

ESTRATTO



Volume 24 - Numero 11
Novembre 2011
ISSN 0394-9303

Notiziario

dell'Istituto **S**uperiore di **S**anità

Dal veleno dello scorpione cubano
Rophalurus junceus: un prodotto
presentato come antitumorale

G. Multari, F.R. Gallo, C. Fiorentini

Poste Italiane S.p.A. - Spedizione in abbonamento postale - 70% - DCB Roma



www.iss.it

DAL VELENO DELLO SCORPIONE CUBANO *ROPHALURUS JUNCEUS*: UN PRODOTTO PRESENTATO COME ANTITUMORALE



Giuseppina Multari, Francesca Romana Gallo e Carla Fiorentini
Dipartimento del Farmaco, ISS

RIASSUNTO - Il Vidatox/Escozul, prodotto presentato come antitumorale dalla ditta produttrice e distributrice cubana Labiofam, ha suscitato in Italia grande interesse da parte dei malati e perplessità nel mondo scientifico. Deriva dal veleno dello scorpione *Rophalurus junceus*, veleno usato da decenni nella medicina tradizionale cubana. Il Reparto "Sostanze naturali, medicine tradizionali" dell'Istituto Superiore di Sanità, su incarico del Ministero della Salute, ha valutato la consistenza degli studi finora effettuati al fine di poter stabilire l'esatta classificazione di tale prodotto. Nonostante le potenzialità del preparato registrato a Cuba come farmaco, non risultano ancora intraprese sperimentazioni di fasi cliniche effettuate secondo i protocolli ufficiali standardizzati, passaggio indispensabile per la definitiva valutazione e accettazione a livello comunitario del preparato.

Parole chiave: *Rophalurus junceus*; veleno di scorpione; medicamento antitumorale

SUMMARY (*A product from the Cuban scorpion Rophalurus junceus venom proposed as a treatment for cancer*) - Vidatox/Escozul, an anti-cancer product produced and distributed by Labiofam in Cuba, has raised attention in patients and doubts in the scientific community in Italy. It derives from the venom of the scorpion *Rophalurus junceus*, used for decades in the Cuban traditional medicine. The Unit "Natural Substances, Traditional Medicines" of the Italian National Institute of Health has evaluated, on the Minister of Health's behalf, the consistency of the so far accomplished studies in order to classify the product. Despite the potential benefits of the registered drug, clinical trials in accordance with official protocols have not been so far undertaken, a mandatory task to achieve an appropriate European evaluation of this product.

Key words: *Rophalurus junceus*; scorpion venom; anti-cancer drug

carla.fiorentini@iss.it

La prudenza per il presunto farmaco cubano antitumorale Escozul (*escorpion azul*), preparato artigianale della medicina tradizionale cubana, e per il Vidatox, prodotto brevettato dall'azienda farmaceutica Labiofam, è d'obbligo affinché non si creino false speranze in chi lotta contro una malattia così seria. Memori della storia sul multitrattamento antitumorale di Luigi Di Bella (1, 2) e la decisione presa allora di avviare la sperimentazione, che portò a risultati scoraggianti (meno dell'1% dei pazienti reagì positivamente a tale cura), è necessario affrontare questo nuovo caso con molta cautela.

Dell'Escozul si parla già dal 1985 quando il biologo cubano della provincia di Guantanamo, Misael Bordier, scoprì le proprietà farmacologiche del veleno di una specie particolare di scorpione,

il *Rophalurus junceus* (Herbst, 1800) o Scorpione azzurro (in realtà arancione), varietà che vive solo a Cuba. Casualmente, si era notato che chi era stato punto dallo scorpione azzurro riportava benefici come riduzione del dolore e dell'infiammazione. Alla luce di queste osservazioni, Bordier pensò di usare il veleno dello scorpione per trattare alcune condizioni croniche e successivamente, nei primi anni '90, lo sperimentò anche come antitumorale. Il veleno dello scorpione blu era già in uso a Cuba, da molte generazioni, come rimedio della medicina tradizionale.

Sempre a Cuba, il medicamento Vidatox (preparato naturale che si ottiene per lavorazione dell'estratto in soluzione acquosa della tossina di *R.junceus*) viene prodotto dalla Labiofam, l'azienda statale cubana autorizzata dal Ministerio de Salud Publica de Cuba, dal ►



Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente, dal Centro Estatal de Control de Medicamento e dall'Oficina Cubana de la Propiedad Industrial, alla sua produzione e distribuzione.

La tossina viene estratta direttamente dallo scorpione che, in seguito a stimolazione elettrica, rilascia una piccola dose di veleno. Gli scorpioni vengono reintrodotti nel loro habitat naturale dopo che il processo di estrazione è ripetuto alcune volte. La direttrice di ricerca e sviluppo della compagnia Labiofam, Isabel González, ha spiegato in una conferenza stampa, che *“il Vidatox è un preparato omeopatico creato sulla base di cinque peptidi o proteine di basso peso molecolare, estratte dal veleno di questo scorpione, che hanno dimostrato il loro effetto analgesico, antinfiammatorio e antitumorale in più di 15 linee cellulari tumorali differenti. Una terapia alternativa per il trattamento dei sintomi provocati dagli effetti del cancro, per alleviare il dolore e la carenza immunologica. Sino a oggi, il prodotto è stato provato su circa 10.000 pazienti oncologici, circa 3.500 stranieri, nei quali sono stati registrati risultati positivi di miglioramento della qualità della vita e di arresto della crescita tumorale”*.

