



Pistoia – 24 Gennaio 2020

# ***Una “Consapevole” terapia del verde***

Prof.ssa CARLA GHELARDINI

Università di Firenze

DIPARTIMENTO NEUROFARBA

*Sezione di Farmacologia e Tossicologia*



## Le piante ed il cibo



*Ippocrate diceva "lasciate che il cibo sia la vostra medicina e la vostra medicina sia il cibo".*

Questo tipo di alimenti vengono ormai comunemente definiti "alimenti funzionali" traduzione di "*functional foods*" o meno comunemente "*farmalimenti*".

Un alimento "nutraceutico" è un alimento salutare e naturale che associa alle sue proprietà nutrizionali di alto livello anche le proprietà di principi attivi "naturali" di comprovata e riconosciuta efficacia.

Il ruolo integrativo di tali alimenti sta assumendo sempre più importanza sia sul piano della prevenzione, che sul piano del trattamento di diverse condizioni patologiche.

# ALIMENTI FUNZIONALI!!!

**GINKGO & St.JOHN'S PERSONALITY PASTRIES**  
Energy & balance of personality



**GINKGO BILOBA RINGS**  
Rings: a memory snacks



**ST. JOHN'S WORT TORTILLAS**  
A way to achieve good mood



**ST. JOHN'S WORT CRISP**  
Erbal de-stress cereals support the emotional balance

# La nutraceutica per gli antichi Egizi

Per gli antichi Egizi esisteva un forte nesso tra medicina/religione; gli erboristi ritenevano di avere poteri sovrumani mantenendo segrete le loro conoscenze, dall'altro sapevano che la fede contribuiva notevolmente alla guarigione.

Spesso il malato non doveva fare altro che aspirare densi fumi provenienti da incenso, cedro, cipresso.

I semi di **sesamo**, il **ginepro**, l'**assenzio** erano piante usate per la cura di insonnia e per avvicinarsi ad Iside.

La **menta piperita**, ritrovata in una tomba era un'erba considerata quasi magica come la salvia e e camomilla.

Il **cedro** era considerato un efficace controveleno, come illustrano alcune pitture del tempio di Karnak.



# La nutraceutica durante l'Impero Romano

## Patologie centrali

La polpa di **zucca** gialla condita con **assenzio** e sale curava la paura e l'ansia di combattere



La zuppa di **ortica** era usata come afrodisiaco detta il principio attivo dell'amore e per l'insonnia



Il **cavolo** bollito e condito con aceto e sale per Catone manteneva lo stato di salute generale – Arrostito e salato combatteva l'insonnia ed i mali della vecchiaia



**Rucola** cruda o i semi mescolati a miele aumentavano l'appetito, esaltavano l'ars amatoria, curavano la tristezza



Gli stigmi di **Zafferano** curavano la pazzia e il "dolore dell'animo"



# IL NATURALE FA SEMPRE BENE ?



## ***Esistono sostanze naturali “inerti” dal punto di vista farmacologico?***

Le sostanze naturali possono alterare in vario modo le funzioni del nostro organismo e modificare l'attività di alcuni farmaci.

Le piante, se usate correttamente possono essere molto utili alla salute, ma quando sono assunte senza controllo medico e senza conoscenza diretta della materia, possono provocare seri problemi.

Se proprio volete fare da soli, scegliete prodotti usati comunemente nella medicina popolare, il cui impiego tradizionale nei secoli assicuri l'assenza di tossicità o di rischi particolari.



**CONIUM MACULATUM**



**DATURA STRAMONIUM**



**RICINUS COMMUNIS**



**ATROPA BELLADONNA (bacche)**





**AMANITA PHALLOIDES**



**AMANITA MUSCARIA**



**DIGITALIS PURPUREA**



**Semi di NOCE VOMICA**

Paradossalmente anche  
la stricnina può far bene  
..... se la si usa a dosi  
estremamente basse

NERO VESPVICIO PATRIGIO D'ORIENTINO  
OB REPERTAM AMERICAM  
IN HAC OLIAM VESPVICIA SOMO  
ATANTO DCMIRI HABITATA  
DANTE S'GAVTTI, JOANNIS ATEO QVETORES  
P. C.  
A. S. MDCCCXIX

FARMACIA DELLO SPEDALE  
DI  
S. GIOVANNI DI DIO  
FIRENZE  
Via Borgognissanti 18

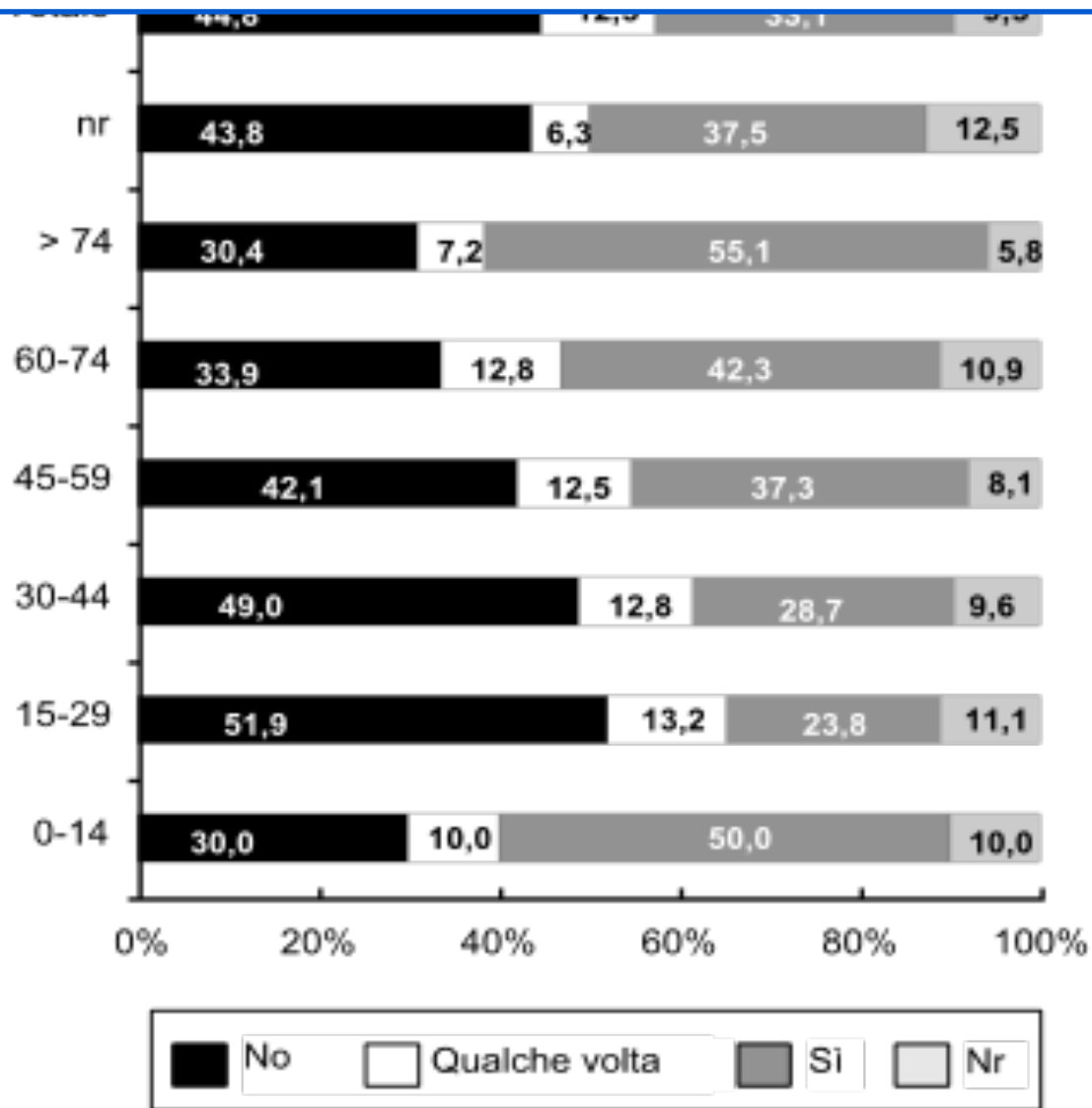
RINOMATISSIMA  
per le sue ottime Specialità  
e soprattutto  
per il LIQUORE ed  
il VERMOUTH  
ALLA NOCE VOMICA

ANTICHE PREPARAZIONI  
dei FRATI  
FATE BENE FRATELLI  
che nell' Ospedale  
avendo dimora.

