

Vincere il Nobel grazie a un'erba

La storia di Youyou Tu, insignita del premio Nobel per la Medicina nel 2015, ha suscitato molto scalpore, ma la sua scoperta ha avuto importanti conseguenze nella lotta contro la malaria.

Giancarlo Marconi,
Istituto ISOF-CNR,
Bologna

Youyou Tu è stata la prima donna cinese a essere premiata con il prestigioso riconoscimento dell'Accademia delle Scienze svedese. In effetti pochi se l'aspettavano, ma quando nell'ottobre del 2015 ne è stato dato l'annuncio, subito i media hanno incominciato una folle corsa per sapere qualcosa di più su questa ricercatrice schiva e un po' misteriosa, a tal punto da far passare in secondo piano l'importanza del principio attivo contenuto nell'erba *qinghao* (più conosciuta con il nome scientifico di *Artemisia annua*). Questa erba, di origine cinese ma ormai diffusasi anche in Occidente, contiene un composto unico che si comporta come un'autentica bomba nei confronti di uno degli storici nemici dell'umanità, il plasmodio della malaria (principalmente il *Plasmodium falciparum*).

Si è cercato di frugare nella vita di questa donna, che ha fatto della ricerca delle erbe tradizionali cinesi lo scopo della sua vita, ingigantendo particolari esotici che poco hanno a che fare con la grande pertinacia e l'intuito che l'hanno sempre guidata nella ricerca. E soprattutto si è smisurato il grande valore scientifico della sua scoperta, trattando il *qinghao* alla stregua di uno dei tanti rimedi empirici proposti dalla millenaria tradizione cinese, senza considerare la novità assoluta a livello di struttura molecolare e capacità di innescare una cascata di processi biochimici di grande efficacia nell'ambito della lotta contro la malaria.

Gli inizi della storia

Ma andiamo con ordine. Tutto ebbe inizio nel 1967, quando durante la guerra del Vietnam, il capo dei vietnamiti del Nord Ho Chi Minh, preoccupato dal gran numero di soldati che morivano di malaria al fronte, nella sanguinosa guerra contro gli Stati Uniti d'America, chiese aiuto al grande e potente amico e alleato Mao Tse Tung, impegnato all'epoca in quella rivoluzione culturale che avrebbe cambiato per sempre il volto della Cina.



Nel 2011 Youyou Tu riceve il premio della prestigiosa fondazione americana Lasker-DeBakey, degna anticipazione del Nobel del 2015.

Dalla fine della Seconda guerra mondiale l'antimalarico più utilizzato era la cloroquina, un composto di sintesi ottenuto dal chinino e privo dei pesanti effetti collaterali di quest'ultimo. Ma il plasmodio della malaria, mutando il suo DNA, aveva sviluppato una resistenza pressoché totale a questo farmaco, a tal punto da renderlo inutile nelle foreste e negli acquitrini dove si combatteva "la sporca guerra". In questo caso il vantaggio strategico degli Stati Uniti non riguardava solo il potenziale degli armamenti: il Walter Reed Army Institute of Research, infatti, aveva sintetizzato un nuovo efficace antimalarico, la meflochina, attualmente conosciuta sotto il nome di Lariam, inviata subito alle truppe americane. In seguito l'utilità di questo farmaco è stata molto ridimensionata a causa dei suoi effetti collaterali, soprattutto a livello neuro-psichico, ma a quei tempi, per soldati mandati al fronte come poco più che carne da cannone, si andava poco per il sottile.

In un primo momento Mao fu quasi riluttante all'idea di soddisfare la richiesta di Ho Chi Minh, ma i suoi dubbi vennero presto risolti in considerazione della strategica importanza geopolitica del Vietnam nello scacchiere del Sud-est asiatico. In piena rivoluzione culturale gli intellettuali erano classificati al nono e penultimo posto delle categorie socialmente utili all'avvenire della grande Cina, e in base a questa graduatoria i professori universitari e i ricercatori venivano trasferiti a lavorare nelle campagne per un cosiddetto "processo rieducativo" mentre, al contrario, i contadini e le giovani Guardie Rosse insegnavano nelle accademie.

