



Foto di Jacinta Iluch Valero

*Helichrysum stoechas*. Il genere *Helichrysum* conta circa 600 specie, da sempre largamente utilizzate nella medicina tradizionale in varie parti del mondo.

## Fitoterapia dell'ansia: nuove acquisizioni e nuovi meccanismi molecolari

*I limiti di efficacia e i problemi relativi alla sicurezza e all'insorgenza degli effetti collaterali della moderna farmacoterapia dell'ansia mettono in luce la necessità di un miglioramento della gestione terapeutica di questa condizione patologica. In questo quadro la fitoterapia può fornire un importante contributo al controllo degli stati d'ansia.*

*Numerosi studi suggeriscono l'efficacia dei fitomedicamenti come trattamenti complementari o alternativi dell'ansia, con profili rischio-beneficio favorevoli rispetto agli attuali ansiolitici.*

### **\*Nicoletta Galeotti**

I disturbi d'ansia costituiscono i disturbi psichiatrici più diffusi nel mondo moderno e sono caratterizzati da sintomi mentali quali ansia, paura, nervosismo e preoccupazione, oltre a sintomi fisici come palpitazioni, mancanza di respiro, vertigini e tensione muscolare.

I disturbi d'ansia più comuni includono il disturbo d'ansia sociale (13% di prevalenza nell'arco della vita), il disturbo d'ansia generalizzato (6,2% di prevalenza nell'arco della vita), gli attacchi di panico (5,2% di prevalenza nell'arco della vita) e l'agorafobia (2,6% di prevalenza nell'arco della vita), che comunemente si verificano in concomitanza con il disturbo di panico (Szuhany and Simon, 2022).

L'attuale prevalenza mondiale dei disturbi d'ansia è del 7,3% (4,8%-10,9%) anche se un recente studio di metanalisi ha suggerito che la prevalenza dell'ansia è aumentata durante la pandemia di COVID-19, con circa il 25% degli adulti che hanno riferito sintomi di ansia tra l'inizio della pandemia nel 2019 e l'agosto 2020 (Santabarbara *et al.*, 2021). La prevalenza nell'arco della vita dei disturbi d'ansia è più elevata nelle donne rispetto agli uomini (40% contro 26%), ma un aspetto particolarmente rilevante è che rappresentano la

forma più comune di disturbo mentale nei bambini. A causa principalmente di ansia da separazione, fobie specifiche o disturbo d'ansia sociale, l'esordio dei disturbi d'ansia avviene solitamente durante l'infanzia (età media circa 11 anni) e quindi notevolmente prima rispetto, ad esempio, ai disturbi depressivi o all'uso di sostanze stupefacenti. Il disturbo d'ansia generalizzato, l'agorafobia e gli attacchi di panico mostrano invece una maggiore eterogeneità in termini di età di esordio, che talvolta può essere più tardivo. Inoltre, l'ansia si manifesta con elevata incidenza come comorbidità nei soggetti con patologie croniche (fino al 70%), con gravi ripercussioni sia sul decorso che sul trattamento della patologia primaria (Penninx *et al.*, 2021).

Va inoltre considerata la sempre crescente diffusione dell'ansia sottosoglia o ansia lieve. Questa condizione può essere definita come un aumento dei livelli di ansia senza che la sintomatologia soddisfi i criteri diagnostici per un disturbo d'ansia conclamato (Witlox *et al.*, 2021). La sua incidenza nella popolazione risulta essere particolarmente elevata e studi epidemiologici riportano che il tasso di prevalenza dei disturbi di ansia passa dal 5,6% al 26,2% quando viene inclusa anche l'ansia sottosoglia rispetto ai soli disturbi d'ansia definiti dal DSM-5 (Grenier *et al.* 2011).

Esiste un'elevata comorbidità in uno stesso individuo tra ansia, in particolare disturbi d'ansia generalizzata o attacchi di panico, e disturbi depressivi. Circa l'85% dei pazienti con depressione manifesta anche significative sintomatologie riconducibili all'ansia e il 90% dei pazienti ansiosi sviluppa depressione, dando luogo a una condizione patologica definita come "depressione ansiosa" (Choi *et al.*,

2020: *anxious depression, comorbid anxiety and depression*). I disturbi d'ansia possono verificarsi o contribuire anche allo sviluppo o al peggioramento di condizioni patologiche gravi di varia natura. Lo sviluppo di ansia è stato collegato a un aumento del rischio di sviluppo successivo di patologie cardiovascolari (rapporto di rischio 1.5) ed evidenze recenti indicano un aumento del rischio di insorgenza di altre condizioni somatiche, tra cui ictus, diabete, artrite, cancro, dolore cronico e malattie polmonari rispetto alla popolazione generale (Momen *et al.*, 2020).

L'elevata prevalenza, cronicità e comorbidità hanno portato l'OMS a classificare i disturbi d'ansia come la nona causa di disabilità correlata alla salute.

