



# PHYTO Journal

STORIA, SCIENZA E TECNICA DELLE PIANTE OFFICINALI

Spedizione in abbonamento postale - D.L. 353/2003 (conv. in L. 27/02/2004 n. 46) art. 1, comma 1

ORGANO UFFICIALE F.E.I.



CONFCOMMERIO  
IMPRESE PER L'ITALIA

# Frangipani

Un fiore  
che profuma di gioia



A. D. Angelo Sganzerla

Più che una linea profumata, uno stato d'animo. Quello di un abbraccio pieno di gioia, di emozioni calde e rasserenanti. Proviene dall'assoluta regione della Sicilia la pianta di Frangipani che i nostri laboratori hanno utilizzato per ottenere due preziosi estratti e un'acqua distillata dall'azione idratante, tonificante e rinfrescante. Nascono così un

profumo che è un concentrato di buon umore e una selezione di trattamenti per il corpo che lasciano la pelle inebriata di bellezza. Completano la linea tante meravigliose idee regalo per la cura della persona e della casa.

Scopri di più su [erbolario.com](http://erbolario.com)

## L'ERBOLARIO

Società Benefit, perché per noi, da sempre, cosmetica fa rima con etica.



Anno XXIII - n. 6 novembre - dicembre 2022  
Periodico bimestrale a carattere  
Sindacale, Culturale, Tecnico e Scientifico

#### **Organo ufficiale della F.E.I.**

Federazione Erboristi Italiani  
Palazzo Concommercio  
P.zza G.G. Belli, 2 - 00153 Roma  
Tel. 06 55280704 - 06 5866345  
Fax 06 90285589 - 06 5812750  
[feiconfcommercio@gmail.com](mailto:feiconfcommercio@gmail.com)  
[fei@confcommercio.it](mailto:fei@confcommercio.it)  
[www.feierboristi.org](http://www.feierboristi.org)

#### **Editore Phytostudio srl**

Via I. Vivanti, 157 - 00144 Roma  
Tel. 06.55280704  
[info@phytojournal.org](mailto:info@phytojournal.org) - [phytostudio@alice.it](mailto:phytostudio@alice.it)

#### **Direttore Responsabile**

Angelo Di Muzio

#### **Vice Direttore Responsabile**

Roberto Di Muzio, Maurizio Gai

#### **Segreteria di Redazione**

Sergio Cassone

#### **Coordinamento tecnico-editoriale**

Maurizio Gai

#### **Comitato di Redazione**

Letizia Casoni, Gabriella Cavallo,  
Angelo Di Muzio, Maurizio Gai,  
Loredana Torti, Alberto Virgilio

#### **Comitato Scientifico**

Gabriella Cavallo, Angelo Di Muzio,  
Andrea Fabbri, Anja Latini, Marcello Nicoletti  
Rita Pecorari, Maurizio Pedrazzini,  
Gabriele Peroni, Biagio Tinghino, Attilio Virgilio

#### **Traduzioni e consulenza**

Aurora Di Muzio - Letizia Casoni

#### **Grafica**

Daniele Di Muzio

#### **Fotolito e stampa**

VAL PRINTING srl

#### **Pubblicità**

Phytostudio srl  
Via I. Vivanti, 157 - 00144 Roma

PR - MKT Maurizio Gai - Tel. 338 190 25 50

Registrazione al Tribunale di Roma n. 341/1999 del 21/7/1999

**Finito di stampare nel mese di dicembre 2022**

Gli articoli e le note firmati, (da collaboratori esterni o ottenuti previa autorizzazione) esprimono soltanto l'opinione dell'autore e non impegnano la Federazione Erboristi Italiani e/o la redazione del periodico.  
L'Editore declina ogni responsabilità per possibili errori od omissioni, nonché per eventuali danni derivanti dall'uso dell'informazione e dei messaggi pubblicitari contenuti nella rivista.

Copertina: *Euonymus europaeus* L. - Foto Alessandro Catini ©

## 5 Editoriale

Estratti di Curcuma, novel food?  
La F.E.I. risponde al Ministero

## 8 Normative di settore

Estratti di tè verde sotto la lente  
regolamento (UE) 2022/2340

## 10 Eventi biologici nel tempo

Alice e il Bruco

Riconsiderando alcuni aspetti dell'evoluzione

## 22 Normative di settore

Alcaloidi pirrolizidinici e piante officinali

Applicazione regolamento e prime indicazioni

## 28 Novità editoriale

Le erbe che curano

a cura della Federazione Erboristi Italiani

PIÙ SERENI,  
DAY BY DAY.



Nei periodi di stress l'ansia può impedirvi di affrontare la vita con la giusta prospettiva.

Serenday OMEOSTAT contiene estratti di Albizzia, Giuggiolo, Polygala e Withania che, grazie all'azione combinata dei loro principi attivi naturali, favoriscono il rilassamento e il benessere mentale.

Scopri lo qui



info@fitomedical.com [www.fitomedical.com](http://www.fitomedical.com)



**FITOMEDICAL**  
star bene è naturale

# Estratti di Curcuma, novel food? La F.E.I. risponde al Ministero

**Dott. Angelo Di Muzio**

Direttore Responsabile  
Presidente Nazionale F.E.I. - Confcommercio

L'Ufficio IV – Direzione Generale per l'Igiene e la Sicurezza degli Alimenti e la Nutrizione nell'agosto 2022 rendeva noto alle associazioni di categoria la nuova modifica dell'Allegato I del DM 10.08.2018 relativa alle nuove disposizioni previste per gli integratori alimentari contenenti estratti e preparati di piante di *Curcuma longa* e *spp.*

In particolare il Ministero rendeva nota la modifica delle avvertenze, relative agli estratti di Curcuma da appor- tare in etichetta, e la necessità di eliminare dalle Linee guida ministeriali gli effetti fisiologici previsti precedentemente per la *Curcuma longa* e *spp.* in quanto, dopo approfondita revisione della bibliografia scientifica il gruppo interdisciplinare di esperti aveva concluso che non ci sono evidenze scientifiche a supporto degli effetti fisiologici attribuiti alla *Curcuma longa* dalle linee guida ministeriali. Non è questa l'occasione per avviare una profonda riflessione su questa affermazione.

La nota ministeriale richiedeva poi alle associazioni di categoria di provvedere alla raccolta dei dati di consumo significativo antecedente al 1997 degli estratti di *Curcuma longa* e *spp.* ad elevato titolo di curcumina, poiché sembrano configurarsi come novel food come da regolamento 2025/2283 e pertanto, non impiegabili negli alimenti. I dati devono essere relativi all'ingrediente specifico ed essere correlati all'uso alimentare significativo precedente al 1997.

Nell'ottobre scorso lo stesso Ufficio IV ribadisce alle associazioni di categoria che qualora non ci fossero dati significativi di consumo precedenti al 1997, tali estratti sono da considerarsi novel food ex reg. 2015/2283 e pertanto non impiegabili negli integratori alimentari senza una preventiva autorizzazione. La nota ricordava

altresì che il termine ultimo per l'invio di tali dati era fissato al 31 ottobre 2022.

La F.E.I. sezione Produzione – Feder Botanicals Italia procedeva pertanto ad inviare al Ministero quanto richiesto pur nell'oggettiva difficoltà di recuperare dati di consumo significativo di 25 anni fa per i quali le stesse aziende di commercializzazione non disponevano più di una eventuale documentazione.

Facendo seguito alla richiesta di raccolta dati di consumo significativo precedente al 1997 degli estratti di *Curcuma*

*longa* e *spp.* ad elevato titolo di curcumina, di cui alle Note n. 33749 del 03/08/2022 e n. 41414 del 06/10/2022 – Ufficio 4 DGISAN, la Federazione rendeva noto al Ministero che i documenti commerciali attestanti la vendita di tali prodotti prima del 15 maggio 1997 ad oggi non sono più conservati presso le aziende in quanto sono trascorsi ormai 25 anni, e premetteva quanto di seguito:

- gli estratti di rizoma di curcuma titolati al 95% in curcuminoidi sono ottenuti tramite processi di produzione tradizionali che prevedono estrazione con solventi quali etanolo, metanolo ed etilacetato e dopo filtrazione,

concentrazione, purificazione e successiva filtrazione raggiungendo così il titolo del 95% in curcuminoidi. Si tratta di un processo di estrazione effettuato da sempre con queste tecniche in quanto il contenuto dei curcuminoidi nell'estratto nativo è già molto alto e con tecniche di estrazione tradizionali si riesce ad arrivare facilmente al 95%. Tale processo è analogo a quello utilizzato anche per la produzione del colorante E100 (curcumina) anch'esso da sempre impiegato ancora prima del 1997;

- attualmente sono presenti sul mercato italiano ed europeo prodotti a base di estratti di rizoma di curcuma





(*Curcuma longa* L.) ad elevato titolo in curcuminoidi (95%) caratterizzati dalla presenza dei tre componenti maggioritari, curcumina, demetossicurcumina e bisdemetossicurcumina in proporzioni ben definite (77% curcumina, 17% dimetossicurcumina e 3% bisdemetossicurcumina (Goel et al., 2008).);

- le Autorità di altri Stati europei (nello specifico abbiamo ricevuto evidenza per Francia e Belgio) si sono già espresse in merito considerando i **curcuminoidi come not novel** e, a tal proposito, l'Autorità francese ha accettato prodotti a base di estratti di rizoma di curcuma titolati al 95% in curcuminoidi e per tali prodotti ha rilasciato anche certificati di esportazione che abbiamo provveduto ad allegare;

- ANSES, Agenzia nazionale francese per la sicurezza sanitaria dell'alimentazione, dell'ambiente e dei viaggi, nel suo parere, inviato al Ministero, del 12 maggio 2022 « l'évaluation des risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant du curcuma » valuta i rischi relativi al consumo di integratori alimentari contenenti curcuma ad alto titolo in curcuminoidi, ed affronta in maniera approfondita la problematica relativa alla sicurezza, ma non richiama mai l'attenzione sulla questione novel food, dando per scontato che un estratto di rizoma di curcuma ad alto titolo in curcuminoidi non abbia problematiche di questo tipo;

- i curcuminoidi da rizoma di curcuma sono altresì autorizzati come additivo (E100) in conformità al Regolamento (UE) 231/2012 che ne stabilisce i criteri di purezza. In quanto additivo è stato peraltro valutato nella sua sicurezza da EFSA che ha stabilito un'assunzione giornaliera adeguata (ADI) di 3 mg/kg di peso corporeo/die corrispondenti a 210 mg di curcuminoidi al giorno per un adulto di 70 kg di peso corporeo. Sappiamo che l'uso dell'additivo non può rappresentare un'evidenza di impiego tradizionale in ambito alimentare ma, come evidenziato al primo punto, questo particolare colorante è praticamente sovrapponibile all'estratto di curcuma titolato al 95% impiegato negli integratori alimentari e quindi i dati di sicurezza relativi alla valutazione di questo colorante possono essere ritenuti appropriati nell'eventuale valutazione della sicurezza dell'estratto, come del resto evidenziato anche nel parere ANSES francese;

- nel Catalogo on line della Commissione Europea sono presenti due distinte voci relative ai curcuminoidi e alla curcumina; per quanto riguarda i **curcuminoidi** questi sono dichiarati come **not novel** nei food supplement, a meno che non vengano messe in atto lavorazioni volte ad aumentarne la biodisponibilità, mentre per la **curcumina** è evidenziato lo stato di **novel food**. Evidentemente a livello comunitario è stata già fatta una distinzione oppure il Catalogo non va considerato come un riferimento;

- da una revisione delle allerte alimentari registrate da portale RASFF (ultimo controllo 25/10/2022) si riportano vari richiami per i curcuminoidi, tutti legati al superamento del limite ADI valutato da EFSA per il colorante, in alcun caso si accenna alla questione novel food;

- attualmente sono presenti in commercio diverse tipologie di estratti di curcuma ad alto titolo, come segnalato anche dalla pubblicazione dell'ISS (Istituto Superiore di Sanità) (Francesca Menniti-Ippolito, Turmeric (*Curcuma longa* L.) food supplements and hepatotoxicity: an integrated evaluation approach, Ann Ist Super Sanità 2020 | Vol. 56, No. 4: 462-469 ), tra cui alcuni che presentano solo un'elevata titolazione in curcumina e mancano del profilo caratteristico dei tre curcuminoidi. Pertanto si ritiene che eventualmente questi tipi di estratti vadano considerati novel in quanto non presenti sul mercato prima del 15 maggio 1997.

La Federazione ritiene pertanto che:

l'estratto di rizoma di curcuma titolato al 95% in curcuminoidi abbia una storia di consumo umano significativo nell'Unione Europea prima del 15 maggio 1997, a tal proposito allegava i seguenti documenti attestanti la commercializzazione:

- due certificati di esportazione rilasciati dal Ministero della Salute francese per il prodotto Doluperine contenente estratto di curcuma al 95%, venduti dall'azienda francese Laboratoire Holistica International e commercializzato in Italia da una nota azienda del settore che lo ha regolarmente notificato e pertanto risulta inserito nel registro on line del Ministero della Salute con codice specifico;
- ANSES, Agenzia nazionale francese per la sicurezza sanitaria dell'alimentazione, dell'ambiente e dei viaggi, invio del parere del 12 maggio 2022 « l'évaluation des risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant du curcuma »;
- listino prodotti commercializzati in Italia alla data 1997 da un'azienda italiana che attesta la presenza del prodotto **Carcuma** contenente estratto di curcuma titolato al 95% in curcuminoidi.

A seguito di quanto esposto la Federazione concludeva indicando che:

gli estratti di rizoma di *Curcuma longa* L. titolati al 95% in curcuminoidi, con i tre curcuminoidi caratteristici della specie, possono essere ritenuti non novel e pertanto continuare ad essere commercializzati. Per tali tipologie di estratti si potrebbe approfondire una valutazione di sicurezza per fissare un dosaggio massimo giornaliero di curcuminoidi, parimenti a quanto fatto da altri Stati europei.

Sono, invece, da ritenersi novel food gli estratti che mostrano la presenza di sola curcumina e quindi non impiegabili negli alimenti e negli integratori alimentari.

Al momento della stampa del presente numero di F.E.I. - Phyto Journal siamo ancora in attesa di un gradito riscontro alla nostra comunicazione da parte dell'Ufficio IV del Ministero della salute, al di là degli informali contatti con il Direttore, auspichiamo quindi che con i primi del nuovo anno la questione possa essere definitivamente risolta.

