

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

**LAUREA TRIENNALE IN SCIENZE FARMACEUTICHE
APPLICATE**

TESI DI LAUREA

***Arctium lappa* L.: proprietà e possibili utilizzi in ambito
dermatologico**

Relatore: Prof.ssa Mirella Zancato

Laureanda: Beatrice Peron

ANNO ACCADEMICO 2022-2023

INDICE

INDICE.....	2
RIASSUNTO.....	5
ABSTRACT.....	6
INTRODUZIONE.....	7
1) CARATTERISTICHE DI <i>ARCTIUM LAPPA</i> L.....	8
❖ 1. 1. <i>Tassonomia</i>	8
❖ 1. 2. <i>Origini</i>	8
❖ 1. 3. <i>Aspetti botanici</i>	9
❖ 1. 4. <i>Distribuzione</i>	11
❖ 1. 5. <i>Produzione e coltivazione</i>	11
❖ 1. 6. <i>Usi etnobotanici</i>	12
❖ 1. 7. <i>Curiosità</i>	14
2) PREPARAZIONI DI <i>ARCTIUM LAPPA</i> L.	15
❖ 2. 1. <i>Gli integratori alimentari</i>	15
• 2. 1. 1. <i>Normative principali</i>	15
• 2. 1. 2. <i>Produzione e confezionamento</i>	15
• 2. 1. 3. <i>Etichettatura</i>	16
• 2. 1. 4. <i>Lista Belfrit</i>	17
❖ 2. 2. <i>Parti utilizzate e relative preparazioni</i>	17
• 2. 2. 1. <i>Taglio tisana</i>	17
• 2. 2. 2. <i>Preparazioni</i>	18
• 2. 2. 3. <i>Dosaggio</i>	18
• 2. 2. 4. <i>Avvertenze</i>	21
• 2. 2. 5. <i>Interazioni farmacologiche</i>	22

3) FITOCOMPLESSO E PROPRIETÀ DI <i>ARCTIUM LAPPA</i> L.....	23
❖ 3. 1. <i>Fitocomplesso</i>	23
❖ 3. 2. <i>Principali proprietà</i>	28
• 3. 2. 1. <i>Azione antinfiammatoria</i>	28
• 3. 2. 2. <i>Attività antiossidante</i>	30
❖ 3. 3. <i>Altre proprietà</i>	34
• 3. 3. 1. <i>Attività regolatoria dell'obesità e dei livelli di colesterolo</i> ..	34
• 3. 3. 2. <i>Azione ipoglicemizzante</i>	34
• 3. 3. 3. <i>Azione antiproliferativa</i>	37
4) APPLICAZIONI DI <i>ARCTIUM LAPPA</i> L. IN AMBITO DERMATOLOGICO	
.....	39
❖ 4. 1. <i>Istologia e funzioni della pelle</i>	39
❖ 4. 2. <i>Invecchiamento cutaneo</i>	41
• 4. 2. 1. <i>Eziologia</i>	41
• 4. 2. 2. <i>Trattamento</i>	42
❖ 4. 3. <i>Acne vulgaris</i>	48
• 4. 3. 1. <i>Epidemiologia</i>	48
• 4. 3. 2. <i>Eziopatogenesi</i>	48
• 4. 3. 3. <i>Trattamento</i>	50
❖ 4. 4. <i>Psoriasi vulgaris</i>	53
• 4. 4. 1. <i>Epidemiologia</i>	53
• 4. 4. 2. <i>Eziopatogenesi</i>	54
• 4. 4. 3. <i>Trattamento</i>	54
❖ 4. 5. <i>Dermatite atopica</i>	62
• 4. 5. 1. <i>Epidemiologia</i>	62
• 4. 5. 2. <i>Eziopatogenesi</i>	62
• 4. 5. 3. <i>Trattamento</i>	63
❖ 4. 6. <i>Melanoma cutaneo</i>	65
• 4. 6. 1. <i>Epidemiologia</i>	65
• 4. 6. 2. <i>Eziopatogenesi</i>	66

• 4. 6. 3. <i>Trattamento</i>	67
❖ 4. 7. <i>Alopecia areata</i>	70
• 4. 7. 1. <i>Epidemiologia</i>	70
• 4. 7. 2. <i>Eziopatogenesi</i>	70
• 4. 7. 3. <i>Trattamento</i>	71
❖ 4. 8. <i>Esempi di prodotti dermatologici contenenti Arctium lappa L.</i>	73
5) CONCLUSIONI.....	75
BIBLIOGRAFIA.....	76

RIASSUNTO

All'inizio della tesi verranno descritte le principali caratteristiche di *Arctium lappa* L., una pianta erbacea a sviluppo biennale che rientra nel genere *Arctium* ricco di diverse angiosperme e dicotiledoni della famiglia delle Asteraceae.

Dopo aver descritto la pianta dal punto di vista botanico, evidenziandone i principali caratteri morfologici, si passerà alla descrizione della creazione di diversi preparati a base di radice, semi o foglie di *A. lappa*, di cui l'Agencia Europea dei Medicinali definisce dosaggio e modalità di preparazione in base al trattamento desiderato.

Ci sarà poi una descrizione delle molteplici proprietà, tra cui l'azione antinfiammatoria determinata dalla presenza nelle radici di diversi polisaccaridi in grado di ridurre la secrezione di citochine proinfiammatorie, regolare il microbiota intestinale e favorire la circolazione al fine di evitare la formazione di edemi; verrà, inoltre, descritto la capacità di *A. lappa* di potenziare la capacità antiossidante totale dell'organismo, proteggere gli epatociti da possibili danni al tessuto epatico, migliorare il profilo lipidico e modulare la glicoproteina P, un trasportatore coinvolto nella resistenza multifarmaco di cellule tumorali che si oppongono al trattamento con diversi chemioterapici.

Infine, verrà analizzato il possibile utilizzo di *A. lappa* nel trattamento di problematiche dermatologiche, ponendo particolare attenzione agli effetti positivi riscontrati nella cura di invecchiamento cutaneo, *acne vulgaris*, *psoriasi vulgaris* e dermatite atopica, considerando anche i sostanziali miglioramenti in caso di melanoma cutaneo e alopecia areata.

ABSTRACT

At the beginning of the thesis will be described the main characteristics of *Arctium lappa* L., a herbaceous plant with biennial development that falls in the genus *Arctium* rich in several angiosperms and dicotyledons of the Asteraceae family.

After describing the plant from the botanical point of view, highlighting the main morphological characters, we will move on to the description of the creation of several preparations based on the root, seeds or leaves of *A. lappa*, of which the European Medicines Agency defines the dosage and the method of preparation according to the desired treatment.

There will then be a description of the multiple properties, including the anti-inflammatory action determined by the presence in the roots of different polysaccharides able to reduce the secretion of pro-inflammatory cytokines, regulate the intestinal microbiota and promote circulation in order to avoid the formation of edema; it will also describe the ability of *A. lappa* to enhance the total antioxidant capacity of the body, protect hepatocytes from possible damage to liver tissue, improve the lipid profile and modulate glycoprotein P, a transporter involved in the multipharmaceutical resistance of cancer cells opposing treatment with different chemotherapeutics.

Finally, the possible use of *A. lappa* in the treatment of dermatological problems will be analyzed, paying particular attention to the positive effects found in the treatment of skin aging, acne vulgaris, psoriasis vulgaris and atopic dermatitis, considering also the substantial improvements in case of cutaneous melanoma and alopecia areata.

INTRODUZIONE

Arctium lappa L. o Bardana maggiore è una pianta biennale utilizzata da diversi secoli per le sue molteplici funzioni, ma la proprietà per cui viene maggiormente sfruttata è l'azione antinfiammatoria a livello cutaneo.

Già in passato si era soliti utilizzare cataplasmi di foglie fresche per il trattamento di problemi dermatologici e, durante i primi anni del XV secolo, il dottor Pena riuscì a curare una malattia infettiva a livello cutaneo del re Enrico III di Castiglia utilizzando delle preparazioni a base di *A. lappa*.

Inoltre, questa pianta viene utilizzata in Cina da oltre tremila anni per la capacità depurativa e antiossidante in grado di combattere anche malattie della pelle; quest'ultime, infatti, sono considerate dalla medicina tradizionale cinese come un effetto di accumulo di diverse sostanze tossiche nel nostro organismo. L'assunzione di *A. lappa* si è rilevata così efficace nella rimozione delle tossine, risolvendo così le problematiche in questione.

Dati questi possibili effetti benefici a livello cutaneo, l'obiettivo di questa tesi è di raccogliere i diversi studi eseguiti nel corso degli ultimi anni al fine di confermare o meno le proprietà terapeutiche in caso di problematiche dermatologiche, sfruttando così questa pianta per la formulazione di preparazioni per uso orale o topico.

1) CARATTERISTICHE DI *ARCTIUM LAPPA* L.

1. 1. Tassonomia

Arctium lappa L. è una pianta erbacea che presenta la seguente classificazione scientifica:

Dominio: Eukaryota

Regno: Plantae

Sottoregno: Tracheobionta

Superdivisione: Spermatophyta

Divisione: Magnoliophyta

Classe: Magnoliopsida

Sottoclasse: Asteridae

Ordine: Asterales

Famiglia: Asteraceae o Compositae

Sottofamiglia: Cichorioideae

Tribù: Cardueae

Sottotribù: Carduinae

Genere: *Arctium* L.

