato in precedenza, egli può testimoniare che tra le carte conservate si trovano documenti di straordinario interesse: per esempio, i materiali di lavoro (appunti, parti di testo già redatte, bibliografie, e altro) che Bovet andava raccogliendo e collazionando per la redazione di una seconda e di una terza monografia dopo quella già citata sulla storia dei sulfamidici, dedicate rispettivamente alla storia dei curari e a quella degli antistaminici (di un notevolissimo "Diario universitario" del 1964 conservato nello stesso fondo si parlerà più oltre).

necessariamente incompleto in quanto mancano i nomi di scienziati illustri con i quali i ricercatori dei LCT avevano importanti scambi, ma senza le più lunghe permanenze dei veri e propri ospiti: come il fisiologo argentino e premio Nobel Houssay, il biofisico brasiliano Chagas, il farmacologo russo Anichkov, il biochimico statunitense Nachmansohn e molti altri riconosciuti leader dei rispettivi settori.

Le aree di ricerca nei Laboratori di Chimica terapeutica

Vanno ora sinteticamente illustrate le attività di ricerca e le relative realizzazioni nei poco meno di vent'anni che vanno dalla fondazione dei LCT alla uscita di scena dei coniugi Bovet dopo i traumatici avvenimenti dei primi anni sessanta. Questa analisi cioè non potrà comprendere le attività dei LCT nei dodici anni tra la partenza dei coniugi Bovet e la loro cessazione dopo il varo della legge di ristrutturazione dell'ISS 1973/519 (il decreto applicativo col nuovo organigramma, approvato nel 1976 ed entrato in vigore all'inizio del 1977, istituiva al posto dei LCT i due laboratori di Chimica del farmaco e di Farmacologia). Infatti le vicende successive al 1964 sono a tal punto complesse da rendere impossibile un rendiconto pur sintetico (per qualche accenno v. Bignami, 2002). Inoltre la nostra cronistoria ha soprattutto una funzione propedeutica alla fruizione delle successive parti del presente volume, riguardanti apparecchiature che quasi tutte appartengono alle atti-

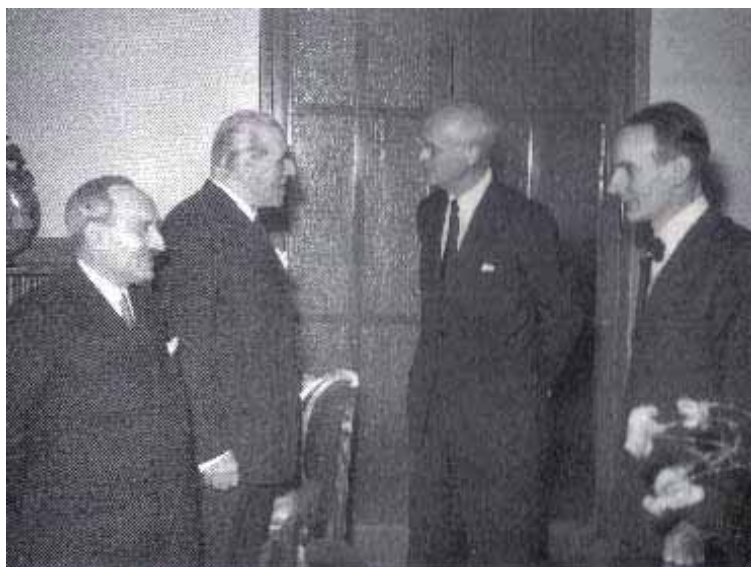


I coniugi Bovet. 1957

vità dei primi quindici anni di vita dei LCT. Infine, non potendosi qui fornire più di una limitata rosa di indicazioni bibliografiche, si deve rinviare per informazioni più complete alla bibliografia di Daniel Bovet nel fascicolo degli Annali dell'Istituto Superiore di Sanità a lui dedicato dopo la sua morte (Bignami, 1993).

Le parti più consistenti delle ricerche avviate e sviluppate nei LCT trovano le loro radici nel lavoro svolto da Bovet all'Istituto Pasteur di Parigi sui simpaticolitici, sugli anticolinergici centrali e sui curari. Nello sviluppo di queste ricerche si evidenziano i principi ai quali si ispirava lo studio dei rapporti tra struttura chimica e attività biologica: uno studio che, come precisava la prefazione alla già citata monografia sui farmaci del sistema nervoso vegetativo (Bovet e Bovet-Nitti, 1948), non può limitarsi a compilare una specie di storia naturale delle molecole chimiche, descrivendone semplicemente le abitudini, l'habitat, il comportamento e il destino, ma deve implicare un processo di elaborazione e di verifica di ipotesi nel corso del quale non è raro imbattersi in risultati paradossali che in un attimo demoliscono ciò che si è lentamente e laboriosamente costruito. Ma, concludevano gli autori, agli occhi di chi li osserva con spirito onesto e rigoroso, sono questi fatti quelli che hanno ragione e che talora indicano in modo indiretto le nuove vie da seguire.

In questa concatenazione di ipotesi, di verifiche, di nuovi spunti di ricerca, di nuove tecniche di indagine, si inquadrano le ricerche sui simpaticolitici. Impernati sulla serie chimica dei benzodiossani – prodotti sintetizzati e caratterizzati nei primi anni trenta al Pasteur e valorizzati, una quindicina di anni più tardi, dal loro impiego nella diagnostica farmacologica dei tumori della midollare del surrene (Goodman e Gilman, 1955) – **gli studi in questo campo da un lato confermano l'attività simpato-adrenolitica di un'ampia serie di composti di questa famiglia e, dall'altro, danno lo spunto a ricerche volte a identificare nuovi composti di sintesi che più da vicino riproducano l'azione dell'ergotamina, prototipo naturale dotato di azione adreno-simpatolitica ma anche di proprietà ossitociche e antiemicraniche.** Se, alla luce dei dati oramai acquisiti, queste ricerche hanno solo parzialmente soddisfatto le attese per l'attività ossitocica (Istituto Superiore di Sanità, 1952), deludendole viceversa sul piano



