

LA CANTARIDE: DA AFRODISIACO AD ANTITUMORALE?

Vittorio Iammarino

INTRODUZIONE

L'uomo da sempre ha cercato di potenziare il desiderio e la prestazione sessuale. Prima dell'avvento dei principi attivi inibitori della 5-fosfodiesterasi (Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil...) e quindi della certezza del risultato, i tentativi per aumentare la libidine hanno interessato un grande numero di sostanze, prevalentemente di origine vegetale. È possibile affermare che nelle culture di tutti i Paesi del mondo esistono numerosi esempi di droghe assunte con intenti afrodisiaci. Tutte le medicine tradizionali presentano una serie di "infallibili" principi per migliorare la prestazione sessuale maschile. Nell'arco dei secoli, medici, farmacisti, sciamani, stregoni, alchimisti e ciarlatani hanno proposto infinite droghe per aumentare il desiderio sessuale, per non parlare degli alimenti ritenuti afrodisiaci: Ippocrate raccomandava la salvia, Galeno invece il miele e i ceci, Marziale optava per la rucola, Apuleio rischiò l'accusa di stregoneria per aver propinato alla propria moglie una zuppa di pesce per renderla più lasciva; secoli dopo, Caterina de' Medici suggeriva i carciofi, in Francia Madame de Pompadour e la contessa Du Barry si contendevano Luigi XV a colpi di cacao (la prima) e di zenzero (la seconda).

Tra le sostanze utilizzate per secoli per le proprietà afrodisiache ne troviamo una particolarmente originale e curiosa: la Cantaride.

GENERALITÀ

La Cantaride officinale (*Lytta vesicatoria* L., 1758) (Fig. 1) appartiene al genere di Coleotteri della famiglia *Vesicantia* o Meloidi. Questo insetto è lungo circa 2-3 centimetri, largo 6-8 millimetri, con testa cordiforme ed antenne nere, filiformi, presenta torace quadrato e ristretto, addome cilindroide lungo; ha sei arti terminati da uncini bifidi, due ali membranose, trasparenti, brune, e due elitre filamentose sericee; la testa, il torace, l'addome e le elitre sono d'un verde dorato brillantissimo con riflessi azzurri. Il maschio è più piccolo e di un colore verde più puro che la femmina, la quale ha un colore giallo verde ed in vicinanza dell'ano un'appendice di due articoli. Il peso della cantaride è di gr. 0,08-0,1. Le larve sono probabilmente parassite di un'apide. Possiede un odore particolare, il sapore è prima amaro, caldo, infine irritante. Come piante ospiti ha il frassino, il sambuco, l'acero ed il pioppo. La cantaride può nutrirsi anche di foglie di olivo (*Olea europaea*): in tal caso arreca danni so-



Fig. 1 – *Lytta vesicatoria* L.
(Foto: V. Iammarino).

prattutto alle giovani piante di cui danneggia, irrimediabilmente, i germogli compromettendo lo sviluppo delle piante stesse. È comune in tutta Europa e nei Paesi dell'Africa mediterranea. Compie una sola generazione all'anno attraverso un ciclo ipermetabolico. Prima della metamorfosi la larva attraversa una fase di quiescenza. In tale stato si rifugia in una fossetta del terreno. Da questa larva si differenzia quella che subisce la metamorfosi. La pupa si ha in primavera. Gli adulti compaiono in maggio e in massa durante il mese di giugno.

Questo insetto è noto sotto il nome volgare di Mosca di Spagna (*Muscae hispanicae*). Questa denominazione è doppiamente inesatta: innanzi tutto perché la cantaride non è una specie di mosca, bensì un coleottero; in secondo luogo, perché, sebbene sia presente anche in Spagna, non è esclusiva di questo paese, ma è molto diffusa nell'Europa centrale e meridionale ed in particolare nei paesi dell'Europa del sud.

Le cantaridi compaiono in estate, si trovano principalmente sui frassini, aceri e pioppi, di cui rodono le foglie. Il sistema utilizzato per raccogliere le cantaridi somiglia in qualche modo alla bacchiatura delle olive: si scuotono di buon mattino, prima del levar del sole, gli alberi su cui riposano, di conseguenza i coleotteri cadono su teli stesi al suolo; in seguito si fanno morire esponendole ai vapori dell'aceto bollente e si essicano al calore d'una stufa.

La droga è rappresentata dal corpo degli insetti adulti, disseccato e polverizzato. Oltre alla cantaride, altri insetti della stessa famiglia, particolarmente dei generi *Meloë* L. e *Mylabris* Fabr., contengono principi dotati di azione vescicatoria, molto simili o identici a quello della cantaride. Queste sostanze sono contenute nel liquido circolante e nelle parti molli che ne sono bagnate e non, come un tempo si credeva, nello scheletro chitinoso. Le cantaridi disseccate all'aria e intere contengono il 7,5-8,5% di umidità; polverizzate l'8-10%. Non forniscono più del 6% di ceneri. Contengono il 15% di sostanze solubili nell'alcol a 90°, il 12% di un grasso di consistenza butirracea di color giallo, un olio, una materia resinosa e due sostanze, una gialla e solubile nel solfuro di carbonio e l'altra rossa, insolubile in questo solvente; contengono inoltre acido urico e acetico.