Specie: *Arctium lappa* L.

1. 2. Origini

Arctium lappa L. o Bardana maggiore rientra nel genere *Arctium*, ricco di diverse angiosperme e dicotiledoni della famiglia delle Asteraceae caratterizzate da un'impollinazione entomogama a opera di insetti come le farfalle. Si tratta di un genere polimorfo per la varietà di peli a livello dei capolini e delle foglie, per la mutevolezza dei peduncoli e per la differente colorazione dei fiori, a volte violacei altre bianchi. Solitamente, si tratta di piante che possono arrivare a un'altezza di tre metri e caratterizzate da radici fittonanti, fusto ramificato e ricco di foglie sessili e

lanceolate, diverse da quelle alla base che si presentano, invece, picciolate e cuoriformi; per quanto riguarda l'infiorescenza, essa è composta da diversi capolini eterogami e sferici riuniti in corimbi ^[1,2].

I frutti sono dei piccoli acheni di colorazione bruna e presentano il pappo giallo. Solitamente le piante appartenenti a questo genere si sviluppano tra le siepi, in terreni incolti e tra i margini dei sentieri delle regioni più temperate di Europa e Asia, mentre possiamo trovarle più raramente in Africa; è inoltre possibile trovare alcune specie anche nel territorio americano e australiano, poiché naturalizzate ^[2].

Per quanto riguarda le specie spontanee della flora italiana, a livello alpino è possibile trovare *A. lappa* L., *A. minus* (Hill) Bernh., *A. tomentosum* Mill., *A. nemorosum* Lej. et Court. Quest'ultime differiscono dalla Bardana maggiore per varie ragioni: *A. minus* o Bardana minore ha dimensioni minori, foglie con picciolo cavo, infiorescenza racemosa con capolini di 1-2 millimetri e brattee involucrali con dimensioni che raggiungono 1,8 millimetri ^[3]; *A. tomentosum* o Bardana lanuta è caratterizzata da capolini di circa 2,5 millimetri, squame involucrali con bordo dentato e leggermente arrossate mentre il fusto si presenta lanoso, da cui l'epiteto ^[4]; *A. nemorosum* o Bardana selvatica presenta capolini sessili, le brattee involucrali sono larghe da 1,7-2,5 millimetri e hanno una colorazione gialla a livello degli uncini, i capolini presentano dimensioni di 3-4 millimetri e la colonna risulta glabra ^[3].

1. 3. Aspetti botanici

A. lappa ha un ciclo di sviluppo biennale, perciò il primo anno sviluppa una rosetta basale di foglie mentre il secondo sviluppa lo stelo florale fino a un'altezza di due metri.

È caratterizzata da un fusto eretto, non legnoso, glabro, di colorazione rossastra, ramificato e presenta parti epigee pubescenti; può raggiungere un'altezza che varia da 80 a 200 centimetri e per questo appare molto vistoso ^[3].

La radice è fittonante, robusta, carnosa e può raggiungere 50 centimetri di profondità. Internamente è bianca ed esternamente appare bruna; ma la larghezza e il colore delle radici dipendono in gran parte dalle condizioni di crescita; difatti, le varietà selvatiche di solito non sono spesse più di pochi centimetri, mentre le radici coltivate possono essere più larghe e più lunghe, specialmente nei terreni ricchi di azoto [3, 5]. Dopo il primo anno, al centro è possibile individuare delle piccole cavità create a causa del riassorbimento dei tessuti, vedi figura 1 [6].

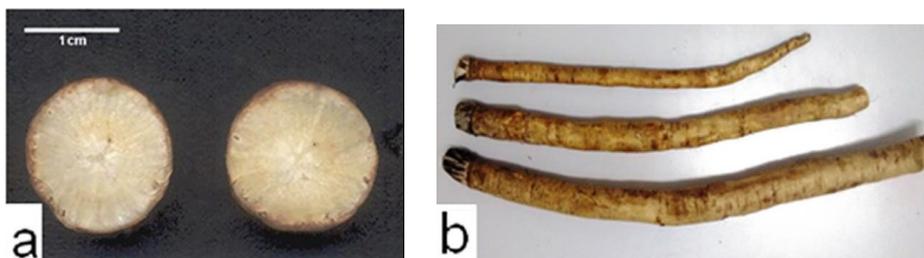


Figura 1, Taglio in sezione della radice (a) e radici fresche (b). Collezione d'autore [6].

Le sue foglie sono ovate o cordate, hanno il margine ondulato e presentano l'apice solitamente ottuso, talvolta acuminato. Le vene centrali sono robuste e quelle laterali si presentano abbastanza curve. Hanno una disposizione alternata e si presentano con la faccia anteriore ruvida al tatto di colore verde brillante mentre quella posteriore risulta grigia e tomentosa. In particolare, le foglie basali sono molto ampie, possono raggiungere i 70 centimetri di lunghezza e 40 centimetri di larghezza; sono caratterizzate da lunghi piccioli, con dimensioni che variano da 15 a 36 centimetri, che si presentano violacei e non tubulosi. Avanzando verso le parti più alte del fusto troviamo, invece, le foglie cauline che sono sessili e hanno dimensioni inferiori, vedi figura 2 [1, 3].

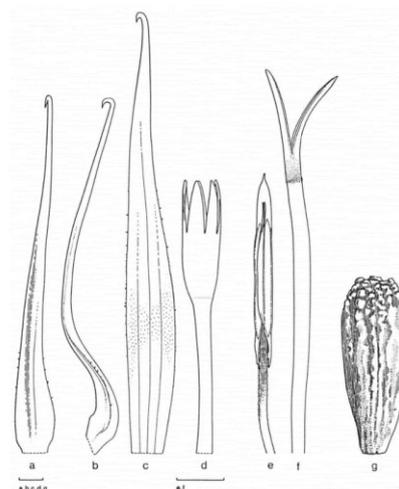


Figura 2, a) Vista dorsale della brattea involucre centrale; b) vista laterale della brattea involucre centrale; c) vista dorsale della brattea involucre interna; d) corolla; e. antera con parte apicale di Fila; f) parte apicale di stile; g) achene. La barra indica 1 mm [1].

I fiori, che si sviluppano al secondo anno di vita dal mese di giugno fino a settembre, sono ermafroditi, tubulosi, pentameri e di color porpora; essi si presentano riuniti in infiorescenze costituite da numerosi capolini corimbi, a loro volta racchiusi in un involucri di brattee rigide, uncinata, glabre e verdi [3]; la particolare conformazione delle brattee facilita la zoocoria, ovvero la diffusione dei semi grazie agli animali. A prima vista, la stessa infiorescenza spinosa può essere confusa con una specie di cardo appartenente alla stessa famiglia di piante, ma per riconoscere la pianta è sufficiente ricordarsi delle foglie verdi e senza spine di *A. lappa* che possono raggiungere notevoli dimensioni [5].

I frutti sono degli acheni oblunghi di colore bruno rossiccio, si presentano rugosi all'apice e hanno un breve pappo con dei peli molto lunghi che si disperdono con facilità nell'aria [1,3].

1. 4. Distribuzione

A. lappa è una pianta erbacea infestante che, come le diverse specie del suo genere, è facilmente diffusa sia in pianura che in montagna fino ad un'altezza di 1100 metri sviluppandosi nei terreni incolti, lungo i sentieri e negli ambienti ruderali. La sua distribuzione è omogenea in tutta la penisola italiana, ma è molto rara in Sicilia. A livello mondiale, *A. lappa* si estende dall'Europa al Giappone ed è stata naturalizzata nelle Americhe e in Australia [7].

1. 5. Produzione e coltivazione

In caso di coltivazione, la semina dev'essere eseguita direttamente nei primi mesi di primavera (marzo e aprile); è però preferibile coltivarla dapprima in semenzaio, poiché la capacità germinativa è molto scarsa e si verificherebbero molteplici fallanze, per poi trapiantare le piante in campo dopo circa due mesi nel momento in cui la temperatura media giornaliera sarà maggiore dello zero di vegetazione: lo sviluppo migliore avviene con una temperatura compresa tra 16 e 22 °C [6]. Non necessita di particolari attenzioni ma è importante idratare bene il terreno,

portandolo alla capacità di campo nel momento successivo al trapianto e procedere con un'irrigazione di soccorso in seguito a periodi di prolungata siccità.

La specie è nitrofila e il substrato preferito è sabbioso, calcareo o siliceo con pH neutro e buona disponibilità di sostanze nutritive. Predilige terreni ben soleggiati, ma riesce a tollerare molto bene anche il freddo. Affinché la radice si sviluppi adeguatamente conviene non compattare il terreno, anzi è preferibile renderlo maggiormente soffice tramite vangatura; possiamo poi utilizzare letame o compost, circa 3 kilogrammi per metro quadrato ^[8].

Il tempo balsamico, ovvero il periodo in cui la pianta è al massimo vigore e quindi presenta la più alta concentrazione di principi attivi, è da settembre a novembre.

Si stima che la produzione annuale di *A. lappa* in Giappone sia di 161,3 tonnellate ma la produttività dipende dalle cultivar scelte, difatti in Nuova Zelanda la resa è pari a 8-40 tonnellate per ettaro di impianto ^[6].

