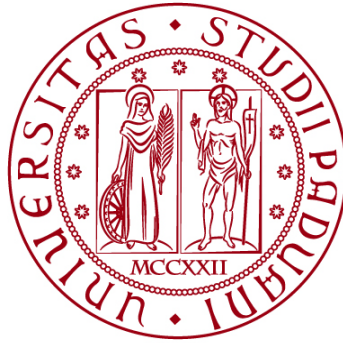


UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI BIOLOGIA

Corso di Laurea in Biologia



ELABORATO DI LAUREA

***Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill: caratteristiche botaniche e fitochimiche e applicazioni in ambito terapeutico**

Tutor: Prof.ssa Raffaella Filippini

Dipartimento di Scienze del Farmaco

Laureanda: Anna Da Pieve

ANNO ACCADEMICO 2023/2024

SOMMARIO

| | | |
|-----|--|----|
| 1 | INTRODUZIONE | 5 |
| 2 | ORIGINE E TRADIZIONE | 6 |
| 2.1 | Cenni storico-geografici..... | 6 |
| 2.2 | La Medicina Tradizionale Cinese | 6 |
| 3 | ASPETTI BOTANICI E MORFOLOGICI | 8 |
| 4 | FITOCHEMICA | 9 |
| 4.1 | I dibenzocicloottani: struttura e attività biologiche..... | 11 |
| 5 | PROPRIETA' ADATTOGENE | 13 |
| 6 | APPLICAZIONI TERAPEUTICHE | 15 |
| 6.1 | Effetti sul SNC | 15 |
| 6.2 | Proprietà antitumorali..... | 17 |
| 7 | CONCLUSIONI E PROSPETTIVE PER IL FUTURO | 19 |
| 8 | BIBLIOGRAFIA | 20 |

1 INTRODUZIONE

La famiglia delle Schisandraceae appartiene alla classe delle Magnoliopsida ed è distribuita principalmente nell'Asia Orientale e nell'America del Nord sud-orientale (Flora Malesiana, Series I, Vol. 13 (1997)). Nella Medicina Tradizionale Cinese *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill è conosciuta come “Wuweizi” ovvero “frutto dai cinque sapori” per la peculiare caratteristica delle sue bacche che si ritiene contengano tutti e cinque i sapori: aspro, dolce, amaro, salato ed acre. Sono proprio i frutti di *S. chinensis* che costituiscono la componente della pianta più interessante da un punto di vista fitochimico e nutraceutico. Già nota e utilizzata da secoli nella Medicina Tradizionale Cinese e in gran parte della Medicina orientale, *Schisandra chinensis* è stata oggetto solo negli ultimi anni di numerose ricerche che ne hanno approfondito e studiato i componenti bioattivi, portando alla luce nuovi e potenziali utilizzi in ambito terapeutico.

I metaboliti secondari di maggior interesse contenuti nei frutti di *S. chinensis* sono i lignani, un gruppo di composti fenolici che derivano dalla condensazione di più molecole di fenilpropano, che possiedono numerose proprietà farmacologiche come attività antitumorali, antiepatotossiche, antiossidanti, antinfiammatorie e protettive del sistema nervoso centrale.

In ambito nutraceutico *S. chinensis* viene classificata come una pianta adattogena, ovvero una pianta medicinale in grado di aumentare le capacità dell'organismo, come ad esempio migliorare l'attenzione, la resistenza e prevenendo i danni e le malattie del sistema nervoso, endocrino e immunitario normalmente indotte dallo stress (Amir *et al.*, 2023). In particolare, alcuni degli studi più recenti hanno riscoperto *S. chinensis* come una promettente pianta medicinale con potenziali applicazioni terapeutiche nella protezione contro il danno neuronale, causa principale dell'insorgenza di numerose malattie neurodegenerative come la Malattia di Alzheimer e il Morbo di Parkinson (Sowndhararajan *et al.*, 2018).

Inoltre, sono risultati molto promettenti anche gli studi condotti su alcuni lignani nell'ambito della prevenzione e della cura di numerose tipologie di cancro. Alcuni di questi lignani, in particolare la gomisina J, hanno dimostrato proprietà antitumorali grazie alla capacità di soppressione della proliferazione di cellule cancerogene.

In conclusione, l'obiettivo di questo elaborato è di analizzare i risultati ottenuti dagli studi e dagli esperimenti svolti negli ultimi anni che dimostrano le molteplici e variegata attività benefiche a livello biologico dei metaboliti secondari presenti naturalmente nei frutti di *S. chinensis*. Queste ricerche lasciano ben sperare in un futuro maggiore utilizzo di questi composti bioattivi naturali in ambito terapeutico, nella prevenzione e nel trattamento di alcune delle malattie più diffuse al mondo.

2 ORIGINE E TRADIZIONE

2.1 Cenni storico-geografici

Secondo quanto riporta World Health Organization 2007 *Schisandra chinensis* è una pianta che cresce naturalmente nella maggior parte della Russia orientale, della Cina nord-orientale, del Giappone e della Corea. L'habitat di crescita ideale di questa pianta corrisponde a foreste di conifere e latifoglie tropicali o subtropicali caratterizzate da climi temperati-caldi e umidi e da condizioni di luce moderata. Ad oggi sono conosciute circa 25 specie, di cui solamente una è diffusa nel sud-est del Nord America, mentre le restanti 24 sono distribuite nell'Asia orientale e differiscono per piccoli dettagli chimico-morfologici riguardanti le foglie, i fiori e i frutti.

Le prime testimonianze documentate ufficiali riguardanti *Schisandra chinensis* risalgono a una pubblicazione del 1832 del botanico russo Nikolai S. Turczaninov che la catalogò inizialmente con il nome di *Kadsura chinensis*. Circa trent'anni dopo, nel 1866, il botanico francese H.-E. Baillon trasferì la pianta al genere *Schisandra*, portando così al nome tutt'oggi utilizzato di *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill. (Hancke *et al.*, 1999). Nella Medicina Tradizionale Cinese (MTC) la prima documentazione scritta ufficiale di questa pianta medicinale risale a quasi due secoli prima, quando nel 1596 Li Shih-Chen, botanico, scienziato e farmacologo cinese la descrisse per la prima volta nel suo libro "Compendio di Materia Medica" (in lingua originale "*Běncǎo Gāngmù*"). Nella MTC i frutti di *S. chinensis* venivano utilizzati per trattare tosse, palpitazioni, spermatorrea, disturbi gastrointestinali e cardiovascolari, stati di stanchezza, fatica fisica e insonnia.

Tra gli anni Quaranta e Sessanta *S. chinensis* è stata ampiamente studiata anche dall'ex URSS tramite indagini farmacologiche e cliniche che ne hanno portato alla luce effetti di riduzione della fame, della fatica, di rallentamento del processo di invecchiamento, di aumento della vitalità e della salute mentale. Questi risultati furono così degni di nota da farle ottenere il riconoscimento nella medicina ufficiale russa (Panossian e Wikman, 2008).

A seconda delle tradizioni *S. chinensis* è conosciuta con nomi differenti: "omija" in Corea, "gomishi" in Giappone, "uova rossa di Maximowich" o "Limonnik" in Russia per il particolare odore di foglie e corteccia che ricorda quello del limone, e "wuweizi" in Cina.