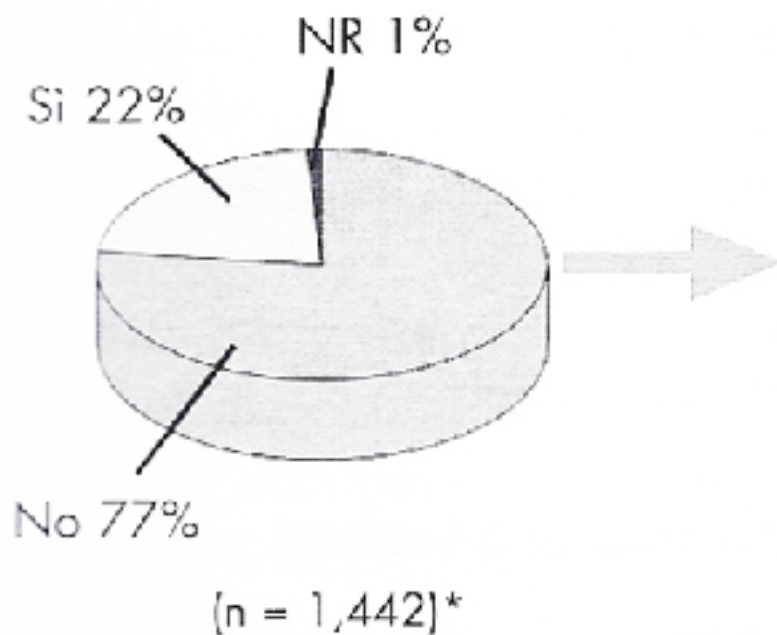
FATE BENE FRATELLI



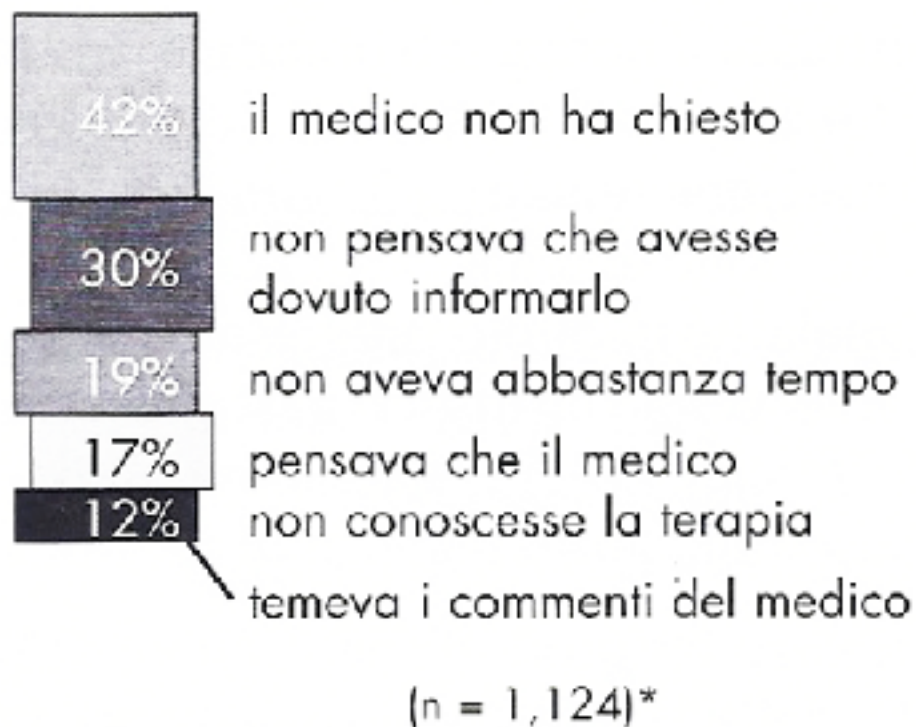
# Il suo medico è stato informato dell'uso di prodotti a base di piante medicinali?



Parla col proprio medico delle  
terapie complementari o alternative?



Non ne parla perché:



(\* I pazienti potevano dare risposte multiple)

## ***DILAGANTE FENOMENO DELL'AUTOMEDICAZIONE NON CONTROLLATA CON PRODOTTI FITOTERAPICI***

E' opinione comune che l'assunzione di più farmaci contemporaneamente possa essere pericolosa ed "intossicare" il nostro organismo o più tecnicamente possano interferire tra loro, mentre è vi molta meno consapevolezza sul rischio d'interferenza esistente tra un prodotto fitoterapico e di sintesi chimica.

*E' opinione diffusa e comune che più erbe associate rispettando la "tradizione" facciano meno male e possano addirittura ridurre la tossicità del farmaco.*

- **Integratori alimentari a base di estratti vegetali, fitoterapici, miscele erboristiche, indipendentemente dalla categoria merceologica cui appartengono sono comunque prodotti dotati di una certa attività e, quasi sempre, acquistabili senza la prescrizione del medico».**
- **La pericolosità non è necessariamente intrinseca**, ma può nascere proprio «**dall'autogestione che ne fa il paziente, senza informarne il proprio medico, associandoli a terapie farmacologiche, ignorando la possibilità di interazioni negative o reazioni avverse**

# ARTEMISIA ABSENTIUM (*fam. Asteraceae*)



# LA FATA VERDE



**Picasso**  
*Bevitrice d'assenzio* (1901).  
Collezione Melville Hall, N.Y.



**Manet**  
*Bevitore d'assenzio* (1859)  
Copenaghen)



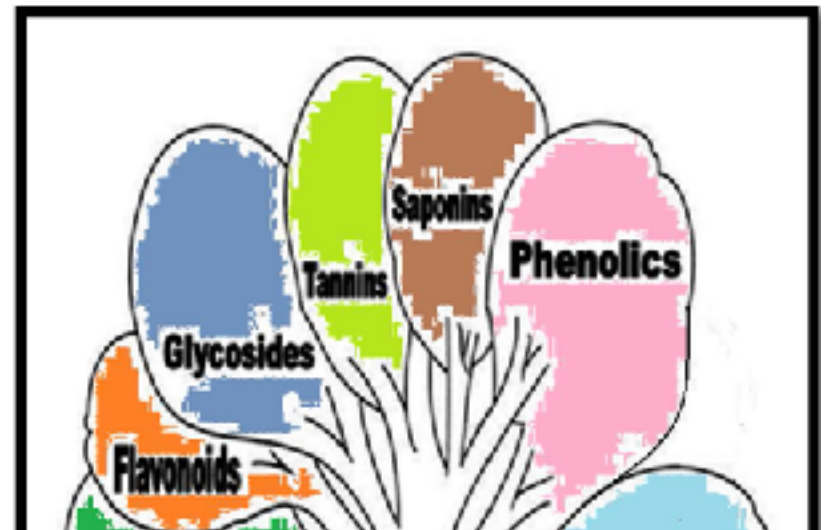
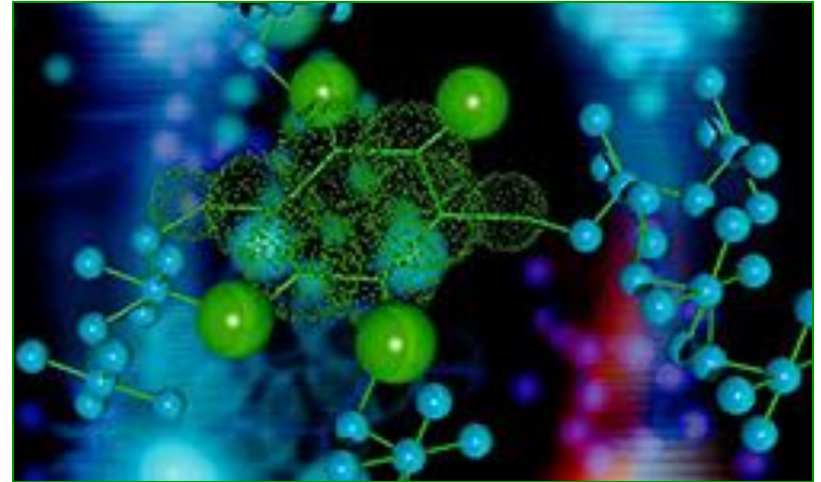
**Degas**  
*L'Assenzio* (1876)  
Musée d'Orsay, Parigi



- **Conoscenza farmacologica e tossicologica della pianta**

- **Conoscenza fitochimica**

- **Scelta tra un singolo principio e il fitocomplesso**



## *L'ORTICA in tavola*



## BEVANDE A BASE DI ORTICA



## EFFETTO IPNOTICO DI UN ESTRATTO DI URTICA CIRCULARIS

Table 1. Pentobarbital- or midazolam-induced sleep in mice.

Treatment	Pentobarbital (40 mg/kg i.p.)		Midazolam (50 mg/kg i.v.)	
	Latency time (s)	Sleeping time (min)	Latency time (s)	Sleeping time (min)
Saline solution	392.3 ± 69.6	25.4 ± 1.0	19.8 ± 5.2	6.9 ± 1.9
<i>U. circularis</i> 30 mg/kg i.p.	315.8 ± 23.9	26.7 ± 6.0	27.2 ± 6.0	12.8 ± 3.3
<i>U. circularis</i> 100 mg/kg i.p.	223.0 ± 34.5	60.11 ± 6.9*	22.0 ± 2.0	13.1 ± 3.4
<i>U. circularis</i> 300 mg/kg i.p.	251.0 ± 21.5	53.4 ± 2.1*	18.2 ± 4.7	35.0 ± 1.8**

Effects of *U. circularis* on latency time and the duration of the pentobarbital- or midazolam-induced hypnosis. *U. circularis* was injected i.p. 30 min before pentobarbital or midazolam. Each value represents the mean ± SEM of results from six mice. Statistical differences were determined by Bonferroni test \* $p < 0.01$ , \*\* $p < 0.001$  versus control group.

# ***BORAGO OFFICINALIS***



## ***BORAGO OFFICINALIS*** in cucina



# OLIO DI BORRAGINE ED OMEGA-6



*La pianta della Borrachine è nota sin dall'antichità come rimedio naturale in grado di curare moltissimi disturbi. Plinio diceva "un decotto di borragine allontana la paura di vivere"*

BORAGO OFFICINALIS aerial parts	BINDING FLUMAZENIL	
Ethanol Yeld mg extract/1000 mg dried plant material	10 <sup>-5</sup> M  <b>66 ± 10.7</b>	10 <sup>-6</sup> M  <b>32 ± 6.2</b>
Yeld mg extract/1000 mg dried plant material	10 <sup>-5</sup> M  <b>77 ± 9.8</b>	10 <sup>-6</sup> M  <b>29 ± 7.1</b>



## ***Come distinguere la borragine dalla mandragora***

La **borragine**, commestibile –è una pianta erbacea annuale, alta 30-40 cm, ispida per la presenza di peli pungenti di colore bianco. Infiorescenza in pannocchia con fiori posti su lunghi peduncoli inclinato-pendenti; fiori con petali uniti, simmetria raggiata, ampia corolla a cinque lobi, azzurra. Fiorisce dalla primavera all'autunno.