### Diagnosi

I sintomi generalmente non sono patognomonicamente dei singoli disturbi d'ansia e la comorbidità di varie forme d'ansia è sostanziale: il 48-68% degli adulti con un disturbo d'ansia soddisfa i criteri per un altro disturbo d'ansia concomitante. Inoltre, i sintomi tipici dell'ansia possono manifestarsi anche durante situazioni stressanti non patologiche. Anche quando intensi, i sintomi legati all'ansia potrebbero non indicare la presenza di un disturbo d'ansia e, soprattutto se i sintomi sono transitori, l'intervento terapeutico potrebbe non essere necessario. La diagnosi di disturbo d'ansia è perciò complessa e si basa sulla definizione della gravità, frequenza e persistenza di un insieme specifico di sintomi associati a un significativo disagio psicologico e/o compromissione delle capacità mentali, sociali e lavorative. Inoltre, l'elevata comorbidità tra forme di ansia e disturbi depressivi rende la diagnosi e la successiva scelta terapeutica ancora più complessa, soprattutto

per il medico non specialista. Di conseguenza, i disturbi d'ansia spesso rimangono sottodiagnosticati e sottotrattati nelle cure primarie, cioè affrontabili dal medico di medicina generale o dal farmacista, con oltre il 70% dei pazienti con disturbi d'ansia non diagnosticati correttamente e circa il 40% dei pazienti non trattati (Szuhany and Simon, 2022).

### Farmacoterapia

Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e della noradrenalina (SNRI) sono attualmente raccomandati come trattamenti di prima linea con dimostrata efficacia nel disturbo d'ansia sociale, negli attacchi di panico, nell'agorafobia e nel disturbo d'ansia generalizzato. L'efficacia degli SSRI e degli SNRI è stata dimostrata anche nei bambini e negli adolescenti. Altre classi di antidepressivi (inibitori delle MAO, composti triciclici) sono risultate anch'esse efficaci, ma gli SSRI sono preferiti per il loro favorevole rapporto rischio-beneficio, in particolare nei bambini e negli adolescenti. Tra gli SSRI, sertralina ed escitalopram sono stati associati ai migliori risultati, considerando sia la remissione che i tassi di eventi avversi (Chawla *et al.*, 2020). È, tuttavia, inevitabile che una serie di effetti collaterali, tra cui nausea, diarrea, diminuzione dell'appetito, irrequietezza, insonnia, sonnolenza, disfunzione sessuale e iponatremia, si manifestino durante il trattamento con questi farmaci (DeMartini *et al.*, 2019). La tollerabilità del trattamento è un aspetto fondamentale nella gestione terapeutica dei pazienti che soffrono di disturbi d'ansia. Infatti, questi soggetti risultano particolarmente sensibili agli effetti avversi dei farmaci, che, nel caso degli antidepressivi, possono addirittura replicare i sintomi dell'ansia (ad



Foto di Andrea D'Angiolo

La farfalla *Vanessa atalanta* si posa su un elicriso. Tradizionalmente, l'infuso di elicriso è stato utilizzato per trattare disturbi o malattie di varia natura come influenza e raffreddore, febbre, nervosismo, nonché problemi diuretici, della cistifellea, della vescica, digestivi e del pancreas.

es. nervosismo, palpitazioni) oltre al fatto che insorgono prima del manifestarsi degli effetti terapeutici che classicamente si ottengono dopo 2-4 settimane di terapia.

Le benzodiazepine sono farmaci ansiolitici e quindi efficaci nella maggior parte dei disturbi d'ansia. Per questo motivo vengono spesso prescritte poiché associate a una rapida riduzione degli stati acuti di ansia. Nonostante le evidenze di efficacia, questi farmaci agiscono solo in modo acuto, portano a ricadute dopo la sospensione e sono accompagnati da numerosi effetti collaterali che richiedono un monitoraggio rigoroso. Inoltre, le benzodiazepine sono state associate a ulteriori potenziali rischi, incluso lo sviluppo di dipendenza psicologica e fisiologica, uso improprio (specialmente per quelli con storia di disturbo da abuso di sostanze),

mortalità per overdose, in particolare quando co-prescritti con oppiacei. Le attuali linee guida non raccomandano quindi le benzodiazepine come trattamento di prima linea (Szuhany and Simon, 2022).

Alcuni altri farmaci vengono utilizzati nel trattamento dei disturbi d'ansia quali pregabalin, buspirone e opipramolo, la cui efficacia non è pienamente dimostrata e dovrebbero pertanto essere limitati all'uso come trattamenti di seconda linea.

### Fitoterapia dell'ansia

I limiti di efficacia e i problemi relativi alla sicurezza e all'insorgenza degli effetti collaterali della moderna farmacoterapia dell'ansia mettono in luce la necessità di un miglioramento della gestione terapeutica di questa condizione patologica. In questo quadro la fitoterapia può fornire un importante contribu-

to al controllo degli stati d'ansia. Numerosi studi suggeriscono l'efficacia dei fitomedicamenti come trattamenti complementari o alternativi dell'ansia, con profili rischio-beneficio favorevoli rispetto agli attuali ansiolitici (Zhang *et al.*, 2022). Studi clinici hanno evidenziato effetti ansiolitici, paragonabili a quelli degli attuali farmaci di sintesi, da parte di vari fitomedicamenti che agiscono tramite la modulazione della via dell'acido  $\gamma$ -aminobutirrico (GABA), quali Camomilla, Ginkgo biloba, Passiflora, Kava, Valeriana, Withania somnifera (Savage *et al.*, 2018). Studi di metanalisi hanno dimostrato i benefici di preparati a base di zafferano e di lavanda nell'alleviare l'ansia, con un'eccellente sicurezza e ampi profili di accettabilità (Donelli *et al.*, 2019; Marx *et al.*, 2019). Un aumento della consapevolezza sanitaria e della partecipazione

