



Foto di M. Toyama

Ginkgo biloba

NOOTROPI DI DERIVAZIONE VEGETALE NELLA TERAPIA DI SUPPORTO DEL MORBO DI ALZHEIMER

I nootropi sono sostanze che contribuiscono a migliorare le funzioni cognitive, influenzando le prestazioni cerebrali attraverso meccanismi che coinvolgono le vie colinergica e dopaminergica. Oltre ai farmaci di sintesi, esistono numerosi composti di origine naturale con azione nootropica che possono essere utilizzate per limitare la neurodegenerazione e sono attualmente oggetto di studio.

***,** Davide Rabitti**
*** Cinzia Boselli**
*** Francesco Saverio Robustelli**
della Cuna

Introduzione

Il morbo di Alzheimer (AD) è una patologia neurodegenerativa con caratteristiche fondamentali quali cronicità, progressione, deficit selettivo di neuroni che compromette i sistemi motori, sensitivi e cognitivi. AD presenta un decorso progressivo che si evidenzia quando il danno cerebrale è già in fase avanzata: la letteratura riporta che il paziente al momento della diagnosi ha già compromesso fino al 70% dei neuroni, riducendo così la possibilità di intervenire terapeutamente in modo efficace. Numerose neuropatie coinvolgono la comparsa citopatologica di aggregati proteici intra ed extra cellulari nel cervello, tra cui il morbo di Alzheimer. In queste e in altre neuropatie è presente una mutazione in una proteina che causa la comparsa di oligomeri e altri aggregati tossici, tra cui proteina β -amiloide ($A\beta$) e proteina tau (τ) nell'AD. Il "nootropo" o "brain booster" o "memory enhancing drug" è un termine comune che si abbina a composti responsabili del miglioramento delle funzioni cognitive. Il nootropo influenza le prestazioni cerebrali attraverso meccanismi o percorsi, quali la via dopaminergica e colinergica. Ricerche precedenti hanno riportato l'influenza dei nootropi sul trattamento dei disturbi della memoria. Esistono due diverse tipologie di farmaci nootropi: farmaco sintetico (es. Piracetam) e nootropi naturali che possono essere utilmente impiegati nella limitazione della neurodegenerazione (es. *Ginkgo biloba* e *Panax quinquefolius*).

Epidemiologia

Secondo le stime del World Alzheimer Report, a livello mondiale 46,8 milioni di persone convivono con una forma di demenza di cui circa 20 milioni sono affette da AD [1]. I costi globali correlati alla gestione di tali pazienti sono cresciuti da 604 miliardi di dollari nel 2010 a 818 miliardi di dollari nel 2015, con un aumento del 35,4%. In Europa si stima che l'AD rappresenti il 54% di tutte le demenze con una prevalenza nella popolazione ultrasessantacinquenne del 4,4%. In Italia il numero totale dei pazienti con demenza è stimato in oltre un milione (di cui circa 600.000 con AD) e circa 3 milioni sono le persone direttamente o indirettamente coinvolte nell'assistenza di tali pazienti [2].

Caratteri generali di anatomo-patologia

L'AD è una patologia multifattoriale alla cui eziopatogenesi concorrono fattori genetici e ambientali. Tra i fattori di rischio non modificabili sono compresi l'età avanzata, il sesso femminile e caratteristiche genetiche individuali o familiari. Esistono poi altri fattori di rischio modificabili che influenzano il progredire della malattia, come per esempio i fattori di rischio cardiovascolari [3]. Dal punto di vista anatomo-patologico le alterazioni più gravi si riscontrano nell'ippocampo, nella corteccia temporale e nel nucleo basale di Meynert (setto laterale). I rilievi macroscopici più importanti sono le placche neuritiche "senili" e i grovigli neurofibrillari. Queste lesioni che si osservano durante il normale processo di invecchiamento sono presenti in grandi quantità nei pazienti con AD. Le placche neuritiche sono costituite da un nucleo centrale o core composto da amiloide $A\beta$, proteoglicani, Apo $\epsilon 4$, antichimotripsina e altre proteine. L'amiloide $A\beta$ è una proteina costituita da 39-42 aminoacidi che deriva



Benessere per natura!



**APPARATO
GENITO-URINARIO**

Con **Betulla,**
Equiseto, Pilosella

MAUROLIT

Mangime complementare liquido con ingredienti a effetto fisiologico e nutritivo indicati per favorire la normale funzionalità dell'organismo nelle varie fasi di allevamento degli animali.



