

Fondamenti di botanica applicata: introduzione su botanicals come nutraceutici ed estratti erballi

L'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce

“Pianta medicinale”

ogni vegetale contenente, in uno o più dei suoi organi,
sostanze che possono essere utilizzate per fini
terapeutici.

“Pianta medicinale”

Echinacea purpurea o angustifolia o pallida

“Droga vegetale”

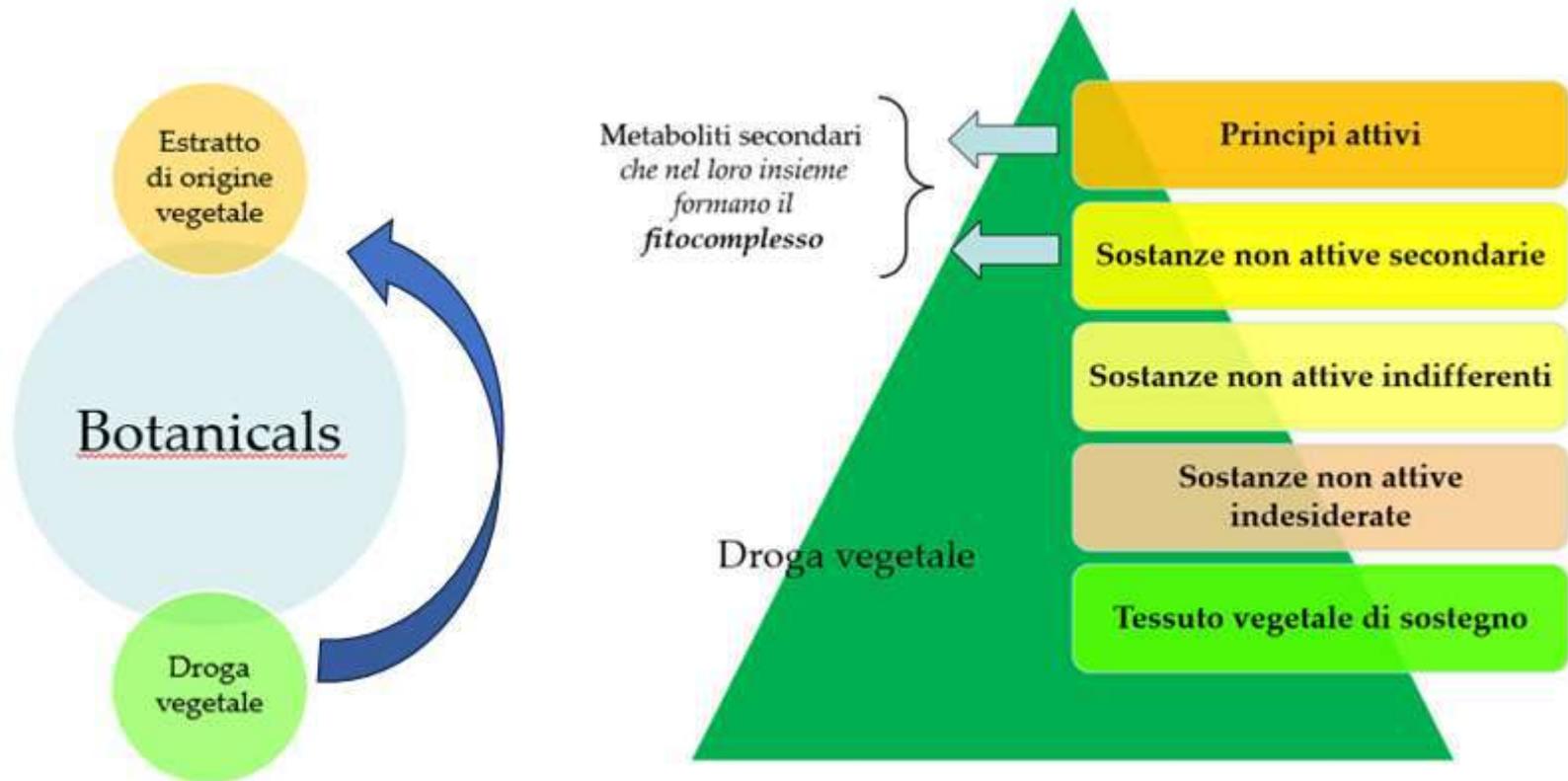
è la parte della pianta medicinale più ricca nei principi
attivi desiderati.

“Droga vegetale”

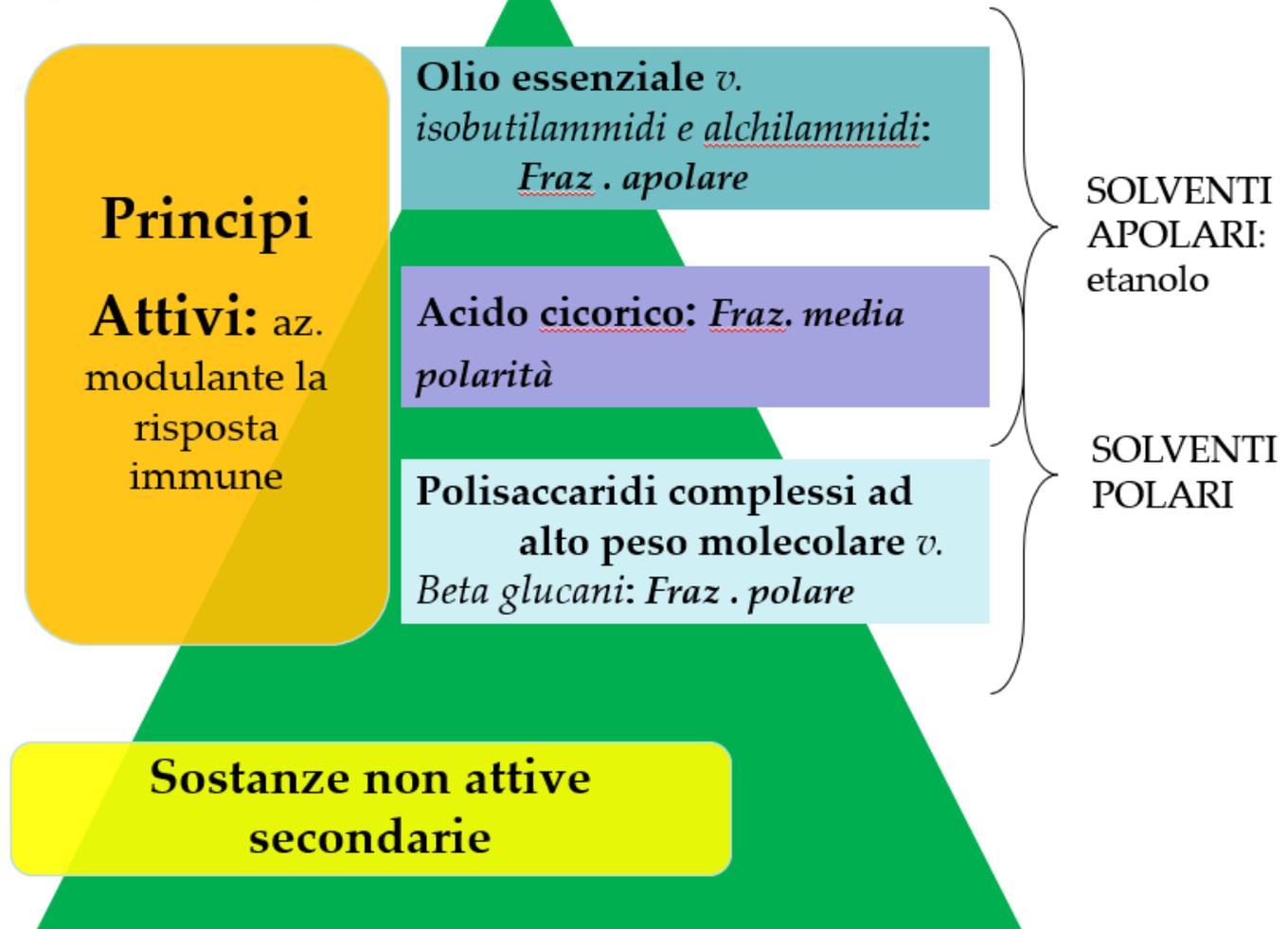
La droga è costituita dalla parte aerea e dalle radici

SOSTANZE E PREPARATI VEGETALI (BOTANICALS)

Definizione: preparato vegetale ottenuto sottoponendo l'ingrediente vegetale a vari trattamenti (v. estrazione, distillazione, spremitura, frazionamento, purificazione, concentrazione, fermentazione, triturazione e polverizzazione).



Esempio: fitocomplesso dell'Echinacea



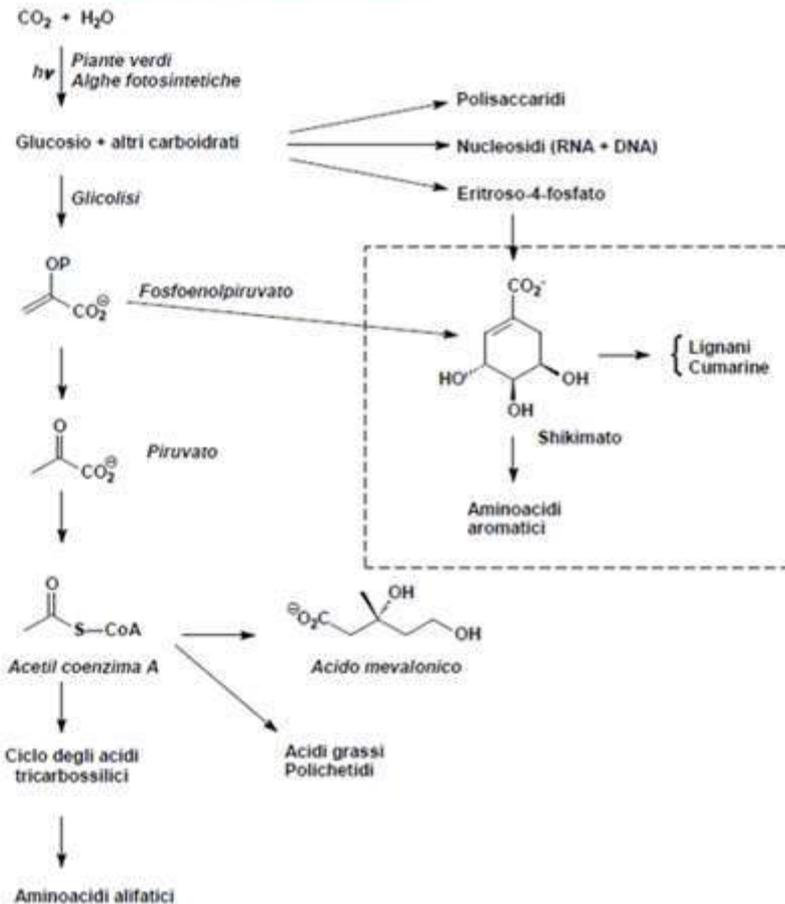
Esempio: fitocomplesso dell'Echinacea



Accenni classificativi in correlazione alla biochimica dei metaboliti secondari

Dal punto di vista biochimico i metaboliti secondari presenti nelle piante partendo dal glucosio possono seguire due distinti destini:

1. Formare l'ac. shikimico da cui deriva la lignina



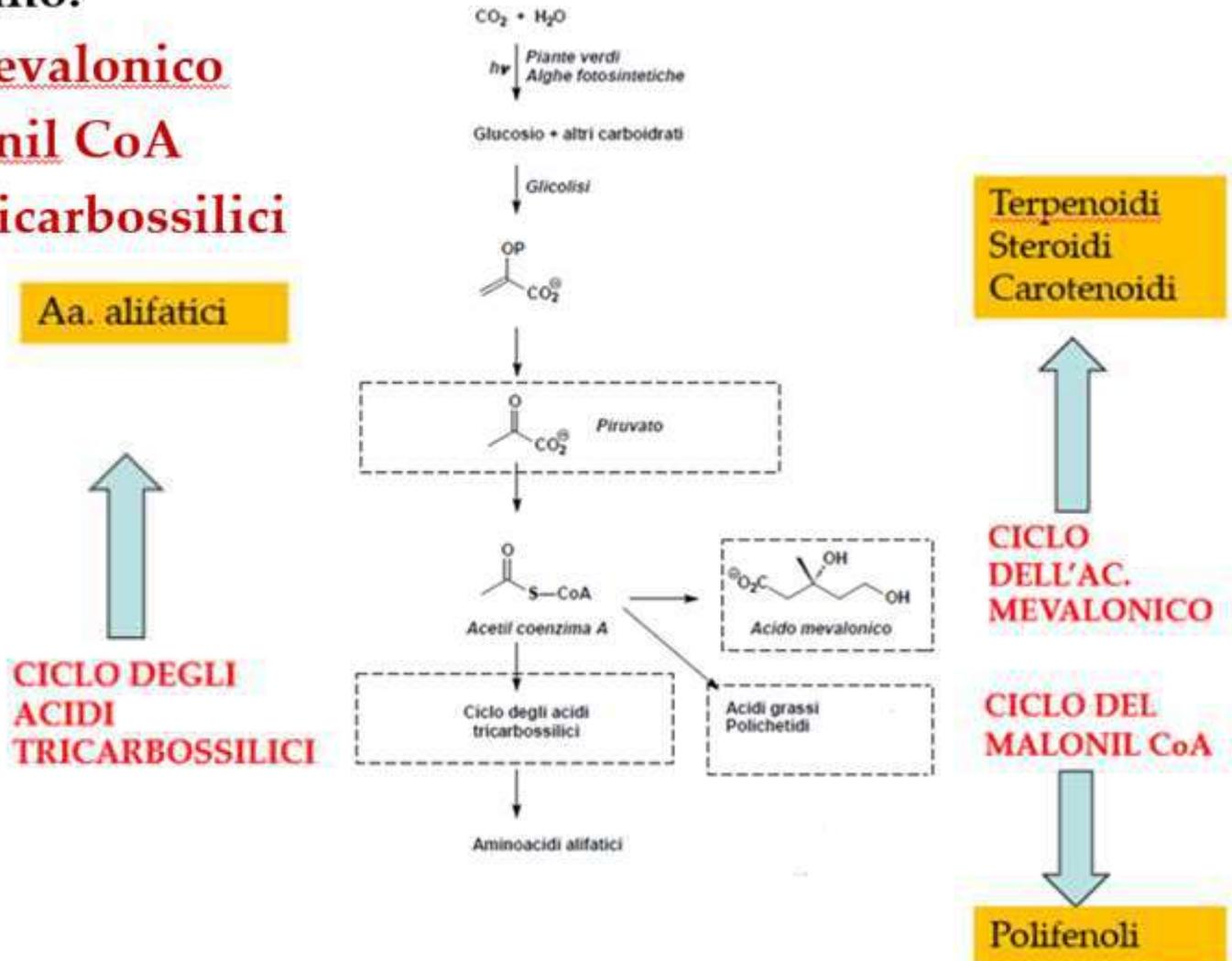
Lignani
Cumarine

CICLO
DELL'AC.
SHIKIMICO

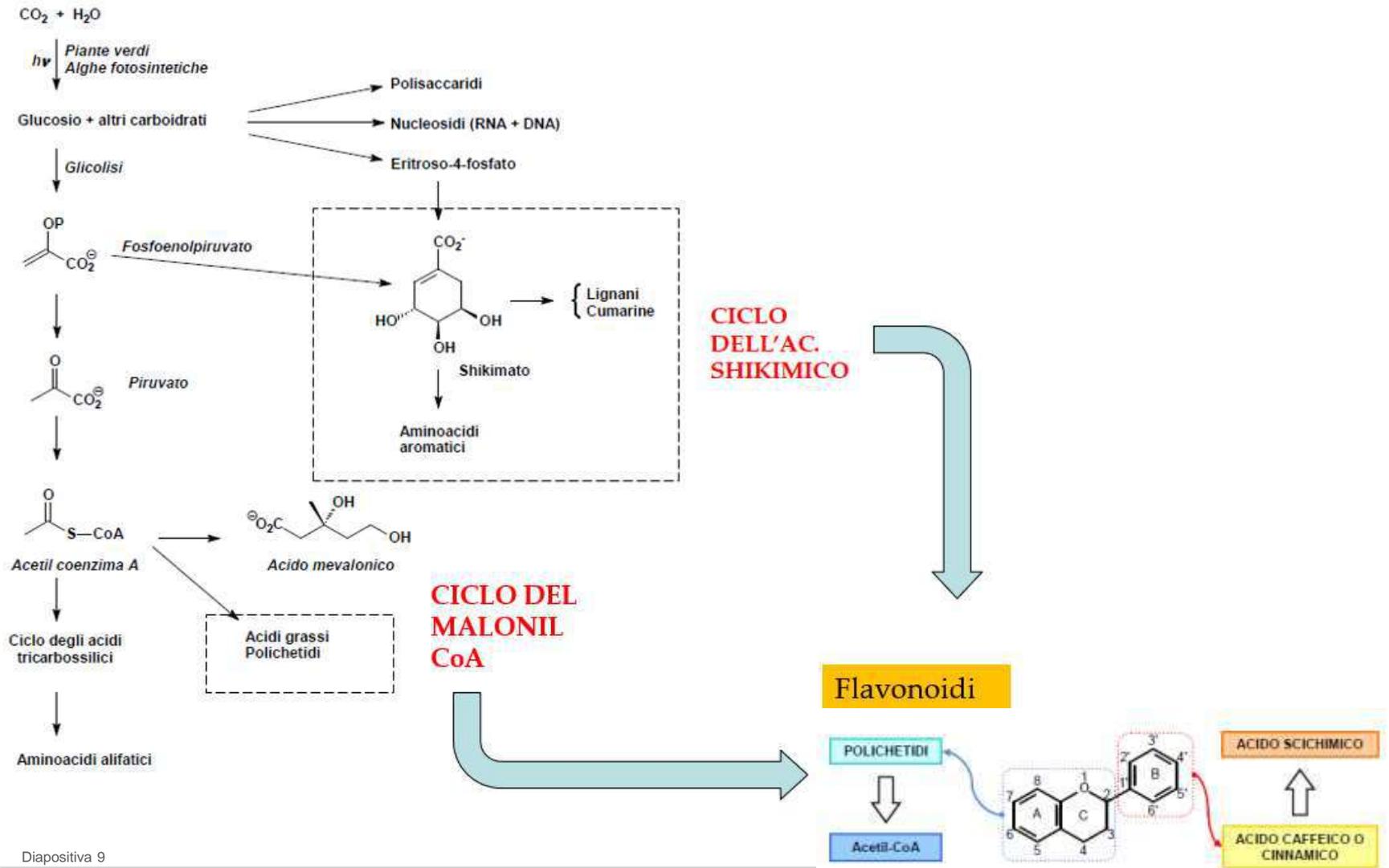
Aa. aromatici

2. Formare **Piruvato** da cui deriva **Acetil CoA** da cui derivano:

- Ac mevalonico**
- Malonil CoA**
- Ac. tricarbossilici**



3. Derivare da entrambi i cicli metabolici: i flavonoidi derivano sia dal ciclo dell'ac. Shikimico che dal Malonil CoA



Fuoriuscita dall'acqua delle piante

Strutturazione degli organi (cormo). Per trasportare fino alle foglie l'acqua assorbita dalle radici le piante sfruttano l'evaporazione dell'acqua, ma la traspirazione eccessiva può portare alla morte dell'organismo per disidratazione.

Protezione contro il disseccamento: creazione dell'epidermide

Formazione di cutina (v. stomi)

Diversificazione delle piante ed evoluzione verso organismi dotati di vita sempre più lunga

Per sostenere la parte aerea, nelle Cormofite il **tessuto legnoso**, costituito da cellule ricche di **lignina** assume una maggiore importanza.

Accrescimento del diametro

L'epidermide viene sostituita dal **sughero** impregnato di **suberina**.

Sintesi dei flavonoidi, sostanze, le quali, possono:

1. essere incorporate nella molecola di lignina;
2. assumere funzione di scavenger dei radicali liberi creati dai raggi UV;
3. assumere una funzione di deterrente verso i parassiti e gli erbivori.

In tutte le piante coesistono il ciclo dell'ac. Shikimico che il ciclo del Piruvato, ma con un diverso grado di utilizzazione.

Nelle piante arboree dotate di fusto ricco di lignina assume importanza predominante la via dell'ac. Shikimico, nelle piante erbacee è predominante il ciclo del Piruvato.

In tutte le piante sono presenti flavonoidi.

Metaboliti secondari delle piante

(da MacAdam: *Plant Structure & Function*, 2009 e Simon Cotton
Uppingham School, Rutland, UK)

Principali prodotti secondari

- terpeni (insolubili in acqua come i lipidi)
- composti fenolici
- alcaloidi (derivati da amminoacidi)

OPPURE

I metaboliti secondari possono essere suddivisi in:

1. glicosidi,
2. non glicosidi,
3. oli essenziali.

Esempi di estratti di origine vegetale:

1. Picnogenolo
2. Resveratrolo

OPC

Proantocianidine oligomeriche (OPC=Oligomeric Proantho Cyanidis)

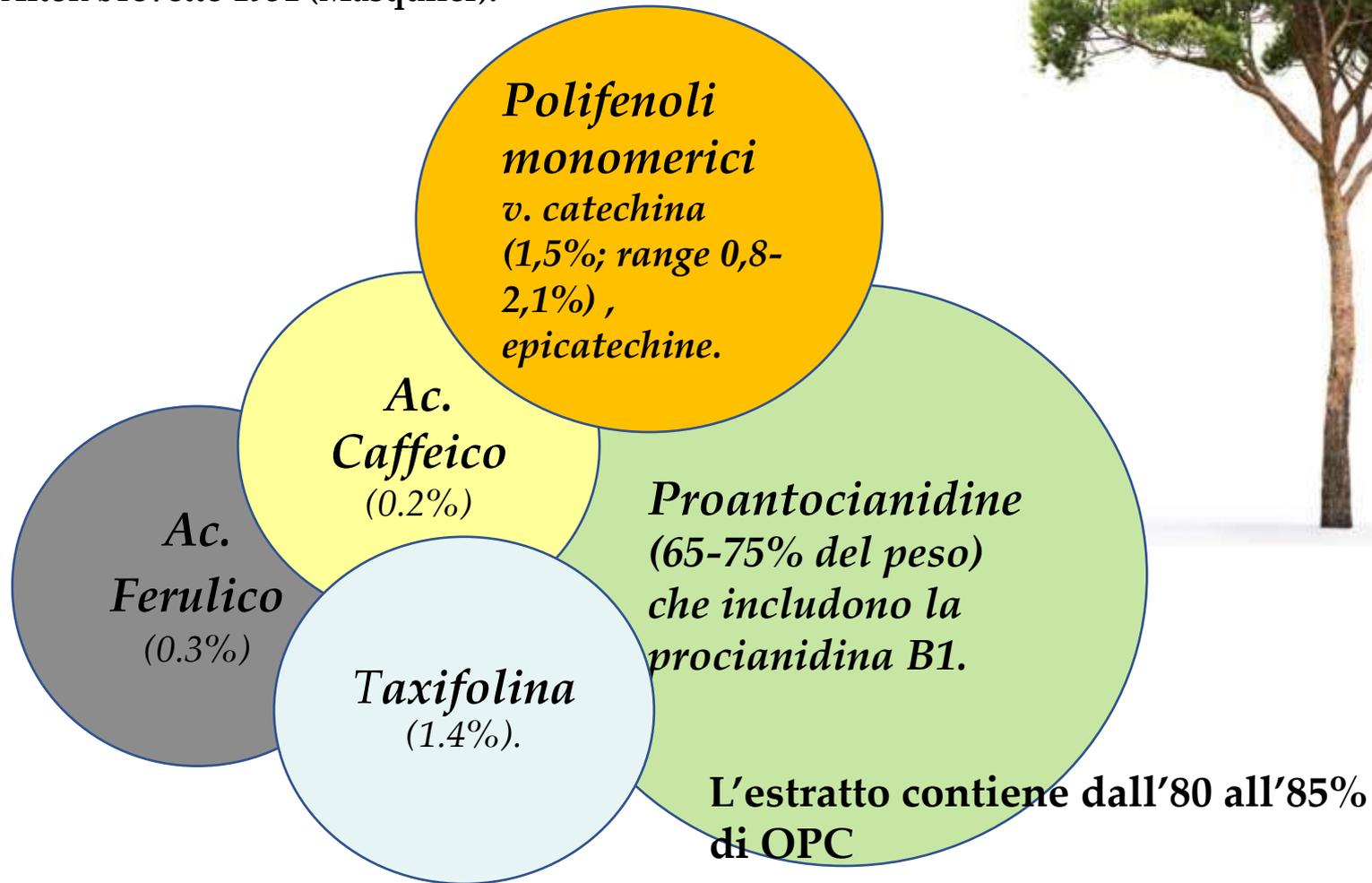
Le proantocianidine sono polimeri ad alto peso molecolare che si formano dalla condensazione ossidativa dell'unità monomerica flavan-3-olo con i flavan-3,4-dioli, prima in dimeri e successivamente in oligomeri.

Vengono denominate proantocianidine perché se vengono scisse con trattamento acido danno origine ad antocianidine come la cianidina.

PICNOGENOLO

Struttura del Picnogenolo

(è estratto da corteccia di Pino marittimo *Pinus Pinaster Solander* in Aiton brevetto 1951 (Masquelier).



Tutti questi composti agiscono in maniera sinergica, potenziando reciprocamente la propria attività antiossidante.

Gli oligomeri più biodisponibili e biologicamente attivi sono **dimeri, trimeri e tetrameri.**

Essi hanno la giusta grandezza per:

- 1. legarsi al collagene,**
- 2. svolgere inibizione enzimatica,**

- **L'azione antiossidante** deriva dalla capacità di inibire l'enzima **xantina-ossidasi**, induttore dell'anione superossido (sono 30 volte più efficaci della vitamina E) pertanto limita la formazione di specie reattive dell'ossigeno e dell'ossido nitrico indotto nonché l'oxidative-burst macrofagico.
- **L'azione antienzimatica** si attua su elastasi, collagenasi, ialuronidasi, betaglucuronidasi coinvolti nel ricambio delle componenti della matrice extravascolare; hanno un notevole tropismo per i tessuti ricchi di glicosaminoglicani (v. pareti dei vasi sanguigni) per cui rinforzano i capillari.
- **A livello del nucleo inibisce l'espressione di citochine proinfiammatorie (v. IL-1) tramite la regolazione di fattori della trascrizione.**

PERTANTO

Le proantocianidine **bloccano l'intero processo ossidativo:**

- a. impedendo la formazione di composti contenenti ossigeno attivo;**
- b. limitando l'intera attività enzimatica.**

Tali sostanze hanno un notevole tropismo per i tessuti ricchi di glicosaminoglicani (v. pareti dei vasi sanguigni, per cui il risultato di questa azione si manifesta con un rinforzo dei capillari).

Uhlenhut K, Högger P.

Facilitated cellular uptake and suppression of inducible nitric oxide synthase by a metabolite of maritime pine bark extract (Pycnogenol)

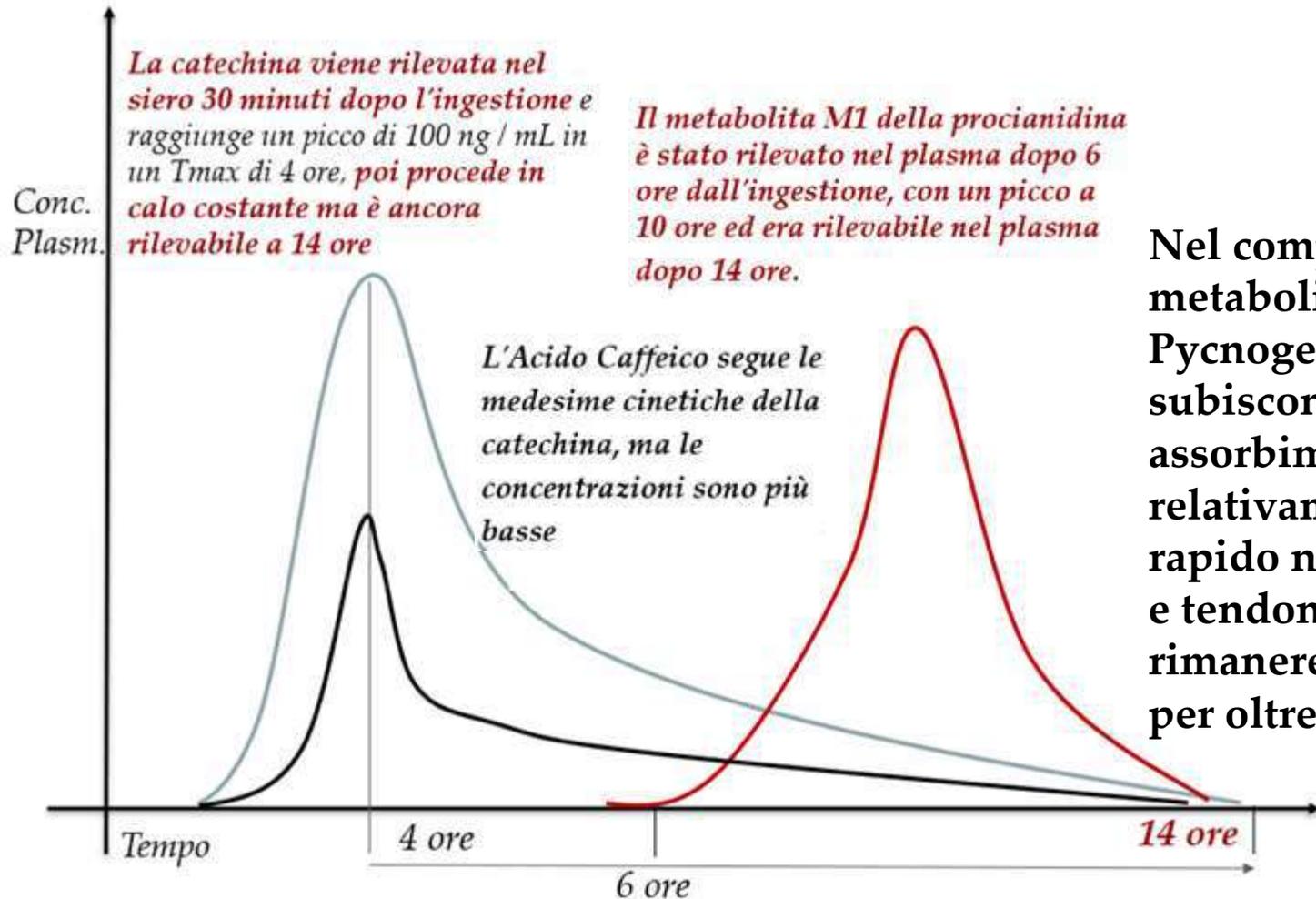
Free Radic Biol Med.(2012 Jul 15)

Il pycnogenolo consiste in un insieme di catechine e flavanoli noti come procianidine e contiene una piccola quantità di catechine libere, ma le azioni farmacologiche riscontrate dopo somministrazione orale di Pycnogenolo sono il risultato dei metaboliti delle procianidine dopo la digestione da parte dei batteri colici. Nelle urine si ritrovano due metaboliti delle Procianidine:

- I. M1** è generato dalla fermentazione microbica nel colon delle catechine [(-) - epicatechina, (+) - catechina] e da procianidine; **M1 è un potente anti-infiammatorio e anti-ossidante ed è considerato il principale ingrediente bioattivo;**
- II. M2.** è un altro bioattivo che può essere formato dalla procianidina

M1 si forma in seguito a digestione batterica dalla catechina; pertanto i componenti di Pycnogenol® sono modificati dai batteri intestinali e tale processo può aumentare o diminuire l'effetto in vivo.