2.2 La Medicina Tradizionale Cinese

La medicina tradizionale cinese (MTC) ha origini antiche risalenti ai primi secoli a.-C. e si sviluppa a partire da particolari concezioni filosofiche del mondo e della vita. Uno dei pilastri di questa medicina tradizionale è il termine "*qi*" che può essere tradotto come "energia" o "soffio primordiale" e rappresenta la concezione tradizionale cinese del corpo come realtà formata da energia in continuo movimento ed evoluzione.

Da questi concetti filosofici deriva una tecnica nota come “presa del polso” che veniva e viene tutt’oggi utilizzata dai medici cinesi per valutare il passaggio del sangue e dei “soffi” nel polso a livello delle arterie radiali. Secondo la tradizione, l’analisi di alcuni parametri ricavabili da questa tecnica permette al medico di riconoscere dal pulsare del sangue il tipo di malattia in corso e addirittura eventuali malattie in incubazione.

Nei testi di medicina tradizionale cinese la malattia viene rappresentata come una condizione di alterazione dell’energia vitale (*qi*) ed è causata dallo squilibrio tra le componenti yin e yang dell’individuo. Nel momento in cui insorge la malattia lo scopo principale della medicina cinese è quello di ripristinare il giusto equilibrio tramite il potenziamento delle capacità intrinseche dell’organismo che, secondo la tradizione cinese, sono le prime ad avere il potere di contrastare lo stato di malattia. Da questa concezione deriva il fatto che una caratteristica peculiare della MTC è il grande valore che viene attribuito alla prevenzione. Quest’ultima prevede numerose pratiche che possono essere adottate per preservare la buona salute e l’equilibrio dell’organismo e prolungare al massimo la durata della vita, come ad esempio la meditazione, la respirazione, l’alimentazione basata su precetti dietetici che seguono la stagionalità e i diversi sapori dei cibi, la pratica di arti come la musica e la poesia, e vari tipi di ginnastica.

La scienza della dietistica tradizionale cinese si fonda su concetti di “sapore” e “natura” dei cibi (Larre e Berera, 1997), e risulta essere strettamente correlata con quella della prevenzione e della numerologia. Il termine stesso “wuweizi” che viene ancora oggi utilizzato nella tradizione cinese per riferirsi alla pianta di *S. chinensis* significa “frutto dai cinque sapori” che, oltre ad indicare la presenza nei semi e nei frutti dei cinque sapori conosciuti, rappresenta anche un interessante richiamo all’importanza e al significato che vengono conferiti dalla numerologia tradizionale al numero Cinque. Secondo la tradizione, infatti, cinque sono gli elementi (legno, fuoco, terra, metallo e acqua) e a questi sono correlati gli organi e i visceri che compongono il corpo umano basandosi sulla loro attività funzionale: il legno corrisponde al fegato, il fuoco al cuore, la terra alla milza, il metallo al polmone e l’acqua ai reni. Secondo alcuni antichi libri cinesi e coreani le proprietà di *S. chinensis* erano direttamente associate ai cinque sapori; si riteneva, infatti, che l’acido e il salato avessero effetti su fegato e testicoli, che l’amaro e l’acre influenzassero cuore e polmoni e che il dolce esercitasse effetti sullo stomaco (Panossian e Wickman, 2008).

La filosofia dei cinque elementi e la famosa filosofia dello yin e dello yang costituiscono i pilastri su cui si basano la diagnostica, la fisiologia e la patologia della MTC. Negli ultimi anni, grazie al crescente interesse per la cultura cinese, sono state effettuate numerose ricerche chimico-farmacologiche su molte delle piante medicinali della MTC e si è scoperto che alcune delle indicazioni tradizionali sono supportate da effettive attività farmacologiche. In particolare, per quanto

riguarda *S. chinensis* sono stati riconosciuti effetti antinfiammatori, ipoglicemizzanti, immunomodulatori, antiasmatici ed effetti protettivi sul SNC, sull'apparato riproduttore e su quello cardiovascolare (Yang *et al.*, 2022).

3 ASPETTI BOTANICI E MORFOLOGICI

Schisandra chinensis appartiene alla famiglia delle Schisandraceae, piante rampicanti legnose decidue che possono raggiungere 8 m di altezza. È una pianta sia monoica che dioica, è infatti dotata della capacità di cambiare la propria espressione sessuale nel corso della vita. Il fusto tortuoso di circa 1,5 cm di diametro si attorciglia attorno ai tronchi di altri alberi e porta numerosi rami di colore bruno-grigiastro che possono essere distinti dai rami più giovani che sono invece caratterizzati da una colorazione bruno-rossastra (Hancke *et al.*, 1999).

Le foglie sono alterne, ovate o ellittiche, lunghe 5-11 cm e larghe 2-7 cm, dotate di margini che possono variare da denticolati a lisci e con apice mucronato o acuminato. Presentano nervature laterali che variano in numero da 3 a 7 per lato e piccioli lunghi 1,5-4,5 cm.

I fiori sono solitari o a grappolo situati in posizione ascellare, presentano una colorazione che varia dal bianco-giallastro al rosato e sono caratterizzati da un odore gradevole. Sono fiori unisessuali che presentano, nel caso dei fiori femminili, numerosi carpelli (12-120), un ricettacolo cilindrico o conico più lungo che largo e un ovario con 2 o 3 ovuli ventrali; i fiori maschili, invece, sono caratterizzati da un numero variabile di stami (4-60). In particolare, in *S. chinensis* (Turcz.) Baill. la tendenza sembra essere quella della riduzione della quantità di stami fino ad arrivare un minimo di 4 o 5 per fiore. I fiori maschili sono generalmente liberi o fusi alla base ma in alcuni casi si può assistere ad una fusione completa che porta alla formazione di uno scudo staminale appiattito (Flora Malesiana, Series I, Volume 13 (1997)). I fiori fioriscono da maggio a luglio.

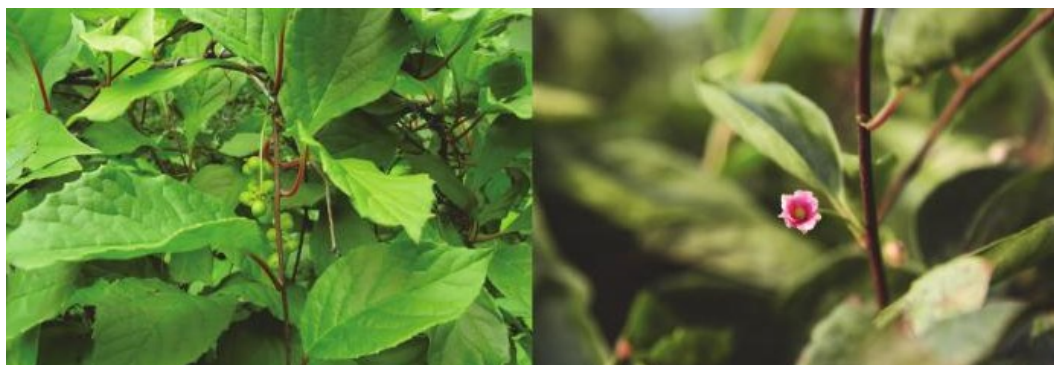


Figura 1. Foglie, rami e fiore di *S. chinensis* (Ko *et al.*, 2014).

Il periodo di fruttificazione va da luglio ad ottobre, mentre la maturazione dei frutti avviene solamente tra settembre e ottobre, periodo in cui il ricettacolo del fiore femminile si allunga trasformandosi in un peduncolo con aspetto di grappolo d'uva.

