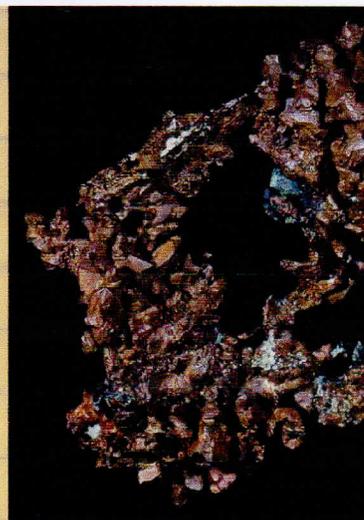


Applicazioni mediche del rame dall'antichità ai giorni nostri



Fin dall'antichità il rame ha avuto un ruolo rilevante in molti settori della medicina e anche oggi gli vengono riconosciute ottime proprietà terapeutiche.

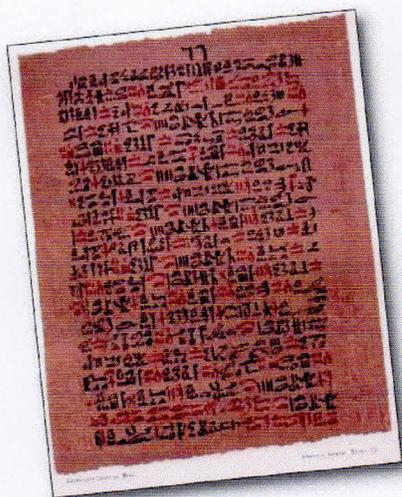
di Aurelio Viglia, Benedetto Salvato, Claudio Frasson

La prima citazione certa dell'uso del rame in medicina è stata rinvenuta nel Papiro di Smith, uno dei libri più antichi conosciuti e del quale disponiamo. Questo Papiro, che è un testo egizio scritto fra il 2600 e il 2200 avanti Cristo, riporta l'uso del rame per sterilizzare ferite sulla parte anteriore del torace e per rendere l'acqua potabile. Altre citazioni molto antiche sugli utilizzi medici del rame sono riportate nel Papiro di Ebers, scritto intorno al 1500 avanti Cristo. Il Papiro di Ebers documenta non solo le pratiche me-

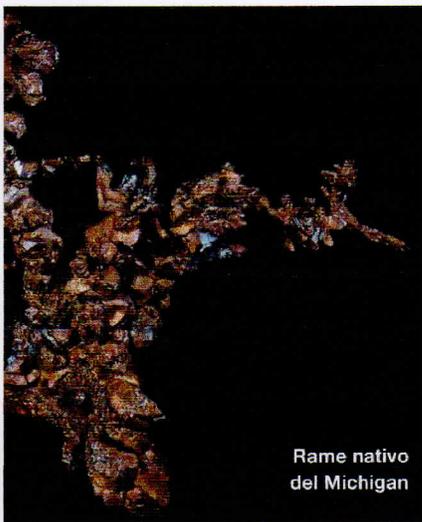
diche usate nell'antico Egitto ma anche quelle praticate in altre culture fiorite molti secoli prima. I composti del rame erano raccomandati per i mal di testa, il tremore degli arti (forse si potrebbero intravedere i sintomi dell'epilessia o della Corea di Huntington), scottature anche estese, irritazioni della pelle e certe escrescenze sul collo, alcune delle quali potrebbero essere stati foruncoli purulenti. Il rame per il trattamento delle malattie veniva impiegato o nella forma di piccoli frammenti di rame nativo e di piccole scaglie metalliche o di sali naturalmente pre-