all'assistenza sanitaria attiva da parte dei pazienti ha incoraggiato l'uso di terapie alternative o innovative, tra cui i rimedi naturali di origine vegetale sono i più utilizzati, come mostrato dall'aumento significativo nell'uso dei fitomedicinali per il trattamento dell'ansia degli ultimi decenni. I fitoterapici rappresentano inoltre una valida forma di terapia per l'ansia lieve, per la quale non è previsto oppure è controindicato l'uso di farmaci sintesi.

I preparati di origine vegetale presentano numerosi costituenti attivi che possono conferire al prodotto bioattività multiple, particolarmente utili in quelle condizioni patologiche in cui l'ansia rappresenta una comorbilità. Inoltre, la molteplicità e la complessità dei costituenti vegetali possono portare all'identificazione di meccanismi d'azione innovativi, rappresentando un sostanziale passo avanti nella gestione sempre più efficace e personalizzata del paziente ansioso. Focalizzeremo, quindi, la nostra attenzione su tre piante medicinali, melissa, magnolia ed elicriso, che meglio rappresentano le potenzialità di efficacia e innovazione della fitoterapia dell'ansia.

## MELISSA

La melissa (*Melissa officinalis* L.) è una pianta erbacea perenne dal profumo di limone, appartenente alla famiglia delle *Lamiaceae*. È una delle piante medicinali più popolari e ampiamente utilizzate nell'Europa centrale e meridionale, nella regione del Mediterraneo e nell'Asia occidentale e il suo uso medicinale risale a oltre 2000 anni fa. La melissa è stata ampiamente utilizzata nella medicina tradizionale asiatica per trattare disturbi psichiatrici come depressione, ansia, insonnia, palpitazione indotta dall'ansia e stress, oltre a rappresentare un rimedio per

disturbi gastrointestinali, epatici e biliari (Shakeri *et al.*, 2016). Studi clinici recenti hanno confermato le proprietà ansiolitiche, antidepressive, anti-insonnia e neuroprotettive della melissa (Lopez *et al.*, 2009) e sono stati identificati ulteriori effetti benefici e curativi, tra cui azioni ipoglicemizzanti, ipolipidemizzanti, analgesiche, antitumorali, spasmolitiche, antibatteriche, antivirali oltre a effetti antiossidanti e antinfiammatori (Shakeri *et al.*, 2016).

**Azioni farmacologiche:** tra tutte le numerose bioattività che sono state descritte per la melissa, l'azione ansiolitica e l'azione spasmolitica sono le più documentate, tanto da essere riportate nelle monografie EMA, che ne prevedono l'uso per trattamento dei sintomi lievi dello stress mentale, per favorire il sonno e nel trattamento di disturbi gastrointestinali lievi. Oltre a queste attività, studi preclinici e clinici hanno evidenziato la capacità dei preparati a base di melissa (300-900 mg/die) di promuovere un miglioramento delle funzioni mnemoniche e cognitive. Inoltre, recenti evidenze indicano anche un importante effetto antiaritmico e cardioprotettivo (Zam *et al.*, 2022).

**Meccanismo d'azione:** le indagini sui meccanismi farmacodinamici della melissa hanno portato a correlare i principali effetti biologici al contenuto in acido rosmarinico. Questo costituente è in grado di esercitare molteplici effetti a livello cellulare e molecolare ed è stato osservato che per ciascuna bioattività si hanno meccanismi d'azione specifici. L'effetto ansiolitico e sedativo è stato correlato a un'azione di inibizione della GABA transaminasi (GABA-T), enzima deputato al catabolismo del GABA, il principale neurotrasmettitore inibitorio del sistema

nervoso centrale. L'inibizione di questo enzima determina un aumento dei livelli GABA nel vallo sinaptico, a cui si aggiunge una stimolazione diretta dei recettori GABAergici. L'azione spasmolitica è conseguente a un'attività modulatoria sui canali del Calcio che porta a una riduzione dell'attività contrattile a livello del digiuno e dell'ileo. Il miglioramento delle capacità mnemoniche e cognitive è da attribuirsi a un'azione di inibizione delle acetilcolinesterasi (AChE), enzimi deputati alla degradazione dell'acetilcolina, con un conseguente aumento dei livelli sinaptici del neurotrasmettitore che, come ben noto, ha un ruolo fondamentale nella regolazione dei processi mnemonici. Inoltre, l'acido rosmarinico si è dimostrato in grado di stimolare direttamente sia i recettori colinergici nicotinici che muscarinici. L'acido rosmarinico ha anche mostrato azioni antagonistiche nei confronti dei recettori  $\beta$ -adrenergici che, unitamente all'attività colinomimetica, favoriscono un'azione antiaritmica (Shakeri *et al.*, 2016).

