

# HYPERICUM: UN GENERE DA RISCOPRIRE

Foto di B. Agostinelli



*Hypericum perforatum*

*Hypericum perforatum*, l'iperico dai piccoli fiori gialli ampiamente diffuso in Italia è conosciuto principalmente per la sua azione antidepressiva. Numerose altre piante dello stesso genere, con profili fitochimici simili, sono studiate per le diverse proprietà farmacologiche che stanno emergendo da questa continua ricerca, il cui frutto è l'identificazione dei vari costituenti chimici e il chiarimento dei meccanismi delle loro attività biologiche.

\* **Edoardo Napoli**

**L'**indagine fitochimica sui potenziali usi delle specie meno conosciute delle piante medicinali rappresenta una necessaria sfida in termini sia di moderna e innovativa fitoterapia che di conservazione della biodiversità vegetale. La scoperta di nuove applicazioni terapeutiche

per un fitocomplesso è diventata più difficile negli ultimi anni a causa delle richieste legittime, ma sempre più stringenti, della comunità scientifica circa la comprensione delle basi biomolecolari della loro potenziale attività. Per contro, proprio la maggiore comprensione dei meccanismi biomolecolari per alcune malattie ha paradossalmente aperto le porte a una progressiva e doverosa rivalutazione di alcuni generi di piante medicinali cadute colpe-

volmente nel dimenticatoio per mancanza di conoscenza fitochimica o sull'attività farmacologica dei loro estratti potenzialmente bioattivi. Inoltre, lo sfruttamento di specie meno conosciute di interesse fitoterapico garantirebbe un evidente vantaggio per la tutela della biodiversità, in quanto innescherebbe una serie di azioni "virtuose" per la loro tutela e conservazione anche allo stato spontaneo. Questo concetto si adatta molto bene all'Iperico, di cui sono

bene note e consolidate le proprietà medicinali di una specie, l'Iperico perforato, e molto ancora c'è da ri-scoprire per tutte le altre specie appartenenti al genere.

### Il capostipite del genere *Hypericum*: l'Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*)

Il genere *Hypericum* appartiene alla famiglia delle Clusiaceae Lindl. (sinonimo Hypericaceae Juss., APG III, 2009). È originario dell'Europa, Asia e Nord Africa ed è stato introdotto anche in Nord America diffondendosi in tutte le aree temperate dell'emisfero meridionale (Carrubba, 2012). Il genere comprende circa 480 specie la più nota delle quali è l'Iperico perforato (*H. perforatum*) detta anche 'Erba di San Giovanni' diventata, ai giorni nostri, una delle piante medicinali più commercializzate nel mondo. L'Iperico perforato ha una storia fitoterapica lunga più di 2400 anni (Saddiqe, 2010). L'uso medicinale dei suoi fiori è documentato dai medici erboristi greci Ippocrate (460-370 a.C. nel "*Corpus Hippocraticum*"), Teofrasto (371-286 a.C. in "*De Historia Plantarum*"), Dioscoride (40 d.C.-90 d.C. in "*De materia medica*") e soprattutto Galeno (ca. 130-220 d.C.) il quale consiglia l'uso degli estratti floreali di Iperico per diversi usi terapeutici tra i quali la cura per i morsi di rettili, i dolori mestruali, vari disturbi gastrointestinali, le ulcere, gli stati depressivi. Dioscoride consigliava l'uso degli stessi medicamenti per la cura e la cicatrizzazione di ferite e bruciatore



*Hypericum perforatum*

Foto di S. Del Moro

e per la sciatalgia. Anche Plinio il vecchio (23-79 a.C.) cita l'Iperico perforato come pianta medicinale nel suo "*Naturalis Historiae*", consigliandolo come astringente e diuretico. Dalla tradizione Greca e Romana il suo uso è continuato nel Medioevo, ammantandosi anche di miti e leggende oltre a rafforzarsi dal punto di vista fitoterapico. Sono di questo periodo l'attribuzione del nome comune Erba di San Giovanni, probabilmente per la capacità dei fiori di liberare, per estrazione, sostanze dal colore rosso intenso in onore di Giovanni Battista, ritenendo che questo "fenomeno" avvenisse il 29 agosto, in corrispondenza con l'anniversario della decapita-

zione del santo. Quale che sia l'origine del nome, è certo che nel medioevo, la notte della vigilia di S. Giovanni, era tradizione dormire con un mazzolino d'Iperico sotto il cuscino, con la convinzione che così facendo, il santo proteggesse il dormiente dalla morte per un anno intero e dalla tentazione dei demoni. Oltre agli estratti acquosi e idroalcolici, la medicina tradizionale ha utilizzato sin dai tempi più antichi anche l'olio (*Hyperici oleum*, ottenuto dalla macerazione dei fiori di Iperico seguita dall'esposizione al sole per 2-3 settimane) come rimedio per le ustioni e cicatrizzante delle ferite: questa indicazione è riportata già nella *London pharmaco-*

