



Foto di Scott Zona

# CARATTERIZZAZIONE, ATTIVITÀ ANTINFIAMMATORIA IN VITRO E IN VIVO DI ESTRATTI DI BOSWELLIA SERRATA ROXB. E APPLICAZIONI IN MEDICINA VETERINARIA

*Boswellia sacra*

*L'incenso, la gommoresina che si estrae dagli alberi appartenenti al genere Boswellia, oltre all'uso millenario nei rituali sacri e religiosi è utilizzato nella medicina Ayurvedica e la moderna ricerca scientifica ne evidenzia e convalida le sue proprietà farmacologiche e terapeutiche.*

\*Martina Bertocchi,  
\*\*Federica Medici

**B**oswellia serrata Roxb., comunemente chiamata “pianta dell’incenso”, è un piccolo albero deciduo originario dell’India, appartenente alla famiglia delle *Burseraceae*. Le piante del genere *Boswellia* presentano uno o più tronchi con un’altezza variabile da 2 a 8 metri. La corteccia, color cenere, può essere facilmente rimossa e la chioma è molto ampia e appiattita. Le foglie sono composte e disposte in modo alterno lungo i rami. I fiori sono piccoli, intensamente profumati e riuniti in grappoli ascellari. La corolla è costituita da 5 petali di colore bianco e internamente sono presenti 10 stami di colore rosso. Il frutto è di forma triangolare, si divide in tre valve e contiene un singolo seme compresso (Fig. 1). Sono circa 30 le specie appartenenti al genere *Boswellia*, le più conosciute delle quali sono *Boswellia serrata*, nativa dell’India, *Boswellia carterii* e *Boswellia frereana*, originarie dell’Africa e *Boswellia sacra*, proveniente dalla penisola Arabica.



Fig. 1: Fiori, foglie, frutti di *Boswellia* (Immagine originale di Carter-1847) (Franz Eugen Köhler, Köhler's Medicinal-Pflanzen).

La parte della pianta utilizzata per la preparazione degli estratti è la resina, ottenuta mediante una piccola incisione superficiale del tronco e dei rami o per mezzo della rimozione di una porzione della corteccia. La resina esce dalle incisioni sotto forma di una sostanza lattiginosa che si solidifica a contatto con l’aria, assumendo l’aspetto di una goccia di colore giallo ambrato o marrone chiaro (Fig. 2).

La qualità e l’odore della resina cambiano a seconda della specie. La raccolta viene eseguita due o tre volte l’anno. In linea generale, le resine più opache sono quelle di migliore qualità. La resina, utilizzata come incenso, era conosciuta da tutte le civiltà antiche e utilizzata durante i rituali sacri e le preghiere. Per la loro rarità e il loro elevato costo, oro, incenso e mirra furono offerti in dono dai Magi a Gesù. I babilonesi, gli indù, i buddisti, i cinesi, gli shintoisti, i greci e i romani introdussero l’uso dell’incenso nelle loro cerimonie rituali. Rimedi contenenti preparazioni a base di incenso sono stati utilizzati da Ippocrate, Galeno e Dioscoride (Ammon, 2006).

Sin dall’antichità, la gommoresina di *B. serrata* veniva impiegata nella medicina tradizionale Ayurvedica per la sua attività antinfiammatoria tanto che *B. serrata* viene menzionata nei testi antichi di Ayurveda con il nome Sanscrito “Gajabhakshya”, che significa “il suo consumo da parte degli elefanti” e citata in tutti i testi originali della *Charaka Samhita*, *Susruta Samhita*, *Astanga Samgraha* e *Astanga Hridaya*. In particolare, in *Charaka Samhita* e *Susruta Samhita* la gommoresina veniva descritta per il trattamento delle artriti (Khan *et al.*, 2016). L’utilizzo curativo dell’incenso si è diffuso in Europa all’inizio del XX secolo, ed è stato menzionato per la prima volta nella Farmacopea tedesca nel 1926.



Fig. 2. Resina di *Boswellia serrata*

I principali componenti della gommoresina ottenuta da diverse specie appartenenti al genere *Boswellia* sono l’olio essenziale (5-9%), i polisaccaridi (21-22%) e la resina pura (65-85%) (Al-Yasiry and Kiczorowska, 2016). Quest’ultima è caratterizzata dalla presenza di acidi triterpenici tetraciclici e pentaciclici, tra i quali gli acidi boswellici sono ritenuti i più interessanti principi attivi del fitocomplesso (Gerbeth *et al.*, 2013) (Fig. 3). Questi acidi possono presentarsi in una configurazione  $\alpha$  o in una configurazione  $\beta$ . Diversi studi farmacologici indicano che i composti con configurazione  $\beta$  sono più attivi rispetto agli  $\alpha$ -isomeri (Abdel-Tawab *et al.*, 2011; Ammon, 2006).

