

SOSTANZE NATURALI, MEDICINE TRADIZIONALI



Francesca Romana Gallo, Alessia Fabbri, Sara Travaglione, Carla Fiorentini, Andrea Geraci, Giuseppina Multari, Giovanna Palazzino, Massimo Giambenedetti e Rossella Di Nallo
Dipartimento del Farmaco, ISS

RIASSUNTO - Il Reparto "Sostanze naturali, medicine tradizionali", all'interno del Dipartimento del Farmaco dell'Istituto Superiore di Sanità, è costituito da gruppi storicamente distinti ma che hanno in comune l'interesse verso il vasto mondo dei prodotti naturali, provenienti dal mondo vegetale, animale, minerale e microbico. Il Reparto ha come obiettivi primari lo studio, il controllo e la diffusione della conoscenza di quelle sostanze già utilizzate dall'uomo nelle medicine tradizionali, che possono rappresentare potenti mezzi per lo studio di sistemi biologici, ma anche e soprattutto potenziali agenti terapeutici per lo sviluppo di nuovi farmaci.

Parole chiave: sostanze naturali; medicine tradizionali; tossine batteriche

SUMMARY (*Natural Substances, Traditional Medicine*) - The "Natural Substances, Traditional Medicine" Unit, Department of Therapeutic Research and Medicines Evaluation, Italian National Institute of Health, is composed by historically distinct research groups that share the interest toward the vast world of natural products. Objects of the Section are the study and control of those substances largely used in Traditional Medicine as well as the spread of knowledge on this subject. Products from plants, animals and microorganisms can represent powerful tools for biological investigations as well as potential therapeutic agents for novel drugs development.

Key words: herbal products; complementary medicine; bacterial toxins

carla.fiorentini@iss.it

Il Reparto "Sostanze naturali, medicine tradizionali" è stato costituito all'interno del Dipartimento del Farmaco dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) dato l'interesse crescente da parte del mondo scientifico nei confronti di queste tematiche. I prodotti naturali, provenienti dal mondo vegetale, animale, minerale e microbico, rappresentano una fonte inesauribile di sostanze da sempre utilizzate nelle medicine tradizionali dei Paesi di tutto il mondo. Caratterizzate da una grande diversità chimica e funzionale che permette loro di colpire selettivamente un numero praticamente illimitato di bersagli cellulari, le sostanze naturali rappresentano non solo potenti mezzi per lo studio di sistemi biologici, ma anche e soprattutto potenziali agenti terapeutici per lo sviluppo di nuovi farmaci. Nel nuovo Reparto, sotto la direzione di Carla Fiorentini, sono afferiti gruppi storicamente distinti ma che hanno in comune l'interesse verso il vasto mondo dei prodotti naturali.

Sostanze naturali dalle piante della tradizione

Il gruppo "Sostanze Naturali" (SN), discendente dal Reparto di Chimica delle Sostanze Naturali del vecchio organigramma dell'ISS*, composto da Giovanna Palazzino, Francesca Romana Gallo, Giuseppina Multari e Massimo Giambenedetti, converge nel nuovo Reparto con una tradizione ventennale nello studio delle sostanze derivate da piante usate nelle Medicine Tradizionali (MT).

Negli ultimi anni, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), tramite la "WHO Traditional Medicine Strategy 2002-2005" e la "WHO Medicines Strategy 2004-2007-2.2. Safety, efficacy, and quality of TM/CAM enhanced", ha dato una forte spinta a questo settore, allo scopo di trovare una validazione scientifica alle proprietà terapeutiche delle piante usate nella MT soprattutto dei Paesi in via di sviluppo. La MT è

(*) Definito "Reparto di Sostanze naturali del Dipartimento del Farmaco" nel *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;24(2):3-6.