Tutto ebbe inizio nel 1967, quando Ho Chi Minh, preoccupato dal gran numero di soldati che morivano di malaria al fronte, chiese aiuto a Mao Tse Tung.

Con una decisione che doveva cambiare il corso della storia, durante il vertice del partito al quale parteciparono anche Zhou Enlai e Deng



Seguendo le antiche ricette, Youyou Tu usò l'*Artemisia annua* per estrarre l'artemisinina.

Xiaoping, Mao decise di esentare dal processo di rieducazione all'incirca 500 ricercatori, tra chimici, biologi, farmacologi e medici. Questi scienziati avrebbero dovuto trovare un nuovo farmaco antimalarico da destinare alle truppe nordvietnamite. Il programma, del tutto eccezionale alla prassi rivoluzionaria, fu varato in gran segreto con il nome di "Progetto 523", dove il numero stava a indicare la data d'inizio del progetto: il 23 maggio del 1967. I ricercatori, sparsi in tutti i maggiori centri di ricerca cinesi, si misero subito all'opera, esaminando prima gli ultimi prodotti di sintesi, ma in seguito ai risultati non esaltanti di questi ultimi nella cura della malaria, rivolsero la loro attenzione alla medicina tradizionale cinese.

La perseveranza in laboratorio

Uno degli istituti più attivi su questo fronte era all'epoca l'Academy of Traditional Chinese Medicine dove Youyou Tu, allora poco meno che quarantenne, fu messa a capo di un gruppo di farmacologi ed esperti di fitochimica. Nelle prime fasi vennero studiate oltre 2000 preparazioni di erbe dalle quali si produssero circa 380 estratti, la cui efficacia antimalarica fu valutata in modelli di laboratorio.

La svolta arrivò quando analizzarono l'estratto dell'erba chiamata *qinghao* (*Artemisia annua*),



La zanzara anofele, vettore della malaria.

un'erba già nota da millenni per la cura delle "febbri intermittenti". Questa erba, letteralmente l'erba "verde-blu", era tra le più ricorrenti nelle cronache mediche cinesi, e il principio curativo che ne veniva estratto, dal nome *qinghaosu*, era menzionato già nei *Rimedi per 52 malattie*, un rotolo ritrovato nella tomba di Mawangdui della dinastia Han risalente al 168 a.C., dove veniva consigliato come antipiretico e antiemorroidale. Nel 340 d.C. la ricetta veniva ripresa dall'alchimista Ge Hong nel suo *Zhou Hou Bei Ji Fang (Manuale di prescrizioni per trattamenti di emergenza)* mentre il famoso naturopata Li Shizhen nel 1597 la raccomandava come antidoto contro "febbri e brividi". Fu proprio lo studio accurato di questi testi che diede a Youyou l'idea di come estrarre in modo corretto il principio attivo *qinghaosu*, poiché aveva osservato che l'estrazione tradizionale ad alte temperature forniva un preparato dagli effetti deludenti sui topi ammalati di malaria (in questo caso l'agente parassita, *Plasmodium berghei*, è diverso da quello umano). La scienziata procedette dunque a estrazioni a basse temperature: il segreto dell'estrazione consisteva nello "spremere" una manciata di *qinghao* in due litri d'acqua, come riportava l'antica ricetta di Ge Hong, accompagnandola da un'energica agitazione del liquido. In questo modo il successo di guarigione delle cavie sfiorava il 100%. Infine Youyou provò su se stessa e su due collaboratori il nuovo preparato, per testare eventuali controindicazioni e per non

incorrere negli spiacevoli e spesso gravi effetti che presentavano i farmaci tradizionali quali il chinino o alcuni suoi derivati come la meflochina. I risultati furono decisamente incoraggianti, perché non si osservarono effetti collaterali alla somministrazione del farmaco.

Dure erano le condizioni di vita in quegli anni in Cina: basti pensare che il marito, ingegnere, fu mandato a lavorare nei campi a molti chilometri di distanza, e la stessa Youyou dovette trasferirsi nell'isola di Hainan, un'area fortemente malarica nel sud del mar della Cina, lasciando a Pechino la figlia di 4 anni. Sull'isola l'estratto venne somministrato a diversi ammalati, con un successo superiore

al 90%, soprattutto nei casi di bambini, i più soggetti a morte per malaria. Al ritorno a Pechino, la figlia non la riconobbe, tuttavia, come dichiarò in seguito, Youyou era orgogliosa di aver dedicato quegli anni alla ricerca, riuscendo a salvare molte vite.