APA-CT Srl

Tel. 0543 705152 - Fax 0543 707315

info@greenvet.com

www.greenvet.com



Foto di T. MA

Polygala tenuifolia.
La radice di *P. tenuifolia* è utilizzata nel trattamento dei deficit mnemonici come l'AD

dalla digestione proteolitica della proteina transmembrana APP che ha funzione neurotrofica e neuroprotettiva, mentre la funzione dell'amiloide A β resta a oggi sconosciuta. Probabilmente il momento patologico iniziale che porta alla formazione delle placche neuritiche è la formazione di fibrille di amiloide [4]. La parte centrale della placca neuritica è circondata da frammenti di macrofagi, microglia e neuroni in degenerazione. L'accumulo di amiloide A β nelle arterie cerebrali è definito angiopatia amiloide ed è un fattore di rischio per lo sviluppo di emorragie cerebrali lobari. Le neurofibrille sono fibre argentofile localizzate nel citoplasma dei neuroni, che si formano in seguito alla localizzazione anomala della proteina τ e appaiono alla microscopia elettronica come frammenti a doppia elica. La proteina τ è una glicoproteina che stabilizza i microtubuli che veicolano gli organuli cellulari, le glicoproteine e altre importanti sostanze verso i neuroni. La capacità di tale proteina di legarsi ai microtubuli è correlata al numero di gruppi fosfato legati alla molecola proteica e, dunque, un aumento della fosforilazione della proteina può alterare tale pro-

cesso. L'AD è anche correlata a una riduzione dei livelli di varie proteine e neurotrasmettitori, in particolare acetilcolina, acetilcolina-colinesterasi e recettori nicotinici dell'acetilcolina [5].

Ipotesi patogenetiche

Numerosi sono i sistemi recettoriali che risultano alterati nell'AD: sistema colinergico, serotoninergico, dopaminergico e noradrenergico; tuttavia le alterazioni precoci e preponderanti si verificano a carico del sistema colinergico. La documentata riduzione dell'acetilcolina nelle fasi iniziali della malattia sottende alla precoce perdita dei neuroni colinergici e alla diminuita funzionalità di queste aree [6]. Nonostante queste complessità, un'ampia ricerca ha gettato le basi per l'attuale comprensione dell'eziologia e della patogenesi dell'AD. Negli ultimi decenni sono state avanzate numerose ipotesi per la patogenesi, di seguito brevemente descritte:

Ipotesi colinergica: è l'ipotesi più datata basata su un'alterazione della trasmissione colinergica. L'indagine biochimica sistematica del cervello del paziente con AD mostra una riduzione dell'attività della colina acetiltransferasi e acetilcolinesterasi nella corteccia

cerebrale e in tutte le altre aree al di sotto dei livelli ordinari rispetto al cervello normale [7].

Ipotesi Tau: a livello neuropatologico la AD è definita come presenza di lesioni neurofibrillari intra-neuronali costituite da proteina τ , che si ritrovano principalmente nei neuroni e appartengono alla famiglia delle proteine associate ai microtubuli. L'iperfosforilazione della proteina τ riduce la sua affinità nei confronti dei microtubuli. In condizioni patologiche si osserva un aumento anormale dei livelli di proteina τ iperfosforilata si osservano nel citosol. L'ammasso di proteine τ iperfosforilate polimerizzate in filamenti elicoidali accoppiati e filamenti retti sono denominati grovigli neurofibrillari. La perdita della normale funzione determina un disturbo patologico delle funzioni strutturali e regolatorie del citoscheletro. Queste alterazioni influenzano le normali funzioni cellulari dei neuroni quali il mantenimento della morfologia appropriata, il trasporto assonale e la disfunzione sinaptica, inducendo neurodegenerazione [8].

Ipotesi della cascata amiloide: l'Amyloid Precursor Protein (APP) è una proteina di superficie cellulare con un singolo dominio transmembrana. L'APP può essere processata attraverso due vie: il clivaggio sequenziale mediante β -secretasi e γ -secretasi costituisce la via che determina la genesi di A β e la formazione delle fibrille amiloidi [9]. Questa ipotesi suggerisce che la neurodegenerazione dell'AD sia causata da un accumulo anormale di A β in varie aree del cervello. Da ciò si deduce che l'accumulo di placche A β agisca come "innescio patologico" di una cascata che include lesioni neuritiche, formazione di grovigli neurofibrillari che attraverso la proteina τ porta a disfunzione neuronale e morte cellulare nell'AD [10].

Alzheimer e danno ossidativo: molteplici meccanismi concorrono nell'iniziare il danno ossidativo nel cervello AD, ma in particolare, la genesi di specie reattive dell'ossigeno (ROS) indotta da A β è stata ben documentata in un gran numero di studi sperimentali. In colture neuronali, l'A β aumenta presumibilmente la produzione di ROS attraverso l'attivazione di NADPH ossidasi, anche se è stata dimostrata una iperproduzione mitocondriale di radicali dell'ossigeno. In diversi modelli sperimentali, è stato studiato il ruolo dello stress ossidativo sulla fosforilazione di proteina τ . È stato dimostrato che lo stress ossidativo cronico sotto forma di deplezione del glutathione aumenta la fosforilazione di proteina τ nelle cellule [11].

Tipologie di Alzheimer e diagnosi

È possibili distinguere l'AD in 3 forme:

1 - Alzheimer a insorgenza precoce (EOAD): forma rara di malattia di AD diagnosticata ai pazienti prima dei 65 anni. Meno del 10% di tutti i pazienti con AD presentano questa forma [12].

2 - Alzheimer a esordio tardivo (LOAD): forma più comune che rappresenta circa il 90% dei casi e di solito si verifica dopo i 65 anni [13].

3 - Malattia di Alzheimer familiare (FAD): forma interamente ereditata. Nelle famiglie colpite, i membri di almeno due generazioni presentano AD. La FAD è estremamente rara e rappresenta meno dell'1% di tutti i casi di AD [14].