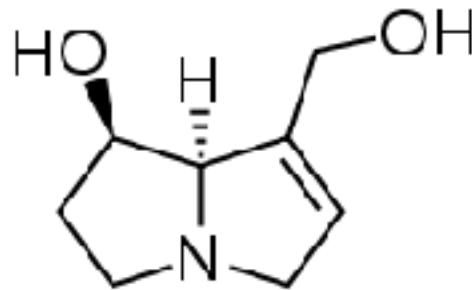
La **mandragora**, NON commestibile, è una pianta erbacea perenne, alta 5-15 cm, con foglie prive di peli o quasi, ovato-spatolate, bordo dentellato, tutte radicali. Fiori solitari, violacei, nascenti alla base della pianta. Fiorisce in autunno. Ha foglie sempre tutte basali, è acaule.



## ***POTENZIALE TOSSICITA' DI BORAGO OFFICINALIS***

Il consumo della pianta, in casi di assunzione in quantità elevate, può avere effetti tossici sul nostro organismo. Le foglie di borragine, per quanto commestibili, devono essere consumate in modeste quantità poiché contengono alcaloidi pirrolizidinici.

Secondo gli esperti dell'EFSA, l'esposizione agli alcaloidi pirrolizidinici presenti negli alimenti rappresenta un potenziale problema nel lungo termine per la salute umana per il **potenziale cancerogeno di tali sostanze**



retronecina

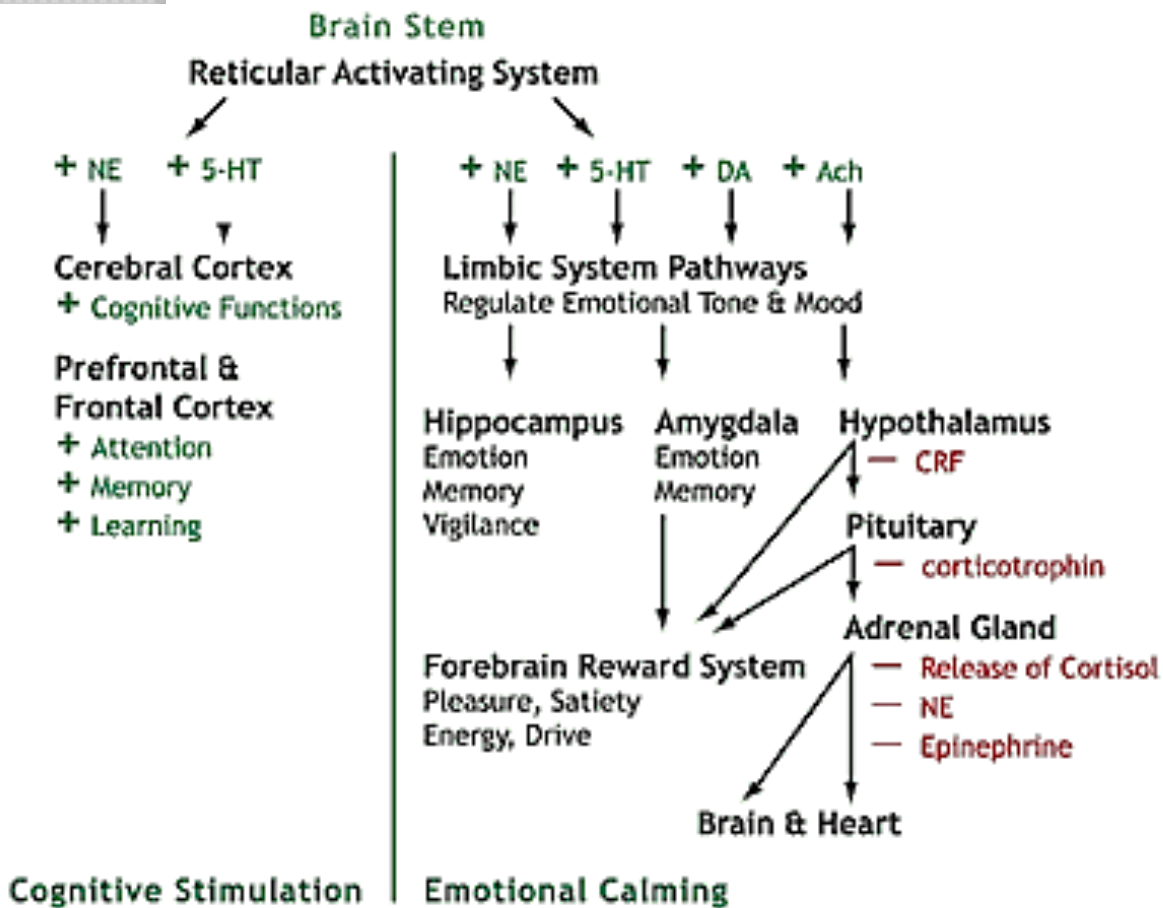
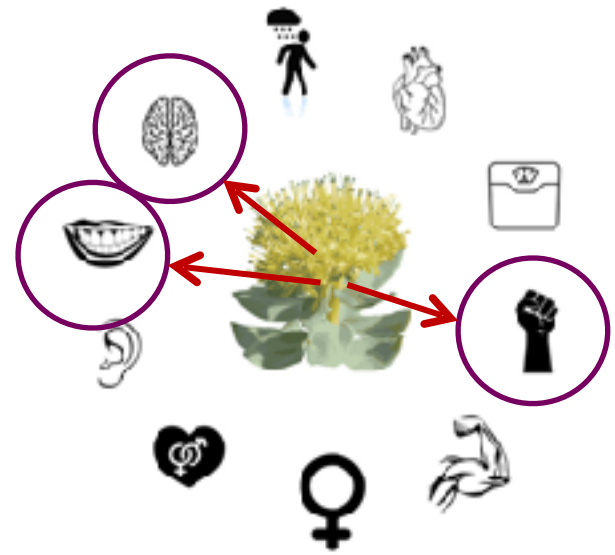
L'olio di borragine è sconsigliato in caso di utilizzo di anticoagulanti in quanto l'acido gamma-linoleico, di cui i semi sono ricchi, può aumentare i tempi di coagulazione.

# RODIOLA ROSEA



# Effetti sul: Sistema Nervoso Centrale

1. Modulazione della produzione e dell'attività di NE, DA, 5-HT e Ach.



2. Protezione del SN dal danno ossidativo (scavengers dei radicali liberi).

3. Attivazione della produzione endogena di Creatina Fosfato e ATP nelle cellule cerebrali.

(Khanum et al., 2005)  
(Amsterdam & Panossian, 2016)

## MAO INHIBITION OF RHODIOLA ROSEA L. ROOTS

**Table 1**

MAO A and B inhibitory activities of *Rhodiola rosea* L. root extracts (at 100 µg/ml) and the bio-guided isolated compounds (at 10<sup>-5</sup> M).

Sample	Inhibition (%) <sup>b</sup>	
	MAO A	MAO B
DCM extract	50.5 ± 0.1	66.9 ± 0.3
MeOH extract	92.5 ± 0.1	81.8 ± 0.3
Water extract	84.3 ± 0.8	88.9 ± 0.3
Fraction G-2	96.8 ± 0.2	81.4 ± 0.6
Fraction G-8	21.6 ± 0.2	88.5 ± 0.4
Salidroside (1)	-	35.8 ± 2.5
EGCG dimer (2)	43.1 ± 0.4	37.7 ± 0.5
Rhodioloside B and C mixture (3, 4)	-	61.9 ± 3.0
Rosarin (5)	-	-
Cinnamyl alcohol (6)	27.7 ± 0.6	43.2 ± 1.5
Rhodiocyanoside A (7)	-	27.7 ± 4.8
Triandrin (8)	-	40.8 ± 3.5
Rosavin (9)	-	-
Tyrosol (10)	-	26.3 ± 0.7
Rosin (11)	-	-
Rosiridin (12)	16.2 ± 2.3	83.8 ± 1.1
L-Deprenyl <sup>a</sup>	36.0 ± 1.0	99.5 ± 0.2
Clorgyline <sup>a</sup>	100.0 ± 0.2	80.2 ± 0.9

<sup>a</sup> Reference compound.

<sup>b</sup> Inhibition lower than 15% was considered as inactive.

# LE GIUGGIOLE



# Andare in brodo di giuggiole



Giuggiolo  
*Zizyphus jujuba*



**Anti-cancer**

**Anti-inflammatory**

**Anti-obesity**

**Immunostimulating**

**Anti-oxidant**

**Hepatoprotective**

**Gastrointestinal protective**

**Inhibition of foam cell  
formation in macrophages**



- Egizi e Fenici creavano i preparati a base di giuggiole.
- Erodoto paragonò la dolcezza della giuggiola a quella del dattero, sottolineando come dalla polpa fermentata si ottenesse un liquido molto inebriante e capace di "stimolare il gioco".
- Nel corso del Medioevo la sapienza artigianale delle popolazioni antiche riuscì a conservarsi nella tranquillità dei conventi.
- Col Rinascimento i Gonzaga che avevano sul lago di Garda la propria residenza estiva, "Il Serraglio": iniziarono a produrre e ad offrire agli ospiti un delizioso elisir a base di giuggiole – il "*brodo di giuggiole*"– ideale per accompagnare le torte e i biscotti secchi che venivano inzuppati, oppure per essere centellinato come liquore in eleganti bicchierini.
- I tempi dei Gonzaga sono ormai passati, ma la coltivazione del giuggiolo è ancora diffusa nel Basso Garda (Desenzano, Maderno), nel padovano (Arquà Petrarca) e nel vicentino.

