

La nuova frontiera della tecnologia applicata alla ricerca di principi attivi innovativi, provenienti da estratti vegetali dalle proprietà curative riconosciute. Riproducibili su larga scala, in condizioni standardizzate che garantiscano un titolo elevato e costante

DI MASSIMILLA MANETTI RICCI
FARMACISTA

I prodotti salutistici registrano un costante incremento. Sono tre milioni i consumatori italiani, con una crescita del 10,1 per cento rispetto all'anno precedente. Un mercato inferiore solo a quello di Germania, Gran Bretagna e Francia. Il fatturato degli integratori, a dicembre 2008, è stato di 1.207 milioni di euro per il canale farmacia. «La spiegazione di tale fenomeno», afferma Armando Scarpa, presidente di FederSalus, Federazione nazionale dei prodotti salutistici, «va ricercata molto probabilmente nella recente evoluzione del concetto stesso di salute, che si identifica oggi non più nella semplice assenza o prevenzione della patologia, ma in un complessivo stato di benessere psicofisico, inteso come sentirsi bene



Colture vegetali o biotech?



con se stessi, da tutti i punti di vista». FederSalus, in collaborazione con Irb, l'Istituto di ricerca biotecnologica nato nel 1999, ha recentemente organizzato a Milano una giornata a favore della ricerca e dell'innovazione.

UN'ALTERNATIVA SOSTENIBILE

Già nel 1994 la Fao indicava la coltura cellulare come alternativa sostenibile nella produzione di metaboliti e additivi alimentari.

Irb è specializzato nella ricerca, sviluppo e produzione di principi innovativi vegetali derivanti da colture cellulari che interessano l'area farmaceutica, dermocosmetica, nutrizionale e zootecnica.

Recentemente, due estratti, echigena plus e teoside, ricavati dall'*Ajuga reptans* e titolati in teupolioside, con prospettive di utilizzo nell'area gastrointestinale, sono stati i primi estratti vegetali di origine biotecnologica autorizzati in Europa come ingredienti di integratori alimentari.

Le caratteristiche innovative legate al processo biotecnologico che eliminano parte dei problemi delle colture tradizionali sono state presentate da Elena Sgaravatti, direttore generale Irb. Il processo tecnologico stesso è stato illustrato da Roberto Dal Toso, direttore Ricerca e sviluppo Irb, le proprietà biologiche, invece, da Fulvio Marzatico, docente di Farmacologia e nutrizionista dell'Università di Pavia.

Vediamo quali sono i limiti dell'utilizzo della pianta fresca e quali, inve-

ce, i vantaggi offerti dalla biotecnologia.

I principi vegetali sono stati

e sono una risorsa

non priva di alcuni problemi.

Infatti, la presenza nell'ambiente di inquinanti come metalli pesanti, pesticidi, diossine e aflatoossine limita la sicurezza e la qualità dei principi stessi, così come le contaminazioni e le adulterazioni. La reperibilità delle piante dipende dall'ambiente naturale, dal clima, dal tempo balsamico e dall'impatto, che deve risultare ecosostenibile. La garanzia di purezza e standardizzazione dipende dalle variabili ambientali e tecnologiche. Il principio attivo ideale dovrebbe avere le seguenti caratteristiche:

- ◆ essere esente da qualunque tipo di inquinante;
- ◆ offrire una disponibilità illimitata;
- ◆ possedere un titolo elevato e garantito.

L'investimento di Irb nella ricerca consente di ottenere un principio attivo vegetale che sia esente da contaminanti, perché le cellule vegetali sono fatte crescere in ambiente sterile e protetto privo di pesticidi, metalli pesanti e aflatoossine; che non sia ogm in quanto non c'è intervento sul Dna della cellula vegetale; che abbia un titolo elevato e garantito, grazie alla selezione continua delle cellule che producono più principio