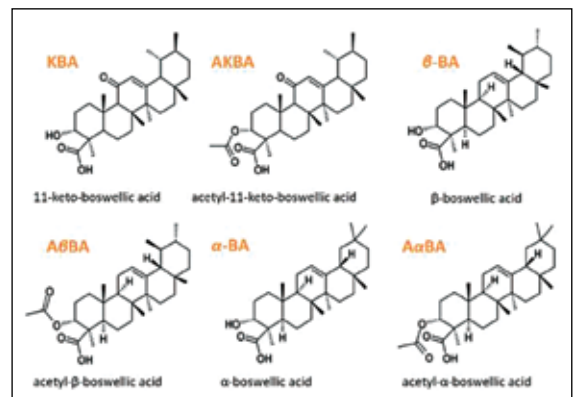


Fig. 3. Struttura chimica dei principali acidi boswellici



Foto di Ventiliago CC BY-ND 2.0

*Boswellia serrata* Roxb

Recentemente, sono stati riportati promettenti risultati scientifici a sostegno delle proprietà farmacologiche degli estratti ottenuti dalla gommoresina di *Boswellia*, sia in modelli *in vitro* che *in vivo*. In particolare, l'impiego di questa droga è stato studiato nella cura di patologie infiammatorie quali colite cronica, colite ulcerosa, malattia di Crohn, asma bronchiale ed edema cerebrale peritumorale (Ammon, 2006; Gupta *et al.*, 2017; Khan *et al.*, 2016; Moussaieff and Mechoulam, 2009; Siddiqui, 2011). Dal punto di vista farmacologico, inizialmente le ricerche si sono concentrate soprattutto sul ruolo dell'acido 3-O-acetil-11-cheto- $\beta$ -boswellico (AKBA) e dell'acido 11-cheto- $\beta$ -boswellico (KBA) come inibitori della 5-lipossigenasi. Questo enzima catalizza la trasformazione dell'acido arachidonico in 5-idroperossilicosatetraenoato, precursore dei leucotrieni che sono importanti mediatori coinvolti nel processo infiammatorio. In questi ultimi anni, è stato dimostrato che anche altri componenti del fitocomplesso possiedono attività antinfiammatoria. Per esempio, l'acido  $\beta$ -boswellico ( $\beta$ BA) si è dimostrato in grado di inibire l'elastasi leucocitaria umana, la catepsina G e la prostaglandina E sintetasi microsomiale (Abdel-Tawab *et al.*, 2011). Alcuni studi hanno riportato una notevole variabilità nella presenza di questi principi attivi all'interno di prodotti reperibili in commercio (Mannino *et al.*, 2016; Meins *et al.*, 2016).

In questo complesso scenario si inserisce la nostra ricerca che si è focalizzata dapprima sulla caratterizzazione di sette estratti commerciali e sull'analisi quali-quantitativa degli stessi. Successivamente è stata valutata la citotossicità e l'attività antinfiammatoria *in vitro* di due differenti preparati (un estratto secco e un estratto idro-enzimatico) ottenuti da gommoresina di *B. serrata* su



Foto di Deepa Mohan

*Boswellia*  
*Boswellia sacra*



Foto di Scott Zona

colture primarie di cellule endoteliali di aorta di suino (pAEC). Infine è stato valutato l'effetto antinfiammatorio *in vivo* di un estratto secco in cani affetti da patologie osteoarticolari. Viene inoltre riportato un "case report" relativo al possibile uso di *B. serrata* in associazione alla terapia insulinica per il controllo della glicemia in un cane diabetico.

## Materiali e Metodi

Sei estratti secchi commerciali (A-F) (titolati al 65% di acidi boswellici, come da certificato del produttore) e un estratto idro-enzimatico (G) di *B. serrata* sono stati solubilizzati in metanolo e analizzati mediante HPLC-DAD, utilizzando un protocollo opportunamente messo a punto (Beggelli *et al.*, 2017). La presenza di un gruppo chetone consente l'identificazione di KBA e AKBA a 260 nm, mentre il  $\beta$ BA deve essere analizzato alla lunghezza d'onda di 210 nm, a causa dell'assenza di cromoforo. Con l'utilizzo dei tre principi attivi puri usati come standard analitici, è stato possibile quantificare nei diversi estratti KBA, AKBA e  $\beta$ BA.

Per quanto riguarda la parte *in vitro*, sono state utilizzate colture primarie di cellule endoteliali di suino (pAEC). Su queste cellule sono stati valutati gli effetti dei tre principi attivi puri (KBA, AKBA e  $\beta$ BA) e di due differenti estratti: un estratto secco a uso veterinario (A) e un estratto idro-enzimatico (G) ottenuto mediante un innovativo metodo di estrazione (Setti e Zanichelli, 2009). Per la valutazione della citotossicità, le cellule sono state esposte a concentrazioni crescenti dei principi attivi puri, dell'estratto secco (A) (0,1 - 100  $\mu$ g estratto secco / mL) e dell'estratto idro-enzimatico (G) (2,4 - 2400  $\mu$ g resina/mL) per 24 ore. La vitalità cellulare è stata valutata mediante il saggio MTT (bromuro di 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il) -2,5-difeniltetrazolio). In particolare, l'enzima mitocon-