*Il **brodo di giuggiole** è ricco di vitamina C e zuccheri, risulta dolciastro ed estremamente gustoso.*

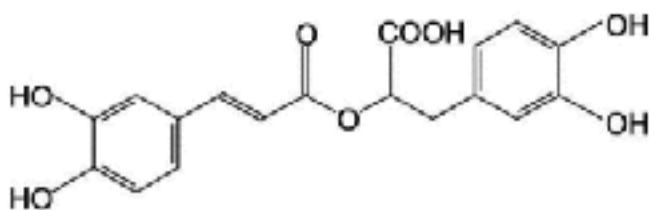
*L'espressione "andare in brodo di giuggiole", riferita a chi manifesta grande felicità, deriva solo dalla bontà di questo prodotto e quindi dal piacere che ne deriva consumandolo?*



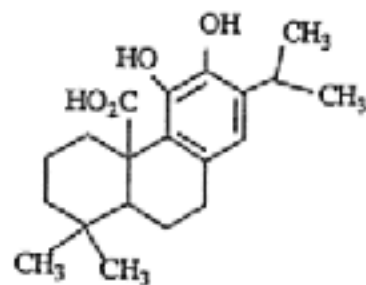
# *Rosmarinus officinalis*



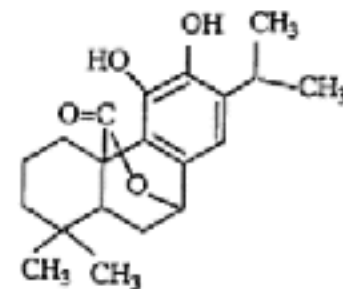
# Phytochemistry



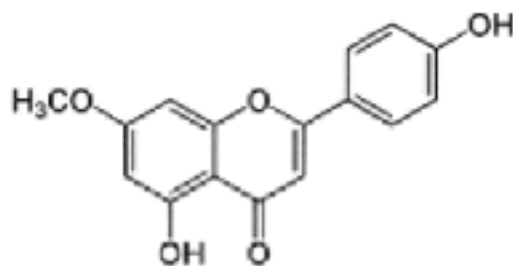
Rosmarinic acid



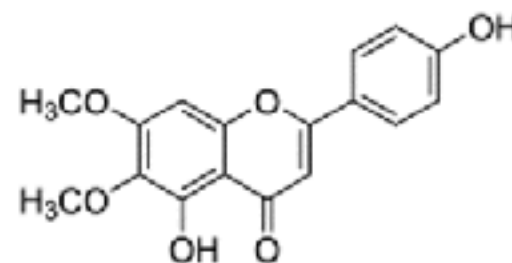
Carnosic acid



Carnosol



Genkwanin



Cirsimaritin

- **monoterpenes** (eteric oils)
- **diterpene phenols** (carnosic acid, carnosol, rosmanol, epirosmanol, isorosmanol)
- **phenolic acids** (rosmarinic acid)
- **flavonols and triterpene acids** (ursolic acid, oleanolic acid, betulinic acid)

# *Rosmarinus officinalis*

The hydroalcoholic extracts from *R. officinalis* have been recognized **as safe by EFSA (2008)** and their use is authorized as natural antioxidant.



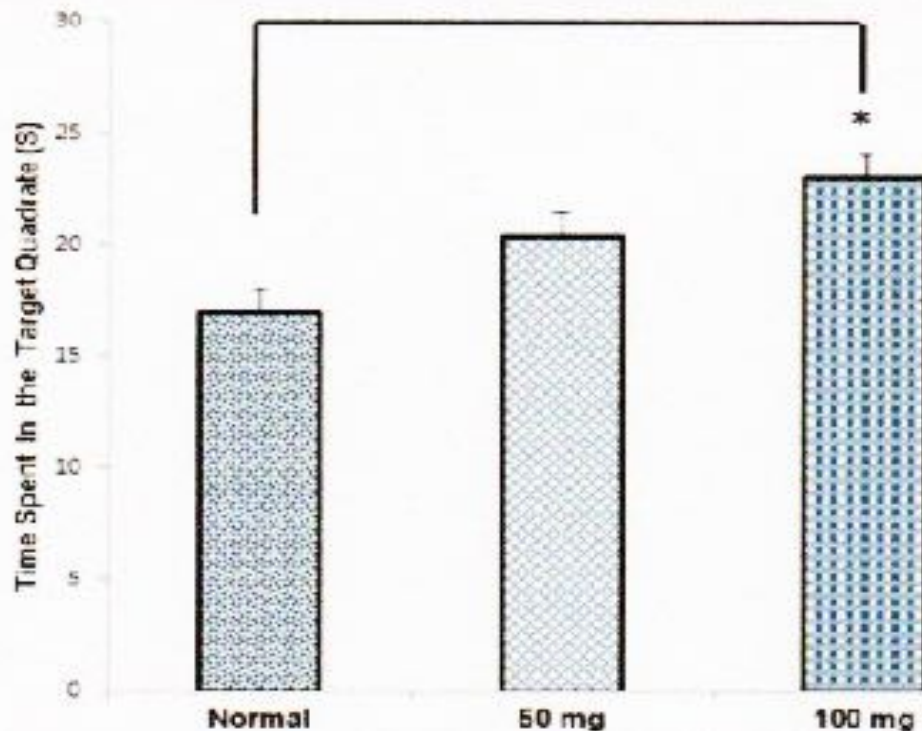
## **Leaf extracts show:**

- anti-inflammatory and anti-nociceptive effects (*Emami et al., 2013*)
- redox unbalance regulatory properties
- inhibition of acetylcholinesterase activity, anti-amnesic effect in the rat (*Ozarowski et al., 2013*)

# ROSMARINUS OFFICINALIS L. LEAF EXTRACT IMPROVES MEMORY IMPAIRMENT AND AFFECTS AChE ACTIVITIES IN RAT BRAIN

Groups	AChE [nmol ATCh/min/mg protein]	
	Cortex	Hippocampus
MC + H <sub>2</sub> O	361 ± 49	449 ± 74
Huperzine A + H <sub>2</sub> O	188 ± 18***	238 ± 22***
RA + H <sub>2</sub> O	224 ± 21***	242 ± 26***
RE + H <sub>2</sub> O	163 ± 17***	126 ± 18***

Value expressed as mean ± SEM (n = 8-10)

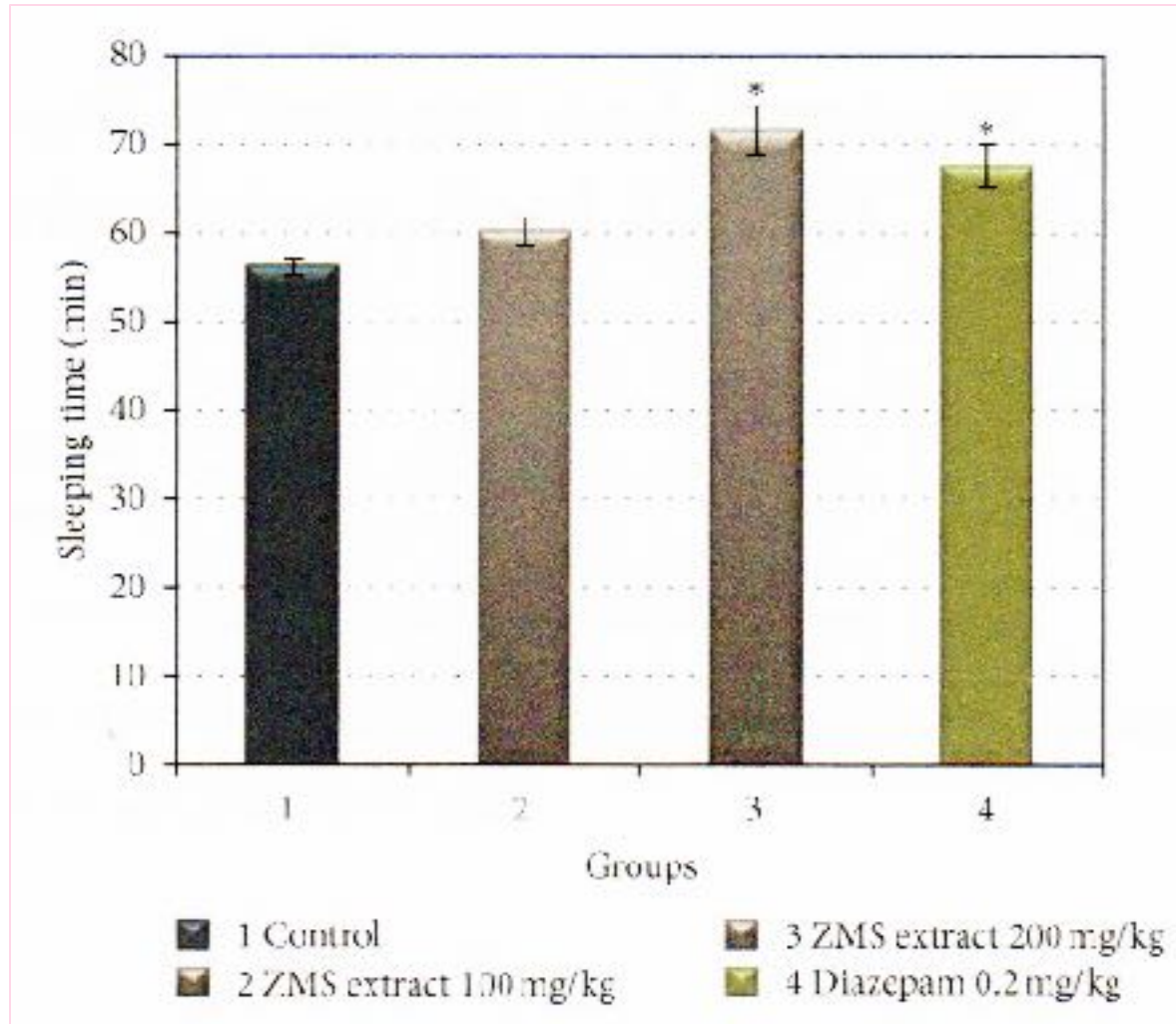


*Fitoterapia* 91, (2013) 261-27  
*MJIRI* 98 (2015) 1-11

# Lo zenzero in tavola



# EFFECT OF *Zingiber mauritiana* SEED EXTRACT ON SLEEPING TIME IN MICE





# Zafferano

***Crocus sativus***:  
meccanismo d'azione



- Il meccanismo d'azione antidepressiva è essenzialmente riconducibile a **Crocina** che inibisce re-uptake di dopamina e norepinefrina e **Safranale** che inibisce il re-uptake della serotonina
  - Entrambi sono inibitori delle MAO

