



egidiogalli3@gmail.com

Scuola EMC-AFMO
www.afmo.eu

Prospettive di ricerca sul potere terapeutico dei rimedi omeopatici secondo le scienze omiche: uno studio sul veleno del Bothrops Lanceolatus

RIASSUNTO

Le scienze omiche hanno per oggetto di studio la caratterizzazione di molecole biologiche, al fine di delineare struttura, funzioni e dinamiche in un organismo. Genomica, trascrittomica e proteomica studiano rispettivamente l'insieme dell'informazione genetica (DNA), degli RNA messaggeri (mRNA) e delle proteine della cellula. Questo permette di passare da un approccio "generalistico" ad uno "individualizzato" che la medicina ha sempre ricercato e che l'Omeopatia ha da sempre come fondamento.

Il veleno del serpente *Bothrops lanceolatus* o *jararaca*, da cui deriva un importante rimedio omeopatico, è stato studiato secondo questa metodica rivelando un vasto potere terapeutico, aprendo una nuova strada per la conoscenza e lo studio di rimedi omeopatici su una base scientifica. In Medicina Omeopatica un approccio "omico" può essere indirizzato allo studio sia della totalità dell'essere vivente col suo Terreno di predisposizione, ma anche per una conoscenza molto più approfondita delle sostanze e del loro potenziale terapeutico peculiare e globale, che affianchi le informazioni derivanti dai provings, dalla tossicologia e dalla clinica, attuali fonti delle patogenesi omeopatiche, ognuna con limiti e criticità.

PAROLE CHIAVE

Proteomica, trascrittomica, mappa di connettività, *Bothrops jararaca*, farmacologia omeopatica

SUMMARY

The object of omics science is to characterize biological molecules in order to delineate structure, function and dynamics in an organism. Genomics, transcriptomics and proteomics respectively study the genetic information (DNA), messenger RNAs (mRNA) and proteins of the cell. This makes it possible to move from a 'generalistic' to an 'individualised' approach, which medicine has always sought and which homeopathy has always been based on. The venom of the snake *Bothrops lanceolatus* or *jararaca*, from which an important homeopathic remedy is derived, has been studied using this method, revealing a vast therapeutic power, opening up a new avenue for the knowledge and study of homeopathic remedies on a scientific basis. In homeopathic medicine, an "omics" approach can be directed towards the study of the totality of the living being with its predisposing terrain, but also towards a much deeper knowledge of substances and their peculiar and global therapeutic potential. also for a much deeper knowledge of the substances and their peculiar and global therapeutic

potential, alongside the information derived from provings, toxicology and the clinic, current sources of homeopathic pathogenesis, each with limitations and criticalities.

KEY WORDS

Proteopeptidome, transcriptomics, connectivity map, *Bothrops jararaca*, homeopathic pharmacology.

INTRODUZIONE

Hahnemann afferma nel § 3 dell'Organon:
Dovere del medico è la conoscenza del completo potere medicamentoso dei rimedi.

E' possibile migliorare questa conoscenza avvalendosi delle moderne scienze 'omiche'?

Le scienze omiche hanno per oggetto di studio la caratterizzazione di molecole biologiche, al fine di delineare struttura, funzioni e dinamiche in un organismo. Genomica, epigenomica, trascrittomica, proteomica, metabolomica, le principali scienze "omiche", studiano rispettivamente l'insieme dell'informazione genetica (DNA), della sua regolazione, degli RNA messaggeri (mRNA), delle proteine e dei metaboliti della cellula.

Il "tutto" a cui allude il suffisso omics, infatti, non è solo la totalità del patrimonio di informazioni che DNA, RNA e proteine contengono, ma è anche la totalità delle interazioni funzionali stanno alla base dei processi metabolici cellulari e che determinano la differenza tra cellula e cellula o tra organismo e organismo. Sappiamo oggi che non è il solo DNA a determinare tale differenza: è l'espressione genica, la sua regolazione, le modificazioni post-trascrizionali e le modifiche post-traduzionali a cui le proteine vanno incontro. Sono network di interazioni "non lineari" che si vengono a creare tra le tre componenti DNA, RNA, proteine.

