



## Il “guaritore” nella storia

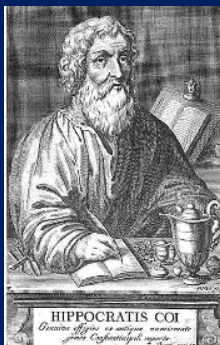


**Nell’antico Egitto, chi cura i malati è allo stesso tempo mago, sacerdote e medico.**

**Magia e misticismo fanno parte della medicina, e le decisioni del medico/mago/sacerdote sono passivamente accettate dal paziente: il rapporto è di tipo paternalistico, autoritario.**

P Kaba, Sooriakumaran. The evolution of the doctor-patient relationship. Int J Surg 2007;5::57-65

## Ippocrate di Chio 470 - 410 a.C



**"Prima di cercare la guarigione di qualcuno, chiedigli se è disposto a rinunciare alle cose che lo hanno fatto ammalare".  
(Ippocrate)**

**Rottura dell’equilibrio fra gli “umori” (sangue, flemma, bile gialla e nera) che regolavano il corpo.**

**Centralità del cervello (non cuore) per la direzione delle funzioni dell’organismo.**

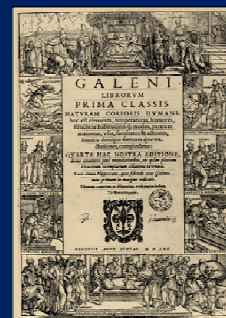
## Ippocrate: la teoria dei 4 umori

Grecia del IV secolo a.C.: la **teoria dei quattro umori**

- Salute e malattie non sono governate dagli dei dell'Olimpo, o da altre influenze ultraterrene: **dipendono da cause naturali**
- Lo stato di salute dipende dall'equilibrio (*eucrasia*) dei 4 umori (sangue, bile gialla, bile nera, flegma)
- Le infermità sono dovute a disequilibri (*discrasie*) degli umori, e sono individuali. Non esiste il concetto di *malattie* con sintomi e decorso comuni a gruppi di pazienti

W Bynum. The history of medicine. A very short introduction.  
Oxford University Press 2008, p.10-11

Razionalità (cervello), passionalità (cuore), appetitività (fegato)  
Pneuma = principio fondamentale di vita



•Il cibo assimilato dal corpo sotto forma di *chilo* (prodotto della digestione) tramite la vena porta va al fegato per mezzo della vena porta; dove è trasformato in sangue venoso e impregnato dello **spirito naturale**.

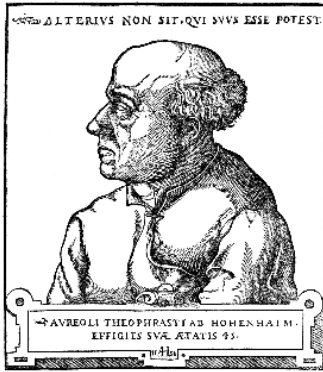
•Dal fegato il sangue venoso va alla vena, che prima di andare al cuore (parte destra), passa per i polmoni dove viene depurato. Questo sangue ancora venoso, ma depurato, dal cuore va in circolazione (venosa) ma una piccola parte passa, attraverso fori invisibili, alla parte sinistra dove incontra i **pneuma esterno (spirito vitale)**.

•Lo spirito vitale viene portato in tutto l'organismo grazie alla circolazione arteriosa.

•Una parte del sangue in uscita dalla parte sinistra del cuore giunge al cervello, dove subisce un ulteriore arricchimento grazie allo **spirito animale**, che è lo spirito più alto e permette la realizzazione delle funzioni cerebrali indispensabili per la vita dell'individuo

## Viene rigettata la *teoria degli umori*

### Paracelsus (1493-1541)



Nella natura ci sono delle forze guaritrici chiamate *Arcana* che vengono portate alla luce dall'arte alchemica..

I quattro arcana principali sono la *prima materia*, il *lapis philosophorum*, il *mercurium vitae* e la *tintura*.

Tutti i corpi, organici e inorganici, l'uomo compreso, sono costituiti da tre elementi basilari: il sale, lo zolfo e il mercurio.