Cenni di farmacocinetica



Nel complesso, i metaboliti del Pycnogenol® subiscono un assorbimento relativamente rapido nel plasma e tendono a rimanere elevati per oltre 14 ore .

Grimm T, Skrabala R, Chovanová Z, Muchová J, Sumegová K, Liptáková A, Duracková Z, Högger P
Single and multiple dose pharmacokinetics of maritime pine bark extract (pycnogenol) after oral administration to healthy volunteers

Il metabolita M1 viene assorbito e si accumula nelle cellule immunitarie (macrofagi e monociti) e nelle cellule endoteliali.

Questo spiega la bioattività nelle cellule immunitarie quando la concentrazione sierica (100 ng/mL circa) è inferiore alla concentrazione attiva richiesta per gli effetti immunologici (10 µg/mL circa), e spiega gli effetti correlati all'accumulo per cui si assiste all'effetto ritardato del Pycnogenol®.

Gli effetti antinfiammatori di M1 nei monociti/macrofagi sono correlati all'inibizione dell'ossido nitrico inducibile e si esplicano ad alte dosi (100 ng/mL circa),

mentre

l'accumulo di M1 a livello delle cellule endoteliali con dosaggi molto più bassi (10 µg/mL), potrebbe, tramite la sintesi di NO, indurre un'azione antiossidante a livello vasale

[Uhlenhuth K, Högger P. Facilitated cellular uptake and suppression of inducible nitric oxide synthase by a metabolite of maritime pine bark extract (Pycnogenol) *Free Radic Biol Med.*(2012)].

In uno studio di farmacocinetica si è visto che:

1. l'acido caffeico, la taxifolina, l'acido ferulico e M1 si legano agli eritrociti umani, ma **solo M1 si accumula all'interno delle cellule**; l'aumento di oltre 30 volte nel rapporto di ripartizione degli eritrociti / plasma indica che i globuli rossi rappresentano un compartimento significativo per la distribuzione di M1;
2. **la penetrazione di M1 negli eritrociti è diminuita in presenza di glucosio** e in presenza di concentrazioni più elevate del metabolita stesso, suggerendo una captazione facilitata nei globuli rossi, probabilmente tramite GLUT-1.

Max Kurlbaum , Melanie Mülek, Petra Högger

Facilitated uptake of a bioactive metabolite of maritime pine bark extract (pycnogenol) into human erythrocytes

PLOS ON April 2013 | Volume 8

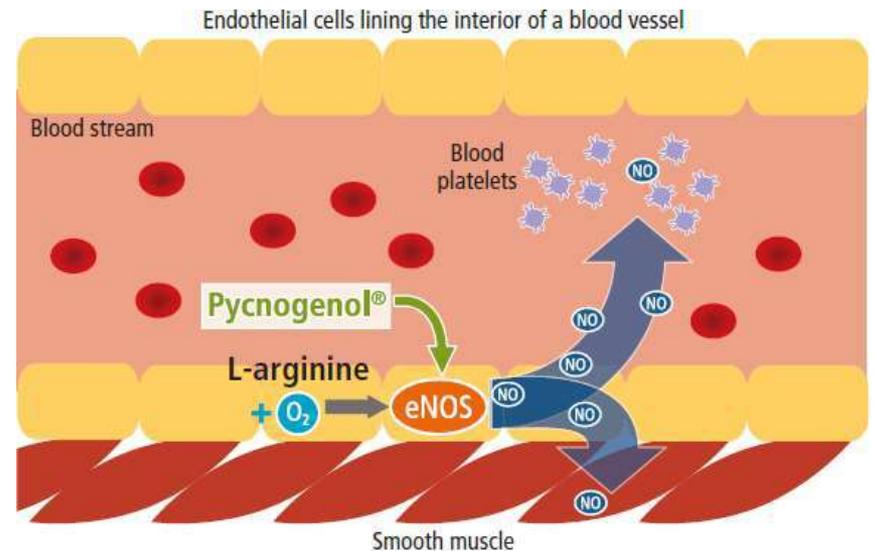
Effetti sul cardiocircolatorio

Effetti vasodilatatori

Il picnogenolo aumenta i livelli sierici di ossido nitrico (NO) per:

- **riduzione di NO a superossido;**
- **allungamento dell'emivita** (*Carr A, 2000*);
- **stimolazione diretta dell' enzima ossido nitrico sintasi (NOS)** (*Fitzpatrick DF, 1998*).

Il Picnogenolo in individui sani alla dose di 180 mg induce rilassamento dell'endotelio.



L'effetto del Pycnogenol® (180 mg./die somministrati per 2 settimane), sulla vasodilatazione endotelio-dipendente e sul flusso sanguigno è stato analizzato in uno studio su 16 giovani volontari sani in doppio cieco, controllato con placebo.

La dilatazione arteriosa e l'aumento del flusso sanguigno sono stati indotti con l'infusione di quantità crescenti di acetilcolina, che stimola l'attività dell'eNOS.

Dopo due settimane di integrazione il flusso sanguigno dell'avambraccio è aumentato fino al 46% in più rispetto al basale.

Tests di controllo eseguiti utilizzando un antagonista della L-arginina hanno dimostrato che il Pycnogenol® aumenta la vasodilatazione attraverso la stimolazione della sintesi di NO endoteliale.

[Nishioka K, Hidaka T, et al.

Pycnogenol®, French maritime pine bark extract, augments endothelium-dependent vasodilation in humans.

Hypertens Res 30: 775-780, 2007.]

Il Picnogenolo influisce sulla pressione arteriosa in quanto:

- **agisce come un ACE-inibitore naturale,**
- **protegge le membrane cellulari dallo stress ossidativo,**
- **aumenta l'NO e migliora la funzionalità endoteliale,**
- **diminuisce l'attività della mieloperossidasi,**
- **migliora il flusso corticale renale,**
- **riduce l'escrezione urinaria di albumina,**
- **diminuisce la proteina-C reattiva ad alta sensibilità.**

Maimoona A, Naeem I, et al.

A review on biological, nutraceutical and clinical aspects of French maritime pine bark extract.

J Ethnopharmacol 2011; 133: 261–77.

Uno studio RCT ha esaminato gli effetti sui fattori di rischio cardiovascolare in 45 pazienti con DM2 in terapia con ACE-inibitori, che hanno ricevuto **125 mg di pycnogenolo al giorno per 12 settimane.**

La supplementazione ha migliorato la pressione sanguigna nel 58,3% dei soggetti, con una riduzione del 50% della dose richiesta di ACE-inibitori.

La maggior parte degli effetti ha richiesto due mesi di integrazione per manifestarsi e sono stati mantenuti fino alla fine dello studio di 3 mesi.

Il miglioramento della pressione sanguigna (valutato sulla base della riduzione del dosaggio richiesto di ACE-inibitori) è stato associato a livelli ridotti di endotelina-1.

Zibadi S, Rohdewald PJ, et al.

Reduction of cardiovascular risk factors in subjects with type 2 diabetes by pycnogenol supplementation.

Nutr Res 2008; 28: 315–20.

In una meta-analisi si riporta che l'integrazione col Pycnogenol® :

- a) **determina la riduzione della pressione arteriosa nella sindrome metabolica** (sia della PA minima che della PA massima dopo 2 mesi di trattamento) **e nel diabete mellito di tipo 2 (dopo 12 settimane)**
- b) **permette la riduzione della terapia** (v. Nifedipina da 21,5 mg. a 15 mg.).

L'effetto ipotensivo viene correlato a:

1. inibizione dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE).

Il Pycnogenol® esercita un effetto inibitorio sull'ACE del 50%

(Blazso G, et al 1996). **L'aggiunta al ramipril determina un effetto**

significativamente maggiore rispetto al solo ramipril

(Cesarone MR, Belcaro G, et al. 2010; Stuard S, Belcaro G, Cesarone MR et al 2010).

2. produzione di ossido nitrico (NO)

Il Pycnogenol® inibisce la vasocostrizione indotta dall'adrenalina; **tale risposta è dovuta all'aumento dei livelli di NO, perché l'inibitore della NOS inibisce il rilassamento, e l'aggiunta di L-arginina lo ripristina** (Fitzpatrick DF, et al,1998). L'integrazione per **2 settimane** aumenta la risposta del flusso sanguigno all'acetilcolina (*un vasodilatatore endotelio-dipendente*) e la somministrazione di un inibitore della NOS abolisce la vasodilatazione (Nishioka K, et al, 2007).

3. attività antiossidanti

In pazienti con sindrome metabolica la riduzione dello stress ossidativo è significativamente più marcata **dopo 6 mesi di supplementazione** (Belcaro G, et al. 2013). Soggetti sani che hanno ricevuto il picnogenolo per 6 settimane hanno incrementato l'attività antiossidante che è tornata al valore di base dopo un periodo di wash-out di 4 settimane (Devaraj S, et al. 2002).

Conclusioni dedotte dall'analisi dei sottogruppi

- I. L'effetto di ipotensivo si osserva spt. nei pazienti ipertesi, pertanto, i partecipanti con una pressione maggiore al basale, che necessitavano di un trattamento, avevano maggiori probabilità di beneficiare dell'integrazione.**
- II. Il picnogenolo migliora la pressione sanguigna nei pazienti ipertesi, ma gli effetti sono modesti. Il supplemento riduce il dosaggio richiesto di farmaci antipertensivi, ma non elimina del tutto il loro bisogno.**
- III. L'effetto ipotensivo è più pronunciato quando l'intervento è superiore a 12 settimane, pertanto, è necessario un periodo più lungo per migliorare la normalizzazione della pressione.**

Attività antiaggregante piastrinica

Quando testato in vitro con l'acido acetilsalicilico (ASA) (che determina un'inibizione del 25% dell'aggregazione piastrinica), **il picnogenolo (10-100 µg/mL) non solo ha proprietà antiaggreganti intrinseche (attraverso l'inibizione dell'aggregazione piastrinica ADP-dipendente), ma aumenta anche le proprietà dell'ASA.** (Golański J1, Muchova J, et al.,2006)

I fumatori presentano livelli più elevati di adrenalina e noradrenalina rispetto ai non fumatori e pertanto hanno una elevata reattività piastrinica; la somministrazione di **una dose di 100 mg** ai fumatori riduce in modo significativo la reattività piastrinica in modo analogo a 500 mg. di ac. Acetilsalicilico (inibitore della ciclossigenasi-2) senza l'aumento del tempo di sanguinamento. **L'effetto antiaggregante è dose-dipendente entro un intervallo di dose compreso tra 100 e 125 mg.** (Pütter M, et al 1999)

Effetti antinfiammatori

L'integrazione con 200 mg picnogenolo per cinque giorni inibisce l'attivazione di NF-kB del 15,5% e riduce la concentrazione di MMP9 (*metalloproteinasi di matrice che regola i processi di rimodellamento che coinvolgono l'infiammazione in quanto degrada direttamente le proteine della matrice extracellulare e attiva citochine e chemochine che regolano il rimodellamento dei tessuti e facilita il movimento delle cellule immunitarie attraverso le membrane*). [Tanja Grimm, et al. 2006]

Una singola dose di 200 mg di picnogenolo:

- **riduce del 16,5 +/- 35,3% gli enzimi MMP9 e COX-2 tramite l'inibizione dell' NF-kB**
- **riduce il COX1 del 13,8 +/- 18,1% in modo indipendente da NF-kB**
- **riduce il PGF 2 α del 23%**

[Schäfer A, Chovanová Z, et al.2006]

Inibisce:

- a) **l'espressione di citochine proinfiammatorie (v. IL-1) tramite la regolazione di fattori della trascrizione redox-dipendenti.** (Cho KJ et al, *Toxicol Appl Pharmacol.* 2000 Oct 1;168(1):64-71);
- b) **la formazione di specie reattive dell'ossigeno e dell'ossido nitrico** (Packer L et al *Free Radic Biol Med.* 1999 Sep;27(5-6):704-24);
- c) **l'oxidative-burst macrofagico** (Nelson AB et al, Loma Linda University, *Drug Dev Ind Pharm.* 1998 Feb;24(2):139-44])

Dopo stimolo infiammatorio, l'incubazione dei macrofagi con il metabolita M1 viene inibita la produzione di nitrito in modo dose-dipendente con un valore IC50 di 1,3ug / mL e soppressa l'espressione di iNOS con un IC50 di 3,8ug / mL.
per arrivare ad una soppressione quasi assoluta di NO a 50 mcg / mL.

La potenza di M1 in vitro risulta 20 volte maggiore di quella dell'idrocortisone.

Colon irritabile

Alcuni studi hanno segnalato un possibile effetto rilassante sul tessuto muscolare liscio, [Rohdewald P. 2014] pertanto in uno studio è stato valutato nel trattamento dell'IBS su 77 soggetti sani.

