

HEMIDESMUS INDICUS, UN PROMETTENTE BOTANICAL DRUG IN AMBITO ONCOLOGICO: POTENZIALITÀ TERAPEUTICHE E PROBLEMATICHE TOSSICOLOGICHE A CONFRONTO

Fimognari C.¹, Turrini E.¹, Catanzaro E.¹, Calcabrini C.¹, Greco G.¹, Tacchini M.², Guerrini A.², Sacchetti G.², Muraro M.G.³, Governa V.³, Trella E.³, Mele V.³, Spagnoli G.C.³, Morroni F.⁴, Sita G.⁴, Hrelia P.⁴

¹Dipartimento di Scienze per la Qualità della Vita, Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

²Dipartimento di Scienze della Vita e Biotecnologie, Università di Ferrara

³Department of Biomedicine, University Hospital of Basel and University of Basel, ZLF, Basilea

⁴Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie, Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

Con il termine “botanical drug”, coniato di recente negli USA dalla FDA, si intendono farmaci preparati con prodotti vegetali e costituiti da una miscela di composti solo parzialmente conosciuti e potenzialmente attivi. Il primo *botanical drug* approvato dalla FDA è Veregen, un farmaco per il trattamento delle verruche genitali e perianali derivato dal tè verde (*Camellia sinensis*). Un certo numero di anni dopo, la FDA ha approvato un altro nuovo prodotto, Fulyzaq, estratto dal lattice rosso sangue di *Croton lechlerii* e impiegato per il trattamento della diarrea associata all'HIV (1). Diverse Big Pharma come GlaxoSmithKline e Sanofi stanno lavorando sullo sviluppo di *botanical drug* per disturbi del sistema immunitario, diabete e cancro (2). Circa 10-20 *botanical drug* sono attualmente in attesa di approvazione negli USA in ambito oncologico. In Europa, è stato sviluppato Sativex, uno spray oromucosale costituito da un estratto di marijuana efficace per il trattamento della rigidità da sclerosi multipla (1).

Il crescente interesse per i *botanical drug* in diverse aree terapeutiche è da ricondurre alla loro complessa natura intrinseca, che li rende adeguati al trattamento di malattie croniche (es. tumori, disordini immunitari, malattie mentali, malattie cardiovascolari), caratterizzate da complessi meccanismi patogenetici. In tale contesto, un approccio “multi-target/multi-component” che coinvolge il controllo di un certo numero di *target* è, infatti, più efficace. D'altra parte, la loro natura complessa può essere responsabile di effetti tossici.

Hemidesmus indicus è una pianta che si distingue per le sue numerose attività biologiche. In vista di un possibile sviluppo come *botanical drug* in ambito oncologico, *Hemidesmus* è stato sottoposto a una valutazione scientifica sistematica indirizzata ad analizzarne le potenzialità terapeutiche e le problematiche tossicologiche. A tal fine, sono state studiate due diverse preparazioni: decotto ed estratto idroalcolico. *Hemidesmus* modula molteplici percorsi intracellulari coinvolti nella regolazione sia della morte che della proliferazione cellulari. E' in grado di potenziare l'attività citotossica di alcuni chemioterapici antitumorali. Un'osservazione di particolare rilevanza clinica riguarda la sua capacità di indurre morte cellulare immunogenica e il mantenimento dell'attività proapoptotica su colture primarie di pazienti affetti da leucemia mieloide acuta, che lasciano presagire un suo possibile impiego terapeutico. *Hemidesmus* contiene una miscela di composti conosciuti e potenzialmente attivi e questo aspetto può porre delle problematiche tossicologiche. Benché alcuni componenti di *Hemidesmus* siano genotossici, il fitocomplesso non è dotato di potenziale genotossico, ma è anzi in grado di proteggere il DNA dall'attacco di noti mutageni. Inoltre, è da sottolineare che gli effetti citostatici e citotossici evidenziati su cellule tumorali non si osservano su colture di cellule non trasformate. Ciò suggerisce una sua selettività d'azione e un buon profilo tossicologico.

1. Ahn K. The worldwide trend of using botanical drugs and strategies for developing global drugs. *BMB Rep* 2017;50(3):111-116.
2. FiercePharma. FDA approves 2nd botanical in 8 years, Fulyzaq from Salix. 2012.