- Produzione saponette vegetali 100% personalizzate per erboristerie, profumerie, farmacie
- Saponette da Hotel
- Produzione di cosmetici
- Lavorazione c/o terzi





**Alchimia Soap Srl**  
Via Mantova, 5  
21057 Olgiate Olona (VA)  
Tel.: 0331631582  
Fax: 0331674574  
[www.alchimiasoap.it](http://www.alchimiasoap.it)  
[soap@alchimiasoap.it](mailto:soap@alchimiasoap.it)



Foto di Rischley

*Hypericum calycinum*

*poeia* del 1618 (Urdang, 1944). Ai giorni nostri l'Iperico perforato è considerato una delle piante medicinali con la più consolidata e verificata attività farmacologica, sancita dalla citazione nella Farmacopea Europea, dalla pubblicazione della relativa monografia dell'*European Committee on Herbal Medicine Products* (HMPC, 2009a), dal successivo report di valutazione (HMPC, 2009b) e dalla pubblicazione della monografia dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO, 2004). Negli ultimi anni il consumo di prodotti derivati dall'Iperico perforato ha registrato un aumento tale da farlo considerare una delle piante medicinali più utilizzate al mondo (Willis, 2000). L'Iperico, e in particolare i suoi estratti idroalcolici, sono indicati soprattutto per la loro attività antidepressiva. Questa indicazione, che è consolidata sia dall'uso tradizionale che da numerosi studi scientifici (Butterweck, 1997), è stata in un primo tempo attribuita principalmente al contenuto in ipericine. Recentemente questa posizione è stata rivista, ridistribuendo il contributo all'attività antidepressiva anche ad altri componenti degli estratti di iperico quali gli acilfloroglucinolici e i polifenoli (Mennini, 2004).

### Metaboliti principali e loro uso terapeutico

L'Iperico è tradizionalmente utilizzato come oleolito o come estratto acquoso o idroalcolico delle parti aeree della pianta. L'estratto idroalcolico risulta chimicamente complesso e i metaboliti più abbondanti considerati biologicamente attivi appartengono alle classi dei naftodiantroni (ipericine), acilfloroglucinolici (iperforine) e flavonoidi (Fig. XXX).

I *naftodiantroni* sono metaboliti tipici del genere Iperico, si accumulano nei fiori e sono caratterizzati da un tipico colore rosso intenso. I composti principali sono la pseudoipericina e l'ipericina,



Foto di H. Zell

*Hypericum olympicum*



Foto di S. Del Moro

*Hypericum perforatum*

che vengono spesso quantificate in termini di “ipericine totali” includendo anche i loro proto-derivati (protopseudoipericina, per esempio) di natura instabile, che si trasformano quasi spontaneamente in ipericina durante la maturazione dei fiori. Le quantità sono variabili dallo 0.03% allo 0.3% in peso del materiale vegetale secco con variazioni anche significative dovute principalmente allo stadio di sviluppo della pianta (Cellarova, 1994, Bagdonaité, 2012, Çirak, 2008). L’ipericina e i suoi precursori hanno dimostrato di possedere diverse attività farmacologiche quali l’attività antimicrobica, anticancro (Hostanka, 2003) e antinfiammatoria (Jendzelovska, 2016). Ma è sulla loro attività antidepressiva sul sistema nervoso centrale che si sono focalizzati gli studi farmacologici, dimostrando per l’ipericina una affinità nanomolare per i recettori della dopamina e micromola-

re per altri recettori. Le ipericine possono anche causare casi di fotosensibilizzazione anche severi (ipericismo), anche se gli effetti dovuti ai dosaggi orali sono stati molto ridimensionati, lasciando solo le avvertenze per gli usi topici diretti sulla pelle (Schempp, 2000). Questa capacità dell’ipericina, dei suoi precursori e dei suoi derivati di comportarsi da fotosensibilizzanti, sostanze cioè in grado di degradarsi alla luce generando radicali liberi in grado di causare danni alle cellule che le contengono, è alla base del loro potenziale uso nella terapia antitumorale innovativa denominata ‘terapia fotodinamica’.