Ricordiamo che alcuni animali, come il riccio ed i polli, sono insensibili all'azione della cantaridina, anche per iniezione ipodermica; la carne dei polli, che per lungo tempo abbiano mangiato cantaridi, può essere velenosa.

ETIMOLOGIA

Il termine cantaride deriva dal greco *kantharis-idos*, diminutivo di *kántharos*, scarabeo (la cui etimologia greca è oscura), tramite il latino *cantharis-idis*. *Lytta vesicatoria* è il suo nome scientifico. *Lytta* deriva dal greco *lýssa*, in attico *lýtta*, che significa furore, frenesia, pazzia provocata da un dio, ma secondo Plinio indica anche un verme sulla lingua del cane, ritenuto causa della rabbia (*Naturalis historia* XXIX 100: «*Est vermiculus in lingua canum, qui vocatur a Graecis lytta, quo exempto infantibus catulis nec rabidi fiunt nec fastidium sentiunt*»). *Vesicatoria* ha il significato di fortemente rubefacente, revulsivo.

LA CANTARIDINA: FARMACOLOGIA E GALENICA

La componente più importante, se non per la quantità per l'azione fisiologica, è la

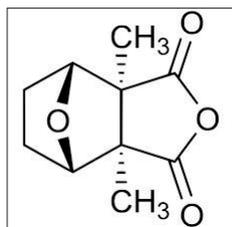


Fig. 2 – Cantaridina, struttura chimica.

cantaridina (Fig. 2), che è il principio attivo di quest'insetto, il quale deve ad essa il suo potere vescicatorio. Questa è l'anidride dell'acido cantaridico, che combinandosi con gli acidi dà facilmente sali solubili. Questo vi esiste nella proporzione variabile da 0,3-0,5%, in parte libero ed in parte combinato agli alcali allo stato salino. Secondo alcuni Autori, le parti dell'insetto in cui si troverebbe una maggiore quantità di cantaridina sarebbero i genitali e le uova; si trova comunque in quantità minore in tutte le altre parti molli. Sembra che non abbiano influenza sulla produzione della cantaridina l'accoppiamento e la fecondazione.

Per quel che riguarda le proprietà chimiche e fisiche della cantaridina, segnaliamo che sono cristalli incolori splendenti, moderatamente solubili in acetone ed in cloroformio, molto solubili negli olii e molto poco solubili in acqua ed in alcool. Sublima a 120°C e fonde a 216°C. Questa sostanza deve essere conservata al riparo dalla luce in contenitori ben chiusi, tra i veleni (secondo legislazione vigente). È assorbita rapidamente attraverso la cute e le mucose, probabilmente non è metabolizzata.

L'ultima edizione del *Medicamenta* recita «la Cantaridina provoca vescicole intradermiche. È stata impiegata in soluzione allo 0,7% per la rimozione di verruche, in particolare del tipo periungueale. Dopo l'applicazione, la parte veniva coperta con un bendaggio occlusivo. Preparati contenenti Cantaridina erano usati un tempo per la preparazione di lozioni per il cuoio capelluto per il loro effetto rubefacente; oggi sono stati del tutto abbandonati. La Cantaridina è stata usata anche come afrodisiaco».

In realtà, consultando i principali testi di tecnica farmaceutica del secolo scorso si evince che in passato la cantaridina e varie forme farmaceutiche che la contenevano sono state utilizzate in diverse preparazioni galeniche, assunte sia per via orale, come afrodisiaco e come agente "antitumorale", che localmente nel trattamento di foruncoli, cheratosi attiniche, verruche volgari, alopecia e come agente rubefacente. Nel caso più comune, quello delle verruche volgari, la tintura di cantaride, una volta applicata localmente, è assorbita, determinando il rilascio di specifici mediatori che provocano la rottura dei ponti cellulari che mantengono unite le cellule della cute tra di loro, processo noto col termine di acantolisi. In questo modo gli strati cutanei infettati dal virus vengono man mano distaccati da quelli sani sottostanti, senza portare alla formazione di cicatrici profonde o lacerazioni cutanee, le quali si verificano più frequentemente con altri metodi terapeutici.

La cantaridina provoca nel giro di 12/24 ore dall'applicazione un distacco dermoepidermico completo con formazione di una bolla, la quale si distacca nel giro di 7/10 giorni favorendo una guarigione completa.

La tintura di cantaridi è stata ampiamente utilizzata in lozioni anticalvizie alla concentrazione dello 0.2-0.5%, spesso associata ad altri principi attivi tra i quali il Minoxidil. L'efficacia terapeutica della cantaridina in lozioni contro la caduta dei capelli è stata rivalutata nel corso degli anni, seppur quest'ultima sembri risultare abbastanza efficace dal momento che favorisce l'assorbimento di altri principi attivi contenuti nella formulazione. L'impiego come revulsivo nelle lozioni anticalvizie è ormai desueto.

