



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.



CONFCOMMERCIO
IMPRESE PER L'ITALIA

ALBA IN ASIA

Un armonioso risveglio dei sensi

INGREDIENTI DI
Fino al
99%
ORIGINE NATURALE*

*La restante percentuale di ingredienti garantisce stabilità e gradevolezza dei prodotti.



A. D. Angelo Sgarzeria

Dischiude la sua corolla alle prime luci del mattino, aprendosi al mondo in perfetta armonia ed equilibrio: è il Fiore di Loto, simbolo di grazia, leggiadria e purezza. A esso si ispira questa nuova linea profumata, che si prende cura della tua bellezza distillando puri momenti di benessere sensoriale. Dalla

fragante detersione alla dolce esfoliazione della pelle, dai trattamenti per mani e piedi fino ai meravigliosi profumatori per ambienti, Alba in Asia avvolge ogni istante con il suo tocco raffinato ed etereo.

Scopri tutti i prodotti di Alba in Asia



L'ERBOLARIO

Natura e CosmEtica, insieme a te da 45 anni.



Anno XXIV - n. 5 settembre - ottobre 2023
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
fei@confcommercio.it
www.feierboristi.org

Editore Phytostudio srl

Via I. Vivanti, 157 - 00144 Roma
Tel. 06.55280704
info@phytojournal.org - 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 Ottobre 2023

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: *Cannabis sativa* L. ©

5 Editoriale

La saga del CBD

8 Erboristeria e tecnologia

Curcuma, curcuminoidi e
l'Intelligenza Artificiale

18 Cultura erboristica

Piante Officinali
La medicina e le piante officinali

24 Ricerca & oli essenziali

Potenzialità degli oli essenziali
nelle malattie infettive



KYMA

DONNA+

Con ZAFFERANO, SALVIA,
AGNOCASTO, KUDZU, REHMANNIA,
GENISTEINA, VITAMINA D, VITAMINA E

Benessere
in menopausa

laboratori
biokyma

La saga del CBD

Dott. Angelo Di Muzio

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

Una storia senza fine quella relativa alla possibilità di vendita di preparazioni orali a base di CBD. Come F.E.I. ci siamo sempre espressi cercando di seguire le normative vigenti in materia ritenendo non possibile la vendita al pubblico di CBD e derivati in primis perché la sostanza è ancora classificata a livello europeo come Novel Food. Tante e spesso forzate sono state le interpretazioni della Legge n.246/2016 sulla coltivazione della canapa, che consente la sola coltivazione di piante in grado di esprimere un contenuto massimo di THC inferiore al 3% e che ha messo in moto un diffuso sviluppo delle rete commerciale di punti vendita della "cannabis light" e di prodotti derivati oltre che preparazioni ad uso orale di CBD in soluzione oleosa.

Senza ripercorrere tutta la cronologia dei fatti che hanno portato a questa situazione, e di cui abbiamo in passato su queste agine abbiamo dato ampio riscontro, è importante precisare che il Decreto del Ministro della salute del 7 agosto 2023, revoca l'atto di sospensione dell'entrata in vigore del decreto 1° ottobre 2020, attraverso il quale il precedente Ministro Speranza aveva previsto l'inclusione del CBD - cannabidiolo nella Tabella dei medicinali, alla sezione B (sostanze stupefacenti e psicotrope). La sospensione del provvedimento fu conseguenza di una richiesta di ulteriori chiarimenti all'Istituto Superiore di Sanità e all'AIFA.

L'attuale Ministro Schillaci con il decreto di agosto, ha di fatto revocato la sospensiva precedente, collocando in tal modo la sostanza **CBD - cannabidiolo ottenuto da estratti di Cannabis nella Tabella dei medicinali sezione B** - "Medicinali e sostanze attive ad uso farmaceutico" - "**Medicinali soggetti a prescrizione medica da rinnovarsi volta per volta: ricetta non ripetibile**".

Il citato decreto 7.8.23, tenuto conto della nota dell'Agenzia Italiana del farmaco - AIFA, del 19.3.2021, di riscontro alla richiesta di acquisizione di elementi del 26.1.2021, precisa che la stessa AIFA, ribadisce che il **cannabidiolo (CBD) è da considerarsi a tutti gli effetti una sostanza attiva** ai sensi del Dlgs.n. 219

del 2006; richiama esplicitamente il disposto dell'art. 2, comma 2 del Dlgs n. 219/2006, secondo cui in **caso di dubbio**, se un prodotto, tenuto conto delle sue caratteristiche, può rientrare contemporaneamente nella definizione di "medicinale" e nella definizione di un prodotto disciplinato da un'altra normativa comunitaria, si applicano le disposizioni concernenti i medicinali per uso umano.

Facendo riferimento alle evidenze scientifiche risultanti dagli studi clinici disponibili per il medicinale "Epidolex", l'AIFA riferisce che non è possibile stabilire una dose minima terapeutica per il cannabidiolo (CBD).

Preso inoltre atto dei pareri dell'Istituto Superiore dei Sanità, della Stessa AIFA e del Consiglio Superiore di Sanità con il Decreto 7.8.23 il Ministro della salute, revocando il decreto 28.10.2020 **dispone l'inserimento** delle composizioni ad uso orale di cannabidiolo (CBD) ottenuto da estratti di Cannabis nella Tabella dei medicinali di cui al Dpr n. 309/1990, per le quali sono stati espressi pareri favorevoli da parte dei citati organi tecnico-scientifici.

Pertanto a seguito di queste disposizioni il regime di fornitura sarebbe dovuto essere esclusivamente tramite ricetta medica non ripetibile (RNR).

Il decreto in oggetto era **entrato in vigore** trenta giorni dopo la pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* e quindi il **22 settembre 2023**.

A partire da quella data tutte le preparazioni per uso orale a base di CBD - cannabidiolo avrebbero assunto lo status di medicinali soggetti a prescrizione medica non ripetibile e senza la possibilità di essere commercializzate al di fuori delle farmacie.

Pensavamo che almeno per il momento la questione si sarebbe stabilizzata almeno per un certo periodo, ma nel frattempo l'Associazione ICI - Imprenditori Canapa Italia ha presentato un ricorso al Tribunale amministrativo regionale del Lazio.



L'odissea quindi continua.

Il TAR del Lazio nello specifico, con l'anzidetto ricorso ha rilevato l'illegittimità del DM del 7.8.23 in quanto, tra le altre cose, l'inserimento dei composti ad uso orale a base di CBD nella tabella dei medicinali ivi stabilito è stato disposto:

- Senza la previa adozione del parere del Consiglio Superiore di Sanità, richiesto dalla vigente normativa e, già nel 2020, ritenuto necessario dal Ministero della Salute, che aveva sospeso l'inserimento in tabella delle suddette composizioni in attesa di ulteriori approfondimenti tecnico scientifici;
- Senza che sia stato chiarito dalle preposte autorità se gli effetti del cannabidiolo varino con la percentuale di utilizzo. Il ricorso inoltre contesta, in via generale, la decisione di ricondurre il cannabidiolo (CBD) tra le sostanze stupefacenti o psicotrope; decisione che si pone in contrasto: a) con la giurisprudenza comunitaria (CGUE 19.11.2020, C663/18), che ha escluso che il CBD possa costituire uno stupefacente ai sensi del diritto europeo e b) con le posizioni assunte dall'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Tuttavia dobbiamo prendere atto che insieme al suddetto ricorso è stata altresì proposta, in via incidentale, domanda cautelare presidenziale volta ad ottenere l'immediata sospensione del sopra richiamato DM del 7.8.23: successivamente all'entrata in vigore di tale provvedimento si sono infatti registrate ispezioni e accertamenti in danno degli operatori economici in esito alle quali è stata contestata la violazione dell'art. 73 del DPR 304/1990 (in materia di sostanze stupefacenti o psicotrope) ed è stato altresì disposto il sequestro della merce (composti ad uso orale a base di CBD) presente presso gli esercizi.

Il Tar del Lazio Roma, al fine di evitare danni gravi e irreparabili all'intero comparto ha accolto la richiesta di sospensione del DM del 7.8.2023.

Pertanto con decreto n. 6652/2023 pubblicato il 5.10.2023, il Tar afferma che "...Considerato che, avuto riguardo a quanto dedotto sul punto in ricorso nonché alla documentazione allegata che comprova l'attività di sequestro e chiusura degli esercizi, si ritiene la sussistenza dei presupposti per la concessione della richiesta istanza cautelare monocratica ex art. 56 c.p.a. nelle more della trattazione collegiale".

Alla luce di quanto sopra riportato l'efficacia del DM del 7.8.2023 è dunque sospesa fino alla camera di consiglio del 24.10.2023.

E Il Tar del Lazio in data 26 ottobre ha pronunciato un'or-

dinanza il cui punto sostanziale è il seguente:

"Rilevato che la motivazione resa a supporto del D.M. gravato appare priva della richiesta integrazione istruttoria da parte del Consiglio Superiore di Sanità e non sufficientemente chiara in ordine al dirimente profilo degli "accertati concreti pericoli di induzione di dipendenza fisica o psichica" di cui ai criteri indicati all'art.14,co.1, lett,f) punto1) del D.P.R. n.390 del 1990";

"....."

"che non appaiono configurarsi, allo stato di fatto, imminenti rischi per la tutela della salute pubblica e che pertanto sussistano i presupposti per la sospensione del provvedimento gravato, con fissazione a breve del merito in ragione della rilevanza della questione alla prima udienza pubblica disponibile ..."

E la prima udienza disponibile è stata fissata al prossimo 16 gennaio 2024 data in cui il ricorso sarà discusso nel merito.

E la saga CBD continua....

Inoltre e come più volte ribadito dalla F.E.I., la vendita di CBD ad uso orale non è mai stata considerata legittima in quanto tale sostanza è da considerarsi **NOVEL FOOD** proprio per la mancanza di dati di consumo significativi a fini alimentari prima del 15.5.1997. Tale affermazione trova conforto in quanto previsto nel Novel Food Catalogue, che seppure avente carattere consuntivo non ne prevede un utilizzo alimentare, anche se il Catalogo non ha valore legale ma è uno strumento utile da utilizzare nella verifica dello status di un prodotto ed è continuamente aggiornato dalla Commissione europea.

Nel frattempo apprendiamo che la Food Standard Agency ha rivisto le raccomandazioni per i consumatori in UK riguardo la concentrazione massima di CBD. In estrema sintesi la dose giornaliera è stata ridotta da 70 a 10 mg (purezza CBD >98% - 0.15 mg/kg di peso corporeo), questo a seguito dei dati evidenziati nel corso delle procedure di approvazione del cannabidiolo come novel food, presente in alimenti, bevande ed integratori alimentari. Ricordiamo che l'UK non è più parte dell'Unione Europea. Gli enti britannici preposti hanno dichiarato che un consumo giornaliero maggiore della quantità massima indicata potrebbe comportare alcuni effetti avversi sulla salute, in particolare: disturbi epatici e tiroidei, sonnolenza ed interazioni farmacologiche.

Il dosaggio di 10 mg/die è raggiunto dall'ingestione di circa 4 - 5 gocce di soluzione oleosa di CBD al 5%. ■

VIII BANDO PREMIO DI LAUREA F.E.I. FEDERAZIONE ERBORISTI ITALIANI

**Bando per l'assegnazione di due premi
per tesi di laurea da €. 1.500,00 cadauno.**

Riservato ai laureati in Scienze e Tecniche Erboristiche
e denominazioni affini, classe L - 24,
(DM 4 agosto 2000 – GU 19.10.2000 n. 245 S.O. n.170)
e L – 29 (DM 16 marzo 2007 - GU 9.7.2007 n.155),
Scienze e Tecnologie Farmaceutiche che
abbiano conseguito il diploma di laurea tra il

1 gennaio 2019 e il 20 dicembre 2023

**Scadenza presentazione delle domande:
31 dicembre 2023**

info e regolamento:

<https://www.feierboristi.org/fei/premio-fei-2023>



Curcuma, curcuminoidi e l'Intelligenza Artificiale

Prof. Marcello Nicoletti

Già Dipartimento di Biologia Ambientale
Fondazione In Unam Sapientiam
Sapienza Università di Roma

Seconda ed ultima parte

In questo contributo sono contenuti argomenti che si rifanno a quelli trattati nel Corso di Perfezionamento 2023 organizzato dalla F.E.I. dal titolo "Dalla biodiversità al Fitocomplesso".

La curcuma e i network proteici

Anche in questo caso, serve una breve premessa, per spiegare il meccanismo d'azione della curcuma e dei suoi costituenti. Anche in questo caso, le argomentazioni presentate possono essere estese, con opportune modificazioni a qualsiasi sostanza organica di origine vegetale che sia attiva nei confronti di un altro organismo. Anche in questo caso, si tratta di organizzare un approccio che sia più aderente alla natura e tipologia delle sostanze organiche, differenziandolo da quello generalmente influenzato dal paradigma del proiettile magico.

Negli ultimi anni, diversi importanti ricerche hanno illuminato finalmente l'interazione molecola piccola/recettori, accumulando una quantità enorme di dati relativi. Il fatto è che i recettori sono in realtà proteine e queste proteine sono interconnesse in network più o meno ampi. Più le attività sono fisiologiche di base più il network è ampio e l'azione sul network interessa funzionalità complesse e di base.