La diagnosi non è certo un processo semplice, bensì è richiesta estrema competenza in ambito neuropsicologico, tecniche di imaging, conoscenza dei markers biochimici e una spiccata sensibi-

lità nell'anamnesi e osservazione clinica del paziente. Si adottano pertanto differenti modalità a seconda della complessità del quadro clinico. È importante infatti che, da parte di chi opera nelle Unità di valutazione Alzheimer (UVA), vi siano le capacità per delineare il livello di complessità, e quindi per definire se la diagnosi può essere condotta a termine in un primo livello o in un secondo, evitando inutili e complicati percorsi ai pazienti così fragili [15]. L'approccio clinico diagnostico al paziente con iniziale deterioramento cognitivo si basa sull'utilizzo di un'anamnesi mirata e di specifiche scale di valutazione e test neuropsicologici, come il Mini-Mental State Examination (MMSE). Vengono eseguiti anche esami bioumorali di screening per comorbidità sistemica, fattori di rischio cerebrovascolare, malnutrizione, tireopatia. Un esame del liquido cerebrospinale è giustificato solo in casi selezionati, soprattutto di fronte a quadri clinici atipici o in rapida evoluzione. Importante sottolineare che l'EEG non presenta un quadro caratteristico e utile alla diagnosi della malattia. La valutazione clinica e neuropsicologica del paziente, che necessariamente deve essere fatta in un centro specializzato, è inoltre confermata da neuroimmagini e dallo studio di marcatori biologici [16].

Terapia convenzionale

I farmaci anti-acetilcolinesterasici utilizzati per il trattamento sintomatico del morbo di Alzheimer inibiscono il catabolismo dell'acetilcolina e aumentano le concentrazioni di acetilcolina nello spazio sinaptico. L'acetilcolina attiva i recettori muscarinici e nicotinici dei neuroni postsinaptici. Questa attivazione stimola il metabolismo dell'APP, favorendo la via non amiloidogena. L'Agenzia Italiana del Farmaco riporta nella nota 85 che la prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano

terapeutico delle UVA, individuate dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano, è limitata a pazienti con malattia di Alzheimer di:

- grado lieve, con MMSE tra 21 e 26: donepezil, rivastigmina, galantamina;

- grado moderato, con MMSE tra 10 e 20: donepezil, rivastigmina, galantamina e memantina.

I farmaci sopra citati appartengono tutti alla classe degli anticolinesterasici, la terapia si riferisce alla prima ipotesi patogenetica del AD. Alle UVA è affidato il compito di effettuare o, eventualmente, confermare una diagnosi pre-

Herbo Veneta
Azienda Artigianale
di prodotti fitoterapici e cosmetici



Herbo Veneta

Via Umbria, 24 - 35043 Monselice -PD-
www.herboveneta.it info@herboveneta.it

cedente e di stabilire il grado di severità in accordo con la scala MMSE. Il piano terapeutico deve essere formulato sulla base della diagnosi iniziale di probabile demenza di Alzheimer di grado lieve-moderato. La risposta clinica dovrà essere monitorata a intervalli regolari dall'inizio della terapia [17, 18].

Approccio fitoterapico: caratteristiche generali degli agenti nootropi

Il capitolo introduttivo ha definito gli agenti nootropi, noti anche come “smart drugs” ovvero composti che migliorano le prestazioni cognitive, aumentando le funzioni mentali quali memoria, creatività, motivazione e attenzione. Recenti studi si sono focalizzati sulla creazione di nootropi derivati da prodotti naturali. Il nootropo influenza le prestazioni cerebrali attraverso meccanismi o percorsi, quali la via dopaminergica e colinergica. Numerosi studi hanno riportato l'influenza dei nootropi sul trattamento dei disturbi della memoria nei quali si osserva che tali disturbi compromettono le stesse vie metaboliche su cui agiscono i nootropi, da qui il tropismo selettivo ed efficace che i nootropi di origine naturale possiedono nei confronti di tali vie [19]. L'origine di questi fitocomplessi è legata ad alcune piante medicinali dotate di proprietà di miglioramento della memoria in virtù dei loro costituenti fitochimici bioattivi. L'utilizzo di piante medicinali nella società occidentale ha cambiato l'atteggiamento della popolazione, che considera le sostanze e gli estratti naturali intrinsecamente più sicuri e desiderabili dei prodotti chimici di sintesi, con l'effetto netto dell'aumento delle vendite di preparati a base vegetale (80% della popolazione nei paesi in via di sviluppo ricorre alla fitoterapia). Nelle medicine tradizionali, numerose piante sono state utilizzate per trattare i disturbi cognitivi, com-

prese le malattie neurodegenerative come AD e altri disturbi legati alla memoria. I prodotti a base di erbe contengono fitocomplessi costituiti da metaboliti secondari che includono acidi grassi, steroli, alcaloidi, flavonoidi, glicosidi, saponine, tannini e terpeni [20]. Negli ultimi anni vengono utilizzate sostanze naturali (uperzina A, vinpocetina) ed estratti vegetali standardizzati (*Ginkgo biloba*, *Centella asiatica*, *Bacopa monnieri*). Queste preparazioni vegetali producono meno effetti indesiderati pur mantenendo la stessa efficacia della terapia classica e possono rappresentare un utile adiuvante terapeutico [21]. Una recente review ha evidenziato nove piante attualmente utilizzate per il trattamento dell'AD [22].

