

Relazioni presentate al 67° Congresso Nazionale
Bologna 27-28 maggio 2017

SCORPIONI, MEDUSE E RAGNI COME FONTE DI UNA NUOVA GENERAZIONE DI FARMACI BIOMIMETICI PRODOTTI MEDIANTE BIOTECNOLOGIE

Stefano Manfredini, Chiara Beatrice Vicentini

Il mondo animale risulta nei trattati di materia medica quasi ancillare alla botanica medica. Pur tuttavia ogni autore non manca di dedicare, seppure in maniera minore, una sezione alle materie di origine animale per le loro virtù terapeutiche.

Oggi, l'approccio tradizionale allo sviluppo di farmaci sta vivendo una forte fase revisionista, un approccio attuale e nello stesso tempo attento alla storia del farmaco consiste nella rivisitazione di antichi rimedi in una rilettura alla luce delle moderne tecnologie. In questo contesto la ricerca sul farmaco si sta allargando dal regno vegetale a quello animale.

Lo scorpione terrestre e marino, il polmone marino e i ragni ricorrono negli antichi testi come fonte di medicamenti, ma a causa della impossibilità di comprendere quali delle proteine di questi animali fosse l'effettiva responsabile della azione biologica non si è mai potuto disporre di composti ben caratterizzati e purificati. Oggi però le biotecnologie consentono di disporre di tecniche per la produzione di proteine animali in cellule vegetali o batteriche mediante la tecnologia del DNA ricombinante.

Lo scopo del presente lavoro è, dopo un primo *excursus* storico, una focalizzazione a *Scorpio*, *Sea Raven*, *Jelly Fish*, *Spider* come fonte di nuova generazione di farmaci biomimetici da produrre mediante biotecnologie, sia per lo studio di aspetti meccanicistici che per le loro potenzialità nella medicina rigenerativa, nel rinnovamento cellulare (effetti anti-età) e nella produzione di principi immunomodulatori.

FOCUS STORICO

Nei *Discorsi*⁽¹⁾ di Pier Andrea Mattioli nel *Secondo Libro di Dioscoride* vengono trattati gli animali oggetto dello studio. L'opera è stata scelta in quanto vero best seller per le numerosissime edizioni e per secoli riferimento sicuro per il mondo della farmacia e della medicina.

⁽¹⁾ MATTIOLI P.A., *I Discorsi*, In Venetia, Appresso Vincenzo Valgrisi, 1568.

LO SCORPIONE TERRESTRE

Al Cap. XI del Secondo Libro dei *Discorsi* si tratta “Dello Scorpione Terrestre” (Fig. 1).

«Lo scorpione terrestre è rimedio alla puntura fatta de se stesso, trito crudo, & applicatoui sopra. Mangiasi parimente per questo anchora arrostito».

Lo scorpione è insieme con la vipera asse portante dell'antica farmacia. Mattioli nel commento a Dioscoride non manca di focalizzarne l'importanza nella letteratura a lui precedente e il suo apporto in una formulazione essenziale a uno dei più terribili mali dell'epoca, la peste.

«Usano alcuni medici la cenere de gli scorpioni bruciati uiui per coloro, che per opilatione di renelle, ò di pietra nella uescica non possono orinare. Al che lodò Mesue il loro olio, che si tiene fatto nelle spetiarie, unto alle reni, & al petenecchio: & Auicenna lo commendò ne i dolori delle orecchie». L'olio di Mesue risulta risolutivo per i calcoli renali, ma è anche indicato da Avicenna come analgesico auricolare.

La ricetta antipestilenziale e contro ogni veleno ricorre come formula nota o segreta, Olio di San Bernardino, Olio del Duca, Olio del Mattioli. La preparazione prevedeva una grande quantità di scorpioni, catturati in un preciso periodo dell'anno, quando erano più ricchi di veleno e ben aizzati. L'olio poteva essere semplice, come nella formula dell'Olio di San Bernardino o di Massa Baptista d'Argenta, o con una grande varietà di ingredienti e con una preparazione molto lunga e laboriosa.