Nell'aprile del 2010 sulla prestigiosa rivista scientifica JACS è apparso l'articolo chiave. L'autorevolezza nasce dalle firme, ovvero ricercatori delle due università mostri sacri della scienza: Harvard e il MIT. Ad affrontare il problema un gruppo di matematici, ovvero niente di farmacologi, biochimici o clinici. L'articolo comincia più o meno con questo ragionamento: la polemica sul ruolo delle sostanze naturali contrapposte a quelle di sintesi ha diviso per tanto tempo gli estimatori entusiasti delle prime da una parte e dall'altra i loro denigratori, portatori della razionalità e della provata efficacia. Questo confronto non ha però portato a certezze. Allora proviamo a mettere tutte le conoscenze scientifiche affidabili riguardanti farmaci approvati e i prodotti naturali dentro un computer e chiedere a lui cosa ne pensa. Secondo i nostri autori matematici il risultato finale dell'elaborazione dei dati da parte del computer è che "i target dei farmaci approvati che non sono anche target dei prodotti naturali evidenziano una distribuzione di connettività più vicina al caso derivante da una

malattia", ovvero i prodotti naturali presentano target recettoriali altamente più connessi. Corollario dedotto nell'articolo: l'azione dei prodotti naturali si rivolge a target di network proteina/proteina ad alta connettività, quelli maggiormente essenziali per l'organismo. Gli autori dell'articolo concludono dicendo che i risultati computazionali non fanno altro che confermare la vecchia "intuizione" che le sostanze naturali comportano azioni fisiologiche non altamente specifiche, per quelle tossiche riguardo all'attività di funzioni essenziali, oppure per quelle nutrizionali su attività fisiologiche di base. Concediamoci a questo punto una logica volgarizzazione: per malattie gravi e su distretti specifici bisogna ricorrere direttamente al farmaco (che però a volte è anche un prodotto naturale o un suo derivato variamente collegato), mentre per patologie lievi o disfunzioni fisiologiche è più adatto l'approccio soft delle sostanze naturali.

Le conseguenze razionali di questo studio possono essere molteplici:

- I prodotti naturali possono essere considerati il risultato di una coevoluzione creatrice di molecole multitarget a spettro di azione e di bersaglio multiplo.
- Se i prodotti naturali hanno funzione soprattutto difensiva nei confronti di competitori o invasori o predatori, allora la loro attività fisiologica dovrà rivolgersi alla funzionalità di proteine essenziali e quindi non specifiche della singola specie o del singolo organismo.
- In pratica i prodotti naturali risultano poco adatti per poter fronteggiare specifiche patologie, mentre sono importanti per influire sui sistemi fisiologici di base.

Alla luce di questo articolo, al prodotto singolo/piccola molecola sia di sintesi o naturale in quanto composto definito ed all'estratto possiamo assegnare un target definito, nel quale il fitocomplesso assume la funzione di principio attivo.

Curcuma, curcuminoidi e l'Intelligenza Artificiale

Ad un certo punto si è avuta l'impressione che la complessità del metabolismo cellulare fosse tale che non si potesse in alcun modo neanche provare a capire i meccanismi chimico-fisici alla base del suo funzionamento. Poi, si è cominciato ad accumulare dati, ed i dati sono sembrati così numerosi da portare inesorabilmente alla stessa conclusione. Infine, si è ricorso a chi non ha nessun problema con un numero elevatissimo di dati, anzi è nato proprio per svolgere questo compito, ovvero l'Intelligenza Artificiale. È stato necessario elaborare degli algoritmi ad hoc ed ancora prosegue il lavoro di adeguamento, mentre la soddisfazione che si sia arrivati a risultati affidabili è ancora lontana, ma da allora non si è smesso di crederci. Lo scopo di queste applicazioni non è lo studio dei meccanismi con i quali funziona il metabolismo, ma la predizione, ovvero ad esempio, cosa succede quando una sostanza viene introdotta in un organismo, se ha degli effetti, e se questi effetti sono quelli aspettati, positivi o negativi. Insomma, come reagisce l'organismo una volta che proviamo ad influenzarlo. Passeremo ora a considerare alcuni studi computerizzati che riguardano le sostanze presenti nella curcuma. Prima come al solito, una premessa.

Se vi capitasse, un giorno di visitare dei laboratori di Chimica Analitica, trovereste gli studenti al lavoro per preparare la loro tesi. Potete dividerli in tre categorie principali. Coloro che si dedicano alla sintesi, ovvero mescolano reagenti nell'intento di ottenere certi prodotti sulla base di schemi di reazione. Ricordiamo al riguardo che molte delle molecole che vengono prodotte in questi laboratori sono in qualche modo correlate a quelle naturali. Per valutare questo aspetto, ritorniamo ai dati riportati sulle riviste scientifiche. Alcuni anni fa nel *Journal of Natural Products* (da sempre rivista leader nel campo delle sostanze naturali) è stato riportato uno studio sulla natura dei nuovi farmaci registrati nel periodo 1981-2010, dividendoli in base alla correlazione con la loro origine o derivazione dal mondo organico. Si evidenzia quindi che il 28% derivano direttamente dalle sostanze naturali del metabolismo secondario, il 12% dal metabolismo primario, il 24% da prodotti di sintesi in qualche modo correlati ai prodotti naturali e solo il 33% deriva da puro progetto sintetico. In alcuni campi il predominio appare schiacciante, come negli importanti farmaci antitumorali (62% di naturali) ed antibatterici (71%). Questi studenti, immersi tra provette, cappe, apparati di reazione in vetro, spesso addebbati con maschere di protezione, e sempre in camicia anche quando vanno a prendersi un caffè, sono delle vere e proprie macchine di sintesi di molecole correlate da una struttura base di riferimento alla quale vengono modificati i gruppi funzionali, oppure aggiunti elementi, spesso consistenti in alogeni, dei quali si conosce bene l'elevata attività, ma anche la conseguente tossi-

icità. Comunque, in certi casi, come questo, la molecola in questione è di origine naturale, ovvero presente in qualche pianta e passata al vaglio della Fitochimica. Per lo studente non fa differenza, una molecola è una molecola e va trattata come tale, solo che può estrarla dalla pianta e lasciarla tale e quale, oppure modificarla a suo piacimento. Come conseguenza, per lungo tempo le piante sono state considerate semplicemente alla stregua di fonte di molecole da passare al chimico farmaceutico, affinché quest'ultimo potesse utilizzarle come modelli, o templati, per nuovi farmaci ad elevata attività, da convertire in prodotti commerciali. Il passaggio dalla molecola vegetale a quella farmaceutica, dettato da una ricerca spasmodica della massima attività, generalmente porta alla sintesi di mostri molecolari, ovvero strutture la cui attività è stata in modo artefatto amplificata oltre al limite dettato dall'evoluzione, fino a sorpassare i limiti della tossicità, da cui i noti effetti collaterali che inevitabilmente accompagnano l'uso dei farmaci allopatici.

Una seconda categoria corrisponde agli studenti assegnati a compiti analitico-strutturali. In questo caso, lo studente vive in simbiosi con una strumentazione dedicata ad ottenere degli spettri che vanno poi interpretati per assegnare la struttura, oppure adeguati per analizzare purezza, concentrazione, presenza. Queste macchine sono dei gioielli di perfezione selettivamente applicata a svolgere un compito molto difficile, inoltre sono molto delicate per cui devono essere affidate esclusivamente a mani esperte, anche per il loro costo elevato, tanto che una volta esistevano dei tecnici specializzati a svolgere questi compiti, ma purtroppo questa figura essenziale è scomparsa dalle università, e restano i ricercatori oppure gli studenti opportunamente selezionati ed addestrati, ovvero delle vere e proprie moderne vestali che dedicano tempo, attenzione e intelligenza a far funzionare delle macchine che rispondono degnamente solo se trattate nel modo dovuto. Grazie a questo lavoro, gli studenti della prima categoria possono sapere qualcosa sui risultati del loro lavoro, ma niente finora può dare informazioni se le molecole funzionano oppure no, ovvero il vero scopo di tanto agitarsi.

Per sapere qualcosa dell'attività delle molecole sintetizzate e determinate strutturalmente, ci sono due vie. Quella farmacologica, che prevede esperimenti in vitro ed in vitro, da effettuare in un altro istituto di ricerca, da parte di altri studenti addestrati a svolgere compiti concettualmente molto differenti, ovvero nell'ambito della farmacologia, oppure si rimane nello stesso istituto e si ricorre allo studio computerizzato. In questo caso, lo studente apparentemente non ha niente a che fare con la Chimica Analitica come precedentemente descritta. Arriva la mattina, posa il giacchetto, non indossa il camice, si mette seduto davanti al computer

e comincia a scrivere sulla tastiera a velocità impressionante mentre gli occhi sono sempre fissati a vedere cosa succede sullo schermo. Poi si ferma, aspetta che il computer risponda, ed infine rimane per qualche tempo a guardare l'immagine, come a dover riflettere ed interpretare quello che sta vedendo. Dopo di che magari appunta qualcosa su un foglio, poi scrive qualcos'altro sulla tastiera, attende la reazione del computer e si blocca di nuovo, a vedere cosa è successo. Sembra che sia impegnato in un qualche video gioco, che prevede di trovare una complicata soluzione, e come i giocatori di videogame è assorto in quello che sta succedendo nel computer e se lo chiamate può darsi che non risponda, però se provate a vedere cosa appare sullo schermo non ne ricavate che l'immagine di una specie di nuvola rappresentata in 3D, che viene continuamente rigirata e rivoltata per capire cosa nasconde in ogni suo angolo. Dopo diverse ore, sempre trascorse incollato al visore del computer, lo studente si alza, riprende il giacchetto e se ne va. L'indomani la stessa scena. Cerchiamo di capirci qualcosa.



una parte molto delicata ed importante, bisogna evitare quindi incidenti di avvio inopportuni. La serratura si chiama sito attivo ed è una parte ben nascosta della macromolecola fatta come una sorta di tasca dalla forma ben particolare e ben differente da proteina e proteina. La chiave è la molecola che dovrebbe attivare la proteina. La chiave deve avere la forma adatta, ma deve essere anche usata nel modo giusto, ad esempio inserita con attenzione, fatta scorrere fino al punto adatto, fatta girare con la delicatezza e forza necessarie. Tanto è vero che le chiavi meccaniche sono evolute in forma e modo di agire, per non parlare di quelle che



Ora se chiedete ad uno studente della terza categoria in cosa consiste il suo misterioso lavoro, probabilmente vi dirà che sta facendo del docking. Dock è una parola inglese che si riferisce al molo dove attraccano le navi. L'attracco deve essere preciso nel modo e nel punto, altrimenti si causano guai. In questo caso si tratta di molecole e bisogna trovare il posto migliore dove posizionarle. Quindi le parole chiave sono migliore, posto e posizione.

Il nostro corpo è costituito in gran parte da proteine, quasi tutte sono adibite ad una qualche attività. Non tutte funzionano contemporaneamente, altrimenti saremmo in perpetuo subbuglio, al contrario si determina una attivazione nel momento opportuno della giusta proteina. Immaginiamo che il nostro corpo sia una macchina molecolare, dotata di apparecchi che devono essere messi in funzione. Ci sarà quindi una sorta di pulsante che deve essere premuto oppure una chiave di accensione, e qualcuno, o qualcosa, deve spingere il bottone oppure girare la chiave. In un sistema dove ci sono milioni di serrature e milioni di chiavi possibili, e nessuno che ti dice quale chiave usare per quale tipo di serratura.

Azionare il bottone è molto semplice, la serratura invece impone che la chiave sia quella giusta, esattamente, altrimenti non succede niente. Le nostre proteine sono

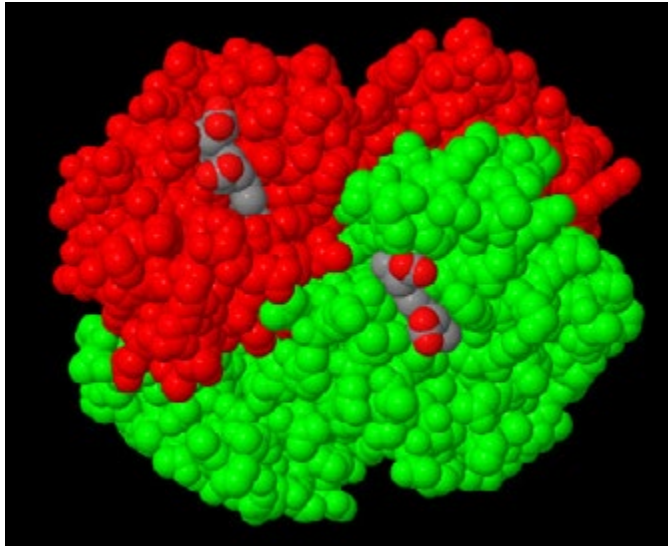
funzionano in modo non meccanico, ad esempio con impulso elettrico, cosa che avviene anche nelle proteine, ma rimaniamo sulle chiavi di tipo meccanico.

Le tipologie di chiavi



L'analogia chiave-enzima è stata la prima rappresentazione del processo di attivazione delle proteine e per lungo tempo si è rimasti con questo approccio elementare. Il problema è che esistono delle chiavi universali, i pass-par tout, e quindi la sicurezza va aumentata, ma soprattutto stiamo parlando di molecole organiche che come visto sono materia vivente, capace di cambiare forma a seconda delle necessità. Le proteine sono fatte di aminoacidi, che prevedono una struttura base co-

mune, che serve per la polimerizzazione, e dei gruppi funzionali di vario tipo, alcuni contengono ossigeno, altri azoto ed altri fosforo o zolfo. Nella tasca del sito attivo, alcuni gruppi funzionali si sporgono e popolano l'interno di una serie di possibili attivazioni.

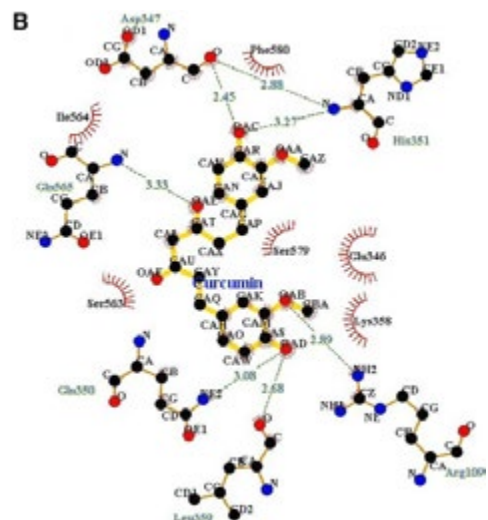
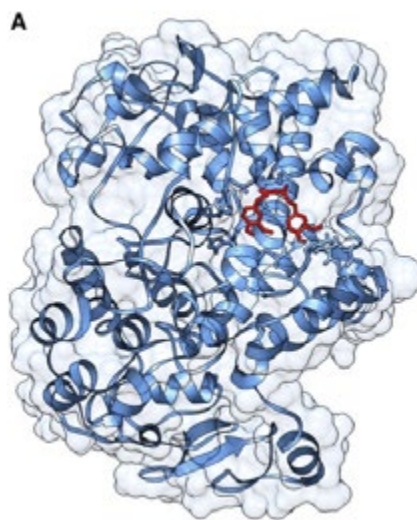


La chiave molecolare, il substrato, nel momento in cui entra dentro il sito attivo, comincia ad interagire. Nella prima fase, sito e substrato si modificano interagendo l'uno con l'altro, e quindi cambiando lo stato conformazionale, ovvero mano a mano si crea una sorta di compatibilità reciproca, un riconoscimento. Una volta finita la fase di inserimento, ma meglio contemporaneamente, bisogna formulare la parola magica, ovvero che alcune parti del substrato entrino in contatto, mediante legami deboli del tipo legame a H, con certi gruppi funzionali, ovvero solo quelli che formulano la parola chiave. In pratica, si tratta di trovare la migliore correlazione sito attivo/substrato, che poi coincide con lo stato termodinamico più basso del sistema, ma per farlo bisogna confrontare tutti i possibili stati del sistema.