Gli *acilfloroglucinoli* sono molto diffusi nel genere *Iperico* e tra questi i più abbondanti risultano essere l’iperforina e l’adiperforina. Questi composti risultano particolarmente interessanti da un punto di vista farmacologico, anche se non sono ancora del tutto

chiari il loro ruolo nelle attività riscontrate e il loro meccanismo di azione. L’iperforina, per esempio, ha dimostrato di essere in grado di inibire o modulare l’attività *in vitro* di diversi neurotrasmettitori oltre a essere un potente inibitore della ricaptazione della serotonina, della dopamina e della noradrenalina (Chatterjee, 1998a; Chatterjee, 2001, Deepali, 2009). Queste evidenze hanno supportato negli ultimi anni l’idea che l’iperforina non solo abbia un ruolo attivo nell’attività antidepressiva dell’*Iperico* e dei suoi preparati, ma che piuttosto ne sia uno dei principali responsabili nonostante la sua spiccata instabilità e la sua sostanziale differenza chimica rispetto agli altri antidepressivi sintetici (Chatterjee, 1998b). Per l’iperforina è riportata anche una interessante attività antimalarica essendo risultata attiva contro *Plasmodium falciparum* (Verrotta, 2007) ed è stata a lungo investigata per la sua attività antineoplastica (Schempp, 2002), dimostrandosi in grado anche di inibire l’invasione cellulare e le metastasi (Donà, 2004).

Tra i composti biologicamente attivi più presenti negli estratti di iperico ci sono i *flavonoidi*, sia sotto forma agliconica che glicosidica. Tra gli agliconi i più comunemente riportati risultano essere il kampferolo, la luteolina, la miricetina e la quercetina mentre l’iperoside e la rutina sono i glicosidi più diffusi (Saddiqe, 2010). È difficile pensare che una tale quantità e qualità di composti polifenolici bioattivi non abbiano un ruolo nelle numerose attività farmacologiche attribuite agli estratti di *Iperico* e infatti recentemente sono aumentati gli studi atti a chiarire il ruolo che questi metaboliti esercitano all’interno di questi fitocomplessi. Tra i tanti, risulta particolarmente interessante uno studio che dimostra il ruolo attivo della frazione flavonoidica dell’*Iperico perforato* nell’attività antidepressiva, con-



*Hypericum perforatum*

fermando come questa complessa attività farmacologica sia il frutto di una sempre più probabile azione sinergica di tutti i componenti del fitocomplesso (Butterweck, 2000). Un'altra classe molto interessante di composti bioattivi riscontrati negli estratti di iperico sono i **biflavoni**. In particolare risultano presenti negli estratti di varie specie del genere *Hypericum* la biapigenina e l'amentoflavone. L'importanza terapeutica di questi composti nello spettro di attività degli estratti di Iperico non è ancora chiara, sebbene esistano delle attività evidenti per entrambi i metaboliti isolati da altri contesti. L'amentoflavone risulta possedere attività sia analgesica che antinfiammatoria, oltre a una elevata capacità legante dei recettori delle benzodiazepine (Baurerthel, 1997). La biapigenina, tuttora meno studiata degli altri flavonoidi e biflavoni, ha suscitato recentemente interesse per la sua capacità neuroprotettiva (Silva, 2008) e la sua capacità di modulare la ritenzione di calcio nella disfunzione mitocondriale calcio-mediata (Silva, 2010), tanto da promuovere studi circa la possibilità di aumentarne la biodisponibilità attraverso l'uso di nanoformulazioni (Oliveira, 2018).

### Terapia fotodinamica: nuova frontiera

Uno degli approcci più innovativi e promettenti sia in ambito dermatologico che per la cura di alcune tipologie tumorali è quella che prevede l'uso della cosiddetta terapia fotodinamica. Questa tecnica prevede l'accumulo in maniera selettiva di un agente fotosensibilizzante all'interno delle cellule tumorali. Queste molecole, se irradiate da una luce della corretta lunghezza d'onda, sono in grado di degradarsi nel sito di accumulo producendo ossigeno singoletto ( $^1O_2$ ) e altre specie reattive dell'ossigeno (*reactive oxygen species*, ROS) in grado di causare danni alle cellule stesse

e in ultima analisi la distruzione del tumore (Garg, 2010). Come citato precedentemente, l'ipericina è uno dei fotosensibilizzanti più potenti riscontrabili in natura grazie alla sua bassa tossicità e all'elevata resa in ROS che è in grado di produrre, quindi l'uso degli estratti di Iperico ad alto contenuto in ipericina nel campo della terapia fotodinamica è sembrato essere un nuovo e promettente traguardo fitoterapico (Theodosiou, 2009). Negli ultimi 15 anni gli studi circa l'uso efficace dell'ipericina in terapia fotodinamica si sono moltiplicati, con particolare riguardo verso quei tumori a diagnosi più infausta come il

medulloblastoma (Ritz, 2012), il glioblastoma (Dror, 2013, Ritz, 2008) e il melanoma (Davids, 2008), con l'utilizzo anche di tecniche di nanoformulazione (Lima, 2013) e drug-delivery (Saw, 2006) per aumentarne la biodisponibilità e permettere un più efficace passaggio attraverso la barriera emato-encefalica.