Daniel Bovet in Istituto in occasione della conferenza tenuta il 24 gennaio 1956 dal farmacologo Carl Schmidt (secondo da destra). Sulla sinistra si riconoscono l'ematologo Giovanni Di Guglielmo e lo psichiatra Ugo Cerletti.

delle attese di una efficacia antiemcranica, esse hanno consentito di impostare metodologie e di formare competenze sulle quali si sono andati articolando nuovi indirizzi di ricerca. Gli studi sugli ossitocici hanno infatti portato ad approfondire i meccanismi dell'impianto dell'uovo fecondato e quelli delle prime fasi di sviluppo del prodotto del concepimento. Si sono così formate quelle competenze nel campo della fisiologia della riproduzione che poco più tardi contribuiranno alla buona riuscita dell'esperimento di selezione genetica per caratteristiche comportamentali (v. oltre).

Dall'elaborazione di modelli sperimentali atti a evidenziare gli effetti sulla circolazione cerebrale di dosi clinicamente efficaci di ergotamina, hanno preso spunto gli studi sulle risposte vascolari cerebrali ai farmaci viste come una variabile dipendente delle condizioni sperimentali (Bovet, Carpi e Virno, 1960). Si è così avviata l'analisi dei rapporti tra attività funzionale e flusso ematico cerebrale e allo stesso tempo si è documentata la comparsa di una refrattarietà vascolare cerebrale ai farmaci che accompagna

l'instaurarsi di una situazione cerebrale critica, con ovvie implicazioni nei confronti dell'uso dei vasodilatatori nella terapia delle cosiddette sindromi di insufficienza cerebrovascolare (Carpi, 1972). Si inquadrano infine fra gli studi sui modelli sperimentali di patologia vascolare cerebrale le ricerche sulla terapia farmacologica dell'edema cerebrale, ricerche avviate nei LCT e poi convalidate nella pratica neurochirurgica (Cantore, Guidetti e Virno, 1961).

Dai farmaci anticolinergici centrali sintetizzati all'Istituto Pasteur hanno preso spunto gli studi farmacologici ed elettrofisiologici sui ganglioplegici centrali (Longo, Von Berger e Bovet, 1954), poi sviluppati in un inquadramento più generale della farmacologia della formazione reticolare (Bovet, Longo e Silvestrini, 1957). Questi studi, insieme a quelli sugli effetti anfetaminici delle beta-tetraidronaftilammine (Bovet e Virno, 1952) e sulle sostanze stricninosimili (Longo, Silvestrini e Bovet, 1959), hanno costituito le premesse alle ricerche in campo psicofarmacologico illustrate più oltre.

Nel campo della farmacologia della trasmissione neuromuscolare, i primi lavori sulle molecole sintetizzate al Pasteur sul modello della tubocurarina sono stati sviluppati nei LCT con l'identificazione di molecole strutturalmente più semplici ma anche più efficaci.



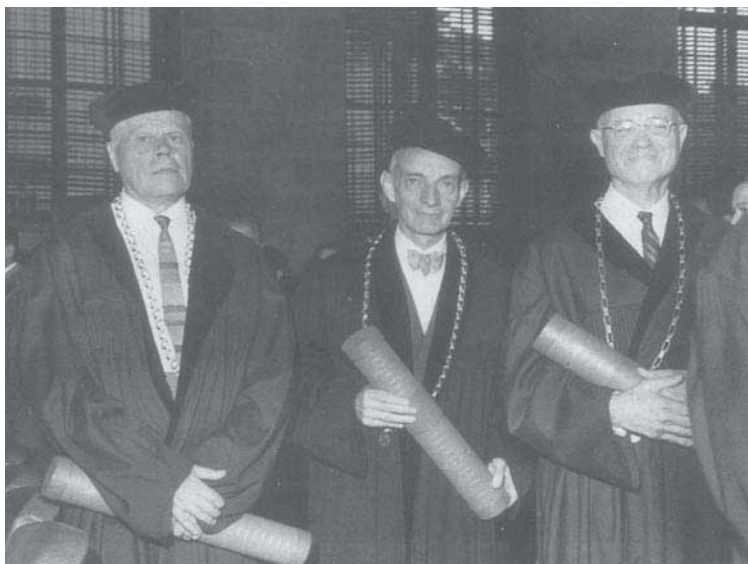
I coniugi Bovet con un gruppo di visitatori.

Sono stati chiariti i rapporti tra struttura chimica e attività curarizzante (Istituto Superiore di Sanità, 1949; Bovet, 1951); sono state poste le basi farmacodinamiche per una classificazione dei bloccanti neuromuscolari (Crema, Scognamiglio e Bovet, 1959); si sono delineati i meccanismi specifici (Kohn e Bovet, 1956) e aspecifici (Bovet, Bovet-Nitti, Bettschart e Scognamiglio, 1956) che ne influenzano l'azione. A queste ricerche si collegano gli studi sugli alcaloidi curarizzanti delle *Strychnos* americane (Marini Bettòlo e Bovet, 1956) e quelli sugli algoritmi dell'antagonismo fra acetilcolina e curaro (Guarino e Bovet, 1949), uno dei primi esempi di quella farmacologia recettoriale che sarà destinata a raggiungere piena dignità in tempi più recenti. Come summa dei risultati delle attività in questo campo, esce verso la fine degli anni cinquanta un importante volume collettaneo a cura dei tre dirigenti dei LCT (Bovet, Bovet-Nitti e Marini Bettòlo, 1959).

Nei tardi anni cinquanta Bovet, con la collaborazione soprattutto di Filomena Bovet Nitti e di Gian Luigi Gatti, fece il “gran salto” dalle metodologie più strettamente fisiologiche e fisiopatologiche a quelle mirate allo studio dei comportamenti animali, mutate dalla psicologia comparata e dalla psicologia fisiologica⁽¹⁰⁾. Si avviarono così una serie di ricerche nel campo della psicofarmacologia, tra le prime in Italia insieme a quelle di pochi altri come Silvio Garattini e Luigi Valzelli dell'Istituto Mario Negri di Milano (v. in particolare una raccolta dei lavori presentati al primo convegno internazionale di neuropsicofarmacologia tenutosi in Italia, comprese alcune ricerche svolte nei LCT dell'ISS: Garattini e Ghetti, 1957).