Le tossine di origine animale sono spesso oggetto di studio per le loro proprietà farmacologiche contro il cancro e altre patologie (3-5). Tali ricerche sono generalmente poco considerate dall'industria poiché il prodotto naturale non è brevettabile e l'ottenimento del prodotto di sintesi brevettabile segue una strada lunga, difficile e costosa. Per individuare e sintetizzare appena 5 dei 13 peptidi contenuti nel veleno di *R.junceus*, ai cubani sono occorsi 20 anni e più; ciò spiega perché la grande industria

preferisce puntare su ricerche più semplici, che permettano il rientro degli investimenti in tempi ragionevoli.

L'esistenza del Vidatox/Escozul e delle sue presunte proprietà terapeutiche sono state portate alla conoscenza del grande pubblico in Italia dalla trasmissione televisiva “Le Iene” (puntata del 20 settembre 2010). I conduttori del programma hanno ripreso con la telecamera nascosta gli ambienti della Labiofam per mostrare che la ditta produce e distribuisce gratuitamente questo medicamento “antitumorale”. Scoppiato il caso mediatico, sempre più italiani hanno iniziato a intraprendere “viaggi della speranza” verso Cuba, un fenomeno che ha assunto proporzioni così rilevanti da essere riportato dal TG1 delle ore 20.00 del 27 ottobre 2010. Circa un anno dopo, sempre “Le Iene” tornano a parlare dell'Escozul, confermando che l'attenzione del pubblico nei confronti di tale prodotto rimane alta.

Il parere dell'Istituto Superiore di Sanità

Nel gennaio 2011, il Ministero della Salute ha richiesto all'Istituto Superiore di Sanità un parere, indirizzato al Reparto di Sostanze naturali, Medicine tradizionali del Dipartimento del Farmaco, sulla diffusione del Vidatox tra i malati italiani allo scopo di:

- conoscere l'esatta classificazione del prodotto in Italia;
- accertare l'eventuale esistenza della sperimentazione clinica e pre-clinica della sostanza;
- verificare l'avvenuta registrazione del prodotto nel Paese di origine;
- applicare o meno la normativa relativa all'importazione dei farmaci non in commercio in Italia ma necessari e non sostituibili.

Il Reparto ha valutato la consistenza delle affermazioni rispetto alle proprietà del prodotto sulla base della documentazione presentata dalla Ditta, delle pubblicazioni fornite da banche dati internazionali accreditate (BIOSIS, CABA, PASCAL, HCAPLUS, PubMed) e delle normative vigenti in ambito comunitario. Dopo tale indagine ha potuto stabilire che la definizione di farmaco, attribuita dalla Labiofam al suo preparato, non può essere accettata in Italia e in tutti i Paesi che sottostanno ad Agenzie regolatorie nazionali e internazionali (Food and Drug Administration,



FDA americana, European Medicines Agency, EMA europea o altre come l'Agenzia del Farmaco italiana, AIFA) che stabiliscono le fasi a cui un nuovo prodotto deve essere sottoposto prima che si possa definire farmaco e commercializzato come tale (6). Non vi è, infatti, per il prodotto Vidatox/Escozul, traccia di protocolli di sperimentazione di fasi cliniche (studi di fase III) effettuati secondo studi clinici controllati sia nel Paese di origine che in Italia. L'attività antitumorale vantata è troppo generica in relazione alle diverse tipologie di tumori. L'uso compassionevole del prodotto sarebbe giustificato solo dopo che le terapie antitumorali autorizzate non avessero dato alcun vantaggio.

Per far fronte alle innumerevoli richieste di malati italiani, il prodotto potrebbe essere importato solo previa richiesta del medico curante che, sotto la sua responsabilità e presentando la cartella clinica del paziente, autorizza il passaggio in frontiera di tale rimedio destinato *ad personam* (7).

Necessità di sperimentazione di fasi cliniche

In Italia, un paziente affetto da linfoma di Hodgkin in seguito ad assunzione di un prodotto omeopatico, vantante una composizione a base di alcuni peptidi costituenti la tossina dello scorpione in soluzione alcolica, ha avuto una reazione avversa caratterizzata da una serie di sintomi a livello gastrico e circolatorio. In seguito a tale evento, al Centro Antiveneni di Pavia

è stato richiesto di effettuare le analisi chimico-fisiche e tossicologiche del preparato. Le indagini hanno dato come risultati l'assenza di proteine e non hanno evidenziato concentrazioni di metalli potenzialmente tossiche. L'analisi UPLC-MS/MS sul prodotto ha evidenziato due sostanze non presenti nel bianco e non riportate nella libreria spettrale che saranno oggetto di ulteriori analisi. I controlli sul sangue e sulle urine del paziente hanno rilevato tracce di arsenico al di sotto dei limiti di tossicità e assenza di altri metalli pesanti.