### Altre specie del genere *Hypericum*: patrimonio metabolomico da riscoprire e rivalutare

Il continuo aumento delle conoscenze circa il meccanismo di azione biomolecolare dei singoli metaboliti all'interno di un fito-

**biokyma**

**libera**  
36 CAPSULE VEGETALI DA 600 mg

**FAVORISCE IL TRANSITO INTESTINALE IN MODO NATURALE, EFFICACE E DELICATO**

**SENNA | ALOE | FRANGOLA | RABARBARO | MALVA**

complesso apre costantemente nuovi scenari ai ricercatori attivi in questo campo. Ogni qualvolta un'azione terapeutica di un estratto di una pianta o di un singolo componente viene scoperta o elucidata nei suoi meccanismi di base, si pongono i presupposti per una rivalutazione profonda di piante dal metabolismo secondario analogo all'interno della stessa specie o più genericamente all'interno dello stesso genere. Non può far eccezione un genere come *Hypericum*, così largamente diffuso nel mondo che, tra l'altro, annovera più di 400 specie diverse. Nel caso specifico, i metaboliti bioattivi più interessanti appartengono a tre classi chimiche (naftodiantroni, floroglucinoli e polifenoli) tutti abbondantemente presenti negli estratti di *H. perforatum*, che rimane il capostipite del genere per applicazioni, tradizione, commercializzazione e uso comune. Ma è possibile pensare che altre specie, meno conosciute e investigate, posseggano gli stessi principi attivi, nelle stesse quantità se non addirittura in misura maggiore o

meglio ancora in composizione percentuale tale da massimizzare eventuali effetti sinergici minimizzando quelli antagonisti? È la domanda che molti fitochimici si fanno e che nel caso dell'Iperico ha portato a una serie di studi che mettono in luce come molte altre specie meno conosciute, magari endemiche e caratteristiche di alcuni particolari territori, possiedano un corredo metabolico secondario tale da renderli potenzialmente utilizzabili al pari dell'Iperico perforato per le stesse applicazioni fitoterapiche. Uno studio recentemente pubblicato (Napoli, 2018) condotto su campioni di 11 specie di Iperico, dimostra come anche altre specie - oltre a *H. perforatum* - possiedano una quantità di metaboliti bioattivi tale da renderle potenzialmente in grado di svolgere le stesse attività terapeutiche. Attraverso la valutazione *in vitro* su cellule di fibroblasti murini lo studio ha dimostrato che gli estratti di *H. tetrapterum*, *H. montanum* e *H. perfoliatum* possiedono citotossicità elevata, comparabile a quella di *H. perforatum* e conte-

stualmente un'elevata attività antiossidante. Quest'ultima attività, spesso correlata solo con l'elevata concentrazione di polifenoli negli estratti vegetali, in realtà è il risultato di un effetto sinergico tra gli stessi polifenoli e le altre classi di composti bioattivi e dipende da molti fattori tra cui anche la tipologia di molecole polifenoliche in essi presenti. Nel caso delle tre specie di Iperico valorizzate nello studio, è da sottolineare l'alto contenuto in biapigenina, una molecola, come già accennato, di elevato interesse per le sue attività antiossidanti e antinfiammatorie. Lo stesso studio dimostra che per il loro alto contenuto in naftodiantroni e floroglucinoli anche gli estratti di *H. perfoliatum* e *H. tetrapterum* possiedono una elevata attività citotossica fotoindotta, cioè stimolata dalla luce, diventando anch'essi candidati per l'utilizzo in terapia fotodinamica. In un altro studio (Crockett, 2005) vengono messi a confronto i profili fitochimici e la presenza di 9 metaboliti considerati potenziali markers chemotassonomici di ben 74 taxa di Iperico. Lo studio evi-