Erba delle piaghe

L'*Ajuga reptans* è una pianta erbacea annua appartenente alla famiglia delle Labiate, presente in luoghi erbosi dell'Europa, dell'Asia e dell'Africa. Utilizzata oggi come foraggio bovino, nella tradizione popolare medievale era usata per curare ferite e ulcerazioni per le sue proprietà antiemorragiche, antinfiammatorie e cicatrizzanti, tanto che in Germania è stata ribattezzata "erba delle piaghe". Gli estratti delle colture cellulari di questa pianta sono caratterizzati dalla presenza di fenilpropanoidi, molecole naturali idrosolubili che appartengono alla categoria dei metaboliti secondari, che svolgono un'importante funzione protettiva del tessuto vegetale contro gli stress ambientali e che proprio in virtù di questa attività hanno importanti proprietà biologiche. Il fenilpropanoide più importante e abbondante è il teupolioside, dalla struttura molto simile a quella dell'echinacoside, presente negli estratti di echinacea. Le attività biologiche del teupolioside non sono ancora del tutto chiarite, per l'alta variabilità di concentrazione del principio nella pianta stessa. Gli estratti da colture cellulari hanno perciò consentito una fonte alla quale attingere materiale per la sperimentazione. Le attività rilevate sono state quelle antiossidanti e soprattutto quelle antinfiammatorie confermate in vivo nei roditori. Lo stesso studio (E. Aleo, R. Ricci, S. Passi, S. Cataudella, 2005) ha evidenziato l'azione di controllo esplicata dal teupolioside per via orale sull'attività della 5-alfa reduttasi, enzima che trasforma il testosterone in diidrotestosterone e correlato alla genesi di patologie quali acne, dermatite seborroica, alopecia androgenetica e ipertrofia prostatica benigna. L'azione protettiva del teupolioside è stata riscontrata anche in un modello, sempre in vivo, di colite sperimentale, nel quale l'estratto di *Ajuga reptans* titolato ha evidenziato attività protettiva sulle pareti del colon.

attivo e di disponibilità illimitata. È, infatti, sufficiente una piccola porzione di tessuto vegetale, come una foglia, un fiore o un seme per sviluppare principi attivi secondo un metodo di coltura industriale denominato Htn (*High tech nature*), che rispecchia le caratteristiche sopra descritte.

ESTRATTI DA LABORATORIO

Prima sterilizzazione del tessuto con sostanze antisettiche delicate, la porzione di vegetale viene frantumata e depositata in piastre Petri, contenenti terreno nutritivo solido, addizionato di ormoni vegetali e in assenza di antibiotici. Il danno meccanico dato dalla frantumazione induce la generazione di un tessuto di riparazione, detto callo, costituito da aggregati di cellule indifferenziate, non organizzate e in rapida proliferazione (cellule meristematiche). Variando opportunamente la composizione del terreno di coltura, dal callo si possono selezionare linee cellulari con le caratteristiche biochimiche e metaboliche più vantaggiose per la produzione. Una volta selezionata la linea cellulare desiderata, per limitare i problemi derivanti dal suo invecchiamento, viene congelata e conservata a lungo termine in azoto liquido con un processo di crioconservazione. La tecnica messa a punto da Irb si avvale di una metodologia scientifica nuova, detta metabolomica, illustrata da Flavia Guzzo, del dipartimento di Biotecnologia dell'Università di Verona. Lo scopo è quello di verifica-

re il principio di "sostanziale equivalenza" del prodotto biotech ottenuto industrialmente rispetto a quello naturale, secondo quanto stabilito dalla Fao e dalla *World health organization* nel 1996.

Infatti, secondo tale norma, se si può dimostrare che un prodotto alimentare nuovo o ogm è essenzialmente equivalente nella composizione a un prodotto già esistente sul mercato, è considerato sicuro quanto il suo equivalente convenzionale. Per arrivare a tale conclusione, Irb è ricorsa perciò all'analisi quali-quantitativa di tutti i metaboliti del campione biologico, utilizzando un sofisticato metodo basato su un'associazione di Hplc-Esi (*High performance liquid chromatography electrospray*) e spettrometria di massa, avvalendosi anche della scienza bioinformatica e della biostatistica.

I prodotti biotech ottenuti da Irb con questa procedura come ingredienti sono gli Stems, ossia cellule staminali alla massima concentrazione disponibile senza conservanti, da usarsi in ambito cosmetico; il Gpi (glicerofosfoinositolo), derivato dalla lecitina di girasole, coperto da brevetto internazionale, attivo per via topica come antinfiammatorio in presenza di eritemi o dermatiti, con efficacia paragonata al betametasona; i polisaccaridi ad alto peso molecolare, veicolati in una formulazione in polvere priva di conservanti e compatibile con le principali materie prime cosmetiche, con elevato potere idratante ed emolliente e gli *Htn actives*.



Ajuga reptans