driale succinato deidrogenasi, attivo soltanto nelle cellule vitali, riduce l'MTT (colore giallo) a formazano (un sale di colore blu). Tale reazione è misurata mediante la lettura spettrofotometrica del campione, alla lunghezza d'onda di 570 nm. Per la valutazione *in vitro* dell'effetto antinfiammatorio degli estratti di *B. serrata*, le cellule endoteliali sono state trattate per 24 ore con lipopolisaccaride (LPS), un'endotossina batterica prodotta da *E. coli* 055: B5, e contemporaneamente esposte agli estratti secchi A, C ed E, all'estratto idro-enzimatico (G) e ai principi attivi puri alle stesse concentrazioni utilizzate per la valutazione della citotossicità. La vitalità cellulare è stata analizzata mediante saggio MTT, come descritto precedentemente. Per la prova *in vivo*, sono stati inclusi nello studio 5 cani, sia maschi che femmine, con età media superiore ai 10 anni e di

per un periodo di 4 settimane. È stato consigliato ai proprietari dei cani di somministrare la capsula direttamente in bocca all'animale o di metterla in un bocconcino di cibo umido molto appetibile per mascherare il retrogusto amaro di *B. serrata* che avrebbe potuto portare il cane a rifiutare le somministrazioni seguenti. Al fine di valutare l'efficacia del protocollo applicato a ogni paziente incluso nel presente studio, lo stato di salute è stato valutato prima dell'inizio della terapia e al termine delle 4 settimane di somministrazione dell'integratore fitoterapico, mediante una visita generale, una visita specialistica ortopedica ed esami emato-biochimici e delle urine. Nel periodo della prova è stato chiesto ai proprietari degli animali di compilare un questionario contenente domande relative all'abilità dei cani di svolgere determinate attività in ambiente domestico (Fig. 4).

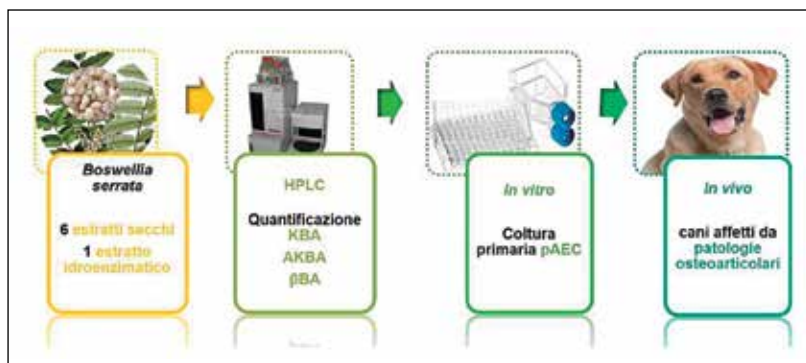


Fig. 4. Schema riassuntivo del disegno sperimentale

taglia medio-grande, con peso medio superiore ai 20 kg. Questi soggetti erano tutti in cura presso l'Ospedale Didattico Veterinario del Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie dell'Università di Bologna perché affetti da osteoartrite cronica. Il trattamento prevedeva l'utilizzo di un estratto secco di *B. serrata* a uso veterinario. Ai pazienti è stato somministrato l'estratto in capsule con un dosaggio di 30 mg/kg/die suddiviso in due somministrazioni giornaliere al momento dei pasti,

## RISULTATI E DISCUSSIONI

### Caratterizzazione degli estratti

I sette estratti secchi di *B. serrata* utilizzati in questo lavoro a una prima analisi sensoriale hanno evidenziato una grande variabilità nel colore, nella fragranza e nella consistenza. Le tonalità di colore dei vari estratti secchi andavano da bianco-avorio a marrone chiaro. Il profumo di incenso in alcuni



Fig. 5. Estratti di *B. serrata*: A-F Estratti secchi, G Estratto idro-enzimatico

Estratti	Colore	Intensità odore di incenso	Consistenza
A	giallo-marrone	+	sabbiosa
B	bianco-avorio	++	fine
C	Bianco	+	farinosa
D	bianco-avorio	+	fine
E	Beige	+++	sabbiosa
F	bianco-avorio	++	fine

Tabella 1. Caratteristiche degli estratti di *B. serrata*

estratti era appena percepibile, mentre in altri molto intenso. Al tatto, la consistenza della grana in alcuni estratti risultava molto fine, quasi farinosa, mentre in altri era più grossolana. Abbiamo analizzato anche un estratto idro-enzimatico di *B. serrata*. Questa nuova formulazione è un estratto acquoso ottenuto con un processo di bioliquefazione basato su bio-catalisi enzimatica (Setti e Zanichelli, 2009). Questo estratto, contenente l'80% di glicerolo, appariva viscoso, opaco, di un colore giallo pallido e con un'intensa fragranza di incenso (Fig. 5) (Tab. 1).

