

SOSTANZE NATURALI COME MODELLI MOLECOLARI PER LO SVILUPPO DI NUOVI FARMACI

A. Geraci

Istituto Superiore di Sanità

Anticamente e fino a qualche decennio fa venivano utilizzati a scopo terapeutico solo sostanze di origine naturale. I trattati di farmacologia e terapia nel 1843, ad esempio, descrivevano le proprietà terapeutiche della salvia, del ferro metallico presente nelle acque termali, della carne di vipera o di lucertola, dell'arsenico e del mercurio, ma anche dell'arnica, della valeriana, dello stramonio e dei semi di lino. Le farmacopee fino agli anni 60 parlano quasi esclusivamente di sostanze provenienti dal mondo vegetale, minerale, e animale. Oggi l'industria farmaceutica presume che si possa fare a meno "dell'esempio della natura", per cui basta conoscere un sito recettoriale presente su una cellula e ricercare una molecola stericamente corrispondente e il gioco è fatto: abbiamo il proiettile e il bersaglio. C'è però un altro tipo di pensiero che ultimamente sta prendendo campo: dal mondo naturale è possibile ricercare sia il proiettile, la molecola unica che ha azione terapeutica ma anche un complesso di molecole, che rispecchiano le proporzioni dei metaboliti primari e secondari della pianta (nella maggior parte dei casi e del complesso naturale in generale) e che vanno ad agire spesso in maniera sinergica su più siti d'azione di più distretti anche distanti tra loro all'interno dell'organismo umano. L'azione del complesso naturale è in generale meno drastica e agisce attraverso una modulazione (definita spesso "dolce") rispetto all'azione di una singola molecola attiva. Così oggi si parla di complessità, di sistemi complessi e reti metaboliche tra loro influenzabili che sottostanno a leggi e dinamiche molto differenti rispetto al paradigma attuale. Al concetto "newtoniano" una molecola → un bersaglio → una precisa azione farmacologica (più o meno prevedibile), si sostituisce il concetto delle reti. Abbiamo reti a livello cellulare, genetico e metabolico su cui non sono più applicabili i vecchi metodi statistici. Sono applicate le *Network Analysis* in biologia e medicina e i relativi *boolean dynamic networks* con la relativa possibilità di simulare delle reti ed avere perfino la simulazione di studi clinici. Un altro tema di cui si discute oggi è quello della soggettività della risposta farmacologica, che sostanzialmente è dettata dalle diversità genetiche, il tipico esempio è quello dell'enzima citocromo P450 (solo della sottofamiglia CYP2D6 esistono circa 70 diverse varianti alleliche) che porta ad avere differenti risposte alla terapia: funziona, non funziona o è tossica. Recenti studi sul *junk-dna* (DNA-spazzatura), sui retrotrasposoni aprono un nuovo panorama scientifico per ciò che riguarda le terapie personalizzate e sull'influenza dell'ambiente sul nostro codice genetico. La medicina futura, la *systems biology* si occuperanno di bersagli multipli, di "complessità", di approccio globale, integrato e personalizzato alla "persona" più o meno malata. Da un punto di vista pratico le sostanze naturali oggi possono essere

inquadrate da diversi punti di vista e così avremo alimenti, farmaci (quelli tipici come la valeriana, gli omeopatici e i medicinali vegetali tradizionali), *herbal products* (nell'ambito della fitoterapia delle medicine tradizionali), integratori alimentari, dispositivi medici, cosmetici, biocidi. Ciascuno di questi termini segue una ben precisa normativa sia a livello nazionale che comunitario. Per quanto riguarda la dimostrazione dell'efficacia (terapeutica o salutistica) delle sostanze naturali, si rende indispensabile una seria ricerca clinica, che per vari motivi è poco aiutata. I futuri studi clinici dovranno tenere in considerazione la complessità umana e della sostanza naturale, la soggettività genetica di cui accennavo prima, e superare gli attuali "difetti". La maggior parte degli attuali studi clinici su sostanze naturali presenta scarsa numerosità degli arruolati, mancano spesso randomizzazione e controlli, è riportata una certa imprecisione sul tempo di utilizzo e sul dosaggio, vi è frequentemente l'uso di più prodotti in associazione. L'aspetto più importante è la difficoltà di confrontare la sostanza in esame in diversi studi clinici, cioè la non riproducibilità *batch-to-batch*, la mancanza di standardizzazione.