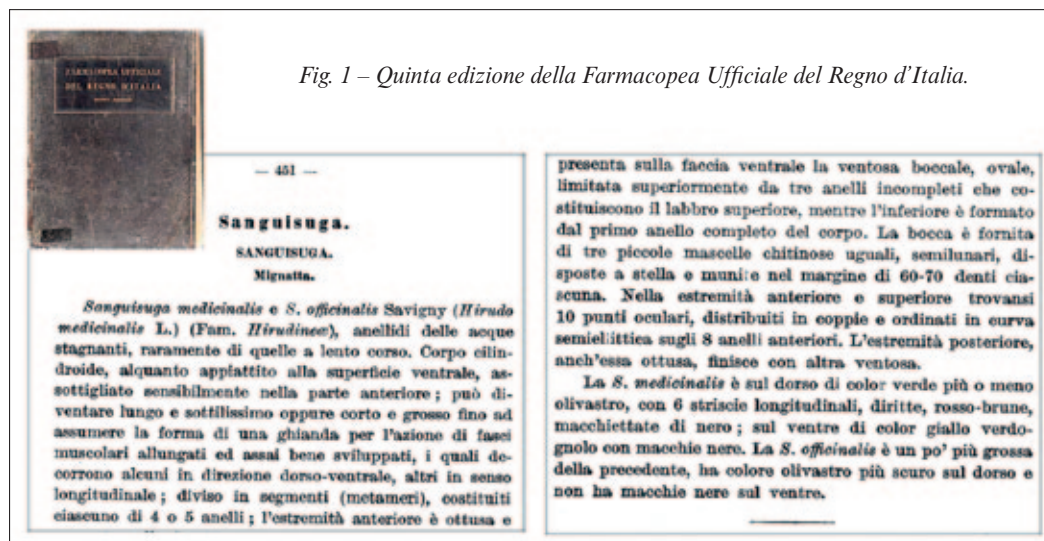


HYRUDO MEDICINALIS TRA MITO E REALTÀ SCIENTIFICA

Alessandro Bartolini

Le sanguisughe (vermi parassiti dei mammiferi, degli anfibi e dei pesci a cui succhiano il sangue) vengono impiegate in medicina, a torto o a ragione, fin dall'antichità più remota. Infatti già 1500 anni prima della nascita di Cristo la medicina tradizionale indiana (medicina ayurvedica) utilizzava diverse varietà di sanguisughe per trattare molteplici stati patologici come descritto da Maharishi Shushruta nel suo compendio di chirurgia⁽¹⁾. Anche i medici greci usavano le sanguisughe essendo state descritte già negli anni 200/130 prima della nascita di Cristo dal medico Nicandro⁽²⁾ della città di Colofone, che attualmente si trova in Turchia tra Efeso e Smirne e che ha dato il nome alla resina colofonia (pece greca). Inoltre il medico, filosofo, matematico e fisico persiano Avicenna⁽³⁾ impiega largamente le sanguisughe negli anni intorno al 1000 dopo Cristo.

L'uso ancestrale delle sanguisughe si attribuisce in larga misura alla credenza che le malattie venissero determinate daflussi maligni circolanti all'interno del corpo e che pertanto la rimozione del sangue come quella delle feci potesse allontanare la causa del male. Si spiega così non solo l'uso delle sanguisughe ma anche il larghissimo impiego, che si faceva nell'antichità, del salasso venoso e dei purganti drastici.



⁽¹⁾ HART-DAVIS ADAM, *History: From the Dawn of Civilization to the Present Day*, Penguin: 2012, p. 107. ISBN 9780756698584 - Angusticlavia (category History of clothing) (note 658). ISBN 9004185488.

⁽²⁾ NICANDER, ed. and tr. A.S.F. Gow, A.F. Scholfield, Cambridge: Cambridge University Press, 1953.

⁽³⁾ AVICENNA, *The canon of Medicine*, Enciclopedia Treccani.