L'interazione con l'autorità Europea per la sicurezza Alimentare, La Commissione e i nostri Ministeri, sarà nel prossimo anno sempre più stretta. Tante sono le pian-

te all'attenzione della Commissione e valutate da EFSA che andranno difese presentando studi specifici come fatto per gli idrossiantraceni. Speriamo quindi che gli Erboristi professionisti e le Aziende del settore sappiano cogliere e valutare questo forte impegno della Federazione a tutela di tutta la filiera e confidando in un sempre più stretto spirito di collaborazione il Presidente e il Consiglio Direttivo F.E.I. augurano ai nostri lettori e a tutti i nostri Soci Buone Feste all'insegna di un 2023 che come al solito ci vedrà protagonisti per la tutela e lo sviluppo della filiera erboristica nazionale. ■



**A. MINARDI & FIGLI S.R.L.** Via Boncellino 32 - 48012 Bagnacavallo (Ra) - Tel. 0545 61460 - Fax 0545 60686

**DAL 1930 LAVORAZIONE E COMMERCIO PIANTE OFFICINALI**



[www.minardierbe.it](http://www.minardierbe.it)

[info@minardierbe.it](mailto:info@minardierbe.it)



# Estratti di tè verde sotto la lente regolamento (UE) 2022/2340

**Dott. Angelo Di Muzio**

Presidente Nazionale F.E.I. - Confcommercio

Gli estratti di tè verde, *Camellia sinensis* (L.) Kuntze, contenenti catechine trovano applicazioni nel trattamento dell'iperglicemia lieve, secondariamente nella sindrome metabolica, nell'ipercolesterolemia lieve, nel sovrappeso, nella steatosi epatica non alcolica e come coadiuvanti in patologie quali la malattia di Alzheimer e di Parkinson, oltre a migliorare le prestazioni atletiche. Ulteriori evidenze sono relative alla prevenzione dei tumori di ovaio, mammella, cervice uterina, endometrio, prostata e colon.

L'epigallocatechina gallato appartiene alla famiglia delle catechine. È formata da tre anelli fenolici e ha evidenti proprietà antiossidanti.

L'epigallocatechina gallato è il principale componente attivo delle foglie di tè verde, anche le foglie di tè nero contengono epigallocatechina gallato ma in quantità molto inferiori. Questo perché le foglie di tè nero vengono fermentate, durante tale processo le catechine vengono ossidate formando molecole come teaflavine e tearubigenine, questi composti conferiscono al tè nero il suo caratteristico colore più scuro, rosso arancio dovuto alle teaflavine, rosso-bruno-marrone alle tearubigenine.

L'epigallocatechina gallato protegge le cellule dal danno ossidativo provocato dai radicali liberi, infatti numerose malattie croniche sono state associate ai danni generati dai radicali liberi, tra queste il cancro, l'arteriosclerosi, le malattie cardiache e l'invecchiamento precoce.

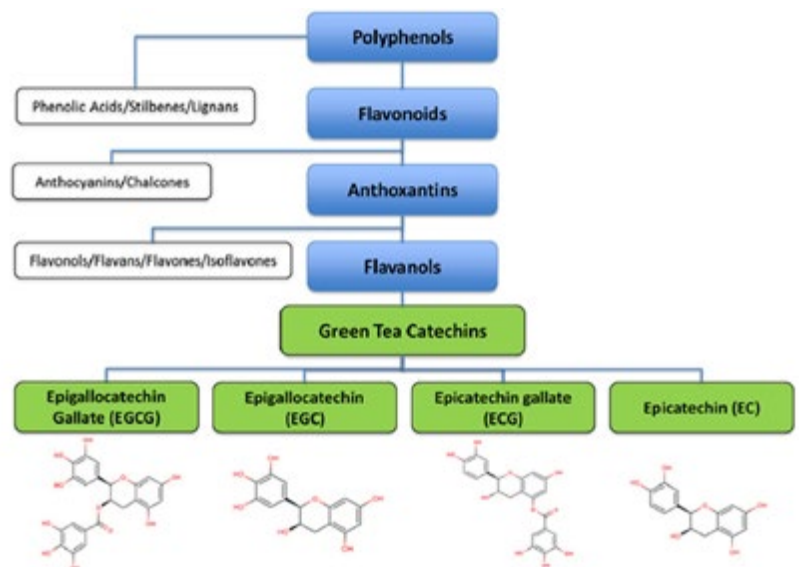
Le catechine sono solo parzialmente assorbite dalla mucosa intestinale, intorno al 2% ma il metabolismo microbico intestinale sembra produrre metaboliti comunque dotati di efficacia.

Per le catechine del tè verde sono ipotizzabili diversi meccanismi d'azione in particolare l'inibizione delle COMT e della NADPH ossidasi. L'attivazione di GLUT-4., inibizione di HMG-CoA reduttasi, potenziamento dell'espressione dei recettori epatici per le LDL ed escrezione biliare del colesterolo e diversi altri. La dose minima

efficace è di 200 mg al giorno di catechine.

Tra gli effetti dovuti all'assunzione di estratti di tè verde si evidenzia la diminuzione della glicemia a digiuno e dopo i pasti, diminuzione del livello plasmatico di colesterolo totale e di LDL, diminuzione dei principali markers infiammatori e della perossidazione lipidica, incremento della produzione di adiponectina, diminuzione del peso corporeo, della reattività vascolare e delle prestazioni cognitive e attività antitumorali ad es. nel carcinoma prostatico.

Sono stati segnalati disturbi gastroenterici di lieve entità e a volte stipsi, disturbi del sonno, nervosismo, irritabilità ma che si riscontrano soprattutto a dosi piuttosto elevate. Da tenere in considerazione che elevati dosaggi di tè e dei suoi estratti possono determinare carenza di ferro e di folati e diminuito assorbimento intestinale.

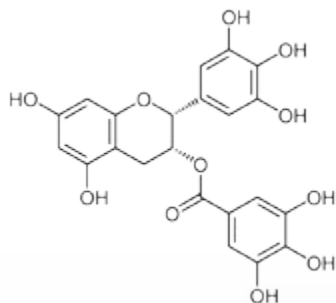


Il giorno 1.12.2022 è stato pubblicato in GUCE il **regolamento (UE) 2022/2340** che modifica l'allegato III del regolamento (CE) n.1925/2006 relativo all'aggiunta di vitamine e minerali e di talune altre sostanze agli alimenti (art.8, par.2, lett. a, punto ii, e lett.b), per quanto riguarda gli **estratti di tè verde contenenti (-)-epigallocatechina-3-gallato**.

Nel 2015 gli Stati membri, Norvegia, Svezia, Danimar-



ca richiedevano alla Commissione Europea di avviare la procedura di cui all'art.8 del citato reg.1925/2006 per un presunto rischio potenziale per la salute dei consumatori associato all'assunzione di catechine, in particolare di (-)-epigallocatechina-3-gallato negli estratti di tè verde.



Nel 2018 l'EFSA nel suo parere scientifico concludeva che le catechine contenute negli infusi di tè verde, preparati in modo tradizionale nonché nelle bevande ricostituite aventi composizione analoga, potevano essere considerate sicure, l'assunzione giornaliera di dosi di (-)-epigallocatechina-3-gallato **superiori a 800 mg** provoca un aumento statisticamente significativo delle transaminasi, indicando ciò la presenza di lesioni epatiche.

In funzione del fatto che l'Autorità europea per la Sicurezza Alimentare non ha potuto stabilire un'assunzione giornaliera di catechine del tè verde negli alimenti che non desti preoccupazione per la salute ha deciso di vietare l'aggiunta agli alimenti o l'impiego nella fabbricazione di alimenti di (-)-epigallocatechina-3-gallato da estratti da tè verde **a livelli pari o superiori ad 800 mg per dose giornaliera di alimento.**

Il nuovo regolamento pertanto all'art.1 prevede quanto segue: L'allegato III del regolamento (CE) n.1925/2006, **parte B**, è così modificato:

Gli estratti di tè verde contenenti (-)-epigallocatechina-3-gallato (esclusi gli estratti acquosi di tè verde contenenti (-)-epigallocatechina-3-gallato che, dopo la ricostituzione in bevande, hanno una composizione comparabile a quella dei tradizionali infusi di tè verde) possono essere utilizzati a condizione che:

**"Una dose giornaliera di alimento deve contenere meno di 800 mg di (-)-epigallocatechina-3-gallato" oltre alle seguenti prescrizioni aggiuntive da inserire in etichetta:**

- *L'etichetta deve riportare il numero massimo di porzioni di alimento per assunzione giornaliera e un'avvertenza a non consumare un quantitativo giornaliero pari*

*o superiore a 800 mg di (-)-epigallocatechina-3-gallato.*

- *L'etichetta deve specificare il tenore di (-)-epigallocatechina-3-gallato per porzione di alimento.*

- *L'etichetta deve includere le avvertenze seguenti:*

*"Non deve essere consumato se nello stesso giorno si consumano altri prodotti contenenti tè verde" .*

*"Non deve essere consumato dalle donne in gravidanza o in allattamento e dai minori di 18 anni".*

*"Non deve essere consumato a stomaco vuoto".*

Inoltre lo stesso articolo 1 prevede che:

- nella **parte C** è aggiunta, in ordine alfabetico, la voce seguente:

- Estratti di tè verde contenenti (-)-epigallocatechina-3-gallato (esclusi gli estratti acquosi di tè verde contenenti (-)-epigallocatechina-3-gallato che, dopo la ricostituzione in bevande, hanno una composizione comparabile a quella dei tradizionali infusi di tè verde).

Con l'inserimento di tali estratti nella **parte C** dell'allegato III del reg. 1925/2006 le parti interessate potranno dimostrare la sicurezza di tali estratti fornendo all'EFSA proprie valutazioni sulla sicurezza d'uso, (parimenti a quanto si è fatto per le piante contenenti idrosiantraceni). L'EFSA dopo quattro anni deciderà l'inserimento definitivo, degli estratti di tè verde contenenti (-)-epigallocatechina-3-gallato, nella parte A (divieto di commercializzazione) o lasciandoli nella parte B dell'allegato III del reg. 1925/2006.

L'articolo 2 prevede che i prodotti alimentari che contengono estratti di tè verde contenenti (-)-epigallocatechina-3-gallato che **non sono conformi** alle prescrizioni del presente regolamento e che sono stati immessi legalmente sul mercato prima dell'entrata in vigore del presente regolamento **possono rimanere sul mercato fino al 21 giugno 2023.**

Il regolamento entra in vigore il ventesimo giorno successivo alla pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale europea e quindi il **21 dicembre 2022.**

In caso si decidesse di seguire la strada di procedere con gli opportuni studi per la valutazione sulla sicurezza da trasmettere ad EFSA informeremo i nostri Soci relativamente alla tipologia di dati che andranno prodotti e la relativa tempistica. ■





# Alice e il Bruco

## Riconsiderando alcuni aspetti dell'evoluzione

**Prof. Marcello Nicoletti**

già Dipartimento di Biologia Ambientale,  
Sapienza Università di Roma

### Parte prima

#### Alice ed il Bruco

Il problema dell'identità negata.

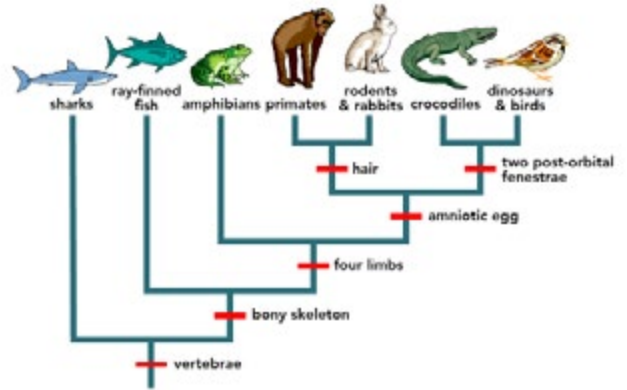


Caterpillar: "Explain yourself."  
Alice: "I'm afraid I can't explain myself, sir, because I'm not myself, you know."

Lewis Carrol, Alice in the Wonderland

Il bruco interroga Alice in questo modo perché si trova in preda ad una crisi d'identità, che neanche l'oppio riesce a calmare, o chissà l'uso dei funghi da cui è circondato e su cui è seduto, delle cui proprietà non vi sono dubbi. Dopo aver già subito passaggi metamorfici profondi, sta per diventare una crisalide e poi una farfalla svolazzante (come tenta di spiegargli Alice), ma sempre cercando di rimanere se stesso. Importante l'uso della parola "spiega", frettolosamente tradotta in "ma chi sei?", che mette in evidenza quanto il problema dell'identità biologica non debba essere dato per scontato. Il bruco tende a pensare che anche Alice sia soggetta a metamorfosi, e che quello che vede possa essere una forma intermedia e non definitiva. La risposta di Alice è in sintonia con la confusione derivante dal trovarsi in un luogo che non sembra rispettare le regole

alle quali è abituata. Alice e il bruco, pur essendo molto differenti, hanno un problema in comune, spiegare chi sono e per farlo hanno bisogno di spiegare perché sono fatti così, a cominciare dalle risposte che si possono ottenere dal percorso evolutivo.



**Per evoluzione si intende il graduale cambiamento delle specie viventi nel corso del tempo.**

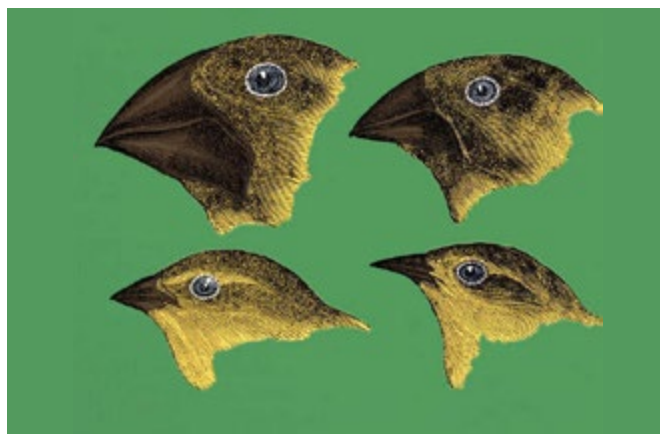
**Le testimonianze fossili hanno dimostrato che tutte le specie viventi discendono da forme più semplici, che poi si sono modificate nel tempo portando all'esistenza di organismi sempre più complessi.**



Lo studio della Biologia, quello che troviamo nei libri di testo, è da tempo segnato da una tendenza a mostrare certezze e dare agli avvenimenti passati una logica dimostrazione, che trova riscontro nel racconto delle forme di vita attraverso la costruzione di alberi evolutivi di tipo dicotomico, con passaggi chiave dettati da singoli eventi segnati da cambiamenti di un aspetto morfologico o fisiologico. Finora ci siamo mossi con stretta diligenza nel solco del cammino già tracciato, seguendo da bravi scolaretti la sequenza di avvenimenti che ci



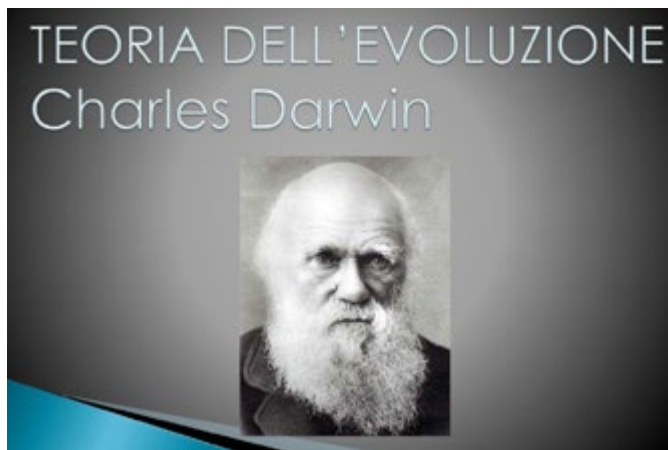
hanno in modo così comprensivo insegnato. Un racconto dell'evoluzione della Vita, dove si dipana il cammino dalle forme più semplici fino a quelle più complicate, per arrivare all'unica dotata di autocoscienza. Un cammino in verticale, a gradini tutti eguali, forse con qualche angolo oscuro, ma ben comprensibile e condividibile. Protocellule, forme unicellulari, colonie di cellule, organismi pluricellulari, protozoi, pesci, anfibi, rettili, mammiferi, ed una quantità di fossili a confortare il tutto. Insomma, una sequenza logica, in ordine lungo la linea temporale del pianeta. Prima questo, poi quello, e poi ancora l'altro. Ogni organismo come una precisa identità, di cui ricostruire il pedigree e l'albero genealogico. L'evoluzione come una scala, che sale verso l'altro, verso di noi. Poi qualcuno ha cominciato a vedere le cose con altri occhi, provando a rimettere in altro modo i tasselli del puzzle e forse è arrivato il momento di riscrivere qualche passaggio. A cominciare dal problema della identità. Chi siamo oppure quanti siamo?



aveva iniziato seriamente ad esplorare i mondi di altre dimensioni, prima invisibili e quindi sconosciuti, come quello che venne chiamato microscopico, a seguito delle modalità della sua scoperta. Da quel momento, non fu più possibile fidarsi degli occhi e degli altri sensi. Esistevano dei limiti, e potevano ora essere superati, svelando un altro mondo pieno zeppo di creature mai viste prima, alcune anche ben complicate. Un intero universo popolato da altri modi di interpretare la Vita.