Ginkgo biloba

È un albero caducifoglio con chioma piramidale larga fino a 9 m; fusto alto fino 30 m, rami in verticilli più o meno orizzontali, corteccia bruno-argentea a tessitura fessurata negli esemplari adulti. Le foglie di *Ginkgo* contengono un'ampia varietà di composti, fra i quali figurano lipidi, steroli, benzenoidi, carotenoidi, fenilpropanoidi, carboidrati, flavonoidi e terpenoidi. I costituenti principali sono i flavonoidi, tra i quali prevalgono mono-, di- e tri-glicosidi, gli esteri dell'acido cumarico, in particolare kaempferolo e quercetina. Sono presenti anche biflavonoidi non glicosidici, catechine e proantocianidine. I costituenti caratteristici della droga sono dei composti unici in natura, quali i lattoni diterpenici come ginkgolide e il lattone sesquiterpenico bilobalide [23]. L'estratto di *Ginkgo* è dotato di proprietà antiossidante e antiapoptotica ed esplica effetti inibitori nei confronti dell'attivazione della caspasi-3 e dell'aggregazione dell'A β nella AD. L'estratto delle foglie diminuisce la fibrillogenesi dell'amiloide e riduce l'apoptosi indotta dai mi-

tocondri. Questa pianta possiede proprietà antiamiloidogeniche per cui l'estratto vegetale impedisce la produzione di fibrille amiloidi [24, 25].

Huperzia serrata

Il fusto è eretto, 10-30 cm, 1,5-3,5 mm di diametro al centro, insieme alle foglie larghe 1,5-4 cm, ramificazione dicotomica, parte superiore spesso con bulbilli [26]. *Huperzia serrata* contiene quattro classi di alcaloidi: licodina, licopodina e fawcettimina. L'uperzina A e B rientrano nella classe degli alcaloidi della licodina. Clavolonina e serratidina rientrano nella classe degli alcaloidi della licopodina [27]. L'uperzina A è un alcaloide a struttura chinolizidinica, in grado di inibire reversibilmente l'AChE *in vitro* e *in vivo*, influenzando favorevolmente altri neurotrasmettitori con miglioramento della memoria. Uperzina B inibisce anche AChE, sebbene sia meno potente della uperzina A [28].

L'uperzina A è neuroprotettivo contro A β , radicali liberi dall'ossigeno e recenti studi evidenziano un effetto protettivo nei confronti di AD [29]. Altre attività includono l'antagonismo ai recettori NMDA nella corteccia cerebrale e una riduzione dei livelli di ioni ferro a livello cerebrale. L'uperzina determina un miglioramento dei processi di conservazione della memoria *in vivo*.

Uno studio in doppio cieco ha mostrato che l'uperzina A ha prodotto un significativo miglioramento della capacità mnemonica nei pazienti con AD, essendo più selettiva verso AChE che con la *butirilcolinesterasi* risultando quindi meno tossica rispetto a Donepezil [30].

Curcuma longa

Pianta erbacea perenne alta fino a 1,0 m con rizoma principale robusto, carnoso, di forma pressoché ovoidale. La droga è costituita dall'olio volatile composto da una miscela di monoterpeni e sesqui-

terpeni, inclusi, tra gli altri, zingiberene, curcumene e α e β -turmerone [31].

A causa della lipofilia intrinseca, la curcumina attraversa efficacemente la BEE e si lega alle placche amiloidi. Il legame della curcumina all'A β determina da un lato un'inibizione dell'auto-assemblaggio delle placche, dall'altro promuove la dissociazione delle placche A β [32]. Gli effetti benefici della curcumina nel miglioramento delle condizioni nei pazienti affetti da AD sono stati attribuiti al blocco dell'aggregazione A β , alla disintegrazione delle placche A β e alla capacità antiossidante, di chelazione dei metalli, di riduzione della microglia e al suo effetto antinfiammatorio [33]. L'attività antinfiammatoria è associata a ridotto rischio

di AD.

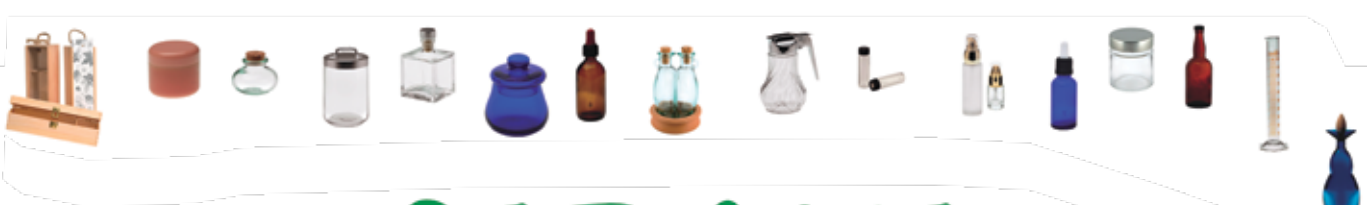
La curcumina riduce la deposizione di placche A β nel cervello e, grazie agli effetti antinfiammatori e antiossidanti, aiuta a trattare i sintomi dell'AD causati da infiammazione e perossidazione. L'ipercolesterolemia e l'iperlipidemia aumentano le placche amiloidi tramite accumulo intracellulare di esteri del colesterolo.

