

■ Lucietta Betti¹, Grazia Trebbi¹, Debora Olioso², Marta Marzotto² e Paolo Bellavite²
 1Dipartimento di Scienze Agrarie, Università di Bologna, Italia
 2Dipartimento di Patologia e Diagnostica, Università di Verona, Italia

La ricerca di base può fornire gli strumenti per la comprensione e lo sviluppo dell'omeopatia

IL XXVI CONVEGNO ANNUALE DEL GIRI (GRUPPO INTERNAZIONALE DI RICERCA SULL'INFINITESIMALE), SVOLTOSI A FIRENZE NEL CONTESTO DELL'ECIM 2012 (5° CONGRESSO EUROPEO DI MEDICINA INTEGRATA) HA DOCUMENTATO L'AVANZAMENTO DELLE CONOSCENZE CON RELAZIONI DI ELEVATA QUALITÀ SCIENTIFICA.

Aventiquattro anni di distanza dall'acceso dibattito suscitato dalla pubblicazione dei risultati ottenuti dal gruppo di ricerca di Benveniste [1,2] e nonostante la grande quantità di articoli scientifici apparsi su riviste internazionali, l'idea che le "ultra-low doses" e le alte diluizioni (HD), tra cui i medicinali omeopatici, possano evidenziare un'attività biologica e farmacologica rimane tuttora "incredibile" per la cosiddetta scienza accademica [3-5]. Tale scetticismo, che non tiene in considerazione la sempre maggiore diffusione della pratica omeopatica e l'alto livello di soddisfazione dei pazienti, si basa essenzialmente sul fatto che le HD sono soggette ad un processo di diluizione seriale che porta a bassissimi livelli, spesso non misurabili, del principio attivo. Benché il meccanismo d'azione non sia stato ancora del tutto chiarito, le conoscenze su questo argomento "di frontiera" vanno rapidamente consolidandosi, con notevoli implicazioni non solo per la farmacologia, ma anche per la biologia, la fisica e le scienze agrarie ed ambientali.

Il XXVI convegno annuale del GIRI (Gruppo

Internazionale di Ricerca sull'Infinitesimale), svoltosi a Firenze il 20-22 settembre nel contesto dell'ECIM 2012 (5° Congresso Europeo di Medicina Integrata), è stato organizzato dai nostri gruppi di ricerca dell'Università di Bologna e Verona. Tale congresso ha documentato questo avanzamento delle conoscenze con la presentazione di un nutrito numero di relazioni, tutte di elevata qualità scientifica, di cui alcune particolarmente significative sono compendiate in questa breve rassegna. Il programma del convegno è stato organizzato attorno a quattro assi principali: 1) caratteristiche fisico-chimiche delle HD e ruolo della dinamizzazione, 2) omeopatia e piante: studi *in vitro*, *in planta* ed *in campo*, 3) studi osservazionali ed evidenze cliniche e veterinarie, 4) modelli di laboratorio.

Caratteristiche fisico-chimiche delle HD e ruolo della dinamizzazione

La prima sessione si è aperta con la relazione introduttiva del Prof. Elia [6] che ha riportato un'impressionante quantità di risultati raccolti dal suo gruppo di lavoro. Tali evidenze sperimentali hanno messo in luce che le caratteristiche chimico-fisiche delle HD (preparate attra-