Ricerche su Internet hanno rilevato che sul piano sperimentale sono stati intrapresi dalla ditta Labiofam solo studi per l'attività antiproliferativa del veleno o delle sue frazioni *in vitro* (8). Tali indagini, condotte su cellule umane in coltura sia tumorali che normali (fetali), hanno evidenziato la capacità del veleno e delle sue frazioni con peso molecolare inferiore a 4kDa di inibire significativamente la crescita delle cellule tumorali rispetto a quelle normali, inducendo la morte per apoptosi. Le cellule tumorali di origine epiteliale apparivano quelle maggiormente sensibili all'attività citotossica. Nonostante non si abbiano indicazioni sui possibili bersagli molecolari del veleno o delle sue frazioni, dati preliminari suggeriscono una stretta relazione tra i canali ionici e la proliferazione, migrazione e invasività delle cellule tumorali. La Labiofam riporta inoltre che sono in corso studi *in vivo* sul topo e sull'uomo, i cui risultati sono apparsi solo sulla rivista della Labiofam (8) e non su riviste peer-reviewed. ▶



A fine aprile 2011 la Labiofam ha registrato come “farmaco” il preparato denominato Vidatox C-30 presso l'ente regolatorio cubano Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) e da allora non distribuisce più il Vidatox gratuitamente. In concomitanza a ciò, la ditta cubana ha stretto un accordo con Pharma-Matrix, un'azienda albanese, affinché la rappresenti in Europa per la commercializzazione del preparato antitumorale. La scelta dell'Albania è legata al fatto che non essendo essa ancora un Paese dell'Unione Europea (UE), la sua legislazione è meno rigorosa e permette di fare entrare e commercializzare farmaci provenienti da Stati con sistema regolatorio di registrazione dei farmaci differente da quello comunitario. In Albania è possibile anche la vendita di preparati denominati Vidatox C-30 prodotti in Paesi quali Cina e India, la cui composizione e qualità sono tutte da accertare.

Il “protocollo Vidatox” di somministrazione del prodotto ideato dalla ditta Labiofam, tramite la Pharma-Matrix, avrebbe la possibilità di essere applicato, a pagamento, a pazienti italiani malati di tumore presso un poliambulatorio della Repubblica di San Marino. Il poliambulatorio si approvvigionerebbe del Vidatox C-30, proveniente dall'Albania, che passerebbe illegalmente attraverso la frontiera non essendo autorizzato dalla UE. A Bari, nel settembre 2011, la Guardia di Finanza ha fermato il passaggio di 200 flaconi di Vidatox C-30, ritenuti illegali per la normativa vigente in Italia.



In un'intervista a Silvio Garattini, Direttore dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, e pubblicata da *Galileo* il 7 ottobre 2011 (9), vengono denunciate queste illegalità e viene ribadita la necessità, da parte di chi vuole commercializzare il prodotto e definirlo “farmaco”, di fornire le prove di sicurezza ed efficacia del prodotto stesso, seguendo le procedure ufficiali previste dalla normativa europea. Tali prove sono al momento completamente assenti per il Vidatox della Labiofam. ■

Riferimenti bibliografici

1. Gruppo di coordinamento centrale per la sperimentazione del Multitrattamento Di Bella. *Risultati della sperimentazione del Multitrattamento Di Bella (MDB) Protocolli 4, 6, 8, 10*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 1998 (Rapporti ISTISAN 98/17).
2. Gruppo di coordinamento centrale per la sperimentazione del Multitrattamento Di Bella. *Risultati della sperimentazione del Multitrattamento Di Bella (MDB). Studio osservazionale*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 1999 (Rapporti ISTISAN 99/12).
3. Zargan J, Sajad M, Umar S, et al. Scorpion (*Odontobuthus doriae*) venom induces apoptosis and inhibits DNA synthesis in human neuroblastoma cells. *Mol Cell Biochem* 2011;348(1-2):173-81.
4. D'Suze G, Rosales A, Salazar V, et al. Apoptogenic peptides from *Tityus discrepans* scorpion venom acting against the SKBR3 breast cancer cell line. *Toxicon* 2010;56(8):1497-505.
5. Gomes A, Bhattacharjee P, Mishra R, et al. Anticancer potential of animal venoms and toxins. *Indian J Exp Biol* 2010;48(2):93-103.
6. Italia. Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219. Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE. *Gazzetta Ufficiale* n. 142 - Supplemento Ordinario n. 153, 21 giugno 2006.
7. Italia. Decreto Ministeriale 11 febbraio 1997, n. 72, e successive modificazioni. Modalità di importazione di specialità medicinali registrate all'estero. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 72, 27 marzo 1997.
8. Garcia AD, Diaz LM, Sanchez HR, et al. Citotoxicity of venom from Cuban scorpion *Rhopalurus junceus* against tumor cell lines. *Revista institucional del grupo empresarial de producciones biofarmacéuticas y químicas, Labiofam* 2010;1:12-8.
9. Disponibile all'indirizzo: www.galileonet.it/articles/4e8ed1a772b7ab3b2b000119