Un processo facile da capire nella fase terminale, ovvero tocchi le parti sensibili e quello reagisce per conseguenza, ma che ha migliaia di variabili e possibilità, perché molte sono le conformazioni e poi quando tocchi una parte anche le altre interconnesse si modificano. D'altra parte, volevamo una chiave sicura e l'abbiamo ottenuta. Inoltre, alcuni substrati funzionano solo parzialmente, altri troppo e possono danneggiare l'enzima, altri sono meglio di altri, ecc. Per cui il lavoro del docking è molto complicato ed ha necessariamente

bisogno di un computer che sia dotato di IA, ovvero di un algoritmo che fornisca il necessario aiuto matematico che deve entrare in simbiosi con la sensibilità e l'intuizione tipicamente umana.

Molti sono gli studi di docking che riguardano la curcumina e le molecole da essa derivate, e non solo [Sumirtanurdin, R.; Sungkar, S.; Hisprastin, Y.; Sidharta, K.D.; Nurhirkmah, D.D. Molecular Docking Simulation Studies of Curcumin and Its Derivatives as Cyclin-Dependent Kinase 2 Inhibitors. *Turk J Pharm Sci.* 2020, 17(4), 417-423. Hakan Alici; Hakan Tahtaci; Kadir Demir Design and various in silico studies of the novel curcumin derivatives as potential candidates against COVID-19-associated main enzymes. *Computational Biology and Chemistry* 2022, 98, 107657. Anand, P.; Kunnumakarra, A.B.; Newman, R.A.; Aggarwal, B.B. Bioavailability of curcumin: problems and promises. *Mol. Pharm* 2007, 4, 807-818. Bisogna infatti considerare che ogni attività comporta proteine differenti e quindi studi di docking appropriati, per cui ogni volta si ricomincia da capo, cercando di ottenere il massimo delle informazioni su come è fatta la proteina ed il suo sito attivo. Del resto, tutto questo è fondamentale. Gli studenti della sintesi hanno prodotto centinaia di possibili chiavi molecolari, con strutture ben confermate dagli studi analitici, ma gli studi di attività farmacologica in vivo ed in vivo, per un parlare dei trial clinici, comportano una spesa notevole per ciascuna di essa, per cui bisogna selezionare preventivamente i candidati più adatti, ed il docking costa relativamente nulla. Bisogna naturalmente essere bravi, azzeccare l'algoritmo adatto, avere a disposizione un sistema di alto livello, e pregare che gli Dei del computer quel giorno ti siano favorevoli.



Questo racconto sull'azione di una sostanza naturale nei riguardi di una proteina è solo allo stato iniziale. Come abbiamo visto, le sostanze naturali agiscono su sistemi, ovvero network, proteici di grande estensione, tipici del funzionamento di alcune attività essenziali.

Nel caso della curcumina, sono state studiate in particolare le interazioni con dei gruppi di proteine denominate SIRT. Le sirtuine sono una famiglia di proteine, che comprende le proteine lisina deacilasi dipendenti da NAD⁺. Le sirtuine dei mammiferi comprendono enzimi nucleari (SIRT1, SIRT2, SIRT6 e SIRT7), mitocondriali (SIRT3, SIRT4 e SIRT5) o citosolici (SIRT2 e SIRT5). Sono in grado di catalizzare reazioni metaboliche dirette, regolando così diverse funzioni fisiologiche, come il metabolismo energetico, la risposta allo stress, l'infiammazione, la sopravvivenza cellulare, la riparazione del DNA, la rigenerazione dei tessuti, la segnalazione neuronale e persino i ritmi circadiani. Ritroviamo in queste funzionalità metaboliche diverse delle attività attribuite alla curcumina ed alla curcumina. La ricerca recente si è concentrata sullo studio di molecole in grado di regolare l'espressione e/o l'attività delle sirtuine. La curcumina può indurre, attraverso le SIRT, diverse attività biologiche, tra cui la modulazione della senescenza delle cellule tumorali, migliorare la protezione delle cellule endoteliali contro i fattori aterosclerotici, migliorare la rigenerazione muscolare nei modelli di atrofia e agire come fattore di pro-longevità contrastando la neurotossicità dell'amiloide-beta. Per questo le SIRT sono anche conosciute come le proteine della longevità. Le sirtuine sono in particolare correlate ai fattori di stress.

munì, a testimonianza ancora una volta della corretta alimentazione. Tra questi diversi contenuti nelle spezie utilizzate in cucina. La curcumina agirebbe quindi sulle sirtuine, che a loro volta sarebbero deputate a regolare una serie di funzioni metaboliche, a loro volta coinvolgenti alcuni network proteici di base.

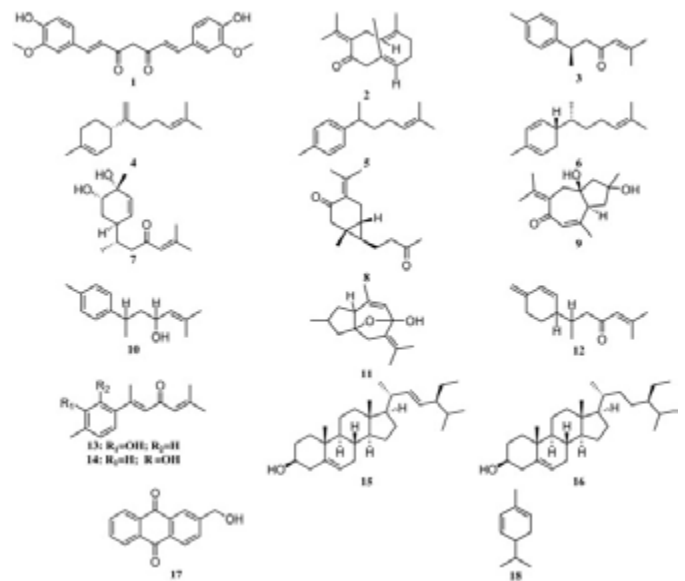


Non solo curcuminoidi

Principali effetti regolatori delle sirtuine a livello cellulare



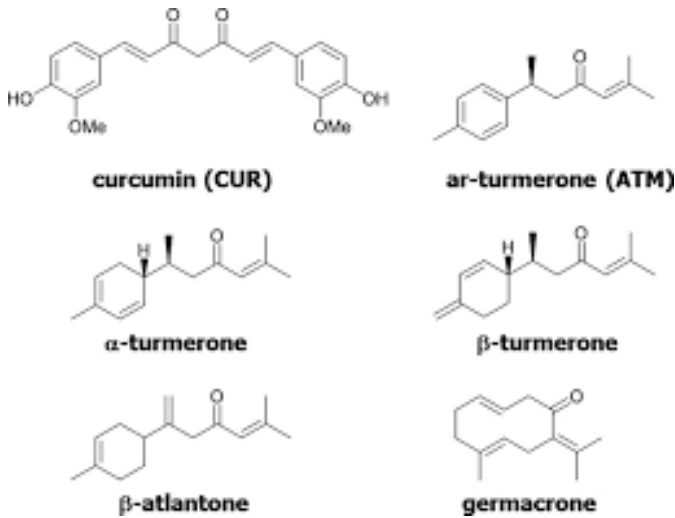
e dell'organismo



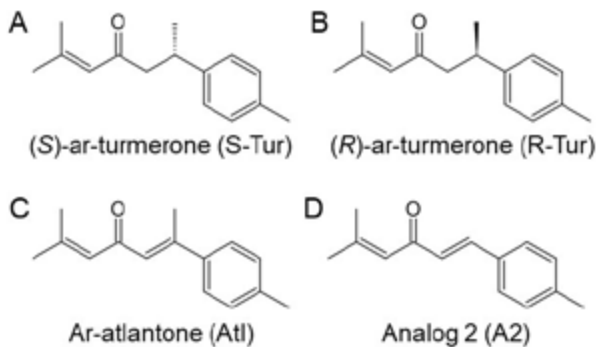
Gli studi fitochimici hanno evidenziato la presenza di centinaia di costituenti nel metaboloma della curcumina, ricco soprattutto in metaboliti secondari. Naturalmente il metodo di estrazione svolge un ruolo principale, per cui ogni estratto evidenzia un metaboloma differente. Nel caso dell'estratto metanolico della polvere di curcumina, i maggiori componenti sono di tipo terpenico, ovvero ar-turmerone (20,50 %), β-sesquifellandrene (5,20 %) e il curcumenolo (5,11 %), mentre la curcumina figura come un costituente secondario.

Molte le sostanze naturali che hanno rivelato effetti sulle sirtuine, tra cui quelle presenti in cibi molto co-

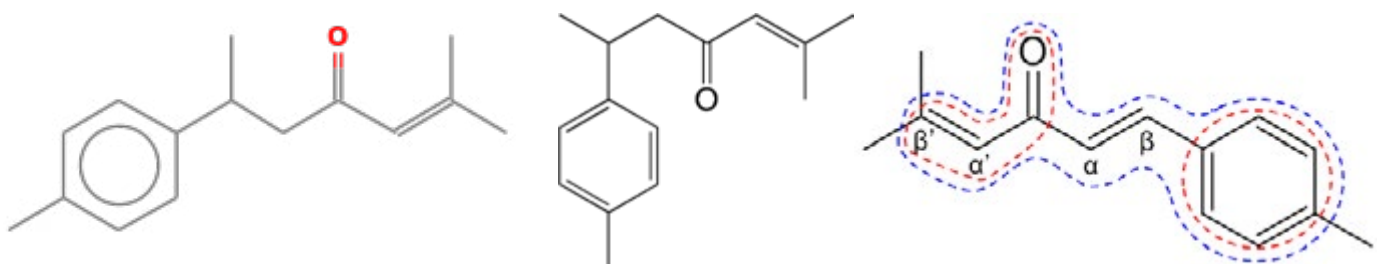
Una attenzione notevole è stata quindi dedicata ai componenti dell'olio essenziale, tra i quali spiccano dei se-



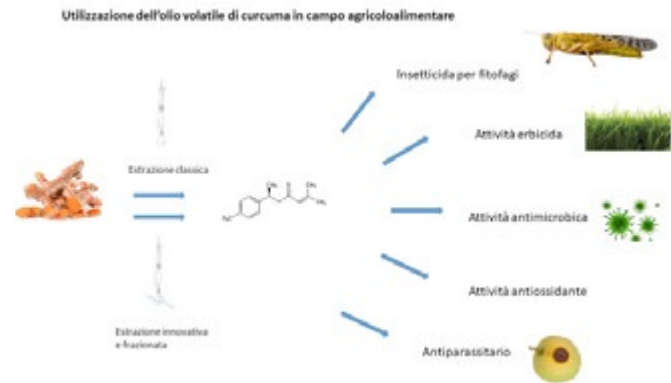
sesquiterpeni, denominati turmeroni. Si tratta anche in questo caso, di una intera famiglia di sostanze strutturalmente correlate, tra le quali l'attenzione viene di solito concentrata su gli ar-turmeroni, ovvero una coppia di epimeri, ovvero stereoisomeri, l'uno l'immagine speculare dell'altro, per via di un unico centro chirale.



La struttura è basata su un anello benzenico a cui è legata una catena a C5 con un gruppo chetonico. Apparentemente, la struttura generale ha delle somiglianze con quella della curcumina, ma bisogna tenere conto che l'origine biogenetica è totalmente differente, essendo qui nell'ambito degli isoprenil derivati. Però, altre analogie comprendono la ricca gamma di conformazioni, ovvero movimenti della molecola che ne cambiano la forma, e la possibile circuitazione degli elettroni lungo un percorso che può interessare l'intera struttura, derivante dall'equilibrio cheto-enolico, dovuto alla posizione chiave del gruppo funzionale ossigenato incastonato in posizione potenzialmente α, β -insatura.



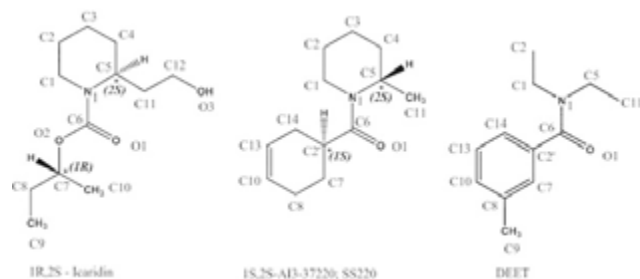
Ai turmeroni sono state ascritte numerose attività, in questo caso, attribuibili proprio alle difese che la pianta assegna generalmente agli oli volatili.