Foto di H. Toyama

denzia che per l'elevata variabilità nella distribuzione quali-quantitativa dei metaboliti principali nelle varie specie prese in considerazione, risulta quasi impossibile identificare singoli markers, ma piuttosto sarebbe auspicabile l'individuazione di un pool di 7-8 metaboliti in grado di distinguere una specie dall'altra. Inoltre, conclude lo studio, anche la variabilità fitochimica all'interno delle sottospecie sarebbe da investigare viste le differenze riscontrate tra *H. perforatum* ssp. *veronense* e *H. perforatum* spp. *perforatum*. L'estratto di *H. aviculariifolium* ha dimostrato di possedere quantità di ipericina paragonabili a quelle presenti negli estratti di *H. perforatum* e di iperoside (querce-tin-3-O-galattoside) addirittura superiori in uno studio di comparazione fitochimica su alcune specie tipiche del territorio turco (Çirak, 2007), nel quale si è rilevato anche che *H. montberetii* contiene una significativa quantità di vitexina, risultando, fino a oggi, l'unica specie contenente questo metabolita di notevole interesse biologico (He, 2016). *H. montberetii* unitamente a *H. origanifolium* sono stati oggetto di un altro studio fitochimico comparativo (Ozturk, 2009) in cui vengono messi a confronto il contenuto di polifenoli totali delle foglie e dei fiori con diverse tipologie di estrazione (con solvente e acquosa) con quello di *H. perforatum*. Sebbene l'attività antiossidante rilevata si sia dimostrata più alta per quest'ultimo, per gli estratti delle altre due specie si è dimostrata più stabile nel tempo, candidandole per un utilizzo sia in ambito salutistico che nell'industria alimentare come conservanti naturali. Spostando la nostra attenzione dalla comparazione dei profili fitochimici delle specie 'minori' di Iperico alle attività biologiche dei loro estratti, la letteratura esistente è già cospicua. Solo a titolo esplicativo riportiamo alcuni

esempi significativi. Uno studio *in vitro* e *in vivo* del 2015 (Zhuang, 2015) dimostra come l'estratto in etilacetato di *H. japonicum* sia in grado di bloccare la crescita delle cellule tumorali di epatocarcinoma murino, senza evidenti effetti sul peso dei topi e con pochi effetti collaterali segnalati, mentre *H. olympicum*, i cui estratti sono già utilizzati nella medicina tradizionale turca con il nome di "kantaron", risultano attivi nell'arrestare la crescita di alcune linee tumorali polmonari umane (Aztopal, 2016). L'estratto metanolico di *H. adenotrichum* Spach. possiede attività anticancro su colture di cancro alla mammella e polmone seppur, a concentrazioni maggiori, risulti genotossico su colture di linfociti umani (Sarihammut, 2016, Aztopal, 2016), risultato questo che conferma l'estrema cautela con cui vanno valutati i dati biologici sugli effetti di estratti vegetali così complessi. Ancora più interessanti sono i risultati legati ai componenti minoritari degli estratti delle specie meno note di Iperico, quei metaboliti cioè di cui ancora poco si conosce circa la loro potenzialità farmacologica a causa della loro esigua concentrazione. Ne è un esempio il recentissimo lavoro condotto su alcuni floroglucinoloni prenilati estratti e purificati da *H. scruglii*, una specie endemica della Sardegna, che hanno manifestato una potente azione multi-target anti-HIV (Sanna, 2018).

### Conclusioni

L'Iperico è un esempio particolarmente significativo di come la fitochimica si trasformi nel tempo e non smetta di essere una scienza moderna e in continua evoluzione. L'uso del genere *Hypericum* in medicina tradizionale affonda le sue radici all'alba dei tempi, si consolida nella storia e nella cultura popolare ammantandosi anche di un velo di magia e superstizione, fino a raggiungere con la sua specie principale, *Hypericum perforatum*,

le più importanti farmacopee del mondo. Grazie alla maturazione delle conoscenze chimiche dei suoi estratti e il progressivo chiarimento circa il coinvolgimento dei singoli metaboliti nella fisiologia umana, si è rinnovato l'interesse dei ricercatori non solo per la specie più conosciuta e diffusa, ma per tutte le altre non ancora profondamente studiate e commercialmente sfruttate che rappresentano un patrimonio di biodiversità da tutelare e riscoprire.