Alcuni testi di galenica riportano l'unguento cantaridato (detto anche *empiaastro vescicatorio cantaridato*), costituito da cantaridina in concentrazione variabile dallo 0.7

all'1% e dall'acido salicilico (al 10, 20 o 30%) o comunque in qualsiasi concentrazione richiesta dal dermatologo. Viene applicato localmente direttamente sulla verruca, una sola volta al giorno. Altamente efficaci in terapia sono risultati i colloidi a base di cantaridina con acido salicilico ed acido lattico (dal 15 al 17%) o in alternativa con Imiquimod al 5%.

In letteratura esiste anche l'unguento di sola cantaride, costituito anche da cera bianca e da olio di oliva, utilizzato come rubefacente in dolori reumatici e muscolari.

Per quel che riguarda il sovradosaggio e la tossicità, sono da segnalare, per ingestione orale, forti dolori addominali e gravi danni al tratto gastrointestinale, renale e alla vescica. Determina serio scompenso circolatorio e grave stato congestizio agli organi sessuali (priapismo). Il malato è dispnoico, incosciente, e ha convulsioni cloniche; la paralisi respiratoria che precede l'arresto del cuore è la *causa mortis*. La dose letale *per os* è compresa tra i 10 ed i 60 milligrammi. È importante evitare l'utilizzo della tintura di cantaridi in pazienti nefropatici, data l'alta tossicità renale derivante dall'uso del preparato.

In caso di contatto esterno la cantaridina può produrre gravi avvelenamenti per la facilità del suo assorbimento cutaneo, già alla dose di 0,5-1 grammo di polvere. La sintomatologia è rappresentata da scialorrea, vomito, diarrea, dolori addominali, emicranie, convulsioni, proteinuria, ematuria. La terapia consiste nel lavaggio gastrico, nella somministrazione di apomorfina e per via sottocutanea di morfina, caffeina. I sedativi e i bagni caldi possono riuscire utili. Evitare la somministrazione di olio di ricino, di olio di oliva e di grassi in generale.

CENNI STORICI E CURIOSITÀ

La cantaride ed i suoi effetti sono noti fin dall'antichità. Tra i primi Autori a descrivere gli effetti e i sintomi dell'avvelenamento da cantaridi troviamo Nicandro di Colofone (II secolo a.C.), sacerdote del tempio di Apollo e poeta ellenistico della corte degli Attalidi di Pergamo, nel suo "Contravveleni" (*Alexipharmaca* - da *aléxo*, proteggero, e *phármakon*, medicina, medicina che protegge). Nei suoi esametri afferma che non vi è alcun avvelenamento peggiore di quello da cantaride e propone come sorta di antidoto il latte di capra e i tralci di vite. È buffo considerare che circa 2000 anni dopo nel bellissimo testo *Farmacopee di Edimburgo, Dublino e Londra cogli elementi di chimica farmaceutica e materia medica* di Andrea Duncan, pubblicato nel 1844 a Venezia, si consiglia lo stesso rimedio, latte di capra e latte di mandorla, per lenire l'eccessivo bruciore determinato da un uso prolungato della tintura di cantaridi. Il latte di mandorla, come rimedio all'azione tossica ed irritante della cantaride, specialmente a livello delle vie urinarie, è raccomandato dal *Manuale di farmacologia quale rischiaramento di tutti i medicinali esposti nella Farmacopea Austriaca del 1836*, stampato sempre a Venezia dall'editore Giovanni Parolari nel 1841. Gli Austriaci, sempre molto precisi e puntuali, specificano che per contrastare l'azione irritante è indicato il latte di mandorla mentre è assolutamente da evitare l'olio di mandorla, in quanto i principi irritanti sono maggiormente solubili in solventi grassi; quest'ultimo è un dato che abbiamo già evidenziato citando il *Medicamenta* ultima edizione.

La maggiore solubilità del principio attivo nei grassi è definita sin dall'inizio del XIX secolo. Nella curiosa miscellanea della *Farmacopea universal ó Reunión comparativa de*

las farmacopeas de Amsterdam, Amberes, Dublino, Edimburgo, Ferrara, Ginebra, Londres, Oldemburgo, Wurzburg, Americana, Batava, Belgica, Danesa ..., pubblicata a Madrid nel 1829, troviamo molte formulazioni per preparare pomate, impiastri ed unguenti contenenti cantaride. Ricorrente è l'uso del burro come eccipiente; il termine "manteca" probabilmente si riferisce sia al grasso animale che al derivato del latte, tanto che in alcuni casi si specifica l'origine (ad esempio maiale o vitello). Altri eccipienti utilizzati in più ricette sono la cera gialla e la resina. Sempre in questo commentario spagnolo troviamo due formule insolite per preparare l'unguento di cantaridi oppiato. Queste originali formulazioni includevano, oltre ad una cospicua quantità di oppio e di polvere di cantaride, aceto e canfora. Nel testo spagnolo esaminato troviamo moltissime preparazioni interessanti, sia per uso esterno sia per uso interno, accompagnate sempre dalla raccomandazione di prestare la massima attenzione. Le indicazioni per le formule d'uso interno riguardano principalmente l'aspetto diuretico ed afrodisiaco delle cantaridi.