A questi meccanismi specifici dobbiamo unire l'attività antiossidante e antinfiammatoria dell'acido rosmarinico, che conferisce agli estratti di melissa una più generale azione di "protezione" tissutale. A livello del miocardio questa attività si traduce in una cardioprotezione indotta da una riduzione del processo di apoptosi dei cardiomiociti, con conseguente riduzione della frequenza cardiaca, che, unitamente all'azione antinfiammatoria e antiossidante, produce una riduzione della zona infartuata. Inoltre, tramite un'inibizione della produzione di nitrossido e prostaciline, si ottiene vasodilatazione coronarica. A livello del sistema nervoso centrale si produce un effetto di riduzione della neuroinfiammazione mediata

dall'acido rosmarinico, a cui si sommano le azioni antinfiammatoria e antiossidante prodotte dai flavonoidi, dall'acido caffeico e dall'acido ursolico con conseguente neuroprotezione (Zam *et al.*, 2022). La riduzione dell'infiammazione a livello del sistema nervoso centrale, detta neuroinfiammazione, si associa anche a un'azione di contrasto della senescenza cellulare che è stata recentemente dimostrata per l'acido rosmarinico (Borgonetti *et al.*, 2022). La senescenza cellulare è un fenomeno che può essere definito come "destino cellulare", in cui le cellule proliferanti subiscono un arresto della replicazione e acquisiscono un fenotipo secretorio pro-infiammatorio denominato SASP (*senescence associated secretory phenotype*) che porta alla progressiva perdita di funzionalità del tessuto. La senescen-

za cellulare non è solo un fenomeno coinvolto nei processi di invecchiamento fisiologico, ma sempre più evidenze indicano il suo ruolo nell'esordio e progressione di condizioni patologiche. Contrastare la senescenza cellulare a livello del sistema nervoso centrale rappresenta quindi un passo importante per il controllo dei disturbi neurologici.

**Vantaggi:** i principali vantaggi della melissa risiedono nella capacità di produrre importanti azioni farmacologiche simultaneamente all'attività ansiolitica, che rendono questo fitomedicamento particolarmente utile in presenza di comorbidità quali disturbi di ansia associati a spasmi intestinali, soprattutto nei bambini e negli adolescenti, come anche negli anziani con deficit mnemonici e nei pazienti cardiopatici.

La sua azione di contrasto alla neuroinfiammazione e alla senescenza cellulare conferisce alla melissa importanti proprietà neuroprotettive.

## MAGNOLIA

La magnolia (*Magnolia officinalis* Rehder & Wilson) è un grande albero che vive nelle foreste di latifoglie della Cina centrale. Sebbene abbia un'ampia distribuzione in Cina, il declino dell'habitat forestale nativo e la rimozione della corteccia degli alberi selvatici hanno causato un grave calo del numero di magnolie. Oggi questo albero è ampiamente coltivato per l'ottenimento della corteccia a scopo commerciale. La corteccia della magnolia, conosciuta anche come "Houpo" in cinese, è utilizzata da migliaia di anni nella medicina tradizionale orientale, vantando più di



Foto di Wendy Cutler

*Magnolia officinalis*. Nella cultura orientale, gli usi degli estratti di Magnolia sono molteplici, tra cui il trattamento di depressione, ansia, disturbi nervosi, disturbi gastrointestinali e asma.



Foto di Dinesh Valke

*Withania somnifera*. Studi clinici hanno evidenziato effetti ansiolitici, paragonabili a quelli degli attuali farmaci di sintesi, da parte di vari fitomedicamenti tra cui *Withania somnifera*.

2500 anni di storia. Nella cultura orientale, gli usi degli estratti di Magnolia sono molteplici tra cui il trattamento di depressione, ansia, disturbi nervosi, disturbi gastrointestinali, asma e ictus, per alleviare l'emicrania, i dolori muscolari e la febbre (Luo *et al.*, 2019).