Tali ricerche, inizialmente dedicate alla migliore caratterizzazione degli effetti dei vari tipi di psicofarmaci sviluppati altrove – le prime generazioni di tranquillanti “maggiori” (neurolettici), di tranquillanti “minori” (ansiolitici) e di antidepressivi, tra i quali anche alcuni nuovi anti-monoamminossidasi sintetizzati dai chimici dei LCT – si andarono poco dopo estendendo per comprendere un programma assai originale di farmacologia dell'apprendimento e

⁽¹⁰⁾The Journal of Comparative and Physiological Psychology si chiamava appunto la principale rivista dell'area, edita dalla American Psychological Association, poi scissa in diverse riviste ciascuna dedicata a un più specifico settore.



Daniel Bovet tra i farmacologi Sergiey Anichkov (a sinistra) e Carl Schmidt alla cerimonia per la consegna delle lauree honoris causa dell'Università Carolina di Praga durante il Secondo Congresso Internazionale di Farmacologia. (20-23 agosto 1963)

della memoria. Questo programma, impiegando una vasta gamma di test di apprendimento con rinforzo sia positivo (in particolare vari tipi di labirinti) che negativo (test di avoidance o evitamento attivo e passivo) – in diversi casi con significative modifiche elaborate in casa, soprattutto per consentire l'automazione della programmazione degli esperimenti e della registrazione dei dati (v. per es. l'apparecchiatura per il condizionamento bidirezionale di evitamento tra gli strumenti di questa raccolta) – **permise di** realizzare risultati significativi in due aree di notevole interesse sul piano teorico, oltre che per le potenziali ricadute applicative, che tuttavia non si verificarono.

La prima di queste aree di sperimentazione era basata sui modelli di consolidamento della memoria i quali ipotizzavano il ruolo di una riverberazione della nuova informazione nei circuiti neuronali, funzionale alla transizione dalla “memoria a breve termine” a quella “a lungo termine”. Alcuni dei protocolli utilizzati per verificare tale ipotesi comportavano trattamenti pre- e post-

test con dosi sub-convulsivanti di prodotti stricnici sia naturali (appunto la stricnina) che sintetici, come il 1757 IS sintetizzato nei LCT. Questi studi ricevettero un particolare impulso durante il periodo di lavoro in Istituto, intorno al 1960, del già citato ospite James (Jim) L. McGaugh, che sarebbe poi diventato uno dei più noti esperti di psicobiologia dell'apprendimento e della memoria, rimanendo uno dei principali interlocutori esterni del gruppo di Bovet anche negli anni successivi al suo allontanamento dall'ISS, a Sassari e poi a Roma (v. più oltre).

La seconda area di lavoro, riguardante gli effetti di vari tipi di agenti colinergici, consentì di evidenziare notevoli fenomeni di facilitazione di diverse forme di apprendimento da parte della nicotina, un agonista colinergico di tipo appunto nicotinico. Questi risultati suscitarono il vivo interesse di autorevoli studiosi soprattutto statunitensi come Domino, Larson e von Euler (v. in proposito gli atti di un convegno dedicato alla nicotina, nel quale i coniugi Bovet presentarono in due rassegne un'ampia gamma di risultati ottenuti nei LCT: von Euler, 1965). In questa stessa area, alcuni risultati apparentemente paradossali, come la facilitazione dell'acquisizione e della performance delle risposte attive di evitamento bidirezionale da parte di agenti antimuscarinici (benactizina, scopolamina), per i quali l'ipotesi di partenza era un effetto opposto amnesizzante (Bignami, 1964), e in parallelo un deterioramento delle performance di evitamento passivo nello stesso apparato (Bovet, Robustelli e Bignami, 1965), si inquadreranno in un importante filone di ricerca neuropsicologica sviluppato in diversi laboratori di vari paesi. Si tratta di quel filone di rilevante importanza sia teorica che applicativa, che riguarda i fenomeni di disinibizione e perseverazione di vari tipi di risposte a seguito di disfunzioni fronto-limbiche, cioè disfunzioni sperimentalmente indotte nell'animale per via chirurgica o per via farmacologica, ovvero riscontrate in clinica a seguito di processi patologici o di interventi neurochirurgici necessari per finalità terapeutiche.

Ma l'interesse per questo vasto campo – il padre di Bovet, si noti, aveva svolto un ruolo di pioniere nello sviluppo di alcuni dei moderni indirizzi della psicologia; lo stesso Daniel, laureato in Scienze Naturali, originariamente arruolato dall'Istituto Pasteur per

collaborare come zoologo a studi di chemioterapia antiparassitaria, aveva sempre mostrato un forte interesse per le tematiche bio-evoluzionistiche, in particolare nel campo del comportamento – si estese ulteriormente per comprendere altri aspetti indipendenti dalle tematiche farmacologiche e neuropsicologiche. Un esperimento di selezione genetica avviato nei primi anni '60 riuscì a separare linee di ratti caratterizzate da notevoli differenze nelle capacità di apprendimento in un test di evitamento bidirezionale nella cosiddetta shuttle-box (Bignami, 1965; Bignami e Bovet, 1965). Furono così fondati i ceppi Roman High Avoidance (RHA) e Roman Low Avoidance (RLA), successivamente sviluppati dal consulente e collaboratore inglese Peter Broadhurst nel suo laboratorio di Birmingham (fu lui a “battezzare” i ceppi con le denominazioni appena citate) e quindi utilizzati in vari laboratori di diversi paesi per ricerche notevolmente diversificate di genetica del comportamento, di neuropsicofarmacologia, di neurochimica, di psicoendocrinologia, ecc. (v. per es. la Special Issue on Roman Rat della rivista “Behavior Genetics”, 1997).