I frutti, infatti, compongono una lunga spiga di 1,5-8,5 cm costituita da bacche carnose e globose rosse a maturazione che misurano 5-8 mm di diametro e presentano una polpa morbida di colore marrone-rossastro che, insieme alla buccia, presenta un sapore aspro e dolce (Fig. 2).

Ogni bacca possiede 1 o 2 semi reniformi, lisci di colore bruno-giallastro che misurano 4,5 mm di lunghezza, 3,5 mm di diametro e possiedono un sapore pungente leggermente amaro (Ye *et al.*, 2021).



Figura 2. Frutti maturi e semi di *S. chinensis* (Ko *et al.*, 2014).

4 FITOCHIMICA

Da un punto di vista fitochimico e nutraceutico i frutti di *S. chinensis* sono la droga della pianta di maggior interesse farmacologico per la presenza di numerosi metaboliti secondari come lignani, triterpeni, oli essenziali, acidi organici (come acido citrico, acido malico, acido fumarico e acido tartarico), flavonoidi, fitosteroli e polisaccaridi. I frutti inoltre contengono circa l'1,5% di zuccheri tra polisaccaridi e monosaccaridi, vitamine C ed E, sostanze coloranti come le antocianine e bioelementi come manganese, magnesio, calcio, zinco, ferro e boro (Kopustinskiene e Bernatoniene, 2021). L'abbondanza di questi composti bioattivi ha reso i frutti di questa pianta dei preziosi e potenziali alleati nella prevenzione e nel trattamento di disturbi e malattie grazie ai loro effetti epatoprotettivi, neuroprotettivi, cardioprotettivi, antiossidanti, antitumorali, antinfiammatori, immunostimolanti e ipoglicemizzanti.

Il profilo fitochimico dei frutti si è scoperto essere influenzato da numerosi fattori riguardanti le caratteristiche ambientali alle quali cresce la pianta come ad esempio l'umidità, la quantità di luce, il tipo di suolo, la latitudine, la temperatura e il grado di maturazione dei frutti stessi. Da ciò deriva il fatto che la variazione percentuale della composizione chimica dei frutti, e di conseguenza la loro attività biologica, dipende dal momento in cui avviene la raccolta (Nowak *et al.*, 2019).

Una delle classi di composti di maggior interesse è quella dei flavonoidi, un numeroso gruppo di composti polifenolici che presentano uno scheletro a 15 atomi di carbonio dotato di differenti gradi di ossidazione; questi ultimi sono il motivo per cui questa classe di metaboliti presenta una vasta gamma di proprietà biologiche come, ad esempio, proprietà antipertensive, antibatteriche, antiossidanti e immunomodulanti (Capasso *et al.*, 2006). Nonostante in *S. chinensis* i flavonoidi siano presenti principalmente a livello delle foglie, rappresentano comunque una componente fitochimicamente degna di nota; tra i più importanti troviamo la rutina ($C_{27}H_{30}O_{16}$), l'acido clorogenico ($C_{16}H_{18}O_9$) e l'isoquercitrina ($C_{21}H_{20}O_{12}$), che sono presenti in misura minore anche all'interno dei frutti, e la quercitrina ($C_{21}H_{20}O_{11}$) (Mocan *et al.*, 2014). Le concentrazioni rilevate dei composti identificati sono riportate in Tabella 1. Questi composti si sono dimostrati molto performanti nell'aumento della resistenza dei capillari sanguigni diminuendo, di conseguenza, la possibilità di insorgenza di flebopatie e diminuendo i sintomi di insufficienza venosa, emorroidi e tromboflebiti. I flavonoidi comprendono anche le antocianine, forme glicosidiche degli antociani, famose per i loro effetti antiossidanti e antinfiammatori (Firenzuoli, 2017).

| Composti polifenolici | m/z Valore | R _T ± SD (min) | <i>S. chinensis</i> Foglie | <i>S. chinensis</i> Frutta |
|-----------------------|------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Acido gentisico | 179 | 3.52 ± 0.04 | <0.02 | <0.02 |
| Acido caffeico | 179 | 5.60 ± 0.04 | <0.02 | NF |
| Acido clorogenico | 353 | 5.62 ± 0.05 | 1636.19 ± 4.46 | 3.26 ± 0.25 |
| Acido p-cumarico | 163 | 9.48 ± 0.08 | 47,74 ± 0,73 | <0.02 |
| Acido ferulico | 193 | 12,8 ± 0,10 | 22.76 ± 0.67 | NF |
| Iperoside | 463 | 19.32 ± 0.12 | 1096.61 ± 5.02 | 1,96 ± 0,02 |
| Isoquercitrin | 463 | 19.60 ± 0.10 | 2486.18 ± 5.72 | 6.59 ± 0.07 |
| Rutina | 609 | 20.20 ± 0.15 | 1365.39 ± 3.32 | 13.02 ± 0.21 |
| Miricetina | 317 | 21.13 ± 0.12 | <0.02 | NF |
| Quercitrina | 447 | 23.64 ± 0.13 | 1645.14 ± 2.12 | NF |
| Quercetina | 301 | 26.80 ± 0.15 | 263,25 ± 1,06 | 1,74 ± 0,04 |
| Kaempferol | 285 | 32.48 ± 0.17 | 378,27 ± 1,73 | NF |

Tabella 1. Contenuto di composti polifenolici nei prodotti naturali ($\mu\text{g/g}$ di materiale vegetale). NF corrisponde a non trovato o al di sotto del limite di rilevamento (Mocan *et al.*, 2014).

Fra tutti, i composti bioattivi più abbondanti dei frutti di *S. chinensis* sono i lignani, una classe di polifenoli derivanti dalla condensazione di due molecole di fenilpropano tramite legame carbonio-carbonio tra gli atomi centrali delle due catene (solitamente quelli interessati sono in posizione 8). Il gruppo di lignani più rilevante e interessante da un punto di vista fitochimico e farmaceutico, sia per abbondanza che per attività biologica, è quello dei dibenzocicloottani rappresentati principalmente dalle schisandrine, le gomisine e le deossischisandrine. Questi composti hanno dimostrato avere importanti effetti protettivi nei confronti del

sistema nervoso centrale ed epatico, di stimolazione delle performance cognitive e di riduzione dei danni da stress ossidativo.

4.1 I dibenzocicloottani: struttura e attività biologiche

I dibenzocicloottani sono i principali composti attivi dei frutti di *S. chinensis* e sono presenti nel range tra i 4 e i 19 g/100 g di un campione di frutto secco a seconda del grado di maturazione e dei parametri ecologici (Sowndhararajan *et al.*, 2018).

La loro struttura comprende due anelli benzenici uniti ad un anello di cicloottano e si differenziano in base ai differenti sostituenti associati allo scheletro base e alla loro diversa disposizione spaziale. Inoltre, l'anello di cicloottano può presentare due diverse conformazioni che danno origine a due stereoisomeri denominati "twist-boat-chair" (TBC) e "twist-boat" (TB). Lo stereoisomero TBC è il più stabile e può essere presente in configurazione R se l'ordine di priorità dei gruppi sostituenti è in senso orario, oppure in configurazione S se in senso antiorario. Lo stereoisomero TB presenta solo la configurazione S (Ko *et al.*, 2014).