Tutti gli estratti sono stati analizzati in HPLC per identificare

e quantificare mediante l'utilizzo di standard analitici KBA, AKBA e  $\beta$ BA (Fig. 6a); questi acidi boswellici sono considerati i principali principi attivi responsabili dell'azione farmacologica di *B. serrata* (Ammon, 2006; Gerbeth *et al.*, 2013). I cromatogrammi ottenuti hanno messo in evidenza una grande variabilità del fitocomplesso presente nei diversi campioni analizzati. A titolo di esempio, in

Estratti	Concentrazione <sup>1</sup>	% nell'estratto di <i>Boswellia serrata</i> <sup>2</sup>
A	38.30±1.01	3.83±0.10
B	17.18±0.05	1.72±0.005
C	3.08±0.06	0.31±0.01
D	24.35±1.87	2.43±0.19
E	nd <sup>*</sup>	nd <sup>*</sup>

figura 6b viene riportato il cromatogramma di uno degli estratti analizzati, con indicati i tempi di ritenzione relativi ai tre acidi boswellici identificati: 13 minuti per KBA, 26 minuti per AKBA e 49 minuti per  $\beta$ BA, mentre in tabella 2 sono riportate le concentrazioni di AKBA negli estratti esaminati. L'estratto E, pur essendo ricco di KBA e  $\beta$ BA, non conteneva AKBA, mentre l'estratto A conteneva la concentrazione più elevata di AKBA.

Il cromatogramma dell'estratto idro-enzimatico mostrava un profilo più complesso, contenente numerosi picchi oltre a quelli corrispondenti a KBA, AKBA e  $\beta$ BA. Questa differenza potrebbe essere dovuta al diverso metodo di preparazione di questa particolare formulazione.

Tabella 2: Quantificazione di AKBA in estratti di *Boswellia serrata*. I dati sono riportati come media  $\pm$  SD (n=3). Campioni A-F = estratti secchi, campione G = estratto idro-enzimatico (Beghelli *et al.*, 2017).

<sup>1</sup>Concentrazione espressa come mg/g di estratto secco, ad eccezione dell'estratto G (mg/mL di estratto idro-enzimatico). <sup>2</sup>Percentuale espressa come g/100 g di estratto secco, ad eccezione dell'estratto G (mg/100mL di estratto idro-enzimatico). \*nd = not detectable.