Lo stato di salute è quello in cui queste tre sostanze formano una perfetta unità e non sono riconoscibili singolarmente, mentre nella malattia si separano. Il medico da tutti condivisa.

## Il rapporto fra medici e pazienti nella storia

### Le cure ispirate alla teoria

- Il medico deve identificare la *discrasia* che provoca l' infermità e ristabilire l'*eucreasia* prescrivendo *salassi, listeri, purganti, diuretici, emetici e altri rimedi finalizzati ad allontanare gli umori deviati o in relativo eccesso, e di guarire l' infermità*
- **Queste cure sono trasmesse a Roma da Galeno nel II secolo d.C. e dominano la medicina fino al 1800**



W Bynum. The history of medicine. A very short introduction. Oxford University Press 2008, p. 10-15

## Un'epoca remota: salassi, clisteri e purganti

### Secundus Doctor:

*Quae sunt remedia*

*Quae in maladia*

*Ditte hydropisia*

*Convenit facere*

### Candidatus:

*Clysterium praticare*

*Postea salassare*

*Infinem purgare*

### Chorus:

*Bene, bene, bene, bene respondere*

*Dignus, dignus est entrare*

*In nostro docto corpore*



Molière, *Il malato immaginario*, 10 Febbraio 1673

## La terapia nella storia

Ma:

- Le cure derivate dalla *teoria degli umori* sono quasi senza eccezione dannose - [soprattutto] il salasso, che è un punto di forza nella cura della febbre

The Cambridge History of Medicine edited by Roy Porter.  
Cambridge University Press 2006, p.108

## Le terapie nella storia



Figure 1. The Death of Washington, in 1799. Sketch in Oil by Howard Chandler Christy, 1877.

### Morte di un Presidente

George Washington, primo Presidente degli Stati Uniti fino al 1795, per una epiglottite subisce, dalle 7.30 a.m. alle 3 p.m del 14 dicembre 1799 un salasso di 2365 ml di sangue.muore alle 10.20 p.m, dello stesso giorno.

*"It is worth remembering that he received prompt and expert medical care that reflected then current concepts"*

DM Morens, N Engl J Med 1999;341:1845-1849

## Un'epoca remota: salassi, clisteri e purganti

***Perché medici non più stupidi di noi seguirono a prescrivere per tanti secoli trattamenti palesemente inefficaci?***


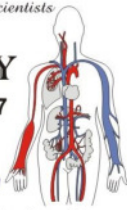
- Non esistevano altre terapie
- La base delle prescrizioni era l'autorità, e le massime autorità mediche rimanevano Ippocrate e Galeno
- I pazienti si aspettavano l'indicazione di un rimedio, e i medici dovevano pur prescrivere qualcosa

World's Greatest 1000 Creation Scientists 2000

## WILLIAM HARVEY



1578 - 1657

*Medicine*  
*Blood Circulation*

- First to fully describe the circulatory system, including valves, veins and the role of the heart
- Personal physician to King James I
- A pioneer of modern embryology

*"The examination of the bodies of animals has always been my delight; and I have thought that we might thence not only obtain an insight into the lighter mysteries of Nature, but there perceive a kind of image or reflex of the omnipotent Creator himself."*

**"The life of the flesh is in the blood . . ."**  
— Leviticus 17:11, 14

**"life therefore resides in the blood (as we are informed in our sacred writings) . . ."**  
— William Harvey

© 2000 David F. Coppedge      Master Plan Productions, CreationSafaris.com

**Laureatosi in medicina presso l'Università di Padova il 25 aprile del 1602**

1. **Scorbuto e colera: l'ossevezazione e la prevenzione**
2. Dalle piante al farmaco : l'aspirina
3. Dalla sperimentazione animale alla salvezza di migliaia di uomini: insulina
4. Dalle muffe:.penicillina
5. Gene, sintesi proterica e terapia sostitutiva: alfa glucosidasi
6. Riattivare il sistema immunitario : CAR-T Chimeric antigen receptor T cell e

## Lo scorbuto

Scorbutico, introverso, intrattabile. In una parola: scorbutico.