Dobbiamo ricordare, ad esempio, che non tutti gli RNA codificano per proteine, ma molti di essi svolgono una funzione senza mai venire tradotti, pensiamo ai Trna trasportatori di amminoacidi o, ai cosiddetti non-coding RNA regolatori di processi cellulari, primo tra tutti, l'espressione genica. L'integrazione tra le scienze e le tecnologie omiche, nella cosiddetta biologia dei sistemi complessi, permette così di migliorare la comprensione del sistema, considerato come insieme delle molecole biologiche che lo compongono.

La medicina convenzionale utilizza le scienze omiche principalmente allo scopo di trovare geni o proteine alterati per i quali realizzare terapie specifiche, o per studiare la predisposizione a certe malattie o effetti collaterali di farmaci, oppure individuare nuove molecole utilizzabili a scopo diagnostico, prognostico o terapeutico.

Questi brevi cenni ci fanno comprendere la innovativa profondità di un approccio "omico" e la possibilità di passare ad uno studio sempre più "individualizzato" che rispetti l'unicità della persona e dia un significato alle sue "peculiarità modalità di sentire, di agire e di soffrire", che Hahnemann pone a fondamento anche della ricerca del rimedio che è portatore di un'informazione simile nella sua biologia. Il veleno del serpente *Bothrops lanceolatus* o *jararaca*, da cui deriva un importante rimedio omeopatico, è stato studiato secondo questa metodica rivelando un vasto potere terapeutico, aprendo una nuova strada per la conoscenza e lo studio di rimedi omeopatici su una base scientifica.

MATERIALI E METODI

Il *Bothrops lanceolatus* omeopatico costituisce il verosimile *simillimum* anatomico-patologico per il Covid-19 come si evince da una serie di evidenze. Unico tra i veleni di serpente, contiene delle molecole quali:

1) un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), il BPP_{5a}, (Peptide Potenzante la Bradichinina), che si lega, al pari del virus, al recettore ACE2, strutturalmente molto simile all'ACE, e facenti parte di un complesso di regolazione legato al sistema Renina – Angiotensina – Aldosterone (SRAA) che regola il volume dei fluidi extracellulari, in particolare del volume sanguigno. Questo nonapeptide è stato il precursore dei farmaci ACE-inibitori e dei sartani che hanno rivoluzionato la terapia dell'ipertensione. Il recettore ACE2, quasi ubiquitario nel corpo, è anche lo stesso sito di legame della proteina spike utilizzata dal Sars-

Cov-2 per penetrare nelle cellule umane, e la spike è anche il bersaglio elettivo della reazione immunitaria attivata dai vaccini anti-Covid.

2) una serina proteasi B₁SP del veleno è analoga alla serina proteasi transmembrana tipo 2 (TM₂SP) virale che aumenta di quasi 100 volte l'assorbimento virale sulla parete cellulare.

Ed ancora, condivise con altri veleni di serpente:

3) metalloendopeptidasi che degradano la matrice extracellulare e i componenti della cascata della coagulazione portando ad emorragie, edema, infiammazione e necrosi fino ad una coagulopatia da consumo (CID). L'endotelite e la tromboinfiammazione diffusa causa gravi complicanze tromboemboliche resistenti all'eparina, tipiche del Covid.

4) Fosfolipasi A₂: contribuisce all'edema, alla miotossicità ed alle turbe coagulative.

L'angioedema alveolare mediato dalla bradichinina, liberata dalle metalloproteinasine zinco-dipendenti e dalla fosfolipasi A₂ del veleno, si caratterizza per la resistenza ai cortisonici.

5) La lectina di tipo C ad azione anticoagulante, procoagulante, agonista/antagonista dell'attivazione piastrinica.

Nel COVID-19 gli ACE2 sono ridotti (*downregulation*) e non riescono a bilanciare l'ACE e i suoi effetti vasocostrittivi, infiammatori, di stress ossidativo e di deplezione mitocondriale. E' ridotta anche la trasformazione dell'angiotensina II in angiotensina 1-7 che ha effetti del tutto "opposti" (vasodilatazione, effetto antiproliferativo e antibiologico). La presenza pressoché ubiquitaria dell'ACE2 su molti tipi cellulari, ed anche in forma solubile circolante, rende ragione della grande varietà di sintomi espressi, ma anche dell'ampio spettro d'azione, in parte ancora sconosciuto, del *Bothrops*.