Si dovette aspettare il 1972 per estrarre in forma di cristalli il principio attivo, che fu battezzato artemisinina e che fu annunciato al mondo occidentale nel 1979. Finalmente si disponeva di un antimalarico perfetto: estremamente efficace e con nessun segno di resistenza. Occorre dire che mentre la battaglia contro la malaria registrava un grande e insperato successo, quella tra Vietnam e Stati Uniti continuava, anche se l'imprevedibile

epilogo era oramai alle porte. Una volta tanto un effetto collaterale di una guerra si rivelava positivo. Ma rimaneva il mistero su chi ne fosse stato lo scopritore: durante la rivoluzione culturale, infatti, era vietato dare risalto ai singoli individui e la prima pubblicazione ufficiale sul *Ke Xue Tong Bao* del 1977 riportava solamente che gli autori appartenevano al "Qinghaosu Antimalaria Coordinating Group".

La svolta arrivò quando fu analizzato l'estratto dell'erba chiamata *qinghao* (*Artemisia annua*).

Il riconoscimento internazionale

Quando il lavoro della dottoressa Tu comparve per la prima volta in lingua inglese sul *Chinese Medical Journal* nel 1979, Nicholas White, direttore del Wellcome Trust's South East Asia Research Units, scrisse: «Leggo la descrizione di un nuovo composto contro la malaria e dei test in vivo, nei roditori e nell'uomo, su sottili fogli di carta gialla in un inglese approssimativo. Il tutto è contenuto in cinque pagine quando una compagnia farmaceutica occidentale avrebbe speso 300 milioni di dollari e pubblicato un documento alto come un mattone».

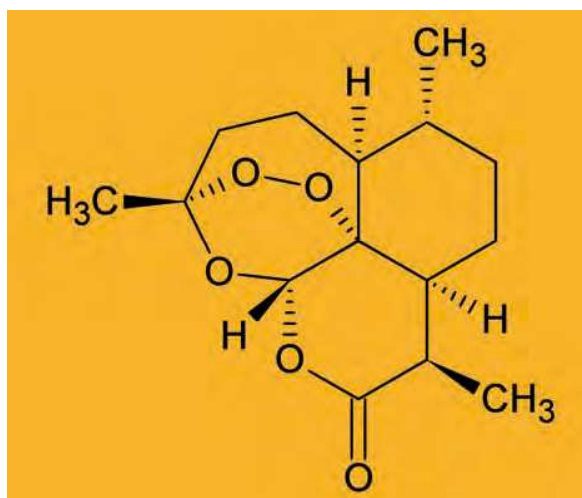
Gli esperti occidentali continuarono a ignorare per anni la scoperta fino a quando una multinazionale farmaceutica, la Novartis, iniziò a produrre il

L'artemisinina era un antimalarico perfetto: estremamente efficace e con nessun segno di resistenza.

farmaco. Solo di recente, comunque, il mistero dell'artefice principale della grande scoperta è stato svelato, quando, nel 2011, Youyou Tu ha ricevuto il prestigioso premio della Fondazione Lasker-DeBakey – considerato il Nobel statunitense per la Medicina – per la scoperta

dell'artemisinina. Infine, il 5 ottobre del 2015, è stato annunciato il Nobel vero, quello svedese.