Fig. 2 – *Hyrudo Medicinalis* e suo apparato buccale.

La pratica del sanguisugio era divenuta tanto comune che nel 19° secolo, intorno all'anno 1830, si calcola che in Europa venissero impiegate, ogni anno, centinaia di milioni di sanguisughe (solo la Gran Bretagna importava 4 milioni di sanguisughe l'anno)⁽⁴⁾. Ovviamente i danni di tali pratiche curative erano maggiori dei benefici sperati, tuttavia in alcuni casi si ottenevano dei risultati positivi.

Con le conoscenze scientifiche di oggi possiamo ascrivere i risultati terapeutici positivi sostanzialmente a due cause: A) all'effetto placebo, B) all'azione anticoagulante della irudina contenuta nella saliva delle sanguisughe.

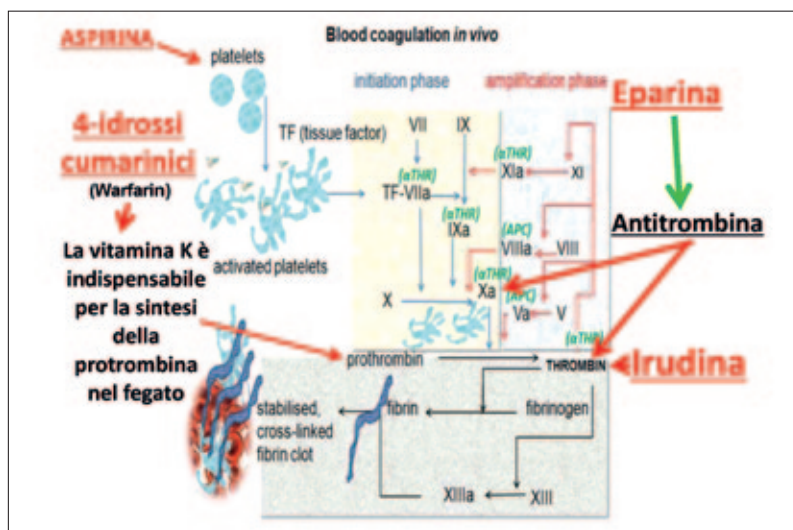
A) È ben documentato che l'effetto placebo si ottiene in seguito a qualsiasi atto curativo purché il paziente sia fermamente convinto della bontà ed efficacia della terapia e della bravura del medico o di qualsiasi altra persona curante (mago, stregone, pranoterapeuta, ecc.). Dato che l'effetto placebo falserebbe qualsiasi sperimentazione clinica dei farmaci, è ormai obbligatorio sottrarre tale effetto (sempre presente anche se in misura variabile in funzione della malattia e della suggestionabilità del paziente) dall'effetto complessivo del farmaco in sperimentazione. Pertanto ogni farmaco, prima di essere messo in commercio, deve essere sottoposto ad un confronto condotto "in doppio cieco" con una sostanza notoriamente priva di qualsiasi attività. La differenza tra i due effetti indica la reale efficacia del nuovo farmaco in sperimentazione.

B) Le sanguisughe, essendo animali ematofagi, emettono insieme alla saliva una sostanza anticoagulante chiamata irudina che permette loro di succhiare il sangue in assenza di emostasi da coagulazione. Pertanto l'irudina, durante il sanguisugio, penetra nel paziente attraverso la ferita inferta dall'apparato buccale della sanguisuga stessa ed entra nel circolo ematico, che nel caso di patologia trombotica o di insufficienza venosa trae un notevole beneficio.

In conclusione, nei casi di effetto realmente curativo delle sanguisughe, il risultato non era sicuramente imputabile, come allora creduto, all'allontanamento del sangue "infestato da influssi maligni". In ottemperanza a tali meriti, le mignatte (sanguisughe) dovevano essere obbligatoriamente mantenute e vendute in farmacia.

⁽⁴⁾ BROCKBANK W., *Portrait of a Hospital*, London, William Heinemann: 1952, p. 73.