Si ipotizza che la curcumina possa esplicare effetti terapeutici sull'AD inibendo la sintesi di colesterolo e riducendo i perossidi sierici [34].

Panax ginseng

Pianta erbacea perenne con caratteristiche radici ramificate che si dipartono dalla parte centrale della radice principale, fusto eretto, semplice e non ramificato, foglie

verticillate, digitato-composte, con 5 foglioline di cui le tre terminali sono più larghe di quelle laterali, ellittiche o leggermente obovate, lunghe 4-15 cm e larghe 2-6.5 cm; apice acuminato; base cuneata; margine seghettato o finemente bidentato [35]. I principali costituenti chimici sono le saponine triterpeniche con struttura derivata dal dammarano. Le saponine del dammarano sono derivati del protopanaxadiolo e del protopanaxatriolo [36]. I ginsenosidi mostrano una serie di attività biologiche rilevanti per la patologia di AD, tra cui: azione antiossidante, inibizione della citotossicità indotta dal glutammato e A β e dalla fosforilazione della proteina τ , sono neuroprotettivi, antagonizzano i recettori NMDA, modulano il rilascio di ACh e au-



GIZAMI

di Patrizia Zampiero

Tu pensi al contenuto,
NOI PENSIAMO AL CONTENITORE!!!



Visita il nostro sito:
www.gizami.it

Contattaci per informazioni
e-mail info@gizami.it
Telefono 02-38100327

Oppure
vieni a trovarci in
Via Newton, 11 PERO (MI)





Huperzia serrata

mentano la ChAT; diminuiscono anche l'A β nei topi AD transgenici e migliorano le funzioni cognitive. I componenti del ginseng sono in grado di modulare differenti meccanismi correlati alla demenza, quali metabolismo dell'A β , lo stress ossidativo, la neuroinfiammazione e la modulazione dell'acetilcolina. [37]

Coptis chinensis

Pianta erbacea perenne priva di fusto aereo, alta 20-25 cm. Foglie basali lungamente picciolate; lamina triangolare-ovata, lunga 3-8 cm e larga 2.5-7 cm; foglioline pennatifide, lobi seghettati, la fogliolina terminale più lunga delle altre. I principali costituenti sono la berberina (4-8%) e gli alcaloidi correlati alla protoberberina. Il componente attivo berberina ha molteplici attività neuroprotettive contro disturbi neurologici quali schizofrenia, ischemia cerebrale, ansia, depressione psicologica e AD; è in grado di ridurre la produzione di A β e la β -secretasi extracellulare.

La berberina migliora significativamente le funzioni cognitive riducendo il grado di microgliosi nei pazienti affetti da AD [38, 39].

Melissa officinalis

Erba perenne profumata, alta 0,3-0,9 m, usualmente con diversi fusti, emana odore di limone quando contusa. Fusti ottusamente quadrangolari, solcati e pubescenti. Foglie lunghe 2-9 cm e larghe 1-5 cm, da ovate ad obovato-ovali, alla base troncato-cuneate o cordate, densamente pelose su entrambe le facce, con picciolo lungo da 0,2 a 3,5 cm. I principali costituenti chimici caratteristici sono gli acidi idrossicinnamici (acido rosmarinico, p-cumarico, caffeico e clorogenico) e un olio essenziale composto da monoterpene e da sesquiterpene. Esercita una potente azione antiossidante con attività di scavenging diretto dei radicali liberi. Contiene polifenoli che hanno potenti attività antiossidanti. I polifenoli sono composti

polari che si concentrano nella frazione acida. I polifenoli nella frazione acida sono composti che proteggono efficacemente i neuroni granulari cerebellari (CGN) dalla tossicità dell'A β da attività anti-apoptotiche e antiossidanti. L'acido rosmarinico è il principale componente polifenolico: è un potente antiossidante e neuroprotettivo con attività di scavenging diretto dei radicali liberi in grado di proteggere, in modelli murini, l'indebolimento della memoria indotta da A β nei topi, dovuto all'attività diretta del perossinitrito. Lo studio ha dimostrato che il pretrattamento dei CGN con la frazione acida ha attenuato la produzione di ROS indotta da A β e la perossidazione lipidica [40-43].

Polygala tenuifolia

Specie erbacea perenne con altezza 25 ~ 40 cm, radice a colonna, steli a grappolo con diametro 1 mm. Foglie trasversali a forma lineare, lunghezza di 0.8 ~ 4 cm, larghezza 0.5 ~ 1 mm, affilate in alto e stretto all'estremità. Infiorescenza ramosa a grappolo inclinato, di lunghezza 5 ~ 12 cm, di colore blu chiaro. La radice di *Polygala tenuifolia* contiene: tenuifoliside A, B e C, 3,6'-disaponilsarcosio, tenuifolina e le saponine tenuigenina, senegenina, poligalasaponina, tenuifoside A, che probabilmente sono alla base delle proprietà cognitive-enhancing delle radici. La radice di *P. tenuifolia* è utilizzata nel trattamento dei deficit mnemonici come l'AD.