Altri sviluppi in aree vicine ai Laboratori di Chimica terapeutica

Nel periodo al quale si riferisce l'analisi sin qui condotta, altri significativi sviluppi si erano verificati in aree vicine a quelle di competenza dei LCT. La più importante era indubbiamente quella fondata con la venuta di Ernst Boris Chain nel 1949, comprendente vasti settori di ricerca sia nel campo della chimica biologica (qui si formerà Francesco Pocchiari, il futuro direttore dell'ISS dal 1972 sino alla sua morte nel 1989), sia in quello della genetica e chimica microbiologica. Da tale attività verranno importanti risultati riguardanti soprattutto ma non soltanto gli antibiotici; inoltre si elaboreranno metodi e strategie di ricerca che hanno rappresentato un significativo anticipo dei successivi sviluppi biotecnologici. Senza pretesa di illustrare ulteriormente questo settore (v. Bovet, 1979-80; Clark, 1985), appare doveroso ricordare gli stretti rapporti tra i gruppi di Bovet e di Chain, originariamente arruolati da Marotta non solo per la specificità e l'eccellenza delle loro competenze, ma



A destra di Daniel Bovet, al ricevimento di Palazzo Barberini, si riconosce Ernst Boris Chain, premio Nobel 1945 per il suo contributo determinante alla scoperta delle proprietà antibiotiche della penicillina e per molti anni Direttore del Centro di Chimica Microbiologica dell'Istituto. 1957

anche per la complementarità degli sviluppi che dalla loro azione si potevano attendere. Oltre ad avere gli uffici di direzione a pochi metri l'uno dall'altro, Bovet e Chain condivisero per molti anni l'ampio locale sull'attuale piano G dell'edificio centrale che serviva come biblioteca e sala di riunione in comune tra i due settori ⁽¹¹⁾. Qui i due scienziati spesso si trovavano seduti allo stesso tavolo a consultare libri e riviste e a scambiare impressioni e commenti. I loro rapporti erano caratterizzati da grande reciproco rispetto e stima, ma allo stesso tempo da quella inevitabile rivalità che

⁽¹¹⁾Fu ovviamente lo stesso Marotta, quando fece ampliare l'edificio con la sopraelevazione già menzionata, a programmare lo stretto contatto anche logistico fra i due gruppi e i rispettivi capi. Più tardi, quando furono assegnati alle attività dirette da Chain più ampi spazi in altre parti dell'Istituto, Marotta propose allo stesso Chain di traslocare in un ufficio contiguo ai nuovi laboratori. Ma l'estroso personaggio ostinatamente rifiutò: tanto si era affezionato sia alla sua "camera con vista" sino alle montagne, uno spettacolo che secondo lui era indispensabile per l'ispirazione dei suoi lavori e dei relativi scritti, sia alla sala della biblioteca dove si erano andate formando preziose collezioni di libri e riviste, con vista dal lato opposto sui luminosi tramonti romani. O forse Chain non voleva rinunciare alle stimolanti schermaglie con i suoi vicini Bovet, che dato il suo carattere erano indubbiamente gratificanti (v. nota successiva).

connota le dinamiche tra “due tigri sulla stessa collina”, per dirla col noto proverbio cinese⁽¹²⁾.

Più tardi Marini Bettòlo, che nel 1959 aveva lasciato i LCT per assumere la carica di capo dei laboratori di Chimica Biologica⁽¹³⁾ e che successivamente diventerà direttore dell'Istituto, svolse un ruolo determinante per agevolare il ritorno in Italia di Rita Levi Montalcini. Infatti, superando non poche difficoltà logistiche e altre, offrì l'ospitalità in ISS a lei e a un primo gruppo di collaboratori italiani, nel quale già si distingueva per il suo ruolo di leader Piero Angeletti (che più tardi, sino alla sua prematura scomparsa, sarà il direttore scientifico della Merck Sharp & Dohme italiana). Ciò avveniva in un momento particolarmente delicato, nel quale l'operazione del rientro in Italia del futuro premio Nobel rischiava di fallire a causa dei ripetuti rinvii nella allocazione di quelle risorse che il Consiglio Nazionale delle Ricerche aveva promesso per la fondazione dell'Istituto di Biologia Cellulare (v. in proposito le significative testimonianze nella raccolta di lettere inviate dagli Stati Uniti ai famigliari da Levi Montalcini, 2000). In un breve periodo, quindi, si trovarono a lavorare in Istituto sia il farmacologo e il biochimico già insigniti del premio Nobel, sia la neurobiologa che riceverà più tardi il prestigioso riconoscimento, ma che già in quel periodo godeva di fama internazionale per le sue innovative ricerche sul Nerve Growth Factor (NGF): una situazione non solo inconsueta per le istituzioni di ricerca italiane, ma anche di tutto rispetto a fronte dei più accreditati centri di eccellenza in paesi scientificamente assai più sviluppati del nostro.

(12) Chain era notoriamente irruento e battagliero, con uno stile che in inglese si definirebbe flamboyant, come è stato a più riprese sottolineato da alcuni autorevoli autori che si sono occupati di lui (Clark, 1985; Lax, 2004); Bovet invece era piuttosto l'incarnazione del pascaliano “esprit de finesse”, ma allo stesso tempo poco incline ai cedimenti. Vari gustosi episodi riguardanti i rapporti tra i due hanno alimentato più di una leggenda metropolitana, su cui tuttavia non è il caso di dilungarsi in questa sede.

(13) I laboratori di Chimica biologica furono formalmente inseriti nell'organigramma ufficiale dell'ISS solo in tale data. Infatti Chain non aveva voluto prendere la cittadinanza italiana per non perdere, secondo le leggi del tempo, quella britannica; quindi non era mai potuto diventare Capo di Laboratori analoghi agli altri dell'Istituto (come i LCT diretti da Bovet) e aveva sempre svolto il suo lavoro con contratti speciali e con incarichi direttivi affidati da Marotta al di fuori degli ordinamenti delle pubbliche amministrazioni, come quello di responsabile del Centro Internazionale di Chimica Microbiologica.