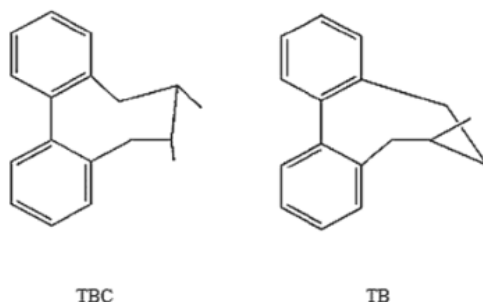


Figura 3. Scheletro base degli stereoisomeri di un lignano dibenzocicloottano (Ko *et al.*, 2014).

A seconda della presenza o meno di determinati sostituenti, come ad esempio gruppi ossidrilici, gruppi esteri o gruppi metilici, si originano diversi gruppi di dibenzocicloottani che sono caratterizzati da differenti attività a livello biologico.

Una revisione del 2022 svolta da Wang *et al.* sulle diverse relazioni struttura-attività dei lignani e sulle possibili loro applicazioni cliniche riporta interessanti attività biologiche di diversi dibenzocicloottani. Sono stati dimostrati moderati effetti antinfiammatori sulla produzione di ossido nitrico (NO) indotta dalle cellule BV-2 della microglia murina, coinvolte nel processo di risposta infiammatoria, a seguito del contatto con i lipopolisaccaridi (LPS) presenti nella parete cellulare di alcuni batteri; inoltre, altri dibenzocicloottani hanno dimostrato buone attività epatoprotettive contro la tossicità indotta da paracetamolo e un'efficace azione di inibizione della proliferazione delle cellule RA-FLS coinvolte nell'infiammazione delle articolazioni nell'artrite reumatoide.

La schisandrina (anche conosciuta come schisandrolo A) è presente nei frutti di *S. chinensis* in livelli che variano dai 2,2 ai 5,3 mg/g e ha formula molecolare $C_{24}H_{32}O_7$ (Fig. 4). Possiede attività antinfiammatoria, antidepressiva, antitumorale e proprietà di miglioramento dell'apprendimento e della memoria (Wang *et al.*, 2023). In uno studio condotto da Guo *et al.* nel 2008, la schisandrina ha dimostrato

di essere in grado di attuare una regolazione delle vie di segnalazione infiammatoria diminuendo la produzione e gli effetti dovuti al rilascio di fattori infiammatori come TNF- α , ossido nitrico (NO) e prostaglandine PGE2. In particolare, lo studio ha evidenziato l'abilità della schisandrina di inibire in modo significativo e dose-dipendente il rilascio di PGE2 e l'espressione degli enzimi COX-2 coinvolti nella sintesi delle prostaglandine. L'importanza di questa proprietà biologica della schisandrina riguarda il fatto che l'eccesso di attività di PGE2 e COX-2 contribuisce all'insorgenza dello stato di infiammazione cronica che, nel corso degli anni può portare allo sviluppo di molteplici condizioni patologiche come malattie cardiovascolari e neurodegenerative, insulino-resistenza e cancro.

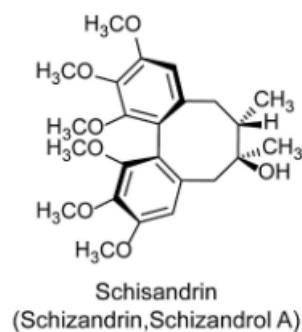


Figura 4. Molecola di schisandrina (Zhou *et al.* 2021).

Molti composti attivi di *S. chinensis*, compresa la schisandrina, possiedono l'abilità di intervenire nella neutralizzazione dei ROS, le specie reattive dell'ossigeno, generate come sottoprodotto della fosforilazione ossidativa operata dai mitocondri. L'eccesso di queste molecole è strettamente correlato all'induzione di fenomeni di infiammazione, apoptosi e proliferazione cellulare.

Come riportano Kopustinskiene e Bernatoniene (2021) nella loro revisione sugli effetti antiossidanti dei composti attivi di *S. chinensis*, gli estratti di SC contenenti lignani bioattivi come la schisandrina, la gomisina J, la schisandrina B e la gomisina N hanno dimostrato importanti abilità di ripristino delle funzioni mitocondriali compromesse. In particolare, è stato evidenziato come il trattamento a lungo termine con schisandrina B in ratti con lesioni cerebrali da ischemia portava ad una riduzione della produzione di ROS e del rilascio del citocromo c, che si verifica in situazioni di stress o danno cellulare e che causa una serie di reazioni che possono portare al fenomeno dell'apoptosi.

Inoltre, la schisandrina B si è dimostrata efficace nel fornire protezione epatica nei confronti dell'azione epatotossica del carbonio tetracloruro (CCl₄) che comporta un'alterazione della permeabilità della membrana mitocondriale, detta transizione di permeabilità (PT), la quale è responsabile della perdita di potenziale della membrana ed è stimolata dalla presenza di Ca²⁺. La PT ha come conseguenza il rilascio del citocromo c e la produzione di ROS, ed è coinvolta nello sviluppo di varie disfunzioni cellulari e in alcuni casi nella morte cellulare. La presenza di CCl₄

porta ad un aumento citosolico della concentrazione di Ca^{2+} , causando un accumulo di quest'ultimo nei mitocondri. Lo spostamento eccessivo del calcio comporta, oltre a danni all'integrità di membrana e alla produzione di ROS, un'inibizione della produzione di ATP poiché promuove il trasporto di cationi che devia l'uso del gradiente protonico dalla fosforilazione ossidativa e quindi dalla produzione di ATP (Chiu *et al.*, 2007).

I risultati degli esperimenti effettuati sono riportati in Figura 5 e dimostrato che la protezione epatica indotta dal pretrattamento con schisandrina B ha portato alla diminuzione del fenomeno della PT e del conseguente rilascio del citocromo c, all'attenuazione del contenuto di Ca^{2+} nel mitocondrio e alla riduzione della produzione di ROS.

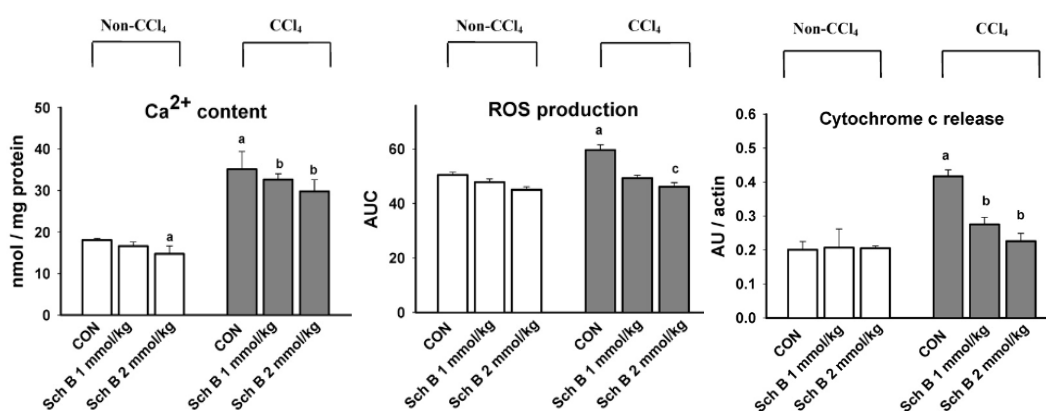


Figura 5. Effetti del pretrattamento con Schisandrina B (Sch B) sul contenuto di Ca^{2+} mitocondriale, sulla produzione di specie reattive all'ossigeno (ROS) e sulla liberazione del citocromo c nei tessuti epatici dopo l'esposizione al CCl_4 (Chiu *et al.*, 2007).