I pz. sono stati divisi in 3 gruppi:

1. il gruppo A ha assunto 10 mg di Buscopan al bisogno,
2. il gruppo B ha assunto Antispasmina forte (composto da 50 mg di papaverina cloridrato + 10 mg di estratto di belladonna) al bisogno,
3. il gruppo C ha assunto **Pycnogenol® alla dose di 150 mg/die per 3 settimane.**

Dopo 4 settimane, il miglioramento del dolore è stato significativamente maggiore nel gruppo Pycnogenol® . [Belcaro G, et al. 2018 Jun]

Ulteriori campi di indagine

- 1. l'aggiunta al chewingum induce riduzione della placca gengivale**
(Kimbrough C et al, Loma Linda University, CA, Phytomedicine. 2002 Jul;9(5):410-3);
- 2. la somministrazione riduce l'area del melasma dell'80% (il melasma o cloasma è un'alterazione a livello cromatico della cute caratteristica della gravidanza, ma può anche essere causato dall'assunzione della pillola anticoncezionale)(Ni Z et al, China,Phytother Res. 2002);**
- 3. la somministrazione di 200 mg./die per 4 settimane migliora i sintomi dell'asma e riducono i livelli dei leucotrieni nel plasma**
(Belcaro G, Luzzi R, et al. Panminerva Med. 2011.);
- 4. riduce la VES e il Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index nel LUPUS ERITEMATOSUS SISTEMICO** *(Stefanescu M et al, Cantacuzino Institute, Romania, Phytother Res. 2001)*

5. **fertilità maschile: 200 mg/die per 90 giorni** la morfologia e la capacitazione degli spermatozoi è aumentata del 38% (*Roseff SJ., J Reprod Med. 2002*)
6. **funzione sessuale maschile: 200 mg/die**, dopo il terzo mese di terapia un ripristino della normale funzione sessuale nell'80% dei casi e di una normale erezione nel 92% dei casi [è opportuno associare levo-arginina](*Stanislavov R and Nikolova V. 2003*);
7. **dismenorrea: 30 mg. x 2 v./die** dall'ottavo giorno del ciclo (*Kohama T et al, J Reprod Med. 2004*)
8. **diabete:**
 - **100 mg./die per 12 settimane** associato alla terapia convenzionale riduce significativamente la glicemia rispetto al placebo (*Liu X et al.2004*)
 - **50 mg x 3v./die per 2 mesi** la retinopatia si arresta e la funzione visiva migliora (*Spadea L. and Balestrazzi E., Int Ophthalmol. 2001*)

Il picnogenolo:

- Ha il maggior riscontro per il proprio utilizzo come supporto della funzione cardiovascolare.
- Ha una buona letteratura per quanto riguarda l'utilizzo nell'asma e nell'insufficienza venosa cronica.
- Viene utilizzato anche nell'ambito della modulazione immunitaria.
- **Occorrono 4 settimane, per ottenere il miglioramento del dolore nelle patologie intestinali, mentre per l'effetto ipotensivo occorrono 12 settimane.**
- **Per gli effetti antinfiammatori diretti occorrono dosi pari o superiori ai 150 mg., mentre per l'azione antiaggregante piastrinica e per la azione di potenziamento dell'efficacia dei farmaci (v. S. Metabolica) sono sufficienti dosi pari ai 100 mg.**



Vitis v. var. rubra

RESVERATROLO



*Polygonum
cuspidatum*

Il resveratrolo fu isolato per la prima volta in Giappone, da **Takaoka** nel 1940, dalle radici di Elleboro bianco (*Veratrum grandiflorum*) e nel 1963, in Giappone, **Nonomura** isolò il resveratrolo dal *Polygonum*.

Nel 1976 **Langcake e Pryce** osservarono che nella *Vitis vinifera*:

- 1) le concentrazioni aumentavano con la durata della fermentazione del mosto;**
- 2) la presenza della molecola era maggiore nel mosto di uve rosse rispetto a quelle bianche** (*bucce e vinacce sono rimosse prima della vinificazione nel bianco, diminuendone la quantità estratta*);
- 3) le concentrazioni aumentavano se la pianta era stata esposta a contaminazione da parte del fungo *Botrytis cinerea*.**

Il resveratrolo è una **fitoalessina**, molecola prodotta dalle piante in risposta a stimoli biotici o abiotici, quale l'infezione da fungo da *Botrytis cinerea* (*Langcake e Pryce, 1976*), stress da ferita (*Langcake e Pryce, 1976*), irradiazione UV (*Adrian et al., 2000; Commun et al., 2003*), esposizione a metalli pesanti (*Adrian et al., 1996*) e trattamento con ozono (*Schubert et al., 1997*).

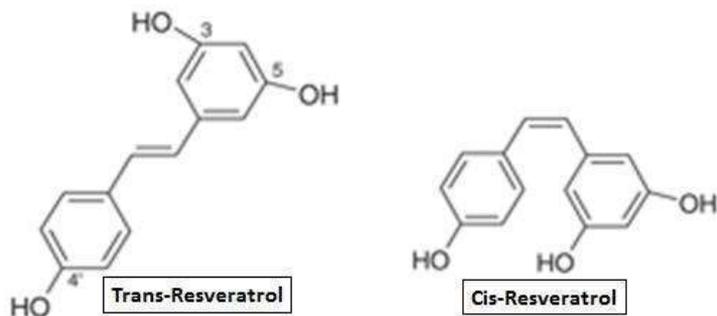
Il resveratrolo e gli altri stilbeni raggiungono la massima concentrazione nella vite nella buccia degli acini e nelle foglie (*Frémont, 2000; Bavaresco et al., 2006; Orallo, 200*).

Nel **1992** l'epidemiologo **Serge Renaud**, coniò l'espressione «**paradosso francese**»; il suo studio, aveva rilevato come in Francia, nonostante l'alto consumo di alimenti ricchi in acidi grassi saturi l'incidenza di mortalità per malattie cardiometaboliche è inferiore rispetto ad altri Paesi dieteticamente comparabili in virtù dell'assunzione di vino rosso (20-30 g/die).

Nel **1997** su Science, il gruppo del prof. **Pezzuto** pubblicò un articolo sulle proprietà antiossidanti e anti-cancerogene del resveratrolo.

Nel **2003** su Nature, il gruppo del prof **David Sinclair** pubblicò le capacità del resveratrolo di attivare le **sirtuine** (gli *enzimi della longevità*) e prolungare significativamente la durata "della vita del lievito *Saccharomyces cerevisiae*, fino al 70%, in maniera analoga a quanto ottenuto con un protocollo di restrizione calorica.

Il resveratrolo esiste in due isomeri in cui i due anelli fenolici sono arrangiati nella configurazione trans o cis; ambedue le forme sono prodotte dalle piante, ma **la forma TRANS è quella biologicamente più attiva (la modulazione della risposta infiammatoria, [Rius C, Abu-Taha M, et al. 2010] e l'effetto anti-proliferativo non si osservano con la forma CIS).** [Anisimova NY, Kiselevsky MV, et al. 2011].



(Adapted from: Cottart CH, et al. Resveratrol bioavailability and toxicity in humans. Mol Nutr Food Res. (2010))

Le piante producono inoltre dimeri e oligomeri del resveratrolo ed esistono diverse forme di resveratrolo glicosilato (v. *glucoside trans-polidatina*), cioè legato ad uno zucchero (la glicosilazione lo protegge dall'ossidazione enzimatica, aumentandone l'emivita all'interno delle cellule vegetali e preservandone la sua capacità antiossidante).

Farmacocinetica

Nell'uomo il 75% del resveratrolo somministrato per via orale è assorbito dalla mucosa intestinale (*Frémont, 2000; Walle et al., 2004*), attraversa le membrane cellulari per diffusione passiva ed entra nelle cellule epiteliali.

Successivamente, viene metabolizzato per: **solfatazione** (intestino/fegato), **glucuronidazione** (intestino/fegato), **idrogenazione del doppio legame alifatico** (microflora intestinale).

Solo il 10% rimane libero e non coniugato, la coingestione con i flavonoidi v. quercitina provoca un'inibizione competitiva che determina tassi più alti di resveratrolo libero (*Aumont et al., 2001; Henry-Vitrac et al., 2006; King et al., 2006*).

Le forme solfonate sono inattive (*Walle et al., 2004*), **mentre la coniugazione all'acido glucuronico protegge la molecola che, così, può raggiungere tutti gli organi e i tessuti ed essere riattivata da β -glucuronidasi** (*Aumont et al., 2001; Henry-Vitrac et al., 2006; King et al., 2006*).

Il trasporto nel sangue avviene tramite il legame con l'albumina e l'affinità di legame con l'albumina è migliorata in presenza di acidi grassi molto probabilmente a causa di cambiamenti strutturali dell'albumina quando si lega agli acidi grassi (*Khan MA et al. 2002*).

I livelli plasmatici sono maggiori dopo somministrazione mattutina, medi a pranzo, minori a cena pertanto la biodisponibilità è maggiore se assunto al mattino (*Vaz de Silva et al., 2008*).

La curva concentrazione-tempo si riduce del 46% e il picco di concentrazione plasmatica del 45% quando il resveratrolo è assunto con alimenti ad elevato contenuto di grassi (*la Porte et al., 2010*).

La biodisponibilità è molto bassa (<1%), questo dipende da un metabolismo rapido ed intenso e/o dalla captazione in tessuti specifici (il fegato elimina dal circolo la maggior parte) (*Walle M et al. 2011*).

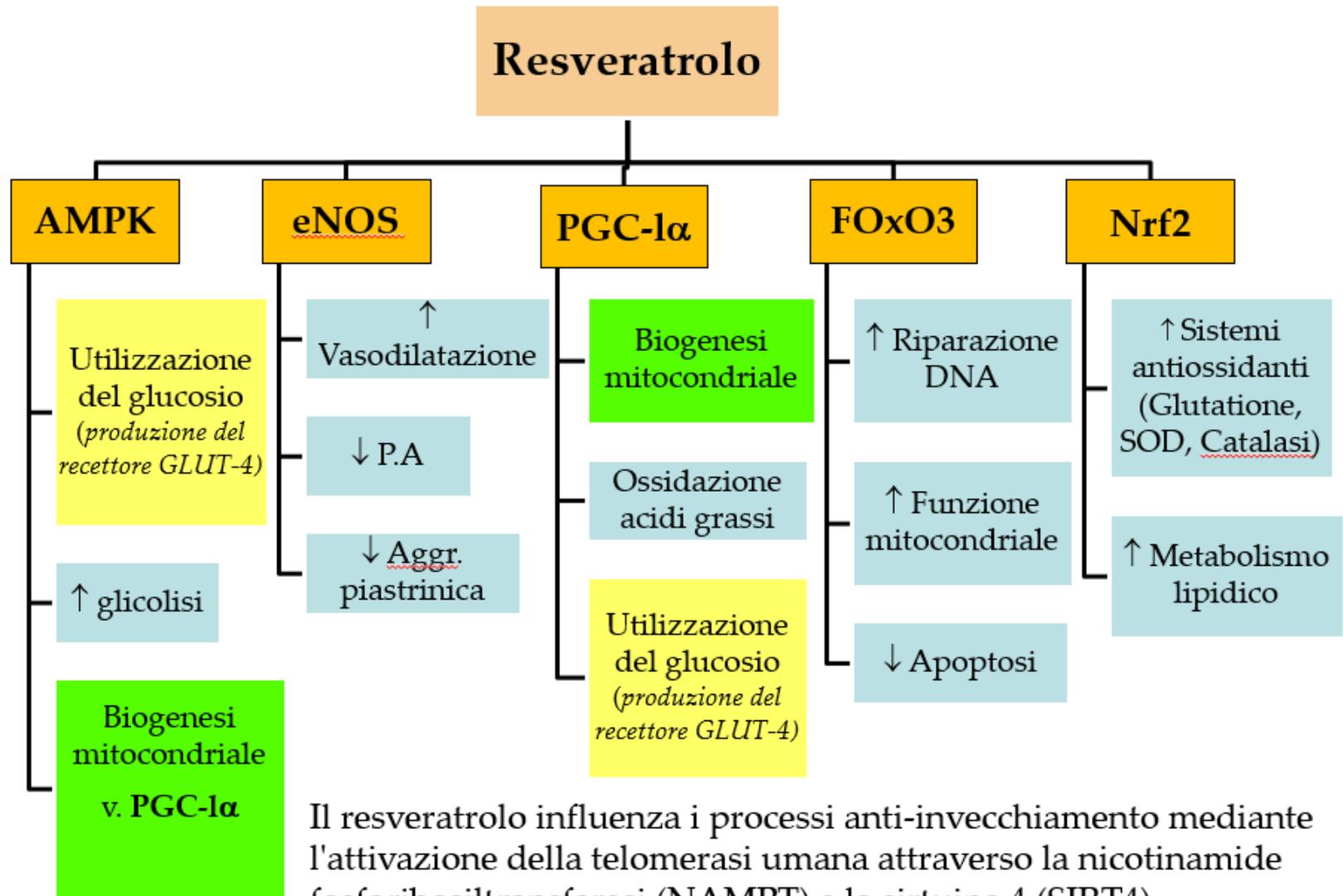
Il resveratrolo è facilmente assorbito dalle cellule (*Walle M et al. 2004*) **e si accumula nelle cellule entro 10 minuti** (*Wu JM, et al.2011*).

Effetti

Il resveratrolo esercita effetti:

1. **A livello del sistema immunitario** (protezione dalle infezioni ed aumentata difesa antinfettiva),
2. **A livello del sistema cardiovascolare** (attività antiaterosclerotica, modulazione pressoria e fluidificante)
3. **Antiossidanti.**

Gli effetti biologici possono essere classificati in **diretti ed indiretti.**



Xia L, et al. 2008; Peixin H. et al. 2015

Azione antiossidante

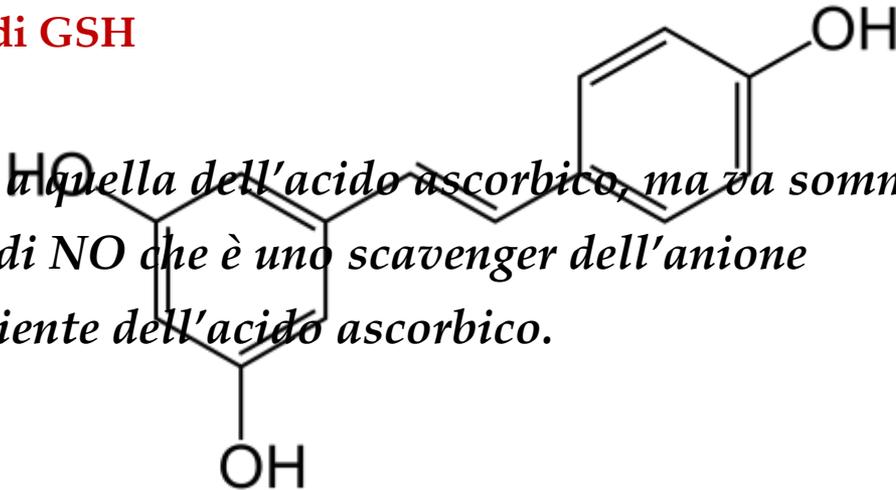
La **funzione antiossidante diretta** viene esplicitata attraverso:

- a) **formazione di un radicale stabile grazie alla sua struttura di risonanza (presenza dell'anello fenolico; potente inibitore di perossidazione lipidica sulle membrane) che può intrappolare i radicali liberi)** (King et al., 2006);
- b) **la chelazione del rame** (catalizzatore di ossidazioni biologiche) (Frémont, 2000).