**Infantile:** il bambino è irritabile, non ha appetito e non aumenta di peso, le estremità delle ossa lunghe si rigonfiano, e le gengive sanguinano facilmente, spesso sono presenti febbre, anemia e aumento della frequenza cardiaca.

**Adulto:** si manifesta con emorragie gengivali e sottoungueali, apatia, irritabilità, perdita di peso, dolori muscolari e articolari, le vecchie ferite cedono e le nuove stentano a guarire.

1500 a.C.: cronache egiziane

Ippocrate ne cita i sintomi

10 /8/1519-6/8/1522 (spedizione di Magellano): 80% dell'equipaggio morto



James Lind (1716-1794)  
Medico scozzese  
Dal diario di bordo  
della Salisbury, 1753.



Albert Szent-Györgyi de Nagyrápolt  
(1893-1986)  
Medico ungherese naturalizzato americano  
1931 vit C ed ac. Ascorbico uguali  
Nobel Medicina e Chirurgia 1937

### Lo scorbuto e la vitamina C (ac ascorbico)

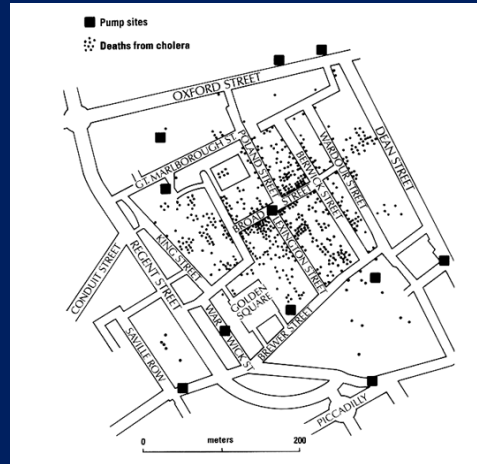
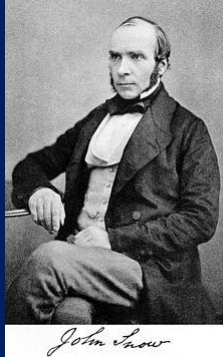
“Presi 12 pazienti sofferenti di scorbuto a bordo del Salisbury in navigazione.

I casi erano il più somiglianti possibile....stavano sdraiati assieme nello stesso posto....e avevano una stessa dieta uguale per tutti.

A due di questi uomini venne dato un quarto di sidro al giorno. Altri due presero venticinque gocce di vetriolo elisir....Altri due ebbero due cucchiaini di aceto...Due fecero un ciclo di acqua di mare....Altri due ebbero ciascuno due arance ed un limone al giorno....Altri due presero un'intera noce moscata.

Gli effetti migliori e più rapidi si ebbero con l'uso delle arance e dei limoni. Dopo sei giorni uno dei due marinai era in grado di riprendere il lavoro....”