Per esempio, la tenuigenina è anti-apoptotica e inibisce la secrezione di A β , mentre modula i sistemi di neurotrasmettitori per migliorare l'apprendimento e la memoria *in vivo*.

Le onjisaponine aumentano la sintesi del fattore NGF e sono neuroprotettive contro A β , mentre l'onjisaponina B riduce anche la produzione di A β e migliora la memoria. In questo contesto,

uno dei principali agliconi triterpenici prodotti a seguito dell'idrolisi delle saponine poligonali è l'acido poligalacico, che modula la funzione colinergica e la neuroinfiammazione *in vivo* per mediare un effetto neuroprotettivo contro i danni cognitivi. Gli estratti di *P. tenuifolia* migliorano anche la memoria e i disturbi comportamentali [44, 45].

Crocus sativus

Erba perenne la cui parte epigea è costituita da esili foglie e dal fiore, che raggiunge 10-20 cm di altezza. La porzione radicale è provvista di un bulbo-tubero di forma sferica, di 3-4 cm di diametro e 1-2 cm di altezza, rivestito da tuniche fibrose sottili, di colore bruno esternamente, mentre all'interno è carnoso e biancasto. Studi fitochimici hanno dimostrato che il colore dello zafferano è dovuto principalmente al contenuto in carotenoidi, crocina e crocetina.

Di contro il sapore proviene dai prodotti di ossidazione dei carotenoidi, principalmente è dato dal safranale e l'amaro deriva dal glucoside picrocrocina. Il principale componente di *Crocus sativus* è il safranale, un composto volatile carbossaldehydico (70% dei costituenti volatili totali), che è facilmente formato dalla de-glucosilazione della picrocrocina. Sostanze simili alla crocina (crocina, crocetina, dimetilercrocina, safranale) hanno una gamma di effetti protettivi: proteggono i neuroni contro lo stress ossidativo, contrastano l'apoptosi, migliorano la memoria e inibiscono la formazione di A β . Crocina e crocetina hanno effetti antinfiammatori sulla microglia, la crocina è neuroprotettiva nei confronti dell'ischemia cerebrale in condizioni di stress *in vivo* e la crocetina ha un effetto neuroprotettivo [46, 47].

Salvia miltiorrhiza

È una pianta perenne a foglie decidue con fusti ramificati alti da

30 a 60 cm, con foglie molto distanziate lisce e divise.

Le infiorescenze da 30 cm sono ricoperte da peli e ghiandole appiccicose. I fiori crescono in spirali, con corolle color porpora chiaro e lavanda lunghe circa 2,5 cm, con un calice viola scuro. In base alle caratteristiche strutturali, i componenti principali di *S. miltiorrhiza* possono essere classificati in due gruppi. Il primo gruppo contiene composti polifenolici idrosolubili come l'acido salvianolico B (Sal B), l'acido salvianolico A (Sal A) e il danshensu. Il secondo gruppo contiene sostanze chimiche lipofile, come il tanshinone I, il tanshinone IIA, il criptotanshinone e il diidrotanshinone.

Diversi componenti di *S. miltiorrhiza* come Sal B, Sal A, tanshinone I, tanshinone IIA, criptotanshinone e diidrotanshinone determinano l'inibizione di A β , evitano l'aggregazione di A β , hanno effetto antiossidante e antinfiammatorio, migliorano la trasmissione colinergica e diminuiscono l'apoptosi cellulare ed esercitano un effetto neuroprotettivo nell'AD [48, 49].

Conclusioni

Il presente articolo ha cercato di fornire una revisione critica dei nootropi vegetali, impiegati come adiuvanti nella terapia dei pazienti affetti da AD. L'analisi della letteratura ha evidenziato come le piante medicinali e i fitocostituenti bioattivi possano rappresentare terapie di supporto per malattie con patogenesi complessa quali l'AD. Inoltre, i benefici per la salute dei prodotti vegetali sono attribuibili alla sinergia dimostrata tra i differenti composti bioattivi, che potrebbe rappresentare la risposta alla complessa e multifattoriale patogenesi dell'AD. È interessante notare che molti estratti vegetali anti-AD sono oggetto di indagine anche per il trattamento di altre patologie neurologiche.

STRESS

**NERVOSISMO e SBALZI D'UMORE
FASTIDI MUSCOLARI INTESTINALI e
PREMESTRUALI**

DIFFICOLTÀ AD ADDORMENTARSI

IRRIGIDIMENTO MUSCOLARE

FRAGILITÀ OSSEA

STANCHEZZA

Possono indicare una carenza di magnesio.



#NaturalmenteAntistress

Informazione pubblicitaria.
Gli integratori non vanno intesi quali sostituti di una
dieta sana, variata ed equilibrata.
Si consiglia di leggere le avvertenze presenti sulla
confezione.

magnesiosupremoofficial



magnesio_supremo



Pertanto sembra ragionevole orientare la ricerca sia verso la prevenzione sia verso programmi di valutazione di nuove strategie terapeutiche che impieghino sostanze bioattive di derivazione naturale.