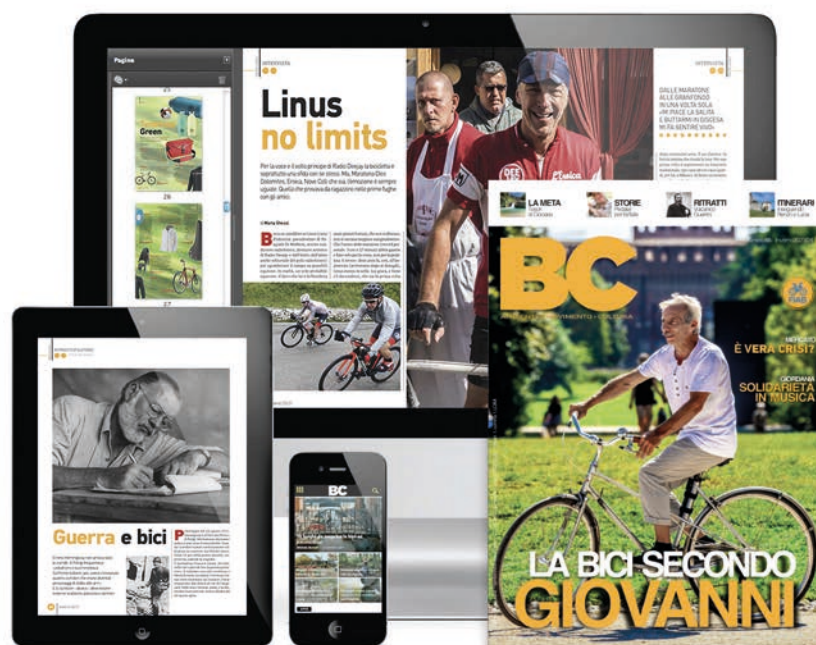
**Azioni farmacologiche:** i componenti attivi degli estratti di Magnolia sono lignani, alcaloidi e oli essenziali. Tra questi troviamo i neolignani polifenolici, rappresentati principalmente da magnololo e honokiolo, noti per la loro vasta gamma di effetti farmacologici (Lee *et al.*, 2011). Le bioattività delle preparazioni a base di magnolia sono attribuibili ai singoli costituenti in maniera specifica. Sia i neolignani che gli alcaloidi sono responsabili dell'induzione degli effetti antiossidanti, antinfiammatori, spasmolitici, antiasma, antibatterici, antidiabetici. Riguardo al controllo dei disturbi del tono dell'umore, il magnolo è stato associato all'induzione di attività antidepressiva mentre honokiolo è associato all'azione ansiolitica. Per honokiolo sono stati descritti anche altri effetti biologici come un'azione antiamnesica e neuroprotettiva. In particolare, negli ultimi anni si sta svolgendo un'intensa ricerca per definire la sua attività antitumorale che sembra essere particolarmente promettente.

**Meccanismo d'azione:** i due composti fenolici, magnolo e honokiolo, hanno mostrato la capacità di stimolare i recettori GABA-A, promuovendo una neurotrasmissione GABAergica tonica (Alexeev *et al.*, 2012) oltre a essere neuroprotettivi grazie alla loro potente attività antiossidante, che è risultata essere 1000 volte superiore di quella del  $\alpha$ -tocoferolo. La struttura chimica dell'honokiolo è simile a quella di alcuni ligandi dei re-

cettori dei cannabinoidi e questo ha portato alla scoperta che l'honokiolo può modulare il sistema endocannabinoide agendo come un agonista del recettore CB1. Questa proprietà sembra essere condivisa anche da altri lignani. Il magnololo, ad esempio, ha mostrato proprietà di agonista parziale verso i recettori CB2 mentre il suo principale metabolita, tetraidromagnololo, risulta essere anch'esso un agonista CB1 (Rempel *et al.*, 2013). Negli ultimi anni molti studi hanno evidenziato il ruolo del sistema endocannabinoide nel controllo dell'ansia. I cannabinoidi esogeni come il  $\Delta 9$ -THC e i can-

nabinoidi sintetici influenzano il comportamento ansioso con un andamento bifasico, in cui le dosi basse esercitano attività ansiolitica e le dosi alte sviluppano effetti ansiogeni. Questo comportamento è da attribuire all'azione di "armonizzazione" delle risposte comportamentali esercitata dal sistema endocannabinoide. Infatti, tramite i recettori CB1 vengono modulati sia i neuroni glutammatergici che GABAergici corticali, i quali esercitano un controllo opposto sui comportamenti di tipo ansioso. È stato osservato che la delezione dei recettori CB1 provoca un aumento del com-

## CICLISTA QUOTIDIANO?



**VIENI A SCOPRIRE** **BC**  
 LA RIVISTA PER TE CHE AMI E VIVI LA BICI  
 COLLEGATI A [WWW.RIVISTABC.COM](http://WWW.RIVISTABC.COM)  
 E SCARICA SUBITO LA TUA COPIA OMAGGIO

portamento ansioso, mentre l'inibizione dell'enzima idrolitico dell'anandamide produce effetti ansiolitici, suggerendo che l'attivazione fisiologica del sistema endocannabinoide eserciti funzioni ansiolitiche (Yin *et al.*, 2019). Estratti di magnolia arricchiti in honokiolo hanno mostrato proprietà ansiolitiche di intensità paragonabile a quelle indotte dalle benzodiazepine. L'effetto si mostrava selettivo in quanto non era accompagnato da attività antidepressiva. Particolarmente rilevante è l'osservazione che l'azione ansiolitica veniva antagonizzata dalla somministrazione di antagonisti dei recettori CB1, indice che l'effetto era mediato dall'attivazione del sistema endocannabinoide (Borgonetti *et al.*, 2021).

**Vantaggi:** la magnolia produce sia attività ansiolitica che antidepressiva grazie alla presenza, rispettivamente, di honokiolo e magnololo. Preparati arricchiti nell'uno o nell'altro costituente potranno quindi essere usati sia come ansiolitici puri che nelle forme di depressione ansiosa. Inoltre, la sua azione spasmolitica lo rende utile nelle forme ansiose con comorbidità. Il meccanismo d'azione innovativo che coinvolge il sistema endocannabinoide può far ipotizzare l'impiego della magnolia nelle forme di ansia non responsive agli ansiolitici classici. Le proprietà anti-amnesiche e procognitive dei suoi costituenti non solo possono svolgere azioni positive in pazienti con deficit mnemonici, ma contrastano anche la possibile azione deprimente sulle funzioni cognitive legata alla stimolazione dei recettori CB1, mantenendo un elevato profilo di sicurezza e tollerabilità.