La **funzione antiossidante indiretta** viene esplicitata attraverso:

- induzione alla produzione di GSH**
- stimolo della sintesi di NO.**

L'attività diretta è inferiore a quella dell'acido ascorbico, ma va sommata all'incremento della sintesi di NO che è uno scavenger dell'anione superossido 6 volte più efficiente dell'acido ascorbico.



Azione antinfiammatoria

Il resveratrolo inibisce i processi infiammatori interferendo con il meccanismo di segnale dell'NF-kB e dell'angiogenesi VEGF-indotta (Guo et al., 2014; Ozcan Cenksoy et al., 2014):

- ostacolando l'attivazione di mastociti, macrofagi e neutrofili ed il rilascio di mediatori quali istamina e citochine infiammatorie (v. TNF- α , leucotrieni, PAF ed IL-8) infatti **contrasta:**
 - a) **il rilascio di IL-8 (v. reclutamento di cellule infiammatorie),**
 - b) **l'esaltata permeabilità vascolare (v. edema) indotta dal TNF- α ,**
 - c) **il rilascio di istamina e leucotrieni dai mastociti nella risposta allergica,**
 - d) **il rilascio di COX2, di iNOS e la chemochina MCP-1** (*proteina che favorisce la migrazione dei globuli bianchi nelle sedi di infiammazione*) (Vang et al., 2011).
- **inibendo la sintesi e il rilascio di VEGF** (*vascular endothelial growth factor: l fattore di crescita dell'endotelio vascolare*) e **la sintesi di metalloproteasi di matrice, enzimi che facilitano la migrazione dei vasi sanguigni degradando le proteine della matrice** (Zhang, Yang, 2014).

IN CONCLUSIONE

L'azione antinfiammatoria del resveratrolo si esplica:

- a. direttamente con l'eliminazione delle specie reattive dell'ossigeno (ROS), con l'inibizione delle COX;**
- b. indirettamente con l'attivazione di molte vie antinfiammatorie tramite SIRT1 che interrompe il segnale del recettore Toll-like (TLR)-4/fattore nucleare-kappa B (NF- κ B)/trasduttore di segnale e attivatore di trascrizione (STAT),**
- c. diminuendo la produzione di citochine da parte delle cellule immunitarie e dei mediatori pro-infiammatori derivati da macrofagi o mastociti, come il PAF, il TNF- α e l'istamina [Capiralla H., et al 2011].**

Il Resveratrolo ed eNO

L'NO è una sostanza ubiquitaria prodotta a partire dall'aminoacido L-arginina in una reazione catalizzata dall'enzima **ossido nitrico sintetasi** che esiste in isoforme:

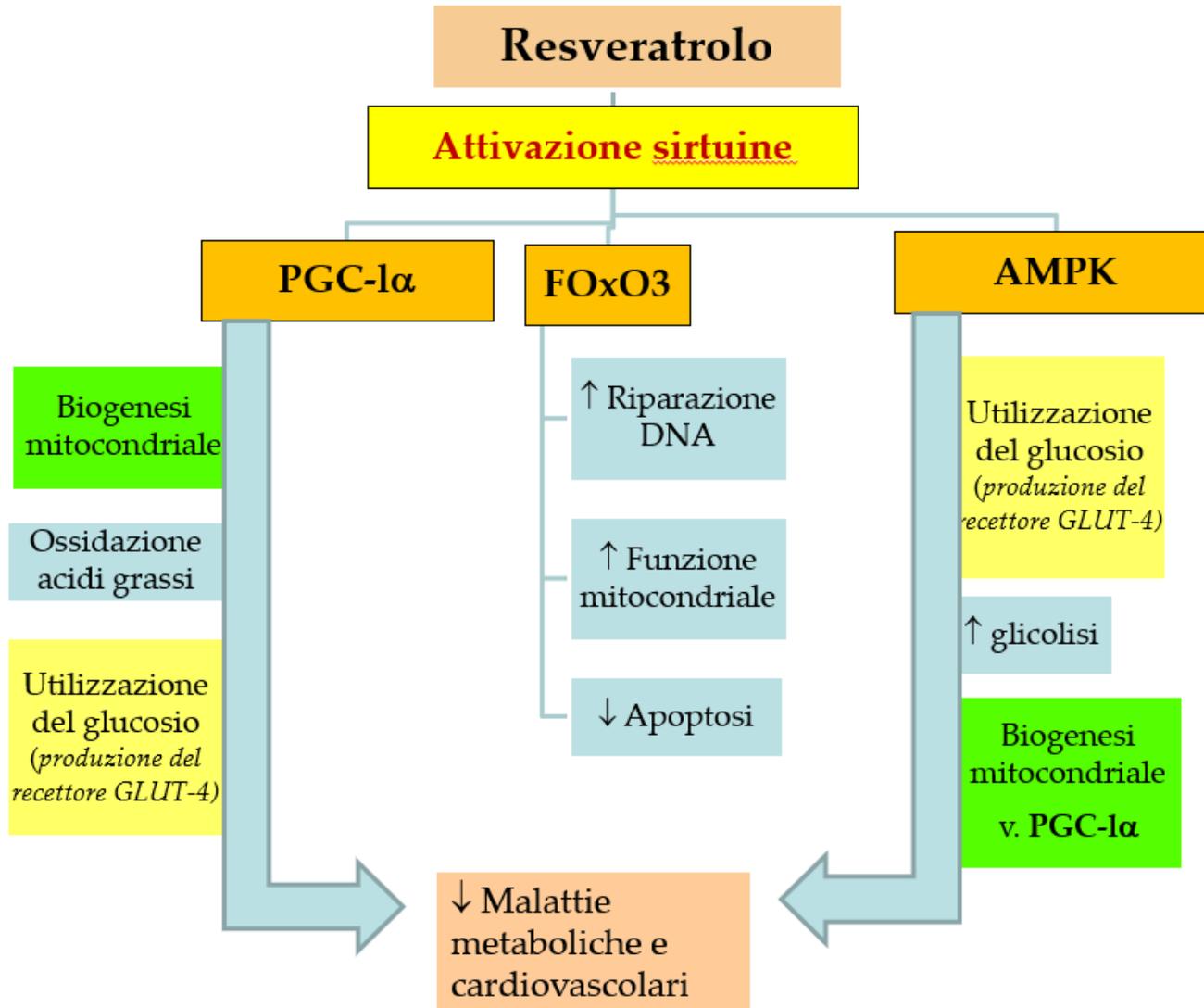
- a. **"costitutive"** (v. cellule endoteliali, piastrine) [la ridotta produzione dell'NO provoca dell'insorgenza e/o dell'aggravamento dell'ipertensione arteriosa e aterosclerosi].
- b. **"inducibili"** elicitate nel processo infiammatorio (v. macrofagi, PMN).

Nei modelli "in vitro" il resveratrolo:

1. **favorisce la liberazione di NO agendo sull'endotelio vascolare** con susseguente vasodilatazione in arterie coronarie umane e aumento del contenuto di c-GMP (tali effetti sono aboliti dall'eliminazione dell'endotelio e/o dall'inibizione dell'enzima ossido nitrico sintetasi endoteliale v. eNOS).
2. **inibisce la produzione di NO nei leucociti polimorfonucleati e nei macrofagi alveolari.**

Effetti metabolici:

in caso di sindrome metabolica e az. mimetica della restrizione calorica



Le sirtuine sono enzimi attivate dalla Restrizione Calorica che deacetilano gli istoni ; nei mammiferi la sirtuina più studiata è **SIRT1**, che deacetila oltre agli **istoni**:

- 1. p53** (*è un fattore di trascrizione che preserva la stabilità del genoma dalle mutazioni*),
- 2. FOXO3** (*proteina che interviene nel processo di apoptosi cellulare, attraverso la sovra-regolazione dei geni necessari per la morte delle cellule, o nella sotto-regolazione dei geni di anti-apoptotici*),
- 3. NF-κB** (*complesso proteico che regola la risposta immunitaria in senso proinfiammatorio*),
- 4. Nrf2** (*fattore di trascrizione che regola l'espressione genica di una grande varietà di enzimi citoprotettivi antiossidanti e della fase II*),
- 5. PGC-1α** (*proteina che promuove l'espressione di vari geni, v. quelli responsabili della biogenesi mitocondriale e dell'ossidazione dei grassi*),
- 6. AMPK** (*enzima inibente la via di segnale IGF-1/AKT/mTOR che modula l'induzione della traslocazione sulle membrane cellulari dei GLUT4, spt. a livello muscolare*).

L'attività del resveratrolo mediante l'attivazione delle sirtuine, modula l'azione di molecole chiave nei processi di invecchiamento quali **FoxO3**, **Nrf2**, **PGC-1a**, che:

1. favoriscono la biogenesi mitocondriale e l'ossidazione degli acidi grassi,
2. aumentano i processi di riparazione del DNA,
3. ritardano i processi di invecchiamento cellulare stimolando l'autofagia e modulando il ciclo cellulare e i processi apoptotici.

(Agarwal B, Baur JA. 2011; Baur JA, de Cabo R. et al.2012)

Il resveratrolo migliora il bilancio energetico in quanto stimolando l'attività del **Sirt1**. :

- 1. migliora la funzione muscolare (v. biogenesi mitocondriale) e la temperatura corporea risulta più elevata;**
- 2. i livelli di tessuto adiposo vengono ridotti a causa dell'aumentato consumo di grassi nel tessuto adiposo bruno arricchito in mitocondri;**
- 3. riduce le conseguenze negative dell'eccessivo intake calorico e migliora la sensibilità all'insulina (v. produzione del recettore GLUT-4);**
- 4. migliora il metabolismo glucidico e lipidico a livello epatico e lo sviluppo di un «fegato grasso».**

RESVERATROLO

Aumenta la sensibilità all'insulina

Influisce sui livelli circolanti di glucosio

Aumenta il consumo di grassi nel tessuto adiposo bruno

Riduce la massa di tessuto adiposo

Aumenta la fosforilazione ossidativa a livello del tessuto muscolare

Aumenta la temperatura corporea

Migliora il metabolismo glucidico e lipidico a livello epatico

Utile in caso di un «fegato grasso»

Resveratrolo e glicemia

(Meccanismi molecolari)

Il resveratrolo:

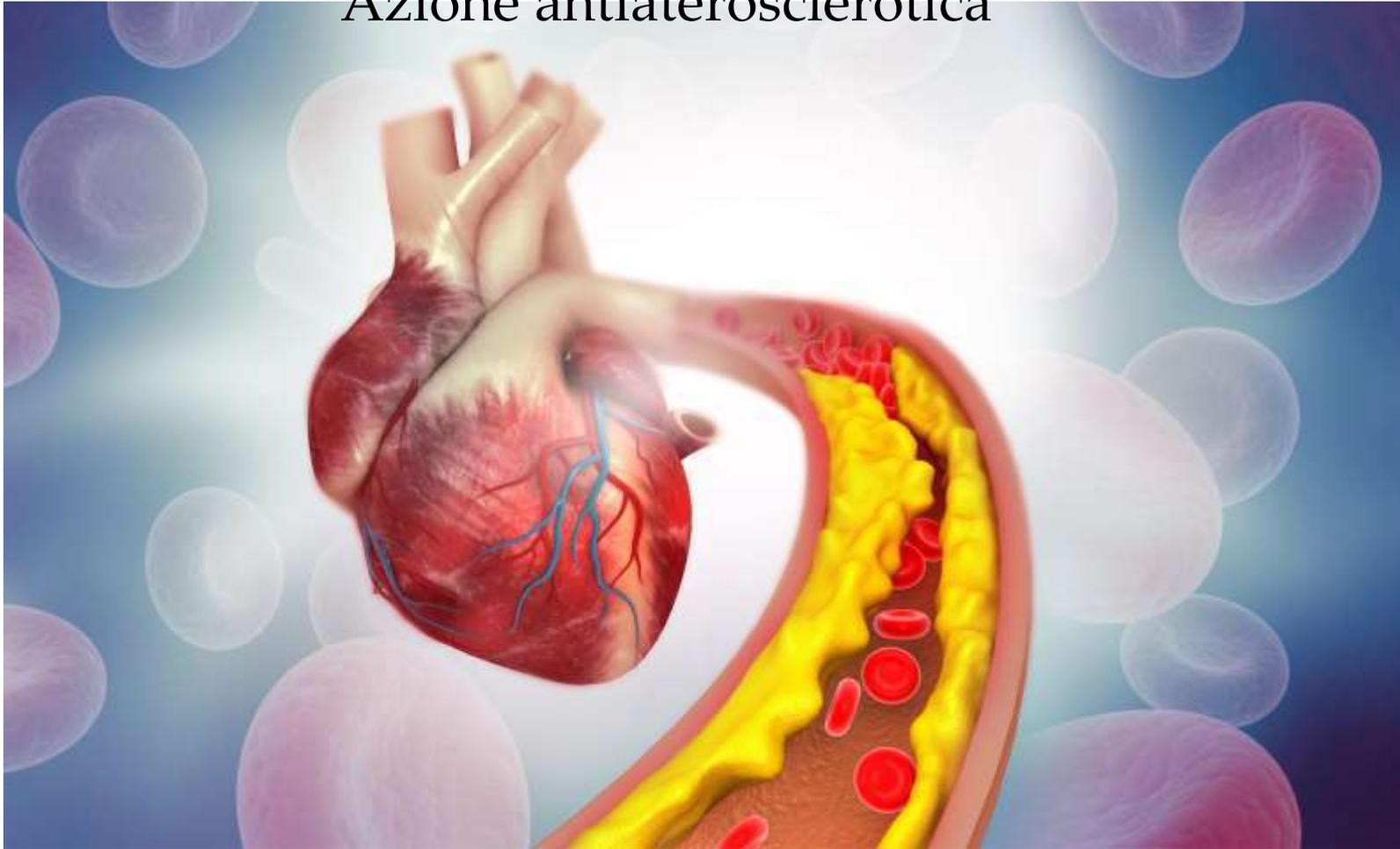
- 3. esercita un'azione antiossidante diretta (v. attivazione della via di segnalazione Akt.) e indiretta influenzando l'espressione di geni che regolano i meccanismi antiossidanti (v. Nox con concomitante aumento di SOD) e riducendo l'espressione quelli responsabili della produzione di radicali liberi.**
- 4. limita la via di segnalazione NF- κ B** [*Manna S.K., 2000; Estrov Z. 2003; Csiszar A. 2006*] (NF- κ B determina un aumento della produzione di IL-6, che induce insulino-resistenza negli epatociti). **Il resveratrolo riducendo l'attivazione di questa via diminuisce l'insulino-resistenza nei tessuti.**

Resveratrolo e glicemia (studi clinici)

- Negli studi di Brasnyó et al. [2011] è stata dimostrata una **diminuzione della resistenza all'insulina nei pazienti in trattamento con resveratrolo**. I ricercatori lo hanno collegato a una maggiore attivazione della via di segnalazione Akt (*nel DM2, il danno delle cellule β pancreatiche è correlato all'aumento della creazione di radicali liberi*)
- Bhatt et al. [2012] nei loro studi su un gruppo di 62 pazienti con diabete di tipo II hanno confrontato l'uso della terapia antidiabetica standard con la combinazione di terapia e resveratrolo; dopo tre mesi di trattamento, la combinazione ha causato **la diminuzione dell'HbA1c, ha abbassato la pressione sanguigna sistolica e il livello di colesterolo totale**.
- Nel lavoro di Öztürk et al. [2017] **che ha raccolto una dozzina di studi clinici che studiano l'effetto del resveratrolo sul DM2, i ricercatori hanno confermato gli effetti pleiotropici del resveratrolo (v. az. antiossidante)**.