In realtà è da evidenziare che alcune sostanze ricorrono frequentemente nei testi e nei manuali di medicina e di farmacia, anche attraverso i secoli. In primis perché erano effettivamente efficaci, secondariamente perché gli Autori consultavano spesso le stesse fonti bibliografiche. Un esempio eclatante di questa consuetudine è dato dalle numerose versioni del *De Materia medica* di Dioscoride Pedanio, botanico e farmacologo, vissuto nel I sec. d.C., sotto il regno dell'imperatore Nerone.

Abbiamo visto che l'uso terapeutico più comune consisteva nell'applicazione della polvere di cantaride sulla pelle in forma di vescicante. In tecnica farmaceutica le preparazioni più comuni erano un tempo l'empiastrò di cantaridi, l'epispastico dolce (mosche di Milano), il collodio cantaridato, l'olio cantaridato, la pomata di cantaridi.



Fig. 3 – P. E. Alessandri, "Droghe e piante medicinali". (Foto V. Iammarino).

Troviamo numerose informazioni e formulazioni interessanti nel manuale edito dall'editore Ulrico Hoepli nel 1915, a firma di Paolo Emilio Alessandri: "Droghe e piante medicinali" (Fig. 3). È evidente che tra i testi ottocenteschi e questo del primo '900 vi è stato un balzo in avanti nelle conoscenze scientifiche, in particolare in quelle a carattere medico e chimico. L'atteggiamento del docente di Chimica Farmaceutica e di Tossicologia dell'Università di Pavia negli anni a cavallo tra il XIX ed il XX secolo è più razionale, impostato in maniera più vicina all'attuale metodo scientifico, basato sulle evidenze e su prove certe. Gli usi consigliati da questo autore riguardano principalmente l'applicazione topica, anche se vi è un riferimento all'impiego per uso interno come afrodisiaco e contro la tubercolosi (vi è comunque l'avvertenza che l'uso continuato può essere pericoloso).

Originale è la ricetta per allestire la Pasta per

mosche di Milano detta epispastico dolce, in cui oltre alle cantaridi compaiono pece bianca, cera gialla, trementina, olio di lavanda e olio di timo. Peraltro vi è una nota polemica rispetto alla formulazione della stessa pasta per mosche inclusa nella Farmacopea coeva, in cui è stato aggiunto anche dell'euforbio. Sempre curioso dal punto di vista della tecnica farmaceutica è il cerotto o sparadrappo cantaridato, in cui si usano come eccipienti ed agenti veicolanti resine, olio di oliva, unguento di basilico, grasso di maiale, pece, cera gialla, il tutto da stendere su tela cerata.

Come accennato, le cantaridi venivano utilizzate localmente anche contro l'alopecia, l'Alessandri riporta la Pomata di Dupuytren contro la caduta dei capelli⁽¹⁾. Questa preparazione include olio rosato, midollo di bue, balsamo nervino, il tutto da applicare sul cuoio capelluto due volte al giorno.

Il mutato atteggiamento della scienza all'inizio del XX secolo si evince anche da due argomenti nuovi introdotti dal professore di Pavia: le alterazioni e le falsificazioni. In passato veniva dato un certo spazio al riconoscimento della droga, ma questa è la prima volta che troviamo delle raccomandazioni sulla modalità di conservazione di essa. L'Autore spiega che, se non conservata in maniera corretta, facilmente la polvere di cantaride viene aggredita da altri insetti, ad esempio acari, e si raccomanda: *«non tanto alla scienza quanto alla coscienza del farmacista, il quale non deve mai acquistare polvere di Cantaridi, né conservarla a lungo in questo stato»*.

Nel caso delle falsificazioni l'Autore, ad esempio, sconsiglia di acquistare *«la polvere e gli empiastri vessicatori poiché agevolmente si falsificano con euforbio, mezereon [pianta della famiglia delle Thymelaeaceae], tapsia [pianta erbacea della famiglia delle Umbrellifere], olio di croton ecc. misti ad insetti verdi polverizzati e talora frammenti vegetali coloriti di verde»*. Nello stesso paragrafo l'Alessandri riconosce che anche gli insetti interi, i quali richiedono comunque un maggior lavoro al farmacista, possono essere adulterati, ad esempio bagnandoli in olio per aumentarne il peso oppure esaurendoli, estraendo la cantaridina prima della vendita con opportuni solventi. Conclude consigliando al farmacista di titolare sempre la cantaridina prima dell'uso.