La grave crisi degli anni '60

Siamo così giunti agli ultimi anni del lavoro in ISS di Daniel e Filomena Bovet, anni nei quali vari problemi e crescenti tensioni erano andati affiorando sia nei rapporti interni, sia in quelli tra l'Istituto e varie parti esterne. Si erano infatti progressivamente irrobustiti alcuni focolai di opposizione alla direzione di Marotta, che nel 1960 aveva celebrato con grande solennità i 25 anni di attività dell'Istituto (v. il fascicolo speciale dei "Rendiconti dell'Istituto Superiore di Sanità" che in apertura reca il testo già citato come Anonimo, 1960) e che forse si illudeva di poter ottenere ulteriori deroghe alle regole sui limiti di età (Marotta, nato nel 1886, nel 1961 compiva 75 anni). Sul piano formale, molte critiche si basavano sul suo forte impegno per la ricerca di base, che favoriva soprattutto attività come quelle dei gruppi di Bovet e di Chain – il che inevitabilmente creava ostilità e gelosie – **e che secondo i detrattori sarebbe andato a scapito delle attività "strumentali" più immediatamente finalizzate alla tutela della salute pubblica.** Ma si trattava di pretesti in un giuoco di potere nel quale si erano formate innaturali alleanze tra alcuni tecnici (ora assai qualificati, ora meno qualificati) e alcuni amministrativi frustrati dalla scarsa propensione del direttore a rispettare i già citati "Misteri dei Ministeri".

Questi focolai di dissidenza si raccordavano sin troppo facilmente alla crescente ostilità politica esterna per le "anomalie" di una importante pubblica amministrazione che veniva governata con criteri meritocratici, piuttosto che secondo regole di spartizione politico-clientelare come quelle del noto "Manuale Cencelli". Sotto questo profilo Marotta e i dirigenti a lui più direttamente legati, come Bovet, non si smentivano: cioè se il precedente Marotta in camicia nera si era coraggiosamente opposto alle pressioni di quei gerarchi che chiedevano di chiudere un occhio su varie manipolazioni e adulterazioni degli alimenti, per favorire interessi speculativi, lo stesso Marotta, sino all'ultimo periodo della sua direzione, aveva seguito a sostenere linee di intervento in campo sanitario ispirate a regole strettamente tecnico-scientifiche e a criteri di pubblica utilità, piuttosto che a criteri di opportunità politica o di interesse clientelare.

Comunque, come si può vedere in varie analisi tutte dense di interrogativi (Bovet, 1975; Bignami, 2002; Paoloni, 2003), molti aspetti delle vicende che seguirono la fine della direzione Marotta, causando tra l'altro le fughe dei Bovet e di Chain, in stretto rapporto con l'azione penale contro lo stesso Marotta, restano oscuri e forse non saranno mai chiariti. Varie ipotesi sono state formulate in proposito, senza possibilità né di conferma né di smentita. Alcune insistono sul ruolo dell'ISS voluto da Marotta, un ruolo che avrebbe innescato intrighi internazionali mirati a eliminare la "scandalosa" incursione di un ente pubblico sui terreni di caccia degli oligopoli privati, come nel caso dello sviluppo e della produzione di antibiotici. Altre ipotesi hanno carattere più "ecumenico", in quanto sottolineano come nei primi anni '60 si considerassero gravi anomalie le gestioni indipendenti dagli indirizzi politici dominanti sia di Marotta all'ISS che di Felice Ippolito all'ente nucleare, che quindi dovevano essere ambedue immolati sull'altare delle cosiddette compatibilità.

All'interno dei LCT, un evento che a prima vista poteva sembrare un semplice episodio di ordinaria amministrazione istituzionale, svelò di colpo le gravi tensioni che si erano andate accumulando: si tratta del già menzionato allontanamento di Marini Bettolo nel 1959, per andare a dirigere i laboratori di Chimica Biologica. Bovet subito chiarì che non intendeva affidare la carica di vice-capo laboratorio per il settore chimico – carica, come si è già visto, soltanto informale, ma non per questo meno importante e meno ambita – **all'uno o all'altro dei chimici con maggiore anzianità** ed esperienza in gara tra di loro. Chiamò invece per svolgere tale funzione il francese A. Funke, suo ex-collega chimico dell'Istituto Pasteur, ma tale esperimento naufragò in modo assolutamente disastroso. L'indesiderato Funke, infatti, persona tranquilla e civile – non spetta a noi, che chimici non siamo, un giudizio sulla sua competenza e capacità di svolgere un ruolo delicato e difficile, come quello del coordinamento di un gruppo di chimici segnato da profonde rivalità – fu letteralmente subissato da vessazioni di ogni sorta: al punto che dopo breve tempo, giunti lui e la sua collaboratrice e moglie sull'orlo del collasso nervoso, furono costretti alla fuga.



Giordano Giacomello.

Ciò rappresentava ovviamente un duro colpo all'autorità di Bovet, già in difficoltà per vari altri problemi e per i sempre più insistenti attacchi dall'esterno – compreso un fuoco incrociato di articoli in stile stampa-spazzatura – il quale non poté evitare l'esito infausto di questo esperimento.