verso l'iterazione dei due processi di diluizione e dinamizzazione) sono strettamente correlate a quelle dell'acqua ottenuta mediante un processo iterativo o di filtrazione attraverso filtri in vetro sinterizzato (IFW), o di asciugatura e bagnatura del polimero nafion (INW). Diversi sono stati i parametri studiati: conducibilità elettrica, calore di mescolamento con soluzioni acide o basiche, e pH. I risultati ottenuti con i tre diversi protocolli sperimentali hanno evidenziato un elemento comune, cioè una variazione della struttura sopra-molecolare del solvente acqua e possono quindi essere accomunati da una sola ipotesi di lavoro: la formazione di strutture dissipative. Tale ipotesi si basa sul fatto che l'acqua è un liquido complesso capace di auto-organizzarsi, a seguito di perturbazioni meccaniche e/o elettromagnetiche anche di lieve entità, attraverso la formazione di nano-strutture acquose. In fase liquida, queste strutture sarebbero capaci di rimanere in uno stato lontano dall'equilibrio mediante la dissipazione di energia radiante prelevata dall'ambiente, mentre in fase solida (l'acqua legata è stata rimossa mediante evaporazione) manterrebbero indefinitamente le loro proprietà senza dissipazione. Quando una sufficiente quantità di acqua diventa disponibile, tali nano-strutture potrebbero sfruttare l'energia radiante dell'ambiente per ritornare allo stato precedente. L'esistenza di nano-strutture acquose in fase solida a pressione e temperatura ambiente rappresenta un fenomeno nuovo e totalmente inaspettato, che però si incontra quotidianamente nella pratica clinica: ogni qualvolta i globuli omeopatici vengono dissolti nella bocca del paziente gli aggregati ritornerebbero in fase liquida recuperando la loro capacità di dissipare energia radiante per mantenersi nello stato lontano dall'equilibrio. In questa condizione eserciterebbero la loro azione terapeutica come strutture dissipative. Le caratteristiche fisico-chimiche delle HD sono state ulteriormente analizzate nelle altre relazioni della sessione: la spettroscopia UV sembra più adatta allo studio delle preparazioni omeopatiche rispetto a quella a spettro visibile o nel vicino infrarosso [7]; la cristallogenesi di liquidi organici può diventare un valido strumento diagnostico in omeopatia [8] ed il metodo della cristallizzazione delle gocce, presentato qui per la prima volta, può mettere in evidenza con immagini suggestive l'efficacia delle HD applicate in questo caso a semi di frumento stressati [9]. Il Dr. Borghini [10] ha poi suggerito la possibilità dell'esistenza di un meccanismo epigenetico condiviso tra EMIT

(ElectroMagnetic Information Transfer) e HD: gli aggregati di acqua con un momento di dipolo elettrico potrebbero agire come mediatori di specifici segnali bioelettromagnetici deboli su cellule staminali target, alterandone la proliferazione, la differenziazione, l'apoptosi o le risposte adattative. Infine, a conclusione della sessione, la relazione del Prof. Komissarenko ha sintetizzato lo stato attuale delle conoscenze sul "fenomeno omeopatico" [11].

Omeopatia e piante: studi *in vitro*, *in planta* e *in campo*

La seconda sessione ha riguardato l'applicazione dei trattamenti omeopatici in campo vegetale. Un excursus storico su questo settore di ricerca, a partire dai lavori pionieristici di Lili Kolisko del 1923 fino alle ricerche più recenti, è stato presentato dal Prof. Dinelli [12] nella relazione di apertura. Tali studi possono essere concettualmente divisi in due gruppi: quelli che riguardano gli effetti delle HD sulla germinazione/crescita di diverse colture (generalmente condotti su piante sane o stressate con stress abiotici) e quelli che studiano l'applicabilità di tali trattamenti nel controllo delle fitopatie (generalmente condotti su piante artificialmente infettate). Dalla revisione approfondita delle pubblicazioni disponibili [13-15] emerge un quadro piuttosto critico in quanto la maggior parte di esse non possiede valenza scientifica, presentando una metodologia sperimentale inadeguata e mancando di un'adeguata analisi statistica. Per dare quindi maggiore credibilità alla sperimentazione inerente alle HD, settore così ampiamente criticato dalla scienza convenzionale, è stata sottolineata dal Prof. Dinelli l'importanza di costituire reti di collaborazioni internazionali fra diversi gruppi di ricerca al fine di avviare sperimentazioni multicentriche basate su modelli vegetali selezionati e protocolli sperimentali comuni,



di Lucio Bertini, Grazia Tribelli, Barbara Orsini, Marta Mazzoli e Paolo Bellavite
 Dipartimento di Scienze Agrarie, Università di Bologna, Italia
 Dipartimento di Fisiologia Vegetale, Università di Roma, Italia