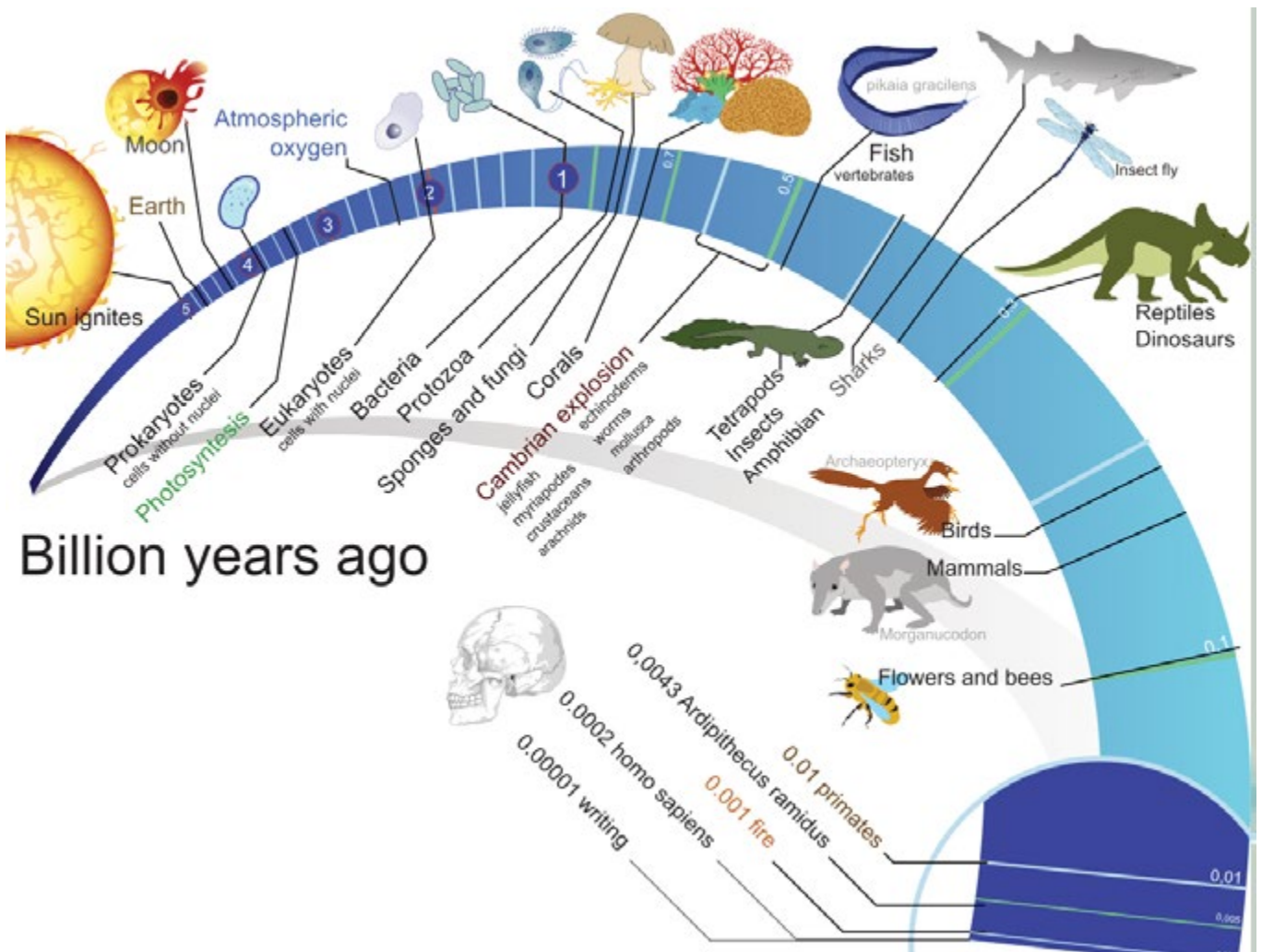
Per entrare nel mondo della vita microscopica c'era stato bisogno della adeguata strumentazione, ma ancora si continuava a fare affidamento sulle capacità sensoriali, ovvero sulla osservazione diretta. L'avvento del genoma, ovvero della parte da assegnare alle macromolecole funzionali, ha cambiato la maniera di vedere tante cose, ma soprattutto ha svelato che l'evoluzione era soprattutto molecolare.

Ed allora proviamo a riconsiderare l'evoluzione, non come movimento verticale, ma trasversale. Proviamo a spezzare qualche barriera, a considerare il Regno dei Viventi come un'unica grande manifestazione di vitalità, l'espressione di un flusso di energia in grado di permeare tutto, dal macro al nanomondo, e per questo capace di creare passaggi di molecole che non si limitano al cibo ma sono anche informazione, che genera ibridazione, contaminazione, perché frutto di inaspettate e incredibili osmosi, per cui noi siamo il risultato anche di eventi trasversali, e non di una successione verticale rigorosamente dicotomica. Perché, come ci insegna la nanotecnologia, le molecole sono molto più libere di traversare da un corpo all'altro e portare con sé un contenuto capace di variazione, di cambiamento, di miglioramenti che non si basano sulla selezione o sul prevalere. Proviamo a concretizzare quanto prima esposto, utilizzando due eventi chiave nell'evoluzione del modello cellulare: l'avvento delle cellule eucariote e l'emergere della sessualità. Per capire alcuni meccanismi di rapporti tra organismi, prendiamo in esame quello che succede nei batteri, quale esempio di esseri viventi capaci ottenere strategie di sopravvivenza forse maggiormente comprensibili.



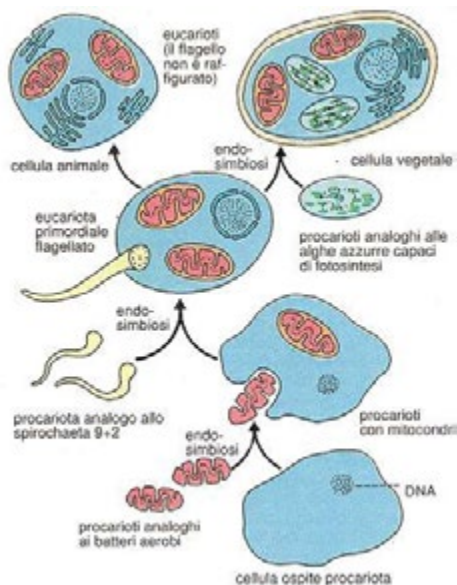
Si considera padre della teoria dell'evoluzione il naturalista inglese Charles Darwin. Secondo lo scenario proposta da Darwin, solo gli organismi capaci di un adattamento ottimale all'ambiente circostante risulterebbero predominanti, e quindi potere vivere di più, nutrirsi di più, essere capaci di produrre più prole e per conseguenza essere in grado di generare la progenie più numerosa e competitiva nella battaglia per la sopravvivenza. La sua teoria basata sulla selezione aveva a disposizione un insieme ridicolo di dati, se comparato con quanto ora disponibile. Naturalmente, questo potrebbe non volere dire niente, se consideriamo sufficiente che l'intuizione sia corretta, come sostiene il Neo-Darwinismo. Il problema è che tutto quanto, ovviamente non per sua colpa, era basato sull'aspetto macroscopico, o meglio quello che percepiamo attraverso i nostri sensi. Le forme del becco di uccelli simili, la selezione delle razze, le somiglianze e le differenze morfologiche, i comportamenti, l'adattamento, ecc., ovvero quanto risponde più o meno alle nostre dimensioni corporee.

Non si sapeva quasi niente dei microbi e niente di genoma, questo ancora da scoprire. Intanto qualcuno



Cominciamo proprio dal principio. Focalizziamo l'attenzione su un evento lontanissimo, seguendo poi una traccia che ci porti fino ai giorni nostri. L'emergere delle cellule dotate di organuli interni specializzati, si tratta di qualcosa localizzato in molto, molto tempo fa, ma ci

sono molti indizi utili da osservare anche adesso. Una serie di indicazioni, che conducono a nuove interpretazioni, emergono dallo studio del comportamento di alcune attuali classi di microorganismi.



Dopo un lungo periodo, a partire dalle cellule primordiali fino a circa due miliardi di anni fa, dove l'unica forma cellulare finora era stata quella procariotica, entra in scena un nuovo tipo di cellula, nettamente differente da quella batterica. Questo cambiamento è stato spiegato con l'avvento di una situazione endosimbiotica dovuta ad una particolare interazione ospite/parassita, durante la quale un batterio predatore killer avrebbe inglobato ed integrato al suo interno altri batteri, che si sarebbero poi trasformati in organuli specializzati, oggi identificati nei cloroplasti e nei mitocondri. L'evento avrebbe anche portato alla organizzazione di un'altra parte specializzata, il nucleo, ed anche ad altre trasformazioni. Il punto su cui incentrare l'attenzione è che tutto questo già esisteva in qualche modo nei procarioti, ma la novità è il loro assemblaggio in un insieme altamente funzionale, ovvero il nuovo tipo di cellula, eucariotica. Questa teoria, che finora viene considerata attendibile, è stata rivisitata e completata, fino ad essere interpretata come

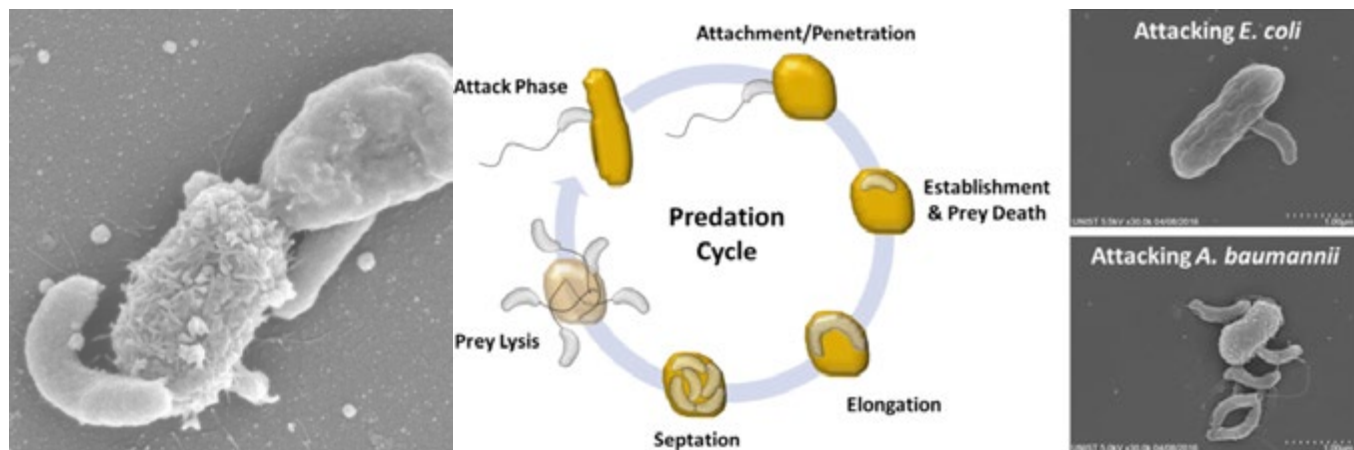
un anomalo, ma possibile, caso di retro-parassitismo, un termine che ha bisogno di qualche spiegazione.

Prima è necessaria una valutazione di ordine generale. L'arco della vita di un organismo si identifica con quello del suo genoma: tutto nasce dal DNA, che è l'unica parte di noi che rimane nel tempo, non senza aver subito i cambiamenti epigenetici, che ne assicurano la futura utilità. Il resto del corpo, il necessario involucro, viene infine scartato per ulteriore riutilizzo molecolare, riducendo all'essenziale quanto viene tramandato per entrare in un contenitore nuovo di zecca e rinnovato in alcune parti perché possa affrontare degnamente le nuove scelte. Per ottenere quest'ultimo risultato, le molecole organiche devono essere riciclate e il più rapidamente possibile. Ricordiamo che la materia organica non è già disponibile sul pianeta, ma è il risultato del lavoro speciale dei vegetali ed è quindi preziosa.

Il processo evolutivo si racchiude quindi nella finalità del miglioramento di una sola molecola, che non a caso è la molecola più grande e complessa che conosciamo, ma ha il difetto di non poter funzionare da sola e nuda.

All'interno dei procarioti, siamo abituati a collocare i batteri, distinguendoli in gram-positivi e gram-negativi. Tra questi ultimi troviamo i BALOs (*Bdellovibrio And Like Organisms*), un termine generico che si riferisce a certi batteri aerobici obbligati. Molti di questi sono batteriofagi, ovvero agiscono come predatori nutrendosi di altri gram-negativi, cacciandoli. Di tutto questo noi non ci accorgiamo minimamente, perché avviene tutto nella scala dei  $10^{-6}$ , eppure qualcosa ci riguarda.

I BALO appartengono al sottogruppo dei proteobatteri, che comprende una ampia gamma di agenti unicellulari patogeni parassiti, quali *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Helicobacter pylori*, tanto per citare i più famosi. Concentriamoci su quelli molto mobili e capaci di muoversi molto rapidamente nell'acqua in cerca delle loro prede. Alcuni tipi di predatori killer agiscono in modo classico: usano penetrare nelle loro prede per divorarle, nutrendosi delle proteine e degli acidi nucleici del predato, e poi utilizzano le risorse consumate per generare una prole che può raggiungere anche decine di nuovi individui, a seconda del numero e delle dimensioni delle prede disponibili.