Questo approccio più scientifico e razionale, dovuto a conoscenze più approfondite ed al mutare del pensiero degli studiosi, è confermato dalla monografia sulla cantaridina contenuta nel *Medicamenta V* edizione del 1949 (*Fig. 4*). Ampio spazio è dato alle caratteristiche chimiche e fisiche ed alle reazioni di identificazione della sostanza. È specificato che l'uso della sostanza tende a diffondersi poiché, a differenza delle cantaridi, essa permette un dosaggio più facile e sicuro e quindi una maggiore accuratezza del preparato. Questo testo riporta l'impiego topico delle preparazioni come *«energico vescicatorio e, rarissimamente e non certo razionalmente, come stimolante afrodisiaco e anche come espettorante»*. Il testo riporta che il farmacologo tedesco Matthias Eugen Oscar Liebreich (1839-1908) prescriveva l'uso *per os* della droga in caso di tubercolosi, lupus, psoriasi e lebbra, paragonandone l'effetto ad alcuni prodotti antibatterici (ad esempio:

⁽¹⁾ Guillaume Dupuytren (1777-1835) è stato un medico francese, chirurgo capo dell'Hôtel-Dieu di Parigi dal 1815, celebre per aver curato le emorroidi di Napoleone Bonaparte e per aver descritto la deformante malattia di Dupuytren, patologia a carico della mano caratterizzata dalla flessione progressiva e permanente di uno o più dita, ed è fra tutte le forme di deformità della mano la più comune.

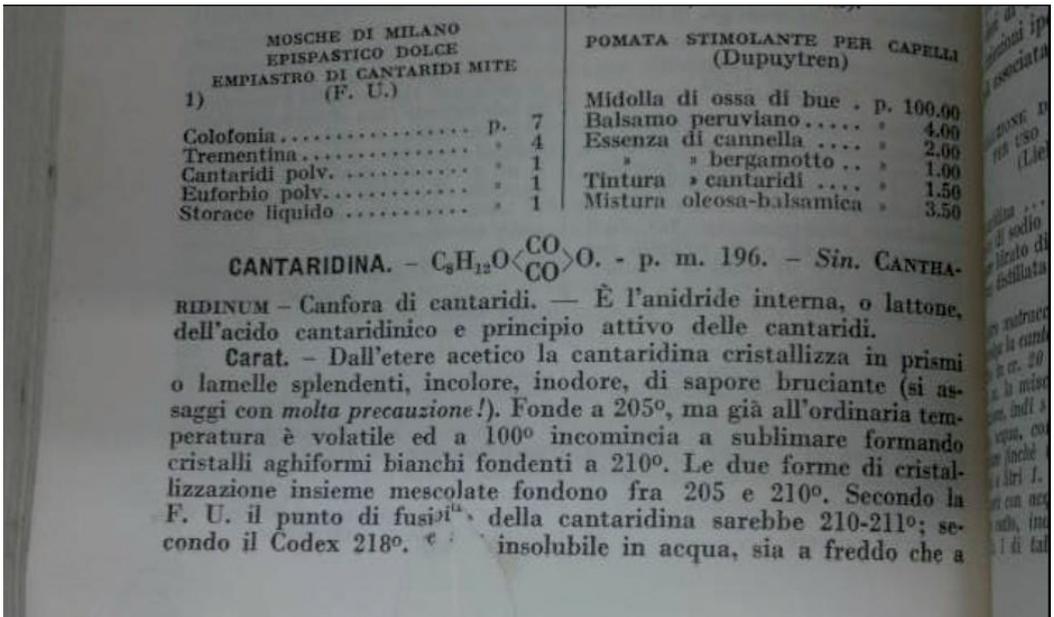


Fig. 4 – Pagina dal “*Medicamenta*”. (Foto: V. Iammarino).

Tubercolina e Malleina). Si riconosce che l'effetto è ben di rado benefico e conclude mettendo in guardia dal pericolo di gravi intossicazioni.

Il *Medicamenta* riporta, tra le tante formulazioni, una diversa versione, rispetto a quella riportata dall'Alessandri, della pomata stimolante per capelli del Dupuytren. In questa ricetta troviamo, oltre alle cantaridi ed al midollo di bue, balsamo peruviano, essenza di cannella, di bergamotto ed una discreta quantità di mistura oleosa-balsamica non meglio specificata, il tutto sempre da applicare fiduciosamente sul cuoio capelluto due volte al giorno.

In realtà, anche in tempi recenti, la tintura di cantaride è stata proposta per via interna contro l'impotenza; ma il suo uso è assai pericoloso, perché agisce per un riflesso che ha il suo punto di partenza nell'irritazione indotta da questo prodotto sulla mucosa uretrale al momento della sua eliminazione, e spesso le dosi efficaci sono nocive al rene attraverso il quale la cantaride deve passare per essere eliminata. Questa indicazione era certamente la più comune nei secoli XVII e XVIII. La cantaride è stata considerata uno dei migliori afrodisiaci naturali per secoli.

La maggior parte dei testi da noi presi in considerazione attribuisce alle varie preparazioni ottenute con questo coleottero un effetto afrodisiaco. Come accennato in precedenza, questo effetto era basato sulla congestione dell'uretra dovuta all'effetto smodatamente irritante e rubefacente della sostanza quando assunta per bocca. È evidente che il rischio di una “stimolazione” eccessiva, dolorosa e con conseguenze assolutamente contrarie agli intenti, era notevole. Dobbiamo evidenziare che l'uomo da sempre ha rischiato conseguenze nefaste pur di ottenere determinate soddisfazioni.

