

RUBRICA: STORIA DELLA MEDICINA

Info Autore :

¹ già docente professore associato di Medicina di Laboratorio, Sapienza Università di Roma Policlinico Umberto I

Mario Pezzella¹

ANTOINE-LAURENT DE LAVOISIER

ABSTRACT

La chimica ha per oggetto lo studio della composizione della costituzione molecolare dei corpi e dei fenomeni cui danno origine quando reagiscono tra loro.

Gli antichi popoli viventi nel bacino del mediterraneo pur non conoscendo i principi della chimica, ne coltivarono con buon successo alcune applicazioni.

Già nel 5° e 6° secolo a.C. il filosofo presocratico greco Eraclito di Efeso utilizzò ragionamenti razionali per giungere alla verità universale.

Nel 1700 con la nascita dell'Illuminismo, l'alchimia fu abbandonata. Antoine-Laurent de Lavoisier chiarificò il concetto di elemento come sostanza semplice che non può essere scomposta, introdusse una nuova nomenclatura chimica tuttora in uso.

Lavoisier è considerato padre della chimica moderna. Il chimico russo Dmitrij Ivanovič Mendeleev ha ideato un sistema di classificazione degli elementi basato sul loro peso atomico.

Gli studi di Watson e Crick hanno evidenziato che l'informazione genetica viene trascritta in molecole di RNA, acido ribonucleico, mentre il DNA, acido desossiribonucleico, mantiene i caratteri ereditari. Gli studi sulla interferenza RNA (RNAi) hanno portato a nuove terapie farmacologiche. Il silenziamento genico negli eucarioti è stato dimostrato utile nello sviluppo di terapie contro infezioni virali e cancro.

La recente scoperta dei microRNA è valsa l'assegnazione del Premio Nobel per la medicina 2024 ai due scienziati americani Gary Ruvkun e Victor Ambros nel campo della biologia molecolare aprendo nuove strade nello studio di gravi e diffuse malattie quali il cancro del colon retto.

Keywords:

Alchemia, Illuminismo, RNAi, microRNA

Corresponding author:

Mario Pezzella

Email: mario.pezzella@fondazione.uniroma1.it

Cell. 3386357466

Contributions:

the author(s) made a substantial intellectual contribution, read and approved the final version of the manuscript, and agreed to be accountable for all aspects of the work.

Conflict of interest:

the author(s) declare no potential conflict of interest.

Ethics approval and consent to participate:

not applicable.

Patient consent for publication:

not applicable.

Funding:

none.

Availability of data and materials:

data and materials are available from the corresponding author upon request.

Received: 18 December 2024.

Accepted: 20 December 2024.

La chimica è una scienza che ha per oggetto lo studio della composizione della costituzione molecolare dei corpi e dei fenomeni cui danno origine quando reagiscono tra loro. Gli Egizi, i Fenici, gli Arabi, i Cinesi, i Greci, i Romani conobbero e coltivarono con buon successo le arti chimiche vale a dire le applicazioni della chimica alle arti ma, come scienza, non ne conobbero i principi.

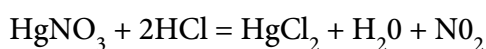
Gli antichi egiziani tingevano le stoffe con colorante indaco, simbolo della spiritualità e di aiuto nella meditazione e con rosso d'alizarina ottenuto dalla radice della Rubia tinctorum. L'estratto dai molluschi era anche il colorante rosso usato dai Fenici.

La scienza ermetica, prevalente nel Medioevo, è stata anticipata nel tempo dai filosofi greci che già nel 5° e 6° secolo a.C. nella ricerca delle cause dei fenomeni naturali utilizzando ragionamenti razionali seguendo concetti logici e rigorosi senza intervento di entità soprannaturali. Tra tutti "Eraclito di Efeso" (535-475 a.C.) uno dei maggiori pensatori presocratici che contrappose la conoscenza razionale, profonda ed oggettiva alla conoscenza empirica, superficiale e soggettiva dei sensi senza poter giungere alla verità universale.

Verso il II e VIII secolo si trovano in alcune attività applicative degli arabi e degli alchimisti importantissime osservazioni nonostante il sistema erroneo che li guidava. Gli arabi hanno fatto conoscere la distillazione, il sublimato corrosivo, l'acqua regia, le dissoluzioni d'oro e molti medicinali.