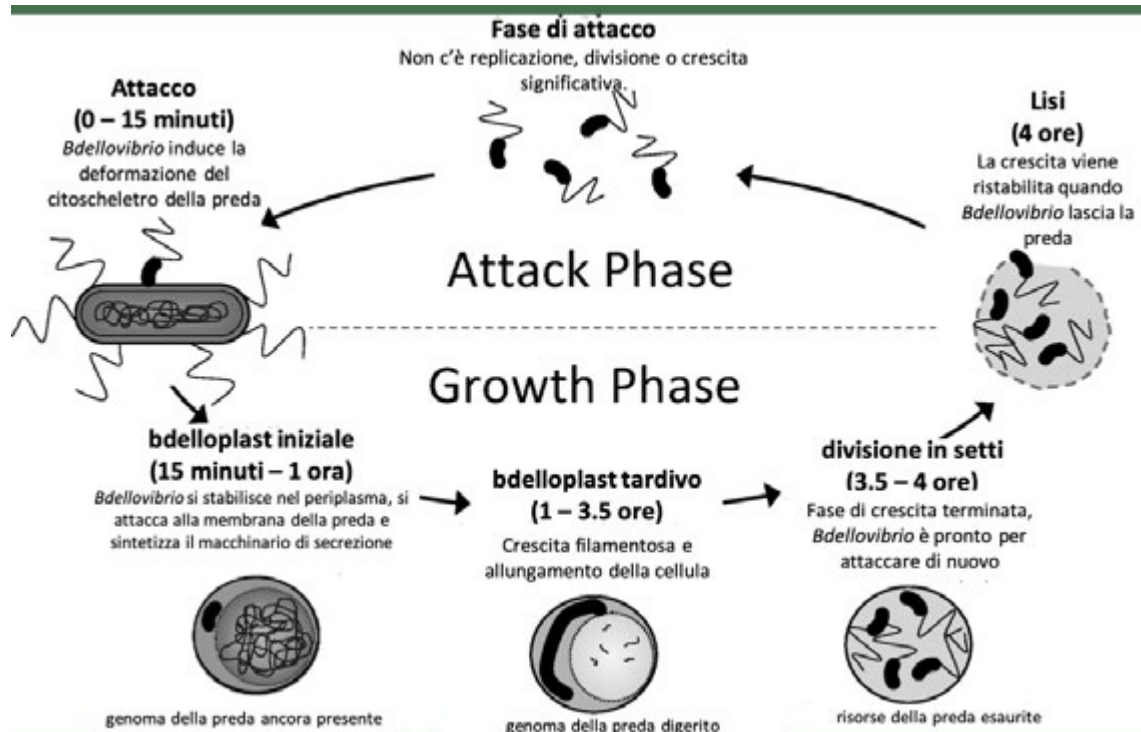
Per evolvere la molecola del DNA deve migliorare nello stesso tempo anche il suo involucro, ed è solo su questo che ci siamo basati per tanto tempo nel passato. Per ottenere questo risultato, si attuano molte strategie, alcune delle quali piuttosto evidenti e riconoscibili, altre più subdole e complesse, ma ricordiamo che anche queste valutazioni sono viziata dalla nostra prospettiva interpretativa, per cui di quando, come e perché avviene una certa variazione, o cambiamento, o mutazione nel patrimonio genetico di un certo organismo ne sappiamo ancora molto poco, per cui per adesso continuiamo ad affidarci al calcolo delle probabilità e a certe presunte convinzioni.

Ritorniamo di nuovo a 2 miliardi di anni fa, al momento della nascita della cellula eucariota, per interpretarla in base alla teoria dell'endosimbiosi, ovvero come integrazione di unità viventi prima indipendenti in un unico sistema cellulare.

I BALO possiedono due interessanti caratteristiche che li rendono unici e spietati: sono molto efficienti nella predazione, grazie ad un efficiente flagello, che permette loro di spostarsi 160 micrometri per secondo, nonostante siano molto meno lunghi della maggioranza dei batteri, come l'*Escherichia coli*, lungo circa 3 micrometri. Grazie a questa caratteristica sono capaci di agire da killer, cibandosi di altri batteri, ma con un particolare meccanismo. Rispetto ai batteriofagi, che generalmente hanno un ospite specifico, i BALO sono soliti attaccare molti altri batteri, indipendentemente dallo loro fisiologia, grandezza e tipologia. Sono veloci anche nell'indurre rapidamente la morte della preda (15 o 20 minuti in seguito all'attacco), ben prima dello sviluppo della loro progenie. Tuttavia, in altri casi, alcuni restano all'esterno della loro preda (**predazione epibiotica**), ma la maggior parte la utilizza come un rifugio temporaneo (**predazione endobiotica**). In questo modo, i BALO si proteggono dai cambiamenti

delle condizioni ambientali e dai batteriofagi, integrandosi con la preda.

di possibili strategie, dalla predazione pura fino all'integrazione parziale e momentanea con altri organismi.



Il ciclo vitale di un BALO viene diviso in fase di attacco e di crescita. Possono essere definiti come predatori individuali endobiotici. Quale motivo porta i batteri ad attaccare altri batteri? Naturalmente per cibarsene, ma le modalità possono essere diverse.

*"Living beings are decreasing entropy islands"*

Erwin Schrodinger, 1989

Lo scenario è sotto gli occhi di tutti. Gli esseri viventi agiscono come accumulatori di entropia negativa, invertendo una generale tendenza inversa dominante nell'habitat. Una volta che un organismo ha successo nell'accumulo, un altro cerca di appropriarsi dell'entropia per proprio vantaggio. In questo quadro si inserisce il fenomeno del parassitismo. Ci hanno insegnato che esistono due tipi di trofismo: gli organismi autotrofi, che producono da sé il materiale organico di cui hanno bisogno, come i vegetali, convertendo la materia inorganica in sostanze organiche, e gli altri, gli eterotrofi, che si nutrono di quanto prodotto dai primi, come gli animali e noi stessi. I primi producono il cibo e gli altri se lo mangiano, semplice, ognuno per conto suo. Invece, esistono molti altri modi per sopravvivere, ad esempio come fanno i parassiti. Il termine parassita avrebbe origine in Atene, qualche tempo fa, e si riferiva a coloro che erano autorizzati a spartirsi le spoglie degli animali impiegati durante il sacrificio agli dei. Insomma dei commensali scrocconi, come gli avvoltoi e le iene, ma nel caso del parassita batterico si assiste ad una serie

Sembra una condizione ideale, qualcuno fa il lavoro sporco e tu ne approfitti, ma ci sono delle conseguenze, un prezzo da pagare, come in tutte le cose.

I meccanismi per ottenere questo risultato sono molti, ed oscillano tra l'attivo e il passivo. In biologia, un parassita si comporta in modo da utilizzare il più possibile le risorse del proprio ospite, sfruttandole al meglio per proprio vantaggio. Nel fare questo si concentra totalmente nella riuscita del proprio compito, al punto di esagerare. Esagera nell'avidità, accecato fino ad approfittare dell'ospite al punto di condurlo alla morte, oppure esagera nella dipendenza e nel fare questo tendere a delegare all'ospite quante più funzioni possibili per la propria sopravvivenza e riproduzione, riducendo al minimo le proprie attività. La conseguenza è che il parassita tende ad aumentare la sua dipendenza dall'ospite, fino a perdere completamente le capacità delegate all'altro. Questa dinamica fa sì che i parassiti semplifichino progressivamente i loro corpi, tanto da ridursi al minimo indispensabile, ovvero gli acidi nucleici e poco altro, come fanno i virus, che quindi sarebbero un esempio di evoluzione retroattiva. Appropriandosi dei sistemi di sopravvivenza e riproduzione dell'ospite, il parassita può imporre loro un controllo tale da costringerlo a eseguire la sua riproduzione (quella del parassita). Delegare la sua funzione riproduttiva all'ospite aumenta di conseguenza l'efficienza del parassita, privandolo però del meccanismo riproduttivo indipendente da cui è partito. Che sia un BALO o un involucro virale, il parassita viene quindi trasformato in un semplice vei-



colo di trasporto del genoma, c.v.d.

Messa così, sembra tutto a svantaggio dell'ospite, che viene depredato delle sue risorse, fino ad andare incontro a depauperamento e malattie. C'è tuttavia un punto fondamentale limitante da tenere presente: la vita del parassita è comunque strettamente legata a quella del suo ospite. Sembra tutto molto chiaro e coerente, ma in Biologia non esistono situazioni stazionarie; una volta messo in moto un meccanismo, si va avanti fino in fondo, in tutte le direzioni. Il rapporto parassita/ospite diventa molto intimo, tanto che i due organismi possono tendere via via a fondersi. Questo corrisponde oggi a molti casi comuni di trasferimento trasversale di caratteri, mediante inserimento di sequenze di acidi nucleici tra microorganismi e non solo. Le colture vegetali ottenute mediante trasformazione genetica da *Agrobacterium* ne sono un esempio applicativo, anche se le aspettative di successo di questa tecnica sono state in buona parte deluse. Ma non tutto vien per nuocere, il campo delle possibilità negli eventi biologici è sempre molto ampio e interessante.

Si intende per coevoluzione adattiva un processo, anche un singolo evento, in cui opera una selezione reciproca che coinvolge due o più organismi. Nel nostro caso, i processi coevolutivi tendono a favorire gli ospiti, favorendo la sopravvivenza e la riproduzione da parte di cellule a fissione binaria infettate da ceppi parassitari meno aggressivi.

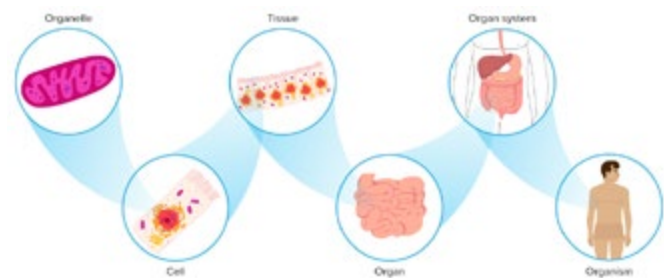
Rilasciando il proprio cromosoma all'interno dell'ospite per impossessarsi del suo apparato riproduttivo, il parassita acquisisce un perfetto mimetismo, permettendogli di nascondersi nei successivi cicli vitali dell'ospite, ma anche una sintonia, che diventa sempre meno aggressiva e più coerente con le finalità omeostatiche dell'ospite. Dopo essere rimasto dormiente per alcune generazioni all'interno dell'ospite, il genoma del parassita può risvegliarsi e innescare una fase di emergenza BALO, che conclude quindi il ciclo di vita del parassita, il che porta all'immunizzazione, fino ad una nuova mutazione dell'ospite, oppure...

Non ci dimentichiamo che l'ospite è molto più grande, complesso e dotato del parassita, che nel frattempo si è ridotto ai minimi termini, per un processo di semplificazione dettato dalla ottimizzazione della sua funzione

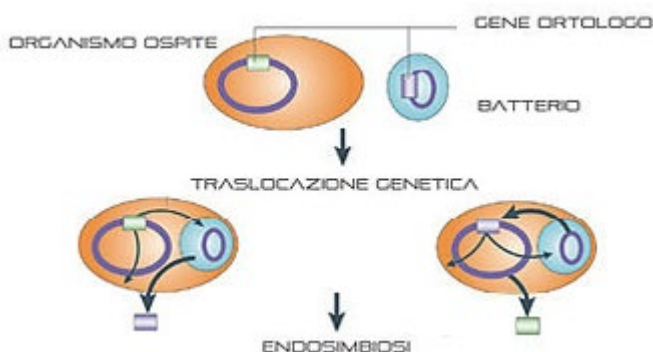
primaria. Quindi spostiamoci, per vedere cosa succede dall'altra parte.

Nel fenomeno del retroparassitismo, il parassita viene parassitato. L'endosimbiosi può essere interpretata come il verificarsi di un fenomeno retroparassitario anomalo che corrisponde all'appropriazione della capacità parassitaria da parte dell'ospite. Questo è d'altra parte necessario, se alla fine si raggiunge un alto grado di integrazione e va d'accordo con la perdita di autonomia da parte degli organuli derivati. Appropriandosi del sistema riproduttivo dell'ospite per generare la propria prole, il parassita ha aperto un varco affinché l'ospite potesse contrattaccare, attaccando il proprio genoma ai parassiti. Inaspettatamente, l'ospite è diventato così un parassita del suo parassita, associandosi all'infezione di nuove cellule. Ogni successiva infezione va poi a inoculare l'ospite, con il genoma principale del retroparassita. Molte delle innovative proprietà degli eucarioti sarebbero quindi dovute a fenomeni di fusione genomica di tipo retroparassitario, con arricchimento del genoma dell'ospite, dall'altra parte a seguito di infezione il parassita viene infettato dal genoma del precedente ospite e questo porta ad una serie di conseguenze.

Applicando tutto questo alla teoria della endosimbiosi, le nuove cellule sono in grado di coesistere e coevolvere, associandosi fino a formare agglomerati stabili e coerenti, che corrispondono agli attuali tessuti. Ma non finisce qui, le cellule derivate dall'integrazione diventano diploidi, permettendo nuovi tipi di riproduzioni cellulari, quali mitosi e meiosi, ma anche aprendo in questo modo la strada che porta alla sessualità, ovvero dando via a processi simili alla fecondazione, e quindi alla riproduzione di tipo sessuale.



E poi qualcosa rimane, sotto forma di tracce, dettagli, quasi retaggi atti a ricordarci da dove siamo emersi e perché siamo fatti così. Gli organismi aumentano delle dimensioni, ma rimane intatta la struttura cellulare, come mattone indispensabile ed elemento unitario. Cloroplasti e mitocondri hanno genoma procariota e continuano a comportarsi come batteri per la riproduzione e il loro principale metabolismo, anche se sono diventati dipendenti. Insieme al nucleo, possiedono una doppia membrana, a seguito della endocitosi. La presenza nella parte non codificante, largamente maggioritaria, del nostro genoma di tante sequenze di chiara



tipologia procariotica, in quello che frettolosamente era stato chiamato "DNA spazzatura" e bollato come deposito di vecchie sequenze.

### DNA non codificante I

- < 2% del nostro genoma è rappresentato da sequenze esoniche
- Più del 98% del genoma umano è composto da sequenze non codificanti proteine
- 26% del genoma umano è rappresentato da regioni intrinche e sequenze regolatrici dell'espressione genica

Sequenze regolatrici

Nel frattempo, la nuova cellula, pur dovendo la sua generazione a fenomeni di intromissione ed inglobamento esterni, si è organizzata, con la formazione di una struttura difensiva, il nucleo, dove il materiale genetico maggiormente essenziale, il DNA, viene separato e protetto, mentre l'RNA può andarsene in giro a comporre il miracolo chimico della sintesi proteica. Un DNA e tanti RNA, un acido nucleico gelosamente conservato, ed un altro che funziona come un vuoto a perdere. Separazione, specializzazione e compartimentazione hanno portato al salto di qualità di cui noi siamo la derivazione, ma insieme ad un processo di semplificazione che ha comportato la perdita di alcune mirabolanti funzioni dei batteri, quali quella di trasferire pezzi di acidi nucleici, mescolando gli organismi. Da cui una riflessione di attualità, la presenza del nucleo nella cellula eucariota non è un evento casuale, ma epocale, una svolta di non ritorno, tante contaminazioni prima possibili sono state rese impossibili, fino a impedire che nuovi rami evolutivi potessero emergere per evoluzione trasversale, per cui da allora tutto è diventato più lineare, semplice e leggibile, per coincidere finalmente con la storia ufficiale, a meno che, ancora una volta, qualcosa ci stia sfuggendo... per cui ci tocca rivedere qualche capitolo.