La
 formi
 la co
 svilu

che permettano di applicare test statistici molto potenti, come, ad esempio, le meta-analisi. La necessità di un rigoroso approccio statistico nella ricerca in omeopatia è stata poi l'oggetto della presentazione del Prof. Brizzi [16], che ha proposto la distribuzione di Poisson come test adeguato a diversi modelli biologici e soprattutto a quelli di germinazione dei semi, in cui la variabile sperimentale valutata è il numero di semi non germinati. Le relazioni successive hanno illustrato i risultati ottenuti con modelli isopatici, in cui la stessa sostanza viene utilizzata in dose ponderale per lo "stress" e in forma diluita e dinamizzata per la "cura". Il primo modello presentato riguarda la crescita di piantine di frumento [17]: l'ipotesi iniziale che un pre-trattamento dei semi con alte concentrazioni di acido gibberellico potesse potenziare l'effetto inibente indotto dallo stesso fitormone in dosi HD, già evidenziato in precedenti sperimentazioni [18-19], non è stata confermata dai dati sperimentali ottenuti. Un altro modello isopatico è stato quello presentato da un gruppo indiano [20]: semi di *Vigna unguiculata* sono stati pre-trattati con *Natrum muriaticum* e quindi intossicati con NaCl. Il pre-trattamento ha indotto un aumento della germinazione dei semi rispetto al controllo stressato e l'analisi biochimica delle piantine ha evidenziato un aumento di alcuni parametri fisiologici (contenuto in proteine totali, clorofilla, rubisco e zuccheri). Tale modello ha suscitato un enorme interesse fra i partecipanti al convegno perché il problema della mancanza d'acqua (paragonabile ad uno stress salino) è quanto mai attuale e necessita di soluzioni possibilmente eco-compatibili, come appunto sono le HD. Infine nell'ultimo intervento [21] sono stati riportati i risultati ottenuti da uno studio comparativo fra due modelli vegetali: la cosiddetta "lenticchia d'acqua" (*Lemna gibba*), organismo multicellulare autotrofo, e il lievito *Saccharomyces cerevisiae*, organismo unicellulare eterotrofo. Sono state saggiate diverse sostanze e i risultati più significativi sono stati ottenuti con uno stress preliminare con arsenico a concentrazione nota seguito da trattamento con *Arsenicum album* in scala decimale. I risultati ottenuti hanno confermato l'ipotesi iniziale secondo la quale le HD inducono effetti più evidenti sugli organismi più complessi, in questo caso *L. gibba*.

Studi osservazionali ed evidenze cliniche e veterinarie

La terza sessione è stata aperta dal Prof. Mathie [22] che ha svolto una relazione di tipo metodologico, particolarmente interessante e significativa perché ancor oggi la ricerca clinica in questo settore necessita di maggiore rigore e precisione. Identificare le "giuste" domande di ricerca clinica in medicina omeopatica significa definire gli obiettivi chiaramente, cosa che, a sua volta, necessita di un approccio scientificamente obiettivo e coerente. Gli studi randomizzati e controllati (RCT) restano l'obiettivo principale in quanto, nonostante le riserve circa la loro applicazione alla ricerca omeopatica in passato, sono l'unico modo a disposizione per provare causa ed effetto di un intervento. Tuttavia, precedenti RCT in omeopatia hanno spesso difettato per l'incapacità di distinguere: studio individualizzato da non individualizzato, trattamento da proflassi, validità interna (rischio di bias) da validità del modello ('stato dell'arte' pratica e misure di esito rilevanti). Mathie attualmente guida un programma di revisione di tutta la letteratura clinica basata sulla migliore definizione degli obiettivi. La sessione è poi continuata con l'interessante intervento del Dr. Marino [23] sul progetto "Omeopatia per l'Aquila", finalizzato all'assistenza umanitaria e professionale degli abitanti dell'Aquila colpita da un devastante terremoto nella notte del 6 aprile 2009. Questo progetto, promosso dalla Federazione Italiana Associazioni Medici Omeopati (FIAMO) e supportato dalla Protezione Civile, ha messo in luce la validità terapeutica e sociale dell'Omeopatia in un piano di emergenza di grande impatto. La Dr. Mazzoli [24] ha invece illustrato l'efficacia della Micro-Immunoterapia in soggetti con infezione persistente da papillomavirus umano (HR-HPV), implicata come è noto nello sviluppo di diversi tipi di tumori ano genitali sia nelle femmine che nei maschi. La Micro-immunoterapia, utilizzando farmaci omeoterapici fatti con elevate diluizioni di citochine e specifiche sequenze nucleotidiche, ha negativizzato HR-HPV nel 50% dei pazienti trattati, rispetto al 7% dei pazienti non trattati. Questi dati promettenti sottolineano l'importanza di riorientare le risposte immunitarie in caso di infezioni virali. Infine, la sessione si è conclusa con due interventi sull'applicazione di HD in medicina veterinaria: il primo [25] ha evidenziato come tali trattamenti possano costituire una valida alternativa per il controllo dell'*Escherichia coli* nei suini, mentre il secondo [26] ha illustrato l'efficacia