① Growing

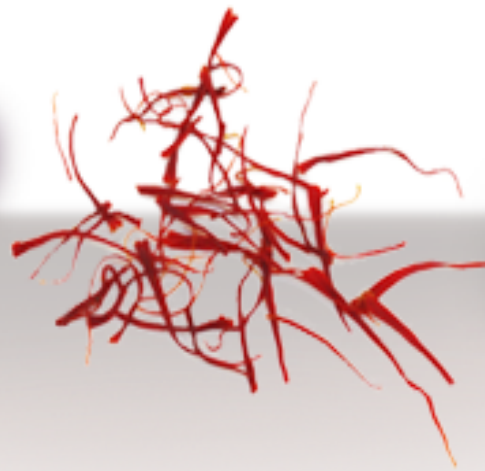
② Harvesting

③ Pistil removal

④ Drying

⑤ Storing

⑥ Using



Per fare un chilo di Zafferano occorrono da 100.000 a 140.000 fiori

# ZAFFERANO



Il più famoso è lo zafferano di Navelli (AQ), importato dalla Spagna dal padre domenicano Santucci

# LO ZAFFERANO IN TAVOLA

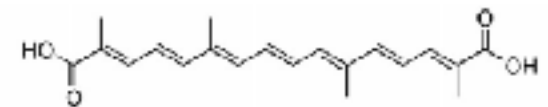


# Effetto

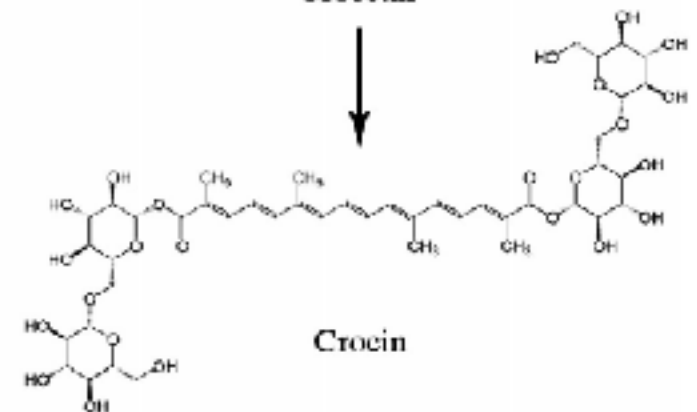
## Antidepressivo

*Ulteriori meccanismi  
rilevanti per la depressione:*

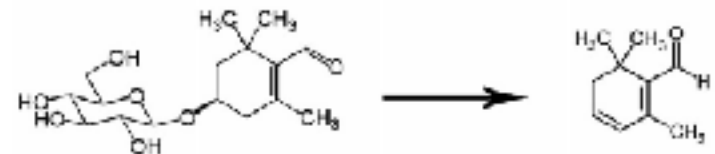
- antiossidante;
- antinfiammatorio;  
(cox, NF-kB, IL, TNF-a)
- modulatore asse  
ipotalamo-  
ipofisi-surrene (ridotta  
risposta allo stress);
- effetto neuroprotettivo



Crocecin



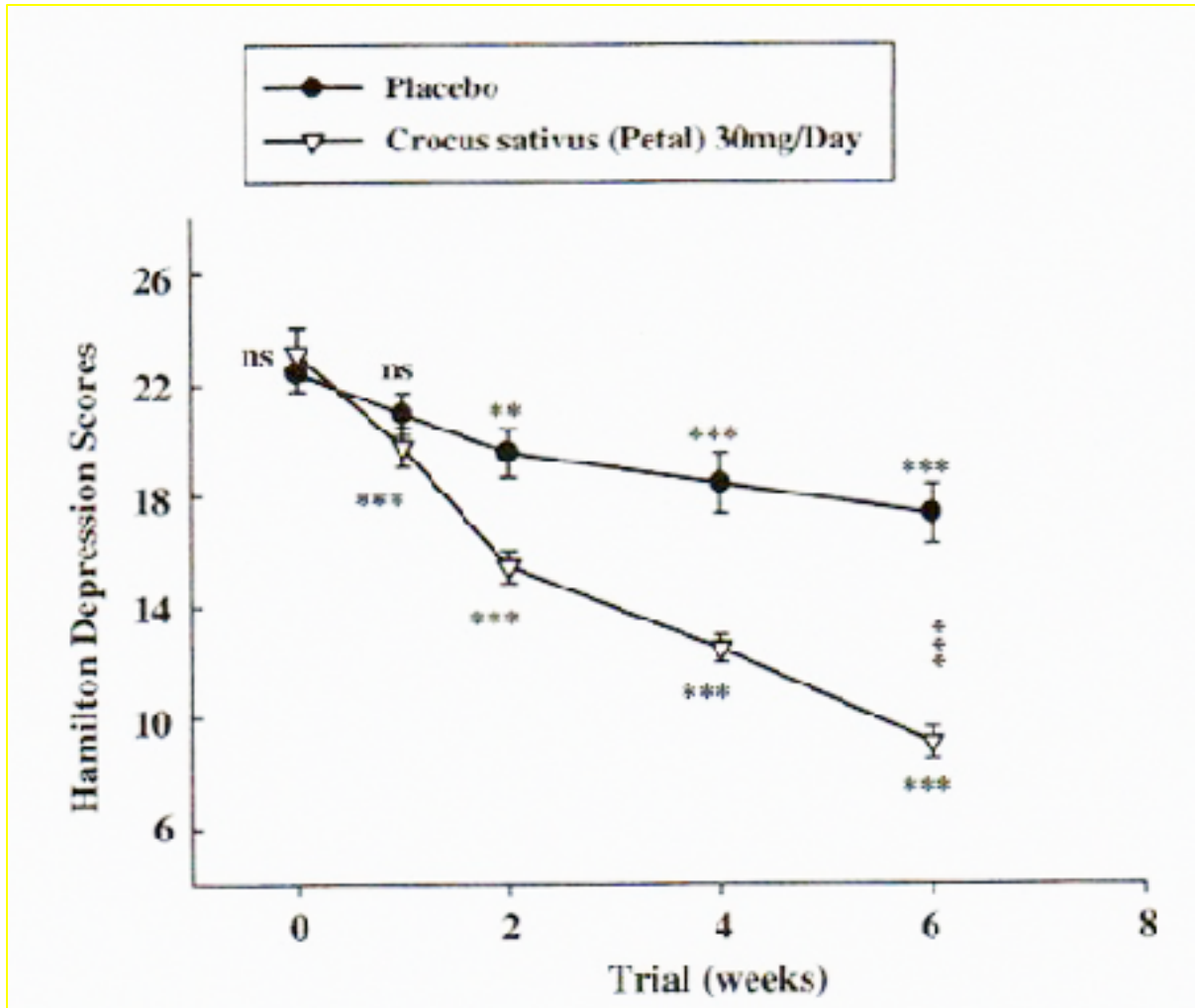
Crocin



Picrocrocin

Safranal

# *Crocus sativus* L. A PROMISING ANTIDEPRESSANT



# Dosaggio, Tossicità e Controindicazioni

- **EMMENAGOGO** pillole di 0.4-0.8 g pro die.
- **METRORRAGIE** per assunzioni di dosi elevate (5-10 g). Quest'ultima azione lo fa utilizzare clandestinamente come **ABORTIVO**.
- **CONTROINDICATO IN GRAVIDANZA**

Lo zafferano può causare disturbi lievi e momentanei quali:

- mal di testa;
- nausea;
- perdita di appetito.

L'estratto di petali è molto meno tossico perché non contiene alcaloidi e saponine.

La crocina inibisce l'attività enzimatica di alcuni citocromi P450, mentre il safranale aumentare significativamente l'attività metabolica dei CYP 2B, 2C11, 3A. (Dovrtělová et al., 2015)



**Saffralin®**  
Integratore alimentare con Acido Folico ed estratto degli stami di Zafferano.

Saffralin® è un integratore alimentare a base di estratto di stami di Zafferano e Acido Folico. L'estratto di Zafferano può risultare utile per favorire il normalizzare dell'umore.

Contenuto medio	2 compresse "Saffralin"	100
Acido Folico	100,00 mcg	100
Zafferano stami e s. al 2% in safranale e al 2% in crocina	30,00mg	

**Ingredienti:** agenti di carica, affilato microcristallino, Acido folico, Zafferano (Stami Zafferano L. subulotectoria) stami P.A., agenti di conservazione: polidossidrilato, pentadecilglicerolo. Altri: agenti antiaggreganti: biossido di silicio, sali di magnesio degli acidi grassi, Acido Folico (Acido Pentidromonoglutammico), coloranti: tartrazina, ossido di ferro.

**Modalità d'uso:** 2 compresse al giorno, mattina e sera, prima con un bicchiere di acqua o altra bevanda.

Prodotto e distribuito nel registro degli integratori al MINISTERO DELLA SALUTE, codice 3490

**30 compresse - 6,18 g**

Da consumare preferibilmente entro la fine di luglio o, successivamente.