Ricapitoliamo. La comparsa, piuttosto episodica ed inaspettata per quanto ne sappiamo, del nuovo modello cellulare costituito dalla cellula eucariota, è considerata la più grande delle rivoluzioni biologiche registrate sul pianeta, ma anche quella che ha dato origine a varie osservazioni, speculazioni ed esperienti dimostrativi. Le novità rispetto ai procarioti, che per inciso continuano a funzionare egregiamente e costituiscono la gran parte della biomassa planetaria, sono molte e significative. Dal punto di vista morfologico strutturale cellulare: nucleo cellulare, cromosomi lineari, membrane interne e organuli distinti e specializzati, tendenza alla poliploidia, citoscheletro dinamico, introni ed esoni. Dal pun-

to di vista funzionale: migliore gestione delle risorse, organizzazione cellulare a livelli superiori quali tessuti ed organi, miglioramento dei segnali di trasmissione. Da punto di vista adattativo e comportamentale, spicca l'emergenza della sessualità, che però merita un discorso a parte. Nessuna di queste caratteristiche era totalmente assente nei procarioti, per cui dobbiamo considerare gli eucarioti una evoluzione di precedenti modelli. Le analisi comparate confermano questa teoria e mostrano che il primordiale eucariota potrebbe avere ereditato diversi geni, mediante un meccanismo di retro-parassitismo, da diversi procarioti parassitati: 77 da euryarchaeotes, 44 da crenarchaeotes, 37 da  $\alpha$ -proteobacteria, 25 da  $\delta$ -proteobacteria, 24 da thaumarchaea, 20 da  $\gamma$ -proteobacteria, 19 da cyanobacteria, 17 da spirochaetes, 16 da korarchaeote, 15 da actinobacteria, 15 da PVC group (planctomycetes), 12 da bacterioidetes, etc. lungo un processo durato migliaia e migliaia di anni. Questo sembra andare contro l'opinione più volte espressa che "la caratteristica complessità eucariotica è sorta quasi già pronta, senza alcun grado intermedio visto tra i livelli di organizzazione procariotica ed eucariotica", un visione che ricorda molto quella già richiamata per la nascita delle prime cellule, ma che sembra andare incontro alla possibilità di introiezione genetica a seguito di incorporazione di altri organismi, possibilmente dovuta all'accumulo di problemi e limiti accumulati nella linea evolutiva dei procarioti.



Nel confronto tra la cellula procariote ed eucariote appare evidente la presenza in quest'ultima di una serie di separazioni-comparti, che vanno dalla separazione mediante membrane degli organuli fino al Reticolo Endoplasmatico che divide parzialmente tutto il citoplasma. Anche nella cellula procariote ci sono zone dove la concentrazione di certe sostanze, come gli acidi nucleici, risulta nettamente maggiore, ma non ci sono vere e proprie separazioni. In sostanza lo spazio interno di un procariote ricorda un monocale openspace, mentre un







eucariote è un appartamento con diversi vani, ciascuno con un proprio arredamento e diversa funzionalità.

Sembra tutto abbastanza ragionevole e comprensibile, per cui il passaggio alle nuove cellule appare quasi una necessità per non rimanere in un mondo semplificato e monotono popolato da unicellulari, ma ci sono molti aspetti conseguenti al cambiamento che vanno ben al di là di una evoluzione da supercolonia. Quello che stupisce è la grande quantità di novità che accompagnano la nascita delle cellule eucariote. Sebbene molte caratteristiche fossero già accennate nel mondo degli eucarioti, il salto è di una accelerazione evolutiva impressionante, che sembra farsi beffe della gradualità Darwiniana e di certi detti troppo ripetuti nelle aule universitarie ("*Natura non facit saltus*").

Le nuove cellule perfezionano la differenziazione cellulare che già era apparso nell'organizzazione delle colonie nelle microalghe ed aprono la strada ad un aumento delle dimensioni degli organismi, che va ben al di là dei superbatteri. È come se qualcosa avesse deviato molte linee evolutive, che tendevano a svilupparsi indipendentemente, per costringerle a convergere, generando un organismo con tante caratteristiche nuove, tutte insieme. Probabilmente, questo era necessario, in quanto la cellula è una unità funzionale e come tale deve mantenere la massima coerenza nella gestione del metabolismo. Una volta intrapresa con decisione una strada di cambiamento radicale, a seguito di introiezione genetica, tutto deve eseguire con coerenza i mutamenti necessari.

Il gigantismo, la differenziazione cellulare, la specializzazione di singole parti, tutto appare un evidente vantaggio per i organismi, che grazie a questo riescono ad uscire dai confini del micromondo e dominare più agevolmente il proprio habitat, ma anche in questo caso è necessario registrare delle conseguenze, oltre a qualche dettaglio ancora da studiare, magari utilizzando le nuove interpretazioni basate sul parassitismo.

La questione comincia già con la tortuosa necessità del meccanismo riproduttivo della meiosi. Una volta data per scontata la necessità della riduzione dei cromosomi per ottenere il successivo passaggio del ritorno alla diploidia dopo la fecondazione, il doppio passaggio per ottenere questo risultato appare piuttosto complicato: la meiosi potrebbe derivare da una divisione cellulare determinata dall'ospite (meiosi I), seguita da una segregazione dei cromosomi del parassita e successiva incapsulazione (fase meiosi II).

Forse, di tutta la faccenda, la parte che sembra suscitare più interrogativi e necessità di spiegazioni, riguarda la sessualità. Per noi sembra un aspetto scontato, ma in realtà anche questo si deve al salto evolutivo. Gli eucarioti derivano il loro nome dalla presenza di nuclei

centrali che racchiudono i loro genomi in un insieme di cromosomi. Gruppi di eucarioti si unirono per formare i primi organismi multicellulari, i predecessori di tutta la vita complessa sulla Terra, dalle piante ai funghi, e dai rettili ai mammiferi. Quando questi organismi si riproducono, il materiale genetico viene fornito da due compagni, creando una progenie geneticamente unica. Perché tutto abbia successo, è necessario che i geni parentali siano di tipo compatibile, uno maschile e l'altro femminile.

La sessualità nella riproduzione non è una necessità, e nemmeno un indubbio vantaggio. Piante e funghi si riproducono in maniera asessuata quanto sessuata, a seconda della situazione ambientale e genomica, mentre gli animali registrano una netta tendenza alla sessualità.

Da qualche tempo, i biologi si interrogano sul perché gli organismi abbiano iniziato a fare sesso, invece di riprodursi semplicemente asessualmente come avevano fatto tutti gli esseri viventi per miliardi di anni, ed ancora lo fanno, come nel caso degli organismi unicellulari. Come visto, la riproduzione sessuale si è evoluta circa un miliardo di anni fa o più, con l'avvento degli organismi eucarioti, permettendo il mescolamento dei genomi parentali nella progenie. Le teorie prevalenti sostengono che il sesso sia diventato la forma dominante di riproduzione grazie ai benefici di una maggiore diversità genetica, consentendo alla prole di adattarsi ai mutevoli ambienti e mantenendo le specie un passo avanti rispetto ai parassiti che si sono evoluti per affliggere i genitori. Ci sono tuttavia degli svantaggi, come l'energia aggiuntiva richiesta, e diverse complicazioni, come l'apparente ostacolo della necessità di trovare un compagno adatto e disponibile.

Dal punto di vista strettamente funzionale, il sesso può risultare una grande scocciatura, in quanto veramente complicato e inefficiente. Molti organismi devono investire fondamentali risorse biologiche in complicati corteggiamenti, lotte tra competitori, caratteri dispendiosi che servono al solo scopo di attrarre un compagno, come le piume di pavone. Alle volte l'atto stesso della copulazione porta a rischi vari e può comportare un lungo blocco reciproco, per non parlare del fatto che la progenie potrebbe risultare molto diversa dai genitori e deluderli nelle aspettative, sia personali che della specie. La riproduzione asessuata è sicuramente più sicura e capace di fornire un numero enorme di individui in tempo brevissimo e con poche complicazioni. Tuttavia, molte spiegazioni sono state proposte, tra cui quella contenuta in un recente articolo su PLOS Biology, a firma di un team di scienziati guidato dall'Università di Montpellier in Francia e dalla Deakin University in Australia, che suggerisce un collegamento con quanto precedentemente esposto sulla trasmissione genetica tra microorganismi. La riproduzione sessuale si sareb-



be evoluta, quale misura per prevenire l'invasione da parte di agenti esterni, quali cellule neoplastiche egoiste trasmissibili, denominate cellule tumorali.

Un altro aspetto riguarda le conseguenze dovute alla moltiplicazione del numero di cellule componenti l'organismo e la loro differenziazione. In una colonia formata da microorganismi, un eventuale pericoloso anomalo comportamento di uno degli componenti potrebbe essere esautorato ed eliminato prima che possa generare serie conseguenze, ma diversa è la situazione quando la cellula deviante è profondamente integrata in un tessuto e fortemente collegata con il funzionamento delle cellule adiacenti. L'anomalo comportamento, se non immediatamente bloccato, può rapidamente propagarsi, oppure funzionare da corpo estraneo.

Sebbene dovessero far fronte a molti altri problemi, il cancro, in quanto tale, non era un problema per le prime forme di vita, corrispondenti agli attuali procarioti o organismi unicellulari privi di un nucleo cellulare, come batteri e archaea. Queste creature si riproducono asessualmente, facendo una copia del loro singolo cromosoma e sostanzialmente clonandosi. Grazie al mescolamento del materiale genetico, gli organismi pluricellulari sono maggiormente esposti a degenerazioni cellulari, ma la riproduzione sessuale produce una maggiore diversità genetica in una popolazione, limitando la diffusione e la trasmissione delle cellule tumorali.

Il nuovo studio non dà per scontato che l'endosimbiosi abbia comportato solo effetti positivi. In realtà, a ben vedere, l'ipotesi dei ricercatori sull'origine della sessualità non è altro che l'ennesimo esempio della lotta tra organismi e delle strategie di competizione, che costituisce la driving force dell'evoluzione, ma vale la pena di considerare meglio il suggerimento che richiama il ruolo speciale da assegnare al caso specifico del parassita-patogeno vs. ospite-infettato.

Si suggerisce che le cellule tumorali possono essere considerate un'altra forma di parassitismo. Quando le prime cellule si unirono per formare singoli organismi eucarioti, i primi organismi multicellulari avrebbero dovuto sviluppare difese contro l'invasione di cellule maligne da altri organismi o l'aggressione da parte di tumori trasmissibili, ma non è tutto qui. La novità è che anche avrebbero dovuto difendersi dalle cellule ribelli, che si rifiutavano di subordinarsi all'intero, insomma "cellule imbroglioni interne", o più modernamente cellule cancerose. Si tratterebbe quindi di cellule che si sarebbero ribellate agendo quindi da cellule interne capaci di opporsi al progetto eucariotico, e le cellule cancerose sarebbero un retaggio di tale comportamento. Ma perché imbroglione? Una cellula tumorale è una cellula del tutto simile alle altre, solo si comporta in modo irresponsabile, non coerente, ma agendo per proprio conto

ed interesse, cercando di approfittare il più possibile dell'ambiente in cui vive, anche se questo va a scapito dell'ospite, che in questo caso è l'organismo stesso di cui fa parte, insomma una sorta di parassita interno. E, come tutte le storie di questo tipo, che riguardano competizioni tra organismi del tipo ping-pong evolutivo, le cose non finiscono lì, ma si trascinano per lungo, lungo tempo, con una serie di variazioni sul tema.

Ricapitoliamo ancora una volta, per vedere dove siamo arrivati. Una volta aperta la porta per entrare nelle cellule a seguito dell'endosimbiosi, i primi organismi multicellulari avrebbero dovuto sviluppare difese contro l'invasione di cellule maligne, capaci di produrre danni da parte di altri organismi fino a tumori trasmissibili, sia esterne che interne, ed allora ecco che la storia coinvolge necessariamente il sistema immunitario. La riproduzione sessuale, assieme agli altri caratteri innovativi avrebbe creato la differenza necessaria per distinguere con facilità tra cellule sane e maligne, sulla base di una prole geneticamente distinta dagli organismi differenti. Era necessaria la presenza di un sistema capace di riconoscere le cellule cancerose e mirare selettivamente ad esse.

In sostanza, l'ipotesi del lavoro preso in esame è che il parassitismo sia stato importante per l'evoluzione, tra l'altro, di sistemi di difesa e di protezione necessari per le nuove forme di vita. Tutto questo necessita di essere inquadrato in un quadro ancora più generale. Prima che si cada nell'errore di trattare i nostri eterni nemici solo come i necessari fattori per accelerare i processi evolutivi. L'affermazione: "Cancer is not only a disease, it is an evolutionary force" è vera, quanto scontata come per ogni momento della battaglia per la sopravvivenza di qualsiasi essere vivente, impegnato nella competizione per le risorse naturali e permettendo alla prole di adattarsi ai mutevoli ambienti, sempre mantenendo le specie





un passo avanti rispetto ai parassiti che si sono evoluti per affliggere i genitori. La frase merita quindi di essere riletta al contrario: "Cancer is a disease, not only an evolutionary force", ma ci sono delle possibili soluzioni.

Riavvolgiamo il nastro, e ricominciamo fin dal principio, questa volta focalizzando l'attenzione sulla malattia. Quando in quella minuscola goccia nell'oceano primordiale qualcosa cominciò a pulsare producendo molecole inaspettate e mai viste prima da nessuna parte, due forze contrastanti cominciarono la loro eterna battaglia. L'una per mantenere quanto faticosamente conquistato a dispetto di ogni probabilità e l'altra tesa a distruggere ogni risultato raggiunto per ricominciare da capo e riportare le molecole nell'alveo della casualità affinché possano essere riutilizzate. Paradossalmente, tutte e due le forze sono destinate ad ottenere il loro risultato e coronare il loro impegno, grazie ad una driving force che siamo abituati a chiamare evoluzione. L'una ha bisogno dell'altra per creare nuove forme di vita sempre più complesse, che emergono dal continuo estenuante confronto, l'altra ha bisogno dell'una per assolvere alla regola primaria del riciclo. Il risultato finora è che una miriade di fattori tendono in tutti i modi ad accelerare il turnover, mentre i target si organizzano con sistemi sofisticati atti ad annullare gli attacchi dei demolitori.

Nel nostro caso specifico abbiamo a che fare con molti nemici, ma da sempre i più efficienti e pericolosi sono quelli invisibili. Di quasi tutti gli altri, dalle tigri dai denti a sciabola fino ai topi, ci siamo sbarazzati o siamo riusciti a convivere, ma per quelli che non vediamo c'è una battaglia senza fine a chi è più bravo a sopravvivere oppure no. A furia di competere l'uno contro l'altro, noi abbiamo organizzato e messo in atto un sistema complesso di difesa che chiamiamo genericamente sistema immunitario. Immuno significa esente, e quindi si dovrebbe trattare di evitare il contatto, ovvero il contagio, causa iniziale della demolizione molecolare che comincia con la malattia e continua con la morte, ma non è così facile e definitivo avere ragione dei patogeni. Questi piccolissimi così sono dappertutto, e soprattutto molto, molto efficienti nella diffusione, per cui approfittano anche di valide strategie, dove ospiti transitori agiscono da vettori moltiplicativi e diffusori. Insomma, una volta entrati dentro, cosa praticamente non evitabile, il sistema immunitario deve inventare qualcosa per eliminarli, o almeno tenerli sotto controllo.