sentiti in natura, quali sali e ossidi. Nel Papiro si parla anche di un "pigmento verde" che potrebbe probabilmente essere il minerale, malachite, una delle forme del carbonato di rame presenti in natura. Potrebbe anche essere stata "la crisocolla", un silicato di rame, ma anche cloruro di rame che si forma sul rame esposto all'acqua di mare. Nel primo secolo dopo Cristo, Pedanio Dioscoride nel suo libro *De Materia Medica* descriveva una metodica per ottenere un altro pigmento verde, conosciuto come verdegrigio. Esso si otteneva esponendo il metallo ai vapori di aceto in ebollizione, in questo processo, sulla superficie del rame si formava una patina blu-verde di acetato di rame. Un altro pigmento utilizzato era costituito da solfato di rame e denominato blu vetriolo. Entrambi questi due ultimi composti ottenuti dal rame erano usati, fra le altre cose, come rimedio per disturbi minori agli occhi, quali infiammazioni varie, disturbi della vista, ma anche malattie severe dove nel Papiro sembra di ravvedere, a giudicare dai sintomi, quelli del tracoma o della cataratta.

Nel libro di Ippocrate (attribuito a lui, nonostante non interamente scritto dall'autore), il grande medico greco (460-380 a.C.) raccomanda il rame per il trattamento delle ulcere associate alle vene varicose. Gli antichi greci per prevenire le infezioni delle ferite fresche, le cospargevano con una polvere asciutta composta da ossido di rame e solfato di rame. Sempre in quei tempi un altro siste-



Pagine del papiro di Ebers



Rame nativo
del Michigan

ma antisettico per il trattamento delle ferite era costituito da spennellature sulla parte interessata di una miscela cotta costituita da miele e ossido di rame. Gli antichi greci avevano facile accesso a questo prezioso metallo in quanto facilmente disponibile sull'isola di Cipro (Kypros) che diede il nome latino di *cuprum* a questo metallo.

Quando lo studioso romano Aulus Cornelius Celsus iniziò a praticare la medicina, durante il regno di Tiberio (14-37 d.C.), il rame e i suoi derivati furono, in modo definitivo, confermati come una importante medicina da usare nella pratica medica e ciò fu sancito nella Farmacopea. Nella serie di libri *De Medicina*, sono presenti sei liste del perché il rame era usato unitamente ai metodi di preparazione e i composti da usare per ottenere farmaci con buona efficacia per ciascun differente disturbo. Per il trattamento delle malattie veneree, ad esempio, lo scienziato romano Aulus Cornelius Celsus (25-50 A.C.) prescriveva una pozione composta da pepe, mirra, zafferano, solfato di antimonio cotto e ossido di rame. Tutti questi componenti erano prima mescolati insieme in un vino e, una volta portati a secco, nuovamente dispersi in un vino ottenuto da uva appassita e riscaldati fino a che non si arrivasse nuovamente ad un residuo secco. Per le ulcere non recidivanti, il trattamento consisteva nell'applicazione di ossido di rame ed altri ingredienti, incluso abbondante olio di rose che conferiva al composto una morbida consistenza, quella che oggi chiameremmo pomata.

Plinio (23-79 d.C.) descriveva numerosi rimedi a base di rame. Ad esempio, l'ossido nero di rame mescolato al miele veniva somministrato ai pazienti per alleviare i loro bruciori intestinali. Diluito e iniettato in gocce

nelle narici alleviava il mal di testa e somministrato con miele o con miele e acqua, costituiva un ottimo rimedio per pulire lo stomaco. Veniva anche impiegato per le sofferenze agli occhi e, in particolare, per eliminare il senso di scabrosità e l'offuscamento della vista. Infine altri usi venivano fatti per curare le ulcere della bocca e per alleviare i dolori all'orecchio.

Nel così detto Nuovo Mondo, anche gli Aztechi usavano il rame per uso medico. Don Francisco Mendoza affidò a due studiosi aztechi esperti nell'arte medica il compito di scrivere i trattamenti farmacologici conosciuti da quel popolo già ai tempi della prima conquista del Nuovo Continente. Gli Aztechi per curare la faringite e lenire il bruciore di gola prescrivevano gargarismi con un colutorio costituito da una miscela di ingredienti contenenti rame.