## ELICRISO

Il nome del genere *Helichrysum* (fam. Asteraceae), deriva dal greco "helios" (ἥλιος, sole) e

"chrysos" (χρῦσός, oro), sia per l'intenso colore giallo dei suoi fiori, sia perché la pianta vive in luoghi aridi e assolati. Il genere *Helichrysum* conta circa 600 specie, da sempre largamente utilizzate nella medicina tradizionale in varie parti del mondo. Tradizionalmente, l'infuso di elicriso è stato utilizzato per trattare disturbi o malattie di varia natura come influenza e raffreddore, febbre, nervosismo, nonché problemi diuretici, della cistifellea, della vescica, digestivi e del pancreas (Akaberi *et al.*, 2019). Il suo uso tradizionale per il trattamento dei problemi digestivi (ad esempio senso di pienezza e gonfiore) è stato approvato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) anche se solo per la specie *Helichrysum arenarium*, di cui si utilizzano i fiori sotto forma di infuso o decotto.

*Helichrysum stoechas* (L.) Moench è una specie sub-arbustiva diffusa nella regione del Mediterraneo occidentale e centrale, dove cresce in scogliere marittime secche e dune sabbiose, associato a un largo uso culinario. In Italia è una specie meno abbondante rispetto a *Helichrysum italicum* e si trova in modo discontinuo su tutto il territorio fino ai 1000 m di altezza. Analogamente alle altre specie del genere *Helichrysum*, le parti aeree di *Helichrysum stoechas*, in particolare le sommità fiorite, sono state utilizzate nella medicina popolare per migliorare disturbi a carico dell'apparato gastrointestinale (senso di pienezza, gonfiore, disturbi epatici e pancreatici), cardiovascolare (ipertensione) e respiratorio (influenza, raffreddore comune) o come diuretico.

**Azioni farmacologiche:** l'analisi dei costituenti di diversi estratti di *Helichrysum stoechas* hanno dimostrato che questa specie è

ricca di polifenoli, come flavonoidi e acidi fenolici, composti con spiccate attività antiossidanti e antinfiammatorie (Kherbache *et al.*, 2020), che potrebbero essere correlati alla vasta gamma di applicazioni terapeutiche che emergono dal suo uso tradizionale. L'analisi di estratti metanolici di *Helichrysum stoechas* (L.) Moench (HSE) ha portato all'isolamento di arzanolo, costituente che possiede una varietà di attività farmacologiche, tra cui l'azione come inibitore degli eicosanoidi sulla sintesi di PGE2 e sulla pathway di NF-kB, e di derivati quali caffeina e quercetina, con forti attività antiossidanti e antinfiammatorie di cui sono stati descritti effetti benefici sui disturbi dell'umore. Studi preclinici hanno indagato gli effetti sul tono dell'umore di HSE somministrato sia in acuto che in cronico. I risultati hanno evidenziato che la somministrazione acuta esercita un'attività ansiolitica selettiva mentre dopo somministrazione ripetuta per tre settimane si ha un rafforzamento dell'azione ansiolitica e la comparsa di un'azione antidepressiva, suggerendo un meccanismo che mette in correlazione ansia, depressione e infiammazione (Borgonetti *et al.*, 2023). Infatti, i disturbi dell'umore come ansia e depressione sono patologie neurologiche con eziologie e manifestazioni fisiopatologiche diverse, ma sempre maggiori evidenze indicano che condividono un meccanismo biologico comune che coinvolge la neuroinfiammazione (Leng & Edison, 2021). Dai risultati degli studi preclinici è emersa anche l'interessante osservazione che le dosi ansiolitiche di HSE, contrariamente alla maggior parte dei farmaci antidepressivi di sintesi, riducono il peso corporeo senza indurre una riduzione del consumo di cibo e non inducono deficit mnemonici e cognitivi (Borgonetti *et al.*, 2023).

**Meccanismo d'azione:** Indagini sul meccanismo d'azione di HSE hanno dimostrato l'induzione di un'attività inibitoria sulla monoamminoossidasi A (MAO-A) (Les *et al.*, 2017) e sull'enzima SIRT1 (Borgometti *et al.*, 2023). MAO-A è un noto enzima con un ruolo importante nel mantenimento e nella regolazione del tono dell'umore e gli inibitori delle MAO-A sono generalmente utilizzati come antidepressivi e ansiolitici. Le MAO-A a loro volta subiscono un importante controllo epigenetico da parte di SIRT1, una sirtuina appartenente alla famiglia delle istone deacetilasi. La modulazione epigenetica dell'acetilazione / deacetilazione degli istoni rappresenta un meccanismo importante nel promuovere e controllare la neuroinfiammazione (Dai *et al.*, 2021). È stato proposto un ruolo emergente per le sirtuine, la