Le radici vengono raccolte in autunno vengono sminuzzate in pezzi con 1 centimetro di grandezza ed esposte alla luce solare; le foglie invece vengono raccolte dopo il primo anno in primavera per poi essere essiccate all'ombra; infine, il frutto maturo viene raccolto in autunno ed è soggetto a una prima essiccazione per poi essere purificato e nuovamente essiccato al sole ^[8,9].

1. 6. Usi etnobotanici

A. lappa è una pianta medicinale utilizzata da diversi secoli. Nell'antica medicina popolare la bardana veniva utilizzata come antidoto in caso di morsi di serpenti velenosi e avvelenamento da mercurio, attribuendole quindi una forte capacità disintossicante; venivano utilizzati anche cataplasmi di foglie fresche per il trattamento di problemi dermatologici e preparazioni a base di radice combattere la stitichezza o in caso di infiammazioni articolari ^[7]. In Canada la tribù Ojibwa era solita a trattare i tumori grazie all'utilizzo di "Essiac", una preparazione a base di radici di *A. lappa*, foglie di *Ulmus rubra* Muhl., rizomi di *Rheum officinale* Baill. e parti aeree di *Rumex acetosella* L. ^[2]. Per lo stesso motivo, nel medioevo la monaca

Santa Ildegarda utilizzava preparazioni a base di *A. lappa* nella cura di neoplasie maligne.

La bardana viene utilizzata da oltre tremila anni in Cina dove è soprannominata “Niu Bang Zi” sia per la sua attività decongestionante, per cui si era soliti utilizzarla in caso di malattie da raffreddamento, sia per la capacità depurativa e antiossidante in grado di combattere anche malattie della pelle; la medicina tradizionale cinese crede infatti che queste siano dovute essenzialmente all’accumulo di diverse sostanze tossiche nel nostro organismo, dunque l’assunzione di *A. lappa* potrebbe aiutare a eliminarle, così risolvendo le problematiche cutanee ^[10]. Verso la metà del periodo Heian (794-1185) è stata poi introdotta nel territorio giapponese come erba medicinale e come verdura, poiché ricca di fibre, minerali e polifenoli. In particolare le radici, soprannominate localmente “gobō”, venivano e vengono tutt’ora utilizzate nelle insalate o per la creazione di ricette come la “kimpira”, piatto a base di radice di bardana e di verdure, o come il “nimono”, una sorta di stufato di verdure in brodo. Ancora, durante i primi anni del XV secolo il re di Castilla e León, Enrico III di Castiglia, iniziò a sviluppare una malattia infettiva a livello cutaneo e il dottor Pena, medico italiano, riuscì a curarlo utilizzando delle preparazioni a base di bardana. Infine, nel XVIII venne usata per la guarigione di ustioni e ferite cutanee da parte degli Shakers, un gruppo religioso sviluppato in Francia.

A. lappa ha un ampio successo anche in medicina veterinaria: è possibile impiegare preparazioni a base di radice nel trattamento di mastiti, oppure la pianta in toto per proteggere il pollame dagli endoparassiti ^[2].

L’uso alimentare è tutt’oggi molto diffuso, al fine di sfruttare la molteplicità di sostanze nutritive presenti nella pianta; per esempio, nella radice è presente un 17,5% di carboidrati, l’1,5% di proteine, e lo 0,1% di lipidi; sono inoltre presenti diversi micronutrienti, in particolare per 100 grammi di radice si assumono 308 milligrammi di potassio, 51 milligrammi di fosforo e 41 milligrammi di calcio ^[6]. È possibile consumare diverse parti della pianta: i germogli primaverili e i piccioli decorticati possono essere inseriti all’interno di fresche insalate; il gambo viene fritto in olio per intero oppure è possibile mangiare l’interno, più morbido, che

viene usato sia senza cottura ma anche come ripieno in diverse ricette; le foglie con consistenza più tenera possono essere gustate crude ma anche cotte in vellutate e frittate, mentre quelle più grandi e spesse possono essere consumate previa panatura; la radice infine viene cotta in acqua per ammorbidirla e diminuire il sentore amaro, ma in commercio possiamo anche trovare le radici essiccate che possono essere utilizzate per la preparazione di zuppe. In Corea vengono consumati anche i semi di *A. lappa*, per il loro effetto drenante e antinfiammatorio ^[9].

1. 7. Curiosità

La nomenclatura *A. lappa* scelta da Linneo deriva dal greco ἄρκτος (*árktos*), ovvero “orso”, probabilmente usata per sottolineare la spiccata villosità delle piante appartenenti a questo genere, e λαβεῖν (*labein*), ovvero “attaccarsi”, usato per l’epiteto specifico che descrive la capacità della pianta di rimanere legata al pelo degli animali o al tessuto dei vestiti.

Le brattee uncinato di *A. lappa* hanno permesso all’ingegnere svizzero Georges De Mestral di inventare il velcro: egli, infatti, un giorno del 1941 si trovava sulle Alpi italiane insieme al suo cane per una battuta di caccia e notò questa straordinaria pianta che si legava al pelo dell’animale e ai suoi vestiti; decise dunque di studiarne il meccanismo per cui rimanevano adese e giunse a ideare il primo sistema di fissaggio “uncino e asola” del mondo.

In Veneto la pianta è stata soprannominata “petesac”, proprio per la sua capacità di legarsi ai calzini durante le passeggiate.

Proprio per testimoniare l’efficacia di questa notevole pianta dalle molteplici proprietà curative, durante il medioevo si è sviluppato il seguente proverbio: “Se la vecchiaia vuoi tener lontana, fatti amiche cicoria e bardana”.

2) PREPARAZIONI DI *ARCTIUM LAPPA* L.

2. 1. Gli integratori alimentari

2. 1. 1. Normative principali

Le principali normative che regolano il settore europeo degli integratori alimentari sono racchiuse nella Direttiva 2002/46/CE, che è stata recepita in Italia con il decreto legislativo 21 maggio 2004 n.169 al fine della loro circolazione all'interno dell'Unione Europea e per tutela della salute pubblica. Prima del 2002 in Europa, gli integratori non erano riconosciuti a livello giuridico e perciò non vi erano delle normative specifiche per il settore.

La prima definizione di integratore è riportata nell'Art.2 della Dir.2002/46/CE, che lo cataloga come un alimento a cui possono essere applicate tutte le regole concernenti il settore alimentare e al quale vengono attribuiti effetti nutritivi (per la presenza di vitamine e minerali) e fisiologici (per l'introduzione di estratti e derivati vegetali).

2. 1. 2. Produzione e confezionamento

Nell'Art.10 della Dir.2002/46/CE si vince che, per la prima immissione in commercio di un integratore alimentare da parte di un operatore del settore alimentare (OSA), l'impresa deve fornire al Ministero della salute un modello dell'etichetta utilizzata per tale prodotto.

In particolare, qualora il Ministero della salute ne ravvedesse l'esigenza, questo *“può chiedere una documentazione a supporto della sicurezza d'uso del prodotto o degli effetti ad esso attribuiti, considerato l'insieme dei suoi costituenti, nonché qualunque altra informazione o dato ritenuto necessario per una adeguata valutazione”*.

Nello stesso articolo è poi riportato che, per favorire una corretta informazione e tutelare la sicurezza dei consumatori, il Ministero della salute: *“ha la facoltà di prescrivere delle modifiche per quanto concerne l’etichettatura, nonché l’inserimento di apposite avvertenze”*.

Nel caso in cui non dovessero essere rilevate delle irregolarità, le aziende riceveranno un “silenzio-assenso” dal Ministero e, dopo 90 giorni, i prodotti verranno inseriti nel relativo registro pubblicato e continuamente aggiornato.

2. 1. 3. Etichettatura

L’Art.6 del Decreto n.169 riporta le disposizioni del decreto legislativo del 1992 n.109 e le successive modificazioni relativamente alle indicazioni che devono essere obbligatoriamente riportate in etichetta:

- “a) il nome delle categorie di sostanze nutritive o delle altre sostanze che caratterizzano il prodotto o una indicazione relativa alla natura di tali sostanze;*
- b) la dose raccomandata per l’assunzione giornaliera;*
- c) un’avvertenza a non eccedere le dosi raccomandate per l’assunzione giornaliera;*
- d) in presenza di sostanze nutritive o di altre sostanze ad effetto nutritivo di cui all’articolo 2, comma 1, l’indicazione che gli integratori non vanno intesi come sostituti di una dieta variata;*
- e) l’indicazione che i prodotti devono essere tenuti fuori dalla portata dei bambini al di sotto dei tre anni di età;*
- f) l’effetto nutritivo o fisiologico attribuito al prodotto sulla base dei suoi costituenti in modo idoneo ad orientare correttamente le scelte dei consumatori”*.

2. 1. 4. Lista Belfrit

Il decreto del Ministero della Salute del 2018, revisionato nel 2019, disciplina l'impiego di sostanze e preparati vegetali negli integratori alimentari; il documento è stato creato successivamente alla redazione della lista Belfrit messa a punto da Italia, Francia e Belgio come prima tappa di un progetto volto ad armonizzare l'utilizzo di tali sostanze negli integratori, da estendere poi a livello europeo.

L'allegato 2 del decreto del 10 agosto 2018 *“fornisce specifiche indicazioni sulla documentazione da predisporre e sulle procedure da seguire per l'impiego negli integratori alimentari di sostanze e preparati vegetali, comunemente definiti "botanicals" nell'Unione europea, in riferimento alla loro natura, al processo produttivo e al prodotto finito che se ne ottiene”*.