Mattioli cita la sua formula:

Io ho bene sperimentato questo, che un olio, il quale fo io, nel quale entra grandissima quantità di Scorpioni, ugendone solamente il cuore, & i polsi di tutto il corpo, libera da ogni forte veleno tolto per bocca, che non sia corrosiuo: & similmente da tutti i ueleni, che lasciano con i morsi loro gli aspidi, & ogni animale uelenoso. ... Del quale nella peste ho ritrouato miracolosi effetti, & massime nel preseruarli: & similmente nelle petecchie, nei uermini de fanciulli, & in tutti i dolori intrinsechi del corpo, & spetialmente matriciali: nel che è efficacissimo rimedio. Di questo adunque daremo la descrizione, & parimente il debito modo di farlo nel sesto libro, quando parleremo della cura universale di tutti i ueleni.

Tra le formule segrete quella di Ferrara del Castagno è rimasta per sempre segreta, ma da un'analisi da noi condotta⁽²⁾ nella documentazione amministrativa della fornitura

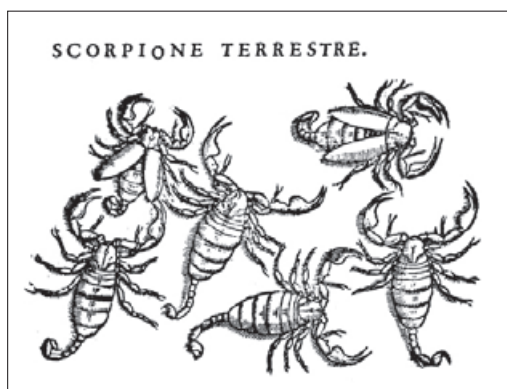


Fig. 1 – *Scorpione terrestre*, Mattioli P. A., *I Discorsi*, 1568.

⁽²⁾ VICENTINI C.B., BONAZZA M., CHENDI A., CONTINI C., MARITATI M., MANFREDINI S., *Scorpioni, vipere e coralli alla corte degli Este contra pestem*, Aracne, 2014, pp. 13-74.

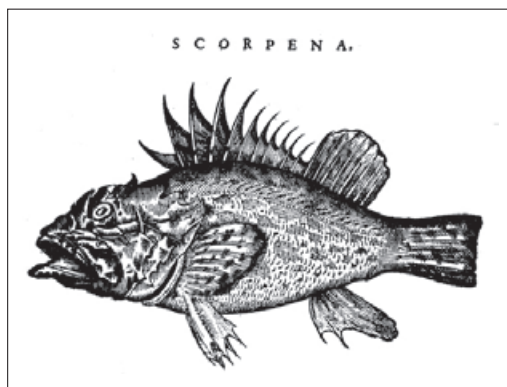
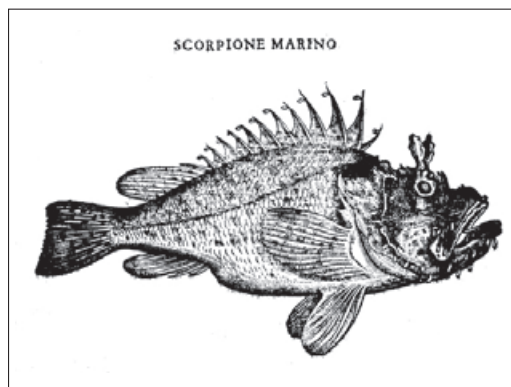


Fig. 2 – Scorpio marino, Mattioli P. A., *I Discorsi*, 1568.

Fig. 3 – Scorpena, Mattioli P. A., *I Discorsi*, 1568.

di materie prime presente negli archivi ferraresi la ricetta è riconducibile alla formula del Mattioli.

Il veleno dello scorpione molto studiato presenta molecole di natura peptidica dalle svariate attività farmacologiche tra cui antibatterica. Trattamenti shock nella preparazione potrebbero aver portato a denaturazione delle proteine, sorprendente però la decantata attività contro la *Yersinia pestis*, un batterio.

Il capitolo dello scorpione si conclude indicando le varie denominazioni: i greci lo chiamano Σκορπίος χερσαίος, i Latini *Scorpio*, & *Scorpius*, gli Arabi *Harab*, ouero *Hacharab*, gli Spagnoli *Alacran*.

LO SCORPIONE MARINO

Sea ravens sono una famiglia, le *Hemitripterae*, di pesci scorpeniformi. Nei *Discorsi* di Pier Andrea Mattioli nel Secondo Libro di Dioscoride al Cap. XII si tratta “Dello Scorpione Marino” (Fig. 2).