Il *Bothrops* omeopatico si candida pertanto non solo per la terapia di quadri di Covid-19 con complicanze tromboemboliche da vasculite multiorgano, come dimostrato in altra pubblicazione (3), ma anche per prevenire gli eventi avversi correlati ai vaccini (4), sia ad mRNA che a vettore virale OGM, in quanto induttori della sintesi della proteina spike, intrinsecamente capace di attivare una endotelite. Potrebbe anche essere preso in considerazione nei sintomi persistenti del cosiddetto Long – Covid (5). In tutti questi casi è perfettamente razionale anche un utilizzo preventivo nei soggetti predisposti per l'esistenza di fattori di rischio, ivi compreso l'uso e spesso l'abuso di farmaci allopatrici con azione immunosoppressiva.

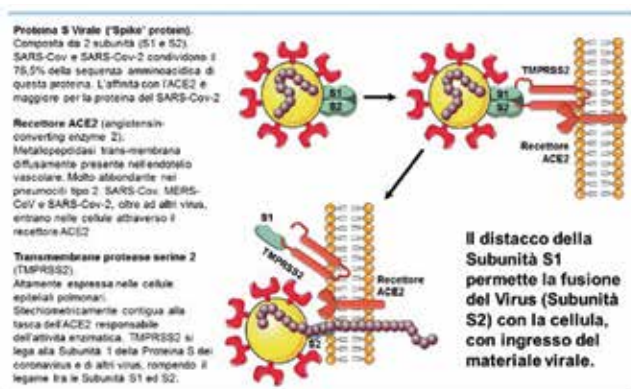


Fig. 1. Meccanismi di ingresso del SARS-CoV-2 nelle cellule attraverso il recettore ACE2.

La farmacologia omeopatica tradizionale trae la patogenesi del rimedio da:

La sperimentazione omeopatica del Bothrops (6-7) evidenzia un certo numero di sintomi funzionali fisici e mentali ma, oltre che essere stata realizzata su relativamente pochi soggetti rispetto a quelli di rimedi simili, come ad esempio *Lachesis m.* o *Crotalus h.*, non può mai essere spinta al punto creare danni al prover nè essere protratta troppo a lungo, con perdita di informazioni. Inoltre non ci consente di avere dati sull'azione cronica del rimedio, anche se può evidenziare una certa tipologia sensibile, attraverso ripetuti provings. La qualità del proving stesso in generale è molto condizionata dall'esperienza e competenza dello staff di sperimentazione ed è difficile replicarlo su grandi numeri.

La tossicologia del veleno (8) che riproduce fedelmente gli effetti clinici tipici del Covid-19 in tutti gli stadi di gravità in base alla suscettibilità individuale, è basata fondamentalmente sugli avvelenamenti da morso di serpente e consente di conoscere i danni organico-lesionali acuti correlati.

Infine **la clinica**, terza fonte delle patogenesi omeopatiche, ci segnala i sintomi ripetutamente guariti nel tempo dalla prescrizione del rimedio, ma con una affidabilità relativa per i numerosi fattori confondenti.

Le scienze omiche possono consentire di accedere ad una nuova fonte di informazioni patogenetiche dei rimedi omeopatici, particolarmente di quelli di origine biologica, utilizzando le informazioni derivanti dall'analisi del trascrittoma e del proteoma caratteristici, ben oltre la semplice analisi biochimica tradizionale. Da questi dati è possibile avere contezza della complessità e peculiarità caratteristiche del 'totum' biologico della sostanza d'origine,

quale viene utilizzato in Medicina Omeopatica per la ricerca del simillimum, partendo però da rilevazioni oggettive, misurabili, riproducibili. Nella ricerca farmacologica classica invece queste analisi vengono effettuate principalmente per ottenere principi attivi da cui ottenere nuovi agenti terapeutici su funzioni specifiche.

L'analisi dei trascrittomi viene effettuata attraverso l'utilizzo di due differenti tecnologie: la prima, basata sull'ibridazione (*microarray*), la seconda, basata su tecnologie NGS (*Next-Generation Sequencing*), con la tecnica nota come *RNA-Seq*.