In particolare, alcuni prodotti chimici quali il cloruro di mercurio conosciuto come sublimato corrosivo

con formula HgCl_2 costituito da uno ione Hg^{++} e da due ioni Cl^- . Il più noto alchimista musulmano Abū Mūsā Jābir ibn Hayyān al-Azdī noto con il nome di Gerber ottenne per la prima volta questo composto. Nel Medioevo il cloruro di mercurio è stato usato per disinfettare le ferite dai medici arabi fino al ventesimo secolo, quando la medicina moderna, disponendo di antibiotici, lo considerò non più preferibile per l'uso. Tale prodotto si ottiene con l'azione del cloro sul mercurio, mediante l'aggiunta di acido cloridrico ad una soluzione concentrata di composti di mercurio secondo la reazione:



Il riscaldamento di una miscela di solfato solido di mercurio e cloruro di sodio consente anche di produrre HgCl_2 volatile, che sublima e condensa sotto forma di piccoli cristalli rombici ⁽¹⁾.

Verso la fine del XVI secolo Francesco Bacone osservò le proprietà del salnitro, sale di nitrato di potassio dalla formula KNO_3 , agente ossidante, che si sviluppa a causa del deposito dei sali naturalmente contenuti nel terreno. Nelle costruzioni domestiche, l'umidità di risalita, correndo nelle mura, trasporta questa efflorescenza, portando alla comparsa della classica "muffa bianca" che si forma in maniera naturale in luoghi umidi e privi di aria.

Nel 1700 in Francia con la nascita dell'Illuminismo dall'idea che il "lume della ragione" guida l'uomo verso il progresso civile e la conoscenza, l'alchimia fu presto abbandonata.

Gli spiriti più illuminati cominciarono a tentare di conoscere i segreti della natura sulla scorta delle esperienze. Il prussiano Georg Ernst Stahl portò la chimica al grado di scienza formando un corpo di dottrina che conciliava le menti filosofiche più rigorose. Henry Cavendish, convinto sostenitore della teoria del flogisto secondo cui i materiali, quando bruciano, rilasciano una sostanza chiamata flogisto, fu il primo che dimostrò la composizione dell'acqua, Gaspard Monge in Francia, quasi contemporaneamente, giunse allo stesso risultato.

Antoine-Laurent de Lavoisier eletto membro dell'Accademia Francese delle Scienze nel 1768 all'età di 25 anni per meriti scientifici chiarificò il concetto di elemento come sostanza semplice

che non può essere scomposta da nessun metodo conosciuto dell'analisi chimica e concepì una teoria della formazione dei composti chimici a partire dagli elementi. Assieme ai chimici francesi Claude Louis Berthollet, Guyton de Morveau, Antoine François Fourcroy, Lavoisier dimostrò per primo che le sostanze organiche sono formate principalmente da carbonio idrogeno e ossigeno, ideò ed introdussero una nuova nomenclatura chimica costituita da simboli che rappresentano le reazioni chimiche, costituendo la prima nomenclatura razionale della chimica costituita da un sistema di nomi che è servito da base al sistema scientifico attuale tanto importante da essere considerato padre della chimica moderna.

Il suo "*Traité élémentaire de chimie*" del 1789, è considerato il primo moderno libro di testo di chimica. Con la creazione di un complesso programma di rinnovamento ideologico, civile e politico, stilò una lista di elementi includendo ossigeno, azoto, idrogeno, fosforo, mercurio, zinco, e zolfo e sviluppò un nuovo sistema di nomenclatura chimica contribuendo in maniera determinante a mettere ordine nella confusione degli elementi e dei composti introducendo i simboli che rappresentano le reazioni chimiche valutando l'alchimia fra le superstizioni medioevali. Inoltre Lavoisier ha demolito la teoria del flogisto sulla combustione dei materiali elaborata nel XVII secolo, smentita e abbandonata dopo che fu resa pubblica la legge della conservazione della massa.

In particolare Lavoisier, in sintonia con il russo Lomonosov Michail Vasil'evic, studiò la combustione facendo uso largo e sistematico della bilancia e dimostrò che la combustione e la calcinazione sono reazioni chimiche che richiedono la presenza dell'ossigeno e la cenere ed il residuo della combustione costituivano il calcare della sostanza ⁽²⁾.

Lavoisier a causa del suo ruolo di esattore fiscale, venne considerato coinvolto con la monarchia deposta dalla Rivoluzione Francese, accusato di tradimento e condannato a morte nel 1794.

Nel corso del 18° secolo i simboli alchemici furono creati per semplificare i testi e migliorare la lettura dei libri di alchimia.

