L'Endocrinologo (2014) 15:135–138
DOI 10.1007/s40619-014-0033-x

UNO SGUARDO ALLA STORIA

Taddeo Alderotti e le radici medioevali della terapia steroidea

Roberto Toni

Pubblicato online: 25 aprile 2014
© Springer International Publishing AG 2014

Taddeo Alderotti (Fig. 1A), noto anche come *Thaddeus florentinus* per le sue origini toscane, insegnò nello *Studium* di Bologna durante la seconda metà del 1200, introducendo nella medicina accademica del tardo medioevo europeo il principio metodologico dell'armonia tra la teoria, rappresentata dalla filosofia naturale aristotelica (gravida di errori anatomici e funzionali) e la pratica basata sia sul singolo caso clinico (approccio idiografico, poi ripreso dalla metodologia diagnostica del XX secolo) che sulla dissezione anatomica, di cui il suo allievo Mondino dei Liuzzi fece icona nell'*Anothomia* (1312), testo rimasto in uso in tutte le università europee sino al tardo Rinascimento. Da questa metodologia nacquero i *Consilia* [1], forme di "case report" che, partendo dalla diagnosi di un singolo paziente, proponevano un approccio terapeutico di valore nosografico, includente comportamento (*regimen vitae*, di stampo ippocratico, costituito da fattori ambientali e stile di vita), trattamento farmacologico (preparati a base di erbe o estratti animali, manipolazioni fisiche) e chirurgico (cauteri = bruciature localizzate). Tra i *Consilia*, tre casi descrivono l'uso di medicamenti che oggi sappiamo contenere steroidi glicoattivi e sessuali, in patologie caratterizzate da alterazioni del bilancio steroideo. Nel primo caso, si raccomanda di trattare l'alopecia ungendo la pelle glabra con estratto fluido di rane comuni (*Pelophylax esculentus*) dissolte al calore e mescolate a incenso (composto da olii essenziali) e cera (esteri alcolici di acidi grassi saturi) (Fig. 1B). Poiché la bollitura inibisce le proteasi, è plausibile che nel preparato di Taddeo venisse conservata la bombesina, neuropeptide estratto per disidratazione metanolica, per la prima volta, nel 1970 dalla pelle di rana europea dal gruppo di Vittorio Ersparmer, a Roma [2] (Fig. 1C). Oggi sappiamo che quest'ormone induce rilascio dai keratinociti sia di VEGF che TGFβ1, stimolando angiogenesi e proliferazione dell'unità pilosebacea [3] (Fig. 1D), meccanismi attivati anche dal vasodilatatore minoxidil [4], correntemente impiegato nella terapia dell'alopecia androgenetica. Tuttavia, la presenza nel medicamento di composti apolari (olii e cere), ricchi in acidi grassi, è verosimile facilitasse la solubilità dei lipidi cutanei della rana, dimostratisi ad azione dermorigenerativa e antinfiammatoria [5].

Questi effetti del grasso animale erano già noti alla medicina egizia del XVI sec. a.C. (Fig. 1E) e sono patrimonio di culture come gli aborigeni australiani, che all'inizio del XX sec. ancora utilizzavano il grasso sottocutaneo dell'opossum e del porcospino per stimolare la crescita pilifera [6]. Oggi possiamo ipotizzare che quelle proprietà dell'adipe derivassero sia dalla capacità di alcuni lipidi di inibire la 5α-reduttasi e, quindi, l'azione cito/pilostatica del DHT [7], sia di stimolare la produzione di prostaglandina E2 e metaboliti dell'acido fosfatidico implicati nella ricrescita pilifera (Fig. 1F), sia di fornire leptina e favorire l'attivazione a livello tissutale di corticosteroidi inattivi (Fig. 1G), in grado di contrastare aspetti flogistico/autoimmuni dell'alopecia.

Nel secondo *Consilium* si indica un macinato di testicoli di volpe (ricchi in testosterone) e cervello di passeri (contenente neurosteroidi, in particolare DHEA), mescolati a olii vegetali, per incrementare la libido femminile (Fig. 2A). Si-

R. Toni (✉)
Unità di Antropometria e Medicina delle Costituzioni, Centro Interdipartimentale di Medicina dello Sport e dell'Esercizio Fisico, Università degli Studi di Parma, Parma, Italia
e-mail: roberto.toni@unipr.it

R. Toni
e-mail: roberto.toni@unibo.it

R. Toni
Department of Medicine, Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Tufts Medical Center—Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA
e-mail: roberto.toni@tufts.edu