5 PROPRIETÀ ADATTOGENE

Gli adattogeni rappresentano una classe di estratti vegetali che agiscono come regolatori metabolici naturali in grado di aumentare la capacità dell'organismo di rispondere e adattarsi agli stimoli dell'ambiente esterno contribuendo a prevenire la possibilità di insorgenza di danni (Capasso *et al.*, 2006). Oltre alla migliore adattabilità in situazioni di stress, l'assunzione di sostanze adattogene risulta essere associata anche ad una migliore performance mentale e fisica.

Per poter considerare una pianta adattogena è necessario che questa sia atossica, che abbia un effetto generico di promozione della resistenza allo stress e che possa attuare un effetto normalizzante, ovvero che sia in grado di riportare ad una condizione di normalità (omeostasi) dell'organismo nonostante le alterazioni indotte dallo stress. Per quanto riguarda *S. chinensis* i composti fitochimici con le più importanti proprietà adattogene sono i lignani.

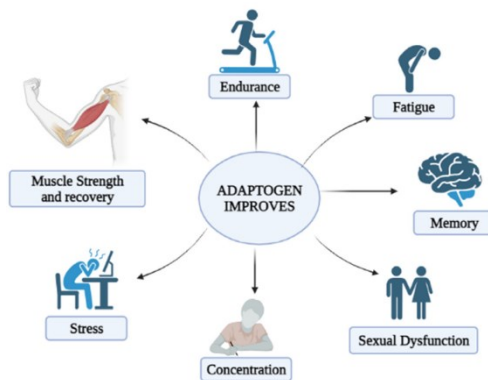


Figura 6. Fattori migliorati dagli adattogeni (Amir *et al.*, 2023).

Di particolare interesse è il fenomeno del sempre più crescente uso di piante adattogene nell'ambito sportivo. Negli ultimi decenni, infatti, si è verificato un aumento esponenziale di atleti (e non) che utilizzano piante con proprietà adattogene al fine di migliorare la resistenza e le prestazioni fisiche ricercando come effetti un aumento della costruzione muscolare, un migliore recupero muscolare e una maggiore combustione dei grassi.

In uno studio del 2020 svolto da Park *et al.* sono stati studiati gli effetti di estratti di *S. chinensis* sull'aumento della forza e sulla fatica del muscolo quadricipite (QMS) in un gruppo di donne sane di mezza età, in post-menopausa. Parteciparono allo studio 45 volontari con un'età media di $61,9 \pm 8,4$ anni: a 24 di loro furono somministrati 1000 mg/giorno di estratto naturale di *S. chinensis*, mentre i restanti 21 costituivano il gruppo placebo. Dopo 3 mesi dall'inizio dello studio è stato registrato un miglioramento della forza muscolare (aumento medio del 7,7% di QMS) che suggerisce un impatto positivo dell'integrazione con SC nella forza muscolare dei partecipanti, non registrato nel gruppo placebo. Inoltre, nel gruppo SC, il livello di lattato a riposo è risultato significativamente diminuito ($p < 0,05$) e ciò può essere associato ad una migliore gestione del metabolismo energetico muscolare o ad una ridotta fatica muscolare a riposo. In figura 7 sono riportati i risultati dello studio in questione.

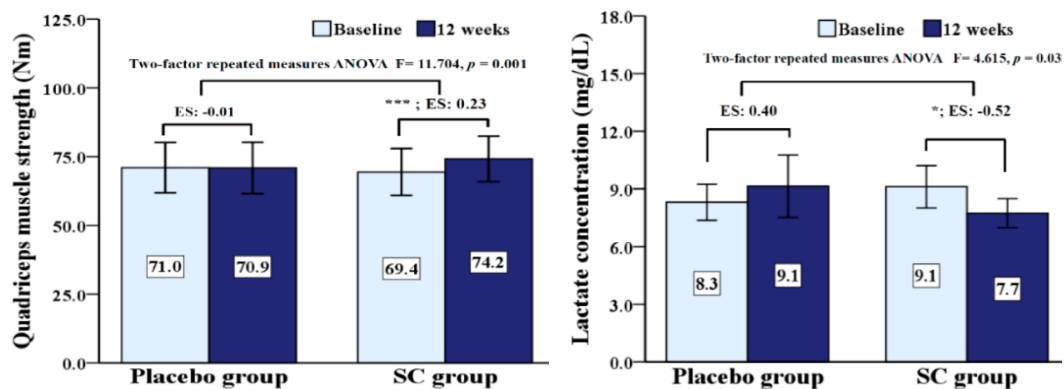


Figura 7. A sinistra il confronto della QMS al basale e 12 settimane dopo. ES: dimensione dell'effetto; $p < 0,001$ rispetto agli interventi basali. A destra il confronto della concentrazione di lattato al basale e 12 settimane dopo. ES: dimensione dell'effetto; $p < 0,05$ rispetto al basale e dopo l'intervento (Park *et al.*, 2020).

Lo studio presenta alcuni limiti come la dimensione del campione relativamente piccola, l'assenza di soggetti maschili e il fatto che ai partecipanti è stato richiesto di non alterare i propri stili di vita durante lo studio, senza però esaminare l'attività fisica e la dieta di ognuno. Nonostante questo, ha ottenuto un importante risultato che può essere utilizzato come spunto per future ricerche e approfondimenti nell'ambito dell'utilizzo di piante adattogene e, in particolare, ha focalizzato l'attenzione su *Schisandra chinensis* e su una sua ulteriore potenzialità nell'ambito della prevenzione e della riduzione dei sintomi derivanti da stress e invecchiamento. Migliorare la forza fisica e ridurre la fatica può contribuire ad un miglioramento della qualità della vita con una diminuzione del rischio di insorgenza, soprattutto negli anziani, di complicanze e malattie dovute all'avanzamento dell'età, come malattie cerebrali, cardiovascolari e muscoloscheletriche.

Altri studi degni di nota hanno esaminato gli effetti di estratti di *S. chinensis* nel trattamento dei sintomi della menopausa e sul microbiota intestinale (Todorova *et al.*, 2021). Nel primo caso un gruppo di donne tra i 40 e i 70 anni ha ricevuto 748 mg di estratto di SC due volte al giorno per 12 settimane, dopo le quali si è osservata una riduzione delle vampate di calore, della sudorazione e della frequenza cardiaca. Nel secondo studio sono stati somministrati 6,7 g/giorno di frutti essiccati di SC per 12 settimane, al termine delle quali è stata registrata una diminuzione della glicemia, dei trigliceridi, dell'alanina aminotransferasi e dell'aspartato aminotransferasi (che a livelli elevati possono essere indicatori di malattie epatiche), e della massa grassa. Inoltre, è stato registrato un aumento della quantità di *Bacteroides* utili nella fermentazione dei polisaccaridi complessi che comporta la produzione di acidi grassi a catena corta come acetato (utilizzato come fonte di energia), propionato (che contribuisce alla regolazione dei livelli di glucosio nel sangue) e butirato (che svolge un'importante funzione di promozione della salute intestinale agendo sulle cellule del colon).