## La prevenzione nella storia: anche prima del farmaco



## Colera - Londra 1854

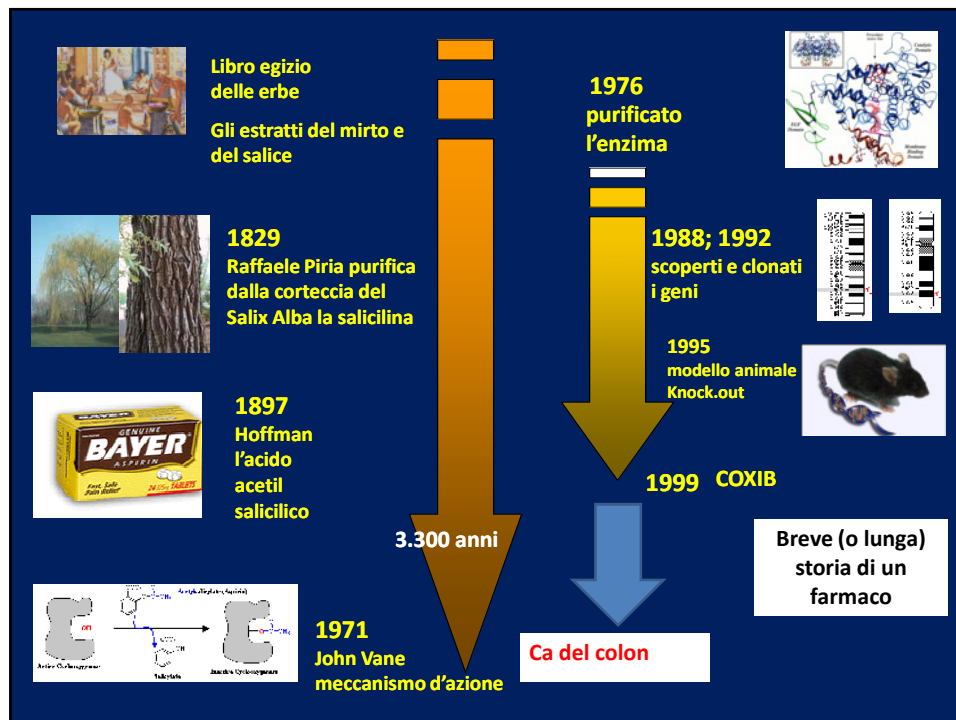
## La prevenzione nella storia: anche prima del farmaco

Malattia	Misura preventiva	Anno di scoperta della misura preventiva	Agente causale	Anno di scoperta dell'agente causale
<i>Colera</i>	Non bere acqua contaminata	1854	Vibrio cholerae	1893
<i>Febbre gialla</i>	Evitare contatto con le zanzare	1901	Flavivirus	1928
<i>Carcinoma cavo orale</i>	Non masticare il tabacco	1915	Nicotina	1974

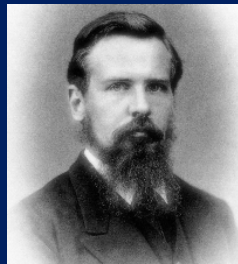
**Vaccini ?**



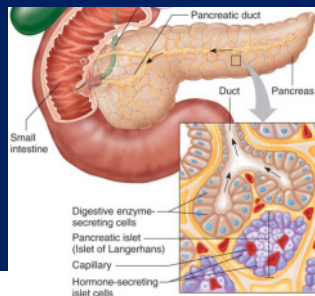
1. Scorbuto e colera: l'ossevazione e la prevenzione
2. **Dalle piante al farmaco : l'aspirina**
3. Dalla sperimentazione animale alla salvezza di migliaia di uomini: insulina
4. Dalle muffe: penicillina
5. Gene, sintesi proterica e terapia sostitutiva: alfa glucosidasi
6. Riattivare il sistema immunitario : CAR-T Chimeric antigen receptor T cell e



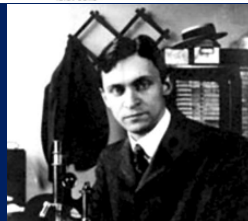
1. **Scorbuto e colera: l'osvezazione e la prevenzione**
2. **Dalle piante al farmaco : l'aspirina**
3. **Dalla sperimentazione animale alla salvezza di migliaia di uomini: insulina**
4. **Dalle mufte:.penicillina**
5. **Gene, sintesi proterica e terapia sostitutiva: alfa glucosidasi**
6. **Riattivare il sistema immunitario : CAR-T Chimeric antigen receptor T cell e**



**Paul Langerhans (1847 – 1888)**  
fisiologo e patologo tedesco  
1969 : "Contributions to the  
microscopic anatomy of the  
pancreas



**Oskar Minkowski (1858-1931)**  
patologo tedesco  
After removal of the pancreas  
dogs get diabetes. It starts  
sometime after the operation  
and will persist for weeks  
continuously until their death



**Eugene Lindsay Opie (1873 – 1971)**  
patologo e medico americano  
Da studente di medicina osserva alterazioni  
orfologiche delle isole di Langerhans in pazienti con  
diabete mellito