di un complesso contenente *Calcarea carbonica* 16x, *Aconitum napellus* 20x, *Arsenicum album* 18x, *Asa foetida* 20x, *Conium maculatum* 17x, *Ipecacuanha* 13x, *Phosphorus* 20x, *Rhus toxicodendron* 17x, *Silicea* 20x, *Sulphur* 24x, and *Thuya occidentalis* 19x per la prevenzione della mastite nelle vacche da latte in cui fa diminuire in modo significativo il numero di cellule somatiche.

Modelli di laboratorio

La prima parte dell'ultima sessione, riguardante i modelli di laboratorio, è stata introdotta dal Dr. Baumgartner [27] con una sintesi di tre recenti revisioni inerenti all'uso di piante per la ricerca di base in Omeopatia [13-15]. Siccome solo un esiguo numero delle 157 pubblicazioni identificate ed analizzate soddisfa i criteri di qualità riportati nelle linee-guida recentemente pubblicate [28, 29], è stato posto l'accento sulla necessità di effettuare replicazioni indipendenti degli esperimenti e controlli negativi sistematici per escludere falsi-positivi e -negativi. Il Prof. Sukul [30] ha poi riportato alcune evidenze sperimentali inerenti agli effetti biologici e alle caratteristiche fisiche delle HD, illustrando come esse possano essere individuate e differenziate sia grazie ai loro spettri di assorbimento UV, sia in base agli effetti indotti su animali, piante, organi isolati ed enzimi in vitro. Nelle due successive relazioni sono stati presentati gli interessanti risultati ottenuti con l'applicazione di moderne tecniche di biologia molecolare: la ricerca condotta dal gruppo veronese (P.B., M.M., D.O., tra gli autori di questa rassegna) [31] ha evidenziato che il *Gelsemium sempervirens*, medicinale omeopatico la cui attività "simil-ansiolitica" era stata precedentemente dimostrata in modelli animali, esercita anche effetti sui neuroni *in vitro* e persino a dosi tali per cui le molecole sono virtualmente assenti; la cosa straordinariamente interessante di quest'ultima ricerca è che la metodologia del microarray applicata al genoma umano ha evidenziato un piccolo gruppo di geni (una cinquantina su 45.000) particolarmente sensibili al medicinale omeopatico in HD. Il

Dr. Khuda-Bukhsh [32] ha poi riportato recenti evidenze sperimentali in vitro ed in vivo che supportano l'ipotesi di una regolazione genica per spiegare il meccanismo molecolare d'azione delle HD. Infine, sono stati illustrati i risultati ottenuti trattando il granuloma murino con timulina 5CH: è stato riscontrato un significativo miglioramento del processo infiammatorio grazie sia alla differenziazione e modulazione dell'attività fagocitaria sistemica e locale, sia alla migrazione delle cellule T nel linfonodo interessato [33]. Nella seconda parte dell'ultima sessione il Dr. Grimaldi [34] ha magistralmente trattato delle relazioni tra HD e campo elettromagnetico (EM) in biologia e medicina: esaminando il fenomeno della segnalazione per risonanza, ha evidenziato come frequenze specifiche modulino la funzione cellulare e quindi possano ripristinare o mantenere la salute. Il concetto che gli organismi contengono dei meccanismi per la generazione di segnali elettrici biologicamente utili non è nuovo, ma la corrispondente versione moderna è che la risonanza ionica ciclotronica in combinazione con campi magnetici aiuta a regolare e diffondere informazioni biologiche e farmacologiche nei sistemi viventi. È stato poi affrontato un attualissimo problema che coinvolge milioni di persone di circa 20 nazioni: la contaminazione da arsenico dell'acqua potabile e di conseguenza delle coltivazioni e del bestiame. È stato adottato un modello isopatico trattando con alte diluizioni di *Arsenicum album* i topi intossicati ed è stato evidenziato non solo un effetto protettivo contro l'intossicazione sia acuta che cronica, ma anche una riduzione delle aberrazioni cromosomiche e degli spermatozoi anomali. Tali risultati sembrano confermare l'ipotesi che il meccanismo d'azione delle HD coinvolga la regolazione dell'espressione genica [35]. La Dr. Monteiro Siqueira ha invece illustrato gli effetti di due bio-terapici ottenuti da virus influenzali diluiti in HD a 12x e 30x, nonché di Timulina 5CH e ha verificato alcuni parametri di risposta immunitaria nei topi di laboratorio Balb/c. Il protocollo è stato approvato dal Comitato Eti-