6 APPLICAZIONI TERAPEUTICHE

6.1 Effetti sul SNC

Come riporta il Ministero della Salute, la malattia di Alzheimer (AD) è la forma più comune e diffusa a livello mondiale di demenza. Solo in Italia, i dati dell'Istituto Superiore di Sanità stimano che tra le 1.100.000 persone affette da demenza, il 50-60% è malato di Alzheimer. Questi numeri derivano dal fatto che negli ultimi anni è avvenuto un rapido aumento dell'invecchiamento della popolazione che è diventato uno dei principali problemi a livello di sanità pubblica e di impegno economico sia per le famiglie dei malati che per lo Stato. Oltre alla AD, risultano essere molto diffusi anche altri disturbi neurodegenerativi come, ad esempio, il morbo di Parkinson, la sclerosi multipla e l'ictus e tutti sono accumulati dall'essere causati da danni o morte delle cellule neuronali. Risulta essere, quindi, di notevole

importanza la ricerca volta allo sviluppo di agenti neuroprotettivi che possano essere in grado di proteggere il sistema nervoso centrale contrastando il decadimento cognitivo e la perdita di memoria favoriti dall'avanzamento dell'età.

I dibenzocicloottani presenti nei frutti di *S. chinensis* sono noti per le loro proprietà di protezione del sistema nervoso e negli ultimi anni sono stati oggetto di numerosi studi che ne hanno approfondito i meccanismi di azione e gli effetti che questi avevano nei confronti dei processi di degenerazione delle cellule neuronali.

In uno studio del 2020 condotto da Song *et al.* sono stati indagati in vitro e in vivo gli effetti anti-AChE degli estratti di SC. L'acetilcolinesterasi (AChE) è un enzima presente nelle fessure sinaptiche delle sinapsi colinergiche che utilizzano l'acetilcolina come neurotrasmettitore e ha il compito di degradare quest'ultima al fine di evitarne un eccessivo accumulo che porterebbe a disturbi e problemi nell'attività neuronale. I malati di AD sono caratterizzati da un'insufficiente quantità di acetilcolina nel cervello, di conseguenza, uno degli scopi principali che si prefissano gli studi più recenti è quello di trovare degli inibitori dell'AChE al fine di permettere una più alta concentrazione di acetilcolina che si tradurrebbe in un miglioramento della memoria e delle performance cognitive in generale.

Quello che ottennero da questo studio fu che gli estratti di SC dimostrarono il miglior effetto di inibizione dell'AChE e la più bassa citotossicità contro le cellule neuronali, di conseguenza, questa pianta medicinale è stata ritenuta la più promettente per l'attivazione di future e più approfondite ricerche nell'ambito della prevenzione e del trattamento della malattia di Alzheimer. In particolare, i lignani schisandrina A, B, C, D ed E hanno dimostrato avere una maggior attività antiossidante nei confronti delle specie reattive dell'ossigeno (ROS) mentre lignani come la gomisina A, C, D e G si sono rivelati degli eccellenti inibitori dell'AChE (Song *et al.*, 2020).

In un altro studio del 2019 volto da Yan *et al.* si sono indagati gli effetti neuroprotettivi del lignano schisandrolo A tramite le sue azioni bioattive nei confronti delle vie di segnalazione PI3K/AKT e IKK/ κ B α /NF- κ B dopo il trattamento con 6-OHDA in modelli di topo con il morbo di Parkinson (PD). La via di segnalazione PI3K/AKT è normalmente coinvolta nella regolazione della sopravvivenza neuronale e nella proliferazione cellulare mentre la via IKK/ κ B α /NF- κ B è responsabile della regolazione dell'infiammazione e della risposta immunitaria. Il 6-OHDA è una neurotossina in grado di indurre la degradazione dei neuroni dopaminergici, lo stress ossidativo e la neuroinfiammazione che porta a un aumento della produzione di citochine pro-infiammatorie come il TNF- α e IL-1 β responsabili di molti danni neuronali.

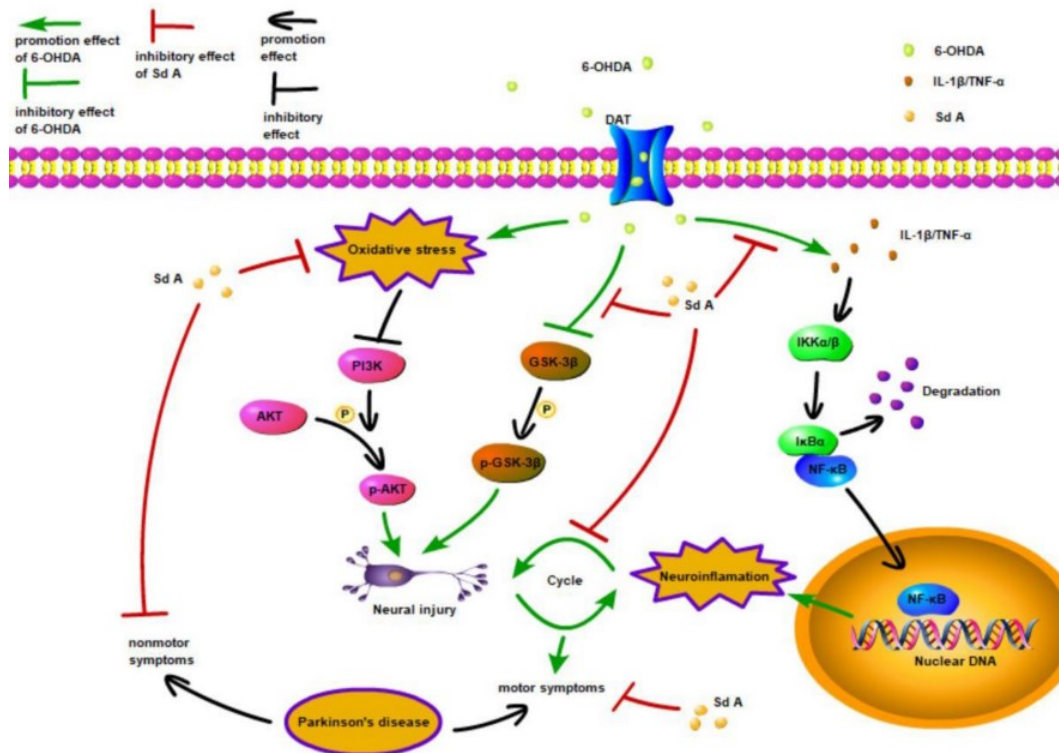


Figura 8. Meccanismo d'azione di schisandrolo A nella protezione dei topi con PD indotti da 6-OHDA (Yan *et al.*, 2019).

I risultati sperimentali che si ottennero con questo studio dimostrarono che lo schisandrolo A interveniva nella riduzione del danno neuronale e della neuroinfiammazione indotti da 6-OHDA tramite la promozione della via PI3K/AKT e l'inibizione della via IKK/κBα/NF-κB. In particolare, è stata registrata una significativa riduzione della produzione di citochine pro-infiammatorie come il TNF-α e IL-1β come riportato dai grafici in Figura 9.