**George Ludwig Zuelzer (1870-1949)**  
medico tedesco

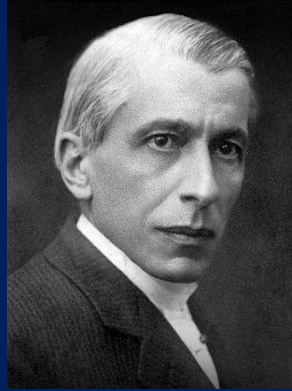
“1906: achieved partial success in treating dogs with pancreatic extract”

**Israel Simon Kleiner (1885–1966)**  
medico americano

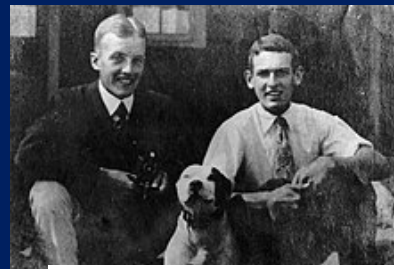
“1019: the first to demonstrate the effect of extracts from the pancreas on animal causing hypoglycemia”

**Nicolae Constantin Paulescu (1869-1931)**  
fisiologo, medico e politico romeno

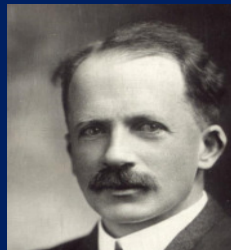
“1916: developed an aqueous pancreatic extract (**pancreine**) which, when injected into diabetic dog, had a normalizing effect on blood sugar level”



**Frederick Grant Banting (1891–1941)**  
Medico canadese



**Charles Best (1899-1978) and Clark Noble**



**John James Rickard Macleod (187–1935)**  
Biochimico e fisiologo scozzese.  
Docente a Toronto (Canada)

**17 maggio 1921**  
iniziano gli esperimenti sui cani

**11 gennaio 1922:** iniezione a Leonard Thompson

**23 gennaio 1922:** LT guarito

**1922:** Banting e Mac Leod  
Premio Nobel  
Medicina e IFisiologia



**James Bertram Collip (1892 .1965)**  
Biochimico canadese



Nicolae Constantin Paulescu

By the time Banting and Best had isolated insulin in February 1922, Paulescu was awaiting confirmation of his patent for pancreatine

When Banting and Macleod were awarded the Nobel Prize in 1923, Paulescu wrote to the Nobel committee claiming priority.

His claims were rejected.

**"Insufficient recognition has been given to Paulesco, the distinguished Roumanian scientist, who at the time when the Toronto team were commencing their research had already succeeded in extracting the antidiabetic hormone of the pancreas and proving its efficacy in reducing the hyperglycaemia in diabetic dogs."**

(Murray I., J. History of Med Allied Sci, 1971)

Professor Ian Murray

- Professor of physiology at the Anderson College of Medicine
- Head of the department of Metabolic Diseases Glasgow hospital,
- Vice-president of the British Association of Diabetes,;
- Founder of the International Diabetes Federation

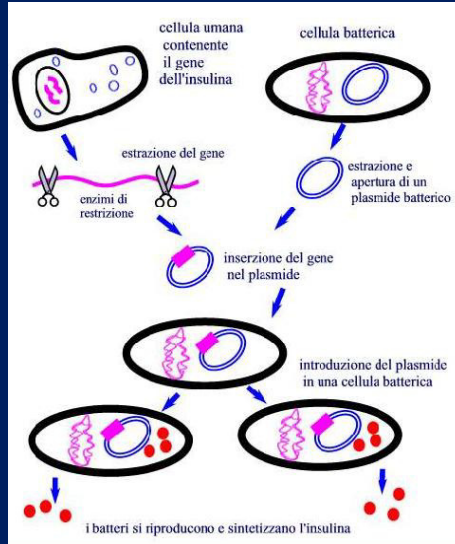
## Insulina: produzione



Nel 1921 un giovane medico canadese (Frederick Grant Banting) riferisce di aver isolato, insieme a un suo studente e collaboratore (Charles Herbert Best,) una secrezione interna del pancreas che induceva la diminuzione, fino a valori normali, del livello di glicemia di cani sottoposti ad asportazione del pancreas, e di aver mantenuto gli animali liberi da diabete per diverse settimane, con iniezioni periodiche della sostanza e misure dietetiche speciali.