Nel caso del *Bothrops jararaca*, il grande interesse suscitato dalla ricchezza e varietà di biopeptidi contenute ha portato a realizzare uno studio (1) di sequenziamento profondo della sua libreria di mRNA, consentendo di identificare tramite l'analisi del trascrittoma ben 76.765 isoforme assemblate de novo, 96.044 geni trascritti e 41.196 proteine uniche, 78 distinte classi funzionali di proteine, tra cui tossine, inibitori e soppressori di tumori. Un altro studio ha invece applicato un approccio proteomico su larga scala per una estesa conoscenza della composizione del veleno. Utilizzando la genomica funzionale accoppiata all'approccio della mappa di connettività (C-map) nel lavoro citato viene effettuata una ricerca diretta alle attività biologiche del veleno incubato con la linea cellulare di adenocarcinoma mammario umano (MCF7) seguita dall'estrazione dell'RNA e dall'analisi dell'espressione genica. L'obiettivo era di sottoporre l'elenco dei geni up e down regolati per l'analisi C-map, al fine di vagliare un ampliato pannello di attività farmacologiche biosimilari correlate al veleno di *B. jararaca*. In un elenco di 90 geni espressi in modo differenziale che è stato proposto per la scoperta di 100 farmaci con correlazione positiva con il punteggio più alto, solo le classi antipertensivi, antimicrobici (sia antibiotici che antiparassitari) e antitumorali erano state precedentemente segnalate per il veleno di *B. jararaca*.

In un secondo studio (2) è stato ideato un approccio proteomico in cui il veleno di *Bothrops j.* è stato frazionato da OFFGEL seguito da cromatografia, generando frazioni peptidiche e proteiche. Quest'ultimo è stato sottoposto a digestione con tripsina. Entrambe le frazioni sono state analizzate separatamente mediante nanocromatografia in fase inversa accoppiata a spettrometria di massa ad alta risoluzione. Questa strategia ha permesso caratterizzazioni più profonde e congiunte del peptidoma e del proteoma (proteopeptidoma) di questo veleno, con l'identificazione di 46 classi proteiche comprendenti otto componenti di veleno ad alta abbondanza e 38 classi aggiuntive in quantità minori.

RISULTATI

Informazioni riassuntive sui componenti già noti del veleno di *Bothrops jararaca*:

Jararhagin Metalloendopeptidasi	Degrada i componenti della matrice extracellulare e della cascata della coagulazione portando a emorragia, edema, infiammazione e necrosi, apoptosi attraverso produzione di ROS.
Serina endopeptidasi	Agisce sull'aggregazione piastrinica, la coagulazione del sangue, la fibrinolisi, il sistema del complemento, la pressione sanguigna e il sistema nervoso, ha un'alta affinità con la proteina TMPRS2 che favorisce penetrazione del SARS-CoV-2 nelle cellule
Lectina di tipo C / simile alla lectina di tipo C	Anticoagulante, procoagulante, agonista / antagonista dell'attivazione piastrinica
Proteina secretoria ricca di cisteina	Induce una risposta infiammatoria e colpisce il sistema del complemento (generazione di anafilatossine), azione sul SNC
Fosfolipasi A ₂	Miotossicità, neurotossicità, effetti anticoagulanti, attività antivirale ed antibiotica verso gram-positivi e negativi
L- amminoacido ossidasi	Agonista e antagonista dell'aggregazione piastrinica; induce l'apoptosi
Fattore di crescita endoteliale vascolare Bothrojaracina (BJC)	Aumenta la permeabilità vascolare Potente azione antitrombotica per inibizione selettiva della trombina
Peptidi natriuretici di tipo C e potenziamento della bradichinina	Vasodilatazione mediante inibizione dell'enzima di conversione dell'angiotensina, tramite legame col recettore ACE ed ACE2
Fosfodiesterasi	Rilascio di pirimidine e purine, che possono contribuire all'aumento della permeabilità vascolare
Ialuronidasi	Degrada l'acido ialuronico presente nella matrice extracellulare, facilitando la diffusione delle tossine
Ecto-5'-nucleotidasi	Rilascio di pirimidina e purine, che possono contribuire all'aumento della permeabilità vascolare
Inibitore di metalloendopeptidasi	Inibisce l'attività enzimatica ed emorragica delle metalloendopeptidasi del veleno di serpente; si trova in abbondanza nel plasma del serpente (meccanismo protettivo)
Disintegrina	Inibisce l'aggregazione piastrinica, azione antitumorale
Fattore di veleno di cobra b	Attiva la cascata del complemento
Tossina a tre dita b Sarafatossina	Effetti di neurotossicità e cardiotoxicità mirati ai recettori nicotinici e muscarinici dell'acetilcolinesterasi, ai recettori beta1 e beta2-adrenergici e ai canali del calcio di tipo L.
Batroxobina,	Efficace in tutti i difetti della coagulazione resistenti all'eparina. Ne deriva anche una supercolla emostatica per ferite