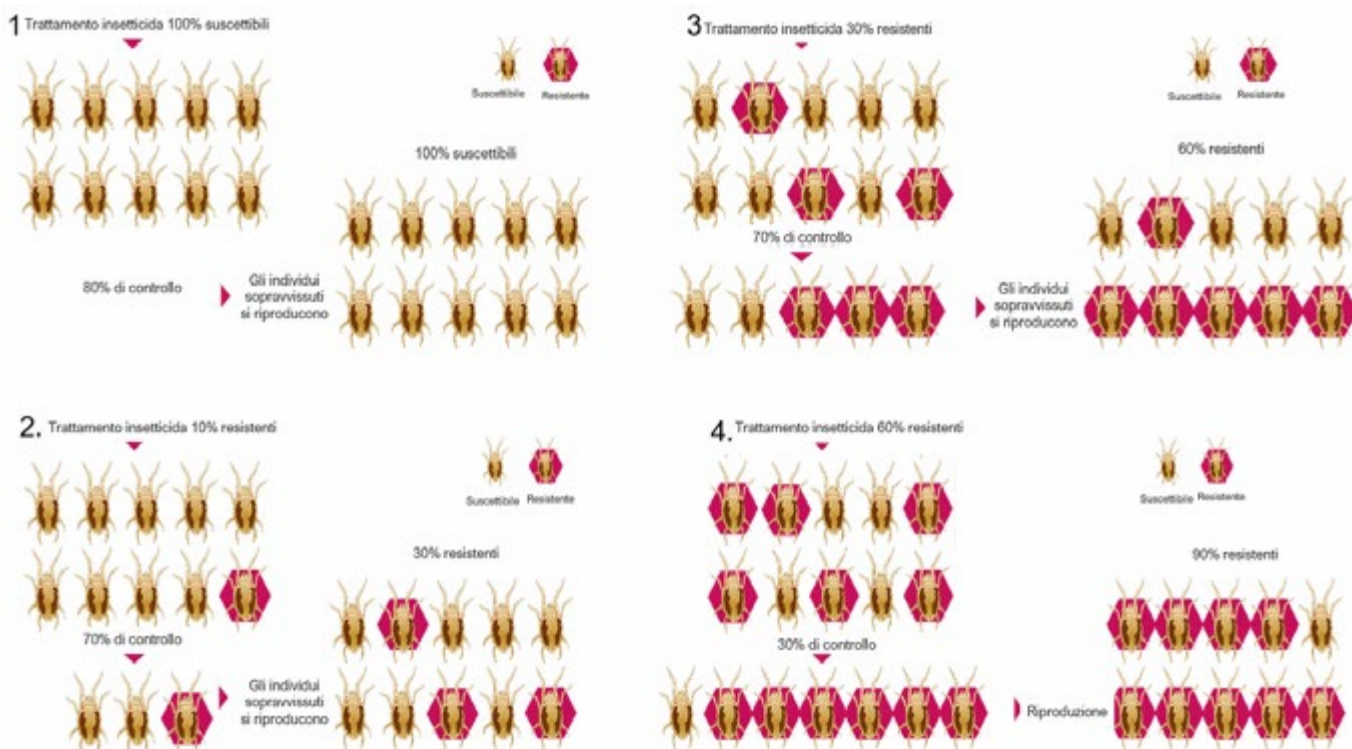
La premessa questa volta consiste nel fatto che una pianta è una miniera di sostanze anche di costituzione chimico-fisica molto differente, e quindi di attività molto diverse. Fermarsi a considerare un solo costituente rappresenta non solo una semplificazione, ma un delitto di superficialità. Nel caso della curcuma dobbiamo tenere presente la parte volatile, ovvero l'olio essenziale. Un olio essenziale è costituito da un insieme di sostanze organiche naturali volatili, generalmente in gran parte dei terpeni a basso peso molecolare. Le caratteristiche chimico-fisiche degli oli essenziali hanno sviluppato una tecnologia tutta a loro dedicata, quale la tecnica di ottenimento, basata sull'estrazione in corrente di vapore, di separazione, quale la distillazione frazionata, e di separazione e determinazione, consistente nella spettroscopia GC/MS, ovvero la Gascromatografia accoppiata alla Spettrometria di Massa. In questo caso quindi la concentrazione in un tipo di sostanze può essere teoricamente ottenuta più facilmente, anche se richiede sempre il lavoro di un esperto.

Questi prodotti quindi basano la loro natura e la loro funzionalità sul fatto che evaporano al di sopra della temperatura ambiente, ovvero passano facilmente dallo stato liquido a quello di vapore. Tuttavia, essendo racchiusi in apposite tasche e compartimenti di accumulo e separazione, possono permanere nella pianta, ad esempio nella parte sotterranea come nel caso della curcuma, oppure essere trasferiti alle strutture secretrici, come nel caso dei profumi dei fiori o delle foglie. Nel secondo caso, sono dei vuoti a perdere, ma posso-

no agire anche a grande distanza rispetto alla pianta che le ha prodotte (come nel caso dei ferormoni che agiscono a chilometri di distanza, oppure attirare a sé agenti animali presenti nelle vicinanze (come noi siamo attratti dal profumo di una rosa). Nel primo caso, invece, possono svolgere ruolo di protezione, ad esempio contro patogeni oppure contro organismi erbivori. Teniamo presente, ancora una volta, che il mondo non è come ci appare. La maggior parte dei fitofagi, ad esempio gli insetti, non si trova all'aperto, a svolazzare o strisciare, ma sotto il terreno. Ne sanno qualcosa gli agricoltori, che vedono le loro piante appassire improvvisamente perchè qualcuno ne ha divorato le radici. Per gli insetticidi esiste praticamente lo stesso fenomeno che abbiamo ricordato per la resistenza agli antibiotici, oltre il danneggiamento continuo a livello di habitat. E quindi più si utilizzano insetticidi in quantità maggiore e più aggressivi, e più il problema si acuisce, fino a che la situazione diventa insostenibile. Le sostanze naturali costituiscono una valida alternativa possibile, in quanto la resistenza si manifesta meno facilmente, sono biodegradabili, ecosostenibili e fanno parte di una lotta naturale da tempo in atto.



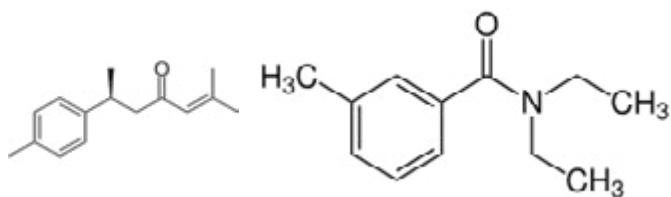
confronto l'attività insetticida dell'ar-turmerone con il DEET, sulla base delle caratteristiche strutturali, funzionali e farmacologiche, utilizzando metodologie di docking [Rao, P.; Goswami, D.; Rawal, R.M. Molecular insights on ar-turmerone as a structural, functional and pharmacophoric analogue of synthetic mosquito repellent DEET by comprehensive computational assessment. *Sci Rep* **2022**, *12*, 15564]. Gli insetticidi per uso personale, quelli ad esempio che utilizziamo contro le zanzare in casa, si dividono in due categorie principali: quelli che uccidono gli insetti ed i repellenti, che li allontanano. Tra gli ultimi troviamo molti prodotti sintetici, quali la DEET. La dietiltoluamide (DEET) è una sostanza presente nella maggior parte dei repellenti anti-



I composti che vengono impiegati nella formulazione dei più comuni insetticidi e repellenti impiegati a livello familiare sono pochi e quasi tutti di origine sintetica, con molti problemi relativamente agli effetti collaterali, prima di tutto nei confronti dell'ambiente e di molte specie animali di primario interesse, come le api. La ricerca di soluzioni alternative è quindi continua.

La pubblicazione di riferimento questa volta mette a

zanzara in commercio, è uno degli insetto-repellenti più efficaci; si presenta come un liquido oleoso inodore e di colore tendente al giallo. Protegge per 4-8 ore ed è più resistente al calore rispetto ad altri prodotti. Troviamo infatti questa sostanza come componente attivo dei più comuni repellenti che vengono comunemente usati, anche sotto forma di olii cutanei. Se confrontiamo le due strutture, quella della DEET e quella dell'ar-turmerone, non sembrano esserci forti somiglianze.



Eppure le studio di docking dimostra invece il contrario, con interessanti analogie tra le forme attive delle due sostanze, e quindi una conseguente attenzione da destinare all'olio essenziale, o ai suoi componenti, come insetticida repellente naturale, in alternativa a quelli di sintesi.

In conclusione

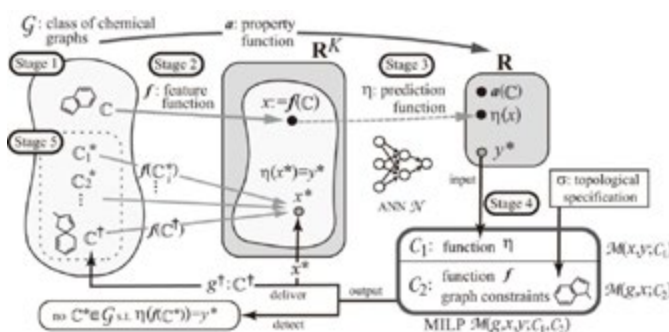
Per la quantità e la tipologia dei dati da processare ed utilizzare, l'IA è destinata ad esondare in tutti i campi di interesse umano, compreso l'impiego razionale e validato delle sostanze naturali di origine vegetale. L'aspirazione finale è quella di costruire dei modelli virtuali che possano fornire delle predizioni affidabili su cosa succede quanto una sostanza viene inserita in un sistema biologico. A questo si sta lavorando da tempo e si iniziano a vedere i primi risultati.

Il primo e più ambizioso progetto va sotto il nome di System Biology. La System Biology è di fatto una costola della Computer Chemistry, che abbiamo già incontrato nella descrizione del docking. Si tratta di simulare al computer il sistema biologico cellulare per determinare le conseguenze della variazione di un qualche parametro o a seguito dell'intervento di un fattore molecolare, come ad esempio simulare le conseguenze dell'introduzione di un farmaco in una cellula o in un organo. In questo modo non solo si potrebbe capire l'attività di un principio attivo, ma anche evitare costosi trials clinici, o perlomeno limitarli. Gli stessi trials che per il loro costo eccessivo hanno di fatto affossato la ricerca farmaceutica. Non è neanche necessario sperimentare il farmaco su una cellula o un organismo robotico, basta simularne esattamente il comportamento mediante misurazione della variazione di una serie di fattori fisiologici.

Un altro approccio riguarda la predizione di tossicità, biodisponibilità e attività mediante modelli del tutto algoritmici, che fanno esplicito riferimento ad una manipolazione dei dati in silico. Anche questa volta, abbiamo bisogno di una premessa. Sebbene carbonio e silicio facciano parte dello stesso gruppo della Tavola Periodica, le rispettive caratteristiche chimico-fisiche sono molto diverse. Sia le macchine biologiche che il computer lavorano in gran parte con trasporto di segnali da parte di elettroni, ma i percorsi e come vengono trasmessi i segnali sono molto diversi. Noi possediamo un sistema sensoriale evoluto che registra la realtà e trasmette il tutto al cervello che le converte in immagini adattandole ai processi neurali, mentre il computer

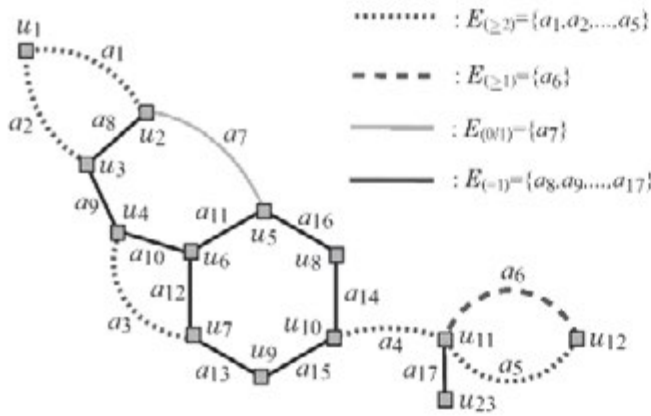
manca di tale elevata sensorialità. Eppure il computer, a partire dalla macchina di Turing, è stato progettato per mimare il processo di gestione ed apprendimento della realtà tipico dell'uomo, ovvero agire come una macchina pensante. Le differenze d'origine si risolvono con la tecnologia. Prendiamo ad esempio una foto, che rappresenta un'immagine che viene elaborata dal cervello a seguito della visione di un paesaggio. La foto viene convertita in numeri con codice binario, una quantità impressionante di bit ma tanto la quantità è materia da computer. In questo modo, dopo la conversione, la foto può essere immagazzinata per sempre con miliardi di miliardi di altre foto, inviata in un millesimo di secondo in qualsiasi parte, elaborate per essere cambiata, oppure rimanere il più possibile fedele all'immagine di partenza. Una volta arrivata a destinazione, un processo di conversione esattamente contrario al precedente riconverte la realtà da quella binaria a quella biologica. Oramai ci siamo tanto abituati che ci sembra una cosa naturale ed è come si sia proceduto da tempo in questo modo, ovvero in una fusione tra macchina pensante e organismo vivente, esattamente come progettato in origine. Quindi la realtà può essere convertita in modo che il computer possa utilizzarla e mediante un algoritmo operare dei processi ragionativi, che siano simili a quelli dell'uomo, solo con capacità di elaborazione dati infinitamente superiore. Il tutto sembra molto adatto per affrontare il problema dei sistemi dinamici complessi, come il caso dettato dagli organismi viventi.

Sono disponibili nel web programmi di tipo computerizzato che offrono risultati di prevedibilità nei confronti di tossicità, biodisponibilità e altri tipi di attività. Bisogna prima di tutto fornire la struttura della molecola, poi il sistema provvede a scomporla in dati numerici sulla base dei legami, degli elementi e dei gruppi funzionali. I risultati di questo processo sono poi confrontati ed interpretati con la data bank opportunamente creata. Ancora siamo all'inizio di questo tipo di approccio, e non si hanno effettivi riscontri dell'affidabilità dei dati ottenuti, ma è evidente che si tratta di una possibile strada di prevedibilità, basata sull'aiuto della IA. Certo a guardare le immagini che dovrebbero spiegare il processo che porta ai risultati finali viene un certo sconforto, ma essi sono il risultato di un'intima collaborazione tra l'uomo che ha ideato il tutto e lo ha convertito in numeri

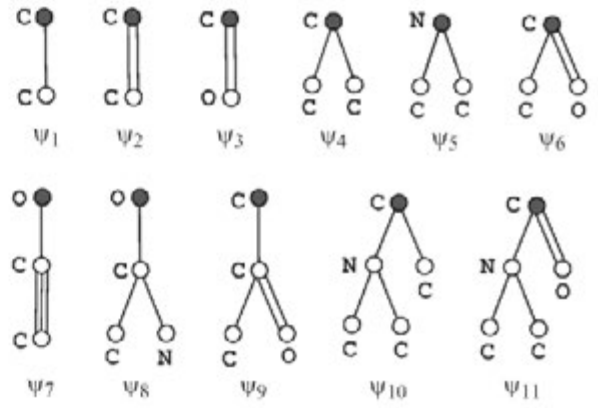


ed algoritmi tanto da entrare in piena sintonia con il computer, che a sua volta diligentemente può finalmente svolgere il suo indispensabile compito. Forse questo

il futuro, già in atto, della Farmacologia e dell'intera Biologia? L'importante è tenersi informati ed aperti alle novità che sicuramente arriveranno. ■



(a) A seed graph $G_C=(V_C, E_C)$



(b) A set \mathcal{F} of chemical rooted trees

MBC4 CITO DETOX & CITO ASTRAL

MOLTIPLICA PER MILLE LA TUA TISANA DEPURATIVA!