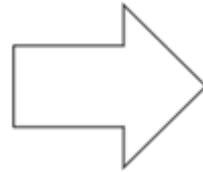
Effetti a livello dell'app. cardiocircolatorio

Azione antiaterosclerotica



Az. Antiaterosclerotica

a) Azione antiossidante e radical- scavenging



Riduzione

Studi a lungo termine sull'uomo condotti da Tomé Carneiro et al. [2013]. e Militaru C. et al. [2010], hanno determinato che il resveratrolo corregge il profilo lipidico, lo stato infiammatorio e la qualità della vita dei pazienti.

1. Produzione di specie reattive dell'ossigeno e dell'azoto (ROS e RNS) (*se presenti in eccesso, inducono danni a livello del miocardio e dell'endotelio vasale*).
2. Ossidazione delle lipoproteine a bassa densità (LDL)

Az. Antiaterosclerotica

- b) Azione antitrombotica**
- c) Inibizione dell'aggregazione piastrinica**
- d) Riduzione della sintesi di trombossano**
- e) Aumento delle HDL**
- f) Aumento della sintesi di prostacicline vasodilatatorie**
- g) Soppressione della proliferazione delle cellule muscolari lisce dei vasi sanguigni**
Wang H et al. 2011
- h) Inibizione (*in modo dose-dipendente*) della migrazione delle cellule endoteliali e la chemiotassi monocitaria indotta dalla monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1).**
Cicha I et al. 2011
- i) Riduzione della proliferazione dei fibroblasti cardiaci (*che, se elevati, possono portare a fibrosi cardiache*)**

MECCANISMI MOLECOLARI

Il resveratrolo:

- **eleva la concentrazione sierica di SIRT1**, (*il pretrattamento delle cellule muscolari lisce vascolari umane migliora l'espressione di SIRT*) [Thompson A.M., et al 2014];
- **determina un aumento dell'mRNA di SIRT1 nelle cellule endoteliali (della vena ombelicale umana)** [Kao et al., 2010].
- **modifica il rapporto di concentrazione intracellulare di AMP-ATP, → aumenta il livello di nicotinamide adenina dinucleotide (NAD+) → l'aumento delle concentrazioni di NAD+ potenzia l'attività di SIRT1 poichè il NAD+ è un substrato per l'enzima** [Li J. et al. 2014].

Si ritiene che il resveratrolo attivi SIRT1 indirettamente tramite **l'induzione di AMPK** (proteina chinasi attivata dall'adenosina monofosfato).

INFIAMMAZIONE

L'attività sull'infiammazione (nell'aterosclerosi) si attua tramite:
SIRT1 che modera il fattore di trascrizione RelA/p65 a K310 mediante deacetilazione



soppressione del legame con il DNA nelle cellule endoteliali



innesco di cambiamenti che interferiscono con l'attivazione della via di segnalazione NF- κ B e limitano l'espressione dei geni che codificano le molecole di adesione cellulare (VCAM-1 e ICAM-1) e inibizione della sintesi di citochine pro-infiammatorie, tra cui: TNF- α , IL-1 β , IL-6 e MCP-1

AZIONE ANTIAGGREGANTE PIASTRINICA

La somministrazione di resveratrolo **riduce l'iperaggregazione piastrinica** indotta da una dieta ipercolesterolemizzante; il meccanismo consiste **nello spostamento della bilancia delle ciclossigenasi (COX 1-COX 2) a favore della COX 2 con formazione di prostangladine antiaggreganti e vasodilatanti e riduzione di trombossano A2** (mediatore fondamentale nel controllo della cascata emostatica e dei processi infiammatori). *[Chu LM et al. 2011; Li H et al. 2012]*

Permette di ridurre le concentrazioni di acido acetilsalicilico (ASA), o di sostituirsi ad esso, in pazienti non responsivi all'ASA e ad alto rischio trombotico. *[Gyorgyi Stef et al.2006]*

CONTROLLO DELLA PRESSIONE ARTERIOSA

Il resveratrolo provoca vasodilatazione attraverso il rilasciamento della muscolatura liscia vasale per:

- a) **attivazione dei canali del potassio Ca^{2+} -dipendenti,**
- b) **blocco del canale del calcio di tipo L con conseguente limitazione del rilascio intracellulare di Ca^{2+} ,**
- c) **inibizione di Ca^{2+} /calmodulina nucleotide ciclico PDE1 (fosfodiesterasi) che porta a una diminuzione della risposta contrattile arteriosa come conseguenza dell'aumento della concentrazione intracellulare di cGMP,**
- d) **aumento delle concentrazioni endoteliali di ossido nitrico (NO) attraverso:**
 - **aumentata sintesi attraverso AMPK, SIRT1 [Kline e Karpinski, 2015],**
 - **ridotto consumo di NO per inibizione del sistema NADH/NADPH-ossidasi endoteliale.**

La sovraregolazione di SIRT-1:

- **riduce l'espressione del recettore dell'angiotensina II** di tipo I nelle cellule muscolari lisce e causa una limitazione della contrattilità vasale contribuendo alla prevenzione dell'ipertensione [*Chen Y.X., et al 2015*];
- è stato collegato a una **diminuzione delle dimensioni della lesione aterosclerotica e del contenuto di macrofagi negli archi aortici** [*Stein S., et al.2010*].

Una meta-analisi di studi clinici randomizzati in doppio cieco, condotta su 390 individui, riporta come un estratto contenente resveratrolo e altri polifenoli determini la significativa riduzione della PA sistolica (-1.54 mmHg). (*Feringa HH, et al. 2011*).

Un'altra meta-analisi di studi clinici randomizzati su 247 soggetti riporta come il consumo di alte quote di resveratrolo (> 150 mg/die) riduca significativamente sia la PA sistolica che quella diastolica. (*Liu H, et al. 2015*).

Effetti cardioprotettivi

Il resveratrolo:

- 1. Attiva la via di segnalazione Nrf2, aumentando l'espressione degli enzimi antiossidanti;** l'aumentata vitalità cellulare e la riduzione del tasso apoptotico e dello stress ossidativo osservati nelle cellule sono stati eliminati neutralizzando Nrf2 [*Song X., et al.2021*].
- 2. Riduce la disfunzione mitocondriale**, infatti:
 - riduce LDH, CK e la produzione di ROS,
 - aumenta la vitalità cellulare,
 - aumenta le attività di catalasi e glutazione perossidasi,
 - **aumenta significativamente l'attività della superossido dismutasi mitocondriale e riduce i livelli di malondialdeide, indicando la riduzione del danno ossidativo ai mitocondri.**

3. Riduce l'infiammazione e l'espressione di proteine pro-apoptotiche, come la caspasi 3, attraverso la via PI3K/Akt. ;

la somministrazione di resveratrolo determina:

- riduzione dell'apoptosi tramite la riduzione dell'espressione della caspasi 3 [Ge L. et al. 2017] e l'inibizione della via di segnalazione di TNF- α /RIP1/RIP3/MLKL. [Hu et al. 2021];
- riduzione significativa dell'espressione sierica di IL-1 β , TNF- α e IL-6, TLR4, NF- κ B, p65, IL-1 β , IL-6 e TNF- α mRNA nei miocardiociti [Xing et al. 2021];
- Gli effetti osservati dopo l'aggiunta di resveratrolo sono stati neutralizzati utilizzando siRNA PI3K, pertanto **l'effetto protettivo del resveratrolo è dovuto all'attivazione della via di segnalazione PI3K/AKT** (che regola l'espressione dei geni apoptotici e la proliferazione cellulare ed è inibita durante il processo ischemia-riperfusion) [Yu et al. 2021].

Il medesimo gruppo di ricercatori ha selezionato pazienti con malattia coronarica stabile e con lo stesso disegno di studio utilizzato in precedenza e ha riscontrato come:

1. nel gruppo placebo, l'**adiponectina** (*ormone che aumenta la sensibilità all'insulina e stimola l'ossidazione degli acidi grassi*) e **IL-10** siano diminuite significativamente e il **PAI-1** (*inibitore dell'Attivatore del Plasminogeno*) (*NB.elevati livelli di PAI-1 sono associati ad un aumento del rischio di insorgenza di eventi trombotici*) sia aumentato significativamente.
2. nel gruppo verum, l'adiponectina è aumentata e il PAI-1 è diminuito

[Tome-Carneiro], et al. 2013.].

L'adiponectina inibisce la segnalazione pro-infiammatoria nelle cellule mononucleate periferiche il che è coerente con la diminuzione di IL-6 e ha importanti implicazioni per la diminuzione del rischio di malattia coronarica.

La supplementazione con resveratrolo aumenta l'ormone adiponectina, mitigando l'infiammazione e diminuendo il rischio di malattia coronarica nel diabete mellito.

Effetti sul SNC.

Il resveratrolo svolge il suo ruolo protettivo attraverso:

- 1. stimolazione della biogenesi mitocondriale;**
- 2. regolazione del flusso sanguigno attraverso la modulazione della eNOS;**
- 3. azioni antinfiammatorie e antiossidanti.**

L'effetto benefico del trattamento con resveratrolo è stato dimostrato nella malattia di Alzheimer, di Parkinson, di Huntington, nella sclerosi laterale amiotrofica [Tellone E., et al.2015], nella demenza vascolare [Ma X., et al.2013].

Resveratrolo e Ipossia cerebrale

Il resveratrolo è in grado di attraversare la barriera ematoencefalica dei mammiferi e penetrare nel tessuto cerebrale (Wang Q, et al. 2002).

Dosi tra **250-500 mg di *trans* - resveratrolo**, aumentano il flusso sanguigno cerebrale in soggetti umani sani (*ma non aumentano le prestazioni cognitive*).

In vivo (Vang et al., 2011.) il resveratrolo:

- 1. Riduce la perossidazione lipidica e la distruzione neuronale,**
- 2. Riduce le aree soggette a danno,**
- 3. Induce la tolleranza a lesioni cerebrali,**
- 4. Riduce la frequenza di convulsioni,**

In vitro e in vivo, il resveratrolo **rallenta il danno neuronale associato alla malattia di Huntington e aumenta la sopravvivenza delle cellule.**

(Parker et al., 2005;Pasinetti et al., 2011; Maher et al., 2011; Calliari et al., 2014.)

In un modello di ischemia cerebrale in vitro, **il pre-trattamento con resveratrolo induce una “neuroprotezione”, ovvero la limitazione della compromissione anatomico-funzionale di un territorio cerebrale, qualora sia stato applicato ad esso uno stimolo ischemizzante.**

Tale effetto protettivo si realizza tramite la via metabolica della SIRT1, infatti bloccando l'attivazione della SIRT1 (mediante il sirtinolo), si determina l'abolizione dell'effetto neuroprotettivo. (Raval et al. 2008)

Inoue (Inoue H, et al. 2003) ha dimostrato che la protezione offerta dal resveratrolo è simile a quella del **fenofibrato**; entrambe le molecole esercitano l'effetto protettivo attraverso l'attivazione del sistema PPAR α .

Il resveratrolo riduce i livelli di MMP9, e quindi riduce la permeabilità del cervello rafforzando la barriera ematoencefalica.

In uno studio su 132 pazienti affetti da ischemia cerebrale (trattamento iniziato da 2 a 4 ore dopo l'evento ischemico) è stato somministrato insieme all'attivatore tissutale ricombinante del plasminogeno (r-tPA) resveratrolo alla dose di per 2.5 mg./ kg di peso corporeo.

Il trattamento congiunto con resveratrolo ha ottenuto migliori risultati clinici e la capacità del resveratrolo di ridurre le MMPs cerebrali ha permesso di estendere la finestra terapeutica del r-tPA e trattare i soggetti post-ischemici anche in ritardo. (Cheng J. et al., 2016.)

Il resveratrolo **promuove la sintesi e l'aumento sierico di BDNF**, e aumenta la **neurogenesi ippocampale** (Zhao YN et al., 2013).

Jeon et al. [2014] **hanno scoperto che il resveratrolo induce il rilascio di BDNF dall'astroglia.**

Il resveratrolo induce NOS-3 sia in modo diretto che indiretto attraverso le vie AMPK, SIRT1 e Nrf2 e, di conseguenza, influenza positivamente il rilassamento delle arterie cerebrali. (Xia N. et al., 2014).

Resveratrolo e Alzheimer

In vitro il resveratrolo **contrasta la formazione di aggregati di beta amiloide**. (Rivière et al., 2007; Marambaud et al., 2005). L'azione neuroprotettiva viene correlata alla capacità del resveratrolo di **inibire l'attività della gamma secretasi**, l'enzima responsabile della produzione della beta~amiloide (Choi CW et al., 2011; Koukoulitsa et al., 2016).

Neuroni dell'ippocampo pretrattati con resveratrolo per 2 ore e poi con A β (1-40) per 24 ore presentano **riduzione della perossidazione lipidica, aumento delle attività antiossidanti e miglioramento dell'espressione delle proteine associate alla memoria**, questi risultati evidenziano l'effetto neuroprotettivo del resveratrolo nel prevenire il danno ossidativo indotto dall'A β . (Shraddha D Rege, et al.2015)

Tale effetto sarebbe correlato **all'attivazione del fattore di trascrizione Nrf2 e all'induzione dell'espressione della proteina eme ossigenasi** (Zhuang H, et al.2003)

In due studi, RCT condotti su 120 pazienti con Alzheimer trattati con dosi progressivamente crescenti di resveratrolo (da 500 fino a 1000 mg due volte/die per un anno) si è evidenziato:

- 1. una significativa riduzione della MMP9** (*una metallo-proteasi di matrice*); la diminuzione dei livelli di MMP9 determina la riduzione della permeabilità della barriera ematoencefalica con una minore possibilità per le molecole proinfiammatorie di raggiungere il cervello.
- 2. un calo dei livelli di beta amiloide nel liquido cefalorachidiano dei pazienti trattati con resveratrolo** (*fenomeno che sta ad indicare un minore accumulo di beta amiloide nel cervello*).
- 3. un aumento di metaboliti del resveratrolo nel liquido cefalorachidiano**, indicando che questo composto attraversa la barriera ematoencefalica e raggiunge agevolmente il cervello (*NB. nonostante la limitata biodisponibilità del resveratrolo e la breve emivita dovuta al suo rapido metabolismo epatico*). (Jayasena et al., 2013; Ma et al., 2014).