La maggior parte delle nuove classi di farmaci identificate era correlata a:

- 1) attività antimicrobica antiparassitaria ed antivirale;
- 2) trattamento delle malattie neuropsichiatriche (morbo di Parkinson, Alzheimer, schizofrenia, depressione ed epilessia);
- 3) trattamento delle malattie cardiovascolari, ipertensione, insufficienza cardiaca, scompenso, aritmie;
- 4) azione antinfiammatoria e/o analgesica, stimolo b-endorfine;
- 5) malattie gastroesofagee e diabete;
- 6) malattie oncologiche, induttori di stress ossidativo ed apoptosi in cellule tumorali, attività antiangiogenetica.

I risultati della C-map hanno anche indicato che il veleno può avere componenti che prendono di mira i recettori accoppiati alla proteina G (muscarinici, serotonergici, istaminergici, dopaminergici, GABA e adrenergici) e i canali ionici.

Inoltre, questo lavoro ha indicato l'esistenza di ulteriori componenti attivi del veleno che potrebbero essere potenzialmente utilizzati nel trattamento di altri e nuovi disturbi.

Le tecnologie omiche, come dimostra l'esempio del proteopeptidoma del *Bothrops*, con la loro accuratezza di sequenziamento possono aprire nuove ed interessanti possibilità di studio e di ricerca anche in Medicina Omeopatica, che invece ne utilizza che invece ne utilizza la totalità energetica e biochimica secondo la Legge dei Simili, rivelando aspetti misconosciuti tali da poterlo considerare un policreste.

Considerazioni derivate:

- 1) Dimostrazione dell'ampio spettro d'azione terapeutica di un rimedio omeopatico unico utilizzato nella sua totalità grazie alla sua complessità biologica, superando i limiti del singolo principio attivo sintomatico, ma a condizione di una individualizzazione profonda e globale consentita attualmente solo dalla metodologia omeopatica.
- 2) Giustificazione scientificamente fondata della sintomatologia curata e curabile da un certo rimedio, dai sintomi lesionali sino a quelli più sottili e personali..
- 3) Ampliamento nella conoscenza di prevedibili effetti risultanti dalla sperimentazione omeopatica, dalla tossicologia e dalla clinica di un rimedio, anche già noto, sia in condizioni acute che croniche, grazie all'evidenziazione dei tropismi d'azione biologica in una visione sistemica allargata.
- 4) Contributo potenziale alla diagnosi differenziale tra

rimedi ed alla migliore selezione del simillimum individuale.

- 5) Proposizione di rimedi nuovi da sperimentare aventi un ricco trascrittoma e proteinoma suggestivi di elevato interesse clinico.
- 6) Stabilisce criteri scientifici di plausibilità della Legge di Similitudine e della terapia omeopatica tramite correlazioni farmacologiche e biochimiche e di interazione con il sistema PNEI.
- 7) Scoperta di nuovi campi di applicazione, che attualmente sfuggono alle metodiche tradizionali di studio del potenziale terapeutico delle sostanze.
- 8) Previsione di possibili effetti secondari o dissimili del rimedio non correttamente indicato sulla totalità sintomatica.
- 9) Studio dell'azione in vitro di diversi rimedi, diluizioni, dinamizzazioni, metodi di farmacoprassia per dimostrarne l'efficacia ed ottimizzarne l'utilizzo clinico.
- 10) Se una revisione della Materia Medica omeopatica basata sulle scienze omiche sarebbe di estremo interesse, non meno importante è la possibilità di un nuovo approccio alla definizione del Terreno costituzionale individuale in termini scientifici attuali.