MBC4 CITO DETOX come un **super spazzino**, per una pulizia profonda di tutti i nostri organi, prepara e depura l'organismo.

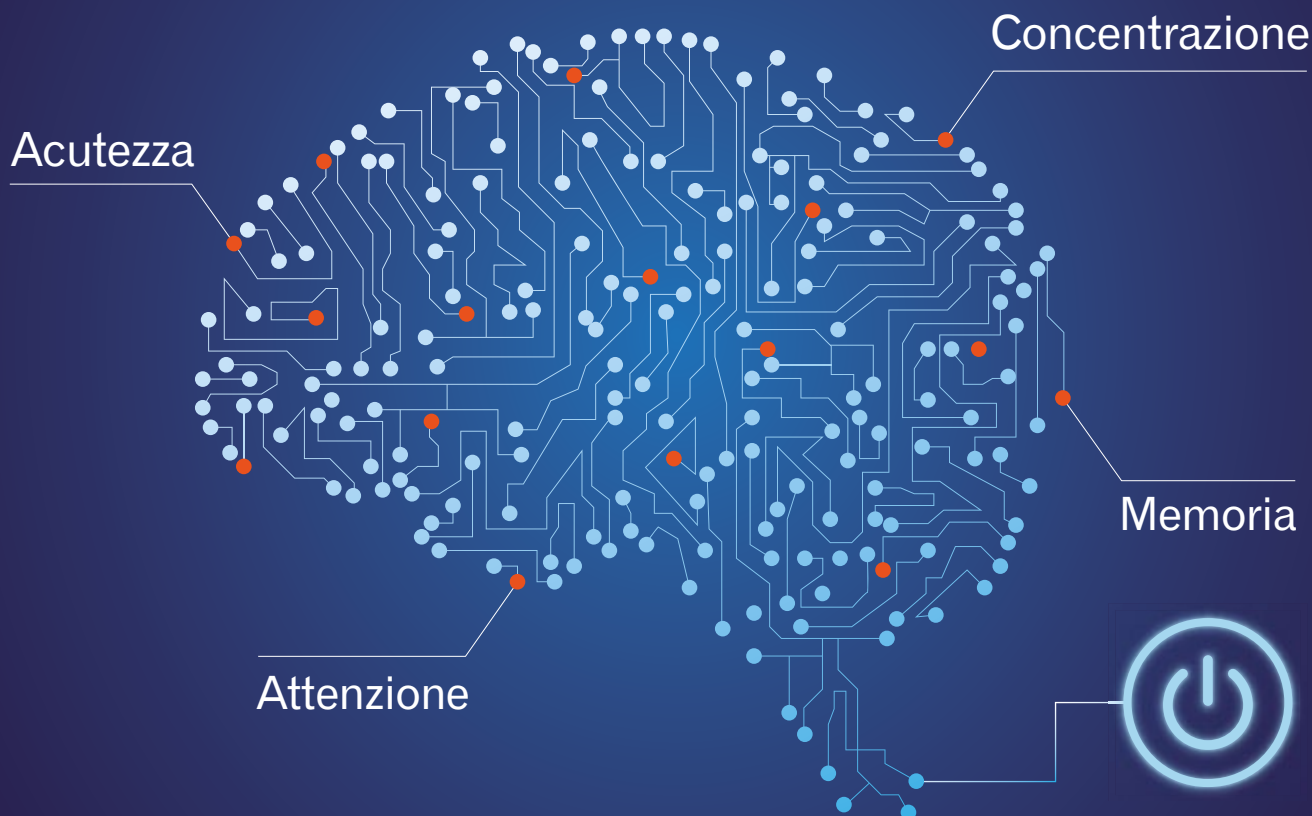


CITO ASTRAL Come un **super antiossidante**, controlla e riequilibra i meccanismi che inducono l'invecchiamento cellulare, ripara e rigenera.



Riattiva la tua mente con

Acumens®



Acumens®, la soluzione naturale con Bacopa e Ashwagandha per ritrovare prontezza mentale, memoria e concentrazione.

1 al giorno



Piante Officinali

La medicina e le piante officinali

(tratto da *Piante Officinali* - Dott. A. De Mori 1932 S.Lattes &C. - Editori Torino)

Seconda parte

a cura della redazione

Continuiamo con la riproduzione di alcune parti del testo *Piante Officinali* del Dott. A. De Mori. Il testo è del 1932, un anno dopo l'approvazione della Legge n. 99 del 1931 che andava ad istituire la figura professionale dell'erborista e ne fissava le competenze in materia di raccolta, coltivazione e trasformazione delle piante officinali. Pensiamo che i contenuti del testo del Dott. Mori oltre che essere interessanti per gli erboristi già da diversi anni in attività siano comunque importanti per tutti i giovani laureati che spesso si sentono slegati da quel che dal passato ha permesso che la cultura erboristica nazionale arrivasse fino al giorno d'oggi, un filo che si svolge negli tempo, che continua ad allungarsi malgrado gli incauti attacchi di chi negli anni ha voluto mettere in discussione la professione di Erborista, probabilmente unica al mondo, attraverso la quale si concretizza il rapporto uomo pianta officinale che solo gli Erboristi hanno saputo negli anni conservare.



Coltivazione delle piante officinali

La coltivazione delle piante officinali non deve essere considerata come base principale di uno sfruttamento agricolo, ma bensì coltura di consociazione con altre piante alimentari o industriali, come messa in valore di terreni inadatti ad altre produzioni, od anche come coltivazione per utilizzare una mano d'opera libera ad una determinata e poca dell'anno.

È evidente che questo sfruttamento secondario non sopportando tutte le spese generali di una coltura diviene perciò più remunerativo. La coltivazione può farsi, sia in giardino familiare, che in consociazione con altre colture, per essere poi oggetto di una vera industria locale, individuale o regionale. La *coltivazione familiare* è l'utilizzazione delle aiuole o altri luoghi di un giardino o di un orto, dove le piante officinali possono avere uno scopo decorativo o anche utilitario. Ne deriva la messa in valore di piccoli appezzamenti di terra, coltivati in rotazione con le patate, barbabietole, leguminose, ecc. In alcuni giardini delle città operaie, ospizi, case di salute, di riposo o di cura, esistono interessanti esperimenti; ma questi dovrebbero essere generalizzati ed anche estesi ai giardini scolastici delle nostre scuole rurali che fornirebbero preziosa materia, per divulgare la conoscenza, i pregi e l'utilizzazione delle piante medicinali.

Le *piccole coltivazioni* vengono sollecitate da case di prodotti erboristici ed hanno lo scopo di creare localmente, sia un vera coltura industrializzata, che mettere in valore terreni impropri ad altre colture. La *grande coltivazione industriale* è quella che si è localizzata ed affermata, specialmente nella zona montuosa, o con coltivazione vera e propria od in seguito alla disseminazione delle piante spontanee fatta dalla mano dell'uomo.

All'estero, in alcuni paesi, tale coltivazione è riuscita a frenare l'esodo degli abitanti dai villaggi di montagna, valorizzando questa, anche con la creazione di enti che hanno regolato la localizzazione della coltura di ogni specie utile nelle regioni, dove le condizioni di vegetazione sono le più propizie, senza però spingere la coltivazione ad estensioni esagerate per non provocare una sovrapproduzione e la vendita del prodotto a basso prezzo.

È ancora opinione abbastanza diffusa – come già venne fatto cenno – che la pianta non possa avere la medesima attività terapeutica delle droghe derivate da piante selvatiche: l'esperienza però, con l'appoggio dei risultati delle analisi chimiche, afferma che alcune piante officinali, coltivate nelle condizioni più vicine alle loro stazioni naturali, dal punto di vista del clima, terreno, posizione, hanno svelato una maggiore ricchezza di principi, in confronto alle migliori piante selvatiche.

Dalla coltivazione delle piante officinali, molto vi è quindi da attendersi in riguardo alla conservazione delle loro proprietà terapeutiche, sempre però che l'acclimatazione avvenga in località che non differisca troppo dall'"habitat" naturale, per il clima e in particolare per la temperatura e l'altitudine. I primi risultati di coltura rigorosamente scientifici, intrapresi, sia all'estero che in Italia, permettono di prevedere già il momento, in cui è possibile ottenere da ogni pianta coltivata l'attività terapeutica massima, od il massimo che essa è suscettibile di fornire in alcaloidi, essenze, ecc. Ma questi risultati implicano evidentemente degli studi preventivi per ogni pianta tendenti a determinare le esigenze circa la natura del terreno, le condizioni di luce, le cure culturali, suscettibili di favorire il più possibile l'accumulo nei tessuti del vegetale delle sostanze che interessano e a selezionare, creare, conservare le specie o varietà, le cui attitudini meglio rispondono allo scopo.

Volendo coltivare una pianta officinale, bisogna dunque metterla nelle condizioni analoghe a quelle dove essa si sviluppa bene allo stato selvaggio, e dove acquista nello stesso tempo, dal punto di vista terapeutico, le proprietà volute. Queste condizioni si riferiscono appunto al clima, alle proprietà fisiche ed alla composizione chimica del terreno.

Oltre che seminare semi scelti, di cui si conosce bene la provenienza, fa d'uopo dare alla pianta le cure culturali da esse richieste. Il clima e il sole, innanzi tutto, più influiscono sul contenuto dei principi attivi; come possono ridurlo, così possono elevarlo alla percentuale media che si riscontra nella pianta selvatica.

Influenza del clima

Il clima dipende principalmente dalla latitudine, altitudine, dalla esposizione della prossimità del mare e dei fiumi, dalla temperatura media.

La latitudine ha una influenza generale sulle piante, perché in dipendenza della temperatura media del luogo. Ad esempio i Lapponi, secondo un'affermazione di LINNÈ, mangiano senza alcun pericolo le giovani gemme di *aconito*. Le cicute dei paesi meridionali sono più attive di quelle dei paesi del Nord. In Scozia la grande cicuta non contiene conicina. Il succo di *aconito* è più

violento nella sua azione, e, quando il clima sotto il quale è cresciuto, è più caldo.

Lo CHEVALIER dichiara che si possono acclimatare nei nostri Paesi le piante, il cui *habitat* naturale, pur trovandosi in località lontane, sia però a latitudine molto simile. Gli esperimenti che a tale riguardo si fanno a Houdan, sull' *Hydrastis canadensis*, sono molto inco-



raggianti, tanto più che essi dimostrano ancora che *Hydrastis* è molto sensibile ai raggi solari. Invece l'esposizione alla luce diretta del sole è molto favorevole alla formazione dell'atropina nella belladonna (CHEVALIER) e delle essenze nella maggior parte delle *Labiatae*. In generale l'esposizione a mezzogiorno permette di acclimatare le piante nelle località situate più a nord, che non lo sia la loro stazione naturale. Le più alte percentuali di alcaloide nella *belladonna* sono state osservate negli anni secchi e più assolati. Detta pianta va quindi coltivata in pieno sole (RANSON e HENDERSON). Per un medesimo luogo il tenore in principi attivi dipende molto dal modo di sviluppo della pianta sotto l'influenza dello stato atmosferico (CHEVALIER).

Influenza del terreno

Le proprietà fisiche del terreno (permeabilità, igroscopicità, potere calorico, ecc.), dipendono dalla quantità e dallo stato di divisione dei quattro costituenti del terreno agrario: sabbia, argilla, calcare, *humus*, che l'analisi svela.

In terreni con quantità di calcare variabili dal 4 al 32 per cento il ROUX nella coltivazione della "*Digitalis purpurea*" ha riscontrato in:

- terreno al 4% di calcare: riduzione di stelo, diminuzione proporzionata di foglie;
- terreno al 6%: vegetazione stentata, foglie pallide, comparsa di numerose foglie gialle;
- terreno al 9%: vegetazione ancora più difettosa;
- terreno al 12%: atrofia progressiva degli organi ve-



getativi e assenza di fioritura, aumento di intensità delle tinte clorotiche nelle foglie;

- terreno argilloso al 15% di calcare: esistenza impossibile della pianta.

Questi risultati dimostrano l'influenza della costituzione fisica del terreno nella vita della pianta.

Nei terreni dal 20 al 32% di calcare il ROUX ha riscontrato che la *digitalis purpurea* può resistere ancora, ma, dopo sei mesi di vita, essa non oltrepassa i 2 centimetri di altezza.

FLICHE e GRANDEAU hanno constatato, nei loro studi sul *pino marittimo*, che questa pianta è povera di trentina allorché vegeta in terreni ricchi in calce.

Molti farmacologi affermano per esperienza fatta che la *Digitalis purpurea* provenienti dai terreni granitici e schistosi, è attiva, mentre quella dei terreni calcari è inattiva o quasi.

La "menta piperita" e in particolar modo la varietà "Mitcham", preferisce i terreni profondi, argillosi, argillo-calcari, argillo-silicei. Sembra che questa pianta abbia un'affinità particolare per il calcare. Il RIBERT consiglia di incorporare al terreno del letame con calce in ragione di 15 quintali per ettaro. Un'abbondante somministrazione di letame o di nitrato di soda sembra che aumenti il rendimento in essenza.

Il *rabarbaro*, coltivato in terreni quaternari, ricchi di ferro e poveri di calce, produce radici un po' rosse, commercialmente più apprezzate; in terreni alluvionali di colore grigiastro, provvisti di calcare, dà un prodotto



grigiastro, di minor pregio. Sia nell'uno che nell'altro tipo di terreno, se ben concimati con letame perfosfato e cloruro di potassio, il rabarbaro sviluppa vigoroso e dà un abbondante raccolto.