Fig. 3 – Cascata di eventi che portano alla coagulazione e punti di attacco degli anticoagulanti.



Le figure 1 e 2 ritraggono rispettivamente la quinta edizione della Farmacopea ufficiale del Regno d'Italia con la descrizione delle due varietà di mignatte utilizzabili: la sanguisuga *medicinalis* e quella *officinalis* e l'apparato buccale delle medesime.

Nelle edizioni successive alla quinta, la Farmacopea italiana non riporta più le sanguisughe in quanto il loro impiego è stato sostituito dall'entrata in terapia di altri anticoagulanti (eparina, derivati dell'eparina a basso peso molecolare come, per esempio, la calciparina; gli antagonisti della vitamina K ed infine l'irudina ricombinante)⁽⁵⁾.

L'irudina fu isolata e caratterizzata nel 1884 dal prof. John Herry Haycraft, docente di Fisiologia umana nella Università del Galles (Wales)⁽⁶⁾. È anche interessante notare che le sanguisughe contengono nella loro saliva, oltre all'irudina, altre sostanze proteiche come l'apyrase (ATP-difosfatasi) che inibisce l'aggregazione piastrinica ed alcune proteine ad azione vasodilatatrice ed anestetica locale (il morso della sanguisuga non è doloroso).

La figura 3⁽⁷⁾ schematizza la complessa cascata di eventi biochimici che portano alla coagulazione del sangue e quindi alla emostasi. Le frecce rosse indicano dove i farmaci anticoagulanti (aspirina, cumarine, irudina) bloccano la lunga catena di eventi che inducono la coagulazione. Per esempio, la freccia rossa dell'irudina indica che il maggiore principio attivo contenuto nella saliva delle sanguisughe blocca la coagulazione legandosi alla trombina ed impedendo così la trasformazione del fibrinogeno in fibrina. La fisiologica funzione della trombina è infatti quella di catalizzare la trasformazione del fibrinogeno in fibrina. La freccia verde indica come l'eparina, facilitando enormemente

⁽⁵⁾ RYDEL T.J., TULINSKY A., BODE W., HUBER R., *Refined structure of the hirudin-thrombin complex*, Journal of Molecular Biology, Sep 1991; 221 (2): 583-601.

⁽⁶⁾ HAYCRAFT J.B., *On the action of a secretion obtained from the medicinal leech on the coagulation of the blood*, Proc R Soc Lond 1884 B 36: 478-487.

⁽⁷⁾ *Modified by Coagulation*, Wikipedia, the free encyclopedia.

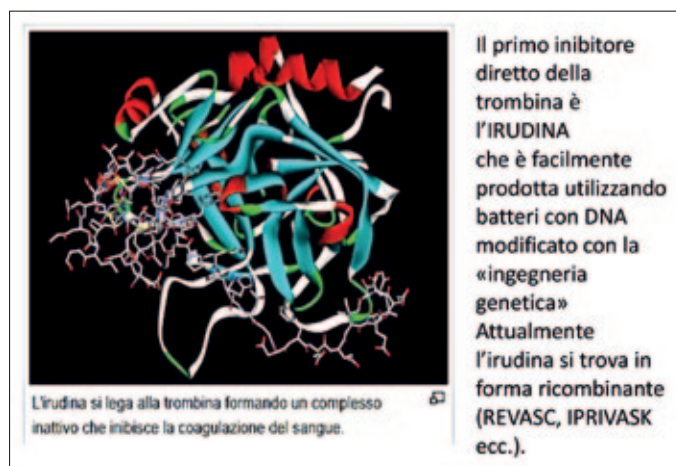


Fig. 4 – Complesso irudinaltrombina.



Fig. 5 – In questa foto del 1912, accanto allo zar Nicola ed alla zarina Alessandra Romanov, ci sono Alessio e da sinistra a destra Maria, Tatiana, Olga e Anastasia.

l'azione dell'antitrombina (il legame tra le due sostanze è fortemente incrementato), porta a sua volta al blocco della coagulazione.