classe III delle istone deacetilasi, e, tra i sette membri della famiglia delle sirtuine, SIRT1 è quello strettamente legato alla neuroinfiammazione (Jiao & Gong, 2020). A livello molecolare la sovraregolazione di SIRT1 favorisce lo sviluppo di ansia tramite l'attivazione della trascrizione delle MAO-A, a cui consegue una riduzione dei livelli di serotonina e noradrenalina (Libert *et al.*, 2011). Di conseguenza, il blocco di SIRT1 favorisce un'azione ansiolitica ripristinando i normali livelli di monoamine. L'attività inibitoria sia dell'enzima MAO-A che di SIRT1 da parte di HSE, recentemente descritta, supporta ulteriormente l'ipotesi di una componente epigenetica nel meccanismo d'azione di questo fitomedicamento. A livello cerebrale SIRT1 è espresso in maniera prominente nell'ippocampo e nell'ipotalamo,

aree cerebrali coinvolte, rispettivamente, nella modulazione dell'umore e nella regolazione del peso corporeo. Infatti, SIRT1 non è solamente coinvolto nella regolazione del tono dell'umore modulando l'attività dei neuroni ippocampali, ma svolge anche un importante ruolo nel controllo dei processi metabolici che regolano il peso corporeo, azione per la quale viene considerato un "sensore energetico" per l'organismo (Quiñones *et al.*, 2021). Infatti, a livello ipotalamico SIRT1 regola positivamente la trascrizione di peptidi oressigenici correlati all'agouty (AgRP) aumentando l'assunzione di cibo, mentre regola negativamente il neuropeptide anoressigeno proopiomelanocortina (POMC) che invece induce sazietà (Cyr *et al.*, 2015). Perciò, HSE, bloccando SIRT1 a livello ippocampale controlla



Foto di Bric

*Piper methysticum*. Alcuni fitomedicamenti agiscono tramite la modulazione della via dell'acido  $\gamma$ -aminobutirrico (GABA).



Foto di color line

*Melissa officinalis*. È una delle piante medicinali più popolari e ampiamente utilizzate nell'Europa centrale e meridionale, nella regione del Mediterraneo e nell'Asia occidentale.



*Valeriana-officinalis*. Studi recenti hanno evidenziato che anche alcuni degli alcaloidi possono avere una influenza più o meno diretta sul metabolismo del GABA.



positivamente il tono dell'umore, mentre bloccando SIRT1 a livello ipotalamico favorisce una perdita ponderale.

**Vantaggi:** estratti di elicriso esercitano azione ansiolitica selettiva in acuto fornendo un valido supporto in caso di attacchi acuti di ansia. La somministrazione ripetuta invece produce sia attività ansiolitica che antidepressiva, rendendolo utile nelle forme di depressione ansiosa. Questi effetti compaiono unitamente a una riduzione ponderale non associata a effetti anoressizzanti, che rendono l'elicriso un valido intervento nella terapia dell'ansia associata a obesità.

Particolarmente rilevante è il meccanismo molecolare alla base delle bioattività dell'elicriso che coinvolge una modulazione epigenetica della funzionalità neuronale. I processi di regolazione epigenetica sono molto studiati negli ultimi anni in quanto, essendo i meccanismi attraverso i quali l'ambiente induce cambiamenti nell'espressione genica senza modificare

la sequenza del DNA, rappresentano un passo importante verso terapie sempre più personalizzate.

**\* UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FIRENZE - Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino (NEUROFARBA)**

### Bibliografia

Akaber M, Sahebkar A, Azizi N, et al. *Everlasting flowers: Phytochemistry and pharmacology of the genus Helichrysum*. Ind Crops Prod 2019; 138:111471.

Alexeev M, Grosenbaugh DK, Mott DD et al. *The natural products magnolol and honokiol are positive allosteric modulators of both synaptic and extra-synaptic GABA(A) receptors*. Neuropharmacology 2012; 62: 2507-14.

Borgonetti V, Caroli C, Governa P, et al., *Helichrysum stoechas (L.) Moench reduces body weight gain and modulates mood disorders via inhibition of silent information regulator 1 (SIRT1) by arzanol*. Phytother Res 2023; 37: 4304-4320.

Borgonetti V, Galeotti N. *Rosmarinic acid reduces microglia senescence: a novel therapeutic approach for the management of neuropathic pain symptoms*. Biomedicines 2022, 10, 1468.

Borgonetti V, Governa P, Manetti F, et al. *A honokiol-enriched Magnolia officinalis Rehder & E.H. Wilson bark extract possesses anxiolytic-like activity with neuroprotective effect through the*

*modulation of CB1 receptor*. J Pharm Pharmacol 2021; 73(9):1161-1168

Chawla N, Anothaisintawee T, Charoenrungrueangchai K, et al. *Drug treatment for panic disorder with or without agoraphobia: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials*. BMJ. 2022;376: e066084.

Choi KW, Kim YK, Jeon HJ. *Comorbid anxiety and depression: Clinical and conceptual consideration and transdiagnostic treatment*. Adv Exp Med Biol 2020; 1191: 219-235.