Anticamente anche in India e Persia il rame veniva utilizzato per trattare le malattie polmonari. Il libro del decimo secolo, *Liber Fundamentorum Pharmacologiae* descrive l'uso che si faceva nell'antica Persia dei composti del rame. La malachite polverizzata veniva cosparsa sulle pustole purulente, l'acetato di rame così come l'ossido di rame erano impiegati per la cura delle malattie degli occhi e l'eliminazione del "giallo della bile". Le tribù nomadi mongole trattavano e curavano le ulcere provocate dalle malattie veneree, somministrando ai pazienti solfato di rame, per via orale.



Aulus Cornelius Celsus



Medicina azteca

Arrivando ai tempi moderni, la prima osservazione del ruolo giocato dal rame sul sistema immunitario è stata pubblicata nel 1867 quando fu riportato che durante l'epidemia di colera scoppiata a Parigi nel 1832, 1849 e 1852, gli operai addetti alla lavorazione del rame non furono colpiti da questa malattia. Ancora più recentemente, il ruolo del rame sul sistema immunitario è stato messo in evidenza dal fatto che molte persone affette dalla malattia di Menke (una malattia ereditaria che comporta un difetto nell'assorbimento e nel metabolismo di questo microelemento) arrivano generalmente alla morte per problemi legati al sistema immunitario o ad altre infezioni.

Ancora, animali con una alimentazione povera di rame mostrano una maggiore sensibilità a contrarre malattie infettive da batteri patogeni quali la *Salmonella* e la *Listeria*. Queste ed altre evidenze simili hanno condotto i ricercatori a suggerire in maniera determinata che i composti del rame non solo hanno un effetto terapeutico su alcune malattie, ma addirittura prevengono le malattie stesse.

Nel 1885, il medico francese Luton, riportava la propria pratica di impiegare l'acetato di rame per trattare i pazienti affetti da artrite. Per le applicazioni topiche, egli si avvaleva di un unguento costituito da lardo di maiale e il 30% di acetato neutro di rame, mentre per il trattamento per via orale, egli utilizzava delle pillole contenenti 10 mg di acetato di

rame. Nel 1895, Kobert pubblicava la sua rassegna delle attività farmacologiche dei composti del rame. L'arseniato di rame era usato per trattare la diarrea sia acuta che cronica così come la dissenteria e il colera. Fu trovato che una grande varietà di preparazioni a base di sali inorganici di rame erano efficaci per il trattamento delle adeniti croniche, dell'eczema, dell'impetigine, infezioni tubercolari, lupus, sifilide, anemie, Corea e nevralgia facciale. Un complesso organico a base di rame sviluppato dalla Bayer mostrò di avere efficacia curativa nel trattamento della tubercolosi. Il trattamento a base di rame per la tubercolosi fu praticato fino agli anni 1940 e svariati medici riportavano di avere avuto successo utilizzando preparazioni a base di rame, iniettate direttamente in vena. Nel 1939, il medico tedesco Werner Hangarter diede la notizia che i minatori delle miniere



Malachite

di rame finlandesi erano esenti da forme artritiche finché lavoravano in miniera. Questa informazione era estremamente importante in quanto l'artrite era largamente diffusa nella popolazione finlandese e i lavoratori di altre industrie e di altre città erano artritici in una percentuale molto più alta di quella dei minatori di rame. Questa osservazione portò i ricercatori medici finlandesi insieme a quelli tedeschi (Hangarter e Lubke, ad iniziare i loro trials clinici usando una soluzione acquosa di cloruro di rame e salicilato di sodio. I loro test ebbero successo sui pazienti affetti da febbri reumatiche, su quelli colpiti dall'artrite reumatoide e su quelli con problemi al collo, alla schiena o affetti da sciatica. Anche recentemente, così come ai tempi di Plinio, i medici hanno usato il solfato di rame come mezzo per provocare il vomito clinico. Ciò è basato sul fatto che il nostro organismo risponde in questo modo all'ingestione del rame come mezzo di difesa per prevenire forme d'intossicazione.