All'incidente appena menzionato si andarono aggiungendo ogni giorno altri problemi; e questo, malgrado la notevole disponibilità

e correttezza del nuovo direttore Giordano Giacomello, pur nominato da parti politiche avverse a Marotta con il mandato non scritto di liquidare le eredità marottiane, *in primis* la condizione privilegiata dei settori diretti da Bovet e da Chain. La goccia che fece traboccare il vaso fu l'avvio con accuse pretestuose del procedimento penale contro lo stesso Marotta (e per buona giunta anche contro Giacomello: forse perchè non era stato abbastanza ligio agli "ordini di scuderia" di tartassare i settori appena menzionati? o per aver resistito a pressioni interne, fortemente sostenute da parti politiche esterne, perchè asseccasse con la sua grande autorevolezza accademica vocazioni di carriere napoleoniche?). A questo punto i coniugi Bovet decisero di lasciare l'Istituto: in gran segreto, onde ridurre al minimo il rischio di azioni "preventive", Bovet presentò il suo memorabile *curriculum* (Bovet, 1963) e gli altri documenti di rito per il concorso a una cattedra di farmacologia per l'Università di Sassari, lo vinse e se ne andò sbattendo la porta; dopodiché per molti anni non volle neanche più metter piede in Istituto, esprimendo a più riprese aspri giudizi sulle vicende di cui si è appena detto (v. per es. quelli che sono rimasti agli atti nella sua commemorazione di Marotta qui ristampata in Appendice: Bovet, 1975).

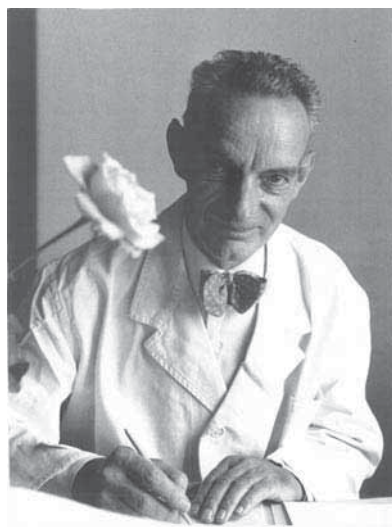
Anche Chain era nel frattempo fuggito in Inghilterra, dove gli era stata offerta una cattedra all'Imperial College di Londra, non senza aver prima anche lui espresso durissimi giudizi sugli attacchi

all'Istituto e a Marotta, giudizi che gli procurarono qualche grana giudiziaria per offesa alla magistratura. E intanto dagli ambienti scientifici e medici di tutto il mondo giungevano reazioni sdegnate per degli eventi che apparivano al di fuori di ogni logica sia scientifica che politica; cioè per degli atti distruttivi nei riguardi di una delle istituzioni più avanzate e accreditate, una istituzione universalmente considerata come esempio unico di coesistenza di qualificate attività di ricerca di base e di efficaci attività di consulenza e controllo a favore della sanità pubblica.

Ma vi è una coda curiosa a questa brutta storia, a conferma di una popolare battuta sui fatti nostrani ("la situazione è disperata, ma non è seria"). Bovet, che era dotato di uno spiccato senso dell'umorismo, teneva durante il concorso a cattedra espletato nel 1964 un diario segreto, in uno stile che maliziosamente imitando quello di uno scolareto – **il supporto era un comune quaderno di scuola dalla copertina nera, il titolo "Diario universitario" –** ulteriormente sottolineava il carattere grottesco degli avvenimenti riferiti⁽¹⁴⁾. Nel diario sono registrati i tragicomici retroscena del concorso, retroscena che venivano regolarmente confidati a Bovet da un autorevole farmacologo suo estimatore e amico, membro della commissione ma in disaccordo con gli altri componenti coalizzati contro l'outsider⁽¹⁵⁾. In queste note si parla ora delle manovre per negare l'idoneità, con il ricorso a una motivazione di insufficienza della esperienza didattica – **si noti che nelle conferenze, nei corsi, nei congressi nazionali e internazionali, Bovet faceva il pienone anche prima di ricevere il premio Nobel, grazie a uno stile particolarmente efficace di esposizione degli argomenti trattati – ora di fantasiose**

⁽¹⁴⁾Questo diario si trova ora insieme agli altri documenti del fondo Bovet nel già menzionato Archivio storico dell'Istituto Pasteur a Parigi (v. precedente Nota 9; voce 2a, pg. 2 dell'inventario ivi citato).

⁽¹⁵⁾Per discutere la spinosa questione della candidatura Bovet, vero e proprio fulmine a ciel sereno vissuto come una sciagura nazionale, si era addirittura convocata una riunione segreta dei cattedratici del settore. Da tale incontro era scaturita una sofferta delega ai componenti della commissione per un eroico tentativo di bocciare il premio Nobel – **una manovra che se fosse riuscita** li avrebbe prevedibilmente esposti al ludibrio della comunità scientifica internazionale, mentre se fosse fallita avrebbe attirato su di loro i malumori della corporazione.



Daniel Bovet al tavolo da lavoro.

iniziative in sede politica, come quella di proporre una legge per l'assegnazione di cattedre *ope legis* ai premi Nobel, in modo da non rompere le uova nel paniere dei concorsi, dove le precedenze erano preliminarmente concordate per anni e secoli a venire.

Di fronte a un tale squallore, incute rispetto la decisione di Bovet di rifiutare le molte offerte che gli venivano per una sistemazione all'estero: cioè di voler mantenere l'impegno da lui in precedenza assunto per promuovere

la ricerca e la cultura scientifica italiana, contentandosi di una cattedra nella più periferica di tutte le nostre sedi universitarie. Da qui egli riprenderà, a quasi sessant'anni, una paziente opera di ricostruzione, dapprima con le attività del centro istituito dal CNR presso l'Università di Sassari, poi con il trasferimento a Roma (ma alla facoltà di Scienze, cattedra di Psicobiologia) e con la fondazione dell'Istituto di Psicobiologia e Psicofarmacologia dello stesso CNR: quindi oramai lontano dai problemi delle facoltà mediche e delle loro cattedre di farmacologia, lontano dalle inevitabili influenze politico-clientelari sulle istituzioni pubbliche, più vicino invece alla già menzionata vocazione bioevoluzionistica applicata all'area del comportamento, in un settore che in Italia esigeva una forte spinta per recuperare gravi ritardi di sviluppo. Tuttavia tale parte della storia, come già accennato, non può esser raccontata in questa sede: per essa si deve rinviare ad altre fonti (v. in particolare gli articoli di Oliverio, Castellano e Corbellini nel fascicolo di Sapere con le commemorazioni in memoria di Bovet nel 1992 e quelli nel fascicolo degli Annali dell'Istituto Superiore di Sanità con gli atti del convegno nel primo anniversario della morte, Bignami, 1993; v. anche Bignami, 2000).