In effetti in numerosi autorevoli testi di medicina e di farmacologia troviamo delle

esplicite avvertenze e controindicazioni all'uso di questa droga come afrodisiaco. Come esempio riportiamo le parole, in un linguaggio un pochino antiquato, tratte dal *Dizionario generale di scienze, lettere, arti, storia, geografia...*, pubblicato a Torino dall'editore G. Pomba nel 1843: «*Riguardo alla qualità afrodisiaca a loro [le Cantaridi] attribuita, essa fu sovente origine di funesti accidenti, a coloro che credettero di poter forzar la Natura facendone uso. Di più giova notare che il priapismo che esse cagionano è quasi sempre doloroso, e perciò l'effetto non corrisponde menomamente all'aspettazione*».



Fig. 5 – “Dizionario pittoresco della storia naturale e delle manifatture ad uso della gioventù”. Frontespizio. (Foto: V. Iammarino).

Divertenti sono le raccomandazioni riportate nel *Dizionario pittoresco della storia naturale e delle manifatture ad uso della gioventù* (Fig. 5), edito a Milano nel 1840 e rivolto proprio alla formazione ed all'educazione della gioventù: «*Prima che l'arte di guarire avesse tratto vantaggio dall'azione delle Cantaridi sull'apparecchio generatore, la dissolutezza, anche criminosamente, aveva saputo adoperarla per risvegliare, a spesa forse della vita, i sensi snervati dall'abuso dei piaceri. Tali eccitazioni contro Natura hanno però sempre prodotto sensazioni più dolorose che voluttuose. Troppo gran numero di fatti terribili comprovarono l'uso delle Cantaridi nel vergognoso scopo sopra accennato*».

Ricordiamo un altro curioso e macabro impiego di questa droga: come veleno. Come esempio riportiamo la famosa e temuta Giulia Tofana (o Toffana), una cortigiana nonché fattucchiera, originaria di Palermo, vissuta tra Palermo, Napoli e Roma, ove fu giustiziata in Campo de' Fiori nel 1659; è possibile considerarla come la prima assassina seriale italiana. Fu infatti giudicata una *serial killer sui generis*, in quanto simpatizzante per donne che si sentivano intrappolate in matrimoni sbagliati, alle quali consigliava e vendeva veleni da lei preparati da somministrare ai mariti. Elaborò la formula per l'*Acqua Tofana*, un veleno inodore e insapore, e vendette il prodotto a donne insoddisfatte del matrimonio, trascinando in questa impresa molto redditizia anche la figlia. Grazie alla pozione, che aveva appunto il vantaggio di essere incolore ed insapore, divenne infatti ricchissima, producendo il veleno su vasta scala e vendendolo a quanti erano insoddisfatti del coniuge e volevano “diventare vedovi”, in un'epoca in cui il divorzio non era ancora riconosciuto legalmente. L'esatta composizione non è nota, fondamentalmente l'acqua tofana conteneva arsenico e piombo, miscelati con una cospicua quantità di tintura di cantaridi; è probabile che contenesse anche tintura di belladonna.

L'acqua tofana (conosciuta anche come acqua toffana, acqua tufania, acqua tufanica, acqua perugina, acquetta, acqua di Napoli, “manna di San Nicola”) fu ampiamente utilizzata a Napoli, Roma e Perugia, ma anche in altre nazioni europee. La diffusione e la notorietà di questo veleno fu tale che il grande scrittore e drammaturgo francese ottocentesco Alexandre Dumas padre, nel suo avventuroso romanzo “Il Conte di



Fig. 6 – La miscela di spezie nota come *Ras el hanout*. (Foto: V. Iammarino).

Montecristo” (1844), citò l’acqua tofana come misterioso veleno: «...noi parliamo di cose indifferenti, del Perugino, di Raffaello, delle abitudini, dei costumi, e di quella famosa acqua-tofana di cui alcuni, vi era stato detto, conservano ancora il segreto a Perugia».

Un altro aneddoto narra che, pochi mesi prima di morire, Wolfgang Amadeus Mozart (1756-1791) confidò a sua moglie il sospetto d’essere stato avvelenato con l’acqua tofana. L’episodio è interessante perché testimonia come tale veleno fosse ancora in auge a distanza di quasi un secolo e mezzo da quando aveva visto la luce.

Tornando all’uso voluttuario della cantaride, merita un accenno un altro impiego ameno della polvere, in tutt’altro settore, la gastronomia: la miscela di spezie *Ras el hanout* (Fig. 6). Questa (in arabo: *توناجلا سار*) è una polvere realizzata con circa 30 diverse piante (non esclusivamente spezie). Viene utilizzata nella cucina marocchina, ma un po’ in tutto il Nord Africa, per ricette di carne saporita come tajine di montone o di manzo, per condire riso e cous cous, o utilizzandola come “rub” per sfregare e insaporire la carne prima della cottura. Può essere considerata il parallelo nordafricano del curry.