CONCLUSIONI

Lo studio del trascrittoma e del proteinoma del *Bothrops lanceolatus* può fare da precursore ad un perfezionato approccio metodologico per lo studio della farmacopea omeopatica e per il suo ampliamento, migliorando la possibilità prescrizione accurata e di diagnosi differenziale tra rimedi simili, per realizzare sempre più una Medicina di Precisione. L'analisi dei pattern genomici integrati dall'espressione di DNA, RNA, metaboliti e proteine, utile per individuare i loro ruoli biologici nella risposta alle malattie e ai farmaci, è di grande interesse per un'approccio finalmente olistico alla complessità biologica che sottende ai problemi della salute, della malattia e della target therapy. Come spesso si è verificato in passato, la Medicina Omeopatica, col suo originale sistema empirico-sperimentale-vitalista ha intuito ed anticipato la corretta direzione da prendere per orientare ad una soluzione radicale e non solo sintomatica ed effimera. Le scienze omiche, avanguardia della biomedicina, consentono non solo nuove possibilità di ricerca su molecole terapeutiche, ma anche di ridefinire il rapporto dinamico tra genotipo e fenotipo; tuttavia se non si supera la visione riduzionistica e materialistica attualmente dominante, i progressi saranno altrettanto effimeri.

La Scienza sta dimostrando sempre più chiaramente non solo l'esistenza di uno stretto rapporto tra chimica, fisica e coscienza, ma anche come ogni stato di coscienza (compresi i sintomi mentali della materia medica omeopatica) riconosce anche una correlata mediazione chimica, avendo le varie molecole azioni sia metaboliche che emozionali. L'evidenza di questa relazione bidirezionale psiche-corpo rende ragione dello speciale interesse di questi nuovi approcci sia per l'aggiornamento dei concetti omeopatici di Terreno e di Costituzione, sia per la comprensione degli effetti globali e caratteristici di ogni rimedio. L'Omeopatia, da sempre impostata su concetti sistemici e di personalizzazione della terapia, può avvalersi di queste nuove scoperte e tecnologie per perfezionare le sue conoscenze e la sua metodologia ma anche per gettare un ponte di condivisione scientifica, ed anche di linguaggio, con la Medicina Accademica. Queste ricerche possono contribuire a stabilire un continuum logico e terapeutico tra la farmacologia classica, la farmacologia delle low-doses e le dosi ultramolecolari, valorizzando con pari dignità sia la legge terapeutica dei Contrari che quella dei Simili, allo scopo di realizzare insieme quell'ideale di Medicina Unica che possa dare le migliori soluzioni possibili alle patologie non solo dell'Uomo ma anche di tutti gli esseri della Biosfera.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- 1) C. A. Nicolau, A. Prorock, Y. Bao, A.G. da Costa Neves-Ferreira, R. H. Valente, 1,2,* and J. W. Fox: Revisiting the Therapeutic Potential of *Bothrops jararaca* Venom: Screening for Novel Activities Using Connectivity Mapping. *J Proteomics* 16 gennaio 2017;151:214-231. Epub 2016 30 giugno.
- 2) C. A. Nicolau, P. C. Carvalho, I. LM Junqueira-de-Azevedo, A. Teixeira-Ferreira, M. Junqueira, J. Perales, A. G. C. Neves-Ferreira, R. H. Valente: An in-depth characterization of the snake venom proteopeptidome: Benchmarking *Bothrops jararaca*. PMID: 27373870 DOI: 10.1016/j.jprot.2016.06.029 *Toxins (Basel)*. 2018 Feb; 10(2): 69. Published online 2018 Feb 6. doi.
- 3) Galli E.: Study on the use of snake venom homeopathic remedies in the treatment of coagulopathy from Covid-19, *Il Medico Omeopata* N°75, 2020, FIAMO.
- 4) Galli E.: *Bothrops lanceolatus* for the prevention of adverse effects from covid-19 vaccination, *ResearchGate.net*, 2020.
- 5) Gasparini L. et All.: Metodologia Clinica Omeopatica nel Covid-19 Parte 1-2-3-4 (*Homeopathic Clinical Methodology for Covid-19 Part 1-2-3-4*), *ResearchGate.net*, 2020.
- 6) Marim Matheus AMHB 3. Federation of Argentinian Homeopathic Medical Associations Conference. Buenos Aires, 25-28 October, 2000 – Radaropus.
- 7) Marim Matheus AMHB pathogenetic trials (provings) – clinical confirmation with the proving of *Bothrops jararacussu*.
- 8) D. Resiere, B. Mégarbane, R. Valentino, H. Mehdaoui, and L. Thomas: *Bothrops lanceolatus* Bites: Guidelines for Severity Assessment and Emergent Management. *Toxins (Basel)*. 2010 Jan; 2(1): 163–173. PMID: PMC3206616 Published online 2010 Jan 22. doi: 10.3390/toxins2010163 PMID: 22069552.