Attualmente, e ormai da diversi anni, la strategia raccomandata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità per il trattamento di prima scelta della malaria si basa sulla cosiddetta Terapia di combinazione con l'artemisinina (Artemisinin-based Combination Therapy, o ACT), che consiste nell'unire nella stessa compressa un derivato dell'artemisinina e un altro farmaco antimalarico. Tale combinazione contribuisce a ottimizzare la terapia, allungandone il tempo di azione nel corpo del malato, e a proteggere contro l'emergere di resistenze. Il trattamento è di soli tre giorni e la sicurezza è molto elevata. Negli ultimi 10 anni le quattro ACTs a oggi disponibili nei Paesi dove la malaria è endemica hanno contribuito a diminuire di più del 30% gli episodi e i decessi causati dall'infezione. In Europa sono solo due le ACTs approvate, una delle quali frutto del processo di registrazione seguito da un'impresa tutta italiana, Sigma-Tau (ora facente parte del Gruppo Alfasigma), che è riuscita a tradurre in standard farmacologico approvato in-



La formula dell'artemisinina.

ternazionalmente l'intuizione di Youyou Tu e dei ricercatori cinesi salvati dal processo rieducativo.

Purtroppo tra i limiti di questa molecola vi è la bassissima quantità rilevabile nella pianta (mediamente 0,05-0,11% nel peso della pianta secca) e la grande difficoltà di sintetizzarla *ab ovo* da reagenti chimici, con una serie di almeno 7 passaggi e rese talmente basse che rendono il processo del tutto antieconomico.

Le reazioni al premio Nobel

Tornando alle reazioni alla notizia clamorosa e inaspettata del premio Nobel, va rilevato innanzitutto il plauso di molte istituzioni scientifiche del nostro Paese, che hanno sottolineato l'importanza di aver premiato tre scienziati che hanno dedicato la loro vita alla cura di malattie ritenute di second'ordine e tipiche dei Paesi poveri. Inoltre, nel caso della malaria, la scelta del comitato per il Nobel conduce a un'importante riflessione sul fatto che oggi si tralascia gran parte della medicina tradizionale, dimostratasi, invece, rilevante e significativa, capace di fornire nuovi farmaci.

Ciò nonostante, alla notizia del Nobel, non sono mancati alcuni commenti, anche di personaggi autorevoli, al di fuori dal coro, che purtroppo dimostrano la pochezza scientifica e culturale di un certo giornalismo "scientifico" del nostro Paese. Citiamo ad esempio Giorgio Cosmacini, autorevole storico della medicina, che in un'intervista intitolata "I farmaci sintetici sono più efficaci" arriva a dichiarare: «Se dovessi andare in Africa e prendessi la malaria non mi curerei con l'artemisinina». Contento lui...

Il giro dell'Antartide in novanta giorni

Tre mesi di viaggio, carotaggi, prospezioni e ricerche nella spedizione scientifica "Antarctic Circumnavigation Expedition" intorno al polo Sud.

Giuseppe Suaria,
ISMAR-CNR,
La Spezia

Certamente la "Antarctic Circumnavigation Expedition" (ACE), organizzata dall'Istituto Polare svizzero (Swiss Polar Institute, SPI), ha raggiunto il suo obiettivo: rafforzare le relazioni di collaborazione internazionale in Antartide e diffondere l'interesse nella ricerca polare in nuove generazioni di scienziati ed esploratori.

Partita il 20 dicembre 2016 da Cape Town, la spedizione è tornata alla base il 19 marzo 2017

portando con sé un preziosissimo tesoro di oltre 30 000 campioni di acqua, aria e ghiaccio raccolti nel corso della circumnavigazione. Sono 18 000 le miglia percorse dalla rompighiaccio oceanografica russa Akademik Tryoshnikov, che aveva mollato gli ormeggi nel porto tedesco di Bremerhaven, sulla costa del mare del Nord, il 19 novembre scorso. A bordo, più di 150 ricercatori provenienti da 18 nazioni diverse, pronti a partecipare a un'avventura senza precedenti intorno al polo Sud.

Erano 22 i progetti scientifici installati e presenti a bordo, selezionati da un panel di esperti internazionali tra un centinaio di proposte pervenute. «Una spedizione storica, sotto diversi aspetti», ha spiegato David Walton, responsabile scientifico della spedizione. «Finora nessuno aveva mai raccolto contemporaneamente dati e campioni su terra, oceano e atmosfera in una sola stagione polare. Considerati insieme, questi progetti ci permetteranno di avere una visione più ampia e completa sul funzionamento degli ecosistemi antartici e dell'oceano Meridionale nel suo complesso».