**Erbe ed estratti  
da agricoltura biologica**

**BIOPLANTA**

una filiera controllata  
*per un BIO sicuro*

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

## Ringraziamenti

Questo articolo è dedicato alla memoria della Dr.ssa Carmela Spatafora una grande ricercatrice e maestra nel campo della Chimica delle Sostanze Naturali a circa due anni dalla Sua prematura scomparsa. Si ringraziano inoltre la Dr.ssa Alessandra Carrubba (Dip. Scienze Agrarie, Alimentari e Forestali – Univ. Palermo), la Dr.ssa Silvia Lazzara (Consiglio per la Ricerca in Agricoltura e l'analisi dell'economia agraria – CREA Bagheria), le Dr.sse Antonella Saija, Mariateresa Cristani e i Dott.ri Antonio Speciale e Francesco Cimino (Dipartimento di Scienze Chimiche, Biologiche, Farmaceutiche ed Ambientali – Univ. Messina), la Dr.ssa Laura Siracusa e il Dr. Giuseppe Ruberto (Istituto di Chimica Biomolecolare – CNR Catania), tutti insostituibili compagni in questo viaggio alla riscoperta delle potenzialità dell'Iperico.

**\* Consiglio Nazionale delle Ricerche, Istituto di Chimica Biomolecolare, Catania**

## Bibliografia

APG III, 2009. An update of the angiosperm phylogeny group classification for the orders and families of flowering plants: APGIII. *Botanical Journal of the Linnean Society*, 191, 105-121.

Aztopal, N., Erkisa, M., Celikler, S., Ulukaya, E., Ari, F., 2016. Antigrowth and apoptosis inducing effects of *Hypericum olympicum* L. and *Hypericum adenotrichum* Spach. on lung cancer cells *in vitro*: involvement of DNA damage. *Journal of food biochemistry*, 40, 559-566.

Bagdonaitė, E., Martonfi, P., Repeak, M., Labokas, J., 2012. Variation in concentrations of major bioactive compounds in *Hypericum perforatum* L. from Lithuania. *Industrial crops and products*, 35, 302-308.

Baureithel, K.H., Buter, K.B., Engesser, A., Burkard, W., Schaffner, W., 1997. Inhibition of benzodiazepine binding *in vitro* by amentoflavone, a constituent of various species of *Hypericum*. *Pharmaceutica Acta Helveticae*, 72, 153-157.

Butterweck, V., Wall, A., Lieflander-Wulf, U., Winterhoff, H., Nahrstedt, A., 1997. Effects of the total extract and fractions of *Hypericum perforatum* in animal assay

for antidepressant activity. *Pharmacopsychiatry*, 30, 117-124.

Butterweck, V., Jurgenliemk, G., Nahrstedt, A., Winterhoff, H., 2000. Flavonoids from *Hypericum perforatum* show antidepressant activity in the forced swimming test. *Planta medica*, 66, 3-6.

Carrubba, A., Scalenghe, R., 2012. The scent of *Mare Nostrum*: medicinal and aromatic plants in Mediterranean soils. *Journal of science of food and agriculture*, 92, 1150-1170.

Chatterjee, S.S., Bhattacharya, S.K., Wonnemann, M., Singer, A., Muller, W.E., 1998a. Hyperforin as a possible antidepressant component of *Hypericum* extracts. *Life Sciences*, 63, 499-510.

Chatterjee, S.S., Noldner, M., Koch, E., Erdelmeier, C., 1998b. Antidepressant activity of *Hypericum perforatum* and hyperforin: the neglected possibility. *Pharmacopsychiatry*, 31, 7-15.

Chatterjee, S.S., Biber, A., Weibezahn, C., 2001. Stimulation of glutamate, aspartate and gammaaminobutyric acid release from synaptosomes by hyperforin. *Pharmacopsychiatry*, 34 (Suppl. 1), S11-S19.

Cellarova, E., Daxnerova, Z., Kimalova, K., Haluskova, J., 1994. The variability of the hypericin content in the regenerants of *Hypericum perforatum*. *Acta Biotechnologica*, 14, 267-274.

Crockett, S.L., Schaneberg, B., Khan, I.A., 2005. Phytochemical profiling of new and old world *Hypericum* (St. John's Wort) species. *Phytochemical analysis*, 16, 479-485.

Cirak, C., Radusiene, J., Janulis, V., Ivanauskas, L., Arslan, B., 2007. Chemical constituents of some *Hypericum* species growing in turkey. *Journal of plant biology*, 50(6), 632-635.

Cirak, C., Radusiene, J., Jamas, N., 2008. Pseudohypericin and hyperforin in two Turkish *Hypericum* species: variation among plant parts and phenological stages. *Biochemical Systematics and Ecology*, 36, 377-382.

Davids, L.M., Kleeman, B., Kacerovska, D., Pizinger, K., Kidson, S.H., 2008. Hypericin phototoxicity induces different modes of cell death in melanoma and human skin cells. *Journal of photochemistry and photobiology*, 9, 67-76.