Per citarne alcuni, lo stagno era associato a Giove, l'oro al sole, il rame a Venere ed il piombo a Saturno.

Anche i tradizionali quattro elementi fuoco, acqua, aria, terra citati da Empedocle di Agrigento, filosofo, medico e poeta greco vissuto nel V secolo a.C., subirono una progressiva ridefinizione, per essere poi abbandonati alla fine del secolo. I simboli alchemici sono stati tutti aggiornati e razionalizzati nella nuova nomenclatura chimica da Lavoisier che introdusse un elenco di 33 elementi conosciuti. Lavoisier riformò il linguaggio della chimica introducendo la nomenclatura sistematica e illustrò con tavole dettagliate gli strumenti indispensabili per compiere gli esperimenti della nuova chimica presentando una visione unitaria delle nuove teorie della chimica, della legge di conservazione della massa (FIG.1).

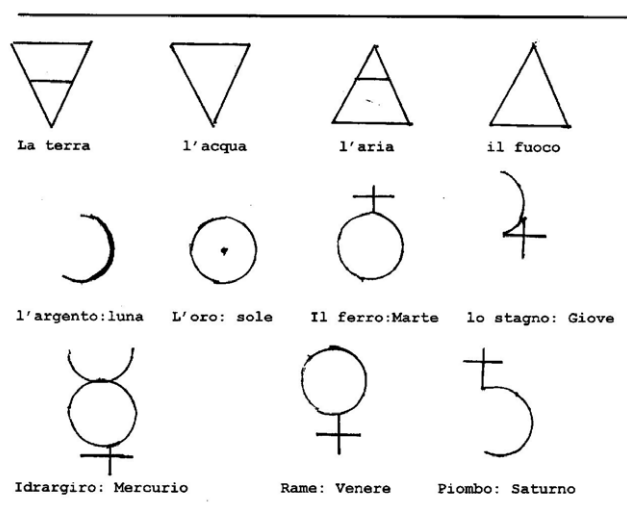


Figura 1

Rappresentazione di alcuni simboli alchemici in uso fino al 18° secolo d.C..

Alcuni simboli alchemici sono riferiti alla trasformazione della materia, altri sono astrologici associati agli astri ed altri, infine, agli animali.

I filosofi presocratici ritenevano che fossero quattro gli elementi capaci di formare, dalla loro combinazione in proporzioni diverse, tutti i corpi: la terra, l'acqua, l'aria ed il fuoco. Gli alchimisti nelle loro pratiche fondate sull'ermetismo simbolico invocavano l'intervento dell'aiuto divino e l'influsso degli astri per cui i metalli vennero riferiti ai pianeti. L'oro venne chiamato il Sole, l'argento Luna, il ferro Marte, lo stagno Giove, il piombo Saturno, il l'idrargiro (antico nome del mercurio) Mercurio, il rame Venere ⁽³⁾.

Nel corso del 18° secolo, l'età compresa tra la conclusione delle guerre di religione del secolo 17° e la Rivoluzione Francese del 1789 portò ad una evoluzione dei contenuti filosofici e scientifici

della cultura con un complesso programma di rinnovamento, variamente elaborato nei diversi paesi europei, definito come Illuminismo.

L'idea di superiorità proveniente dall'ideale continuità della rivoluzione scientifica con il Rinascimento ha fatto emergere il trionfo della ragione contro la superstizione ed il fanatismo dei secoli passati.

Il chimico russo Dmitrij Ivanovič Mendeleev osservando che molte proprietà si ritrovano periodicamente lungo la serie degli elementi ordinati secondo il loro numero atomico crescente, notò che le loro proprietà chimiche si ripetevano periodicamente e sistemò i 63 elementi al momento conosciuti nella sua tavola periodica lasciando alcuni spazi vuoti per poter poi inserire gli elementi ancora sconosciuti rappresentando un mezzo per esporre organicamente la chimica degli elementi. Analogamente il periodico ripresentarsi di proprietà degli elementi viene spiegato sulla base del numero degli elettroni assumendo che le proprietà degli atomi dipendano essenzialmente dal numero di elettroni nel livello energetico più esterno. Il lavoro di Mendeleev ha posto le basi per studiare il comportamento degli elementi chimici sostanzialmente impossibile utilizzando la simbologia alchemica.

A metà del 19° secolo alcuni composti organici, primo fra tutti l'urea, furono preparati a partire da composti inorganici dando quindi inizio alla chimica organica. August Kekulé, insieme ad altri chimici dimostrò che il carbonio era tetravalente e che poteva legarsi ad altri atomi di carbonio.