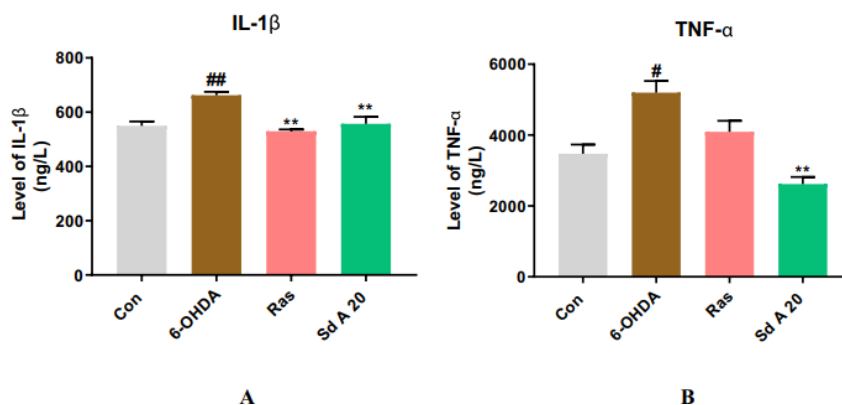


Figura 9. Effetti di schisandrolo A comparati a quelli del farmaco Rasagilina (Ras) sui livelli di IL-1β (A) e TNF-α (B) in topi trattati con 6-OHDA (Yan *et al.*, 2019).

6.2 Proprietà antitumorali

I dibenzocicloottani contenuti nei frutti di *Schisandra chinensis* si sono rivelati molto promettenti anche nell'ambito della prevenzione e del trattamento di alcune forme tumorali.

In uno studio del 2016 condotto da Yang *et al.* sono stati indagati gli effetti di inibizione della schisandrina B (Sch B) nella proliferazione cellulare e nell'induzione dell'apoptosi in cellule umane di colangiocarcinoma (CCA). Secondo quanto riportato dall'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) il CCA è il secondo tumore epatico più comune caratterizzato da una prognosi estremamente difficile e da un'elevata resistenza alle chemioterapie presenti attualmente. Lo studio in questione ha dimostrato che l'estratto di Sch B è stato in grado di inibire la vitalità e la proliferazione delle cellule del CCA in modo dose-dipendente e tempo-dipendente. In particolare, per valutare gli effetti della Sch B sono state prese in analisi due linee cellulari: RBE e HCCC-9810. Queste sono state trattate con concentrazioni variabili tra 0-160 μM per 24, 48 e 72 ore. I risultati, riportati in Figura 10, dimostrarono una diminuzione della vitalità cellulare e una significativa riduzione del numero di colonie di entrambe le linee cellulari in analisi dopo il trattamento con Sch B.

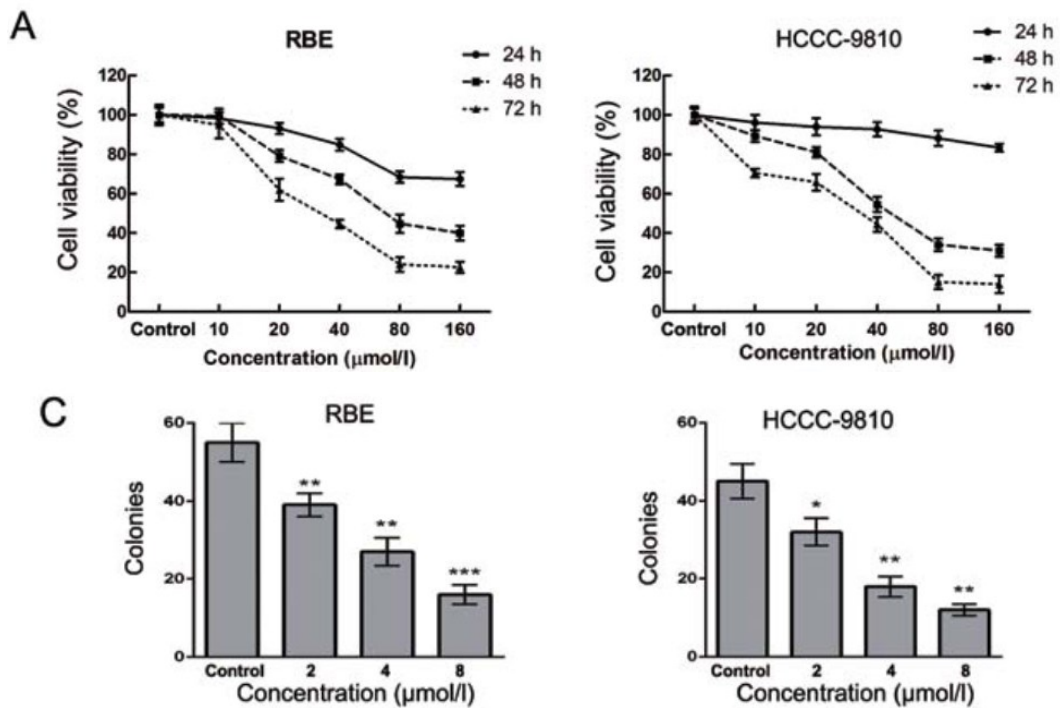


Figura 10. Andamento dose e tempo-dipendente della vitalità cellulare (A) e numero di colonie (C) delle linee cellulari RBE e HCCC-9810 dopo il trattamento con Sch B (Yang *et al.*, 2016).

In un altro studio condotto da Jung *et al.* nel 2018 è stata posta l'attenzione su un particolare lignano presente nei frutti di *S. chinensis* chiamato gomisina J che si è dimostrato essere molto performante nell'indurre un effetto citotossico in modo dose e tempo-dipendente in due linee cellulari di cancro al seno: MCF7 e MDA-MB-231. I risultati hanno dimostrato che la gomisina J è stata in grado di sopprimere la proliferazione e diminuire la vitalità di queste due linee cellulari senza influenzare la vitalità delle cellule normali MCF10A. In particolare, è stata rilevata l'abilità della gomisina J di indurre necroptosi nelle cellule MCF7, conosciute per essere particolarmente resistenti all'azione pro-apoptotica di molti farmaci in commercio, e di indurre apoptosi nelle cellule MDA-MB-231.

7 CONCLUSIONI E PROSPETTIVE PER IL FUTURO

La crescente incidenza di tumori e patologie come la malattia di Alzheimer e il morbo di Parkinson è diventata un problema a livello globale e nella maggior parte dei casi queste malattie risultano essere ancora carenti di modalità di trattamento efficaci e prive di rischi per l'organismo. Alla luce di ciò è importante e necessario che lo studio delle piante medicinali continui ad essere sostenuto ed incentivato; infatti, dalle ricerche più recenti emerge un'enorme potenzialità dei composti bioattivi naturali, come i lignani dibenzocicloottani, che non esclude una loro futura applicazione in ambito preventivo e terapeutico come rimedi sicuri ed efficaci.

Schisandra chinensis, nonostante sia nota e utilizzata da secoli nella medicina tradizionale cinese, coreana e russa, è una pianta ancora poco conosciuta dalla medicina occidentale che solo negli ultimi anni le ha dedicato maggiore attenzione per la sua applicazione in ambito fitochimico e farmaceutico. Le pubblicazioni relative agli studi degli effetti di questa pianta nell'organismo umano sono a tutt'oggi ancora insufficienti per poterla considerare curativa delle patologie più diffuse a livello globale; nonostante ciò, le ormai riconosciute proprietà epatoprotettive, neuroprotettive, antinfiammatorie e antitumorali proprie di questa pianta hanno convinto molte aziende erboristiche conosciute alla commercializzazione di prodotti contenenti estratti e principi attivi di SC e lasciano ben sperare in un loro prossimo implego anche in ambito terapeutico.