# *Interazioni tra estratti vegetali e farmaci*

- Potenzialmente numerose, di fatto poche quelle documentate
- Sono necessari studi sistematici e il monitoraggio delle reazioni avverse
- Occorre cautela nella somministrazione di estratti vegetali in associazione a farmaci

**Il problema è sicuramente sottostimato**



# CYP3A4

## Farmaci metabolizzati

Aloperidolo	Alprazolam	Amlodipina
Apreptitant	Aripirazolo	Astemizole
Atorvastatina	Buspirone	Caffeina
Cerivastatina	Chinina	Ciclosporina
Claritromicina	Clorfeniramina	Desametazone
Diazepam	Diltiazem	Eritromicina
Estradiolo	Felodipine	Fentanil
Finasteride	Gleevec	Idrocortisone
Indinavir	Irinotecan	Lercanidipina
Lovastatina	Metadone	Midazolam
Nelfinavir	Nifedipina	Nitrendipina
Progesterone	Propanololo	Risperidone
Ritonavir	Salmeterolo	Saquinavir
Sildenafil	Simvastatina	Tacrolimus
Tamoxifene	Taxolo	Terfenadina
Testosterone	Trazodone	Triazolam
Verapamil	Vincristina	Zolpidem

**PRINCIPALI  
INDUTTORI  
CYP3A4**

---

IPERICO

AGLIO  
GINKGO BILOBA  
ZENZERO  
EUCALIPTO

**PRINCIPALI  
INIBITORI  
CYP3A4**

---

POMPELMO

---

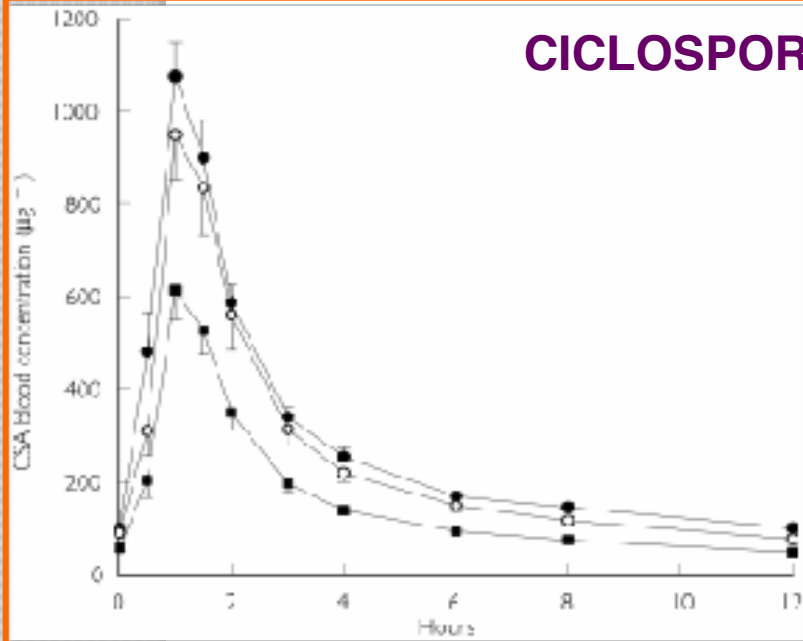
SALVIA MILTIORRIZA

GINSENG  
CURCUMA  
PIPERINA  
UVA URSINA  
BOSWELLIA  
SILIMARINA

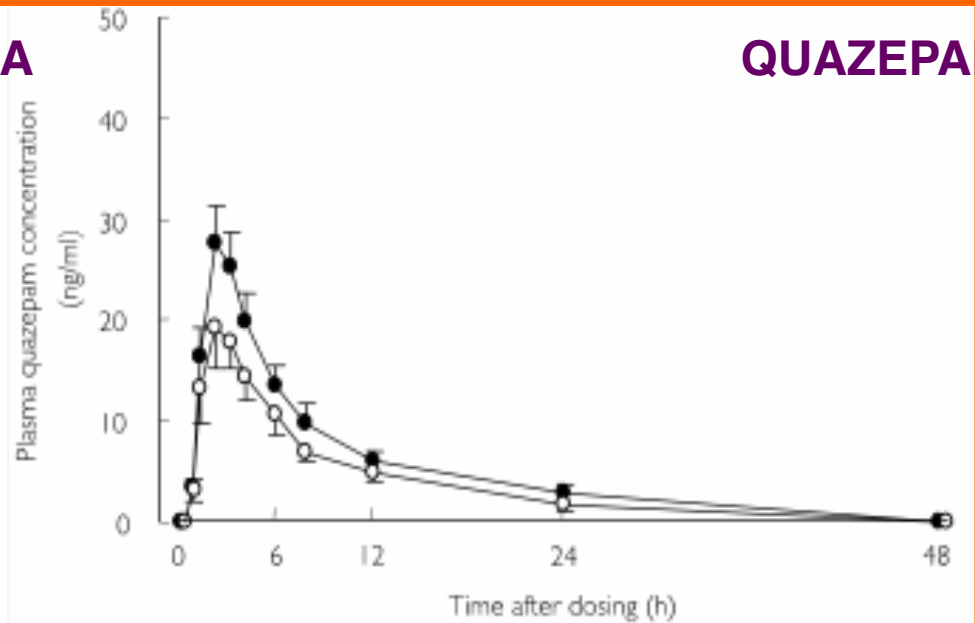
# HYPERCUM PERFORATUM



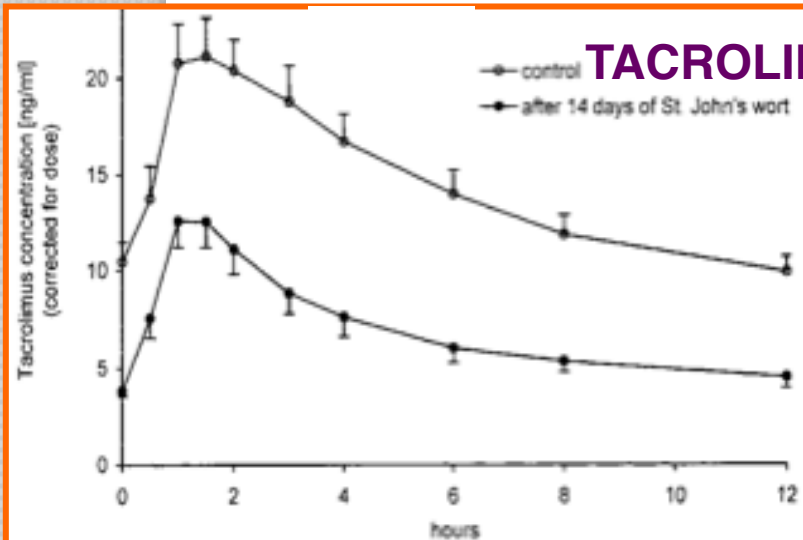
## CICLOSPORINA



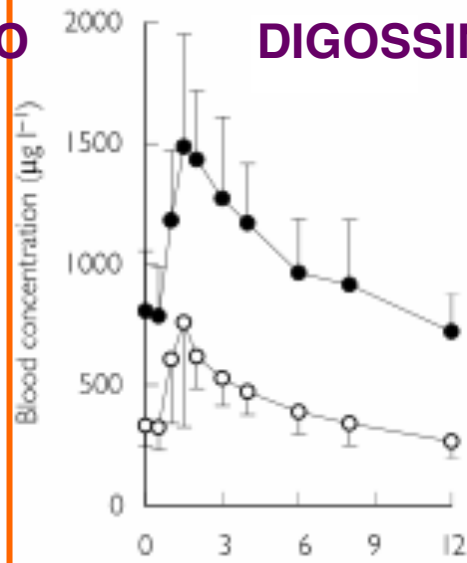
## QUAZEPAM



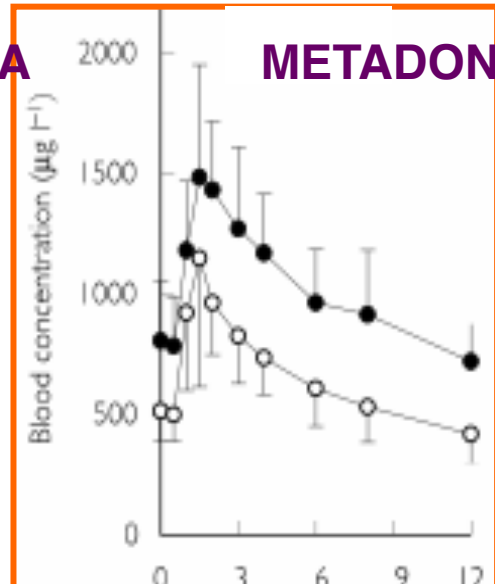
## TACROLIMO



## DIGOSSINA

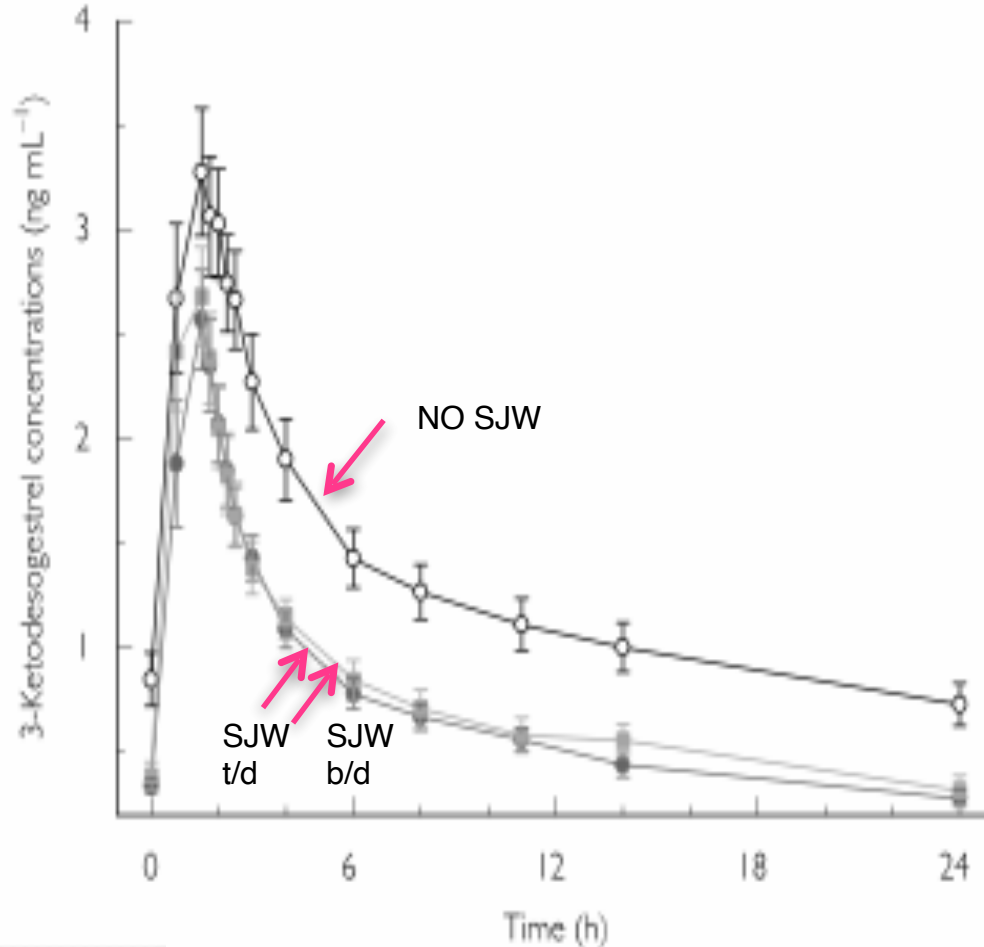


## METADONE



# Does St. John's Wort interfere with the antiandrogenic effect of oral contraceptive pills?

Robin H. Fogle<sup>a,4</sup>, Patricia A. Murphy<sup>b</sup>, Carolyn L. Westhoff<sup>c</sup>, Frank Z. Stanczyk<sup>a</sup>



## EFFETTI

%

**Sanguinamento a metà del ciclo**  
**56**

**Follicolo > 14 mm di diametro**  
**13**

**Presenza di muco cervicale**  
**36**

**Alti livelli di Progesterone**  
**33**

**Probabile ovulazione**  
**18%**



**P  
O  
M  
P  
E  
L  
M  
O**

# Grapefruit Juice, a Glass Full of Drug Interactions?

Numerous reports have documented drug interactions with grapefruit juice (GFJ) that occur via inhibition of CYP3A4 enzymes.