Tale documento attesta la conformità di ciascun integratore alimentare notificato, perciò deve essere redatto da un operatore del settore alimentare e tenuto sempre a disposizione delle Autorità di controllo.

2. 2. Parti utilizzate e relative preparazioni

La droga di *A. lappa* ovvero la parte della pianta che viene utilizzata per scopi medicinali è la radice, sfruttata per la creazione di diverse preparazioni per uso orale o esterno. Inoltre è possibile utilizzare i semi essiccati o le foglie, sia come tali che per la creazione di macerati in aceto salato (1:125) che risultano essere ottimali per uso esterno nel trattamento di reumatismi ^[11].

2. 2. 1. Taglio tisana

Il taglio tisana di *A. lappa* è rappresentato da una radice molto dura, che presenta evidenti rugosità longitudinali. Il colore è variabile, dunque per il riconoscimento è molto importante fare attenzione alle caratteristiche morfologiche: è molto ricca di vasi, presenta una struttura raggiata ed è possibile notare come floema e cilindro corticale abbiano dimensione inferiore rispetto a quella interna. Solitamente in

commercio si trova non corticata, ma spesso viene eliminata la maggior parte dei tessuti esterni.

2. 2. 2. Preparazioni

Secondo quanto riportato dall'EMA, l'Agenzia Europea dei Medicinali, la radice di *A. lappa* può essere utilizzata in diverse modalità ^[9]:

- a) Sostanza vegetale sminuzzata;
- b) Sostanza vegetale in polvere;
- c) Estratto fluido (DER, ovvero il rapporto tra la quantità di droga utilizzata e quella di estratto ottenuto, 1:1), con etanolo 25% V/V come solvente di estrazione;
- d) Estratto molle, con acqua come solvente di estrazione;
- e) Tintura (rapporto tra sostanza vegetale e solvente di estrazione 1:10), con etanolo 45% V/V come solvente di estrazione;
- f) Tintura (rapporto tra sostanza vegetale e solvente di estrazione 1:5), con etanolo 25% V/V come solvente di estrazione.

È doveroso ricordare che, per quanto riguarda i prodotti a base di etanolo, è importantissimo l'utilizzo di una etichettatura appropriata che ne evidenzi la presenza. L'assunzione di etanolo dev'essere evitata sia in caso di donne in gravidanza, poiché potrebbe provocare danni neurologici al feto, sia di bambini sotto ai 12 anni, che non hanno ancora sviluppato l'enzima deidrogenasi.

2. 2. 3. Dosaggio

In base al trattamento desiderato è possibile utilizzare diverse preparazioni di cui l'EMA definisce dosaggio e preparazione nella seguente tabella ^[11]:

<i>Preparazione e indicazioni</i>	<i>Dose singola</i>	<i>Dose giornaliera</i>
Radice essicata Problematiche cutanee	Decotto: 2-6 g per tazza d'acqua, lasciare macerare per diverse ore, filtrare.	3 dosi singole

Radice essiccata Urolitiasi, morbillo	Decotto: 40 g/L, cucinare per 10 minuti	Urolitiasi: 2-3 tazze al giorno Morbillo: 1 cucchiaino da caffè ogni 5 minuti per due ore
Radice essiccata Gotta	60 g/L, mantenere l'ebollizione per 5 minuti	2 litri al giorno
Radice essiccata Seborrea, impetigine, acne	3 manciate/L, mantenere l'ebollizione per 20 minuti	Uso esterno per lavaggi
Radice essiccata in polvere Problematiche cutanee, diuretico/diaforetico, reumatismi	Infusione: 2-6 g per tazza 2-4 g mescolati con un liquido adatto	3 dosi singole
Radice essiccata polverizzata Seborrea, funzioni urinarie e digestive	350 mg	3 dosi singole (in caso di necessità, fino a 5 dosi)
Estratto fluido di radice (1:1) con etanolo 25% V/V Problemi al fegato, diuretico, problematiche cutanee, reumatismi	2-8 mL	3 dosi singole
	Un cucchiaino (5 ml)	4-5 dosi singole
	25-50 gocce	3 dosi singole
Tintura di radice (1:5) in etanolo 25% V/V Problematiche cutanee, reumatismi, diuretico	2-6 mL	3 dosi singole
	8-12 mL	3 dosi singole

Tintura di radice (1:10) in 45% etanolo V/V Problematiche cutanee, reumatismi, diuretico	8-12 mg 50 gocce	3 dosi singole 3 dosi singole
Decotto di radice (1:20) o decotto di 30g di radice/L Problematiche cutanee, reumatismi	Nessuna informazione disponibile	500 ml
Radice essiccata o decotto Problematiche cutanee, reumatismi	2-6 g	3 dosi singole
Radice nebulizzata (1:4) <i>Nessuna informazione disponibile sulla preparazione</i> Funzioni del fegato, diuretico, problematiche cutanee	1 o 2 capsule con 50 mg	3 dosi singole
Tintura madre Funzioni del fegato, diuretico, problematiche cutanee	50 gocce	3 dosi singole
Sciroppo di radice <i>Estratto di radice 20 g</i> <i>Sciroppo semplice 400 g</i> Funzioni del fegato, diuretico, problematiche cutanee	15 mL	9 dosi singole
Pillole <i>Estratto di radice 0,20 g</i> <i>Polvere di liquirizia q.b.</i> Funzioni del fegato,	Vedere dose giornaliera	5-10 pillole

diuretico, problematiche cutanee		
Elixir <i>Estratto di radice 8 g</i> <i>Elixir di Garus 80 g</i> <i>Sciroppo semplice 200 g</i> Funzioni del fegato, diuretico, problematiche cutanee	Vedere dose giornaliera	Fino a 9 cucchiaini (15 ml)

Per quanto riguarda invece i semi essiccati, utilizzati per stimolare la digestione, la dose singola prevede l'assunzione di 4–6 g da ripetere 2 volte al giorno ^[11].

2. 2. 4. Avvertenze

È necessario prestare particolare attenzione alle persone allergiche alle Asteraceae, che per solo uso esterno potrebbero essere soggetti a rash cutanei. È sconsigliato l'utilizzo in gravidanza e durante il periodo di allattamento, poiché non ci sono abbastanza informazioni che ne dichiarino un utilizzo sicuro; al contrario, *A. lappa* potrebbe avere un'attività stimolante sulla muscolatura uterina. Inoltre, l'EMA sconsiglia l'utilizzo di fitopreparati a base di questa pianta in bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni ^[9].

C'è stato un caso di anafilassi in un uomo giapponese che, dopo aver consumato radice di bardana cotta, ha iniziato a manifestare un rapido arrossamento e difficoltà respiratorie. Ma uno degli effetti collaterali maggiormente citato è l'induzione di dermatite da contatto dopo aver applicato a livello topico un estratto o un olio a base di radice di *A. lappa* ^[10]. Anche in Spagna, dopo aver applicato dei cerotti antinfiammatori a base di radice di bardana, sono stati segnalati tre casi di dermatite allergica da contatto, ma l'identità effettiva degli allergeni non è ancora stata determinata ^[12]. Infine, i pappi di *A. lappa*, che si disperdono facilmente grazie all'azione del vento, potrebbero essere irritanti non solo sull'organismo umano ma anche in altre specie mammifere come cani e cavalli, dando origine a oftalmia o

gravi reazioni respiratorie ^[13]. In seguito agli eventi sopracitati, sono stati eseguiti diversi studi per analizzare il possibile effetto tossico di *A. lappa*, ed è stato evidenziato che la somministrazione dell'estratto acquoso su topi per una durata di otto settimane con dosi inferiori a 250 mg/kg non comporta effetti nocivi; in un altro esperimento è stato deciso di provare a fornire direttamente uno dei principi attivi della pianta, ovvero 280 mg/kg di arctigenina, per due settimane e anche in questo caso non sono stati riscontrati effetti avversi ^[14].

2. 2. 5. Interazioni farmacologiche

A. lappa può interagire con diversi farmaci ipoglicemizzanti normalmente utilizzati nella terapia contro il diabete, come insulina e glimepiride, provocando eccessiva diminuzione dei livelli di glicemia. Inoltre può aumentare il tempo di coagulazione, dunque interagire con farmaci anticoagulanti come l'eparina e il warfarin così favorendo emorragie e formazione di lividi. Il suo utilizzo è dunque da evitare in caso di disturbi emorragici o interventi chirurgici programmati, prima dei quali è importante sospendere l'assunzione due settimane in anticipo.

3) FITOCOMPLESSO E PROPRIETÀ DI *ARCTIUM LAPPA* L.