Avendo quindi, oggi, il medico a disposizione una varietà notevole di farmaci antitrombotici, l'uso delle sanguisughe ha gradualmente perso interesse ed è stato quasi completamente abbandonato. Dico “quasi” perché esistono ancora alcuni impieghi clinici sia nella medicina umana che in quella veterinaria dove l'uso delle sanguisughe è indicato. Per esempio nella chirurgia plastica ricostruttiva, dove spesso si assiste ad una problematica congestione venosa a causa di un drenaggio venoso insufficiente, le mignatte sono risolutive. Le sanguisughe vengono inoltre usate per prevenire la cheratosi.

L'irudina ricombinante (Fig. 4) (Revasc, Iprivask, ecc.) può essere un valido sostituto dell'eparina in quei casi in cui il paziente è allergico o intollerante all'eparina. L'irudina, come tutte le proteine, non attraversa la barriera ematoencefalica.

Tutti i farmaci antitrombotici vanno usati con cautela e sotto attento monitoraggio in quanto possono essere mortali in seguito ad emorragie interne. Essi si potenziano fortemente tra di loro e pertanto la loro assunzione non deve essere assolutamente sottovalutata. L'acido acetilsalicilico (Aspirina, Rodina, Aspro, ecc.) viene largamente impiegato come antiinfiammatorio, analgesico, antipiretico e spesso non si tiene conto del suo effetto antiaggregante piastrinico (Fig. 3) che già si manifesta a dosaggi molto bassi (vedi cardioaspirina).

A questo proposito è interessante ricordare la storia del piccolo erede al trono di Russia “Alessio Romanov” (Fig. 5). Egli era l'ultimo figlio dello Zar Nicola e della Zarina Alessandra ed essendo maschio, a differenza delle quattro sorelle maggiori, soffriva di emofilia, malattia che si trasmette geneticamente solo ai maschi. A causa di questa malattia Alessio era spesso malato e afflitto da dolorosi ematomi. I medici di corte attutivano il dolore al bimbo somministrandogli Aspirina, recentemente scoperta dal giovane chimico della Bayer Felix Hoffmann. Alessio sopportava meglio il dolore ma la sua malattia peggiorava.

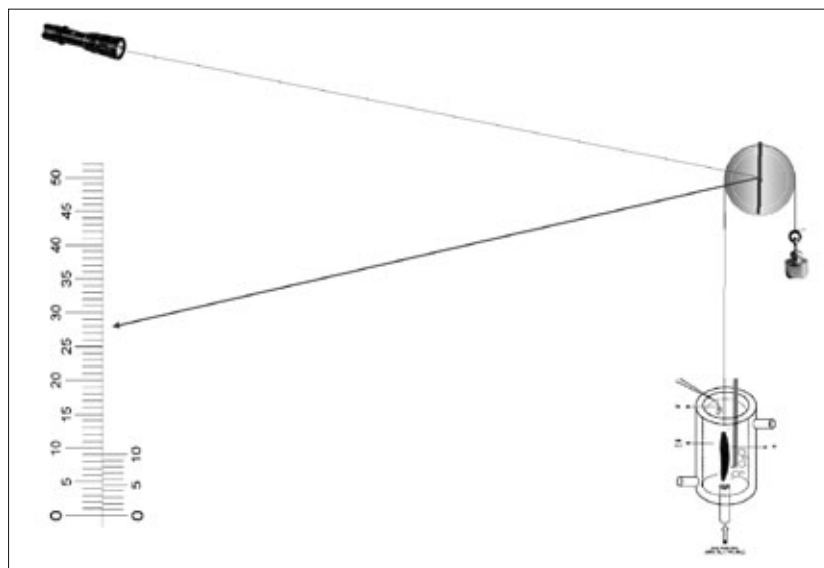


Fig. 6 – Sistema ottico di amplificazione del muscolo dorsale di sanguisuga.