quindi un utile pre-screening per la selezione di piante da cui estrarre e identificare principi naturali con una specifica attività. Lo studio di queste, sottoposte all'attenzione del gruppo SN da etnofarmacologi locali e opportunamente identificate da un punto di vista botanico, porta, tramite un progressivo frazionamento dei loro estratti, all'isolamento delle sostanze pure che vengono caratterizzate dal punto di vista strutturale con metodi chimici e spettroscopici e indirizzate alla valutazione biologica con saggi di attività specifici. Gli stessi componenti identificati chimicamente, attivi e non attivi, sono utili marker chimici per caratterizzare e quindi riconoscere le piante usate come materie prime vegetali nei prodotti medicinali e anche nei prodotti salutistici utilizzati per il benessere umano e animale. La Direttiva 2004/24/CE sull'immissione in commercio dei medicinali vegetali tradizionali richiede infatti una valutazione della qualità e sicurezza di tali prodotti attraverso "prove chimico-fisiche, biologiche e microbiologiche". È pertanto necessario un maggiore controllo della qualità dei prodotti a base di sostanze vegetali, anche in relazione a un mercato sempre più globalizzato. La loro tossicità potenziale può essere infatti influenzata non solo dall'assenza di eventuali contaminanti, ma anche dal tipo di droghe vegetali in esse contenute, e quindi dalle eventuali sostituzioni, sofisticazioni o adulterazioni. Per tale motivo, il gruppo SN si interessa della messa a punto dei metodi analitici più idonei a determinare il profilo chimico quali-quantitativo cromatografico o spettroscopico caratteristico e caratterizzante le sostanze vegetali, tramite tecniche di HPTLC densitometrica, HPLC-DAD, HPLC-MS e NMR. I metodi analitici elaborati identificano così una sorta di impronta digitale, ovvero il *fingerprint* distintivo delle specie vegetali usate come materie prime nei prodotti suddetti, in linea con le "WHO guidelines on safety monitoring of Herbal medicines in pharmacovigilance systems" (2004) e con gli studi di sorveglianza sul mercato dettati dallo European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM) del Consiglio d'Europa.

Medicine tradizionali e nuovi approcci terapeutici

Essendo le medicine tradizionali sempre più diffuse, le problematiche a esse associate sono oggetto di attenzione crescente da parte dell'ISS, in particolare

nel Dipartimento del Farmaco. Le MT sono definite dall'OMS come "pratiche, approcci, conoscenze e credenze che comprendono l'uso di prodotti a base vegetale, animale e minerale ma anche approcci spirituali, tecniche manuali ed esercizi fisici. Queste pratiche vengono utilizzate singolarmente o in combinazione per curare, diagnosticare e prevenire le malattie fisiche e mentali o mantenere uno stato di benessere".

La presentazione e la discussione dei vari aspetti che caratterizzano le MT è principalmente a cura del nostro Reparto (con Andrea Geraci, medico esperto in medicine complementari), che mette in primo piano la sicurezza e l'efficacia delle sostanze proposte dalle varie tradizioni mediche. Oltre che di sostanze, si discute anche di pratiche, come ad esempio l'agopuntura o lo yoga, sempre più usate a integrazione dei trattamenti classici di varie patologie. Proprio in questo ambito, il Dipartimento del Farmaco ha organizzato vari Convegni per approfondire da diversi punti di vista l'argomento MT considerate come medicine complementari:

- il Convegno "Trattamenti non convenzionali per i malati di cancro", in collaborazione con l'AIMaC (Associazione Italiana Malati di Cancro, parenti e amici), i National Institutes of Health (NIH), il National Cancer Institute (NCI) e il National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM);
- il Convegno nazionale "...ed io avrò cura di te. Aspetti multidisciplinari nell'assistenza al malato a prognosi severa" in cui si è discusso della possibilità di integrare terapie complementari e medicina palliativa;
- il Convegno sulla medicina tradizionale cinese;
- il Convegno sulla medicina ayurvedica.

L'interesse per le SN è condiviso con altri Dipartimenti e Centri dell'ISS e insieme a loro è stato formato un gruppo di studio denominato "Terapie Innovative e Sostanze Naturali" (TISNa), il cui scopo è quello di stimolare collaborazione e ricerca, attraverso seminari a cadenza quasi mensile aperti anche a ricercatori provenienti da altre strutture scientifiche e accademiche. Il TISNa ha avviato in ISS una serie di Convegni sull'argomento nel marzo 2009 con il I Convegno nazionale "Sostanze naturali: dalla ricerca di base all'applicazione clinica" e quello del dicembre 2010, "Sostanze naturali, farmaci e alimenti: azioni e interazioni".