I polifenoli rappresentano i candidati più promettenti per esercitare benefici sulla salute, non solo per l'attività antiossidante. Tuttavia sono comunque necessari ulteriori studi sia *in vitro* sia *in vivo* e ampi studi clinici per colmare le lacune relative alla comprensione del ruolo di tali composti nella prevenzione e nel trattamento della AD.

***UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PAVIA**
Dipartimento di Scienze del Farmaco
****Farmacia Franci, Brescia**

Bibliografia

- Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's Dement*, 2013, 9, 1:63–75.
- Hurd MD, Martorell P, Delavande A, Mullen KJ, Langa KM. Monetary Costs of Dementia in the United States. *N Engl J Med*, 2013, 4, 368, 1: 1326–34.
- Angelini C, Battistin L. Neurologia Clinica. Il. Esculapio, editor. 2014. p. 819.
- Spire-Jones TL, Hyman BT. The Intersection of Amyloid Beta and Tau at Synapses in Alzheimer's Disease. *Neuron*. 2014, 21, 82, 4: 756–71.
- Jameson -Harrison - Fauci - Braunwald - Kasper - Hauser - Longo. Harrison - Principi di Medicina Interna. 2016. p. 3960.
- Lenzi - Di Piero - Padovani. Compendio di neurologia. 2013. p. 650650.
- Du X, Wang X, Geng M. Alzheimer's disease hypothesis and related therapies. *Transl Neurodegener*. 2018, 7:2. doi: 10.1186/s40035-018-0107-y
- Koss DJ, Jones G, Cranston A, Gardner H, Kanaan NM, Platt B. Soluble pre-fibrillar tau and β -amyloid species emerge in early human Alzheimer's disease and track disease progression and cognitive decline. *Acta Neuropathol.*, 2016, 21, 132, 6: 875–95.
- Bejanin A, Schonhaut DR, La Joie R, Kramer JH, Baker SL, Sosa N, et al. Tau pathology and neurodegeneration contribute to cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Brain*, 2017, 1, 140, 12: 3286–300.
- Ow S-Y, Dunstan DE. A brief overview of amyloids and Alzheimer's disease. *Protein Sci.*, 2014, 23, 10: 1315–31.
- Soldano A, Hassan BA. Beyond pathology: APP, brain development and Alzheimer's disease. *Curr Opin Neurobiol.*, 2014; 27: 61–7.
- Baldeiras I, Santana I, Proença MT, Garrucho MH, Pascoal R, Rodrigues A, et al. Oxidative Damage and Progression to Alzheimer's Disease in Patients with Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimer's Dis.*, 2010, 10; 2, 4: 1165–77.
- Paneğyres PK, Chen HY, Coalition against Major Diseases [CAMD]. Early-onset Alzheimer's disease: a global cross-sectional analysis. *Eur J Neurol.*, 2014, 21, 9: 1149-1165.
- Balin BJ, Hudson AP. Etiology and Pathogenesis of Late-Onset Alzheimer's Disease. *Curr Allergy Asthma Rep.*, 2014, 16, 143: 417.
- Shea Y-F, Chu L-W, Chan AO-K, Ha J, Li Y, Song Y-Q. A systematic review of familial Alzheimer's disease: Differences in presentation of clinical features among three mutated genes and potential ethnic differences. *J Formos Med Assoc.*, 2016, 115, 2: 67–75.
- Schindler SE, McConathy J, Ances BM, Diamond MI. Advances in diagnostic testing for Alzheimer disease. *Mo Med.*, 2013, 110, 5: 401–5.
- Wurtman R. Biomarkers in the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Metabolism.*, 2015, 64, 3:47–50.
- Nota 85 | AIFA Agenzia Italiana del Farmaco [Internet]. [cited 2018 Mar 22]. Available from: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-85>
- Singh M, Kaur M, Kukreja H, Chugh R, Silakari O, Singh D. Acetylcholinesterase inhibitors as Alzheimer therapy: From nerve toxins to neuroprotection. *Eur J Med Chem.*, 2013, 70: 165–88.
- Anand A, Patience AA, Sharma N, Khurana N. The present and future of pharmacotherapy of Alzheimer's disease: A comprehensive review. *Eur J Pharmacol.*, 2017, 15, 815: 364–75.
- Suliman NA, Mat Taib CN, Mohd Moklas MA, Adenan MI, Hidayat Baharudin MT, Basir R. Establishing Natural Nootropics: Recent Molecular Enhancement Influenced by Natural Nootropic. *Evid Based Complement Alternat Med.*, 2016;2016: doi10.1155/2016/4391375
- Kumar GP, Khanum F. Neuroprotective potential of phytochemicals. *Pharmacogn Rev.*, 2012, 6, 12: 81–90.
- Cervenka F, Jahodár L. Plant metabolites as nootropics and cognitives. *Ceska Slov Farm.*, 2006, 55, 5: 219–29.
- Akram M, Nawaz A. Effects of medicinal plants on alzheimer's disease and memory deficits. *Neural Regen Res.*, 2017, 12, 4:660–70.
- Gray NE, Sampath H, Zweig JA, Quinn JF, Soumyanath A. Centella asiatica Attenuates Amyloid- β -Induced Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction. *J Alzheimers Dis.*, 2015, 45, 3: 933–46.
- Zhang X-Z, Qian S-S, Zhang Y-J, Wang R-Q. *Salvia miltiorrhiza* : A source for anti-Alzheimer's disease drugs. *Pharm Biol.*, 2016, 2, 54, 1: 18–24.
- Howes MJR, Fang R, Houghton PJ. Effect of Chinese Herbal Medicine on Alzheimer's Disease. 1st ed. Vol. 135, International Review of Neurobiology. Elsevier Inc.; 2017.
- Scheda botanica ginkgo. [cited 2018 Apr 1]. <http://scopolia.unipv.it/>
- OMS, società italiana di fitoterapia. OMS: monografie di piante medicinali - volume 1. 1:299.
- Tewari D, Stankiewicz AM, Mocan A, Sah AN, Tzvetkov NT, Huminiecki L, et al. Ethnopharmacological Approaches for Dementia Therapy and Significance of Natural Products and Herbal Drugs. *Front Aging Neurosci.*, 2018, 12, 10:3. doi: 10.3389/fnagi.2018.00003. eCollection 2018
- Jaswinder K, Rajmeet S, Gurinder S, Harpreet K, Jasvir K, Manpreet K, et al. A Systematic Review on *Huperzia serrata*. *Int J Pharmacogn Phytochem Res.*, 2016, 8, 8: 1250–5.
- Huperzia serrata* [Thunb.] Trevis. [Internet]. [cited 2018 Apr 2]. Available from: http://www.globinmed.com/index.php?option=com_content&view=article&id=106277:huperzia-serrata-thunb-trevis&catid=286&Itemid=357
- Houghton PJ, Ren Y, Howes M-J. Acetylcholinesterase inhibitors from plants and fungi. *Nat Prod Rep.*, 2006, 29, 23: 181-99.
- Howes M-JR. Alkaloids and Drug Discovery for Neurodegenerative Diseases. In: Natural Products. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. 1331–65.
- Shu Y-Z. Recent Natural Products Based Drug Development: A Pharmaceutical Industry Perspective. 1998.
- Mishra S, Palanivelu K. The effect of curcumin [turmeric] on Alzheimer's