insulina	A 8	A 10	B 30
umana	Thr	Ile	Thr
suina	Thr	Ile	Ala
bovina	Ala	Val	Ala

## 1982: Il primo prodotto biotecnologico



- La prima sostanza di questo tipo approvata per usi terapeutici è stata l'insulina "umana" biosintetica, prodotta grazie alla tecnologia del DNA ricombinante.
- Spesso denominata rHI, con il nome commerciale di Humulin, venne sviluppata dalla Genentech e commercializzata dalla Eli Lilly & Company.
- La produzione e la introduzione in commercio di tale insulina ebbe inizio nel 1982



**Leonard Thompson**  
all'età di 14 anni  
(prima e dopo aver ricevuto l'insulina)

L'11 gennaio 1922, divenne il primo paziente diabetico a ricevere iniezioni di insulina. Ebbe una reazione orticarioide dopo la prima iniezione, ma la successiva (una versione più pura grazie a James Collip) riportò la glicemia a valori di normalità ed i suoi sintomi scomparvero.

Leonard visse per tredici anni dopo quella prima iniezione di insulina, e morì all'età di 27 anni a causa di una polmonite (allora gli antibiotici non erano stati ancora scoperti).

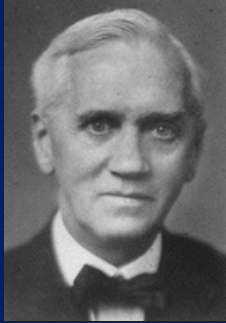
1. Scorbuto e colera: l'ossevezione e la prevenzione
2. Dalle piante al farmaco : l'aspirina
3. Dalla sperimentazione animale alla salvezza di migliaia di uomini: insulina
4. **Dalle muffe: .penicillina**
5. Gene, sintesi proterica e terapia sostitutiva: alfa glucosidasi
6. Riattivare il sistema immunitario : CAR-T Chimeric antigen receptor T cell e

*Nel 1935-'40 cominciano le scoperte mediche che consentono di curare malattie gravi e frequenti:*

- 1935: sulfamidici
- 1941: penicillina
- 1948: streptomina
- 1948/49: cortisone; Vitamina B12



## La penicillina



"That's funny..." ("è buffo..."), espresse al collega Pryce tutta la propria meraviglia nel constatare che in una piastra di Petri c'era un alone chiaro inusuale: in quella zona, vicino a colonie fungine contaminanti (in seguito identificate come colonie di *Penicillium notatum*) le colonie di *Staphylococcus aureus* non erano cresciute.

## Un italiano e le sue...muffe



**Vincenzo Tiberio**  
Medico  
(Sepino 1869 ì Napoli 1915)  
)

Tutte le volte che ripuliva il pozzo della sua abitazione la sua intera famiglia veniva colpita da disturbi di salute. Da qui arrivò la grande intuizione che lo portò a fare alcuni esperimenti in laboratorio proprio su quelle muffe.

Nel 1895 su *"Annali d'Igiene Sperimentale"*, pubblicò un articolo, *"Sugli estratti di alcune muffe"*, in cui si legge" [...] ***Nella sostanza cellulare delle muffe esaminate sono contenuti dei principi solubili nell'acqua forniti di potere battericida... per queste proprietà le muffe sarebbero di forte ostacolo alla vita e alla propagazione dei batteri patogeni"***.

