

# DAL PRINCIPIO ATTIVO AL METABOLOMA: EVOLUZIONE DEL FITOCOMPLESSO

Marcello Nicoletti

già Dipartimento di Biologia Ambientale, Sapienza Università di Roma, Roma

## Introduzione

Il panorama costituito dai prodotti di origine naturale per fini salutistici si è arricchito di molte nuove proposte. La nuova situazione, parzialmente in continua evoluzione, richiede, quindi, un ripensamento riguardanti alcuni concetti fondamentali.

Tra le questioni aperte, c'è quella della definizione del ruolo che le sostanze naturali, in particolare quelle vegetali, possono svolgere e l'ambito nel quale considerarle utili e adatte. Per questo il passaggio dal paradigma del "proiettile magico", il principio attivo, a quello di fitocomplesso richiede un'attenta valutazione.

Per affrontare direttamente l'argomento fitocomplesso si deve partire dalla domanda chiave: "Le piante curano?", che può tradursi nella più oggettiva: "Quale azione hanno le piante medicinali su di noi?". Prima di rispondere va ricordato che qualsiasi farmaco (generalmente una molecola di piccole dimensioni) per avere effetto deve necessariamente agire su alcuni centri, i recettori, che poi distribuiscono l'azione nell'organismo (1). Un'evidenza convincente è nel fatto che bastano quantità minime del farmaco per ottenere forti effetti sull'intero individuo.

Non va anche dimenticato che per sostanze naturali di origine vegetale si intendono i metaboliti generati dal metabolismo secondario presenti nelle piante. Generalmente si tratta di molecole a basso peso molecolare che possono avere un'elevata attività biologica. In virtù di questo, per lungo tempo le sostanze naturali, come materie prime in toto o singoli componenti isolati, sono stati farmaci o modelli per nuovi farmaci o fonte di molecole attive che oggi hanno assunto una propria nuova dimensione autonoma, grazie a una serie di prodotti apparsi sul mercato. Questi prodotti si articolano in categorie diverse a seconda del target di applicazione, quali nutraceutici, cosmeceutici, prebiotici, probiotici, che si affiancano a quelli classici, come gli integratori alimentari, i prodotti dietetici, i prodotti erboristici. In particolare, l'impiego delle sostanze naturali è andato affermandosi in prodotti destinati alla salute come gli integratori alimentari, che hanno visto ampliare il loro classico ruolo di complementi all'ordinaria alimentazione.

## Ruolo delle sostanze naturali alla luce delle attuali conoscenze

Le sostanze naturali in generale svolgono un ruolo centrale nelle interazioni biotiche, maggiormente negli organismi con dimensioni e/o movimenti limitati, oppure con sede fissa, come le piante. Gli organismi si parlano chimicamente e i messaggi sono insiti nella struttura delle molecole messaggere, generalmente micromolecole, che assumono un ruolo nei differenti *habitat*, da quelli micro a quelli macro. Di questo linguaggio chimico impiegato si conosce solo un vocabolario molto ristretto e spesso limitato alle semplici parole ovvero a poche strutture

chimiche identificate e catalogate. Non è noto come la parola chimica si sia evoluta, come si accordi con le altre nelle frasi e nel discorso, e come tutte queste particolari parole riescano a creare un messaggio, complesso e significativo; tutto questo è un percorso ancora da esplorare, soprattutto per il ruolo che queste parole chimiche hanno nel sistema biochimico che chiamiamo metabolismo. Tuttavia, si è capito che il problema va affrontato da un punto di vista inverso rispetto a quanto fatto finora, ovvero si deve considerare la sostanza naturale non come chiave di volta isolata di un singolo fenomeno, ma come parte organica di un complesso sistema dinamico basato su un unico logos ordinativo. Così si può usare il particolare per spiegare il tutto. Per questo bisogna adottare un metodo deduttivo, come quello ben collaudato dai paleontologi, i quali da un dente fossile possono trarre informazioni su abitudini alimentari, dimensioni, comportamenti e *habitat* dell'animale estinto, oppure come quello adottato nei film polizieschi quando si delinea la tipologia del serial killer da pochi minimi indizi.

Per le sostanze naturali il metodo deduttivo è molto complesso perché si intersecano piani diversi, quali la funzione vitale della sostanza per l'organismo produttore, gli effetti sugli altri organismi che lo ospitano o che si trovano a interagire, l'influenza della situazione ambientale, e altri fattori imprevedibili. Grazie all'intelligenza artificiale questa mole di dati può essere accumulata, gestita e utilizzata, seguendo ad esempio i concetti della *Systems Biology*. Solo così si potranno tra breve interpretare i messaggi, utilizzando appieno il vocabolario immagazzinato, e magari scoprire sintassi e grammatica del meraviglioso linguaggio chimico dei viventi. Per il momento, però, date le nostre lacune, si dovrà continuare a trattare con rispetto e accortezza le piccole molecole naturali, essendo consapevoli del loro ruolo biotico centrale.