Nel 1874 venne realizzata la formula in cui l'atomo di carbonio del metano (CH_4) è disposto al centro di un tetraedro regolare ed i 4 legami diretti verso i quattro vertici hanno uno stesso angolo di legame di 109° e $28'$. Michael Faraday nel 1825 isolò il benzene, dalla formula C_6H_6 caratterizzato dalla tendenza a dare reazioni di sostituzione piuttosto che di addizione tipiche dei composti insaturi.

L'applicazione della teoria della valenza portò a suddividere le molecole organiche in aromatiche, in quanto profumate e alifatiche.

La definizione di aromatiche deriva dal fatto che la maggior parte delle molecole classificate come aromatiche era stata estratta da sostanze balsamiche.

Oltre a questa proprietà organolettica è stata rilevata la presenza nella molecola dell'unità strutturale a 6 atomi di carbonio che rimaneva intatta nonostante tutti i processi di trasformazione. Nella seconda categoria costituita da molecole alifatiche furono sistemate le molecole che avevano un comportamento chimico simile a quello dei grassi.

August Kekulé ha dimostrato la struttura della molecola del benzene in cui i sei atomi di carbonio sono legati mediante un alternante sistema di legame semplici e doppi per cui gli atomi di carbonio sono tetravalenti e gli atomi di idrogeno sono equivalenti. Sono quindi considerati aromatici i composti che nelle reazioni conservano la loro caratteristica struttura ciclica insatura e presentano reazioni di sostituzione piuttosto che di addizione.

Le proteine sono macromolecole che costituiscono il materiale strutturale di cui sono costituiti gli esseri viventi, con esse vanno inoltre considerati gli enzimi, catalizzatori biologici che regolano i processi metabolici. In natura sono stati trovati 26 amminoacidi di cui 20 sono i costituenti delle proteine. Gli amminoacidi l'uno all'altro sono legati con legame peptidico $-NH-CO-$ con eliminazione di una molecola di acqua ⁽⁴⁾.

Gli studi di Watson e Crick hanno evidenziato che l'informazione genetica viene trascritta in molecole di RNA, acido ribonucleico, mentre al DNA, acido desossiribonucleico, spetta il compito di mantenere i caratteri ereditari. Il modello tridimensionale rilevato del DNA consiste di due catene polinucleotidiche antiparallele, avvolte a spirale intorno allo stesso asse per formare doppia elica stabilizzata dai legami idrogeno che si instaurano tra quattro basi azotate a struttura eterociclica presenti sui due filamenti disposte all'interno perpendicolari all'asse dell'elica, cioè una inizia con l'estremità 5' e l'altra con l'estremità 3' avvolte l'una sull'altra.

In particolare la citosina è legata con tre legami a idrogeno con la guanina mentre l'adenina è legata con la timina con due legami. Una quinta base, uracile, di norma non è presente nelle catene di DNA.

L'RNA trasmette le informazioni contenute nel DNA verso i siti della sintesi proteica per essere sottoposto a traduzione.

Recentemente gli studi su RNA hanno portato ad interessanti osservazioni e nuove terapie farmacologiche. Nel 2006 a due ricercatori americani Andrew Z. Fire della Stanford University e Craig C. Mello della University of Massachusetts Medical School in Worcester, è stato assegnato il Premio Nobel per la Medicina e Fisiologia per i loro lavori nel campo della "RNA interference". Tale studio rappresenta un metodo completamente nuovo alla scoperta e sviluppo di valide terapie farmacologiche.

La rivoluzionaria scoperta della RNAi avvenne per caso in seguito ad esperimenti in corso su organismi vegetali negli USA e nei Paesi Bassi a cavallo tra gli anni ottanta e gli anni novanta.

L'RNAi è un processo naturale mediato da piccole molecole di RNA (miRNA) che sono in grado di riconoscere tratti di mRNA relativi ad un determinato gene bersaglio formando un tratto di RNA a doppio filamento in grado di interferire e impedire l'espressione genica ostacolando la traduzione attraverso la degradazione dell'RNA bersaglio ⁽⁵⁾.

I fenomeni RNAi sono stati ampiamente convalidati in diversi organismi modello come *Caenorhabditis elegans*, *Drosophila melanogaster*, *Arabidopsis thaliana* e *Neurospora crassa* ⁽⁶⁾.