1. Scorbuto e colera: l'ossevezazione e la prevenzione
2. Dalle piante al farmaco : l'aspirina
3. Dalla sperimentazione animale alla salvezza di migliaia di uomini: insulina
4. Dalle muffe:.penicillina
5. **Gene, sintesi proterica e terapia sostitutiva: alfa glucosidasi**
6. Riattivare il sistema immunitario : CAR-T Chimeric antigen receptor T cell





## Malattia di Pompe

### Ereditarietà autosomica recessiva

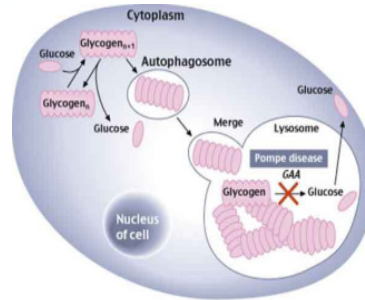
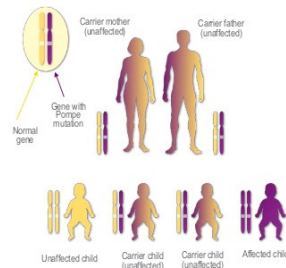
- Entrambi i genitori devono essere portatori del gene difettivo
- 25% di probabilità ad ogni nascita che il figlio risulti affetto

### Epidemiologia

- Incidenza complessiva mondiale di 1:40,000 nati vivi

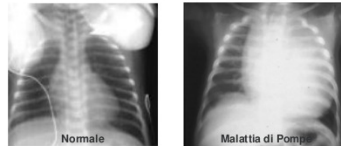
### Genetica

- Gene GAA localizzato su cromosoma 17q251
- >400 mutazioni del gene GAA descritte ad oggi



Debolezza muscolatura  
scheletrica respiratoria

Ingrossamento cardiaco → insufficienza



## Malattia di Pompe

GAA  
=  
acid alpha glucosidase

## Storia

**1932:** Johannes Cassianus Pompe - abnorme accumulo di glicogeno nel muscolo cardiaco nel cadavere di una bambina di 7 mesi, deceduta a causa di una cardiomiopatia ipertrofica idiopatica.

**1955:** Cristian De Duve (Nobel 1974) scopre i lisosomi

**1963:** Henri G. Hers la mancanza di GAS lisosomiale causa la malattia.

**1990:** Reuser e van der Ploeg utilizzano la GAA e generano un aumento dell'attività enzimatica nei muscoli di un topo.

**1995-2000:** 4 bambini ricevono all'Erasmus Medical Center di Rotterdam GAA estratto da latte di coniglio transgenico;  
**1995-2000:** 3 neonati ricevono alla Duke University in USA il GAA ricavato da cellule ovariche di criceto cinese.

**2000:** Genzyme ritiene superiore l'enzima della Duke e ne inizia lo sviluppo.

**29 marzo 2006:** l'EMA approva il primo trattamento per pazienti affetti dalla malattia di Pompe.

**MIGLUSTAT**  
Glucosylceramide synthase (ceramide glucosyltransferase) inhibitor.



*A CHAPERONE ENHANCES BLOOD ALPHA-GLUCOSIDASE ACTIVITY IN POMPE DISEASE PATIENTS TREATED WITH ENZYME REPLACEMENT THERAPY*  
Giancarlo Parenti et al , Molecular Therapy 2014

Università di Napoli, Federico II

1. Scorbuto e colera: l'ossevazione e la prevenzione
2. Dalle piante al farmaco : l'aspirina
3. Dalla sperimentazione animale alla salvezza di migliaia di uomini: insulina
4. Dalle muffe:.penicillina
5. Gene, sintesi proterica e terapia sostitutiva: alfa glucosidasi
6. **Riattivare il sistema immunitario : CAR-T Chimeric antigen receptor T cell**

# Emily Whiteheads, 2010

A soli sei anni, Emily Whitehead stava affrontando una recidiva di leucemia linfoblastica acuta, il cancro infantile più comune. Il La bambina resistette a oltre 16 mesi di trattamenti chemioterapici quando ai suoi genitori fu detto che Emily non sarebbe sopravvissuta alla ricaduta.



Children's Hospital, Philadelphia, Pennsylvania  
Carl June & David Porter

**Il futuro: complessità delle terapie CAR-T**

**10 agosto 2017  
Novartis received first ever FDA approval for a CAR-T cell therapy, Kymriah(TM) (CTL019), 500.000 USD**



**Asclepio**

..... ed un giorno educò  
Asclepio, benevolo fabbro di  
saldi salute, eroe domatore  
di tutte le specie dei morbi.