Kirby & Unadkat 2007 *Clin. Pharmacol. & Therap.*

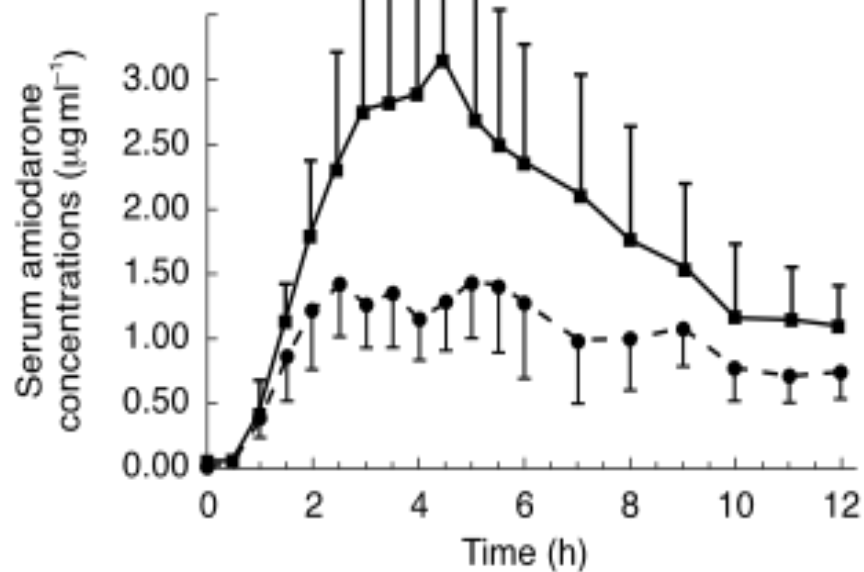
# LA DIETA DEL POMPELMO

Hollywood Diet

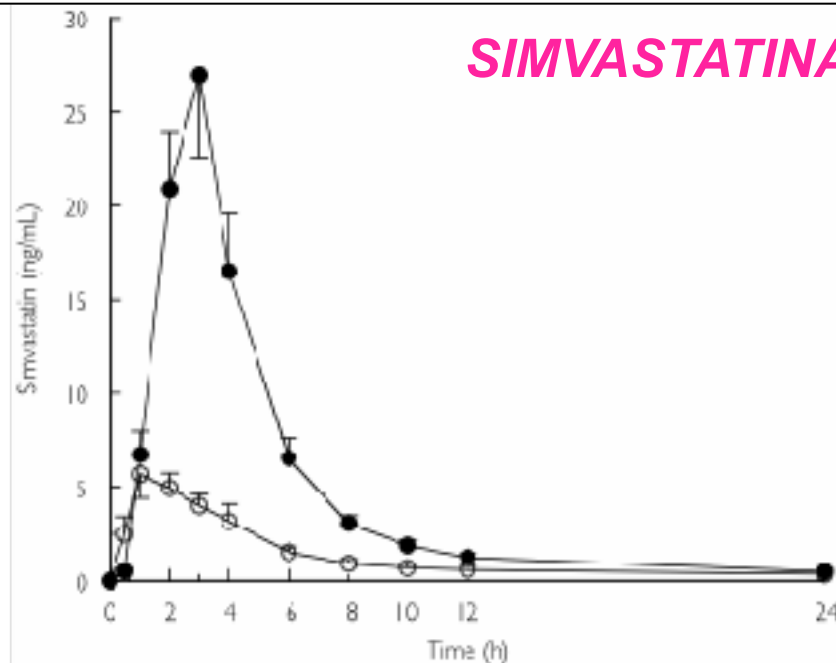




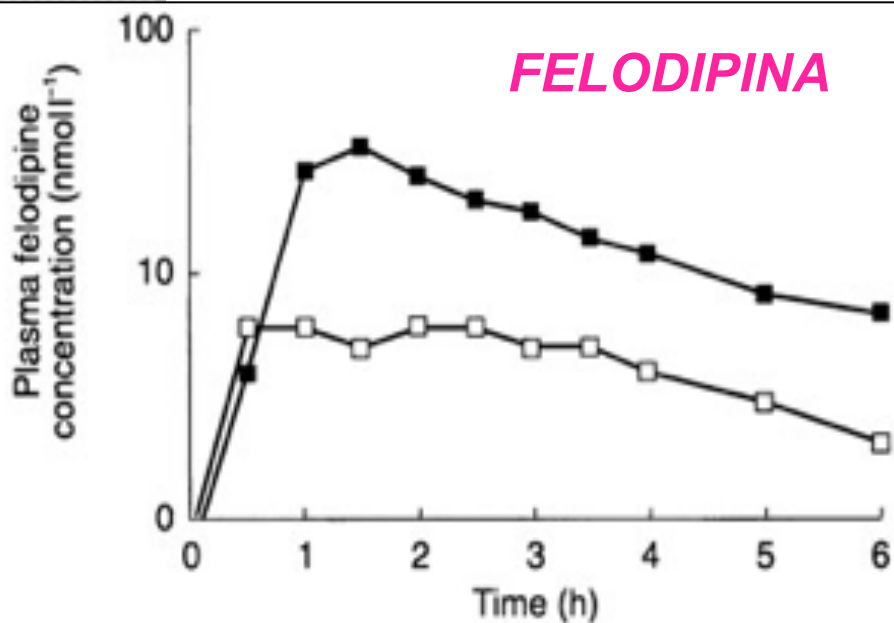
### AMIODARONE



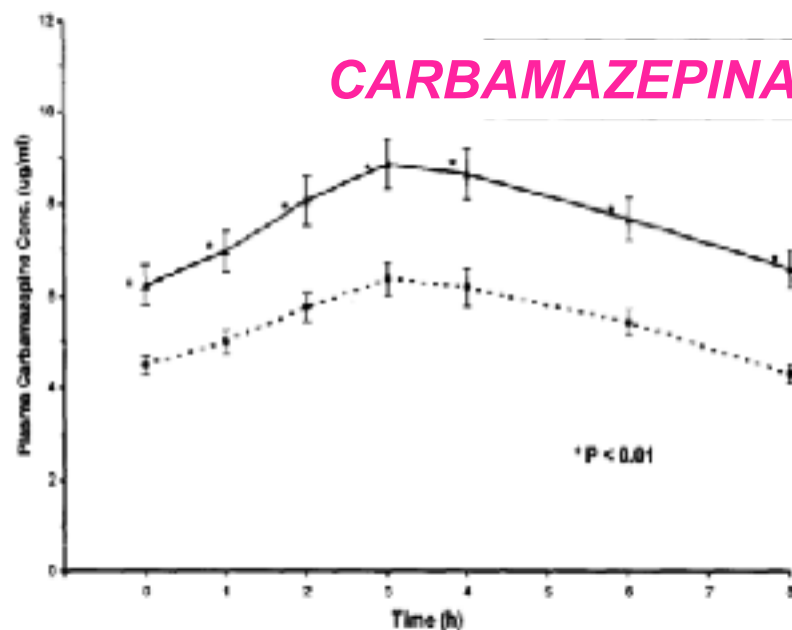
### SIMVASTATINA

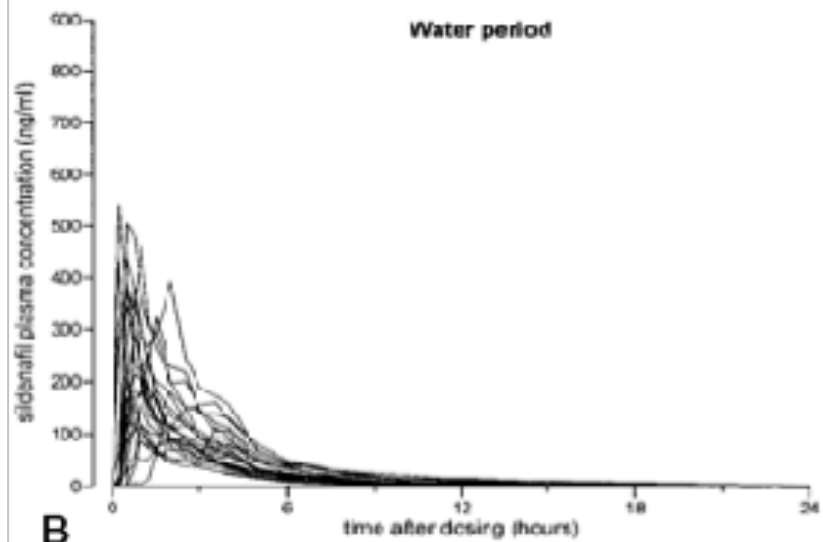
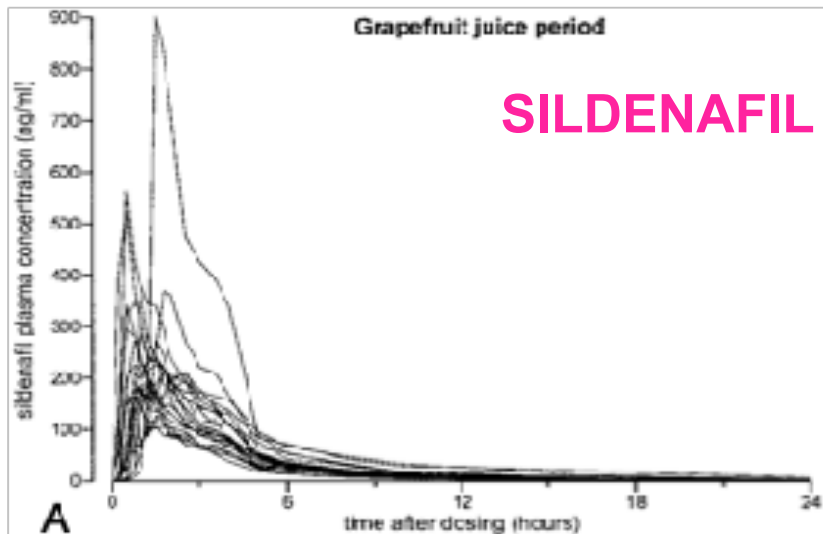


### FELODIPINA



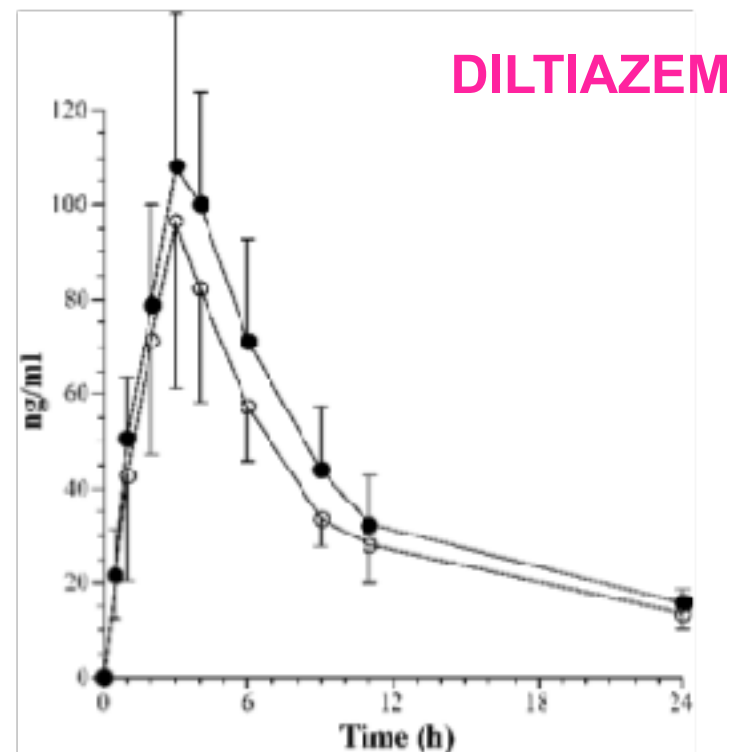
### CARBAMAZEPINA





**Fig 1.** Individual plasma concentration-versus-time profiles of sildenafil in 24 healthy male adults after oral administration of 50 mg sildenafil with grapefruit juice (**A**) or with water (**B**).

..... AUMENTO DELLE  
CONCENTRAZIONI  
PLASMATICHE DI ALTRI  
FARMACI PER EFFETTO DEL  
SUCCO DI POMPELMO



**Fig. 2** Mean plasma concentration ( $\pm$ SD) versus time profiles of diltiazem following administration of 120 mg non-retard formulated diltiazem to ten healthy volunteers with water (open circles) or grapefruit juice (closed circles)

# MIDAZOLAM

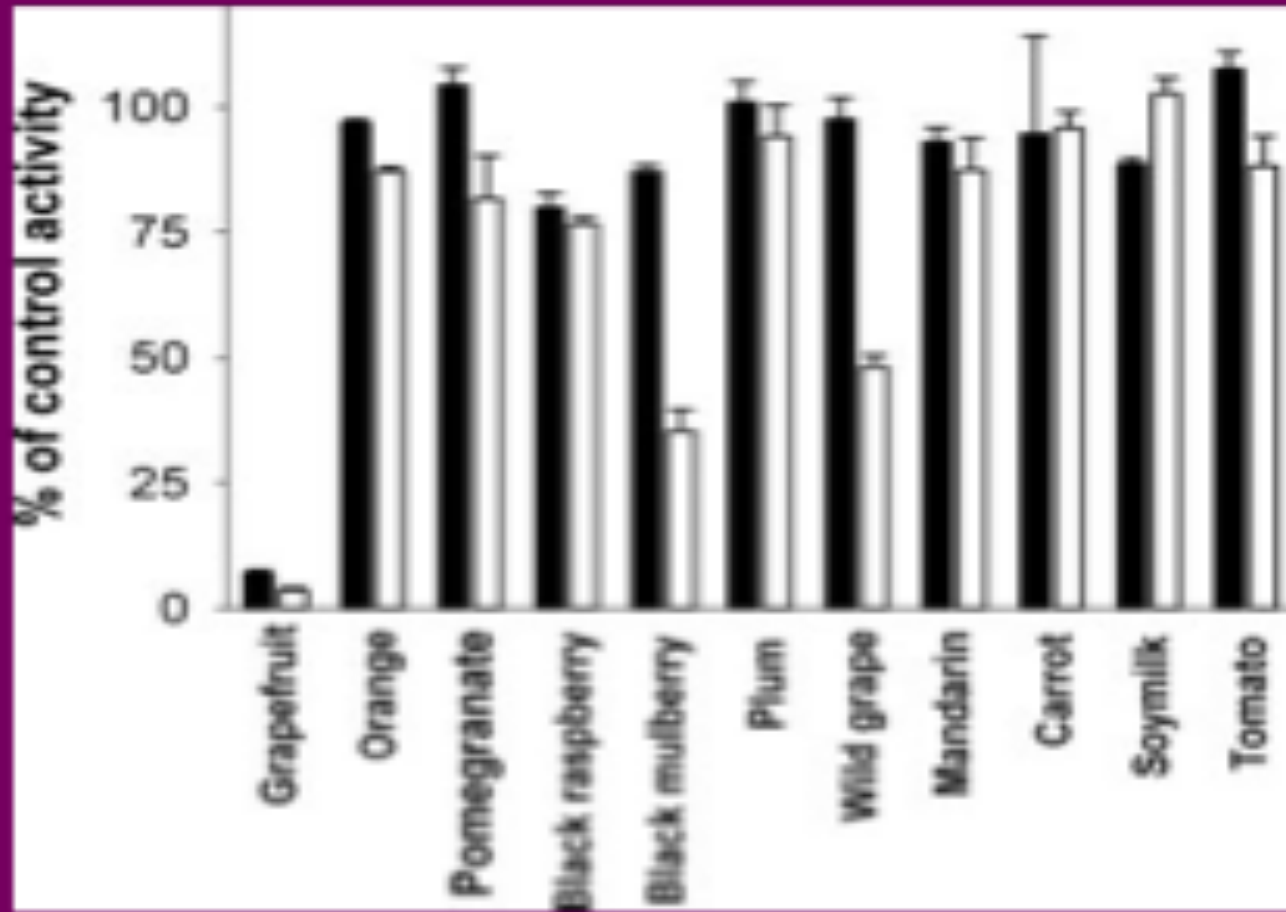


FIG. 1. Inhibition of human CYP3A-catalyzed midazolam 1'-hydroxylation activity by commercial fruit juices. Microsomes were incubated with 10  $\mu$ M midazolam and various concentrations [1% (black bar) or 5% (white bar)] of fruit juice. The corresponding control activity of midazolam 1'-hydroxylation by human liver microsomes was 3.73  $\text{nmol min}^{-1} \text{mg}^{-1}$  protein. The concentration of fruit juice is equivalent to percentage of natural strength. Data shown are averages of duplicate experiments. *Kim et al. Drug Metab. & Disposition vol 34, 2006*

*Ricordati che il miglior medico è la natura: guarisce i due terzi delle malattie e non parla male dei colleghi.  
(Galeno)*

*Nella natura tutto il mondo è una farmacia che non possiede neppure un tetto (Paracelso)*

*Vado verso la natura per essere cullato e guarito, e avere i miei sensi messi in ordine.  
(John Smith)*





**GRAZIE PER L'ATTENZIONE**