Il nome significa letteralmente «capo della drogheria» a sotto intendere forse l’eccellenza della miscela, il prodotto di punta del maestro di spezie. In effetti è una miscela molto ricca e complessa e ne esistono numerosissime varietà a seconda delle regioni e dei gusti. Gli ingredienti, molto esotici ed affascinanti per la nostra gastronomia, presenti nella maggior parte delle versioni sono: vari tipi di pepe, coriandolo, zenzero, pepe nero, cumino, nigella, cardamomo, semi di finocchio, curcuma, noce moscata, bacche di sorbo, anice stellato, chiodi di garofano, cannella, alloro, fiori di gelsomino, fiori di lavanda e... polvere di cantaridi. Probabilmente quest’ultimo elemento era stato inserito, in quantità minima, per conferire al tutto una nota afrodisiaca. D’altronde anche altre spezie presenti nella miscela vantano proprietà stimolanti la libido. Abbiamo visto che la polvere di cantaride è anche un potente veleno, di conseguenza il Ministero della Sanità del Marocco negli anni ’90 ha vietato l’impiego di questo ingrediente su tutto il territorio nazionale. Le tradizioni non sono sempre semplici da sradicare: sembra che la versione berbera del *Ras el hanout* continui a comprendere la polvere di coleottero.

La cantaride continua a riservarci sorprese anche nella ricerca medica e farmacologica dei nostri giorni. I lavori pubblicati negli ultimi anni sulle più autorevoli riviste scientifiche dimostrano l’interesse dei ricercatori nei confronti di questi coleotteri e delle sostanze che ne derivano.

È sufficiente un’analisi delle recenti review per capire la mole di studi effettuata in vari settori della clinica riguardanti le applicazioni della cantaride.

Ad esempio, sul *Dermatology Online Journal*, 20(6), nel 2014, è stata pubblicata una rassegna che ha analizzato 749 articoli riguardanti la cantaridina ed il suo impiego

(Fig. 7). È stato riconosciuto che questa sostanza agisce come agente vescicatorio mediante un meccanismo di acantolisi intraepidermica (fenomeno che consiste nella distruzione dei ponti intercellulari che collegano le cellule dello strato dell'epidermide, tali cellule vanno incontro a degenerazione e tendono a staccarsi); si spiega di conseguenza la sua applicazione clinica che include la rimozione delle verruche, del mollusco *contagiosum* (MC) e delle dermatosi perforanti. La maggior parte degli studi dimostra che la cantaridina è un trattamento efficace e sicuro. Alcuni studi mostrano anche potenziali nuove applicazioni della sostanza in esame nei confronti di dermatosi perforata acquisita, herpes zoster acuta e leishmaniosi. Si specifica che gli effetti indesiderati sono generalmente comuni ma lievi, comunque devono essere monitorati, in particolare in età pediatrica.

Un interessante esempio fornito dalla letteratura scientifica in merito agli impieghi futuri della cantaridina è la review pubblicata nel 2014 sulla rivista Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. L'articolo *Recent Advances in Developing Insect Natural Products as Potential Modern Day Medicines* (Fig. 8) analizza le possibilità offerte dalla medicina tradizionale alla luce delle più moderne tecniche di bioingegneria. Le prospettive offerte dalla cantaridina sono estremamente interessanti. La rassegna afferma che vi è un crescente interesse nei confronti di questa sostanza e dei suoi derivati da parte dei ricercatori per un possibile impiego contro un'ampia gamma di tumori, tra i quali: polmoni, vescica, fegato, pancreas, melanomi e leucemie. I meccanismi di azione anticancro della cantaridina ipotizzati dagli studiosi consisterebbero nell'arresto del ciclo cellulare nella fase G2/M, apoptosi, danno al DNA da stress ossidativo. La review asserisce inoltre che l'interesse della ricerca nei confronti di questa sostanza non è limitato alle sole proprietà antitumorali, poiché la cantaridina ha mostrato spiccata attività anche contro alcuni parassiti responsabili di gravissime pa-

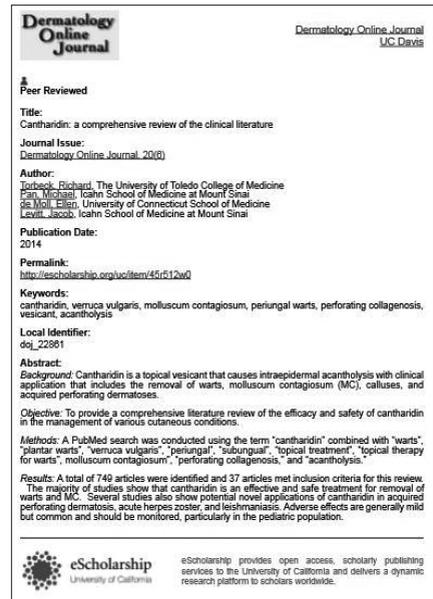


Fig. 7 – “Cantharidin: a comprehensive review of the clinical literature”. (Foto V. Iammarino).