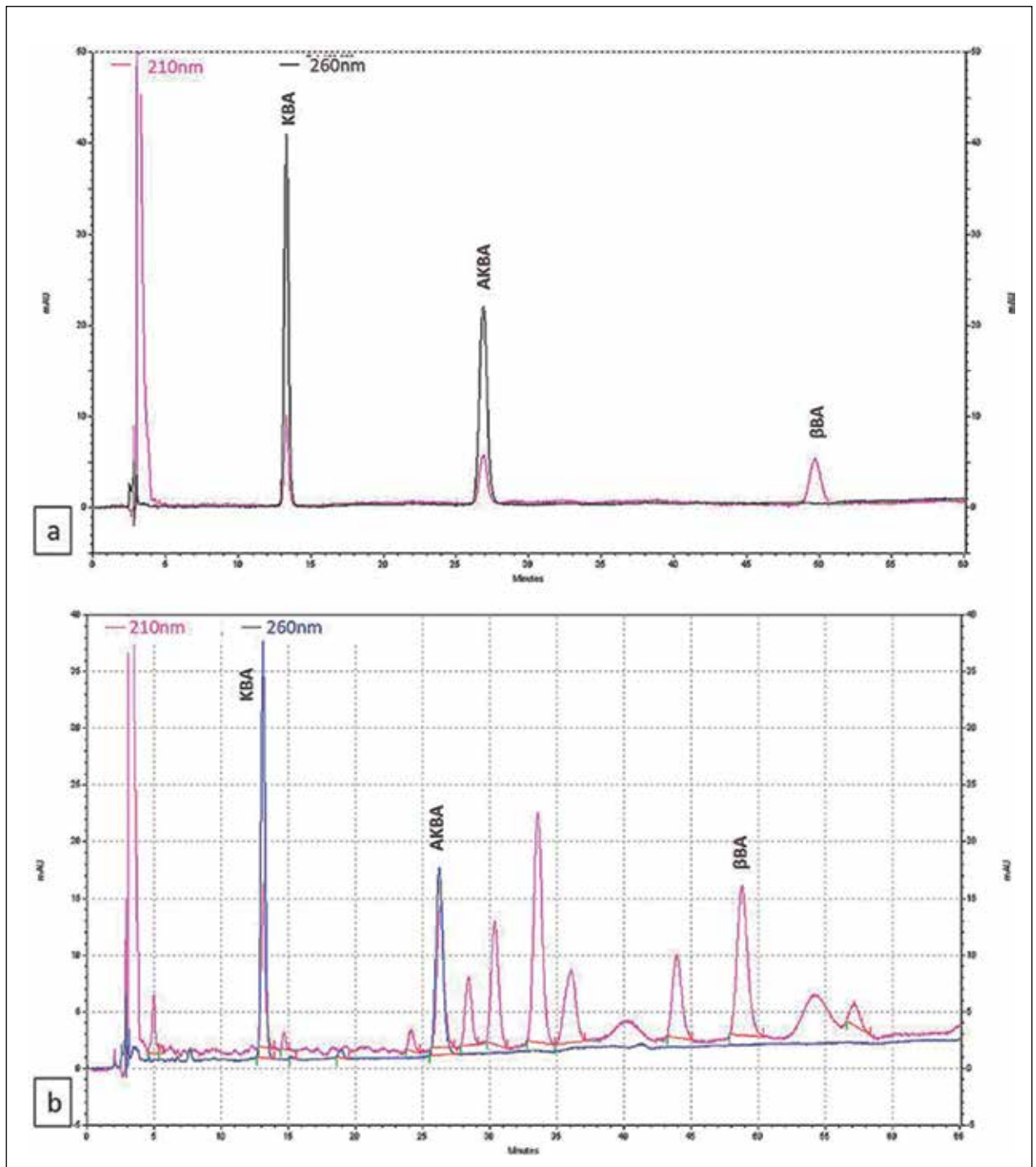


Fig. 6. a) Profilo cromatografico dei tre standard analitici KBA, AKBA e BA a 260 (cromatogramma nero) e 210 nm (cromatogramma rosa); b) profilo cromatografico di uno degli estratti di gommoresina di *Boswellia serrata* analizzato a 260 (cromatogramma nero) e 210 nm (cromatogramma rosa).

Dalle analisi effettuate è stata evidenziata una grande variabilità nel contenuto di acidi boswellici nei diversi estratti.

La variabilità riscontrata nella composizione degli estratti può essere attribuita all'origine geografica delle piante utilizzate, ai processi di estrazione e anche a

errori nell'identificazione della specie da parte dei produttori locali. Per esempio, l'estratto C, contenente basse percentuali di AKBA in confronto agli altri estratti, potrebbe derivare da altre specie appartenenti al genere *Boswellia*, come *B. frereana*, secondo quanto riportato da al-

tri autori (Buchele *et al.*, 2003; Frank e Unger, 2006).

Nonostante gli estratti secchi commerciali analizzati siano certificati al 65% di acidi boswellici, questo dato risulta assolutamente irrealistico, come dimostrato dalle nostre analisi e confermato recentemente anche da altri au-

tori (Mannino *et al.*, 2016 Meins *et al.*, 2016), in quanto gli acidi boswellici rappresentano soltanto una parte degli acidi organici totali che vengono titolati dai metodi di analisi non specifici utilizzati per le certificazioni. Sarebbero quindi necessari metodi più specifici e accurati per quantificare gli acidi boswellici negli estratti di *B. serrata* a uso fitoterapico.

### Attività antinfiammatoria *in vitro* in colture endoteliali di suino

Un estratto secco a uso veterinario (A) e l'estratto idro-enzimatico (G) sono stati utilizzati per studiare l'attività antinfiammatoria di *Boswellia* in un modello *in vitro* di cellule endoteliali suine pAEC (Fig. 7).

Le cellule sono state dapprima

cellulare prossima al 50% alle dosi più alte. L'estratto idro-enzimatico non ha mostrato invece citotossicità a nessuna delle dosi analizzate, probabilmente perché questa formulazione contiene un particolare fitocomplesso che non determina effetti tossici sulle cellule endoteliali. I tre principi attivi puri hanno invece ridotto la vitalità cellulare, in particolare l'AKBA, alle dosi più alte.

Per valutare l'attività antinfiammatoria degli estratti di *B. serrata* è stato utilizzato un modello di cellule endoteliali stimulate con LPS. Le dosi impiegate sono state le stesse utilizzate per l'analisi della citotossicità. In aggiunta, sono stati analizzati anche gli estratti C ed E alla dose di 0,1 µg di estratto secco/mL.

nare la vitalità cellulare a tutte le dosi studiate. Infine, nessuno degli acidi boswellici puri, utilizzato alla concentrazione presente nei fitoestratti, è stato in grado di ridurre la citotossicità indotta da LPS. Questi risultati supportano l'ipotesi che l'attività antinfiammatoria degli estratti di *B. serrata* non sia dovuta esclusivamente alla presenza dei più studiati acidi boswellici, ma che sia correlata anche ad altre molecole bioattive. Le proprietà antinfiammatorie degli estratti di *B. serrata* potrebbero essere dovute anche ad altre molecole biologicamente attive, come l'incensolo, in accordo con quanto riportato da altri autori (Abdel-Tawab *et al.*, 2011; Gayathri *et al.*, 2007; Moussaieff *et al.*, 2007).