co UFRJ di utilizzo degli animali (Protocollo DFBCICB 040). Senza scendere nei numerosi dettagli dello studio, vale la pena citare il fatto che i topi trattati con bioterapico 30x e Timulina 5CH mostravano modificazioni significative rispetto ai controlli nel numero e tipo di linfociti e di fagociti nel peritoneo e nella milza; i risultati mostrano che gli omeoterapici testati esercitano un'azione di miglioramento della risposta immunitaria innata [36]. Nella relazione successiva sono stati riportati i risultati inerenti all'applicazione della Micro-Immunoterapia [37] in pazienti con sindrome metabolica (SM), una malattia associata a obesità, diabete di tipo II, e rischio aumentato di eventi cardiovascolari. Un medicinale della categoria della micro-immunoterapia, formulato con citochine altamente diluite, ha modificato marcatori selezionati di espressione genica (mRNA) in pazienti affetti da SM, oltre a parametri biologici e clinici. Le differenze sono state viste con DNA microarray, che può rappresentare uno strumento promettente per nuovi provings così come per la comprensione biochimica dell'efficacia in vivo di messaggeri immunitari in HD. Un'interessante relazione sull'ormesi è stata poi presentata dalla Dr. Puzzo dell'Università di Catania in collaborazione col prof. Palmieri [38]: il termine ormesi si riferisce ad un fenomeno di dose-risposta bifasica caratterizzato da bassa dose-stimolazione e alte dosi-inibizione, in funzione del parametro misurato. Negli ultimi anni gli studi del gruppo di Catania si sono concen-

trati su beta-amiloide (A β), un peptide coinvolto nella malattia di Alzheimer, dimostrando che le concentrazioni di A β picomolari (10^{-12}) anziché essere tossiche migliorano la plasticità sinaptica e la memoria nei topi di laboratorio. Questi risultati pongono vari problemi nella progettazione di strategie efficaci e sicuri alla terapia AD. Infine, la sessione si è chiusa con l'illustrazione delle linee-guida per la ricerca di base in omeopatia, che forniscono gli standard qualitativi fondamentali non solo per la stesura dei manoscritti e i processi di revisione, ma anche per la pianificazione dei protocolli sperimentali e la conduzione degli esperimenti [39].

Conclusioni

Si può affermare che questo convegno del GIRI è stato particolarmente ricco e stimolante, suscitando grande entusiasmo scientifico nei numerosi partecipanti. Finalmente il campo delle HD sta coinvolgendo molte università nei diversi continenti e stanno crescendo sia la maturità scientifica sia la "massa critica" di ricercatori, tali da inserire questo settore nella "top science" del XXI secolo. Infatti gruppi di lavoro di diverse nazionalità stanno già valutando la possibilità di programmi di ricerca comuni al fine di avviare sperimentazioni multicentriche, basate sia su modelli vegetali che animali, i cui protocolli sperimentali verranno discussi e definiti nel prossimo convegno che si terrà nel 2013 in Germania. L'argomento è affascinante e di grande impatto nei campi della salute, dell'agricoltura, della biologia, della fisico-chimica e di quel filone emergente detto "nanofarmacologia".

© RIPRODUZIONE RISERVATA

Ringraziamenti. Le ricerche sperimentali dei nostri due gruppi di lavoro sono state sostenute con grants di Boiron Laboratoires alle rispettive Università. Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse nel settore farmaceutico omeopatico.

La bibliografia è a disposizione presso la redazione