Il trattamento di soggetti con malattia di Alzheimer lieve-moderata con resveratrolo (1 g per os x 2v/die) per 52 settimane:

- 1. rallenta il declino dei livelli di A β 40 nel liquido cerebrospinale;**
- 2. rallenta il declino dei punteggi delle attività della vita quotidiana (ADL);**
- 3. riduce notevolmente l'MMP9 nel liquido cerebrospinale;**
- 4. aumenta le chemochine derivate dai macrofagi (MDC), l'interleuchina (IL)-4 e il fattore di crescita dei fibroblasti (FGF)-2.**

Moussa C., et. al. 2017.

Pertanto il resveratrolo:

- A. Diminuendo i livelli di MMP9 nel liquido cerebrospinale riduce la permeabilità del SNC e limita l'infiltrazione di agenti infiammatori (*MMP9 regola la permeabilità della barriera ematoencefalica*);**
- B. Attivando microglia/macrofagi, induce una risposta immunitaria adattativa a lungo termine che può essere clinicamente benefica (le cellule immunitarie innate (microglia e i macrofagi periferici) possono mostrare un profilo disfunzionale o senescente caratterizzato da alterata fagocitosi nella malattia di Alzheimer).**

Moussa C., et. al. 2017.

Effetti fitoestrogenici

La struttura chimica del resveratrolo è molto simile a quella del dietilstilbestrolo, ed agisce legandosi con il recettore per gli estrogeni (ER); quando si lega al ER, si attiva la trascrizione dei geni estrogeno-sensibili.

Il ruolo fitoestrogenico del resveratrolo sembra essere rilevante per le sue funzioni sull'organismo, e spiega alcuni aspetti della sua attività biologica, soprattutto in alcuni tessuti in cui sono distribuiti i recettori ERa e ERb. (Soleas GJ et al., 2001).

Esiste una influenza positiva tra resveratrolo e Vitamina D; la somministrazione congiunta di resveratrolo e vitamina D3 aumenta la capacità di entrambe le sostanze di attivare le vie di segnale collegate al recettore ER e al recettore della Vitamina D. (Uberti et al., 2017).

EFFETTO DEL RESVERATROLO IN MENOPAUSA

Uno studio ha esaminato l'attività di una formulazione ad alta solubilità di resveratrolo per 12 mesi sui sintomi (*vampate giornaliere e sudorazione notturna*) di 50 donne in menopausa.

Il numero di **episodi vasomotori e l'intensità delle vampate si sono ridotti, attuandosi il passaggio da sintomatologia moderata/grave a lieve nel 78,6% delle pazienti** (*Leo L, et al., 2015*).

In un altro studio 80 donne in post-menopausa sono state trattate per 14 settimane con trans-resveratrolo valutando le performance cognitive, la circolazione cerebrale e il tono dell'umore; **il trattamento ha migliorato significativamente la memoria verbale e la risposta cerebrovascolare proteggendo dal declino cognitivo.** (*Wong RHX, et al., 2017*).

Un trial condotto successivamente (*Evans HM, et al., 2017*) sullo stesso gruppo di donne, ha evidenziato come il trattamento **abbia migliorato la sensazione di benessere e ridotto le percezioni dolorose.**

L'aumento della densità minerale ossea ha comportato un miglioramento del T-score e una riduzione della probabilità a 10 anni di rischio di frattura dell'anca.

L'entità del miglioramento è stata maggiore nelle donne con uno stato di scarsa salute delle ossa.

Il miglioramento del punteggio del collo del femore è correlato al miglioramento della perfusione; la protezione delle ossa è risultata migliore nei partecipanti che integravano vitamina D e calcio. (Rachel Hx Wong, et al..2020.)

Effetti modulanti la risposta immune

Contribuisce a modulare l'immunità innata e adattativa in quanto, **interagendo con diversi bersagli molecolari**, stimola l'attivazione di macrofagi, cellule T e cellule natural killer (NK) e coopera nella regolazione inibitoria delle cellule T CD4+ CD25+ (*Sharma S., et. A. 2007*)

[*Švajger U., et al. 2012*].

Il resveratrolo e la risposta immune innata (macrofagi)

1. **attenua TLR4-TRAF6 e le vie AKT pertanto regola l'espressione di TLR4**

2. **L'attivazione continua o la disregolazione della segnalazione dei TLR aumenta l'espressione di IL-1 β e IL-6 nei linfociti del sangue periferico (PBL), ma ha effetti opposti nei macrofagi.**
contribuisce al verificarsi di condizioni patologiche croniche (v. l'obesità, il DM2, la steatosi epatica, il morbo di Crohn, l'artrite reumatoide, i disturbi cardiovascolari e neurodegenerativi).

3. **influenza i livelli cellulari di prostaglandina E2 (PGE2), che svolge un ruolo importante nella regolazione della risposta immunitaria**

(Bigagli E., et al.. 2017)

Il resveratrolo influenza le cellule immunitarie solo per un tempo limitato a causa della sua breve emivita nel sangue pertanto facilita la risposta sistemica agli insulti esogeni ma limita lo stato infiammatorio di basso grado correlato alle malattie croniche nei tessuti.

Il resveratrolo e i linfociti B

Il resveratrolo **induce la proliferazione mitogenica dei linfociti B a concentrazioni inferiori** ma la **inibisce a concentrazioni superiori a 10 μ M.**



Il resveratrolo non influenza la produzione di IgG o IgM, ma **induce un aumento dose-dipendente dell'espressione di Bcl-2**, proteine che regolano la permeabilità della membrana mitocondriale esterna e possono essere pro-apoptotiche o anti-apoptotiche.

AZIONE POSITIVA SUI DISTURBI METABOLICI: azione potenziante la terapia ipoglicemizzante orale nel DM2: ↓HbA1C, miglioramento del profilo lipidico, miglioramento della creatinina e azotemia

Alte quote di resveratrolo (250 mg/die) x 3 mesi (Bhatt)

AZIONE POSITIVA SUL CARDIOCIRCOLATORIO: azione antiaterosclerotica, antiaggregante piastrinica, riduzione della pressione arteriosa

Alte quote di resveratrolo (> 150 mg/die)

AZIONE POSITIVA SUL SNC: azioni antinfiammatorie e antiossidanti

Alte quote di resveratrolo (> 250 mg/die)

EFFETTI FITOESTROGENICI (v. menopausa)

Sull'umore e sulle vampate **100 mg/die**

Sull'ossificazione **150 mg/die**

EFFETTI IMMUNOMODULANTI: **100 mg/die**

Esempi di estratti vegetali:

1. Rhodiola r.
2. Withania s.

Rhodiola rosea (L.) *Scop.*

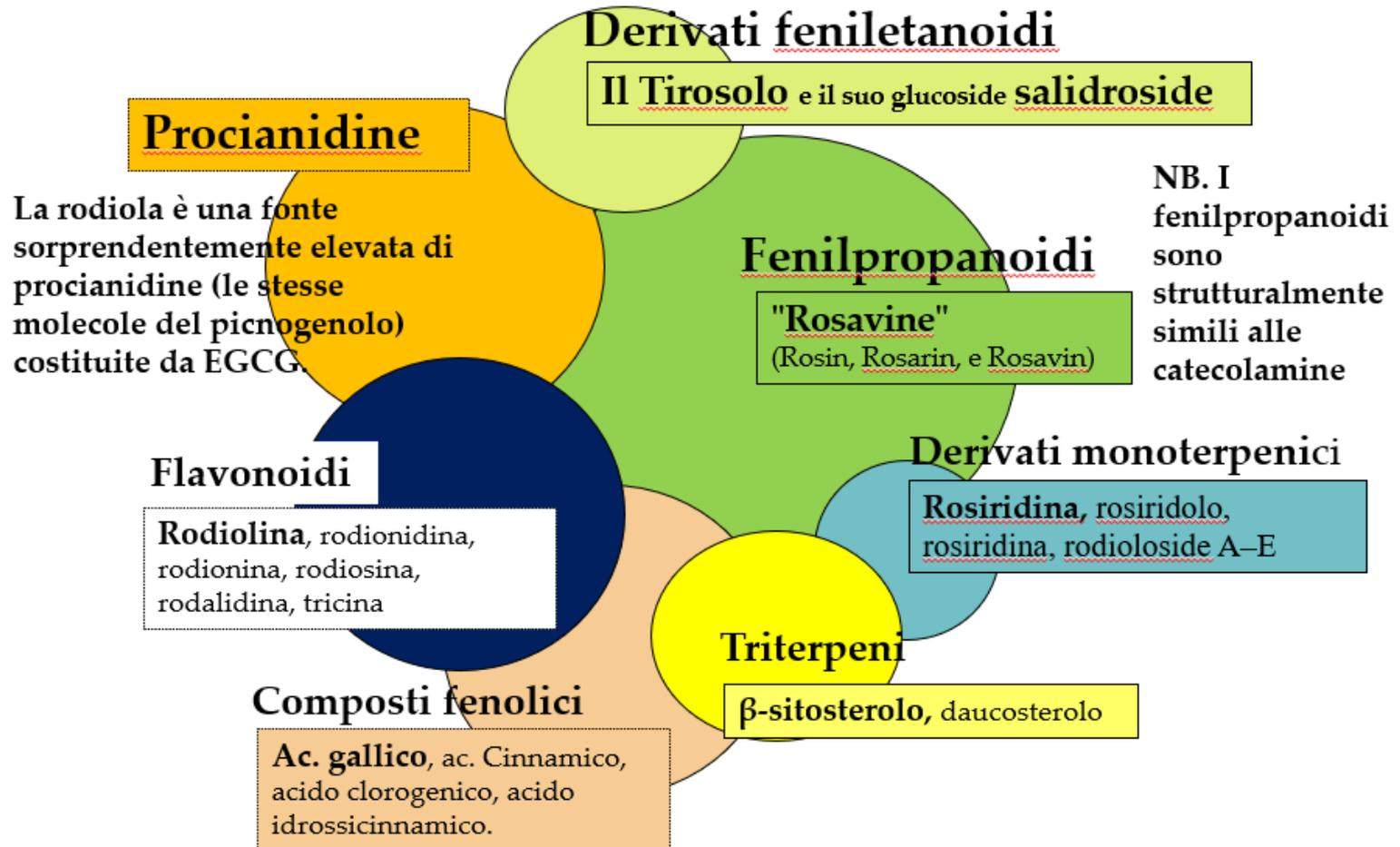
Droga: radice

La letteratura consiglia un titolo in **rosavina min. 3%** e per le sperimentazioni è stato utilizzato un prodotto standardizzato in modo da contenere **rosavina (3.6 %), salidroside (1.6 %) e p-tirosolo (< 0.1 %)**

La titolazione in salidroside e polifenoli totali non è assolutamente indicativa della specie *Rhodiola rosea* e la presenza di salidroside non è specifica per la specie "rosea", (*numeroso piante che non appartengono al genere Rhodiola*).

Pertanto, ai fini della standardizzazione è importante il cromatogramma HPLC dove sono chiaramente identificabili i picchi di rosin, rosavin e rosarin.

Costituenti principali del fitocomplesso



(Petkov VD et al. 1986)(Linh PT et al., 2000).

Il Neuropeptide Y svolge un'ampia gamma di funzioni biologiche attraverso l'interazione con recettori G-proteine-accoppiati (*Wahlestedt e Reis, 1993*), e si è ipotizzato che sia una sorta di "**adattogeno endogeno**", aumentando la resistenza dell'organismo allo stress.

Correlazioni Rodiola-NPY

Il NPY diminuisce l'assunzione di cibo con conseguente perdita di peso corporeo (*Sederholm et al., 2002*) e regola l'omeostasi energetica per cui lo squilibrio è associato a disturbi alimentari (v. bulimia) (*Sedlackova et al., 2011*).

Il salidroside riduce in modo dose-dipendente i disturbi dell'alimentazione (*Cifani et al., 2010*), **tale effetto sarebbe correlato alla stimolazione del NPY.**

Il NPY svolgere un ruolo essenziale nella dipendenza da morfina e ne contrasta la sindrome da astinenza (*Woldbye et al., 1998*); la Rhodiola sembra possedere un effetto analogo (*Mattioli et al., 2009*).

Il NPY è sintetizzato in astrociti, oligodendrociti, microglia e cellule di Schwann (*Ubink et al., 2003*); **le cellule della nevroglia messe a incubare col salidroside aumentano in modo dose-dipendente l'espressione della NPY.**

Il salidroside stimola l'espressione e il rilascio di NPY e della proteina dello stress, Hsp72 da cellule di glioblastoma umano isolate.

NPY modulando la secrezione di vari neuropeptidi ipotalamici:

1. svolge un ruolo positivo sull'apprendimento (*Redrobe et al., 1999*).

2. possiede un'attività di modulazione sull'umore (*Heilig et al., 1988*)

evidenziata anche in vivo (*Stogner e Holmes, 2000; Redrobe et al., 2002*).

3. interviene nell'adattamento allo stress (*Morgan et al., 2000, 2001; Morales-Medina et al., 2010*).

L'effetto sul miglioramento dell'umore e dell'apprendimento sono stati verificati clinicamente (*Morgan et al., 2000; Fletcher et al., 2010*).

I livelli più alti di NPY sono stati osservati nei soldati che presentano una riduzione psicologica dello stress o appartengono al ramo delle forze speciali di elite (*Morgan et al., 2000, 2001*).

Al contrario, i livelli di NPY risultano diminuiti nella depressione e nei tessuti cerebrali di suicidi (*Morales-Medina et al., 2010*).

Il Neuropeptide Y è un ormone responsivo dello stress ampiamente distribuito nel sistema nervoso centrale e periferico. (*Tatemoto et al., 1982; Irwin, 2008*).

L'innalzamento di NPY nel sangue dei pazienti affetti dalla sindrome di fatica cronica è associata alla severità dello stress, dell'umore negativo e dei sintomi clinici (*Fletcher et al., 2010*).

Lo stress psicologico eleva i valori plasmatici del NPY in soggetti sani (*Morgan et al., 2001*).