L'eredità dei Laboratori di Chimica terapeutica

In conclusione, resta da rispondere a una domanda prima di chiudere questa cronaca: cosa rimane della eredità dei LCT, oltre a una vasta raccolta di lavori scientifici spesso pubblicati sulle riviste internazionali di maggior prestigio, oltre al limitato campione di strumenti dismessi qui di seguito presentato? Rimane essenzialmente una impostazione culturale e scientifica fortemente innovativa di alcune aree importanti di attività – **aree oggi più vive e vitali che mai**, benchè com'è logico nulla sia rimasto come prima sul piano degli organigrammi, dei programmi, delle strumentazioni e delle procedure.

Il settore della farmacologia biomedica, dopo un quarto di secolo di ulteriore sviluppo dal 1977 in poi nel Laboratorio di Farmacologia, rappresenta oggi una componente di primaria importanza del Dipartimento del Farmaco. Lo stesso vale per il vasto settore della Chimica del farmaco, ampiamente sviluppato nell'omonimo laboratorio anch'esso filiato dai LCT. Dal laboratorio di Farmacologia venivano stralciate, con un secondo decreto del 1982⁽¹⁶⁾, alcune aree di attività non strettamente farmacologiche, soprattutto nel campo della neurobiologia-neurofisiopatologia e in quello delle scienze del comportamento, per istituire il Laboratorio di Fisiopatologia di organo e di sistema (LFOS). In tale collocazione dette attività si sono andate potenziando e diversificando per due decenni, anche con importanti apporti dall'esterno, sino alla loro confluenza nell'attuale Dipartimento di Biologia cellulare e neuroscienze. Ma su tali sviluppi non appare opportuno insistere ulteriormente in questa sede: da un lato, infatti, essi non riguardano la strumentazione qui presentata, dall'altro gli autori di questa

⁽¹⁶⁾Cioè quello promulgato onde consentire l'ampliamento dei compiti dell'ISS previsto dalla legge istitutiva del Servizio sanitario nazionale (legge 1978/833), che indicava l'Istituto come organo tecnico-scientifico del Servizio stesso e alla quale era seguito un cospicuo allargamento degli organici. Ma nel periodo successivo a tale provvedimento, la mancata approvazione delle specifiche leggi sui farmaci previste dalla 1978/833 (in larga misura una ottima legge-quadro, ma purtroppo non sostenuta da meccanismi atti ad assicurare la promulgazione di provvedimenti successivi definiti solo in linea di massima) creò non pochi problemi dei quali tuttavia non si può dire in questa sede (per qualche accenno v. Bignami, 2002).

cronaca sono stati i primi due direttori del LFOS, mentre il successivo direttore, il neurobiologo Giulio Levi venuto dal CNR poco dopo la fondazione del laboratorio, ha dimostrato coi suoi collaboratori il ruolo determinante dell'apertura agli apporti esterni.

Insomma, lo spirito originario dei LCT rimane sempre vivo a quasi sessant'anni di distanza dalla loro fondazione, a quarant'anni dall'uscita di scena dei loro fondatori, a oltre venticinque anni dalla loro cancellazione dall'organigramma dell'ISS: malgrado gli eventi potenzialmente distruttivi di cui si è detto, malgrado le molte altre difficoltà dei periodi successivi, malgrado le variazioni di organigrammi e programmi di attività rese necessarie dall'evolvere dei tempi e dal mutare delle esigenze. Questa è la più efficace riprova di quanto fossero qualificate e opportune le scelte operate nel difficile clima del secondo dopoguerra da Domenico Marotta, da Daniel e Filomena Bovet e da Giovanni Battista Marini Bettòlo, tutte persone animate da uno straordinario coraggio oltre che dotate di eccezionali capacità e competenze. Pertanto questo primo volume della collana sul patrimonio storico-scientifico dell'Istituto, e in particolare questa nostra cronaca, sono doverosamente dedicati con rispetto e gratitudine alla loro memoria.

Bibliografia

- Accademia Nazionale delle Scienze detta dei XL (1999). G.B. Marini Bettòlo (1915-1996): la figura e l'opera. Accademia Nazionale delle Scienze, Roma.
- Accademia Nazionale delle Scienze detta dei XL (2000). Convegno in onore di Domenico Marotta nel 25° anniversario della morte. Rendiconti dell'Accademia Nazionale delle Scienze detta dei XL, Memorie di Scienze Fisiche e Naturali, Serie V, Vol. 23 (parte II, tomo I):77-247.
- Anonimo (1960). Senza titolo. Rendiconti dell'Istituto Superiore di Sanità 23(XII):I-XXXVII.
- Bignami G. (1964). Effects of benactyzine and adiphenine on instrumental avoidance conditioning in a shuttle-box. *Psychopharmacologia* 5:264-279.
- Bignami G. (1965). Selection for high rates and low rates of avoidance conditioning in the rat. *Animal Behaviour* 13:221-227.
- Bignami G. (a cura di) (1993). Ricordo di Daniel Bovet. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 29 (Suppl. 1):1-104.
- Bignami G. (2000). Daniel Bovet, un umanista in laboratorio. *Sapere* 66(5):60-65.