L'interferenza dell'RNA (RNAi) è un processo post-trascrizionale, altamente conservato negli eucarioti, che porta al silenziamento genico. La tecnologia RNAi è diventata un potente strumento nelle analisi genomiche funzionali utile per sviluppare specifiche terapie contro le infezioni virali e il cancro ⁽⁷⁾.

Nel 2024 il Premio Nobel per la Medicina è stato assegnato agli scienziati americani Victor Ambros e Gary Ruvkun, entrambi biologi molecolari al California Institute of Technology MIT, per la loro scoperta dei microRNA che ha rivoluzionato il campo della biologia molecolare, aprendo nuove strade per la cura di malattie gravi. I microRNA, costituiscono un gruppo di molecole di RNA a singolo filamento, composti da 21/25 nucleotidi, non codificanti, distinguibili da altri RNA come i piccoli RNA interferenti secondo linee guida appositamente

stabilite, sono coinvolti in numerosi processi biologici capaci di regolarne l'espressione genica e la stabilità cellulare facendo in modo che specifiche parti del RNA messaggero non vengano tradotte impedendo quindi la formazione di relative proteine nelle cellule (8).

Recenti indagini hanno evidenziato che i microRNA contribuiscono alla regolazione dei geni ed alla mitigazione della crescita delle cellule tumorali nell'uomo. I microRNA sono cruciali per la crescita tumorale e possono fungere da soppressori tumorali inibendo la proliferazione cellulare o da oncogeni indirizzando le cellule verso lo sviluppo di un fenotipo neoplastico (9).

I microRNA sono presenti in una varietà di fluidi biologici, tra cui il sangue, la saliva, l'urina e le feci. Trasportati attraverso i fluidi biologici consentono alle cellule di selezionare le istruzioni necessarie e disattivare quelle non utili andando ad agire nelle cellule target e di comprendere i meccanismi responsabili della differenziazione delle cellule esercitando l'azione che gli è tipica quale quella di soppressione, specializzazione e differenziazione.

I microRNA costituiscono oggetto di ricerca in varie malattie tra cui il cancro del colon-retto che affligge milioni di persone in tutto il mondo ed ancora non ben precocemente diagnosticato e a bassi tassi di sopravvivenza negli stadi avanzati (10). Gli studi hanno dimostrato che i microRNA contribuiscono anche alla spermatogenesi coinvolgendo le cellule somatiche del testicolo (cellule di Leydig e cellule di Sertoli) che supportano la spermatogenesi e sono vitali per la fertilità maschile (11).

BIBLIOGRAFIA

1. David Rawn: *Biochimica*, Mc Graw-Hill, 1990.
2. Graham Salomons *Organic Chemistry* T.W. 1976 John Wiley & Sons Inc.
3. Antoine-Laurent de Lavoisier *Traité élémentaire de chimie*. 1,A Paris, chez Cuchet, 1789
4. Pezzella M. : *Alchimia: ...quanta storia, e non solo chimica, nei laboratori!* *Italian Journal of Prevention, Diagnostic and Therapeutic Medicine IJPDTM* 2022 Vol.5 N°1 pag.19-24
5. Dehio C. and Schell J. "Identification of plant genetic loci. involved in a post transcriptional mechanism for meiotically.reversible transgene silencing" 1994. *Proc Natl Acad Sci USA*.91 (12): 5538-5542
6. Justyna Stanisławska, Waldemar L Olszewski: *RNA interference significance and applications* 2005 *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* Jan-Feb;53(1):39-46.
7. Guo-ping He, Si-zhong Zhang: *Advances in the molecular mechanism of RNA interference*. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2004 Apr ;21(2):161-5.
8. Ambros V, Bartel B, Bartel D.P et al: *A uniform system for microRNA Annotation*; *RNA* 2003, 9(3):277-9.
9. Surya Venkatesh P Mohammed Manaz Haqrish Priya et al: *Shedding Light on the Molecular Diversities of miRNA in Cancer- Mol Biotechnol* 2024
10. Doha El-Sayed Ellakwa, Nadia Mushtaq, Sahrish Khan et al *Molecular functions of microRNAs in colorectal cancer: Recent roles in proliferation, angiogenesis, apoptosis and chemoresistance* *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2024;397(8):5617-5630.
11. Chunjie Li, Baiqi Chen, Jing Wang: *Functions and mechanism of noncoding RNA in the somatic cells of the testis*. *Zygote* 2020 Apr;28(2):87-92.

Publisher's note: all claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article or claim that may be made by its manufacturer is not guaranteed or endorsed by the publisher.
©Copyright: the Author(s), 2024