3.1. *Fitocomplesso*

A differenza di altre tipologie di radici, *A. lappa* non contiene amido; troviamo invece sostanze come inulina, mucillagini e lignani. In particolare, in base alla tipologia di estratto eseguito, è possibile identificare differenti metaboliti riportati nelle seguenti tabelle ^[7]:

Foglie

Estratto acquoso	Monosaccaridi (ramnosio, fucosio, arabinosio, xilosio, mannosio, galattosio, glucosio, acido galatturonico)
Estratto acquoso (frazione solubile in etanolo)	Acidi fenolici (acido 5-O-caffeilchinico, acido 3-O-caffeilchinico, acido 4-O-caffeilchinico, acido 3,4-O-dicaffeoilchinico, acido 3,5-O-dicaffeoilchinico, acido 4,5-O-dicaffeoilchinico, acido 1,5-O-dicaffeoilchinico o cinarina, acido 1,3-O-dicaffeoilchinico)
Estratto etanologico (frazione di acetato di etile)	Acidi fenolici (acido trans-5-caffeilchinico, acido 3,5-O-dicaffeoilchinico, acido 4,5-O-dicaffeoilchinico) Flavonoidi (rutina, kaempferol-3-O-rutinoside)
Estratto di acetato di etile; estratto di butanolo	Acidi fenolici (acido clorogenico, acido p-cumarico, acido benzoico) Flavonoidi (rutina)

Estratto etanolic	<p>Acidi fenolici (acido clorogenico, acido caffeico, acido p-cumarico, cinarina)</p> <p>Flavonoidi (rutina, crocina, luteolina, quercetina)</p> <p>Acidi grassi (acido decanoico)</p> <p>Triterpene (stigmast-5-en-3-ol acetato)</p> <p>Diterpene (z-fitolo)</p> <p>Lignani (arctina)</p> <p>Sesquiterpene (onopordopicrina)</p>
CO ₂ supercritica + estratto di etanolo	<p>Triterpene (lupeolo acetato, amirina acetato, β-amirina, α-amirina)</p> <p>Diterpene (z-fitolo)</p> <p>Fitosterolo (sitosterolo, stigmasterolo)</p> <p>Sesquiterpene (β-eudesmol)</p>
Estratto di etanolo pressurizzato	<p>Composto fenolico (2,4-di-terz-butilfenolo) Triterpeni (lupeolo, lupeolo acetato, amirina acetato, α-amirina)</p> <p>Diterpene (fitolo)</p>
Estratto a ultrasuoni di metanolo/acqua	<p>Acidi fenolici (acido caffeico, acido clorogenico, cinarina)</p> <p>Flavonoidi (rutina, luteolina, quercetina e quercitrina)</p> <p>Lignani (arctina)</p>
Estratto etanolic a ultrasuoni e microonde	<p>Acidi fenolici (acido benzoico; acido caffeico; acido clorogenico; acido p-cumarico, cinarina) Flavonoidi (rutina, quercetina, quercitrina, luteolina)</p> <p>Lignani (arctina)</p>

Radici

Estratto di acqua a ultrasuoni	Monosaccaridi (mannosio, glucosio, fruttosio, galattosio)
Estratto di acqua isolato e purificato	Fruttani (inulina) Monosaccaridi (fruttosio, galattosio, glucosio, arabinosio, ramnosio, mannosio)
CO ₂ supercritica + estratto di metanolo	Monosaccaride (piranone) Acido grasso (oleato di metile, acido butanoico) Aldeide grassa (pentadecanale)
Estratto etanologico	Fruttani (inulina) Oligosaccaridi (fruttooligosaccaridi e inulooligosaccaridi)
Estratto etanologico (frazione di acetato di etile)	Acidi fenolici (acido 3-O-caffeilchinico, acido 1,5-O-dicaffeilchinico, estere metilico dell'acido 3-O-caffeilchinico, acido 1,3-O-dicaffeilchinico, acido 1,5-O-dicaffeoil-3-O-(acido 4-maloil)-chinico, acido 4,5-O-dicaffeoilchinico, acido 1,5-O-dicaffeoil-3-O-succinilchinico, acido 1,5-O-dicaffeoil-4-O-succinilchinico, acido 1,4-O-dicaffeoil-3-succinil metil ester chinico, acido 1,5-O-dicaffeoil-3-O-succinil metil ester chinico)
Estratto di acetone	Poliacetileni (arctinone-a, b, arctinol-a, b, arctinal, acido artico-b, c, metil acetato-b, arctinone-a acetato)
Estratto etanologico (etere di petrolio, diclorometano, acetato di etile e	Acidi fenolici (acido 4,5-O-dicaffeoil-1-O-(5-idrossipentanoil)-chinico, acido

frazioni di butanolo)	4,5-O-dicaffeoil-1-O-(estere metilico dell'acido malico)-chinico, acido 4,5-O-dicaffeoil-1-O-(acido succinico metil estere)-acido chinico, 1 acido 5-O-dicaffeoil-3-O-(acido malico metil ester)-chinico, acido clorogenico, acido 3,5-dicaffeoilchinico, 4 acido ,5-dicaffeoilchinico, acido 3,4,5-tricaffeoilchinico)
Estratto a ultrasoni di metanolo/acqua	Acidi fenolici (acido caffeico, acido clorogenico, cinarina) Flavonoidi (quercetina; luteolina) Lignani (arctina)
Estratto metanolico	Acidi fenolici (acido 5-caffeilchinico, acido 1,4-dicaffeoilchinico, acido 1-5-dicaffeoilchinico, acido 3,5-dicaffeoilchinico, acido 1-succinoil-3,4-dicaffeoilchinico, acido 1,5-dicaffeoil-3-succinoilchinico, acido 1,5-dicaffeoil-4-succinoilchinico, acido 3,4-dicaffeoil-5-succinoilchinico, acido 1,3-dicaffeoil-5-fumaroilchinico, acido 1,5-dicaffeoil-4-fumaroilchinico, acido 1,5-dicaffeoil acido -3-maloilchinico, acido 1,4-dicaffeoil-3-maloilchinico, acido 1,5-dicaffeoil-4-maloilchinico, acido 1,3,5-tricaffeoil-4-succinoilchinico, acido 1,5-dicaffeoil-3,4 acido -disuccinoilchinico, acido 1,5-dicaffeoil-3-fumaroil-4-succinoilchinico, acido 1-fumaroil-3,5-dicaffeoil-4-succinoilchinico, acido 1,3-dicaffeoil-4,5-dimaloilchinico, acido 1,5

	-dicaffeoil-3-succinoil-4-maloilchinico)
--	--

Semi e frutti

Estratto metanolico (frazione acqua e acetato di etile)	Lignani (arctium A, arctium B, arctium C, lappaol B, isolappaol A, lappaol A, lappaol F)
Estratto di diclorometano	Lignani (arctigenina, arctina)
Estratto ad ultrasuoni di metanolo/acqua	Acidi fenolici (acido caffeico, acido clorogenico, cinarina) Lignani (lappaol A, lappaol C, lappaol F, arctina, mataresinol, arctigenina, arctignan E)
Estratto metanolico (frazione diclorometano)	Lignani (arctigenina, mataresinol, arctina, isolappaol A, lappaol C, lappaol F, isolappaol C, lappaol D, diarctigenin)

Molti di questi composti però potrebbero interagire tra loro durante l'estrazione o degradarsi per la loro instabilità a determinati valori di pH, temperatura o luce. È quindi molto importante scegliere il metodo adeguato per estrarre i composti in maniera esaustiva. Per esempio, l'acido clorogenico (CGA) e la cinarina potrebbero interagire con le grandi quantità di inulina presenti nella radice (circa 17%); è stato quindi eseguito uno studio per analizzare le diverse possibili procedure e si è giunti a confermare che l'estrazione a ultrasuoni di acqua, con frequenze di 40-120 kHz, sia la più selettiva per l'estrazione di CGA e cinarina ^[15].

Un'altra ricerca ha messo a confronto diverse tipologie di metodi estrattivi per l'ottenimento dei composti fenolici e ha evidenziato maggiori risultati tramite l'estrazione Soxhlet con diclorometano e con etanolo ^[16]. In particolare:

<i>Metodo utilizzato</i>	<i>Quantità di acido gallico ottenuta per grammo di estratto</i>
--------------------------	--

Estrazione Soxhlet con diclorometano	79,45 mg
Estrazione Soxhlet con etanolo	77,26 mg
Estratto idroetanolico	72,61 mg
Estrazione con miscela di cloroformio ed etanolo (1:1)	85,15 ± 0,55 mg

In base alla presenza di questi composti nelle specifiche parti di *A. lappa* sono stati eseguiti differenti studi che hanno dimostrato diverse proprietà medicinali.

3. 2. Principali proprietà

3. 2. 1. Azione antinfiammatoria

Diversi studi hanno valutato il potenziale utilizzo dei polisaccaridi di *A. lappa* nel trattamento di infiammazioni indotte da lipopolisaccaride (LPS), che stimola i macrofagi RAW264.7 ad attivare la risposta immunitaria con il rilascio di citochine proinfiammatorie. In particolar modo, un' analisi si è occupata di verificare l'effetto di un polisaccaride idrosolubile (ALP-1) estratto da polvere di *A. lappa* con successiva decolorazione e purificazione, ed è stata evidenziata *in vitro* una significativa riduzione della secrezione di citochine proinfiammatorie (TNF- α , IL-1 β e IL-6) e della produzione di ossido nitrico (NO); sono stati poi eseguiti degli esperimenti *in vivo* sui topi che hanno confermato la sua attività antinfiammatoria [17].