- disease: An overview. *Ann Indian Acad Neurol.*, 2008, 11, 1: 13–9.
37. Ru W, Wang D, Xu Y, He X, Sun Y-E, Qian L, et al. Chemical constituents and bioactivities of *Panax ginseng*. *Drug Discov Ther.*, 2015, 9, 1: 23–32.
 38. Li Z-F, Wang Q, Feng Y, Luo X, Fan M, Yang S. Chemical constituents from *Coptis chinensis*. *Zhong Yao Cai.*, 2012, 35, 9: 1438–41.
 39. Sahoo AK, Dandapat J, Dash UC, Kanhar S. Features and outcomes of drugs for combination therapy as multi-targets strategy to combat Alzheimer's disease. *J Ethnopharmacol.*, 2018, 6, 215: 42–73.
 40. Shakeri A, Sahebkar A, Javadi B. *Melissa officinalis* L. – A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *J Ethnopharmacol.*, 2016, 21: 188: 204–28.
 41. OMS, società italiana di fitoterapia. OMS: monografie di piante medicinali - volume 2. 2:366.
 42. Akhondzadeh S, Noroozian M, Mohammadi M, Ohadinia S, Jamshidi AH, Khani M. *Melissa officinalis* extract in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a double blind, randomised, placebo controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*, 2003, 74, 7: 863–6.
 43. Soodi M, Dashti A, Hajimehdipoor H, Akbari S, Ataei N. *Melissa officinalis* acidic fraction protects cultured cerebellar granule neurons against beta amyloid-induced apoptosis and oxidative stress. *Cell J.*, 2017, 18, 4: 556–64.
 44. Wu D, He J, Jiang Y, Yang B. Quality analysis of *Polygala tenuifolia* root by ultrahigh performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry and gas chromatography–mass spectrometry. *J Food Drug Anal.*, 2015, 1, 23, 1: 144–51.
 45. Wang C-M, Liang W, Yew DT. Comparison of two old phytochemicals versus two newly researched plant-derived compounds: potential for brain and other relevant ailments. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014; 2014: 682717.
 46. Orto Botanico Pavia. Scheda botanica - *Crocus sativus* [Internet]. [cited 2018 Apr 3]. Available from: http://scopologia.unipv.it/gis_item.php?id=197&tiposcheda=S&tiposcheda=N&tiposcheda=S
 47. Čahlíková L, Macáková K, Benešová N, Chlebek J, Hošťálková A, Opletal L. Natural compounds (Small molecules) as potential anrd of Alzheimer's disease. *Studies in Natural Products Chemistry.* 2014, 42: 153-194.
 48. Su C-Y, Ming Q-L, Rahaman K, Han T, Qin L-P. *Salvia miltiorrhiza*: Traditional medicinal uses, chemistry, and pharmacology. *Chin J Nat Med.*, 2015, 1, 3: 163–82.
 49. Zhang X-Z, Qian S-S, Zhang Y-J, Wang R-Q. *Salvia miltiorrhiza*: A source for anti-Alzheimer's disease drugs. *Pharm Biol.*, 2016, 54, 1: 18-24.

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