«Il fiele del marino Scorpione è utile alle suffusioni, albugini, & debilità degli occhi». Il fiele di questo animale è indicato per le cataratte e per altri mali degli occhi.

Nel commento Mattioli avverte che molti lo confondono con la “Scorpena” (Fig. 3).

«Hanno ambedue nella schena una spina così velenosa, che trafiggendo con essa i pescatori tanto gl’affligge & tormenta, che alle uolte si muiono, non facendosi i debiti medicamenti. Il cui effetto per essere simile agli scorpioni, han fatto credere à molti, che sia la scorpena, & lo scorpione una cosa medesima. Ma lo scorpione ha di più altre spine nel capo le quali non sono manco uelenose di quelle della schena [...]»

Lo “scorpione marino”, che i Greci chiamano Σκορπίος θαλάσσιος e i Latini *Scorpio marinus*, presenta secondo Mattioli diverse attività terapeutiche, oltre all’uso oftalmico.

Il uino in cui sia morto dentro lo scorpione marino, beuto gioua à i dolori del fegato. & la medesima virtù scrivono essere alcuni nella pietra che egli ha nel capo, dandosene à bere il peso d’uno obolo. E cosa certa che il suo fiele messo con lana

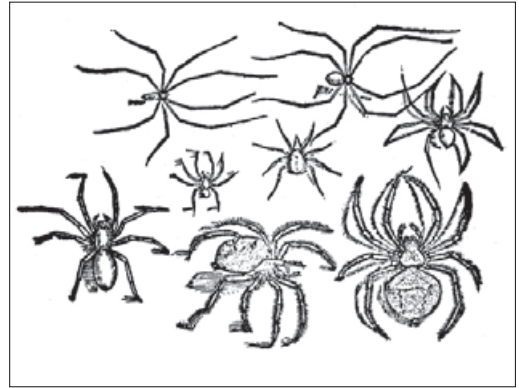
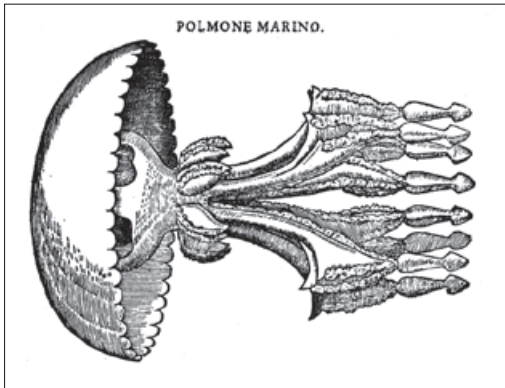


Fig. 4 – *Polmone marino*, Mattioli P. A., *I Discorsi*, 1568. Fig. 5 – *De i ragni*, Mattioli P. A., *I Discorsi*, 1568.

nella natura delle donne prouoca i mestruai, & messo nelli colliri delli occhi ne leua via le suffusioni, quando ui cominciano à uenire & parimente le macole bianche. La cenere di tre piccole scorpene abbruciate caccia beuta le pietre delle reni.

IL POLMONE MARINO

Jelly Fish sono le Meduse, identificabili con il “Polmone marino” (Fig. 4), che viene trattato al Cap. XXXVI. «Il POLMONE marino fresco trito, & impiastrato, gioua alle podagre, & alle bugance». È suggerito come unguento nella gotta e nei geloni.

Nel commento Mattioli ne delinea i tratti identificativi. «Veggonsi qualche uolta di sopra all’onde, & significano uicina la tempesta di mare, d’un colore di uero christallo chiaro & trasparente, mescolato con uiuidissimo azurro, ma son tanto fragili, che non senza difficoltà si possono tirar interi fuor dall’acqua. Quelli fregati sopra alle bacchette, & à i bastoni rendono luce di notte come fiaccole accese» e ne segnala le forti irritazioni alla cute nel caso di accidentale contatto «Tocchi con le mani fanno subito un prurito grandissimo, al quale segue subito un rossore infiammato, come ho sperimentato in me medesimo».