Un altro studio, invece, ha analizzato l'effetto *in vitro* e *in vivo* di un polisaccaride di *A. lappa* solubile in ambiente alcalino (ASALP): anche in questo caso, è stata dimostrata la capacità d'inibizione della produzione di citochine proinfiammatorie in maniera dose-dipendente [18]. In entrambi i casi, poi, i polisaccaridi hanno migliorato il rilascio di IL-10, in grado di bloccare ulteriormente la sintesi delle citochine pro-infiammatorie. Una particolare attenzione è stata posta anche agli organi linfatici, che dopo essere stati alterati a causa del LPS, sono tornati alle loro normali funzioni [18]. ALP-1 e ASALP, inoltre, hanno dimostrato un ruolo molto importante nella regolazione del microbiota intestinale: sono in grado di sopprimere

batteri patogeni come *Bacteroides*, correlato all'infiammazione intestinale, e di stimolare invece la crescita di microrganismi benefici per l'organismo come *Lactobacillus*, *Alistipes* e *Odoribacter*. Come è noto, il microbiota ha un ruolo essenziale nello sviluppo del sistema immunitario; quindi, un suo miglioramento permette di rafforzare le difese e ridimensionare l'effetto infiammatorio indotto da LPS [17, 18].

L'azione antinfiammatoria è stata dimostrata anche in uno studio che ha analizzato l'utilizzo di fitopreparati per il trattamento della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) provocata dal fumo di sigaretta, che comporta problemi all'apparato respiratorio. Sono state raccolte le foglie di *A. lappa*, *Mikania glomerata*, *Plantago major* ed *Equisetum arvense* per poi essere essiccate, tritate e poste in diversi estrattori Soxhlet con 160 millilitri di etanolo. In seguito è stata analizzata la tossicità in vitro di ogni estratto, sempre superiore all'8% e sono state selezionate le concentrazioni più opportune tenendo in considerazione il loro possibile effetto sinergico. A questo punto le preparazioni sono state somministrate a un gruppo di ratti Wistar con BPCO indotta e, grazie al lavaggio broncoalveolare (BAL), ovvero un campionamento strumentale che permette di analizzare le sostanze presenti nelle vie respiratorie, è stato rilevato che le sostanze naturali sono in grado di favorire la diminuzione di macrofagi e di mastociti, che invece stimolerebbero l'infiammazione [19].

Ancora, l'uso di *A. lappa* è risultato funzionale nel trattamento di disturbi infiammatori legato all'inflammasoma NLRP3, un complesso multiproteico citosolico deputato alla risposta immunitaria che si occupa di attivare la capsasi-1, proteasi infiammatoria capace di indurre piroptosi (morte cellulare infiammatoria), e di stimolare il rilascio di citochine proinfiammatorie IL-1 β e IL-18. Dopo la polverizzazione di foglie e gambi, è stato creato un estratto di metanolo (ALE) per poi eseguire il saggio immuni-assorbente legato a un enzima (ELISA), il quale ha dimostrato la capacità inibitoria di ALE nella produzione di IL-1 β da parte dell'inflammasoma NLRP3; poi, grazie alla misurazione del rilascio di lattato deidrogenasi, è stata confermata anche la capacità inibitoria di ALE nei confronti della piroptosi [20, 21]. Uno dei motivi di sviluppo dell'inflammasoma NLRP3 è

l'accumulo di acidi grassi saturi, caratteristico negli individui obesi, in cui è possibile individuare la presenza di macrofagi che s'infiltrano all'interno del tessuto adiposo così determinando l'attivazione dell'infiammazione [21].

L'infiammazione può essere indotta anche da carragenina, un polisaccaride ottenuto dal tallo di alghe rosse della famiglia *Rhodophyceae* e utilizzato proprio per indurre infiammazione negli animali per poi testare l'utilizzo di farmaci antinfiammatori; un'alternativa vegetale egualmente valida a quest'ultimi è l'uso delle foglie di *A. lappa*, per il loro notevole contenuto di polisaccaridi. A tal proposito, una ricerca ha evidenziato che, in seguito all'iniezione di 20 µL di carragenina in topi svizzeri femmina e conseguente formazione di edema alle zampe, l'utilizzo dei polisaccaridi contenuti in *A. lappa* favorisce la circolazione e allevia l'infiammazione; in particolare, l'attività antiedematogena è determinata dalla presenza di ramnoglatturonano I e arabinosio [22].

Altre due molecole bioattive molto importanti presenti all'interno di *A. lappa* sono arctigenina (AR) e arctina. Più nello specifico, AR è uno dei componenti maggiormente in grado di inibire l'infiammazione mediante riduzione della produzione di NO; ciò avviene poiché AR riesce a bloccare la sintetasi inducibile dell'ossido nitrico (iNOS), sia nell'attività enzimatica che nell'espressione della proteina stessa. Inoltre, AR modula l'azione di differenti citochine pro-infiammatorie, come il fattore di necrosi tumorale- α (TNF- α), IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-10 e l'interferone- γ (IFN- γ). Se somministrato per via orale, AR è soggetto a un rapido metabolismo che non gli permette di svolgere le sue molteplici funzioni; pertanto, per ottimizzare la sua attività è necessario fornire questa sostanza tramite altre vie, come la somministrazione ipodermica o sublinguale, che hanno dimostrato un miglioramento dell'area sottesa alla curva (AUC), dunque l'incremento della disponibilità di AR [23, 24].

3. 2. 2. Attività antiossidante

Molti metaboliti contenuti in *A. lappa* hanno un forte potere antiossidante, che è molto importante per combattere i radicali liberi ed evitare la formazione di danni

irreversibili alle strutture cellulari. Uno studio si è occupato di analizzare il contenuto di sostanze antiossidanti in diverse tipologie di estratto di 2,5 milligrammi di radice di *A. lappa*, ed è emerso che il solvente maggiormente efficace a estrarre i principi attivi è l'acqua; più in particolare è stato confermato che all'aumentare della polarità del solvente, la resa dell'estrazione è maggiore ^[25]:

<i>Solvente</i>	<i>Resa (g)</i>	<i>Attività antiossidante (%)</i>
Acqua	1.63 ± 0.012	96.3 ± 0.047
Metanolo	1.52 ± 0.014	94.4 ± 0.205
Etanolo	0.69 ± 0.047	92.8 ± 0.368
Cloroformio	0.05 ± 0.001	15.9 ± 1.429
n-esano	0.03 ± 0.001	0.0 ± 0.000

È stato determinato che le sostanze presenti all'interno dell'estratto acquoso di radice di *A. lappa* agiscono come scavenger grazie alla loro capacità di inibire la perossidazione lipidica che viene determinata dalla diminuzione della malondialdeide (MDA), ovvero una molecola che si forma proprio dalla rottura degli acidi grassi polinsaturi in maniera dose-dipendente, vedi figura 3 ^[25].

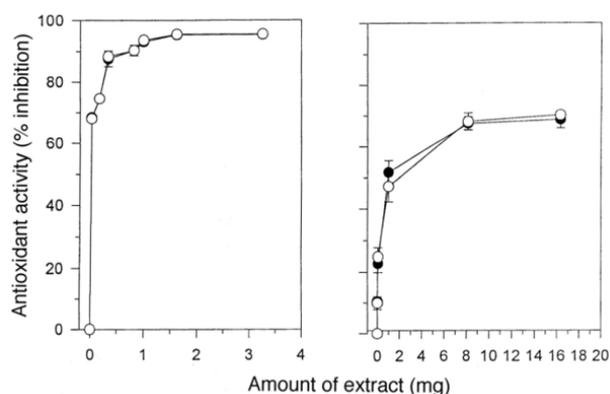


Figura 3, Attività antiossidante di diverse quantità di estratti acquosi di *A. lappa* ed estratti di acqua calda di *A. lappa* ^[25].

Tra i componenti con maggiore effetto antiossidante presenti nella radice di *A. lappa* è possibile individuare l'ALP-1, precedentemente citato per la sua azione antinfiammatoria, che in test *in vitro* ha evidenziato la sua attività scavenger nei confronti di radicali dell'ossigeno; sono stati poi eseguiti dei test *in vivo* su topi che

hanno permesso di evidenziare un aumento dell'attività della superossido dismutasi (SOD), della catalasi (CAT) e della glutatione perossidasi (GSH-Px), che sono i principali enzimi endogeni con azione antiossidante, e il potenziamento della capacità antiossidante totale (TAOC); inoltre, i valori di MDA sono diminuiti [26]. Un altro studio si è occupato di testare *in vivo* l'infuso di radice di bardana su un gruppo di pazienti con osteoartrite al ginocchio; anche in questo caso è stata rilevata una diminuzione dei valori di MDA e, invece, un aumento dei valori di DOS, GPX e TAOC [27].