Dal 1821, anno del primo avvistamento del continente, la circumnavigazione del polo Sud è stata portata a termine con successo solo da una decina di altre spedizioni, ma mai come questa volta a scopo totalmente scientifico.



La rotta della Akademik Tryoshnikov, che in tre mesi ha effettuato la circumnavigazione dell'Antartide, toccando numerose isole antartiche e sub-antartiche, tra le più remote e isolate del pianeta (© EPFL-SPI).



La nave oceanografica Akademik Tryoshnikov, una rompighiaccio russa di 134 metri varata nel 2012, che ha ospitato a bordo i membri della spedizione. In questa foto la nave è “ormeggiata” di prua sulla lingua del ghiacciaio di Mertz in Antartide orientale (© Tarek Bazley, Al Jazeera).

L’oceano Antartico svolge un ruolo di primo piano nella regolazione del clima a scala globale. In primo luogo, esso funge da enorme *sink* (serbatoio) di anidride carbonica, assorbendo oltre il 40% di tutto l’*uptake* oceanico di CO₂. Oltre a mitigare gli effetti del surriscaldamento globale, negli oceani avvengono imponenti scambi di energia fra le acque fredde polari e quelle settentrionali più calde, fondamentali

per il mantenimento di tutto il sistema climatico mondiale. Il continente antartico, infatti, interagendo con la circolazione atmosferica e con le acque di scioglimento dei ghiacci, funge da motore della circolazione delle correnti oceaniche del pianeta. Qualsiasi cambiamento negli equilibri dell’oceano Meridionale, quindi, è in grado di avere conseguenze profonde sul clima nel resto del pianeta.



La zona di convergenza antartica è caratterizzata da un incessante succedersi di violenti sistemi ciclonici che causano tempeste con venti di grande intensità e onde gigantesche, tanto che queste famigerate latitudini sono ormai note nella letteratura come i «40 ruggenti, i 50 furiosi e i 60 urlanti». Proprio con queste latitudini estreme i ricercatori a bordo della spedizione si sono dovuti confrontare, lavorando spesso in condizioni proibitive, con raffiche di vento oltre i 70 nodi e onde alte più di 16 metri (© Julia Schmale, PSI).

Durante il suo periplo intorno al polo Sud, oltre a raccogliere migliaia di campioni di acqua, aria e plancton, la spedizione ha fatto tappa in una decina di isole antartiche e sub-antartiche, come le isole Prince Edward, Crozet, Kerguelen, Balleny, Scott, Pietro I, Diego Ramirez, Georgia del Sud, Isole Sandwich Australi e Bouvet.

Le coste rocciose del continente antartico e delle sue isole ospitano immense colonie di otarie, elefanti marini, pinguini, albatry e altri animali. Ogni anno, infatti, verso l'Antartide migrano diverse migliaia di cetacei e centinaia di milioni di uccelli marini appartenenti a numerose specie diverse. Alcune di queste specie si spingono fino alle estreme latitudini del nostro pianeta per riprodursi e nidificare, altre arrivano fin laggiù solo per cacciare e alimentarsi degli abbondantissimi banchi di krill, prima di ripartire verso zone più temperate.

Nel corso della spedizione numerosi progetti si sono occupati di stimare e monitorare lo stato delle popolazioni di balene, uccelli marini e altri grandi predatori, raccogliendo preziosissimi dati sullo stato della fauna antartica, spesso in luoghi mai censiti prima d'ora.





Le isole Balleny, un arcipelago vulcanico disabitato situato al di sotto del circolo polare antartico, avvistate per la prima volta nel 1839. Durante la spedizione i ricercatori hanno effettuato la prima mappatura topografica completa di Young e Buckle, due delle tre isole principali dell'arcipelago (© Noé Sardet, Parafilms-EPFL).

Joel Pedro (Università di Copenaghen), a sinistra, e Julia Schmale (PSI, Svizzera), a destra, raccolgono carote di ghiaccio e campioni di aerosol sui ghiacciai che ricoprono interamente l'isola di Bouvet, situata circa 2600 chilometri a sud delle coste del Sudafrica e considerata l'isola più remota e isolata del mondo (© Brad Markle & François Bernard).