Un Manuale di Farmacologia, *A Manual of*

Pharmacology and its Applications to Therapeutics and Toxicology, pubblicato dalla W.B. Saunders Company nel 1957, raccomanda l'uso di 0,5 grammi di rame solfato disciolto in un bicchiere d'acqua, in dose singola, o tre dosi, ciascuna da 0,25 grammi da assumere ogni 15 minuti, per questo preciso scopo.

A partire dal 1934, è stato dimostrato che molte persone affette da malattie quali scarlattina, difterite, tubercolosi, artrite, tumori maligni e linfogranulomi presentavano nel loro plasma un livello di rame più elevato del normale. Dagli anni quaranta in poi il numero delle malattie che conducevano a questo effetto si è esteso a febbri, ferite, ulcere, dolori, attacchi epilettici, forme di cancro, fenomeni di carcinogenesi, vari tipi di diabete, malattie cerebrovascolari e cardiovascolari, radiazioni e stress tissutali, difetti di circolazione inclusi. Queste osservazioni hanno suggerito che questa redistribuzione del rame nell'organismo ha un ruolo generale nel rispondere in modo fisiologico a malattie o stress da danni fisici. D'altra parte l'innalzamento dei valori del rame negli organi ammalati ha condotto alcuni a ipotizzare che questo eccesso di rame potesse essere la causa stessa della malattia. Al contrario, questo innalzamento del rame negli stati di malattia potrebbe spiegare la naturale sintesi delle proteine e degli enzimi rame-dipendenti richiesti nell'organismo per risposte allo stress. Potrebbe darsi che questi complessi naturali del rame svolgano la remissione dallo stress e la riparazione dei tessuti. Così appare che, oltre all'azione antibatterica e antimicotica, già riconosciuta sin dall'antichità ai composti a base di rame inorganico, i composti metallo-organici del rame possiedono capacità medicinali che sono fondamentali nei processi di recupero da certe malattie. Oggigiorno è riconosciuto che il rame è un elemento essenziale per il metabolismo umano, tuttavia, il rame non è presente nell'organismo in quantità misurabili in forma ionica. Tutte le quantità misurabili di rame presenti nell'organismo sono rintracciabili nei tessuti come complessi organici di proteine ed enzimi. Pertanto, si può concludere che il rame diventa e rimane intimamente coinvolto nei processi più importanti che avvengono in un organismo. Alcuni complessi del rame sono in forma tale per conservarlo, altri per trasportarlo e altri ancora giocano un ruolo importante nei processi

chiave cellulari e metabolici. Gli studi sul ruolo che questi complessi del rame giocano e il meccanismo di questi ruoli hanno ulteriormente confermato che il rame entra nella prevenzione e nel controllo di numerose malattie, come è già stato accennato precedentemente. La chiave all'effettivo uso di farmaci basati sul rame non è l'uso dei composti inorganici del rame (come usavano gli antichi) ma piuttosto l'uso di complessi metallo-organici o di chelati del rame. Il processo di chelazione di questi metalli micro-nutrienti essenziali ad opportuni chelanti permette ad essi di essere disponibili nei processi di trasporto attraverso la parete intestinale e così essi possono entrare nella corrente del flusso di nutrienti ed essere utilizzati dall'organismo. La prima ricerca moderna su questo argomento dei composti medicinali a base rame è stata condotta dal Prof. John R.J. Sorenson dell'università dell'Arkansas per Medical Sciences, Collegio di Farmacia, il quale nel 1966 dimostrò che i complessi del rame hanno un'efficacia terapeutica nel trattamento di malattie infiammatorie utilizzando dosaggi non tossici per il paziente. Da allora in poi i complessi metallo-organici sono stati impiegati per trattare con successo pazienti affetti da artrite e altre malattie croniche degenerative. Oltre 140 complessi a base di rame di agenti anti-infiammatori non steroidei (aspirina e ibuprofen, ad esempio) hanno mostrato non solo di essere più efficaci nel trattamento dell'artrite reumatoide piuttosto che l'aspirina da sola, ma è stato anche dimostrato che essi sono in grado di prevenire o anche di curare l'ulcera gastrica spesso associata all'assunzione costante di aspirina. Basato su questa esperienza, il lavoro del Prof. Sorenson e di altri ricercatori in tutto il mondo, ha condotto a benefici medici dei complessi organici del rame in numerosi stati patologici. Questo lavoro, principalmente basato sulla ricerca su animali, ha aperto un nuovo ampio orizzonte sia nella comprensione sia sui molteplici ruoli fisiologici che il rame svolge nell'organismo, sia nella pratica d'uso del rame come rimedio per trattare ferite e malattie infiammatorie di cui ora parleremo.