Ricapitoliamo, è un problema basato su due variabili decisionali, interdipendenti. Ciascuna delle variabili tenta di influire sul risultato in modo definitivo, ovvero annullando l'altra, ciascuna si è esercitata per miliardi di anni nell'ottimizzazione della proprie capacità risolutive e ciascuna tiene conto del fatto che l'altra sta agendo nello stesso modo. Nel primo round, il sistema immunitario è teoricamente in vantaggio, ma solo se

conosce già l'altro e le sue mosse. Per cui la maggioranza delle infezioni si risolvono. Quando avviene il contrario, per la difficoltà a riconoscere l'agente eziologico, la situazione si complica e ci può essere una insufficienza da parte del sistema immunitario. Questo insuccesso può anche essere il risultato di una deficienza generale da parte del corpo del quale il sistema immunitario è parte integrante, oppure per un impegno su altri fronti, oppure ci sono altre ragioni.

Quando si sono messi insieme i pezzi di questo puzzle, si sono andati a cercare gli ausili adatti per aiutare il sistema immunitario a svolgere al meglio il suo compito. Al solito, ci possono essere due approcci, quello diretto e quello indiretto. Eliminare l'agente patogeno sarebbe l'opzione più semplice ed efficace, ma che risulta ben difficile una volta che questo è entrato e si è integrato perfettamente nel sistema cellulare dell'ospite. Di fatto, di farmaci antivirali di totale affidabilità ce ne sono veramente pochi, ed avendo a che fare con una pleora variabile di nemici invisibili e agguerriti non si possono pretendere i miracoli.

Per questa ragione, la reazione deve avvenire in primo luogo dall'interno e sfruttare in tutto le capacità del sistema immunitario, che per tanto tempo si è opportunamente allenato. È che non sempre il sistema immunitario si rivela all'altezza del compito assegnato. Ci possono essere vari problemi: il patogeno è mutato e si è reso non riconoscibile, oppure l'organismo è debilitato e mancano le forze necessarie, oppure il sistema è poco efficiente e/o debilitato come nelle persona anziane o malate, oppure distratto perché occupato in altre faccende, eccetera.

Il problema principale è che di tutta questa faccenda ne sappiamo ancora molto, troppo, poco, e le scienze che ci dovrebbero aiutare a capire sono distratte da altre faccende. La Biologia è in crisi di fronte alla scoperta della complessità dei sistemi viventi; la Chimica, che dovrebbe aiutarla, non è ancora entrata nella logica del nanodimensione e gioca ancora con le provette; la Fisica si è impantanata nelle sabbie mobili della ricerca della legge universale che regola l'Universo. Piccoli aiuti arrivano però dalla Matematica.

Ci sono molti nodi ancora da sciogliere. Ad esempio, se il cancro sia una conseguenza di una mutazione genetica casuale, oppure abbia origini parentali, oppure la sua insorgenza sia dovuta a fattori ambientali, come l'alimentazione, oppure interni come l'alterazione di alcuni equilibri fisiologici. Nel frattempo, non possiamo starcene certo con le mani in mano, ma tutte queste domande stanno creando divisioni sempre più evidenti nella medicina riguardo agli approcci ed alle cure migliori. Secondo quanto esaminato finora, anche in questo caso, come per tutte le patologie, la fiducia nelle capacità del

sistema immunitario, dovrebbe mettere tutti d'accordo.

In mancanza di un adeguato cribro farmacologico, si naviga a vista alla ricerca di qualche molecola efficace, dotata di attività immunostimolante ed immunomodulatoria. Alle volte la scoperta avviene per caso, altrimenti per via di un complicato percorso. Molto interessante al riguardo la storia di alcune piante medicinali, che non mancano di stupirci e di essere fonte di molecole attive. Di fatto, sebbene molto diverse da noi, le

piante hanno problemi simili, anche se gli agenti eziologici sono per solito specializzati e non si prevedono simili salti di specie. Tuttavia, da tempo le piante sono allenate nel fornirci aiuti molecolari di vario tipo che le rendono per conseguenza importanti ed indispensabili, e quindi preferite come alleati, come magari sostanze naturali in grado di stimolare e/o aumentare le capacità di risposta del sistema immunitario. ■

**Fine prima parte**

**BIOS LINE**  
Natura che funziona

*Sempre più persone lamentano di far fatica a concentrarsi e ricordare e di avere la sensazione che la mente sia confusa, quasi rallentata. Le cause possono essere molteplici: lo stress, il sovraccarico di informazioni e di stimoli cui siamo quotidianamente esposti, periodi di studio o di lavoro particolarmente intensi. Certo conta anche l'età: non è raro che le persone più anziane evidenzino difficoltà mnemoniche e di concentrazione, ma gli effetti della stanchezza mentale si fanno sentire anche sui più giovani. In questi casi è fondamentale impostare uno stile di vita equilibrato, che comprenda alimentazione sana, movimento fisico e giuste ore di sonno; ma talvolta può non essere sufficiente e può essere utile fare ricorso a integratori specifici.*

# Acumens®

È un integratore alimentare a base di *Bacopa monnieri*, utile per favorire le funzioni cognitive e sostenere la memoria, e di *Ashwagandha*, nota per la sua attività a contrasto della stanchezza mentale. Contiene inoltre *Colina* e *Fosfatidilserina*, costituenti delle membrane cellulari delle cellule nervose e vitamina B6, che favorisce la normale funzione psicologica.

**NOTE:** senza glutine, senza lattosio; adatto ai vegani.

**MODALITÀ D'ASSUNZIONE:** a partire dai 12 anni, 1 compressa al giorno, da assumere a colazione o a pranzo con un po' d'acqua.

**CONFEZIONE E PREZZO:** 30 compresse Euro 25,00 (in farmacia, erboristeria e parafarmacia)



# ASTRA IMMUNE: E L'INVERNO NON FA PIU' PAURA

Quanti di noi temono di ammalarsi nei momenti meno opportuni?

Ovviamente non esiste il momento "ideale" per prendersi un raffreddore o un'influenza di stagione, ma capita spesso di ammalarsi quando il momento è meno opportuno, rovinando così impegni di lavoro, feste e ricorrenze varie.

Sostenere ed aiutare il sistema immunitario in modo adeguato, utilizzando gli strumenti giusti limita molto questo rischio.

ASTRA IMMUNE Renaco è un attivatore immunologico che opera regolando l'equilibrio della bilancia immunitaria composta da cellule TH1, che proteggono da virus, e da cellule TH2, che prevengono infezioni batteriche, fungine e parassitarie. Il prodotto viene quindi raccomandato per aumentare le difese immunitarie e rafforzare l'organismo.

Grazie alla sua specifica formulazione naturale che combina piante e funghi medicinali, ingredienti specifici, volti a sostenere e fortificare il nostro sistema immunitario, Astra Immune è la migliore "assicurazione" per la nostra salute.

L'assunzione regolare di ASTRA IMMUNE durante i mesi autunnali e invernali, combinata ad un corretto stile di vita, agisce sulle nostre difese immunitarie sia come prevenzione che come contrasto ai mali di stagione.

Il sapiente bilanciamento di Astragalo, Lentinula, Scutellaria, Cordyceps e Camu Camu supportano le naturali difese immunitarie dell'organismo mentre il Camu Camu e la Ginostemma favoriscono la funzionalità delle vie respiratorie.

Renaco, da oltre 20 anni al servizio della Vostra Salute e del Vostro Benessere.

**ASTRA IMMUNE**  
L'INNOVAZIONE NEL SOSTEGNO IMMUNITARIO COMPLETO

**IL SUPPORTO DELLE PIANTE DALLE PROPRIETÀ IMMUNOSTIMOLANTI**  
per aumentare le difese e proteggere le vie aeree

A base di Andrographis, Lentinula, Scutellaria, Angelica, Astragalo, Cordyceps, Camu Camu e Gynostemma

**RI GROUP**  
Via del Commercio 20/A - 31041 Cornuda (TV)  
Tel. +39 0423 839264 - Fax +39 0423 830932  
[www.renacoitalia.net](http://www.renacoitalia.net)

Vegan Senza glutine Capsule vegetali Senza lattosio



# Alcaloidi pirrolizidinici e piante officinali

## Applicazione regolamento e prime indicazioni

**Dott. Angelo Di Muzio**

Presidente F.E.I.  
Federazione Erboristi Italiani

Un problema emergente quello degli alcaloidi pirrolizidinici nelle piante officinali, negli integratori alimentari e in diverse tipologie di alimenti. Un problema sempre più all'attenzione dell'Autorità europea che il nostro settore non deve sottovalutare soprattutto alla luce del nuovo regolamento (UE) 2020/2040 europea che trova applicazione dal 1 luglio 2022.

Si tratta di contaminanti, di fatto metaboliti secondari prodotti da una grande varietà di piante, appartenenti alle famiglie delle Boraginaceae, Asteraceae, Poaceae, Convolvulaceae e diverse altre, infestanti o meno, che sono responsabili della contaminazione di diverse specie botaniche, contaminazione accidentale o derivante da non sempre accurate tecniche di raccolta o da altri fenomeni che vedremo nel corso della trattazione.

Il regolamento (CE) n. 1881/2006 definisce i tenori massimi di alcuni contaminanti nei prodotti alimentari. Nel lontano novembre 2011 il gruppo CONTAM – EFSA espresse un parere scientifico sui rischi per la salute pubblica relativi alla presenza di alcaloidi pirrolizidinici (AP) negli alimenti e nei mangimi arrivando alla conclusione che gli alcaloidi pirrolizidinici 1,2 insaturi possono agire da cancerogeni genotossici negli esseri umani, rilevando una possibile preoccupazione per la salute dei bambini che consumano grandi quantità di miele. Anche l'esposizione agli AP presenti nel polline, nel tè, nelle infusioni e negli integratori alimentari a base di erbe potrebbe comportare un rischio di effetti sia acuti che cronici per il consumatore.

Nell'agosto 2016, l'EFSA pubblicava una relazione scientifica che teneva conto di nuovi dati di occorrenza e nella quale ribadiva che gli integratori a base di erbe possono contribuire in maniera significativa all'esposizione a tali sostanze pur in mancanza di dati di occorrenza sufficienti.

Nel luglio 2017 il gruppo CONTAM – EFSA stabiliva il valore di 237 µg/kg p.c./die per valutare i rischi cancerogeni degli AP in relazione alla presenza di AP nel miele, tè, infusioni di erbe, integratori alimentari concludendo che esiste una preoccupazione per la salute, "in particolare per la popolazione

in generale ma soprattutto per le fasce più giovani, che fa un consumo ingente e frequente di tè e di infusioni di erbe".

La presenza di AP negli alimenti, includendo le erbe e gli integratori alimentari, si riduce al minimo o si può prevenire applicando norme di buone pratiche agricole e di raccolta. La fissazione di tenori massimi garantisce l'applicazione di tali pratiche agricole e di raccolta al fine di assicurare un elevato livello di protezione della salute umana. Il nuovo regolamento (UE) 2020/2040 stabilisce un periodo transitorio significativamente lungo affinché i prodotti alimentari immessi in commercio prima della data di applicazione del regolamento medesimo possano rimanere sul mercato per un periodo sufficientemente protratto che viene pertanto fissato in 18 mesi. Per cui il nuovo regolamento è entrato in applicazione dal 1 luglio 2022 e il periodo transitorio terminerà il 21 dicembre 2023.

### Regolamento (UE) 2020/2040

Art. 1- L'allegato al regolamento (CE) n. 1881/2006 è modificato conformemente all'allegato del presente regolamento.

#### ALLEGATO

Nella parte 5 dell'allegato del regolamento (CE) n. 1881/2006 sono aggiunti i punti seguenti:

Prodotti alimentari (1)		Tenore massimo (2) (µg/kg)
5.4.	<b>Alcaloidi pirrolizidinici</b>	
5.4.1.	Infusioni a base di erbe (prodotto essiccato) (***) ad eccezione delle infusioni a base di erbe di cui ai punti 5.4.2 e 5.4.4	200
5.4.2.	Infusioni a base di rooibos, anice ( <i>Pimpinella anisum</i> ), melissa, camomilla, timo, menta piperita, verberna odorosa (prodotto essiccato) e miscele composte esclusivamente di tali erbe essiccate (***) ad eccezione delle infusioni a base di erbe di cui al punto 5.4.4	400
5.4.3.	Tè ( <i>Camellia sinensis</i> ) e tè aromatizzati (****) ( <i>Camellia sinensis</i> ) (prodotto essiccato) (***) ad eccezione dei tè e dei tè aromatizzati di cui al punto 5.4.4	150
5.4.4.	Tè ( <i>Camellia sinensis</i> ), tè aromatizzati (****) ( <i>Camellia sinensis</i> ) e infusioni a base di erbe per lattanti e bambini nella prima infanzia (prodotto essiccato)	75
5.4.5.	Tè ( <i>Camellia sinensis</i> ), tè aromatizzati (****) ( <i>Camellia sinensis</i> ) e infusioni a base di erbe per lattanti e bambini nella prima infanzia (prodotto liquido)	1,0
5.4.6.	Integratori alimentari contenenti ingredienti vegetali, compresi gli estratti (**), ad eccezione degli integratori alimentari di cui al punto 5.4.7	400
5.4.7.	Integratori alimentari a base di polline (10) Polline e prodotti a base di polline	500
5.4.8.	Foglie di borragine (fresche, congelate) immesse sul mercato per il consumatore finale (**)	750
5.4.9.	Erbe essiccate ad eccezione delle erbe essiccate di cui al punto 5.4.10 (**)	400
5.4.10.	Borragine, levistico, maggiorana e origano (essiccati) e miscele composte esclusivamente di tali erbe essiccate (**)	1 000
5.4.11.	Semi di cumino (spezia in semi)	400

Art. 2 – I prodotti alimentari elencati nell'allegato immessi regolarmente in commercio prima del 1 luglio 2022 possono rimanere sul mercato fino al 31 dicembre 2023.  
 Art. 3 – Il presente regolamento entra in vigore il giorno successivo alla pubblicazione nella GUCE.

Si applica a decorrere dal 1 luglio 2022.

*Il tenore massimo si riferisce alla sommatoria lower-bound dei 21 alcaloidipirrolozidinici indicati in calce all'allegato e dei 14 AP aggiuntivi, di cui si sa che possono coeluire con uno o più dei 21 AP, ricorrendo ad alcuni metodi di analisi attualmente utilizzati. Gli AP identificabili separatamente e singolarmente devono essere quantificati ed inclusi nella somma.*

*\*\*Fatte salve le disposizioni nazionali più restrittive vigenti in alcuni Stati membri riguardo all'immissione sul mercato di piante contenenti alcaloidi pirrolozidinici.*

*\*\*\*I termini "infusioni a base di erbe (prodotto essiccato)" e "tè (Camellia sinensis (prodotto essiccato))" si riferiscono a:*

- "infusioni a base di erbe (prodotto essiccato) ottenute da fiori, foglie ed erbe, radici e qualsiasi altra parte della pianta (in bustine o sfuse/tè) (Camellia sinensis (prodotto essiccato) ottenuti da foglie, steli e fiori essiccati (in bustine o sfusi) utilizzati per la preparazione di infusioni a base di erbe (prodotto liquido)/tè (prodotto liquido).

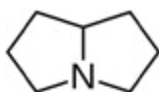
- Infusioni a base di erbe/tè solubili. Per gli estratti di tè in polvere occorre applicare un fattore di concentrazione pari a 4.