### Attività antinfiammatoria *in vivo* in cani affetti da patologie osteoarticolari

L'osteoartrite è una patologia cronica con alta prevalenza nei cani; si stima infatti che circa il 20% della popolazione adulta ne sia colpito, con conseguente dolore cronico e ridotta qualità della vita (Comblain *et al.*, 2016; Smith *et al.*, 2006). La somministrazione dell'estratto secco di *B. serrata* a 5 cani affetti da patologie osteoarticolari croniche ha portato a un miglioramento della zoppia dal punto di vista clinico. Inoltre, i proprietari hanno riferito un miglioramento generale dell'attività motoria degli animali, i quali hanno svolto con maggior facilità le attività della vita quotidiana e hanno incrementato la propensione al gioco. L'analisi di parametri emato-biochimici ha permesso di escludere effetti tossici sull'organismo dopo un mese di trattamento. Inoltre, è stato possibile evidenziare una diminuzione dell'attività della fosfatasi alcalina in 3 soggetti, confermando anche *in vivo* l'ef-

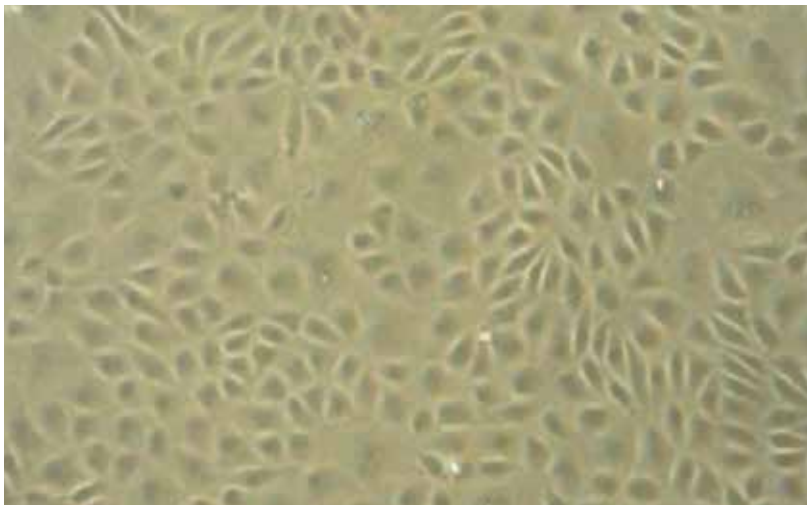


Fig. 7. Cellule endoteliali di aorta di maiale (porcine Aortic Endothelial Cells pAEC) in coltura primaria

esposte a concentrazioni crescenti dei fitoestratti per valutare l'eventuale citotossicità degli stessi. L'estratto secco ha mostrato sulle pAEC un chiaro effetto dose dipendente. Alle dosi più basse (0,1, 1 µg estratto secco/mL), infatti, non è stato riportato nessun segno di citotossicità, mentre alle dosi più alte (10, 100 µg estratto secco/mL) è stata evidenziata una progressiva riduzione della vitalità

L'estratto secco A ha mostrato la sua efficacia alle dosi più basse, mentre ha incrementato la citotossicità indotta da LPS alle dosi più alte, arrivando al 70% di riduzione della vitalità. Nonostante non contenessero alcuni acidi boswellici, anche gli estratti C ed E hanno presentato attività antinfiammatoria, seppur minore rispetto all'estratto A, mentre l'estratto idro-enzimatico è risultato il più efficace nel ripristi-

## CURIOSITÀ

- Le resine delle specie di *Boswellia* vengono bruciate durante le cerimonie religiose, perché predispongono uno stato d'animo favorevole alla meditazione e alla preghiera.

- *Incense* e *perfume* sono di origine latina e includono l'essenza della pratica di fumigazione. *Incense* significa "incenso bruciato" e rappresenta alcuni oggetti che continuano a bruciare nel tempo. *Perfume* è un nome composto da *per* e *fumum* e letteralmente significa "attraverso il fumo" e si riferisce al veicolo attraverso il quale l'aroma viene disperso.

- L'albero di *Boswellia* è conosciuto come "Olibanum", dal latino *oleum Libani*.

- La resina ottenuta da diverse specie di *Boswellia*, è conosciuta con il nome di *frankincense*; questo nome deriva dal termine francese "franc encens", che significa incenso vero o "libero" (Preedy, 2016). *Indian frankincense*, *Indian Olibanum* (Inglese), *Salaibaum* (Tedesco), *Baswellie-dentelee* (Francese), *Sallaki* (Sanscrito), *Salai Guggal* (Hindi) sono diversi sinonimi per indicare l'incenso (Bone and Mills, 2013).

fetto antinfiammatorio sull'apparato osteoarticolare di questo estratto, in accordo con quanto riportato da Reichling *et al.*, 2004. L'utilizzo come fitoterapico di *B. serrata* può rappresentare quindi una valida alternativa ai farmaci FANS normalmente utilizzati per la cura di patologie osteoarticolari croniche, soprattutto in quei pazienti in cui la concomitante presenza di altre patologie dovute all'età avanzata, non ne consentano l'utilizzo per lunghi periodi.

## Case report - Effetto della somministrazione di estratto secco di *B. serrata* in aggiunta alla terapia insulinica per il controllo della glicemia in un cane diabetico

Il diabete mellito è un disturbo comune nei cani di mezza età o anziani. Le possibilità di trattamento sono simili a quelle per l'uomo e prevedono la somministrazione di insulina, associata a esercizio fisico e dieta appropriata. Poiché alcuni cani diabetici possono sviluppare risposte immunitarie umorali all'insulina esogena con conseguente fallimento del trattamento, l'uso di terapie complementari potrebbe rappresentare una nuova e interessante strategia terapeutica per il diabete mellito in associazione alla tradizionale terapia insulinica. L'obiettivo principale di questo lavoro preliminare era valutare una nuova strategia terapeutica per il diabete mellito, basata sull'associazione della terapia insulinica con la somministrazione orale di un estratto secco di *B. serrata* per migliorare il controllo glicemico in un cane diabetico.