Il terreno da destinarsi alla coltivazione delle piante officinali, deve inoltre contenere una discreta quantità di

humus, essere leggero e permeabile.

Influenza della concimazione

Le laute concimazioni favoriscono lo sviluppo di alcune parti della pianta a danno di altre. L'azoto sotto forma di composti solubili, è assorbito più facilmente dalle radici e attiva lo sviluppo delle parti verdi della pianta; ma ritarda quello del fiore. Invece il fosforo favorisce lo sviluppo generale della pianta; ma ritarda quello del fiore. Invece il fosforo favorisce lo sviluppo e la maturazione dei semi. La potassa se è favorevole allo sviluppo generale della pianta, nuoce però alla differenziazione dei vegetali di sostegno.

Queste osservazioni di carattere generale trovano la loro applicazione anche nella coltura delle piante officinali; la *senape*, l'*anice*, il *coriandolo*, il *fieno greco*, ecc., che si coltivano per i loro frutti e i loro semi, hanno bisogno di concimi molto ricchi in fosforo; mentre la *menta*, la *belladonna*, ecc., delle quali interessano le foglie, devono concimare con concimi azotati. In alcune esperienze si sono fatte osservazioni più precise sull'azione dei concimi: nella coltura del *luppolo*, l'azoto in



eccesso determina la produzione di pochi coni, ma più grossi. Per questa stessa pianta, lo stato di combinazione dell'azoto avrebbe ancora particolare influenza; con il nitrato di soda si otterrebbero più coni; con il solfato di ammoniaca si produrrebbero coni meno sviluppati, più pesanti, più compatti, mentre la potassa e il fosforo influirebbero sulla qualità e l'odore della lupulina.

L'azione favorevole dei concimi azotati sembra esercitarsi anche sulle "solanine" medicinali: *belladonna*, *stramonio*, *giusquiamo*, ecc. Per molto tempo si è creduto che la coltivazione facesse notevolmente diminuire il contenuto di alcaloidi nella *belladonna*, ma numerosi esperimenti, fatti in questi ultimi anni, hanno dimostrato il contrario, mettendo anzi in evidenza l'azione favorevole dei concimi azotati (nitrato, letame, ecc.) Il BEAUSITE, nei suoi esperimenti di coltivazione

della *belladonna*, ha constatato che un terreno fresco, argilloso, con aggiunta di silice dà una pianta ricca di



alcaloidi; che il terriccio di bosco con aggiunta di letame di cavallo, produce una pianta ricca in estratto e povera di alcaloide; quest'ultima esperienza conferma le conclusioni di altri sperimentatori (VREN e SCHREIBER) sull'influenza dannosa che esercita il potassio sulla produzione dell'atropina.

Dal punto di vista dell'azione dei concimi e delle influenze meteorologiche sulla percentuale dell'atropina, il RIPERT, confermando la maggior parte delle conclusioni degli autori precedenti, fa notare che il contenuto in alcaloide degli steli della *belladonna* è tutt'altro che trascurabile, perché spesso eguagli quello delle foglie e che nella pianta raggiunge il suo massimo contenuto, sia negli steli che nelle foglie, a fioritura completa durante l'alligamento dei frutti: è questo il momento opportuno per effettuare la raccolta.

Influenza della provenienza e della qualità del seme

L'esame del seme e specialmente la determinazione della sua purezza, della sua facoltà e del suo potere germinativo, come la ricerca delle sofisticazioni di cui esso può essere oggetto, importa la stessa attenzione, come nelle altre coltivazioni. I migliori semi sono quelli più grossi, i meglio conformati, i più pesanti, e che presentano rapidità e percentuale molto elevata di germinazione.

MILLER, YOUNG, SIEVERS consigliano di favorire la germinazione dei semi di *belladonna*, facendo loro subire alcuni trattamenti prima della semina. SIEVERS ha ottenuto risultati positivi trattando i semi da 12 a 48 ore, con acqua ossigenata a diversi gradi di concentrazione. Con la soluzione dell'acqua ossigenata del commercio al 60% si sono ottenuti i migliori risultati. Queste esperienze del resto sono state eseguite su tutti

i semi delle piante coltivate. La provenienza del seme ha pure un particolare interesse per la migliore riuscita della coltivazione. Secondo CHEVALIER, sia la località di produzione del seme che la longevità della pianta produttrice hanno una notevole influenza: la "*valeriana*" coltivata in Turingia è più attiva di quella coltivata generalmente nel Belgio e in Francia: il "*giusquiamo*" nero biennale più interessa di coltivarlo per le foglie e per le radici, della varietà annuale.



Il coltivatore deve inoltre sapere in quali condizioni di clima e di terreno hanno vissuto le piante che produssero il seme scelto per la semina. I semi derivati da soggetti degenerati dal punto di vista delle proprietà terapeutiche non potranno certamente dare anche nelle condizioni più favorevoli, delle piante suscettibili di ritrovare subito le proprietà che fanno ricercare la specie, alla quale esse appartengono. Il coltivatore di piante officinali deve essere anche produttore di seme. Esso può fare una scelta razionale, prima su una pianta che fino allora non abbia mai coltivato, poi sulle generazioni successive. In questa scelta deve avere di mira il progressivo sviluppo della pianta, dal punto di vista della coltivazione fino a un certo grado di miglioramento, che in seguito dovrà conservarsi. Ogni anno dev'essere dunque riservare per la produzione del seme, gli individui che fra gli altri più si avvicinano allo scopo prefisso; e precisamente quelli le cui parti utilizzabili saranno più sviluppate e possiederanno la più grande proprietà terapeutica. Il seme scelto sul porta-semi, una parte si seminerà nelle condizioni uguali a quelle che hanno già permesso di ottenere un buon risultato, sia per qualità che per quantità, l'altra parte in condizioni differenti che più sembrano adatte a dare un risultato migliore. L'analisi chimica e l'esperimento su animali costituiscono sempre, quando si tratti di coltivare delle piante medicinali, dei mezzi necessari di valutazione.

Sia in alcune specie vegetali che nei soggetti porta-semi e nei semi stessi, l'esame può svelare sempre dei segni macroscopici o microscopici di valore intrinseco destinati a semplificare assai il procedimento tecnico di selezione. La teoria "dei caratteri fisiologici" (famiglia botanica) permetterà ancora di risolvere più facilmente il problema con uno studio scientifico sistematico della distribuzione della flora medicinale spontanea; basandosi sul fatto che le piante affini elaborano esse stesse composti chimici; detta teoria afferma che nelle specie



affini si trovano gli stessi organi a fermenti, che elaborano delle sostanze simili.

Influenza delle cure colturali

Fra le cure generali da dare alle piante (erpatura, aratura, sarchiatura, irrigazione), la sarchiatura ha un particolare interesse per le piante officinali. Questa operazione consiste, come è noto, nello strappare le erbe cattive con l'aiuto della zappa o a mano. È necessario sarchiare spesso le piante medicinali, soprattutto quelle a largo fogliame, che al momento della raccolta finiscono per ricoprire tutta la superficie del terreno. Senza ripetute sarchiature, queste piante (menta, assenzio, ecc.) vengono inevitabilmente infestate dalle erbe cattive che crescono e sviluppano con loro.

Fra le pratiche colturali (trapianto, rinalzatura, taglio, ecc.) nella coltivazione delle piante officinali, il trapianto è praticato per un certo numero di piante, ottenute da seme: *angelica*, *belladonna*, *giusquiamo*, *ricino*, *ruta*, *stramonio*, *valeriana*, *verbascio*, ecc. Il trapianto permette una disposizione regolare e facilita la sarchiatura, implica però la formazione del semenzaio, dal quale trarre le piantine da trapiantare.

In riguardo al taglio CHARABOT e HERBERT nelle loro ricerche sulla formazione dei principi attivi aromatici, hanno rilevato che la soppressione delle infiorescenze

nel basilico determina un aumento notevole nel peso della pianta ed un accrescimento più importante ancora nel peso dell'essenza in rapporto alla produzione normale.

Lo JHON D. ELLIS consiglia la soppressione delle infiorescenze della valeriana, per ottenere un maggior sviluppo della radice. Secondo le esperienze fatte da



CIAMICIAN e RAVENNA, un taglio accresce il contenuto di alcaloidi nelle piante medicinali.

Come in ogni coltivazione le cure colturali influiscono anche sulla migliore produzione delle droghe ad essenze e data l'affinità che la coltivazione delle piante officinali ha con quella degli ortaggi, molto vantaggioso riesce per quella coltura seguire le direttive di questa. ■

Fine seconda parte

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

info@minardierbe.it





UNA BUONA NOTTE.



Dormire bene ogni notte rinnova le energie psicofisiche dell'organismo e armonizza i ritmi del sonno e della veglia. Fitomedical propone Armonight OMESTAT, con Melatonina, Relissa® (Melissa Fitosoma®) e pregiati estratti di Giuggiolo ed Escolzia. Melatonina contribuisce a ridurre i tempi di addormentamento, Melissa e Giuggiolo favoriscono il rilassamento, Escolzia migliora la qualità del sonno.

Relissa® e Fitosoma® sono marchi di INDENA SPA, Italia

  www.fitomedical.com - info@fitomedical.com

 **FITOMEDICAL**
star bene è naturale

Potenzialità degli oli essenziali nelle malattie infettive*

A cura di

Francesca Mondello, Antonietta Girolamo, Maura Di Vito

Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie e immunomediate - Istituto Superiore di Sanità, Roma

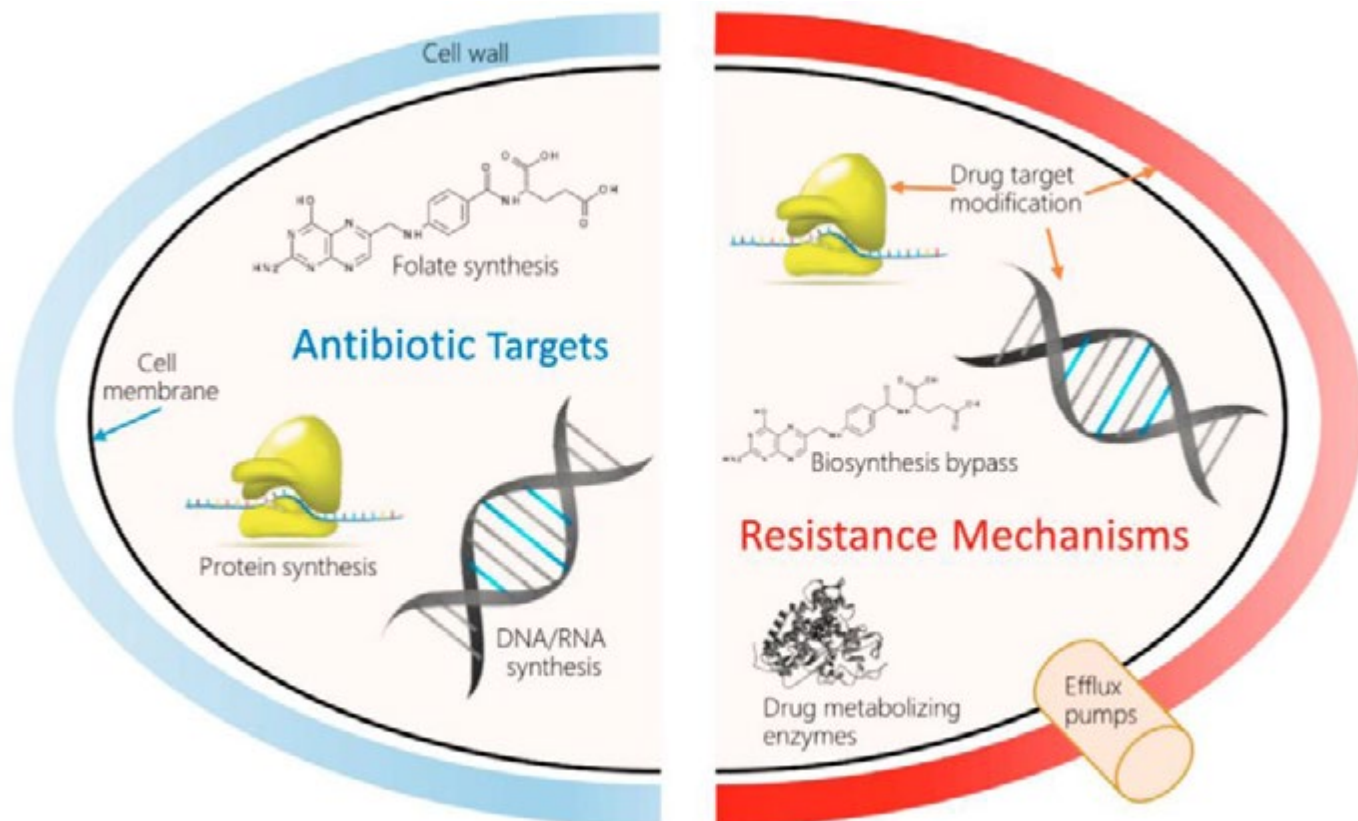
Per più di mezzo secolo, la società umana si è affidata principalmente agli antibiotici e ai vaccini per trattare le infezioni microbiche. Nonostante il grande progresso in ambito medico e farmaceutico negli ultimi decenni, il trattamento tradizionale delle malattie infettive risulta spesso inefficace con un incremento delle allergie e delle reazioni farmacologiche dannose inattese. Un quinto dei decessi globali è dovuto alle malattie infettive, molte delle quali di origine batterica, le quali costituiscono la principale causa di morte per i bambini di età inferiore ai 5 anni (1).

L'uso indiscriminato degli antibiotici in ambito clinico, veterinario, agricolo ha portato all'emergere della farmaco-resistenza batterica (2, 3) e attualmente ci troviamo di fronte alla minaccia di superbatteri, cioè batteri patogeni resistenti alla maggior parte o a tutti gli antibiotici disponibili. L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha messo chiaramente in evidenza che tali pa-

togeni multi-resistenti potrebbero molto probabilmente portare il mondo all'epoca pre-antibiotica (4).