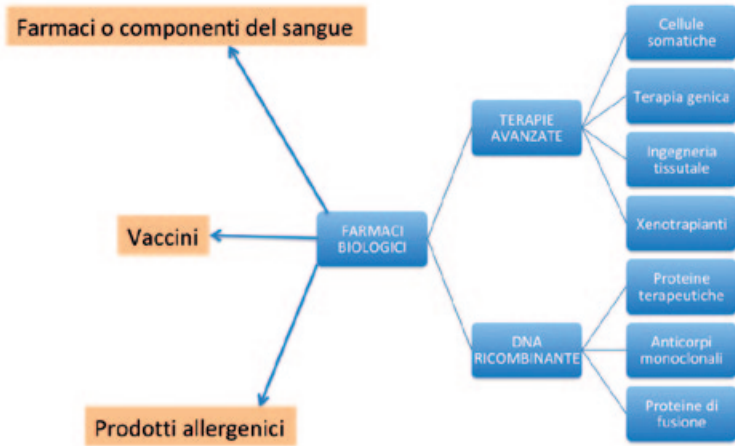
I Greci chiamano il Polmone marino Πνεύμων θαλάσσιος, i Latini *Pulmo marinus*, gli Spagnoli *Natura de uiegia* e i Portoghesi *Capacha de uelha*.

I RAGNI

Al Cap. LVI si tratta “De i Ragni” (Fig. 5). Il ragno, legato al polso o alle tempie, sembrava che avesse proprietà febbrifughe. La ragnatela era usata come astringente, cicatrizzante e contro le infiammazioni, come indicato nella citazione.

Quel Ragno, che chiamano lupo, fregato ad una pezzuola di lino, ò ad una faldetta di fila, & applicato alle tempie, ouero alla fronte cura la terzana. La sua tela ristagna il sangue impistrata in su’l luogo : & prohibisce le infiammazioni nelle ferite, che sono

Fig. 6 – Farmaci biologici.



fra carne & pelle. Enne d'un'altra spetie, che fa le tele bianche, sottili, & spesse. Il quale legato in cuoio (secondo che si dice) & attaccato al braccio, medica la quarta-na. Vale l'olio rosado, oue questo sia cotto, à i dolori delle orecchie distillandouelo.

Segue un lungo commento del Mattioli, vista la grande varietà di ragni, commento che si conclude con i nomi presso i vari popoli: i Greci chiamano i Ragni *Αράχνη*; i Latini *Araneus*, gli Arabi *Hamdebut*, li Tedeschi *Spinu*; li Spagnoli *Arana*, i Francesi *Areine*.

FOCUS SCIENTIFICO

Biotechnologia o *tecnologia biologica* è un termine generico con il quale si indicano tutte le applicazioni tecnologiche della biologia.

La biotecnologia si può quindi definire come la disciplina riguardante l'applicazione e lo studio di qualunque tecnologia sviluppata o sviluppabile dall'uomo al campo della biologia. In questo contesto le "biotecnologie mediche, farmaceutiche e veterinarie" si occupano dei processi biomedici e farmaceutici. Anche se il termine è emerso negli ultimi anni, l'uomo utilizza pratiche biotecnologiche da millenni (produzione di alimenti fermentati come birra, vino, yogurt, ecc.) e la nascita dei primi farmaci biotecnologici risale alla produzione di antibiotici con microrganismi, quali le penicilline prodotte da funghi del genere *Penicillium* e le cefalosporine prodotte da *Cephalosporium acremonium*. Negli anni Ottanta, con l'introduzione della tecnologia ricombinate è stata possibile la produzione di insulina, su scala industriale, nel batterio *Escherichia coli*. Attualmente vengono prodotte un gran numero di proteine terapeutiche ricombinanti ad uso farmaceutico quali: fattori sanguigni (fattore VIII e fattore IX), ormoni (insulina ed ormone della crescita), fattori di crescita (Eritropoietina e HGFs), citochine (interferoni e interleuchine), vaccini e anticorpi monoclonali.

I farmaci biologici (Fig. 6) includono una vasta gamma di prodotti quali vaccini, sangue e componenti del sangue, allergeni, cellule somatiche, terapia genica, tessuti, polisaccaridi e proteine terapeutiche ricombinanti. Quindi i farmaci biologici possono esse-

re composti da zuccheri, proteine o acidi nucleici o da combinazioni complesse di queste sostanze, o possono essere soggetti viventi come cellule e tessuti. I farmaci biologici da una varietà di fonti naturali - umani, animali o microorganismi - possono essere prodotti con metodi di biotecnologia e altre tecnologie all'avanguardia.