8 BIBLIOGRAFIA

- A.I.S.F., Associazione italiana per lo studio del fegato. «Il colangiocarcinoma».
<https://www.webaisf.org/wp-content/uploads/2019/01/colangiocarcinoma.2009.pdf>.
- Amir M., Vohra M., Raj R.G., Osoro I., Sharma A., 2023. Adaptogenic herbs: A natural way to improve athletic performance. *Health Sciences Review* 7, 100092. <https://doi.org/10.1016/j.hsr.2023.100092>
- Capasso F., Grandolini G., Izzo, A.A., 2006. *Fitoterapia: impiego razionale delle droghe vegetali*, Aggiornamento della 2. ed. ed. Springer Italia, Milano.
- Chiu P.Y., Leung H.Y., Siu A.H.L., Poon M.K.T., Ko K.M., 2007. Schisandrin B Decreases the Sensitivity of Mitochondria to Calcium Ion-Induced Permeability Transition and Protects against Carbon Tetrachloride Toxicity in Mouse Livers. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 30, 1108–1112. <https://doi.org/10.1248/bpb.30.1108>
- Firenzuoli F., 2015. *FITOTERAPIA: Guida all'uso clinico delle piante medicinali*. Elsevier srl.
- Flora Malesiana. 13: Series I, Spermatophyta Rafflesiaceae, Boraginaceae, Daphniphyllaceae, Illiciaceae, Schisandraceae, Loranthaceae, Viscaceae, 1997. Noordhoff, Groningen.
- Guo L.Y., Hung T.M., Bae K.H., Shin E.M., Zhou H.Y., Hong Y.N., Kang S.S., Kim H.P., Kim Y.S., 2008. Anti-inflammatory effects of schisandrin isolated from the fruit of *Schisandra chinensis* Baill. *European Journal of Pharmacology* 591, 293–299. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.06.074>
- Hancke J. L., Burgos R. A., e Ahumada F. «*Schisandra Chinensis* (Turcz.) Baill», 1999.
- Jung S., Moon H.-I., Kim S., Quynh N., Yu J., Sandag Z., Le D.-D., Lee Hyegyong, Lee Hyojeong, Lee M.-S., 2018. Anticancer activity of gomisin J from *Schisandra chinensis* fruit. *Oncol Rep.* <https://doi.org/10.3892/or.2018.6850>
- Ko K.M., Yin J., Qin C., 2014. *Schisandra Chinensis: An Herb Of North Eastern China Origin*. World Scientific.
- Kopustinskiene D.M., Bernatoniene J., 2021. Antioxidant Effects of *Schisandra chinensis* Fruits and Their Active Constituents. *Antioxidants* 10, 620. <https://doi.org/10.3390/antiox10040620>
- Ministero della Salute. «Dati epidemiologici».
<https://www.salute.gov.it/portale/demenze/dettaglioContenutiDemenze.jsp?lingua=italiano&id=2402&area=demenze&menu=vuoto>.

- Mocan A., Crișan G., Vlase L., Crișan O., Vodnar D., Raita O., Gheldiu A.-M., Toiu A., Oprean R., Tilea I., 2014. Comparative Studies on Polyphenolic Composition, Antioxidant and Antimicrobial Activities of *Schisandra chinensis* Leaves and Fruits. *Molecules* 19, 15162–15179. <https://doi.org/10.3390/molecules190915162>
- Nowak Adriana, Zakłós-Szyda M., Błasiak J., Nowak Agnieszka, Zhang Z., Zhang B., 2019. Potential of *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill. in Human Health and Nutrition: A Review of Current Knowledge and Therapeutic Perspectives. *Nutrients* 11, 333. <https://doi.org/10.3390/nu11020333>
- Panossian A., Wikman G., 2008. Pharmacology of *Schisandra chinensis* Bail.: An overview of Russian research and uses in medicine. *Journal of Ethnopharmacology* 118, 183–212. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2008.04.020>
- Park J., Han S., Park H., 2020. Effect of *Schisandra chinensis* Extract Supplementation on Quadriceps Muscle Strength and Fatigue in Adult Women: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *IJERPH* 17, 2475. <https://doi.org/10.3390/ijerph17072475>
- Song X., Wang T., Guo L., Jin Y., Wang J., Yin G., Jiang K., Wang L., Huang H., Zeng L., 2020. In Vitro and In Vivo Anti-AChE and Antioxidative Effects of *Schisandra chinensis* Extract: A Potential Candidate for Alzheimer's Disease. *Evid Based Complement Alternat Med* 2020, 2804849. <https://doi.org/10.1155/2020/2804849>
- Sowndhararajan K., Deepa P., Kim M., Park S.J., Kim S., 2018. An overview of neuroprotective and cognitive enhancement properties of lignans from *Schisandra chinensis*. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 97, 958–968. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.10.145>
- Todorova V., Ivanov K., Delattre C., Nalbantova V., Karcheva-Bahchevanska D., Ivanova S., 2021. Plant Adaptogens—History and Future Perspectives. *Nutrients* 13, 2861. <https://doi.org/10.3390/nu13082861>
- Wang L.-X., Wang H.-L., Huang J., Chu T.-Z., Peng C., Zhang H., Chen H.-L., Xiong Y.-A., Tan Y.-Z., 2022. Review of lignans from 2019 to 2021: Newly reported compounds, diverse activities, structure-activity relationships and clinical applications. *Phytochemistry* 202, 113326. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2022.113326>
- Wang Xiaohu, Wang Xingwen, Yao H., Shen C., Geng K., Xie H., 2023. A comprehensive review on Schisandrin and its pharmacological features. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* <https://doi.org/10.1007/s00210-023-02687-z>

- World Health Organization (Ed.), 2007. WHO monographs on selected medicinal plants. World Health Organization, Geneva.
- Yan T., Sun Y., Gong G., Li Y., Fan K., Wu B., Bi K., Jia Y., 2019. The neuroprotective effect of schisandrol A on 6-OHDA-induced PD mice may be related to PI3K/AKT and IKK/I κ B α /NF- κ B pathway. *Experimental Gerontology* 128, 110743. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2019.110743>
- Yang K., Qiu J., Huang Z., Yu Z., Wang W., Hu H., You Y., 2022. A comprehensive review of ethnopharmacology, phytochemistry, pharmacology, and pharmacokinetics of *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill. and *Schisandra sphenanthera* Rehd. et Wils. *Journal of Ethnopharmacology* 284, 114759. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114759>
- Yang X., Wang S., Mu Y., Zheng Y., 2016. Schisandrin B inhibits cell proliferation and induces apoptosis in human cholangiocarcinoma cells. *Oncology Reports* 36, 1799–1806. <https://doi.org/10.3892/or.2016.4992>
- Ye H., Li C., Ye W., Zeng F. (Eds.), 2021. *Common Chinese Materia Medica: Volume 2*. Springer Nature Singapore, Singapore. <https://doi.org/10.1007/978-981-16-2066-9>
- Zhou Y., Men L., Sun Y., Wei M., Fan X., 2021. Pharmacodynamic effects and molecular mechanisms of lignans from *Schisandra chinensis* Turcz. (Baill.), a current review. *European Journal of Pharmacology* 892, 173796. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173796>