Fino ad ora, l'industria farmaceutica ha affrontato questo problema modificando gli antibiotici esistenti e sviluppandone di nuovi. Tuttavia, solo tre nuove classi di antibiotici (cioè lipopeptidi, ossazolidinoni, e streptogramine) sono entrate nel mercato della medicina negli ultimi quattro decenni e tutte solo per il trattamento delle infezioni dovute a batteri Gram positivi. Inoltre, i batteri hanno dimostrato di avere la capacità di sviluppare e diffondere la resistenza agli antibiotici prontamente, rendendo questa strategia sempre meno efficace. Ciò evidenzia chiaramente la necessità di nuovi agenti antimicrobici che abbiano fondamentalmente diverse modalità di azione rispetto a quella degli antibiotici tradizionali.

L'enorme domanda ha innescato interessi e sforzi a li-





vello mondiale per lo sviluppo di nuove alternative antimicrobiche sicure ed efficaci. Tra i candidati potenziali più promettenti nella prevenzione e nel trattamento di diverse malattie infettive vi sono soprattutto prodotti di origine naturale per la loro esigua tossicità, biodegradabilità e il loro ampio spettro di azione rispetto alle sostanze antimicrobiche di sintesi.

In particolare numerosi studi sperimentali hanno dimostrato che un gran numero di oli essenziali, miscele vegetali volatili, con i loro costituenti sono stati ben caratterizzati *in vitro* per la loro attività antibatterica, antifungina, antivirale, antiparassitaria e per la loro attività antinfiammatoria e immunostimolante. Principalmente l'attività di questi fitoestratti e dei loro componenti è stata dimostrata, soprattutto *in vitro*, contro batteri multi-resistenti, come *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA), *Mycobacterium tuberculosis*, *Pseudomonas aeruginosa* e/o contro funghi farmaco-resistenti opportunisti (*Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus*) dimostrando il potenziale notevole di questi prodotti naturali per contrastare lo sviluppo della resistenza microbica agli antibiotici. Inoltre, gli studi sull'uso degli oli essenziali e dei loro componenti in combinazione con antibiotici di sintesi sono risultati promettenti per poter limitare, con dosi meno tossiche per il paziente, tale problematica crescente.

Tuttavia spesso gli oli essenziali utilizzati nella ricerca non rispondono ai requisiti di buona qualità, in quanto si tratta di miscele non standardizzate di vari composti. Inoltre anche i dati microbiologico-clinici promettenti sono spesso insufficienti, aneddotici e non basati sull'uso di metodologie validate e di modelli sperimentali con buona predittività per l'uso clinico.

In questa relazione verranno riportate informazioni circa le attuali conoscenze sugli oli essenziali riguardo a efficienza antimicrobica, modalità di azione, specificità e sicurezza e vantaggi e svantaggi relativi a potenziali applicazioni cliniche (5-7).

Attività antimicrobica

Gli oli essenziali sono complesse miscele di sostanze organiche estratte da piante aromatiche mediante distillazione in corrente di vapore o spremitura, costituite prevalentemente da terpeni (biomolecole derivanti dalla ripetizione di catene idrocarburiche isopreniche).

Sono liquidi infiammabili, volatili a temperatura ambiente, oleosi, solubili negli oli, negli alcoli e nei solventi organici.

L'attività antimicrobica, valutata *in vitro* sia in forma

liquida che gassosa, varia da un microrganismo all'altro e da un olio essenziale all'altro, ma è sempre dose-dipendente. È strettamente connessa alla composizione chimica e alla concentrazione dei loro costituenti, che non dipendono solo dalla specie, ma anche da altri fattori come la provenienza della pianta, la parte usata, lo stadio di sviluppo, le condizioni di crescita (temperatura, terreno, fertilizzanti, ecc.), la distillazione e le condizioni di conservazione.

È importante quindi prendere atto che per i suddetti motivi vi sarà una variabilità chimica ad ogni distillazione per cui si dovranno sempre effettuare delle metodiche di analisi chimica (gas-cromatografia, spettrometria di massa, rotazione ottica, indice di rifrazione, test agli infrarossi, ecc.), necessarie per attestare il rispetto degli standard richiesti, che saranno valide solo per il lotto preso in considerazione.

L'attività antimicrobica negli oli essenziali, oltre a dipendere dalla composizione chimica, è anche direttamente proporzionale alla tossicità (basso indice terapeutico) per cui è necessario avere una minima concentrazione inibente (*Minimum Inhibitory Concentration*, MIC) ottimale più bassa possibile per evitare effetti collaterali (8).

Per valutare l'attività antimicrobica degli oli essenziali in genere vengono utilizzati i metodi convenzionali utilizzati per testare gli antibiotici con tutte le caratteristiche di standardizzazione, ripetibilità e qualità del risultato richieste dagli organismi internazionali di controllo, quali EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) e CLSI (*Clinical Laboratory Standards Institute*).

Le proprietà specifiche degli oli essenziali (quali volatilità, insolubilità, viscosità) richiedono però delle modificazioni dei suddetti metodi, perché si potrebbe avere una distribuzione non omogenea dell'olio, anche utilizzando un appropriato solubilizzante che deve essere inerte nei confronti del microrganismo testato.

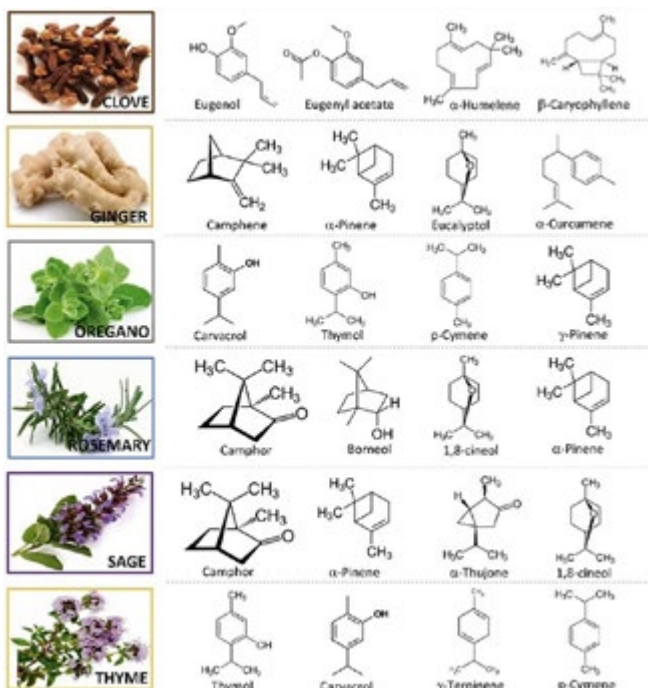
Queste complesse miscele di sostanze volatili, potrebbero evaporare o decomporsi durante una lunga incubazione che deve quindi essere monitorata in tal senso. Altri fattori importanti che possono influenzare la valutazione dell'attività antimicrobica degli oli essenziali sono anche l'inoculo, il terreno di coltura, la temperatura, le condizioni di crescita in aerobiosi o anaerobiosi, il tipo di solubilizzante (tween, DMSO, etanolo, agar), l'eventuale uso di sigillanti. Ad oggi, per tali motivi, manca ancora una standardizzazione delle metodiche.

In letteratura molti studi scientifici, principalmente *in vitro*, sono stati condotti con oli essenziali e componenti estratti da piante Lamiaceae, nei confronti di *S. aureus*, batterio patogeno ad elevato grado di morbilità

e mortalità, sia in ospedale che in ambito comunitario, nei confronti del patogeno fungino umano opportunista *Candida*, responsabile di patologie mucocutanee e in alcuni casi di gravi infezioni sistemiche, soprattutto in pazienti immunocompromessi nosocomiali.

La maggior parte degli oli essenziali studiati – isolati da Lamiaceae, tra cui *Lavandula* sp., *Thymus vulgaris* e *Zataria multiflora* – ha mostrato una notevole attività nei confronti di ceppi di MRSA, soprattutto *T. vulgaris* e *Z. multiflora*. Entrambi questi due oli essenziali presentano un'alta percentuale di timolo, monoterpene fenolico, il quale sembra abbia un ruolo importante nell'inibire la crescita di MRSA. Gli oli essenziali testati in combinazione con un agente antimicrobico di sintesi o con altri oli essenziali hanno mostrato effetti sinergici contro MRSA, in molti casi con una riduzione sostanziale della MIC, come ad esempio per l'olio essenziale di *Z. multiflora* in combinazione con vancomicina, o per l'olio essenziale di *Lavandula luisieri* in combinazione con l'olio essenziale di *L. angustifolia* o l'olio essenziale di *L. stoechas*.

Diversi componenti estratti dagli oli essenziali di *Origanum vulgare*, *Origanum dictamnus*, *Mentha piperita*, *Lavandula hybrida*, *Z. multiflora*, *T. vulgaris* sono stati testati contro *S. aureus*, e tutti hanno mostrato un'evidente attività inibitoria. Il carvacrolo, monoterpene fenolico presente nell'olio essenziale di origano e di timo, ha effetti specifici su *S. aureus* e *S. epidermidis* agendo sulla vitalità del biofilm e sulla morfologia delle cellule sessili. È noto come la formazione di biofilm sia uno dei meccanismi patogenetici coinvolti nelle infezioni correlate all'uso di dispositivi medici e sia anche responsabile della resistenza antimicrobica.



Recenti studi hanno valutato l'azione di oli essenziali nei confronti di fattori virulenza secreti o correlati alla parete cellulare. Diverse concentrazioni di oli essenziali di *Perilla frutescens* (Lamiaceae) sopprimono l'espressione dell' α -tossina, dell'enterotossina A e B di *Staphylococcus aureus* sia meticillino-sensibile che meticillino-resistente. Inoltre sono risultati attivi contro MRSA anche gli oli essenziali della famiglia Myrtaceae (*Cleistocalix operculatus*, *Eucalyptus globulus*, *Melaleuca alternifolia* Cheel) composte principalmente da monoterpene monociclici (es. 1,8-cineolo e terpinene-4-olo). Studi *in vitro*, hanno dimostrato che il singolo componente terpinene-4-olo (T-4-olo) presenta un'attività batteriostatica e battericida molto più forte rispetto a quella dell'olio essenziale di *M. alternifolia* (*Tea Tree Oil*, TTO) nei confronti di stafilococchi coagulasi negativi e MRSA.

Gli oli essenziali studiati, isolati da Lamiaceae, come *Z. multiflora*, *Ocimum sanctum*, *O. vulgare*, *O. majorana*, *M. piperita*, *Mentha suaveolens* con i loro componenti principali, oltre ad avere attività antibatterica, hanno mostrato anche notevole attività antifungina, in particolare anti-*Candida*. Tutti sono caratterizzati da un elevato contenuto di timolo, carvacrolo, cimene, linalolo o α -pinene. In particolare, timolo, carvacrolo e geraniolo sono anche in grado di inibire lo sviluppo della formazione del biofilm in *Candida*.

Giordani R. ha confrontato l'effetto anti-*Candida* di diversi tipi di *Thymus*, *O. majorana* e *R. officinalis* raccolti in Algeria. È il primo studio in cui viene dimostrata l'elevata attività dell'olio essenziale di *Thymus numidicus* (Lamiaceae) contro la *Candida* con una MIC 1357 volte superiore rispetto alla MIC di amfotericina. Il componente principale di questo olio essenziale è stato identificato nel timolo (9).

Molti studi sono stati effettuati sulla sinergia tra gli oli essenziali o i componenti e gli antibiotici convenzionali. In ogni caso, poiché i risultati variano in base al microorganismo, all'antibiotico e all'olio essenziale che vengono presi in considerazione, la combinazione di oli essenziali con i farmaci sintetici deve essere sempre attentamente considerata. Per esempio, nei confronti di *Candida* l'olio essenziale di *Pelargonium graveolens* ha dimostrato sinergia in combinazione con amfotericina B, mentre quelli di *M. piperita*, di *T. vulgaris* e di *R. officinalis* hanno mostrato effetti antagonisti (10).

Meccanismo di azione

Il meccanismo di azione degli oli essenziali nei riguardi dei microrganismi è complesso e ancora non è stato ben chiarito perché dipende da vari fattori:

1) dal tipo di potenza antimicrobica dei vari oli essen-



ziali che a sua volta dipende dalla loro composizione chimica e quindi dalle loro caratteristiche prevalentemente idrofile o lipofile;

2) dal tipo di microrganismi ed è principalmente collegato alla struttura della loro parete cellulare.

A causa della variabilità delle quantità e dei componenti degli oli essenziali, è molto probabile che la loro attività antimicrobica non sia dovuta ad un unico meccanismo, ma a diverse modalità di azione a livello cellulare. L'idrofobicità consente agli oli essenziali di ripartirsi tra i lipidi della membrana cellulare batterica o fungina e mitocondriale, alterando le strutture cellulari e rendendole così più permeabili. Le perdite eccessive di ioni e molecole dalla cellula microbica condurranno poi inevitabilmente alla morte. Alcuni oli essenziali modulano la farmaco resistenza in diversi batteri Gram negativi minando i meccanismi di efflusso (11). I batteri Gram positivi in molti studi risultano più sensibili agli oli essenziali rispetto ai batteri Gram negativi.

L'azione degli oli essenziali verso i batteri Gram positivi e funghi sembra essere simile. Segni visibili della loro azione contro i lieviti, i dermatofiti e altri funghi filamentosi possono essere osservati con cambiamenti morfologici e funzionali micro e macroscopici. La maggior parte degli studi sul meccanismo di azione antifungina degli oli essenziali sono stati condotti su *Candida*

albicans, il maggiore patogeno fungino umano. Gli oli



essenziali sembrano agire prevalentemente con cambiamenti strutturali e funzionali delle membrane fungine, portando alla dispersione del citoplasma e alla morte cellulare. Si assiste quindi ad un blocco della sintesi delle membrane, inibizione della germinazione, riproduzione e respirazione cellulare. Gli studi principali si sono focalizzati molto sul meccanismo di azione del TTO, dimostrando l'alterazione della permeabilità delle cellule dei lieviti.