Fig. 8 – “Recent Advances in Developing Insect Natural Products as Potential Modern Day Medicines”. (Foto V. Iammarino).

tologie, ad esempio il *Plasmodium falciparum* e la *Leishmania major*.

È evidente la necessità di ulteriori ricerche ed analisi per confermare queste ipotetiche applicazioni cliniche delle cantaridi.

Possiamo concludere questa breve storia sull'impiego farmaceutico (e non solo) del coleottero vescicatorio nel corso dei secoli con la banale considerazione che la Natura continua a riservarci infinite possibilità e sorprese.

Vittorio Iammarino

iammarino@tiscali.it

Nobile Collegio Chimico Farmaceutico, Roma

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE:

Medicamenta, Milano, Società Cooperativa Farmaceutica, Ed. VII, 2016.

Medicamenta, Milano, Ed. V, 1949.

Parnaso straniero: 5.1: Greci, Venezia, Ed. G. Antonelli, 1844.

Enciclopedia Treccani, Istituto della Enciclopedia italiana, Roma, c2009.

MEYER C.J., *Manuale di farmacologia quale rischiaramento di tutti i medicinali, esposti nella farmacopea austriaca dell'anno 1836, con particolare riguardo ad altri ricettari, principalmente all'imp. regia farmacopea austriaca militare ed alla reale di Prussia per uso dei medici chirurghi e farmacisti*, Venezia, Ed. G. Parolari, 1841.

DUNCAN A., *Farmacopee di Edimburgo, Dublino e Londra cogli elementi di chimica farmaceutica, materia medica e preparati ... Esposto dietro i principii della chimica moderna*, Venezia, Ed. G. Antonelli, 1844.

JOURDAN A.J.L., *Farmacopea universal ó Reunión comparativa de las farmacopeas de Amsterdam, Amberes...*, Madrid, 1829.

Dizionario generale di scienze, lettere, arti, storia, geografia ..., Torino, Ed. G. Pomba, 1843.

Dizionario pittoresco della storia naturale e delle manifatture ad uso della gioventù, Milano, Ed. Borroni e Scotti, 1840.

CHEVALLIER A. ET AL., *Dizionario delle droghe semplici e composte o nuovo dizionario di storia naturale medica, di farmacologia e di chimica farmaceutica*, Venezia, Ed. Girolamo Tasso, 1830.

Dizionario classico di storia naturale de' signori Audouin ... [et al.], Venezia, Ed. Girolamo Tasso, 1833.

BUFALINO GESUALDO, *Le menzogne della notte*, Milano, Ed. Bompiani, 2005.

FERRARIS C., *Veleni ed avvelenamenti*, Milano, Ed. Hoepli, 1897.

DUMAS A., *Il Conte di Montecristo*, Milano, BUR, Biblioteca Universale Rizzoli, 2006.

ALESSANDRI P.E., *Droghe e piante medicinali*, Milano, Ed. Hoepli, 1915.

TORBECK R. ET AL., *Cantharidin: a comprehensive review of the clinical literature*, *Dermatology Online Journal*, 20(6), 2014.

RATCLIFFE N. ET AL., *Recent Advances in Developing Insect Natural Products as Potential Modern Day Medicines, Evidence-Based Complementary and Alternative*

Medicine, Article ID 904958, Volume 2014.

WANG G. ET AL., *Overview of Cantharidin and Its Analogues*, *Curr Med Chem.*, 2017 Apr.

DENG L. ET AL., *Exploiting protein phosphatase inhibitors based on cantharidin analogues for cancer drug discovery*, *Mini Rev Med Chem.*, 2013 Jun.

www.agraria.org/entomologia-agraria/cantaride-officinale.htm

www.summagallicana.it/lessico/s/silfio.htm

www.farmagalenica.it/tintura-cantaridi-farmaco-galenico-farmacia

CANTARIDE: FROM APHRODISIAC TO ANTICANCER AGENT?

ABSTRACT

Cantaride officinale (*Lytta vesicatoria* L., 1758) is a beetle belonging to the Meloidae family, known since ancient times for the production of Cantharidin, a substance originally used as aphrodisiac and poison, but also as a cooking ingredient. The insect is commonly found throughout Southern Europe and North Africa: it lives on ash, poplar, maple and even olive trees.

The first to describe the effects of Cantaride was the Greek Nicandro (II century BC). Since then, a number of other authors have reported in detail the properties of the powder obtained from this insect, describing its various biological properties. Cantaridi are present in many editions of the *Official Pharmacopoeia* of various countries across continents, and in the major therapy and pharmaceutical manuals. In recent times, some of the derivatives of the drug extracted from the animal have been hypothesized as important anticancer agents. The aim of this research is to reconstruct, through the consultation of ancient and modern texts, the path of this substance over the centuries, highlighting its most original properties and uses, without neglecting the scientific aspect of its applications.