Un cane meticcio di nove anni, sterilizzato, con diagnosi di diabete mellito è stato trattato con dosi crescenti di insulina a partire da 0,2 U/kg fino a 0,6 U/kg ogni 12 ore. Venti settimane dopo l'inizio della terapia insulinica i sintomi clinici erano scomparsi ma, dall'analisi delle curve glicemiche effettuate settimanalmente, si potevano evidenziare ancora picchi iperglicemici e una glicemia media giornaliera maggiore al valore raccomandato dalle linee guida (Rucinsky *et al.*, 2010). Per migliorare la sensibilità all'insulina e/o stimolare la secrezione di insulina endogena, è stato somministrato per via orale un estratto secco di *Boswellia serrata* alla

dose iniziale di 15 mg/kg ogni 12 ore. L'integrazione con *B. serrata* per 4 settimane ha portato a un miglioramento del controllo della glicemia e non sono stati osservati effetti indesiderati o reazioni avverse durante lo studio. Questo *case report* fornisce le prime prove in medicina veterinaria di un effetto positivo dell'integrazione alimentare con *B. serrata* associata alla terapia insulinica tradizionale sul controllo glicemico in un cane diabetico, analogamente a quanto osservato nell'uomo in pazienti affetti da diabete di tipo 1 (Schrott *et al.*, 2014) o 2 (Ahangarpour *et al.*, 2014). Sono ovviamente necessari studi clinici più ampi per fornire una prova definitiva dell'efficacia di *B. serrata* (Andreani *et al.*, 2017).

## Conclusioni

Nel complesso, i risultati ottenuti confermano l'azione antinfiammatoria degli estratti di *B. serrata* in un modello di cellule endoteliali *in vitro* e ribadiscono l'importanza del fitocomplesso per l'efficacia dell'azione farmacologica. Tuttavia, i dati a nostra disposizione dimostrano che diverse formulazioni ottenute dalla stessa specie botanica possono presentare effetti biologici significativamente diversi sulle cellule endoteliali. A seconda della dose e/o della formulazione si possono avere effetti protettivi o citotossicità. Viene quindi ribadita la necessità di specifici protocolli analitici per la quantificazione degli acidi boswellici in estratti di *B. serrata* e una attenta caratterizzazione degli estratti per ottimizzarne l'utilizzo in ambito fitoterapico sia umano che veterinario. La fitoterapia veterinaria è ancora agli albori e sono necessarie molte ricerche per fornire solide basi alle applicazioni cliniche e terapeutiche. Ci auguriamo che i dati preliminari che riportiamo in questo articolo possano con-

tribuire allo sviluppo di una fitoterapia veterinaria basata su evidenze sperimentali.

**Il presente articolo in parte rielabora i dati riportati nella tesi di Laurea Magistrale in Biologia della Salute, svolta da Federica Medici presso il Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie dell'Università di Bologna, Relatore Prof.ssa Gloria Isani**