- Bignami G. (2002). Origins and subsequent development of the Istituto Superiore di Sanità in Rome (Italy). *Annali di Igiene* 14(Suppl. 1):67-95.
- Bignami G., Bover D. (1965). Expérience de sélection par rapport à une réaction conditionnée d'évitement chez le Rat. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences* 260:1239-1244.
- Bover D. (1951). Some aspects of the relationship between chemical constitution and curare-like activity. *Annals of the New York Academy of Sciences* 54:407-437.
- Bover D. (1963). Notizie sull'operosità scientifica e elenco delle pubblicazioni. Roma.
- Bover D. (1975) Domenico Marotta. *Accademia dei Lincei (Celebrazioni Lincee N. 91):1-16* (anche in *Rendiconti dell'Accademia Nazionale dei XL, Serie 5, vol. I-II, pp. 1-14, 1975-1976*; ristampa in Bignami 1993, pp. 7-21.
- Bover D. (1979-80). Ernst Boris Chain (1906-1979). *Rendiconti dell'Accademia Nazionale delle Scienze detta dei XL, Memorie di Scienze Fisiche e Naturali, 98° (Vol. IV, fasc. 4):27-40.*
- Bover D. (1991). Vittoria sui microbi. Storia di una scoperta. Bollati Boringhieri, Torino (Originale in francese: Une chimie qui guérit. Histoire de la découverte des sulfamides. Payot, Paris, 1988).
- Bover D., Bover-Nitti F. (1948). Structure et activité pharmacodynamique des médicaments du système nerveux végétatif. Karger, Basel.
- Bover D., Bover-Nitti, F., Bettschart, A., Scognamiglio, W. (1956). Mécanisme de la potentialisation par le chlorhydrate de diéthylamino-éthylidiphenylpropylacétate des effets de quelques agents curarisants. *Helvetica Physiologica et Pharmacologica Acta* 14:430-440.
- Bover D., Bover-Nitti, F., Marini Bettòlo G.B. (Eds.) (1956). Curare and Curare-like Agents. Elsevier, Amsterdam.
- Bover D., Carpi A., Virno M. (1960). Pharmacodynamie de la circulation cérébrale. *Experientia* 16:1-20.
- Bover D., Longo V.G., Silvestrini B. (1957). Les méthodes d'investigation électrophysiologiques dans l'étude des médicaments tranquillisants. Contribution à la pharmacologie de la formation réticulaire. In: Garattini, S. & Ghetti, V. (1957) p. 193.
- Bover D., Robustelli F., Bignami G. (1965). Etude du conditionnement inhibiteur chez le rat. Action de l'amphétamine, de la chlorpromazine et des agents cholinergiques. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences* 260:4641-4645.
- Bover D., Virno M. (1952). Proprietà analettiche e ipertermizzanti della tetraidro-beta-naftil-etil-ammina(EtTHN). *Rendiconti dell'Istituto Superiore di Sanità* 15:870-904.
- Cantore G.P., Guidetti B., Virno M. (1961). Oral glycerol for reduction of intracranial pressure. *Journal of Neurosurgery* 21:278-283.

- Carpi A. (1972). Central nervous system stimulants; Conclusions. In: A. Carpi (Ed.) *Pharmacology of the Cerebral Circulation*. Pergamon Press, Oxford, pp. 181-201; 329-342.
- Castellano C. (1992). Le ricerche di psicofarmacologia. *Sapere* 58(7):46-48.
- Clark R.W. (1985) *The Life of Ernst Chain. Penicillin and Beyond*. Weidenfeld & Nicolson, London.
- Corbellini G. (1992). Dai sulfamidici agli antistaminici. *Sapere* 58(7):49-53.
- Crema A., Scognamiglio W., Bovet D. (1951). Action of some pachycurares and leptocurares on the neuromuscular transmission in the chicken. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie* 122:152-167.
- Donelli G., Serinaldi E. (2003). Dalla lotta alla malaria alla nascita dell'Istituto di sanità pubblica. Il ruolo della Rockefeller Foundation in Italia: 1922-1934. Laterza, Bari.
- Frassinetti A. (1973). *Misteri dei ministeri*. Einaudi, Torino.
- Garattini S., Ghetti V. (Eds.) (1957). *Psychotropic Drugs*. Elsevier, Amsterdam.
- Goodman L.S., Gilman A. (1955). *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. II ed. MacMillan, New York, pp. 589-590.
- Guarino S., Bovet D. (1949). Relazioni quantitative nell'antagonismo tra l'acetilcolina e un curaro di sintesi (2559 F). *Rendiconti dell'Istituto Superiore di Sanità* 12:215-236.
- Institut Pasteur – Service des Archives (s.i.d.). *Inventaire du fonds d'archives Daniel Bovet (1907-1992)*. Paris. 23 p.
- Istituto Superiore di Sanità (1949). Numero speciale sui curari di sintesi. *Rendiconti dell'Istituto Superiore di Sanità* 12:5-264.
- Istituto Superiore di Sanità (1952). Ricerche sui simpatolitici e sugli ostitocici di sintesi della serie dell'ergotamina. *Rendiconti dell'Istituto Superiore di Sanità* 15: 723-1040.
- Kohn R., Bovet D. (1956). The influence of anticholinesterases on the neuromuscular block produced by suxamethonium. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 8: 309-317.
- Lax, E. (2004). *The Mold in Dr. Florey's Coat: The Story of the Penicillin's Miracle*. Henry Holt, New York.
- Levi Montalcini R. (2000). *Cantico di una vita*. Cortina, Milano.
- Longo V.G., Silvestrini B., Bovet D. (1959). An investigation of convulsant properties of the 5-7-diphenol-1-3-diazamantan-6-ol (1757 I.S.). *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 126:41-49.
- Longo V.G., Von Berger G.P., Bovet D. (1954). Action of nicotine and the "Ganglioplégiques centraux" on the electrical activity of the brain. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 111:349-359.
- Marini Bettolo G.B., Bovet, D. (1956). Chemical and pharmacological studies of the alkaloids of *Strychnos* sp. from Brazil. *Selected Scientific Papers from the Istituto Superiore di Sanità* 1:26-37.

I laboratori di chimica terapeutica

- Oliverio A. (1992). Daniel Bovet. Sapere 58(7):39-45.
- Paoloni G. (2004). Il caso Marotta: la scienza in tribunale. Le Scienze N. 431:88-93.
- Special issue on Roman Rat (1997). Behavior Genetics 27:499-582.
- Von Euler U.S. (Ed.) (1965). Tobacco alkaloids and related compounds. Pergamon Press, Oxford.