Studi preclinici

Gli studi preclinici con gli oli essenziali costituiscono un valido supporto sperimentale per studi di sicurezza d'uso e di efficacia degli oli essenziali nelle infezioni batteriche e fungine umane e rappresentano un contributo preliminare per lo sviluppo di una nuova generazione di antibiotici naturali a scopo terapeutico e preventivo. La maggior parte degli studi sono stati condotti per infezioni mucosali e sistemiche da *Candida* e per infezioni da dermatofiti. Verranno riportati solo alcuni esempi.

Il carvacrolo, il maggiore componente fenolico dell'olio essenziale di timo e di origano e l'eugenolo, il maggiore componente fenolico dell'olio essenziale di garofano sono stati usati in un modello sperimentale di vaginite e di candidosi orale nella ratta confermandone l'efficacia (12-14). L'applicazione vaginale di olio di geranio e del suo componente principale, il geraniolo, sopprime la crescita di *C. albicans* e l'infiammazione locale nella candidosi sperimentale murina (15).

L'efficacia *in vivo* dell'olio essenziale di timo e di perilla (*Perilla frutescens*) tramite contatto con vapore degli oli essenziali è stato dimostrato in *tinea pedis* sperimentale in cavie infettate con *Trichophyton mentagrophytes*, dimostrando una potente azione anti-*Trichophyton* tramite contatto con solo vapore (16).

Si è dimostrato, per la prima volta, l'elevata attività antifungina di TTO al 5% e di T-4-olo 1% in un model-



lo di infezione sperimentale di *C. albicans* nella ratte, modello molto stringente e predittivo della terapia della vaginite da *Candida* nelle donne, anche con l'uso di un ceppo resistente agli azolici (17, 18). Specificamente tre dosi post-challenge di TTO al 5% v/v e di T-4-olo all'1% v/v (paragonabili all'azione del TTO al 2,5% v/v) sono risultate altamente significative nel risolvere efficacemente l'infezione vaginale con *C. albicans*, resistente al fluconazolo, nelle ratte infettate sperimentalmente. Tuttavia TTO al 5% v/v risulta più attivo del T-4-olo 1% v/v nel risolvere l'infezione causata da *C. albicans* farmaco-resistenti.

Studi clinici

Nei pochi casi in cui sono stati effettuati degli studi clinici i dati sono promettenti, ma non ancora esaustivi. Inoltre la maggior parte degli studi è stata effettuata utilizzando il TTO. Precedenti studi clinici effettuati per convalidare l'efficacia clinica degli oli essenziali non sono stati considerati scientificamente validi dagli standard oggi in uso, perché in molti casi non sono stati condotti in condizioni controllate.

Sebbene alcuni di questi dati clinici indichino che molti oli essenziali possano essere efficaci come agenti terapeutici, sono necessari altri rigorosi studi clinici che dovranno considerare fattori come: la concentrazione

finale ottimale dell'olio, la formulazione del prodotto, la durata e la frequenza del trattamento, eventuali effetti avversi che possono influenzare l'efficacia farmacologica, gli eventuali effetti tossici, e il costo-efficacia del potenziale trattamento terapeutico con gli oli essenziali.

Tossicità

La maggior parte degli oli essenziali, anche se "naturali", possono causare effetti tossici se somministrati ad alte dosi. La tossicità può essere studiata tramite saggi *in vitro* come test di citotossicità su linee cellulari animali o *in vivo* dove gli animali di laboratorio vengono esposti agli oli essenziali per valutarne gli eventuali effetti avversi. Qualche informazione è stata tratta anche da incidenti casuali avvenuti dopo ingestione o esposizione cutanea nell'uomo. Molti oli essenziali (tra cui oli essenziali di *Lavandula*, *Origanum*, *Melissa officinalis*) hanno mostrato tossicità anche a basse concentrazioni.

È stato postulato che uno dei meccanismi primari di citotossicità è dovuto al danno cellulare simile a quello riscontrato nei batteri e funghi. In generale questi dati *in vitro* non sono molto paragonabili in quanto vengono utilizzate diverse linee cellulari, diversi oli essenziali, dosi e tempi di esposizione.

Una misura della tossicità ampiamente accettata è la



LD₅₀ che è la dose letale (*Lethal Dose*) per il 50% degli animali testati: la tossicità orale acuta varia da una dose di 1,4 g/kg per l'olio essenziale di *Ocimum basilicum* a una dose maggiore di 5 g/kg per l'olio essenziale di *Litsea cubeba* e di *Lavandula*.

Gli oli essenziali possono essere tossici se applicati ad alte dosi sulla pelle come dimostrato dai valori LD₅₀ di tossicità dermica che variano da una dose di 4,8 g/kg a una dose maggiore di 5 g/kg.

Per quanto riguarda gli effetti tossici negli uomini in genere si sono riscontrati problemi di irritazione e di allergia in soggetti predisposti e le reazioni sono generalmente dose-dipendenti. In genere tali reazioni sono dovute all'uso di oli essenziali datati, esposti alla luce e all'aria che comportano la formazione di prodotti di ossidazione con un potenziale allergico più elevato (19, 20).

Conclusioni e prospettive future

Gli oli essenziali potrebbero costituire una possibile integrazione e, in alcuni casi estremi, un'alternativa all'antibiotico-terapia, in particolare nei casi refrattari alla terapia convenzionale. Infatti oltre a dimostrare una notevole attività antimicrobica, possiedono proprietà biologiche e terapeutiche multifunzionali (antinfiammatorie, immunomodulanti, ecc.).

I dati sperimentali in letteratura danno un sostanziale supporto a precedenti evidenze empiriche e scientifiche sull'efficacia antimicrobica *in vitro* degli oli essenziali, anche nei confronti di specie microbiche farmaco-resistenti. Sperimentalmente è stato confermato anche che i principali componenti degli oli essenziali generalmente rappresentano il prodotto attivo della miscela. Presumibilmente, sarà più difficile per i batteri sviluppare resistenza verso le miscele degli oli essenziali, costituite da numerose entità molecolari, piuttosto che rispetto ai singoli antibiotici generalmente costituiti da una singola molecola.

L'uso topico a livello cutaneo e mucosale potrebbe costituire la strategia più promettente al momento e l'attività dimostrata degli oli essenziali come potenzianti la penetrazione cutanea degli antisettici potrebbe essere applicata per prevenire le infezioni, anche farmacoresistenti, che si riscontrano in chirurgia e con l'uso di dispositivi medici.

Gli studi preclinici dimostrano l'elevata attività antifungina degli oli essenziali verso *C. albicans* in modelli di infezione sperimentale mucosale e sistemica murina, anche con l'uso di ceppi fungini resistenti. Tali indagini costituiscono un valido supporto sperimentale preclinico per studi di sicurezza d'uso e di efficacia. Ulteriori studi anche sul ruolo sinergistico con oli essenziali e con farmaci potrebbero anche essere utili per miglio-

rare l'indice terapeutico di alcuni farmaci, come quelli antifungini, attualmente tossici per l'ospite alle dosi impiegate.

Purtroppo, ad oggi, gli studi clinici con gli oli essenziali sono scarsi e metodologicamente carenti, e inoltre sono poche le informazioni ottenute circa la sicurezza d'uso degli oli essenziali per via orale. Per l'eventuale uso clinico ci sono ancora molti problemi da affrontare quali la necessità di standardizzazione dei metodi di estrazione, dei criteri di qualità dell'olio essenziale testato e delle metodiche *in vitro*, in modo che la ricerca possa essere più sistematica e l'interpretazione dei risultati più facilitata. Sono necessarie inoltre ulteriori conferme scientifiche (studi pre-clinici, clinici, farmacocinetici, farmacodinamici, di tossicità) delle evidenze empiriche terapeutiche provenienti dalla tradizione clinica.

Mondello F, Marella AM, Bellardi MG. ■

*Tratto da: Di Vito M. (Ed.). *Oli essenziali per la salute dell'uomo e la salvaguardia dell'ambiente*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; (Rapporti ISTISAN 15/6).

Bibliografia

1. World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. Geneva: WHO; 2014. Disponibile all'indirizzo: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf?ua=1; ultima consultazione 8/4/15.
2. Teuber M. Veterinary use and antibiotic resistance. *Curr Opin Microbiol* 2001;4:493-9.
3. Heuer OE, Hammerum AM, Collignon P, Wegener HC. Human health hazard from antimicrobial-resistant enterococci in animals and food. *Clin Inf Dis* 2006;43:911-6.
4. Bush K, Courvalin P, Dantas G, Davies J, Eisenstein B, Huovinen P, Jacoby GA, Kishony R, Kreiswirth BN, Kutter E, Lerner SA, Levy S, Lewis K, Lomovskaya O, Miller JH, Mobashery S, Piddock LJ, Projan S, Thomas CM, Tomasz A, Tulkens PM, Walsh TR, Watson JD, Witkowski J, Witte W, Wright G, Yeh P, Zgurskaya HI. Tackling antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol* 2011;9(12):894-6.
5. Lang G, Buchbauer G. A review on recent research results (2008-2010) on essential oils as antimicrobials and antifungals. *Flavour and Fragrance Journal* 2012;27(1):13-39.
6. Solórzano-Santos F, Miranda-Novales MG. Essential oils from aromatic herbs as antimicrobial agents. *Curr Opin Biotechnol* 2012; 23(2):136-41.
7. Hammer KA, Carson CF. Antibacterial and antifungal activities of essential oils. In: Thormar H (Ed.). *Lipids and essential oils as antimicrobial agents*. Chichester: John Wiley & Sons; 2011. p. 255-306.
8. Camporese A. Oli essenziali e malattie infettive. *Terapia antimicrobica ragionata con gli oli essenziali*. Milano: Tecniche Nuove (Ed). 1998
9. Giordani R, Hadeif Y, Kaloustian J. Compositions and antifungal activities of essential oils of some Algerian aromatic plants. *Fitoterapia* 2008;79(3):199-203.
10. Bassolé IH, Juliani HR. Essential oils in combination and their antimicrobial properties. *Molecules* 2012;17(4):3989-4006.
11. Lorenzi V, Muselli A, Bernardini AF, Berti L, Pagès JM, Amaral L, Bol-



- la JM. Geraniol restores antibiotic activities against multidrug-resistant isolates from gram-negative species. *J Antimicrob Chemother* 2009; 53(5):2209-11.
12. Chami F, Chami N, Bennis S, Trouillas J, Remmal A. Evaluation of carvacrol and eugenol as prophylaxis and treatment of vaginal candidiasis in an immunosuppressed rat model. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54(5):909-14.
13. Chami N, Chami F, Bennis S, Trouillas J, Remmal A. Antifungal treatment with carvacrol and eugenol of oral candidiasis in immunosuppressed rats. *Braz J Infect Dis* 2004;8(3):217-26.
14. Chami N, Bennis S, Chami F, Aboussekhra A, Remmal A. Study of anticandidal activity of carvacrol and eugenol in vitro and in vivo. *Oral Microbiol Immunol* 2005;20(2):106-11.
15. Maruyama N, Takizawa T, Ishibashi H, Hisajima T, Inouye S, Yamaguchi H, Abe S. Protective activity of geranium oil and its component, geraniol, in combination with vaginal washing against vaginal candidiasis in mice. *Biol Pharm Bull* 2008;31(8):1501-6.
16. Inouye S, Uchida K, Yamaguchi H. In-vitro and in-vivo anti-Trichophyton activity of essential oils by vapour contact. *Mycoses* 2001;44(3-4):99-107.
17. Mondello F, De Bernardis F, Girolamo A, Salvatore G, Cassone A. In vitro and in vivo activity of tea tree oil against azole-susceptible and-resistant human pathogenic yeasts. *J Antimicrob Chemother* 2003;51(5):1223-9.
18. Mondello F, De Bernardis F, Girolamo A, Cassone A, Salvatore G. In vivo activity of terpinen-4-ol, the main bioactive component of *Melaleuca alternifolia* Cheel (tea tree) oil against azole-susceptible and -resistant human pathogenic *Candida* species. *BMC Infect Dis* 2006;6:158.
19. Carson CF, Hammer KA. Chemistry and bioactivity of essential oils. In: Thormar H (Ed.). *Lipids and essential oils as antimicrobial agents*. Chichester: John Wiley & Sons; 2011. p. 203-38.
20. Carson CF, Hammer KA, Nielsen JB. Efficacy and safety of tea tree and other oils. In: Walters KA, Roberts MS (Ed.). *Dermatologic, cosmetic, and cosmetic development: therapeutic and novel*. New York: CRC Press; 2007. p. 437-52.

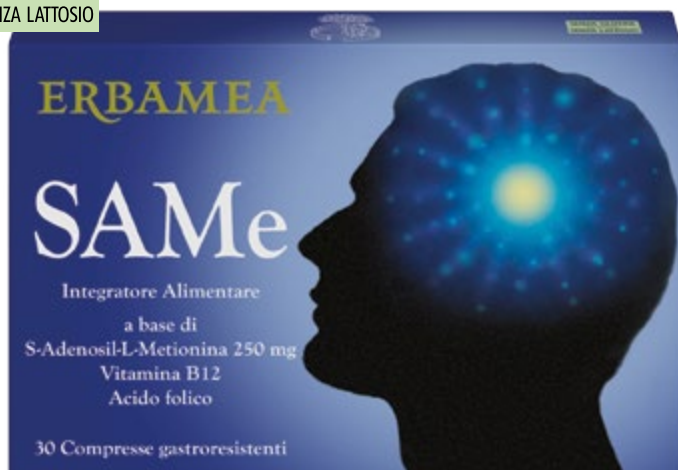


Gli integratori non vanno intesi come sostituti di una dieta variata, equilibrata e di un sano stile di vita.

SAMe

e torna il
buonumore!

SENZA GLUTINE
SENZA LATTOSIO



www.erbamea.com

30 compresse gastroresistenti, a base di **S-Adenosil-L-Metionina**, associata ad **Acido folico** per la normale funzione psicologica e **Vitamina B12** che contribuisce al fisiologico funzionamento del sistema nervoso.

ERBAMEA

PIANTE OFFICINALI E INTEGRATORI ALIMENTARI

Via L. Gonzaga 12/A - 06016 Selci Lama di San Giustino (PG)



STUDI? LAVORI? ACCENDI LA MENTE!



ENERGY LINE