Dai Y, Wei T, Shen Z, et al. *Classical HDACs in the regulation of neuroinflammation*. Neurochem Int 2021; 150: 105182

DeMartini J, Patel G, Fancher TL. *Generalized anxiety disorder*. Ann Intern Med 2019; 170: ITC49-ITC64

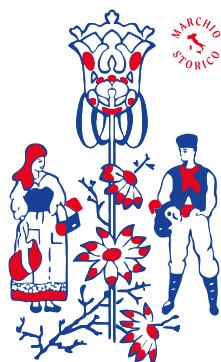
Donelli D, Antonelli M, Bellinazzi C, et al. *Effects of lavender on anxiety: a systematic review and meta-analysis*, Phytomedicine 2019; 65: 153099.

Grenier S, Prévile M, Boyer R, et al. *The impact of DSM-IV symptom and clinical significance criteria on the prevalence estimates of subthreshold and threshold anxiety in the older adult population*. Am J Geriatr Psychiatry 2011; 19(4): 316-326.

Jiao, F., & Gong, Z. *The beneficial roles of SIRT1 in neuroinflammation-related diseases*. Oxid Med Cell Longev 2020; 2020:6782872

Kherbache A, Senator A, Laouicha S, et al. *Phytochemical analysis, antioxidant and anti-inflammatory activities of Helichrysum stoechas (L.) Moench extracts*. Biocatal Agric Biotechnol 2020; 29:101826

- Lee Y-J, Lee YM, Lee C-K, et al. *Therapeutic applications of aomponents in the Magnolia family*. Pharmacol Ther 2011; 130: 157-176
- Leng F, Edison P. *Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: Where do we go from here?* Nat Rev Neurol 2021; 17(3): 157-172
- Les F, Venditti A, Cásedas G, et al. *Everlasting flower (Helichrysum stoechas Moench) as a potential source of bioactive molecules with antiproliferative, antioxidant, antidiabetic and neuroprotective properties*. Ind Crops Prod 2017; 108: 295-302
- Libert S, Pointer K, Bell EL, et al. *SIRT1 activates MAO-A in the brain to mediate anxiety and exploratory drive*. Cell 2011; 147: 1459-1472
- López V, Martín S, Gómez-Serranillos MP, et al. *Neuroprotective and neurological properties of Melissa officinalis*. Neurochem Res 2009; 34: 1955-1961.
- Luo H, Wu H, Yu X, et al. *A review of the phytochemistry and pharmacological activities of Magnoliae officinalis cortex*. J Ethnopharmacol 2019; 236: 412-442.
- Marx W, Lane M, Rocks T, et al. *Effect of saffron supplementation on symptoms of depression and anxiety: a systematic review and meta-analysis*. Nutr Rev 2019; nuz023-571.
- Momen NC, Plana-Ripoli O, Agerbo E, et al. *Association between mental disorders and subsequent medical conditions*. N Engl J Med 2020; 382(18): 1721-1731.
- Penninx BW, Pine DS, Holmes EA, Reif A. *Anxiety disorders*. Lancet. 2021;397(10277): 914-927.
- Quiñones M, Martínez-Grobas E, Ferno J, et al. *Hypothalamic actions of SIRT1 and SIRT6 on energy balance*. Int J Mol Sci 2021; 22(3): 1-11.
- Rempel V, Fuchs A, Hinz S, et al. *Magnolia Extract, Magnolol, and Metabolites: Activation of Cannabinoid CB2 Receptors and Blockade of the Related GPR55*. ACS Med Chem Lett 2012; 4(1): 41-5
- Santabarbara J, Lasheras I, Lipnicki DM, et al. *Prevalence of anxiety in the COVID-19 pandemic: an updated meta-analysis of community-based studies*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2021; 109: 110207.
- Savage K, Firth J, Stough C et al. *GA-BA-modulating phytomedicines for anxiety: a systematic review of preclinical and clinical evidence*. Phytother. Res 2018; 32: 3-18.
- Shakeri A, Sahebkar A, Javadi B. *Melissa officinalis L. A Review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology*. J Ethnopharmacol 2016; 188: 204-228.
- Szuhany KL, Simon NM. *Anxiety disorders: a review*. JAMA. 2022; 328(24): 2431-2445.
- Witlox M, Garnefski N, Kraaij V, et al. *Prevalence of anxiety disorders and sub-threshold anxiety throughout later life: Systematic review and meta-analysis*. Psychol Aging 2021;36(2):268-287.
- Yin A, Wang F, Zhang X. *Integrating endocannabinoid signaling in the regulation of anxiety and depression*. Acta Pharmacol Sin 2019; 40: 336-341
- Zam W, Quisoe C, Sharifi-Rad J, et al. *An updated review on the properties of Melissa officinalis L.: Not exclusively anti-anxiety*. Front Biosci (Schol Ed) 2022; 14(2): 16
- Zhang W, Yan Y, Wu Y, et al. *Medicinal herbs for the treatment of anxiety: A systematic review and network meta-analysis*. Phaarmacol Res 2022; 179: 106204.



**A. MINARDI & FIGLI**  
S.R.L.



Via Boncellino 32 - 48012 Bagnacavallo (Ra)

**90 anni di esperienza  
nella lavorazione e nel commercio all'ingrosso  
delle piante officinali**

Tel. (0545) 61460 – Fax (0545) 60686 – <http://www.minardierbe.it> – e-mail: [info@minardierbe.it](mailto:info@minardierbe.it)