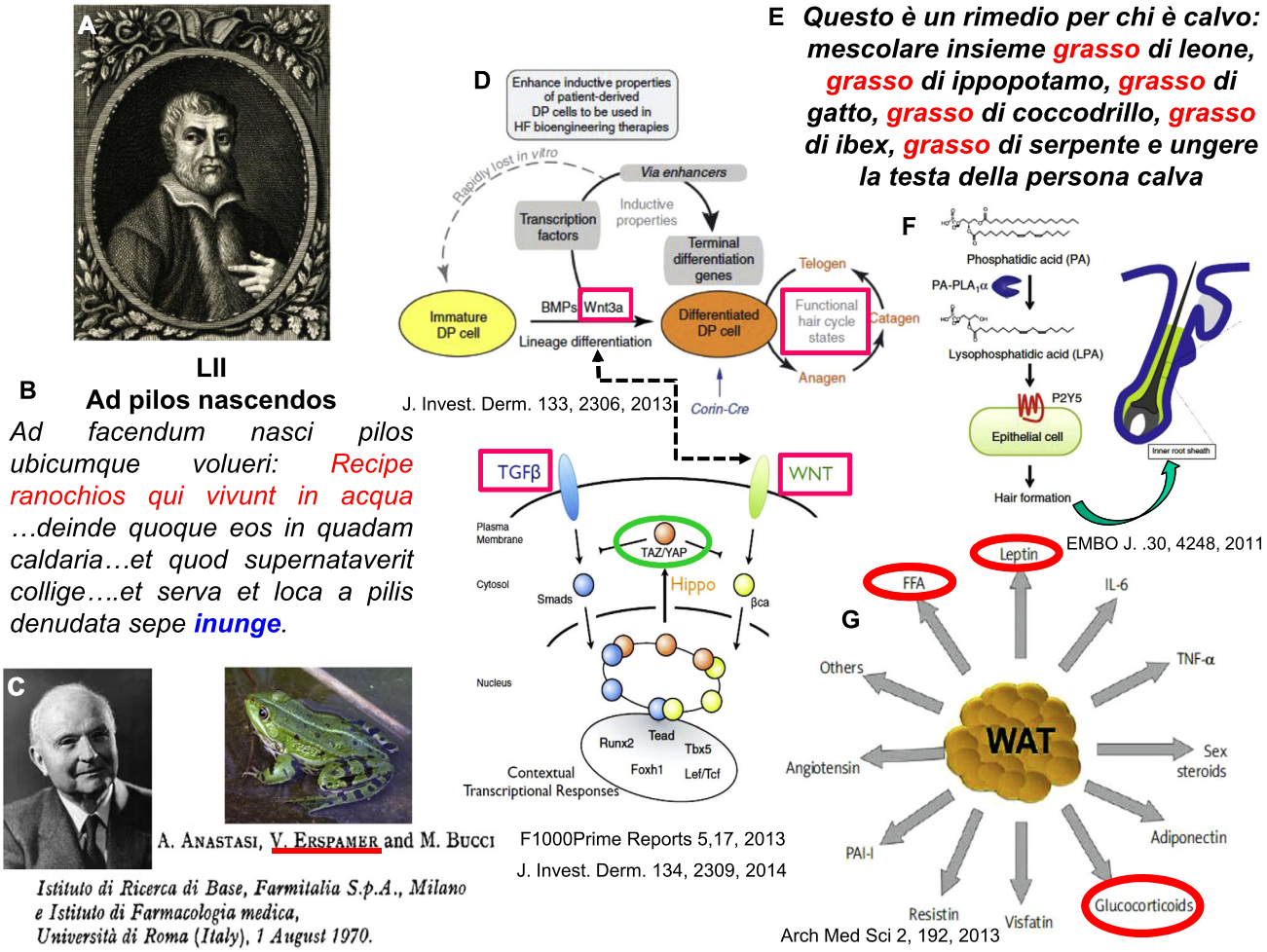


Fig. 1 (**A**) Ritratto per incisione di Taddeo Alderotti (Francesco Allegrini, XVIII sec.); (**B**) frammento del *Consilium* 52, per la terapia dell'alopecia. Si noti il riferimento all'uso della rana comune, il cui liquido di cottura veniva usato per "ungere" (dunque una soluzione a base di grassi) il cuoio capelluto; (**C**) fotografia di Vittorio Ersparmer, con accanto la Rana Esculenta, dalla cute della quale venne isolata la bombesina. Si noti che l'articolo di riferimento fu inviato per la pubblicazione nel 1970; (**D**) possibile meccanismo di attivazione della crescita pilifera da parte della bombesina. Il peptide è verosimile attivi il sistema TGFβ-WNT-Hippo a livello del nucleo dei progenitori cellulari dell'unità pilo-sebacea nella papilla dermica, favorendone il differenziamento e dando inizio al ciclo di crescita (anagen) del pelo. Questo meccanismo potrebbe essere utilizzato per attivare *in vitro* cellule staminali papillari del singolo paziente, prima di un loro re-impianto nel cuoio capelluto; (**E**) frammento dal papiro di Ebers (regno di Amenophet I, 1526–1505 a.C.), che prescrive l'uso di varie forme di adipe animale (*in rosso*) per la crescita dei capelli. Alcuni di questi grassi sono riportati anche nella Tavola Salernitana, coeva a Taddeo, dove ne vengono descritti 22 tipi per uso terapeutico; (**F**) meccanismo di azione degli acidi grassi nell'induzione della crescita pilifera; (**G**) attività endocrina dell'adipocita dei Vertebrati, tra cui la capacità di secernere acidi grassi e leptina. La presenza dell'enzima 11β-HSD1 permette la conversione della forma inattiva (11-keto) del cortisolo a steroide glicoattivo, con proprietà antinfiammatorie