<i>Parametro</i>	<i>Periodo di misurazione</i>	<i>Infuso di radice di bardana (n=18)</i>	<i>Controllo (n=18)</i>	<i>Valore P</i>
MDA ($\mu\text{mol/L}$)	Linea di base	$3,80 \pm 0,51$	$3,53 \pm 0,85$	0,272
	Dopo l'intervento	$3,19 \pm 0,60$	$3,59 \pm 0,78$	0,021
SOD (U/mL)	Linea di base	$198 \pm 32,99$	$213,56 \pm 11,22$	0,072
	Dopo l'intervento	$214 \pm 28,29$	$213,33 \pm 11,15$	0,083
GPX (U/L)	Linea di base	$5950,8 \pm 1038,76$	$6025 \pm 830,61$	0,812
	Dopo l'intervento	$6151,7 \pm 1115,52$	$5574,1 \pm 819,9$	0,003
TAOC (mmol/L)	Linea di base	$1,43 \pm 0,24$	$1,41 \pm 0,18$	0,827
	Dopo l'intervento	$1,61 \pm 0,22$	$1,37 \pm 0,22$	0,004

Proprio per questo effetto antiossidante, l'estratto di radici di *A. lappa* potrebbe essere testato anche come epatoprotettivo. Infatti durante un esperimento su topi sono stati iniettati sostanze lesive come il paracetamolo (600mg/kg), che a dosi eccessive può indurre insufficienza epatica acuta, o il tetracloruro di carbonio (32 $\mu\text{l/kg}$), la cui esposizione cronica potrebbe favorire la formazione di necrosi e danno epatico, che hanno aumentato i valori di MDA e ridotto quelli di glutatione (GSH) e citocromo P-450 (P-450), quest'ultimi deputati proprio al metabolismo dei

farmaci. Successivamente, è stato somministrato l'estratto di *A. lappa*, che ha evidenziato un capovolgimento dei risultati: i valori di GSH e P-450 sono cresciuti mentre quelli di MDA sono diminuiti ^[28]. Un altro saggio ha testato la sola somministrazione di paracetamolo (800 mg/kg) in un gruppo di ratti maschi Sprague-Dawley, provocando l'aumento di aspartato transaminasi (AST), alanina aminotrasferasi (ALT) e fosfatasi alcalina (ALP); inoltre ha prodotto necrosi delle cellule epatiche e indotto la perossidazione lipidica. In un altro gruppo, dodici ore prima dell'iniezione di paracetamolo è stato somministrato l'estratto di *A. lappa* (300 mg/mL/kg): ciò ha permesso di ridurre la gravità dei danni indotti da paracetamolo, inibendo l'aumento delle transaminasi e stimolando la rigenerazione di cellule epatiche. È stato quindi confermato il possibile utilizzo di *A. lappa* nella riduzione dei problemi indotti dai metaboliti tossici e, conseguentemente, nella protezione degli epatociti da possibili danni al tessuto epatico ^[29].

Ma l'effetto antiossidante non è unicamente caratteristico delle radici; difatti alcuni studi hanno evidenziato che anche le foglie contengono principi attivi che possono essere utilizzati come scavenger. In esse sono difatti presenti numerosi flavonoidi come luteolina, rutina e quercetina, in grado di ridurre il quantitativo cellulare di ROS. In particolare però un recente lavoro attribuisce l'attività antiossidante anche all'onopordopicrina, un lattone sesquiterpenico estratto dalle foglie di *A. lappa* che si è mostrato utile nel trattamento di cellule muscolari umane esposte a stress ossidativo indotto da H₂O₂ ^[30]. Questa molecola infatti va a indurre l'espressione di Nrf2 (fattore di trascrizione nucleare eritroide-2) che controlla i livelli di ossidazione cellulare e regola l'espressione genica di enzimi citoprotettivi, i quali a loro volta si occupano di metabolizzare gli xenobiotici ed eliminare le specie reattive dell'ossigeno (ROS) ^[31].

3. 3. Altre proprietà

3. 3. 1. Attività regolatoria dell'obesità e dei livelli di colesterolo

Un recente articolo ha evidenziato che l'alto contenuto di polisaccaridi, fibre alimentari e polifenoli in *A. lappa* ha un possibile effetto positivo nel trattamento dell'obesità e del diabete. L'estratto etanologico di radice di *A. lappa* infatti riesce a migliorare la fosforilazione dell'acetil-CoA carbossilasi (ACC) grazie all'attivazione del sistema delle proteine chinasi AMP dipendenti (AMPK); ciò favorisce l'espressione della carnitina palmitoiltransferasi-1 (CPT-1) che normalmente verrebbe limitata dall'ACC, così stimolando la β -ossidazione ovvero la degradazione degli acidi grassi con produzione di acetil-CoA. Questo procedimento permette di ridurre l'accumulo di trigliceridi e colesterolo a livello epatico, dunque migliorare i casi di obesità^[32]. Un altro esperimento *in vivo* su topi maschi ha dimostrato che l'iniezione dell'estratto acquoso di radice di *A. lappa* permette di ridurre il possibile aumento di peso corporeo determinato dall'assunzione di alimenti grassi; inoltre, anche i livelli di colesterolo risultano essere nettamente inferiori rispetto ai valori che si potrebbero osservare senza la somministrazione dell'estratto^[33]. Ciò è stato analizzato anche in uno studio *in vivo* su quaglie sottoposte a una dieta ricca di sostanze grasse, la quale ha causato l'aumento dei livelli di colesterolo totale (TC), trigliceridi (TG), lipoproteine a bassa densità (LDL), riducendo invece i valori di lipoproteine ad alta intensità (HDL); successivamente, è stato testato il trattamento con estratto acquoso di radici di *A. lappa*, che ha risposto efficacemente invertendo i valori delle HDL, che sono aumentate, mentre quelli di LDL, TC, TG sono diminuiti. Come volevasi dimostrare, quindi, l'estratto acquoso di *A. lappa* permette di migliorare il profilo lipidico^[34].

3. 3. 2. Azione ipoglicemizzante

Alcuni lavori evidenziano l'effetto benefico di sostanze presenti all'interno di *A. lappa* nel trattamento del diabete di tipo 2, che necessita un attento controllo dei livelli di glucosio nel sangue. Per esempio, l'arctigenina è in grado di indurre

l'attività di AMPK, così stimolando l'esposizione dei trasportatori di glucosio (GLUT) a livello muscolare; inoltre, riduce la lipogenesi e la gluconeogenesi, che si svolge principalmente a livello epatico ma anche in reni e intestino. Dunque, la somministrazione cronica di AR permette di abbassare la glicemia e, allo stesso tempo, migliorare il metabolismo lipidico in topi obesi ^[35]. Altre sostanze contenute in *A. lappa* che risultano essere benefiche per il trattamento del diabete mellito sono inulina, acido clorogenico, acido caffeico, tannini e saponine ^[36]. È possibile classificare gli effetti antidiabetici analizzati in diversi studi nella seguente tabella [14].

<i>Autori</i>	<i>Tipo di studio</i>	<i>Modello sperimentale</i>	<i>Tipo di estratto/principio attivo</i>	<i>Effetto osservato</i>
Tosch et al. (2014)	<i>In vitro</i>	Miociti L6 Epatociti dei ratti	Estratto di radice di <i>A.lappa</i> ricco di derivati dell'acido caffeilchinico Estratto di radice di <i>A.lappa</i> ricco di derivati dell'acido caffeilchinico	Aumento dell'assorbimento di glucosio Ridotta produzione di glucosio indotta dal glucagone
	<i>In vivo</i>	Topi	Somministrazione intraperitoneale e orale di estratto secco di radice di <i>A.lappa</i> ricco di derivati dell'acido caffeilchinico	Miglioramento della tolleranza orale al glucosio
Tang et al. (2011)	<i>In vitro</i>	Linea cellulare H9C2 e C2C12	Arctigenina	Promozione della fosforilazione di AMPK

Franco et al. (2018)	<i>In vitro</i>	Saggio di inibizione	Estratto di <i>A.lappa</i> con etanolo ed esano	Inibizione dell'attività dell' α -glucosidasi
Xu et al. (2012)	<i>In vitro</i>	Cellule HepG2	Estratto di <i>A.lappa</i> con n- esano	Attivazione dell'AMPK
Xu et al. (2014)	<i>In vivo</i>	Topi diabetici indotti da allossana	Lignani (2,0, 1,0 e 0,5 g/kg) per 10 giorni	Diminuzione dei livelli di glicemia; aumento dei livelli plasmatici di insulina
Xu et al. (2015)	<i>In vivo</i>	Topi diabetici Goto-Kakizaki di tipo 2	Lignani (300 mg/kg) per 12 settimane	Diminuzione dei livelli di glicemia e HbA1c; miglioramento della tolleranza al glucosio; stimolazione del rilascio di insulina e GLP-1
Ahangarpur et al. (2017)	<i>In vivo</i>	Modello di topo diabetico	Estratto idroalcolico di <i>A.lappa</i> (200 e 300 mg/kg) per 28 giorni	Glicemia ridotta ($p < 0.001$ sia per l'estratto da 200 che per quello da 300 mg); aumento dell'insulinemia ($p < 0.05$ per l'estratto da 200 mg); migliorato HOMA-IR ($p < 0.05$ per estratto da 300 mg)
Bock et al.	<i>In vivo</i>	Topi	Estratto acquoso di	Diminuzione

(2017)			<i>A.lappa</i> (50 mg/kg/die e 250 mg/kg/die) per 8 settimane	dell'aumento di peso indotto da HFD e dei livelli di glicemia
Gao et al. (2018)	<i>In vivo</i>	KKAy topi diabetici e obesi di tipo 2	Lignani (250 e 125 mg/kg) per 11 settimane	Diminuzione di FBG, HbA1c e peso corporeo; miglioramento della tolleranza orale al glucosio; aumento della secrezione di insulina