Attività dei complessi del rame sulle ulcere e ferite in via di remissione

È stato dimostrato che i complessi del rame, quali il rame in complessato con l'aspirina

o con il triptofano, incrementano notevolmente il processo di guarigione di ulcere e ferite. Per esempio, i complessi del rame guariscono le ulcere gastriche 5 giorni più velocemente che altri reagenti. Inoltre è stato mostrato che, mentre alcuni farmaci antinfiammatori non steroidei, come ibuprofen e acido mefenamico hanno un effetto inibitore sulla guarigione delle ferite, i complessi del rame presenti in queste molecole promuovono una normale guarigione delle ferite svolgendo nel contempo una buona attività antinfiammatoria.

Attività anticonvulsive dei complessi del rame

L'encefalo contiene più rame di qualsiasi altro organo dell'organismo, fegato a parte, dove il rame viene conservato anche per altri usi. Questo fatto suggerisce che il rame gioca un ruolo importante nelle funzioni cerebrali. L'osservazione di improvvisi attacchi epilettici in animali ed esseri umani sottoposti per lungo tempo a diete povere di rame, ha condotto a capire che il rame gioca un ruolo nella prevenzione degli attacchi epilettici. Successivamente è stato osservato che alcuni composti organici, complessi del rame, che di per sé non hanno attività anticonvulsive, mostrano questa attività quando complessati con il rame. Inoltre è stato trovato che i complessi del rame con tutti i farmaci anticonvulsivi sono più efficaci e meno tossici rispetto ai loro farmaci parenti.

Attività antitumorali dei complessi del rame

All'inizio del 1912, in Germania, i pazienti affetti da epiteloma facciale venivano trattati con miscele di cloruro di rame e lecitina. Il successo di questo trattamento suggerì che i composti del rame possedevano un'attività antitumorale. Lavori svolti nel 1913 all'Università di Liverpool dimostrarono che alcuni sali di rame o rame colloidale iniettati in via sub-cutanea o intravenosa miglioravano carcinomi trapiantati in cavie. Lavori eseguiti nel 1930 in Francia indicano che iniezioni di rame colloidale mobilizzavano ed espellevano tessuti tumorali. Lavori recenti eseguiti su cavie negli Usa hanno mostrato che il trattamento di tumori solidi con dosi non tossiche di vari complessi organici del rame realmente conducono a un decremento della crescita del tumore e delle

metastasi, aumentando così l'aspettativa di vita del paziente. Questi complessi del rame non uccidono le cellule cancerose, ma comportano un loro ritorno a cellule normali.

Attività anti-carcinogenica dei complessi del rame

Basandosi sul lavoro concernente il trattamento dei tumori utilizzando complessi del rame, vari ricercatori hanno scoperto che alcuni di questi complessi possono prevenire o ritardare lo sviluppo di tumori maligni nei topi in condizioni nelle quali si sa che il tumore sarà indotto.

Impiego dei complessi del rame per prevenire danni da radiazioni e come rimedio ai danni già provocati.