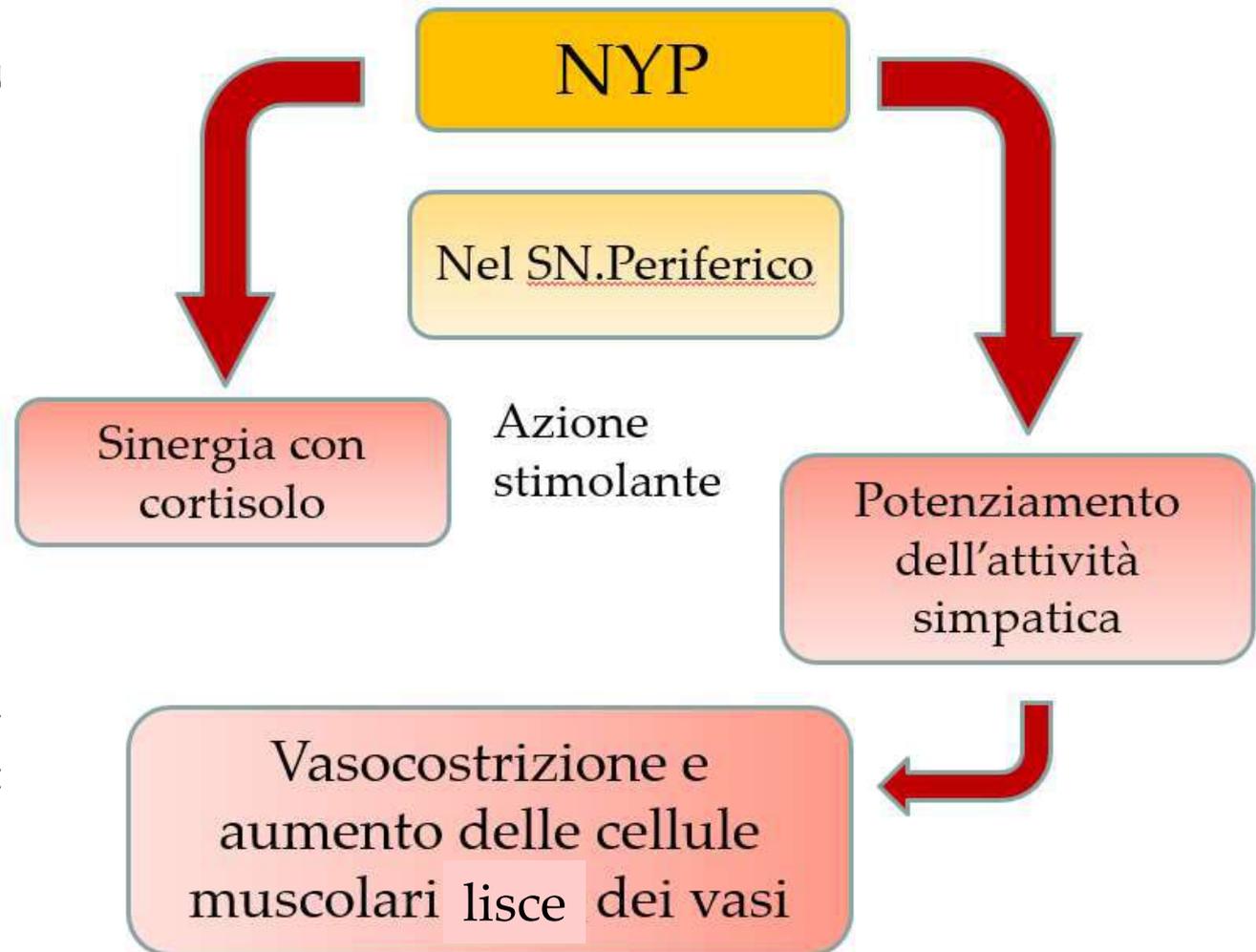
NPY agisce come un regolatore della risposta immunitaria poichè:

- 1. inibisce la sintesi di iNO,**
- 2. impedisce il rilascio di IL-1 β e quindi inibisce la traslocazione nucleare di NF- κ B nella microglia** (*Ferreira et al., 2010*).
- 3. svolge un ruolo protettivo nelle infezioni virali** associate all'attivazione delle cellule gliali e alla produzione di citochine proinfiammatorie nel SNC (*Du et al., 2010*).

A livello del SN. periferico

Il NPY agisce secondo 1
modalità stimolante
in modo sinergico con i
glucocorticoidi e con le
catecolamine e:

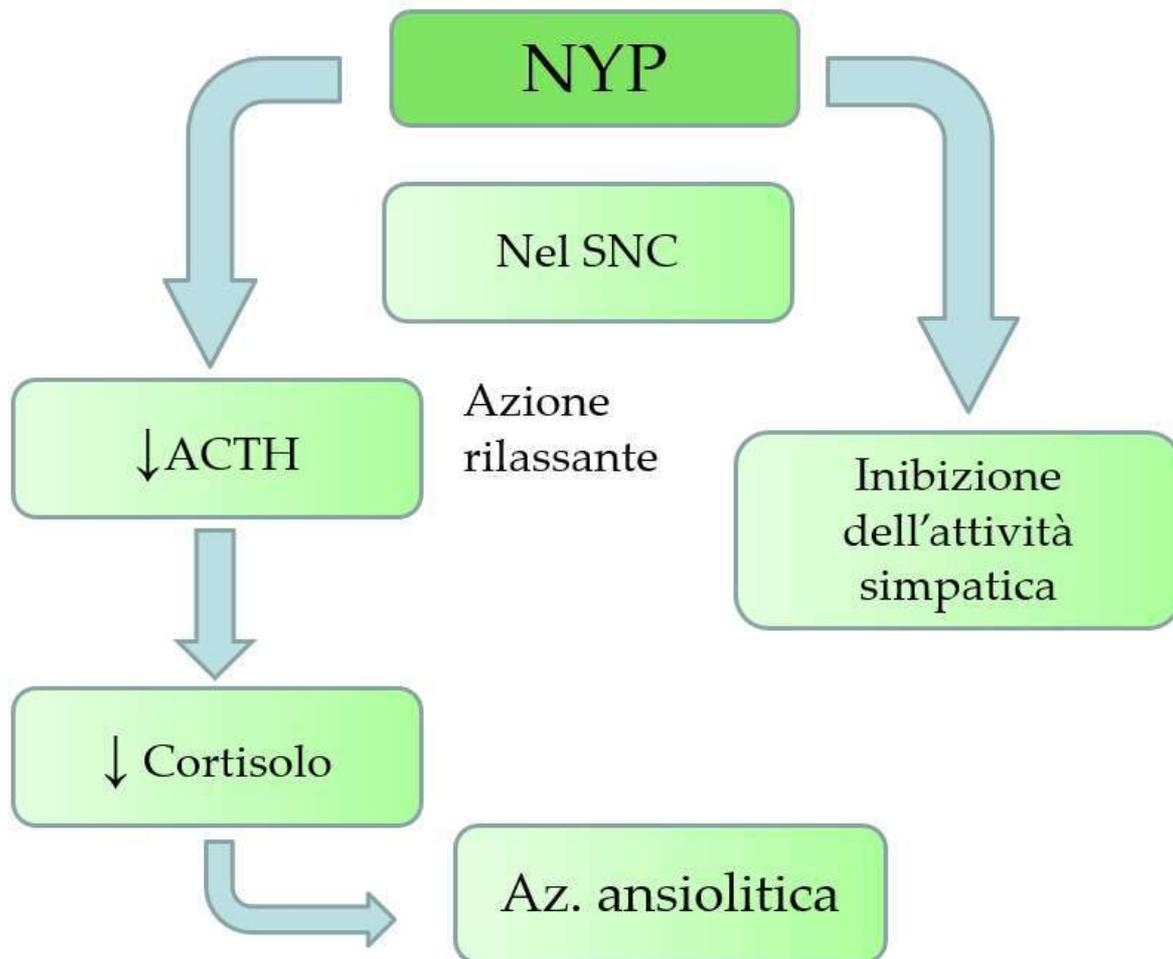
1. **induce vasocostrizione**
2. **aumenta la proliferazione delle cellule muscolari lisce dei vasi.**



A livello del SNC

Il NPY:

- 1. inibisce l'attività simpatica**, riduce la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca (*Morris et al., 1986; Kuo et al., 2007*).
- 2. tramite la regolazione dell'ACTH inibisce la produzione di cortisolo a livello surrenalico** (*Kempna et al., 2010; Small et al., 1997*); ha ridotto la secrezione di cortisolo durante le ore notturne in soggetti sani (*Antonievic et al., 2000*).



L'attivazione di HSF1 induce l'espressione di Hsp72 nelle cellule di neuroglia che mantengono l'omeostasi delle cellule neuronali.

La stimolazione e il rilascio di NYP nel sistema circolatorio è una risposta di difesa innata che aumenta la tolleranza e l'adattamento allo stress attraverso il SNC, simpatico, endocrino, immunitario, cardiovascolare e gastrointestinale.

Sia NPY che Hsp72 svolgono un ruolo importante nella regolazione dell'invecchiamento e nella patogenesi delle malattie legate all'età

(Kmiec 2006; Calderwood 2009; Rasmusson et al. 2010).

Pertanto la Rodiola r.:

Perché si espliciti l'effetto adattogeno occorre:

- ✓ **un asse ipotalamo-ipofisi-surrene intatto,**
- ✓ **l'azione delle gonadi e timo.**

La capacità di R. rosea di aumentare la resistenza non specifica è in parte correlata alla sua capacità di aumentare la serotonina nell'ipotalamo e nel mesencefalo.

L'azione adattogena nei confronti dello stress viene correlata ad una **modulazione dei livelli di noradrenalina e dopamina a livello encefalico** (Germano C, Ramanazov Z. 1999).

- 1. induce un modesto aumento delle beta-endorfine del siero che protegge da successive sollecitazioni indotte da un eccesso di endorfina;**
- 2. moderando il rilascio di peptidi oppioidi protegge da un improvviso eccesso di oppioidi e catecolamine, (che interferiscono con le normali funzioni cerebrali e può portare a danni al cuore), pur consentendo un moderato rilascio che aumenta la tolleranza alle sollecitazioni senza danneggiare SNC o il sistema cardiovascolare;**
- 3. riduce il rilascio della corticotropina (CRF) sotto stress e protegge il cervello e il cuore.**

La droga promuove un aumento moderato della concentrazione di β -endorfine nel siero in condizioni basali, cosicché, quando compare stress, l'atteso aumento di β -endorfina non viene rilevato, pertanto induce una resistenza non specifica e prepara a rispondere in un modo più appropriato ad un'eventuale **evento stressante.**(Lishmanov IB. et al, 1987)

Azione sullo sforzo muscolare

La Rhodiola induce un accorciamento del tempo di recupero muscolare dopo un esercizio fisico submassimale o massimale come conseguenza di incremento di:

- **sintesi di RNA messaggero e quindi di proteine,**
- **penetrazione intracellulare del glucosio,**
- **livelli di adenosintrifosfato (ATP) e di creatin fosfato (CP) nel tessuto muscolare striato. (Germano C, Ramanazov Z. 1999).**
- **sintesi e deposizione del glicogeno nei muscoli e nel fegato,**
- **livelli plasmatici di beta endorfine,**
- **numero di globuli rossi circolanti e del contenuto di emoglobina.**

Effetti sul SNC

La Rhodiola esplica la sua azione attraverso:

- a) **induzione della biosintesi dei peptidi oppioidi (innalzamento dei livelli di dopamina, serotonina e di altri peptidi oppioidi)**
- b) **inibizione dell'enzima catecol-O-metil-transferasi (COMT), deputato al catabolismo della serotonina** (*Saratikov e Marina hanno dimostrato che la Rhodiola rosea può aumentare il livello dei neurotrasmettitori del 30% e diminuire l'attività dell'enzima COMT del 60%*).
- c) **inibizione delle MAO A (84,3%) e MAO B (88,9%)(v. estratti acquosi); la rosiridina inibisce potentemente la MAO B (83,8 % a 10 µM) ma non la MAO A, mentre il salidroside è debolmente efficace solo sulla MAOB (35,8 +/- -2,5% a 10µM).**
- c) **attivazione dei recettori per gli oppioidi centrali e periferici;**
- d) **aumento del trasporto del triptofano e del 5-idrossitriptofano attraverso la barriera emato-encefalica (v. attività antiemicranica).**

La secrezione di noradrenalina, dopamina, serotonina e l'aumento dei recettori colinergici in regioni cerebrali selezionate può spiegare le azioni psicotrope, stimolanti e adattogene (Saratikov et al. 1978; Lazarova et al. 1986; Petkov et al. 1986).

Piccole dosi di estratto o di **rodosina**, aumentano l'attività bio-elettrica spontanea del cervello agendo sulla **formazione reticolare nel tronco encefalico** (Saratikov et al. 1965, 1978; Marina 1968; Marina e Alekseeva 1968; Saratikov 1973; Kurkin e Zapesochnaya 1986)



Alte dosi
hanno effetti sedativi

Dosi medie potenziano il comportamento di evitamento nei ratti e l'apprendimento facilitato basato sul rafforzamento positivo (Saratikov et al. 1965, 1973).

Una singola dose ha migliorato l'apprendimento nei ratti sottoposti al test di rinforzo labirinto negativo (punitivo) dopo 24 ore e dopo 10 giorni dalla somministrazione (Lazarova et al. 1986; Petkov et al. 1986).

Uno studio elettroencefalografico della corteccia frontale di ratto, ippocampo, striato e formazione reticolare in animali in cui era stata somministrata R. rosea ha mostrato un modello di frequenza paragonabile a quella della paroxetina entro 35 min dalla somministrazione (Dimpfel 2013).

Rodiola r.

TRONCO ENCEFALICO
Sistema reticolare attivante

Vie del sistema limbico
Regolano le emozioni ed il comportamento

- ↑ Serotonina
- ↑ Acetilcolina
- ↑ Dopamina
- ↑ Noradrenalina

Ippocampo
Formazione reticolare
• Memoria
• Memoria

Amigdala
Formazione reticolare
• Memoria
• Memoria

Ipotalamo
Formazione reticolare
• Memoria
• Memoria

CRH

Ipofisi

ACTH

Gh. Surrenali

Cortisolo,
Adrenalina,
Noradrenalina

**AZIONE
TRANQUILLANTE**

AZIONE ADATTOGENA

La capacità adattogena è stata attribuita alla capacità di influenzare i livelli e l'attività dei neurotrasmettitori monoamminici come la serotonina e le catecolamine e i peptidi oppioidi come le β -endorfine (Brown R., et al. 2002; Panossian A., et al. 2010; Maslova L.V., et al.1994; Lishmanov I.B., et al.1987; Lee W.J., et al. 2013; Van Diermen D., et al. 2009).

Diminuisce i livelli di cortisolo e aumenta l'espressione di geni reattivi allo stress, specialmente nell'ippocampo e nella corteccia prefrontale (Xia N., et al.2016; Dinel A.L., et al. 2019).

A piccole e medie dosi la R. rosea:

Stimola i recettori della noradrenalina, della serotonina, della dopamina e dell'acetilcolina nel sistema nervoso centrale (SNC)

Potenzia gli effetti di noradrenalina, della serotonina, della dopamina sul cervello aumentando la permeabilità della barriera ematoencefalica ai precursori della dopamina e della serotonina (Amsterdam J.D., Panossian A.G. 2016)

Riduce la secrezione del fattore di rilascio della corticotropina (CRF) sotto stress (protegge il cervello e il cuore);

Stimola la sintesi, il trasporto e l'attività recettoriale dei recettori oppioidi e delle β -endorfine; le β -endorfine attenuano l'intensità della risposta allo stress e l'improvviso rilascio di peptidi oppioidi che si verifica come parte della risposta dell'asse ipofisi-surrene allo stress (l'eccessiva produzione di endorfine in situazioni stressanti interferisce con le normali funzioni cerebrali e può causare danni al cuore);