**\*Biologa, dottoranda in Scienze Veterinarie**

**\*\*Biologa, Master in Fitoterapia**

## Bibliografia

- Abdel-Tawab, M., Werz, O., and Schubert-Zsilavecz, M. (2011). *Boswellia serrata*. *Clin. Pharmacokinet.* 50, 349–369.
- Ahangarpour, A., Heidari, H., Fatemeh, R., Pakmehr, M., Shahbazian, H., Ahmadi, I., Mombeini, Z., and Mehrangiz, B. (2014). Effect of *Boswellia serrata* supplementation on blood lipid, hepatic enzymes and fructosamine levels in type2 diabetic patients. *J. Diabetes Metab. Disord.* 13, 29.
- Al-Yasiry, A.R.M., and Kiczorowska, B. (2016). Frankincense - Therapeutic properties. *Postepy Hig. Med. Dosw.* 70, 380–391.
- Ammon, H. (2006). Boswellic Acids in Chronic Inflammatory Diseases. *Planta Med.* 72, 1100–1116.
- Andreani, G., Ferlizza, E., Beghelli, D., and Isani, G. (2017). Effect of *Boswellia serrata* supplementation in addition to insulin on glycemic control in a diabetic dog. *Slov. Vet. Res.* 54, 173–179.
- Beghelli, D., Isani, G., Roncada, P., Andreani, G., Bistoni, O., Bertocchi, M., Lupidi, G., and Alunno, A. (2017). Antioxidant and *Ex Vivo* Immune System Regulatory Properties of *Boswellia serrata* Extracts. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017, 1–10.
- Bone, K., and Mills, S. (2013). *Principles and Practice of Phytotherapy Modern Herbal Medicine*. (Elsevier Health Sciences UK).
- Buchele, B., Zugmaier, W., and Simmet, T. (2003). Analysis of pentacyclic triterpenic acids from frankincense gum resins and related phytopharmaceuticals by high-performance liquid chromatography. Identification of lupeolic acid, a novel pentacyclic triterpene. *J. Chromatogr. B* 791, 21–30.
- Comblain, F., Serisier, S., Barthelemy, N., Balligand, M., and Henrotin, Y. (2016). Review of dietary supplements for the management of osteoarthritis in dogs in studies from 2004 to 2014. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 39, 1–15.
- Frank, A., and Unger, M. (2006). Analysis of frankincense from various *Boswellia* species with inhibitory activity on human drug metabolising cytochrome P450 enzymes using liquid chromatography mass spectrometry after automated on-line extraction. *J. Chromatogr. A* 1112, 255–262.
- Gayathri, B., Manjula, N., Vinaykumar, K.S., Lakshmi, B.S., and Balakrishnan, A. (2007). Pure compound from *Boswellia serrata* extract exhibits anti-inflammatory property in human PBMCs and mouse macrophages through inhibition of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , NO and MAP kinases. *Int. Immunopharmacol.* 7, 473–482.
- Gerbeth, K., Hüsich, J., Fricker, G., Werz, O., Schubert-Zsilavecz, M., and Abdel-Tawab, M. (2013). *In vitro* metabolism, permeation, and brain availability of six major boswellic acids from *Boswellia serrata* gum resins. *Fitoterapia* 84, 99–106.
- Gupta, M., Rout, P.K., Misra, L.N., Gupta, P., Singh, N., Darokar, M.P., Saikia, D., Singh, S.C., and Bhakuni, R.S. (2017). Chemical composition and bioactivity of *Boswellia serrata* Roxb. essential oil in relation to geographical variation. *Plant Biosyst. - An Int. J. Deal. with All Asp. Plant Biol.* 151, 623–629.
- Khan, M.A., Ali, R., Parveen, R., Najmi, A.K., and Ahmad, S. (2016). Pharmacological evidences for cytotoxic and anti-tumor properties of Boswellic acids from *Boswellia serrata*. *J. Ethnopharmacol.* 191, 315–323.
- Mannino, G., Occhipinti, A., and Maffei, M. (2016). Quantitative Determination of 3-O-Acetyl-11-Keto- Boswellic Acid (AKBA) and Other Boswellic Acids in *Boswellia sacra* Flueck (syn. *B. carteri* Birdw) and *Boswellia serrata* Roxb. *Molecules* 21, 1329.
- Meins, J., Artaria, C., Riva, A., Morazoni, P., Schubert-Zsilavecz, M., and Abdel-Tawab, M. (2016). Survey on the Quality of the Top-Selling European and American Botanical Dietary Supplements Containing Boswellic Acids. *Planta Med.* 82, 573–579.
- Moussaieff, A., and Mechoulam, R. (2009). *Boswellia* resin: from religious ceremonies to medical uses; a review of in-vitro, in-vivo and clinical trials. *J. Pharm. Pharmacol.* 61, 1281–1293.
- Moussaieff, A., Shohami, E., Kashman, Y., Fride, E., Schmitz, M.L., Renner, F., Fiebich, B.L., Munoz, E., Ben-Neriah, Y., and Mechoulam, R. (2007). Incensole acetate, a novel anti-inflammatory compound isolated from *Boswellia* resin, inhibits nuclear factor-kappa B activation. *Mol. Pharmacol.* 72, 1657–1664.
- Preedy, V.R. (2016). *Essential Oils in Food Preservation, Flavor and Safety*.
- Reichling, J., Schmökkel, H., Fitz, J., Bucher, S., and Saller, R. (2004). Dietary support with *Boswellia* resin in canine inflammatory joint and spinal disease. *Schweiz. Arch. Tierheilkd.* 146, 71–79.
- Rucinsky, R., Cook, A., Haley, S., Nelson, R., Zoran, D.L., and Poundstone, M. (2010). AAHA Diabetes Management Guidelines for Dogs and Cats. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 46, 215–224.
- Schrott, E., Laufer, S., Lämmerhofer, M., and Ammon, H.P.T. (2014). Extract from gum resin of *Boswellia serrata* decreases IA2-antibody in a patient with “Late onset Autoimmune Diabetes of the Adult” (LADA). *Phytomedicine* 21, 786.
- Setti, L., and Zanichelli, D. (2009). Bioli-quefaction as a bio-refinery’s approach for the production of natural bioactive compounds for functional cosmetics. In *Waste Recovery: Strategies, Techniques and Applications in Europe*, L. Morselli, F. Passarini, and I. Vassura, eds. (Milan, Italy: Franco Angeli), pp. 122–128.
- Siddiqui, M.Z. (2011). *Boswellia serrata*, a potential antiinflammatory agent: an overview. *Indian J. Pharm. Sci.* 73, 255–261.
- Smith, G.K., Paster, E.R., Powers, M.Y., Lawler, D.F., Biery, D.N., Shofer, F.S., McKelvie, P.J., and Kealy, R.D. (2006). Lifelong diet restriction and radiographic evidence of osteoarthritis of the hip joint in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 229, 690–693.



*Anemone vernalis*