La Zarina, donna molto religiosa, si affidò ad un monaco visionario (Grigori Rasputin), ritenuto santo, che, per prima cosa, allontanò tutti i medici di corte a cui si sostituì nelle cure di Alessio. Miracolosamente il bimbo migliorò sostanzialmente e il successo accrebbe la venerazione della Zarina per Rasputin. Il monaco, senza saperlo, aveva impedito l'azione antiaggregante dell'Aspirina il cui effetto si sommava alla mancanza del fattore VIII e/o del fattore IX che sono la causa rispettivamente della Emofilia A e B. Ambedue patologie ereditarie recessive.

Per finire, mi piace ricordare che le sanguisughe sono state molto utili anche nella ricerca farmacologica. Infatti gli organi interni della sanguisuga sono contenuti all'interno di un tubo muscolare che termina anteriormente con l'apparato buccale e posteriormente con una ventosa anale che è tuttavia posizionata ventralmente rispetto al forame anale. Il tubo muscolare si può essenzialmente dividere in una parte dorsale ed una parte ventrale. La parte muscolare dorsale del tubo è stata largamente impiegata (anche dal sottoscritto) per dosare quantità infinitesimali di acetilcolina. Essendo infatti il muscolo in questione un muscolo scheletrico viene contratto ad opera della acetilcolina che attiva la placca neuromuscolare stimolando i recettori nicotinici ivi contenuti. Con tale preparato biologico⁽⁸⁾ si riesce a dosare quantità di acetilcolina dell'ordine di qualche nanogrammo.

Inoltre il muscolo dorsale di sanguisuga non è sensibile ad altre sostanze attive sui muscoli lisci come per esempio l'istamina, la serotonina, la prostaglandina, ecc. che essendo spesso presenti nei liquidi biologici falserebbero il dosaggio. Inoltre, per confermare che la risposta contrattile del muscolo sia dovuta solo alla acetilcolina presente

⁽⁸⁾ MURNAGHAN M.F., *The morphinized eserinizd leech muscle for the assay of acetylcholine*, Nature: 1958 AUG 2; 182 (4631): 317.

nella soluzione da dosare, si ripete il dosaggio in presenza di curaro. Ovviamente in quest'ultima condizione sperimentale non si deve assistere ad alcuna contrazione.

La *figura 6* mostra il metodo da noi usato per amplificare grandemente la contrazione muscolare e riuscire, così, a misurare quantità di acetilcolina veramente minuscole, difficilmente misurabili con i metodi chimici.

In conclusione le mignatte o sanguisughe sono state e restano ancora "*parassiti utili*" se impiegate ragionevolmente secondo scienza.

Alessandro Bartolini

Ordinario in pensione del Dipartimento di Farmacologia
(NEUROFARBA) dell'Università di Firenze
alessandro.bartolini@unifi.it

HYRUDO MEDICINALIS (LEECHES) BETWEEN MYTH AND SCIENTIFIC REALITY

ABSTRACT

Since the dawn of time, leeches have been employed in medicine. The use of leeches was known already in the ayurvedica medical science (India), 1500 B.C.. Their maximum employment in therapy was reached around the XIX century. In that time, Great Britain alone imported 4 million of leeches each year! Likewise the greatest part of ancient medicine, leeches too exerted some medical positive result via placebo effect. Nevertheless in some cases of thrombotic disease they were really effective. The benefit was due to the injection of hirudin during leeching. As matter of fact hirudin, by doing a complex with thrombin, blocks the formation of thrombus formation. Therefore hirudin is an anticoagulant like heparin, Warfarin and so on, although by a different mechanism of action. Today, leeches are nomore used except for some kind of venous congestion resulting from reconstructive plastic surgery.

Leeches were also used, by employing their dorsal muscles, to perform very sensitive acetylcholine biological assays. Hirudin is today produced by recombinant technology.

In conclusion, leeches, if employed reasonably, according to science, still remain useful parasites.