Andando a considerare la questione scientificamente si vede che negli ultimi anni diverse importanti ricerche hanno delucidato alcune interazioni "piccole molecole/recettori", accumulando una quantità enorme di dati relativi. I recettori sono in realtà proteine che possono essere interconnesse in *network* più o meno ampi. Più le attività sono fisiologiche di base, più il *network* è ampio e l'azione sul *network* viene così a interessare funzionalità complesse, anche se di base.

A questo proposito, nell'aprile del 2010 sulla prestigiosa rivista scientifica *Journal of the American Chemical Society* (JACS) è apparso un articolo chiave, scritto da ricercatori provenienti dalla Harvard University e dal Massachusetts Institute of Technology (2). Questo gruppo di matematici, quindi né farmacologi, o biochimici o clinici, ha affrontato la problematica riguardante il ruolo delle sostanze naturali contrapposte a quelle di sintesi. Il confronto tra gli estimatori entusiasti delle prime da una parte e i loro denigratori dall'altra, come portatori della razionalità e della provata efficacia, non ha, infatti, ancora portato ad alcuna certezza. Così gli autori hanno provato a mettere tutte le conoscenze scientifiche affidabili riguardanti farmaci approvati e prodotti naturali dentro un computer e chiedere a lui cosa ne "pensassee".

Dall'elaborazione dei dati è risultato che "i target proteici dei farmaci approvati, che non sono target anche delle sostanze naturali, esibiscono una distribuzione di connettività molto più vicina al caso dei geni di malattia umana, che non a quella dei target proteici delle sostanze naturali, che rimangono i più altamente connessi", ovvero i prodotti naturali presentano target recettoriali altamente più connessi in confronto alla connettività intermedia dei geni di malattia o delle piccole molecole farmacologiche di sintesi. In generale per connettività si intende la proprietà e il grado di interscambio tra strutture biologiche

Deduzione più logica per gli autori è che l'azione dei prodotti naturali su target di *network* proteina/proteina ad alta connettività si rivolge a *network* maggiormente essenziali per l'organismo. Gli autori concludono che i risultati computazionali non fanno altro che confermare la vecchia "intuizione" che le sostanze naturali funzionano come "meccanismi di difesa di base verso un invasore in assenza di specializzazione tissutale o di una risposta immune avanzata", perché "agendo su target proteici altamente connessi bloccano l'attività di proteine essenziali per

l'invasore stesso" (2). Per questo le azioni fisiologiche non altamente specifiche si traducono in tossiche sull'attività di funzioni essenziali per l'organismo estraneo e nutrizionali per le attività fisiologiche "di base" dell'ospite. D'altra parte, secondo gli autori, i loro risultati implicano che i prodotti naturali possono non avere abbastanza versatilità da essere utilizzabile contro malattie umane come ad esempio quelle ereditarie. Da ciò si può banalmente dedurre che per malattie gravi e su distretti specifici bisogna ricorrere al farmaco (che a volte può essere anche una sostanza naturale o un suo derivato variamente collegato) che possa andare alla radice del problema, mentre per disfunzioni fisiologiche come patologie lievi è più adatto l'approccio "a largo spettro" delle sostanze naturali.

Alla luce di questo articolo, può essere assegnato un ruolo diverso al farmaco come sostanza singola/piccola molecola, sia essa composto definito di sintesi o naturale, e al prodotto naturale in particolare di origine vegetale ove, in quanto miscela di sostanze, è il fitocomplesso che assume la funzione di principio attivo.

Queste considerazioni portano a dire che i prodotti naturali come quelli derivati dalle piante non hanno effetti curativi diretti, ma hanno "effetti volti a ottimizzare le funzioni dell'organismo nell'ambito dell'omeostasi", ovvero nel loro normale svolgimento (3).

Altri aspetti collaterali rimarrebbero comunque da definire più in dettaglio, quali il concetto "moderno" di cura e di farmaco, le origini genetiche (e quindi anche quelle fenotipiche) della malattia come ben riporta l'articolo del JACS (2), l'evoluzione della farmacologia nella sperimentazione su soggetti sani, ma anche il riflettere sul valore del modello animale, o sul concetto di "superorganismo" che ci riguarda così direttamente, in modo da poter tracciare la linea sottile che divide una molecola naturale a sé stante da quella nel contesto metabolico.