Un aiuto dal mondo dei batteri

Nel nuovo Reparto converge, infine, un gruppo di ricercatori, composto da Carla Fiorentini, Alessia Fabbri e Sara Travaglione, che possiede un'esperienza ventennale nello studio dei meccanismi di azione delle tossine di natura proteica, molecole biologicamente attive capaci di modulare processi cellulari quali il differenziamento, il ciclo cellulare, alcuni aspetti della risposta immunitaria nonché processi fisiologici del sistema nervoso. Le tossine batteriche, che possono essere definite come SN di origine batterica, fanno parte dei "farmaci biologici" (FB), ultima frontiera della farmacologia. Gli FB sono il risultato dei progressi fatti nel campo delle biotecnologie in quanto, essendo estremamente selettivi, mirano a colpire in modo preciso una singola struttura cellulare (recettore, proteina, sequenza di DNA), riducendo così gli effetti collaterali e aumentando l'efficacia della terapia. Le tossine batteriche rappresentano uno dei principali fattori di virulenza per la maggior parte dei batteri patogeni e sono usate come potenti armi per il bioterrorismo. Non solo: nella biologia cellulare costituiscono un prezioso strumento per lo studio dei "macchinari" molecolari con i quali interagiscono, una conoscenza che potrebbe permettere di sfruttare tali proteine per la realizzazione di nuove molecole ad attività farmacologica (basti pensare alla tossina botulinica e ai suoi molteplici utilizzi).

In tale ambito, sono stati organizzati i seguenti Convegni internazionali:

- "Cross-talk between bacteria and host cells: role of protein toxins" (2002);
- "Bacterial protein toxins: friends or foes?" (2005).

Negli ultimi anni, gli interessi scientifici del gruppo si sono focalizzati su due principali tematiche:

- le tossine batteriche in oncologia;
- il potenziale terapeutico della tossina CNF1 di *Escherichia coli* a livello del sistema nervoso centrale.

Nel primo caso, l'obiettivo è identificare fattori batterici o tossine prodotte dalla microbiota intestinale, come possibili fattori di rischio per lo sviluppo di tumori del colon. Tale tematica sarà oggetto dell'Exploratory Workshop "Bacterial infection as a cause of cancer", co-organizzato da Carla Fiorentini e supportato dalla European Science Foundation. L'interesse per la seconda tematica nasce da evidenze sperimentali ottenute in topi sani nei quali il CNF1 migliora le capacità di apprendimento e memoria.



Questa scoperta ha aperto la strada alla possibilità di impiegare tale tossina - o frammenti enzimaticamente attivi della stessa - nel controllo della plasticità sinaptica in malattie neurodegenerative e del neurosviluppo. In questo contesto, sono state depositate le richieste per tre brevetti internazionali (WO2006105998; WO2007017914; PCT/IT2011/000039).

Le grandi potenzialità di tale molecola batterica come "farmaco" sono state evidenziate anche in studi condotti in collaborazione con il Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR) di Roma, su dolore infiammatorio e neuropatico, e con il CNR di Pisa, sulla plasticità visiva.

Non ultimo, per la gestione della parte tecnico-amministrativa, il Reparto può avvalersi della collaborazione di Rossella Di Nallo, con esperienza di lunga data nell'organizzazione di congressi e meeting nazionali e internazionali e nella gestione contabile e amministrativa di progetti di ricerca.

In conclusione, è importante ricordare che per migliaia di anni le medicine tradizionali hanno impiegato per scopi terapeutici erbe o tossine animali e hanno proposto approcci alternativi come l'agopuntura o la meditazione. La scelta quindi di riunire e amalgamare in un unico Reparto del Dipartimento del Farmaco ricercatori con diverse esperienze ha come obiettivi primari lo studio, il controllo e la diffusione della conoscenza di quelle sostanze già utilizzate dall'uomo, che possono rappresentare un valido strumento in campo biomedico per una nuova medicina integrata. Il Reparto SNMT così formato possiede tutte le potenzialità per analizzare da diverse angolature le innumerevoli sostanze che derivano dal mondo vivente e che rappresentano una riserva inesauribile di potenziali "farmaci" per l'uomo. ■