\*\*\*\* Il tè aromatizzato è tè con aromi e alcuni ingredienti alimentari con proprietà aromatizzanti, come definiti nel regolamento (CE) n. 1334/2008, del 16.12.2008, relativo agli aromi e ad alcuni ingredienti alimentari con proprietà aromatizzanti destinati a essere utilizzati negli e sugli alimenti (GU L 354 del 31.12.2008, pag. 34).

Per i tè con frutta e altre erbe si applica l'art.2 del reg. (CE) n. 1881/2006.

## Alcaloidi pirrolozidinici

Si tratta di un gruppo di alcaloidi derivati dalla pirrolozidina.



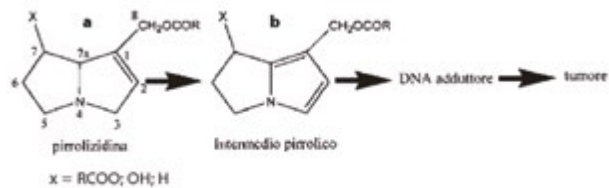
Alcuni PA sono molto tossici soprattutto a livello epatico e sono presenti in oltre 6.000 specie di piante a livello mondiale. Sono caratterizzati dalla tipica struttura eterociclica e non tutti sono tossici per l'uomo. In par-

ticolari si annoverano tra i non tossici gli AP saturi e tra quelli tossici le molecole con presenza di insaturazione 1,2 che conferisce potenziale effetto epatotossico, genotossico, citotossico, neurotossico e cancerogeno.

La struttura di base è composta da due anelli a 5 atomi con un azoto in comune in posizione 4, un gruppo idrossimetilico in posizione 1 ed uno idrossilico in posizione 7. Per essere considerati tossici gli AP devono presentare un doppio legame in posizione 1,2 e l'esterificazione di almeno uno degli ossidrili (di solito con un acido a catena ramificata) in posizione 8 e 7.

La bio trasformazione degli AP in metaboliti tossici instabili (es. derivati pirrolici), avviene ad opera del citocromo P 450. Negli animali da laboratorio l'epatotossicità è riproducibile e dose dipendente.

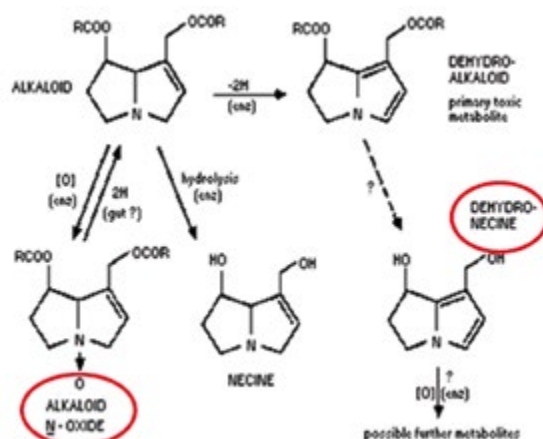
Gli alcaloidi pirrolozidinici si ossidano facilmente durante la conservazione delle droghe vegetali, in tale forma gli alcaloidi, molto solubili in acqua, possono facilmente essere estratti durante la preparazione di tisane.

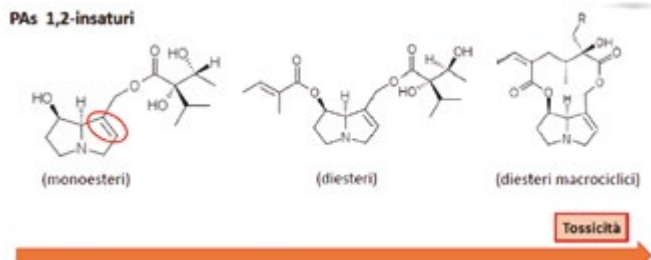


Struttura base della molecola pirrolozidinica (a) e di quella pirrolica (b) tossica

## Assorbimento, metabolismo ed escrezione

Gli AP vengono rapidamente assorbiti attraverso il tratto gastroenterico e metabolizzati a livello epatico con formazione degli N ossidi corrispondenti. Segue quindi un'idrolisi ad opera di un'esterasi che agisce sui gruppi sostituenti esterificati, quindi una deidrogenazione del nucleo pirrolozidinico con formazione di derivati pirrolici quali metaboliti attivi. L'eliminazione avviene soprattutto a livello delle vie urinarie e secondariamente attraverso la bile.





Gli alcaloidi pirrolizidinici vengono rapidamente assorbiti a livello del tratto intestinale e sono convertiti a livello epatico in metaboliti tossici (derivati dal pirrolo) che si legano alle proteine cellulari, provocando dolori addominali, vomito e diarrea. Questa tipologia di alcaloidi è suscettibile di provocare anche danni polmonari, renali e intestinali oltre al fatto di essere mutageni e capaci di indurre tumori e malformazioni nei nascituri e rischio di aborto.

### Presenza di AP nelle piante officinali

Gli alcaloidi pirrolizidinici sono contenuti principalmente in specie vegetali appartenenti a:

Boraginaceae	Celestraceae
Asteraceae	Ranunculaceae
Orchidaceae	Euphorbiaceae
Leguminosae	Ricophoraceae
Convolvulaceae	Santalaceae
Heliotropiaceae	Scapotaceae
Apocynaceae	Scrophulariaceae
Poaceae	Lamiaceae

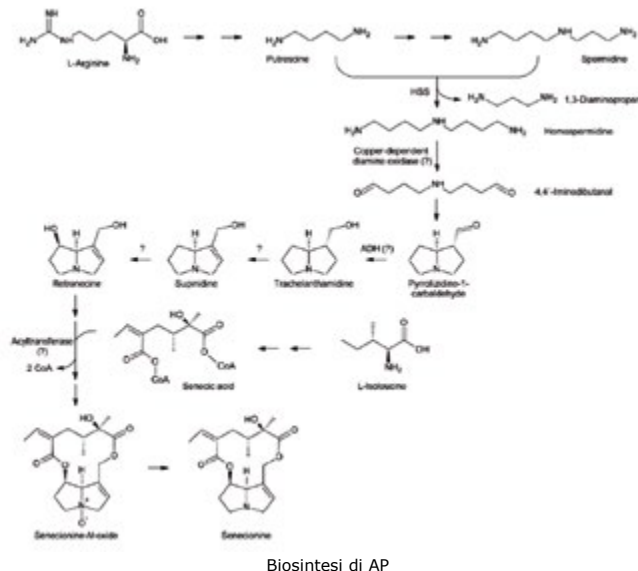
**Asteraceae:** *Tussilago farfara* L., specie di *Petasites* (*Petasites hybridus* G. Gaerth, sin. *Petasites officinalis* Moench), specie di *Senecio* (*Senecio jacobaea* L., sin. *Jacobaea vulgaris* Gaerth. prov. Europa, *Senecio scandens* Buch.- Ham, sin. *S. chinensis* DC, prov. Cina, Indocina e Malesia centrale), specie di *Eupatorium*.

**Borraginaceae:** specie di *Symphytum* (*Symphytum officinale* L.), specie di *Heliotropium*, *Cynoglossum officinale* L., *Echium plantagineum* Kunze, *Borago officinalis* L. *Alkanna tinctoria* Tausch.

**Fabaceae:** specie di *Crotalaria* (*Crotalaria juncea* L. sin. *C. fenestrata* Sims, prov. Afghanistan).

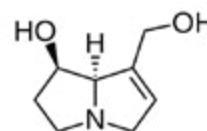
Gli alcaloidi pirrolizidinici sono prodotti con funzioni di difesa da insetti fitofagi e animali erbivori.

Gli AP sono sintetizzati da omospermidina sintasi nelle piante e si ritrovano come contaminanti negli alimenti e



nell'acqua, quelli 1,2 insaturi sono tossici se convertiti in AP radicali per rimozione del doppio legame tra C1 e C2 a livello dei microsomi epatici. I radicali AP si legano alle proteine epatocellulari ed ematiche producendo addotti proteici pirrolizidinici rilevabili nel sangue (biomarcatori).

### Struttura molecolare



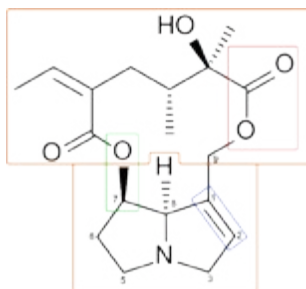
Struttura della retronecina AP presente nel senecione comune (*Senecio vulgaris* L.) e nella consolida maggiore (*Symphytum officinale* L.).



Normalmente gli AP sono esteri derivanti dalla reazione tra un aminoalcol e uno o due acidi carbossilici alifatici.



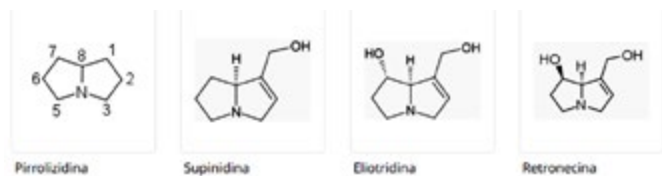
## Senecionina



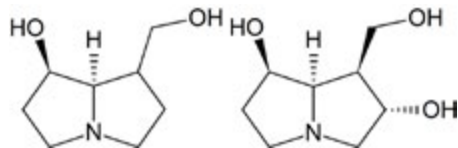
Red: gruppo ossidrilico esterificato in C9  
 Green: gruppo ossidrilico esterificato in C7  
 Blue: doppio legame C1-C2  
 Orange up: acido necico (acido senecico)  
 Orange down: base necina (retronecina)

## Basi necine

Gli aminoalcol derivano dalla pirrolizidina (scheletro biciclico) denominati necine o basi necine. Rappresentano gli AP più semplici e il punto di partenza di AP complessi tramite esterificazione con gli acidi necici.



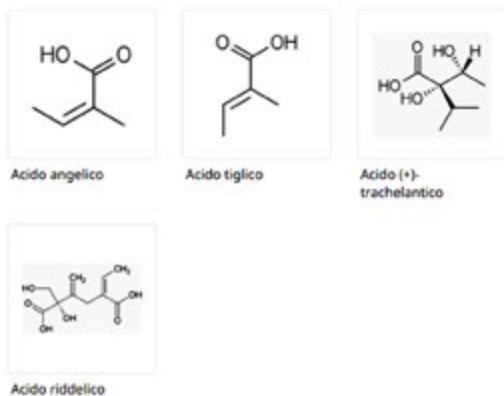
Il legame C1-C2 non è necessariamente un doppio legame (platinecina e rosmarinecina).



In alcune necine può essere assente il legame tra atomo di C e N es. otonecina presente in *Senecio inaequidens* DC.



## Acidi necici

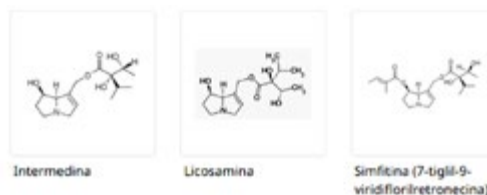


Coinvolti nelle reazioni di esterificazione.

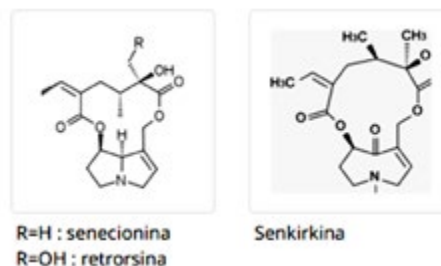
Acidi alifatici C5 (acido angelico e tiglico), C7 (acido lasiocarpico, acido (+)- trachelantico, acido (-) viridiflorico, ecc.). C8 (acido monocrotalico) o C10 (ac. senecico, riddelico).

## Esteri derivati

Mono e diesteri, diesteri macrociclici (es. i 7,9 dioli pirrolizidinici sono esterificati con un acido dicarbossilico).



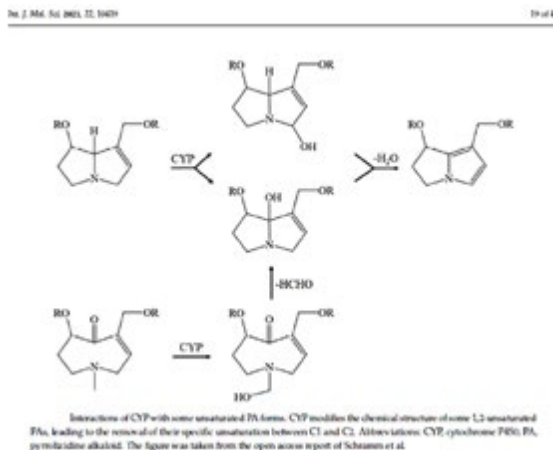
rolizidinici sono esterificati con un acido dicarbossilico).



## Tossicità

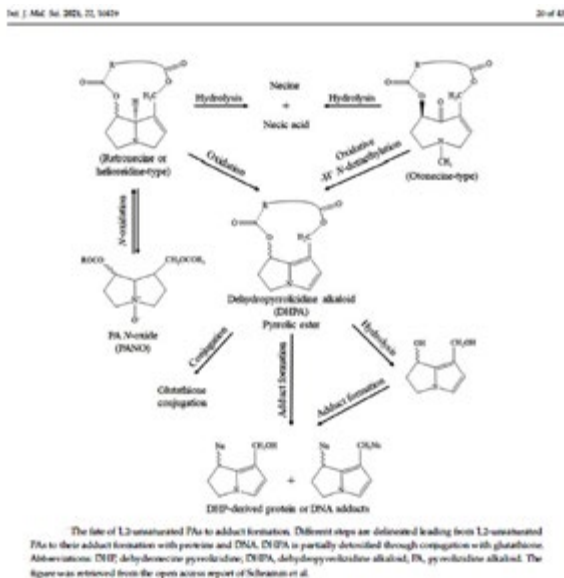
Gli alcaloidi pirrolizidinici 1,2 insaturi sono suscettibili di una possibile rottura metabolica dei doppi legami con formazione di radicali in grado di determinare il danno epatico nel reticolo endolasmatico degli epatociti. Coinvolto CYP 450 e varie sue isoforme.

Il danno si localizza alle membrane degli epatociti e soprattutto alle LSEC (*Liver sinusoidal endothelial cell*), cellule endoteliali sinusoidali del fegato con possibile sindrome da ostruzione (HSOS) con produzione di danno epatotossico che permane anche dopo interruzione



del consumo di AP con esito potenzialmente letale. La lesione è diagnosticata da presenza di addotti proteici della pirrolizidina nel sangue.

I PA 1,2 insaturi determinano il danno epatico solo dopo attivazione metabolica nel tratto gastro-intestinale (microbioma e fegato). CYP 450 modifica la struttura chimica di alcuni AP 1,2-insaturi portando alla rimozione della loro specifica insaturazione tra C1 e C2.



## Assorbimento di PA da parte delle piante da acqua e suolo contaminati – Trasferimento naturale orizzontale.

Le piante che non sintetizzano PA possono acquisirli attraverso il suolo e l'acqua contaminata.

Selmar, D.; Radwan, A.; Nowak, M. Horizontal natural product transfer: A so far unconsidered source of contamination of plant-derived commodities. *J. Environ. Anal. Toxicol.* 2015, 5, 215–225.

Nowak, M.; Wittke, C.; Lederer, I.; Klier, B.; Kleinwächter, M.; Selmar, D. Interspecific transfer of pyrrolizidine alkaloids: An unconsidered source of contaminations of phytopharmaceuticals and plant derived commodities. *Food Chem.* 2016, 213, 163–168.