Nella continua contrapposizione tra le sostanze naturali come le piante medicinali e i medicinali allopatrici, i denigratori delle piante e dei loro derivati in molti casi arrivano a una negazione delle proprietà delle sostanze naturali vegetali, fino a una colpevolizzazione generalizzata delle piante medicinali considerate in generale dotate di potenziale tossicità. Per valutare questo aspetto, si torni a considerare i dati riportati sulle riviste scientifiche. Alcuni anni fa nel *Journal of Natural Products* (4), da sempre rivista leader nel campo delle sostanze naturali, è stato riportato uno studio sulla natura dei farmaci registrati nel periodo 1981-2014, dividendoli in base alla correlazione con la loro origine o derivazione dal mondo naturale. È stato evidenziato che il 28% dei farmaci derivano direttamente dalle sostanze naturali del metabolismo secondario, il 12% dal metabolismo primario, il 24% da prodotti di sintesi in qualche modo correlati ai prodotti naturali e solo il 33% deriva da un puro progetto sintetico. In alcuni campi il predominio appare schiacciante, come nel caso degli importanti farmaci antitumorali (62% di origine naturale) e antibatterici (71%). La *review* conferma quanto evidenziato in altri articoli che hanno valutato negli anni i prodotti naturali come sorgente di nuovi farmaci.

Una validazione scientifica, secondo la metodologia farmacologica e medicinale, delle sostanze naturali deve tener conto della loro particolare natura. Così parlando di sostanze naturali di origine vegetale, lo studio dei componenti molecolari di una droga vegetale, come di qualsiasi suo derivato, costituisce il cuore di ogni possibile sua validazione scientifica. Solo grazie all'analisi chimica dei componenti, che sia chiamata ricerca fitochimica, o determinazione farmacognostica, oppure semplicemente determinazione analitico vegetale, è stato possibile mettere in relazione l'utilizzazione medicinale o fisiologica di una droga vegetale con la sua reale attività, e proprio le specie appartenenti al Regno Vegetale si sono rivelate così prodighe nella produzione di sostanze naturali attive.

Recentemente, lo studio delle sostanze naturali ha registrato importanti cambiamenti, determinati da due fattori principali: l'ampliamento dei possibili impieghi e l'avanzamento della capacità degli strumenti di indagine. Nel primo caso, si è registrata "un'esondazione" di sostanze naturali principalmente dall'ambito terapeutico, per la presenza crescente di nuove proposte

commerciali caratterizzate da target salutistici e di benessere. I nuovi prodotti, collocati attualmente nel settore *food*, sottosettore integratori alimentari, hanno occupato lo spazio creatosi tra il farmaco allopatico e l'alimento, nonché hanno costretto ad aprire nuove strade per una validazione scientifica documentata. Anche in questo caso, la qualificazione chimica ha avuto un ruolo centrale nella loro validazione.

Negli ultimi anni, questa situazione ha determinato una evoluzione nell'individuazione della ragione molecolare dell'attività dei prodotti di origine vegetale, comportando una profonda revisione di alcune interpretazioni dell'interazione tra le molecole e l'organo bersaglio.

## Chimica come strumento di comprensione dei fenomeni biologici

Dai tempi di Paracelso, ma soprattutto grazie agli studi e agli scritti di Boyle, la chimica è considerata la chiave per la comprensione dei processi biologici. Alla variabilità e alla indeterminatezza della materia vivente, viene opposta la certezza della formula chimica, autentico baluardo di una conoscenza chiaramente affidabile e autoreferenziata. Infatti, nel primo momento la chimica organica ha dato la possibilità di affidare un nome e una struttura da memorizzare alle sostanze naturali isolate, in modo da affidarle alla memoria di un foglio, portando a un campionario/catalogo di mezzo milione di molecole organiche strutturalmente determinate e universalmente riconosciute. Tuttavia, proprio le molecole organiche naturali sono una miniera di variabilità conformazionale e ibridazioni.

I progressi congiunti della fitochimica e della moderna farmacognosia hanno portato a una definizione di farmaco, ancorché di origine naturale, basata sulla presenza di determinate molecole isolate dalla materia organica, considerate come responsabili dell'impiego terapeutico.

In pratica, tutti gli sforzi sono stati per lungo tempo concentrati nella definizione del *quid* chimico da mettere in correlazione con l'attività biologica, dando al *quid* il nome di principio attivo, in pieno accordo con la fase di "molecolarizzazione" del concetto di farmaco, dominante nella chimica farmaceutica e nella terapia farmacologica. In questa accezione, il farmaco è considerato come sostanza unica, chimicamente definita e della quale siano state completamente determinate dose e attività, compresi gli eventuali effetti collaterali immediati e nel tempo. Come conseguenza, per lungo tempo le piante sono state considerate semplicemente fonte di molecole da passare al chimico farmaceutico, affinché quest'ultimo potesse utilizzarle come modelli, o *template*, per nuovi farmaci a elevata attività, da convertire in prodotti commerciali. Il passaggio dalla molecola vegetale a quella farmaceutica, generalmente, porta alla sintesi di strutture la cui attività è stata in modo artefatto amplificata oltre al limite dettato dall'evoluzione, finanche a sorpassare i limiti della tossicità.