Le radiazioni ionizzanti, come quelle impiegate nei trattamenti del cancro, provocano gravi infiammazioni sistemiche. Da un punto di vista ideale queste radiazioni, pur arrestando i danni, dovrebbero portare un miglioramento dell'organismo riparando i danni provocati dal tumore. Stando così i fatti, si utilizza un approccio farmacologico per riparare i danni provocati ai tessuti dalle radiazioni ionizzanti che, nonostante tutto, sono necessarie. All'inizio del 1984, i complessi metallo-organici del rame hanno mostrato di possedere sia una buona attività protettiva nei confronti delle radiazioni ionizzanti, sia una buona attività di riparazione verso i danni da esse provocati. Essi sono in grado di causare un rapido recupero delle difese immunitarie e di recuperare i cambiamenti intervenuti nei tessuti sottoposti a irraggiamento. Il meccanismo di questa attività sembra connesso alla capacità posseduta da alcuni complessi dei sali di rame di disattivare i radicali liberi prodotti nei tessuti durante il trattamento ionizzante. Essi, inoltre, sono in grado di ripristinare le difese immunitarie e anche - poiché le radiazioni hanno la capacità di rompere alcuni legami negli enzimi naturali presenti nell'organismo - supplementando questi con dosi non tossiche di farmaci a base di complessi di rame, di ripristinare la perduta capacità tissutale di riparazione. Dal momento che questi complessi possono anche avere una attività anti-carcinogenica, è stato suggerito che sarebbe opportuno usare complessi di rame nel trattamento del carcinoma e in particolare di trattare i pazienti sotto

trattamento ionizzante, ma anche gli astronauti in viaggio nello spazio, persone esposte accidentalmente a radiazioni, ecc.

Malattie cardiache e complessi del rame

Numerosi studi hanno attirato l'attenzione sulla relazione fra carenza di rame e malattie cardiache. Questa osservazione fatta nei ratti nel 1936 ha riguardato prima la sola carenza di rame e successivamente lo sbilanciamento nel rapporto fra rame e zinco nell'organismo. Un lavoro fatto dal Dr L.M. Klevay presso il Centro di Ricerca del Dipartimento USA di Agricoltura e Nutrizione umana ha condotto al postulato che il rame ha un effetto diretto nel controllare il colesterolo. Nel prosieguo del lavoro pubblicato nel 1975, egli teorizzò che uno sbilanciamento metabolico fra rame e zinco - con maggiore enfasi sulla carenza di rame piuttosto che su un eccesso di zinco - costituisce un importante fattore di rischio per le malattie coronariche. Successivamente i lavori di altri ricercatori hanno mostrato che i complessi del rame possono avere anche un notevole ruolo nel minimizzare i danni all'aorta e al muscolo cardiaco quando il sangue ossigenato comincia a circolare nuovamente nelle aree danneggiate da un evento infartuale; anche questa azione si basa sull'attività antinfiammatoria di complessi di rame. Questi e altri studi suggeriscono l'impiego del rame come supplemento nelle diete in modo da prevenire e controllare queste malattie e l'aterosclerosi, le malattie coronariche, l'aneurisma aortico e infarti cardiaci. Questi studi conducono anche alla conclusione che gli eventi infartuali sono minori nella popolazione francese rispetto agli altri paesi europei in quanto i francesi bevono preferenzialmente il vino rosso che oltre ad essere abbastanza ricco di rame contiene anche un'alta percentuale di flavonoidi e antociani. La presenza di abbondante rame nel vino è dovuta al solfato di rame con cui si irrorano le viti per difenderle dagli attacchi di funghi patogeni.

Sulla base dell'abbondanza di dati storici come quelli riportati, molti ricercatori hanno anticipato che il rame diventerà sempre più importante nei trattamenti medici del prossimo futuro. ●●●

Bibliografia

I.H.HA Dollwet and J.R.J. Sorenson, Historic uses of copper compounds in medicine, Trace Elements in Medicine, Vol. 2, No.2, 1985, pp 80 - 87.

La presenza di abbondante rame nel vino è dovuta al solfato di rame con cui si irrorano le viti per difenderle dagli attacchi di funghi patogeni