Igea, dea della salute



Panacea  
Guarigione universale

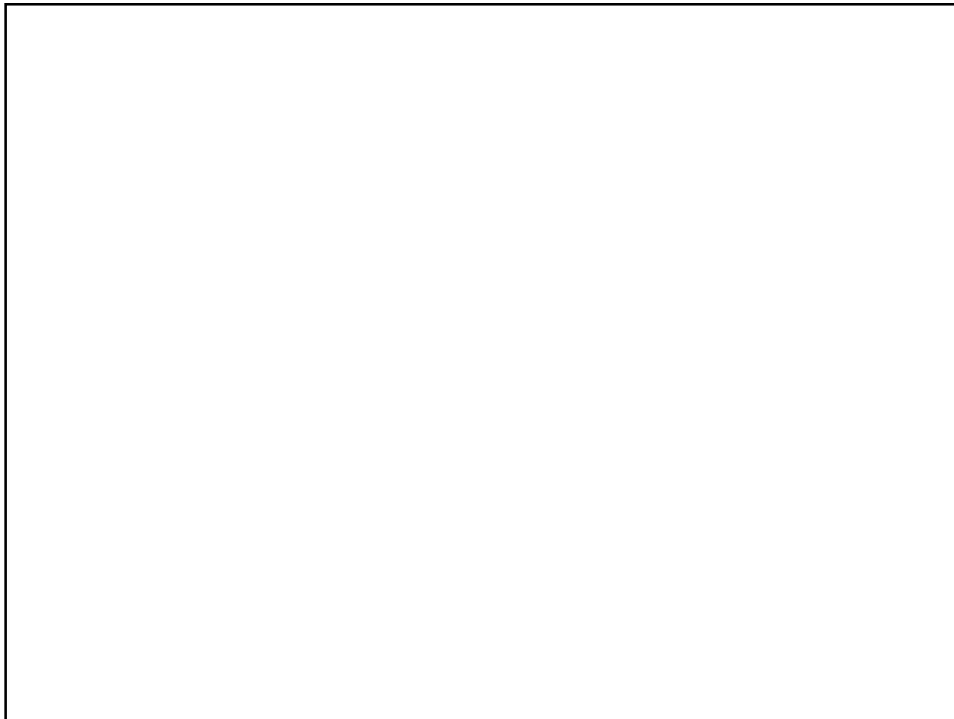
## Gli dei

**6 figlie da Epione :**

- Igea, salute
- Panacea, la guarigione universale
- Iaso, la personificazione della guarigione
- Acheso, che sovrintende il processo di guarigione
- Egle, la madre delle grazie
- Meditrina, la dea guaritrice



Grazie per l'attenzione



## Breve storia della terapia



*"Io ho un mal  
d'orecchio..."*



- 2000 aC: Su, mangia questa radice
- 1000 dC: E' stata mangiata la radice, di una preghiera
- 1850 dC: La preghiera è superstizione. Forza bevi questa pozione
- 1930 dC: La pozione è un olio velenoso, Su, assumi questa pillola
- 1960 dC: La pillola è inefficace. Su, prendi questo antibiotico
- 2000 dC: L'antibiotico è sintetico. Su, mangia questa radice
- 2020 dC: Terapia personalizzata

*The New York State Council of Health-System Pharmacists*

## Il guaritore nella storia

**Platone** (427-347 AC) è forse il primo che parla del rapporto fra medici e pazienti

«Un medico degli schiavi non dà al suo paziente spiegazioni sulla sua malattia...Un medico che si occupa di uomini liberi tratta le loro malattie anzitutto discutendo con il paziente e i suoi amici della sua malattia»



**Platone, Dialoghi**

### 1. Il rapporto fra medici e pazienti nella storia



«E' del XII secolo l'avvio di quel processo per cui gli uomini e le donne cominciarono a confidare più negli altri esseri umani che in Dio in quanto alla salvezza del corpo...invece di affidarsi alla preghiera o al sapere magico» (Ian Mortimer)



p. 75