milmente, nel 1889, il fisiologo francese Charles Edouard Brown-Sequard inaugurò la moderna terapia sostitutiva androgenica [8], auto-iniettandosi estratti acquosi di testicolo di cane e cavia (Fig. 2B), secondo il medesimo principio terapeutico di Taddeo Alderotti. Effettivamente, il testosterone a basso dosaggio è efficace nelle condizioni di ridotta libido postmenopausale, pur incrementando il rischio di cancro alla mammella, per possibile aromatizzazione periferica [9]. Inoltre, nella preparazione di Taddeo era presente tessuto cerebrale, che oggi sappiamo contenere DHEA, il cui ruolo nel trattamento dei disturbi psicoaffettivi della donna in menopausa, incluso il desiderio sessuale, è oggetto di studio [10].

Infine, nel terzo *Consilium* viene affrontata la terapia dell'amenorrea secondaria (Fig. 2C). Taddeo propone un trattamento sequenziale: inizialmente cita numerosi rimedi fitoterapici per provocare sanguinamento, alcuni dei quali ancora oggi compaiono nella farmacopea delle medicine tradizionali, tra i quali l'*Aristolochia clematitis* (Fig. 2D) contenente l'alcaloide tossico acido aristolochico, induttore di fibrosi e il prezzemolo, ricco in terpeni citotossici, entrambi in grado di condurre alla necrosi endometriale. Questo per "digerire

A

LXXII

Pillule valentes ad coitum

Pillule valentes ad coitum: accipe testiculorum vulpis, cerebellorum passerum….et fiant pillule…Et si vis quod quiescat, da ei aquam cum decotione rute.

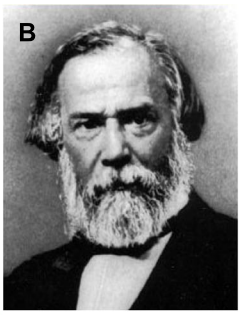
C

CXXX

De provocatione sanguinis menstruorum

…Deinde sumat syrupum qui digerat materiam facentem ablationem menstruorum…aristologie longe ana drachma I…petrosellini…ana drachmas II et dimidium…materia ima digesta et parata…fiant pillule…cum sucum absinthii…et cum acqua ubi cocta sint salvia et arthemisia…Item, si non provocentur mestrua…recipe…savine…drachmas II.

B



NOTE ON

THE EFFECTS PRODUCED ON MAN BY SUB-CUTANEOUS INJECTIONS OF A LIQUID OBTAINED FROM THE TESTICLES OF ANIMALS.

By DR. BROWN-SÉQUARD, F.R.S. &c.

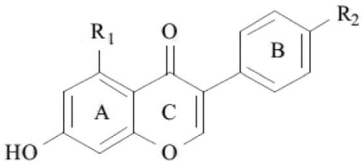
On the 1st of June last I made at the Société de Biologie of Paris a communication on the above subject, which was published in the *Comptes Rendus* of that Society on June 21st (No. 24). I will give here a summary of the facts and views