Questo approccio rimane dominante a livello normativo, nonostante l'insorgere di diversi problemi ed evidenti esagerazioni di semplificazione, come nel caso delle piante contenenti alcaloidi che sono considerate nel loro insieme potenzialmente tossiche e quindi di specifica competenza del medico e del farmacista, ovvero bandite d'ufficio dall'impiego erboristico, anche in caso di ampie evidenze di un impiego consolidato.

Tuttavia, come in molti altri casi non necessariamente scientifici, questa semplificazione è stata da tempo messa in discussione, a favore di una progressiva accettazione della complessità. Si è compreso che la quantità e varietà della composizione chimica di un materiale vegetale non può essere limitata a un singolo costituente e si riflette nella multiattività delle droghe vegetali, declinata in vari modi, quali sinergismo, additività, ecc. Oltre al concetto di principio attivo, quale unica sostanza responsabile delle proprietà biologiche, si è via via affermato il concetto di

fitocomplesso, inteso come l'insieme dei costituenti che si ritengono in qualche modo implicati in una data attività.

Per conseguenza, nell'impiego, il singolo composto naturale è stato sostituito dal materiale vegetale, come tale o in forma di estratto, più o meno modificato o arricchito nei componenti considerati come i principi attivi. In pratica, l'attività viene ricondotta non più a un unico principio attivo ma a più principi attivi riuniti nel fitocomplesso. Questo nuovo approccio è coinciso con il passaggio dei prodotti della tradizione erboristica ai nuovi prodotti che comprendono integratori alimentari, nutraceutici, *botanical* e così via.

Come in tutti gli studi scientifici, però, la realtà percepita e acquisita dipende dalle capacità di ispezione per trovare una realtà oggettiva, al di là dei nostri sensi che, come si sa, ci ingannano. Con l'acquisizione di nuove strumentazioni nelle tecniche di indagine, dalla cromatografia fino alla *Nuclear Magnetic Resonance* (NMR), è stato possibile studiare il fitocomplesso come quadro metabolico, pur mantenendo intatte le potenzialità individuali dei singoli componenti.

## Conclusioni

Da quanto detto sopra ne consegue che il ruolo dovuto ai singoli costituenti viene inserito nell'insieme della produzione metabolica, proprio come funziona in natura. Si tende quindi sempre più a parlare di metaboloma, o semplicemente di -oma adattandolo al nome della pianta, come conseguenza diretta delle Scienze Omiche. Così si comincia a parlare di cannabidioma, oppure di aglioma. In pratica, guardando finalmente dentro l'insieme della produzione metabolica, si è trovato un mondo molto più complesso di quanto si era immaginato, con conseguente rivisitazione del concetto di principio attivo. Il nuovo approccio richiede necessariamente di cambiare il punto di osservazione, ovvero considerare come soggetto di riferimento la pianta e quanto i suoi metaboliti siano stati prodotti per la sua utilità e necessità, evitando di considerare il mondo vegetale come fabbrica di farmaci o cibi a noi destinati. Certamente, il concetto di fitocomplesso diventa per conseguenza un organico complesso di metaboliti secondari, organizzati per funzionare da mediatori chimici. Si tratta quindi di considerare un nuovo paradigma farmacologico e medico, che cerca faticosamente di occupare il posto che merita, ma come tutti i paradigmi nascenti potrà affermarsi solo sulla base delle evidenze scientifiche e quindi ci sarà ancora molto da lavorare in questa direzione (4).

## Bibliografia

1. Nicoletti M. Una storia commentata del farmaco. *Phyto J* 2020;5:8-14.
2. Dančik V, Petri Seiler K, Young DW, Schreiber SL, Clemons PA. Distinct biological network properties between the targets of natural products and disease genes. *J Am Chem Soc* 2010;132:9259-61.
3. Italia. Ministero della Salute. Decreto dirigenziale 26 luglio 2019. Allegato 1 del DM 10 agosto 2018, concernente la "Disciplina dell'impiego negli integratori alimentari di sostanze e preparati vegetali". *Gazzetta Ufficiale Serie Generale* 224 del 26/9/2018. Disponibile all'indirizzo: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2019&codLeg=70165&parte=2&serie;ultima consultazione 24/02/2021>.
4. Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014. *J N Prod* 2016;79:629-61.