Deepali, G., Todkar, P., Bavaskar, S., Pandurang, D., 2009. Hyperforin as a natural antidepressant: an overview. *Journal of Pharmacy Research*, 2(9), 1373-1375.

Donà, M., Dell'Aica, I., Pezzato, E., Sartor, L., Calabrese, F., Della Barbera, M., Donella-Deana, A., Appendino, G., Borsarini, A., Caniato, R., Garbisa, S., 2004. Hyperforin inhibits cancer invasion and metastasis. *Cancer research*, 64, 6225-6232.

Dror, N., Mandel, M., Lavie, G., 2013. Unique anti-glioblastoma activities of hypericin are the crossroad of biochemical and epigenetic events and culminate in tumor cell differentiation. *Plos one*, 8(9), e73625.

He, M., Min, J.W., Kong, W.L., He, X.H., Li, J.K., Peng, B.W., 2016. A review on the pharmacological effects of vitexin and isovitexin. *Fitoterapia*, 115, 74-85.

Garg, A.D., Nowis, D., Golab, J., Agostinis, P., 2010. Photodynamic therapy: illuminating the road from cell death towards anti-tumor immunity. *Apoptosis*, 15, 1050-1071.

HMPC, Committee on Herbal Medicine Products, 2009a. Community Herbal Monograph on *Hypericum perforatum* L. Herba (Well-established Medicinal use.) EMEA, London.

HMPC, Committee on Herbal Medicine Products, 2009b. Assessment report on *Hypericum perforatum* L. Herba. EMEA, London.

Hostanka, K., Reichling, J., Bommer, S., Weber, M., Saller, R., 2003. Hyperforin a constituent of St. John's wort (*Hypericum perforatum*, L.) extract induces apoptosis by triggering activation of caspases and with hypericin synergistically exert cytotoxicity towards human malignant cell lines. *European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics*, 56, 121-136.

Jandzelovska, Z., Jendzelovsky, R., Kucharova, B., Fedorocko, P., 2016. Hypericin in the light and in the dark: two sides of the same coin. *Frontiers in Plant Science*, 6(7), 560-564.

Lima, A.M., Dal Pizzol, C., Monteiro, F.B.F., Creczynski-Pasa, T.B., Andrade, G.P., Ribeiro A.O., Perussi, J.R., 2013. Hypericin encapsulated in solid lipid nanoparticles: phototoxicity and photodynamic efficiency. *Journal of photochemistry and photobiology B: Biology*, 125, 146-154.

Mennini, T., Gobbi, M., 2004. The antidepressant mechanism of *Hypericum perforatum*. *Life sciences*, 75, 1021-1027.

Napoli, E., Siracusa, L., Ruberto, G., Carrubba, A., Lazzara, S., Speciale, A., Cimino, F., Saija, A., Cristani, M., 2018. Phytochemical profiles, phototoxic and antioxidant properties of eleven *Hypericum* species – A comparative study. *Phytochemistry*, 152, 162-173.

Oliveira, A.I., Pinho, C., Fonte, P., Sarmiento, B., Dias, A.C.P., 2018. Development, characterization, antioxidant and hepatoprotective properties of poly( $\epsilon$ -caprolactone) nanoparticles loaded with a neuroprotective fraction of *Hypericum perforatum*. *International journal of biological macromolecules*, 110, 185-196.

Ozturk, N., Tuncel, M., Potoglu-Erkara, I., 2009. Phenolic compounds and antioxidant activities of some *Hypericum* species: a comparative study with *H. perforatum*. *Pharmaceutical biology*, 47(2), 120-127.

Ritz, R., Muller, M., Dietz, K., Duffner, F., Bornemann, A., Roser, F., Tatagiba, M., 2008. Hypericin uptake: a prognostic marker for survival in high-grade glioma. *Journal of clinical neurosciences*, 15, 778-783.