Negli ultimi anni, i prodotti farmaceutici della biotecnologia hanno guadagnato una quota importante di prescrizioni. In particolare peptidi e proteine, tra cui anticorpi monoclonali e frammenti di anticorpi, nonché oligonucleotidi antisense e preparati a base di DNA per la terapia genica. Ad oggi, la percentuale di biologici sul totale rappresenta il 30%. Le tecniche della biotecnologia sono una forza trainante della scoperta di nuovi farmaci ma anche nella reinterpretazione di quelli antichi.

Il mercato globale delle proteine terapeutiche è valutato a 36.000 miliardi di dollari. Ad esempio, il valore di mercato per l'insulina è di 1.300 miliardi di dollari e dovrebbe aumentare in caso di una possibile produzione di massa. Le vendite annuali di vari enzimi industriali utilizzati nei prodotti alimentari, detergenti e tessili sono stimate a oltre 20 miliardi di dollari e diversi tipi di forniture mediche e vaccini sono valutati a 100 miliardi di dollari.

Le biotecnologie consentono di utilizzare le cellule procariotiche ed eucariotiche coltivate in opportuni terreni come bio-fabbriche per produrre proteine terapeutiche identiche alle proteine umane ed animali native. Inoltre, le stesse tecnologie consentono di ottenere nuovi prodotti per l'industria cosmetica e salutistica. Nel caso di utilizzo di cellule vegetali è forse più indicato parlare di agricoltura molecolare.

Anche le piante hanno la naturale capacità di produrre proteine umane e animali. Ciò significa che la produzione di massa è notevolmente semplificata aumentando semplicemente il terreno delle piante coltivate. Spesso i costi possono essere ridotti di ben 1/30 di quello necessario quando si utilizza la coltura di cellule animali e almeno di 1/3 rispetto ai sistemi di coltura microbica. I prodotti in piante possono essere immagazzinati per lunghi periodi senza refrigerazione se sono espressi in semi o foglie che possono essere conservati asciugati.

Come si fa?

Attraverso un'attenta e qualificata manipolazione dei geni, le tecniche di coltura molecolare consentono l'espressione controllata di un gene specifico che, espresso in una pianta transgenica, produce una specifica proteina bersaglio. Le tecnologie sono così precise che la proteina bersaglio può essere espressa in un singolo tessuto vegetale o durante una specifica fase di sviluppo del ciclo di crescita delle piante. Così la produzione di qualsiasi proteina bersaglio può essere controllata attentamente per garantire la produzione sicura di prodotti preziosi.

Quali sono le applicazioni?

Le tecnologie molecolari offrono il vantaggio unico che quasi tutte le proteine possono essere prodotte economicamente e sicuramente in condizioni molto controllate. Pertanto, le proteine terapeutiche, gli enzimi industriali, i prodotti marini nonché gli elementi alimentari, cosmetici e funzionali possono essere prodotti attraverso l'agricoltura molecolare e quindi garantire la produzione sicura di questi prodotti.

Questi approcci consentono quindi di riprodurre le proteine presenti nei veleni di alcuni animali, difficilmente ottenibili in maniera diversa od ottenibili attraverso sofferenza degli animali stessi. In questo modo abbiamo ottenuto alcune delle proteine pro-

dotte da ragni, scorpioni, pesci ragno o meduse al fine di esplorarne le potenzialità nella medicina rigenerativa, nel rinnovamento cellulare (effetti anti-tumori) e nella produzione di principi immunomodulatori, in linea con quanto descritto negli antichi ricettari.

Stefano Manfredini

Università degli Studi di Ferrara

smanfred@unife.it

Chiara Beatrice Vicentini

Università degli Studi di Ferrara

vcc@unife.it

SCORPIONS, JELLYFISH AND SPIDERS AS THE SOURCE OF A NEW GENERATION OF BIOMIMETIC DRUGS PRODUCED THROUGH BIOTECHNOLOGY

ABSTRACT

The animal kingdom is a source of drugs since long time and also nowadays, in several countries, they are still present as recipes in drugs. Moreover, traditional uses are a source of consistent inspiration for the drug development and in recent years the composition and mechanistic aspects of the components of ancient recipes have been clarified. However, nowadays it is not anymore acceptable to apply methods of production and extraction that cause sufferances to animals. In this regards biotechnology consents to obtain complex biomolecules through the recombinant DNA techniques, in a more pure form and without the use of animals but yeast or bacteria. This represents a new paradigm in drug development and further supports the necessity to deepen the knowledge on recipes described in ancient preparations.