D

E

F

G



H

Fig. 2 (**A**) Frammento dal *Consilium* 72, per la terapia della libido femminile. Si noti il riferimento all'uso di testicoli di volpe e cervello di passeri. Taddeo considerò la possibilità di bloccare un eccesso di libido utilizzando la *ruta graveolens*, già raccomandata da Discoride e Galeno, nota produrre effetti sedativi, ipnotici e analgesici; (**B**) ritratto di Brown-Sequard e titolo del lavoro originale del 1889, in cui descrive gli effetti dell'organoterapia con estratti testicolari; (**C**) frammento del *Consilium* 130, per la terapia dell'amenorrea secondaria. Si noti la sequenzialità nell'uso dei prodotti fitoterapici, in grado di indurre dapprima sanguinamento uterino (*Aristolochia clematitis*, **D**), poi proliferazione endometriale (*Artemisia vulgaris*, **F**), quindi nuovamente sanguinamento (*Juniperus sabina*, **H**). Nella fase intermedia, Taddeo include anche piccole dosi di composti psicotropi (*Artemisia absinthium*, **E**, analogo ai cannabinoidi; oppio, ad azione analgesica e spasmolitica), in grado di ridurre una componente depressivo/disforica, come nell'amenorrea da stress (oggi contrastata dagli inibitori della ricaptazione della serotonina); (**G**) struttura dei fitoestrogeni (isoflavoni), come l'eridioctiolo e l'epigenina, presenti nei preparati ad azione estrogenica di Taddeo

la materia che provoca l'assenza dei mestrui" [1]. Successivamente, oltre a erbe con azione purgativa, eupeptica, antimeteorica e sedativa come l'*Artemisia absinthium* (Fig. 2E) raccomanda decotti, suffumigi e bagni genitali di *Artemisia vulgaris* (già indicata da Dioscoride nel *De Materia Medica*, VI sec. d.C.) e salvia (Fig. 2F), entrambi contenenti fitoestrogeni [11] (Fig. 2G). Tali molecole sono in grado di stimolare la proliferazione endometriale e non si può escludere un effetto a livello ipotalamico, con induzione dell'ovulazione, oggi ottenibile (se pure in pazienti selezionati) con agonisti del recettore estrogenico (clomifene). Infine, prescrive l'aggiunta di decotti contenenti *Juniperus sabina* (ginepro sabino), ricco in cumarinici e diterpeni, ad azione citotossica e vasodilatatoria (Fig. 2H) In questo modo, veniva indotta deiscenza della mucosa uterina proliferata. Si conclude che, oltre 700 anni fa, Taddeo Alderotti propose uno schema terapeutico per l'ipofunzione ovarica basato su molecole ad azione estrogenica e progestativo-simile, analogamente alla moderna terapia ormonale ciclica.

Conflitto di interessi L'autore Roberto Toni dichiara di non avere conflitti di interessi.

Consenso informato Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana.

Studi sugli animali L'autore di questo articolo non ha eseguito studi sugli animali.

Bibliografia

1. Giorgi P, Pasini GF (1997) Consilia di Taddeo Alderotti, XIII secolo. Istituto per la Storia dell'Università di Bologna, Opere dei Maestri, vol VIII. LI.PE. Bologna
2. Baroni A, Perfetto B, Canozo N, Braca A, Farina E, Melito A, De Maria S, Carteni M (2009) Bombesin: a possible role in wound repair. Peptides 29:1157–1166
3. Messenger AG, Rundegren J (2004) Minoxidil: mechanisms of action on hair growth. Br J Dermatol 150:186–194
4. Anastasi A, Ersparmer V, Bucci M (1971) Isolation and structure of bombesin and alytesin, two analogous active peptides from the skin of the European amphibians Bombina and Alytes. Experientia (Basel) 27:166–167
5. Venkat Raghavan K, Babu M, Rajaram R, Purna Sai K (2010) Efficacy of frog skin lipids in wound healing. Lipids Health Dis 9(74):1–7
6. Langhloh Parker L (1905) The Euahlayi tribe. A study of Aboriginal life in Australia. Constable A & Company, London
7. Shimizu K, Kondo R, Sakkai K et al (2000) 5a-reductase inhibitory activity and hair regrowth effects of an extract of *Bohemeria niponoviva*. Biosci Biotechnol Biochem 64:875–877
8. Brown-Sequàrd CE (1889) The effects produced on man by subcutaneous injections of a liquid obtained from the testicles of animals. Lancet 2:105–106
9. Bolour S, Braunstein G (2005) Testosterone therapy in women: a review. Int J Impot Res 17:399–408
10. Pluchino N, Santoro A, Casarosa E et al (2013) Advances in neurosteroids: role in clinical practice. Climateric 16(Suppl 1):8–17
11. Poluzzi E, Piccinni C, Raschi E et al (2014) Phytoestrogens in postmenopause: the state of the art from a chemical, pharmacological, and regulatory perspective. Curr Med Chem 21:417–436