Ritz, R., Scheidle, C., Noell, S., Roser, F.,

- Schenk, M., Dietz, K., Strauss, W.S.L., 2012. *In vitro* comparison of hypericin and 5-aminolevulinic acid-derived protoporphyrin IX for photodynamic inactivation of medulloblastoma cells. *Plos one*, 7(12), e51974.
- Saddiqe, Z., Naem, I., Maimoona, A., 2010. A review of the antibacterial activity of *Hypericum perforatum* L. *Journal of ethnopharmacology*, 131, 511-521.
- Sanna, C., Scognamiglio, M., Fiorentino, A., Corona, A., Graziani, V., Caredda, A., Cortis, P., Montisci, M., Ceresola, E.R., Canducei, F., Poli, F., Tramontano, E., Esposito, F., 2018. Prenylated phloroglucinols from *Hypericum scruglii*, an endemic specie of Sardinia (Italy), as new dual HIV-1 inhibitors effective on HIV-1 replication. *PlosOne*, 13(3), e0195168.
- Sarimahmut, M., Balikci, N., Celikler, S., Ari, F., Ulukaya, E., Guleryuz, G., Ozel, M.Z., 2016. Evaluation of genotoxic and apoptotic potential of *Hypericum adenotrichum* Spach. *in vitro. Regulatory toxicology and pharmacology*, 74, 137-146.
- Saw, C.L.L., Olivo, M., Soo, K.C., Heng, P.W.S., 2006. Delivery of hypericin for photodynamic applications. *Cancer letters*, 241, 23-30.
- Schempp, C.M., Ludtke, R., Winghofer, B., Simon, J.C., 2000. Effect of topical application of *Hypericum perforatum* extract (St. John's wort) on skin sensitivity to solar simulated radiation. *Photodermatology photoimmunology & photomedicine*, 16, 125-128.
- Schempp, C.M., Kirkin, V., Simon-Haarhaus, B., Kersten, A., Kiss, J., Termeer, C.C., Gilb, B., Kaufmann, T., Borner, C., Sleeman, J.P., Simon, J.C., 2002. Inhibition of tumor cell growth by hyperforin, a novel anticancer drug from St. John's Wort that acts by induction of apoptosis. *Oncogene*, 21, 1242-1250.
- Silva, B., Oliveira, P.J., Dias, A., Malva, J.O., 2008. Quercetin, Kaempferol and Biapigenin from *Hypericum perforatum* are Neuroprotective Against Excitotoxic Insults. *Neurotoxicity Research*, 13(3, 4), 265-279.
- Silva, B.A., Oliveira, P.J., Cristovao, A., Dias, A.C.P., Malva, J.O., 2010. Biapigenin Modulates the Activity of the Adenine Nucleotide Translocator in Isolated Rat Brain Mitochondria. *Neurotoxicity research*, 17, 75-90.
- Theodossiou, T.A., Hothersall, J.S., De Witte, P.A., Pantos, A., Agostinis, P., 2009. The multifaceted photocytotoxic profile of hypericin. *Molecular pharmaceutics*, 6(6), 1775-1789.
- Urdang, G., 1944. Pharmacopoeia Londinensis of 1618. State Historical Society of Wisconsin, Madison.
- Verrotta, L., Appendino, G., Bomardelli, E., Brun, R. 2007. *In vitro* antimalarial activity of hyperforin, a prenylated acylphloroglucinol. A structure-activity study. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 17, 1544-1548.
- WHO, World Health Organization, 2004. In: WHO monographs on selected medicinal plants, vol. 2. WHO, Geneva, pp. 149-171.
- Willis, R.B.H., Bone, K., Morgan, M., 2000. Herbal products: active constituents, models of action and quality control. *Nutritional research review*, 13, 47-77.
- Zhuang, Q., Li, J., Chen, Y., Lin, J., Lai, F., Chen, X., Lin, X., Peng, J., 2015. Ethyl acetate extract of *Hypericum japonicum* induces apoptosis via the mitochondria-dependent pathway *in vivo* and *in vitro*. *Molecular medicine reports*, 12, 4851-4858.



**IL NUTRIMENTO  
BIO**

## CREME IN TUBETTO

**CREMOSA DA SPALMARE,  
OTTIMA PER DECORARE!**

Golosissima novità da IL Nutrimento: **CREME SPALMABILI IN TUBETTO**, perfette per addolcire la tua colazione, per una squisita merenda o per guarnire le tue creazioni. Oltre ad un gusto che saprà conquistare le tue papille il nuovissimo formato in tubetto assicura tutta la freschezza necessaria per degustare al massimo questa ghiotta crema.

Non necessita di cucchiaino, puoi quindi facilmente portarla con te in viaggio o nelle tue attività fuori casa. Scopri anche le varianti: **Bianca con Latte** crema bianca con latte e zucchero di canna, **Fondente con Nocchie** il gusto inconfondibile del cioccolato fondente accompagnato dall'aggiunta di Nocchie Italiane e **Latte con Nocchie** preparata con cacao magro e nocchie italiane.

Tutti i gusti sono garantiti senza glutine!



Il Nutrimento  
è distribuito da Probios SpA