Gli AP possono subire traslocazioni da piante in decomposizione contenenti AP attraverso il suolo fino ad una pianta vicina attraverso l'assorbimento radicale. Studi specifici evidenziano l'influenza della pacciamatura sulla traslocazione di AP su piante accettrici. Es. *Senecio jacobaea* L. contenente naturalmente alcaloidi pirrolizidini.

Co-culture di *Senecio jacobaea* L. (*Jacobaea vulgaris* Gaertn.) contenente AP determinano traslocazione di AP in piante di prezzemolo vicine che non sintetizzano AP.

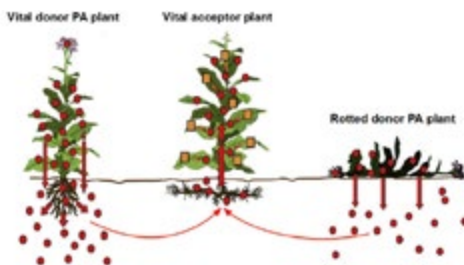


Selmar, D.; Wittke, C.; Beck-von Wolfersdorff, I.; Klier, B.; Lewerenz, L.; Kleinwächter, M.; Nowak, M. Transfer of pyrrolizidine alkaloids between living plants: A disregarded source of contaminations. *Environ. Pollut.* 2019, 248, 456–461.

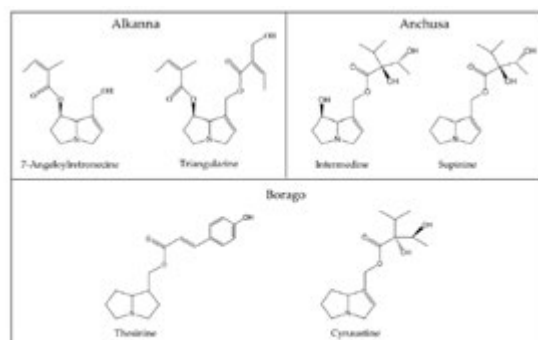
L'influenza sull'assorbimento di AP da parte di piante contigue può essere messa in relazione con il pH della rizosfera, con il tasso di concentrazione di AP protonati nel suolo e nel tasso di traspirazione delle foglie.

Hijazin, T.; Radwan, A.; Lewerenz, L.; Abouzeid, S.; Selmar, D. The uptake of alkaloids by plants from the soil is determined by rhizosphere pH. *Rhizosphere* 2020, 15, 100234

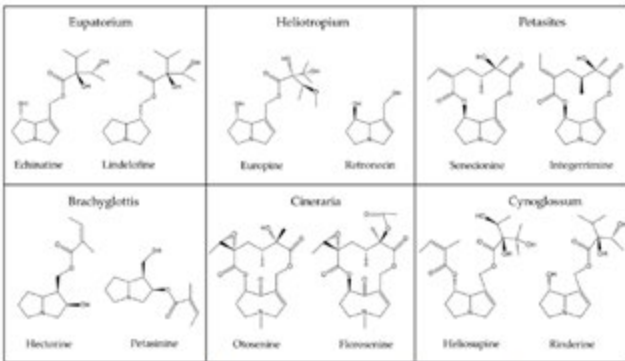
Le piante donatrici biosintetizzano nelle foglie PA che possono raggiungere il suolo attraverso vari meccanismi, soprattutto estrusione da rizomi e radici degli AP.



La trasmissione avviene anche attraverso piante donatrici marce o in decomposizione, gli AP entrano nel terreno e attraverso le acque superficiali si determina il loro trasporto e attraverso l'assorbimento radicale si ritrovano nelle parti aeree delle piante. (punti rossi della figura). Alcuni AP possono subire modificazioni metaboliche (quadrati gialli).



Selected pyrrolizidine alkaloids reported for the genera *Albanna*, *Archusa*, and *Borago*. With the exception of Thesitine, all other PAs are unsaturated and have a double bond between C1 and C2. The figure of the chemical structures was obtained from the open access report of Kopp et al.



Examples of pyrrolizidine alkaloids reported for typical phytochemicals found in plants of the genera *Eupatoriaceae*, *Heliotropiaceae*, *Polemoniaceae*, *Brachyglottis*, *Cineraria*, and *Cynoglossum*. With the exception of Lindelofine, all other PAs are unsaturated and have a double bond between C1 and C2. The figure of these chemical structures was obtained from the recent open access publication of Kopp et al.

Nel concludere questa breve presentazione della problematica relativa alla presenza di alcaloidi pirrolizidinici il settore e soprattutto il comparto agricolo dovrà attrezzarsi per ridurre al minimo le possibilità di contaminazione, ricorrendo a pratiche agricole selettive. Solo pochi grammi di piante ad elevato contenuto di AP possono contaminare diversi quintali di piante officinali da utilizzarsi in erboristeria o nel comparto degli

integratori alimentari. Particolare attenzione deve poi essere fatta relativamente all'importazione di piante officinali da Paesi, soprattutto extra UE, dove l'attenzione per questo tipo di contaminazione non è del tutto contemplata. Non possiamo rischiare di privare il settore erboristico, già ampiamente bersagliato dall'EFSA, di piante officinali che non rientrano nei limiti disposti dal nuovo regolamento. Purtroppo l'EFSA che non disponendo di dati certi sull'effettivo livello di contaminazione e soprattutto di esposizione, in base al sempre richiamato principio di precauzione e basandosi sulla elevata tossicità di AP che in realtà non sono di solito presenti facendo "di tutta un'erba un fascio" pone dei limiti difficilmente rispettabili che mettono a serio rischio la possibilità di utilizzo di piante officinali per le quali non abbiamo nessuna evidenza di pericolo a livello di fitovigilanza. Un modo di fare che soprattutto per prodotti che non vengono assunti cronicamente e date le piccole dosi utilizzate rischia di immobilizzare senza dimostrati motivi un comparto in espansione che finora non ha manifestato alcun rischio per il cittadino consumatore. ■





# Le erbe che curano

## a cura della Federazione Erboristi Italiani

Le erbe curano, nutrono, prevengono, si degustano. Le erbe officinali sono alla base di infusi, tisane ma anche protagoniste della cucina tradizionale e oggi di piatti gourmet e di tendenza.

Abbiamo voluto raccontare le "Erbe che curano" a partire dalle loro origini e habitat con focus sulle loro proprietà grazie al contributo essenziale della Federazione Erboristi Italiani F.E.I. Senza tralasciare eventuali precauzioni, le schede sono corredate da preparazioni erboristiche a cura della FEI.

La Federazione Erboristi Italiani, aderente a Confcommercio Imprese per l'Italia, è la più numerosa associazione si categoria degli erboristi, nata per promuovere e mantenere viva la cultura erboristica tradizionale italiana e valorizzare la figura professionale dell'erborista all'interno della società contemporanea. La qualificazione scientifica e professionale degli operatori del settore erboristico e la tutela del consumatore sono due elementi essenziali dell'impegno della Federazione.

L'uso che l'erborista fa delle piante officinali coniuga la conoscenza tradizionale alla ricerca scientifica e trae combinazioni che mirano sempre al riequilibrio dell'intero organismo l fine di raggiungere al meglio l'obiettivo salute/benessere completo e non solo assenza di malattie.



60 schede sulle piante officinali di informazione ed orientamento per il cittadino che vorrebbe poter distinguere tra messaggi pubblicitari e corrette informazioni scientifiche sul mondo delle "Erbe che curano", per una ottimale consultazione delle principali piante officinali utilizzate in erboristeria, delle loro proprietà e formulazioni per la salute ed il benessere.

Con l'adesione a questo spirito abbiamo accettato l'invito de "il Salvagente" a collaborare alla stesura del testo, in particolare nella parte riguardante l'aspetto professionale, quindi l'indicazione di formulazioni di tisane derivate dal nostro lavoro quotidiano in erboristeria e dal sapere erboristico che coniuga tradizione arte e scienza. Gli erboristi del Consiglio Direttivo FEI che hanno collaborato alla stesura del testo sono, Sonia Burrai, Cristina Spada, Anja Latini, Francesco Novetti, Marco Tinghino e Nicola Furcas coordinati dalla Vice Presidente Gabriella Cavallo.



Bevimi,  
ma dopo un  
**DigeStyl LACT\*\***

subito prima dell'inizio del pasto  
da 1 a 3 capsule  
in rapporto alla quantità  
di lattosio assunta

Con Lattasi ( $\beta$ -galattosidasi)  
**migliora  
la digestione  
del lattosio**

Attività enzimatica  
**15.000 FCC ALU\***  
per capsula



\* FCC ALU: unità FCC (Food Chemicals Codex) della Lattasi Acida

\*\* Assumere il prodotto a ogni pasto contenente lattosio. La tolleranza al lattosio è variabile ed è opportuno chiedere consiglio circa il ruolo di tale sostanza nella propria dieta.



# KYMA DOL·N

## LA SOLUZIONE



**Boswelvia**  
**per gli stati**  
**di tensione**  
**localizzati,**  
**PEA per**  
**il dolore**  
**neuropatico**



# CAMPAGNA ASSOCIATIVA 2023

**Associarsi alla F.E.I. conviene agli Erboristi e alle Imprese**

**Erboristerie: € 180,00**

**Erboristi dipendenti in erboristeria / farmacia: € 100,00**

**Studenti e Laureati non praticanti: € 50,00**

**Imprese e laboratori di produzione: previo contatto con la Segreteria**

**Estremi per il versamento: Bonifico a Federazione Erboristi Italiani – F.E.I.**

**Banco BPM SPA Ag. 9 – Roma**

**IBAN: IT96Q0503403209000000016515**

**Causale: iscrizione o rinnovo iscrizione F.E.I. anno 2023 – Indicando il nome dell'iscritto. Dal sito [www.feierboristi.org](http://www.feierboristi.org) - si possono scaricare i moduli da utilizzare esclusivamente per le prime iscrizioni o variazioni di dati.**

**(info: 0655280704 – 065866345-305)**

**Con l'iscrizione si ha inoltre diritto a ricevere le Newsletter di aggiornamento e F.E.I. - Phyto Journal l'organo Ufficiale della F.E.I. e per gli erboristi diplomati o laureati in attività, la spilla distintivo con il logo "Erborista" e facilitazioni economiche sui nostri corsi di Formazione della Scuola FEI - Scientia Herbarum.**

**Il socio F.E.I. può iscriversi gratuitamente al Registro Nazionale Erboristi Professionisti**

**LA QUOTA ANNUALE È UN ONERE INTEGRALMENTE DEDUCIBILE DAI COSTI AZIENDALI**

## REGISTRO NAZIONALE ERBORISTI PROFESSIONISTI R.N.E.P. - F.E.I.

**Sei un erborista diplomato o laureato ai sensi delle normative vigenti?**

**Sono aperte le iscrizioni al Registro Nazionale Erboristi Professionisti**

**Scarica il Regolamento e la domanda di iscrizione**

Per i colleghi Erboristi, titolari e dipendenti, che si iscriveranno alla F.E.I. e per coloro che rinnoveranno la loro iscrizione per il 2022, l'iscrizione al Registro Nazionale Erboristi Professionisti, sarà inclusa nella quota associativa.

Rimane ovviamente **gratuita** l'iscrizione al Registro per i **Laureati** in Tecniche Erboristiche e denominazioni affini che si iscriveranno o rinnoveranno la loro iscrizione alla F.E.I.

Naturalmente anche quei colleghi che non intendono associarsi alla Federazione Erboristi Italiani possono di iscriversi al Registro Nazionale Erboristi Professionisti pagando un contributo.

Uno degli scopi del Registro è quello di dare visibilità all'area professionale e qualificata del settore erboristico e di valorizzare la professione offrendo nel contempo garanzie oggettive ai cittadini che



intendano utilizzare le piante officinali per la propria salute.

È molto importante, soprattutto per i rapporti con le istituzioni, aderire a questa innovativa iniziativa promossa dalla F.E.I. a tutela della categoria e dei nostri clienti. La modulistica per l'iscrizione al Registro Nazionale Erboristi Professionisti completa di Regolamento e Codice Deontologico è a disposizione sul sito

**[www.feierboristi.org](http://www.feierboristi.org)**

La Segreteria F.E.I.

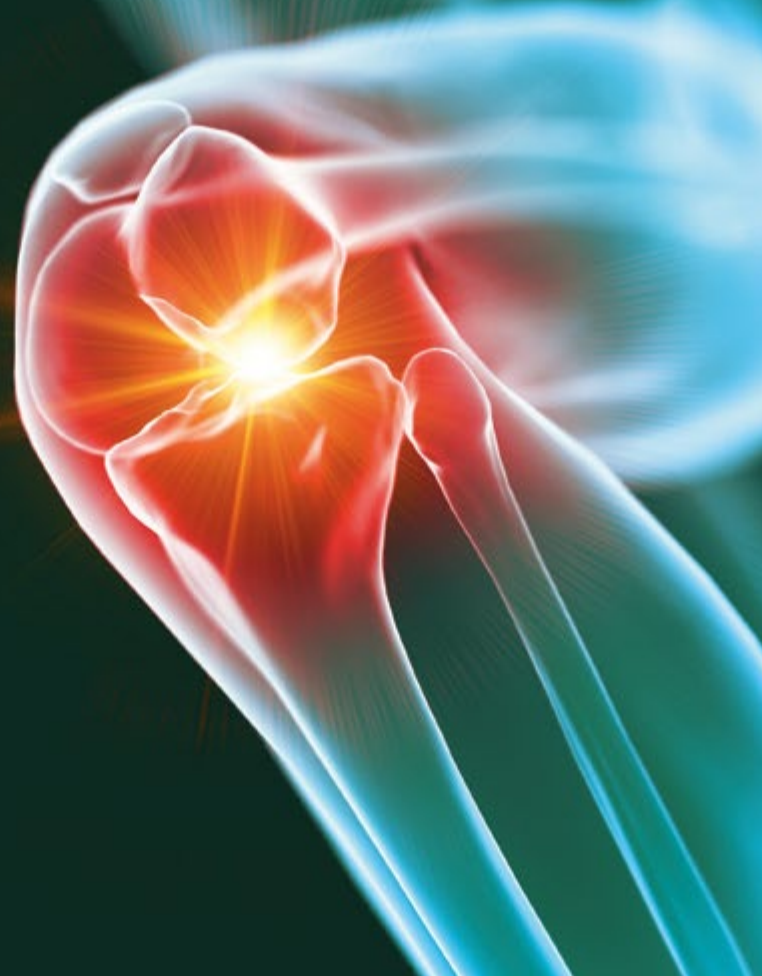
**Tel. 06/5866345 - 305**

è comunque a disposizione per ogni ulteriore chiarimento.



**DOLORI A TENDINI,  
ARTICOLAZIONI,  
LEGAMENTI?**

**NO•DOL**  
**LIBERTÀ DI MOVIMENTO**



**INTEGRATORI ALIMENTARI PER ARTICOLAZIONI,  
MUSCOLI, TENDINI E LEGAMENTI**

**NO•DOL® FORTE**, con collagene di tipo II e Boswellia, per favorire la funzionalità articolare.

**NO•DOL® FLOGO**, con Boswellia e Curcuma: capsule in forma liquida per una rapida assimilazione dei principi naturali grazie all'esclusiva tecnologia NOVASOL.

E ora anche il nuovo **NO•DOL®** in bustine, specifico per **tendini e legamenti**.