3. 3. 3. Azione antiproliferativa

Quando si parla di malattie gravi, come lo sviluppo di tumori, è doveroso intervenire con i diversi chemioterapici, che sono il frutto di numerose ricerche scientifiche volte al miglior trattamento di questa problematica, e di certo non può di certo esser consigliato un trattamento di sole sostanze di origine vegetali; è però importante tener conto di quest'ultime, che potrebbero essere un aiuto valido nella prevenzione del cancro stesso o nel controllo di esso una volta instaurato. A tal proposito, sono stati eseguiti degli studi sulla possibile azione antiproliferativa di alcuni composti di *A. lappa*, e si è visto come l'onopordopicrina, precedentemente citata per l'azione antiossidante, sia in grado di bloccare la proliferazione delle cellule tumorali Caco-2, responsabili della formazione di carcinoma del colon ^[37]. Altri principi attivi analizzati sono i lignani, i quali hanno evidenziato la loro capacità di modulare l'efflusso della glicoproteina P, un trasportatore coinvolto nella resistenza multifarmaco (MDR) di cellule tumorali che, appunto, si oppongono al trattamento con diversi chemioterapici. Per esempio, la somministrazione di arctina e cisplatino migliorerebbe la sensibilità di cellule di carcinoma polmonare H460 al farmaco; ancora, arctigenina, matairesinolo e

lappaolo F sono in grado di agire sinergicamente migliorando l'effetto della doxorubicina, utilizzata per il trattamento di tumori di varia natura come il cancro alla vescica, al seno e ai polmoni ^[38]. Ancora, l'arctigenina potrebbe bloccare l'attivazione di STAT3, un attivatore di trascrizione che promuove la sopravvivenza delle cellule responsabili dello sviluppo di tumori del seno triplo negativo (TNBC). L'inibizione non è stata testata solamente *in vitro*, ma anche *in vivo* su topi e, anche in questo caso, AR ha dimostrato una notevole capacità repressiva sulla crescita del tumore ^[39].

4) APPLICAZIONI DI *ARCTIUM LAPPA* L. IN AMBITO DERMATOLOGICO

4. 1. *Istologia e funzioni della pelle*

La pelle è l'organo umano più esteso, ricoprendo circa due metri quadri del nostro corpo. Ha un ruolo essenziale nel proteggere il nostro organismo dai rischi ambientali esterni, come sostanze chimiche tossiche e raggi ultravioletti, svolge un ruolo di barriera protettiva nei confronti di DNA e previene la perdita di liquidi, elettroliti e proteine; grazie a più di 130 recettori tattili, inoltre, permette di percepire dolori e stimoli come il prurito e il calore, fondamentali per la sopravvivenza del corpo, ma è molto importante anche per la termoregolazione e per la sintesi della vitamina D ^[40]. È composta da tre strati; dall'esterno verso l'interno troviamo:

- **Epidermide:** un epitelio pavimentoso stratificato a sua volta composto da 5 strati. Dal più profondo a quello più superficiale possiamo distinguere: strato basale, strato spinoso, strato granuloso, strato lucido e strato corneo. È costituito da cheratinociti che si sviluppano nello strato più interno e, tramite diversi stadi di differenziazione (cheratinizzazione), arrivano allo strato più esterno per poi essere eliminati regolarmente grazie a processi di rinnovamento cutaneo, che per essere completato necessita di circa due mesi. Oltre a questa tipologia di cellule, sono presenti anche melanociti, responsabili della produzione di melanina come meccanismo di protezione ai raggi solari; possiamo poi trovare le cellule di Langerhans, che reagiscono in caso di risposte allergiche da contatto o in altre reazioni immunitarie cellulo-mediate, e le cellule di Merkel, che sono in stretto contatto con le terminazioni nervose sensitive. Lo strato corneo è poi ricoperto esternamente da un film idrolipidico costituito per la maggior parte da fase lipidica, ovvero sebo prodotto dalle ghiandole sebacee, e per

una minor parte anche da fase acquosa composta da acqua proveniente dalla sudorazione; la sua presenza garantisce idratazione cutanea, protezione dalle aggressioni ambientali, isolamento elettrico e determina valori di pH cutaneo intorno a 4,2-5,6 per la presenza di acidi organici. Con l'avanzare dell'età il potenziale proliferativo dei cheratinociti si riduce, ma la loro migrazione dallo strato basale verso quello corneo rimane invariata ^[41].

- **Derma:** uno strato connettivale ricco di vasi sanguigni; è responsabile infatti del nutrimento e del sostegno nei confronti della cute. È composto da fibre reticolari ed elastiche, ghiandole sudoripare e sebacee ma soprattutto fibroblasti, che si occupano di sintetizzare e degradare le proteine del derma (collagene ed elastina); sono presenti anche follicoli piliferi. Nella cute più giovane il collagene occupa circa un 69% dello spazio del derma papillare, ma in età avanzata la percentuale si riduce al 46%; lo stesso vale per la densità del collagene, che diminuisce dall'81% al 58% ^[41]. Anche in questo caso, è possibile suddividerlo in altri due strati: lo strato superficiale o papillare, costituito da tessuto connettivo lasso che ha una funzione idratante, e lo strato profondo o reticolare, costituito da tessuto connettivo denso che funge da sostegno. Il suo spessore varia in base alle diverse parti del corpo: circa 0,6 mm nelle palpebre, ma fino a 3 mm a livello del palmo della mano o nella pianta del piede ^[40].
- **Ipoderma:** un tessuto sottocutaneo che continua fino al raggiungimento dello strato connettivo che ricopre i muscoli. È composto da adipociti, che subiscono sostanziali cambiamenti conformazionali con l'età e fibre di collagene, che mantengono legate le cellule adipose; ma troviamo anche ghiandole sudoripare, follicoli e una fitta rete sanguigna, nervosa e linfatica. Funge da isolante contro l'eccessiva dispersione di calore, ha funzione di sostegno e difesa dai tessuti sottostanti e svolge il ruolo di riserva energetica. Come accennato, con l'età il grasso cutaneo diminuisce e la cute dei soggetti più anziani risulta essere maggiormente soggetta a pressioni meccaniche elevate ^[41].

Nel corso della vita di un individuo, la pelle è costantemente esposta a sfide infiammatorie dovute a fattori di stress sia esterni, come microrganismi e fattori

ambientali, sia interni, come fattori sistemici derivanti da cattiva salute e/o cattiva alimentazione. Ci sono vari meccanismi di risoluzione dell'infiammazione e riparazione, tra cui le cellule B che, oltre a contribuire alla difesa immunitaria secernendo citochine proinfiammatorie, agiscono come antinfiammatorie e omeostatiche modulando il microbioma cutaneo, la funzione di barriera e la guarigione delle ferite ^[42].

4. 2. Invecchiamento cutaneo

4. 2. 1. Eziologia

Con l'aumento dell'età, la pelle è soggetta a diversi cambiamenti sia nell'aspetto estetico che nelle funzioni. Possiamo distinguere due tipologie di invecchiamento ^[42].

- intrinseco o cronologico, un meccanismo endogeno che porta ad atrofia cutanea, perdita di matrice di sostegno e formazione di sottili rughe o lentiggini. La matrice cellulare di derma ed epidermide inizia a disorganizzarsi provocando riduzione dei cheratinociti, dovuto a un rallentamento del rinnovamento cellulare, e ispessimento dei fibroblasti con conseguente riduzione di collagene e fibre elastiche. Inoltre, in questa tipologia di invecchiamento c'è una parziale idrolisi dei glicosamminoglicani, che porta a polimeri più piccoli e con minor capacità di mantenere idratata la pelle;
- estrinseco o fotoinvecchiamento, dovuto all'esposizione della cute ad agenti esterni come sole, inquinamento atmosferico e fumo. Il collagene risulta essere quasi assente e le fibre elastiche si disorganizzano; i glicosamminoglicani invece risultano essere meno efficienti nel garantire l'idratazione determinando così lo sviluppo di rughe, che si formano nelle parti più sottili della cute, come nel contorno occhi o nel contorno labbra. Si verificano elastosi, pupura, teleangiectasia e formazione di escrescenze che con il tempo possono evolvere a forme tumorali.

In entrambi i casi, il risultato è una maggiore fragilità cutanea che facilita lo sviluppo di infezioni da stafilococchi e streptococchi, con conseguente declino della funzione barriera della pelle, delle sue capacità immunitarie e della guarigione delle ferite. In particolare, è stato dimostrato che nella cute invecchiata vi è una diminuzione fisiologica delle cellule di Langerhans, che porta alla compromissione delle capacità della pelle di regolare le risposte immunitarie e alla riduzione dell'integrità della barriera cutanea; di conseguenza, può essere facilitata l'insorgenza di infiammazioni cronica di basso livello. Inoltre, è stato dimostrato le cellule T CD4+ negli individui più anziani contribuiscono all'infiammazione producendo un fenotipo proinfiammatorio T helper (Th)17.

4. 2. 2. *Trattamento*

Ancor prima di passare alla correzione dell'invecchiamento cutaneo, è molto importante cercare di prevenirlo seguendo uno stile di vita sana, con una corretta alimentazione che fornisca la giusta quantità di sostanze antiossidanti che possano andare a evitare l'ossidazione delle molecole, come nel caso degli antiossidanti preventivi, o che possano riparare il danno prima di eventuali complicazioni. Successivamente, si può passare alla correzione dei segni d'invecchiamento tramite l'utilizzo di diverse sostanze funzionali di seguito indicate ^[43]:

Applicazioni topiche

<i>Categoria</i>	<i>Principi attivi</i>	<i>Funzionalità</i>
Antiossidanti	Vitamina C, vitamina B3, vitamina E, polifenoli	Miglioramento dell'elasticità, riduzione di eritemi e di macchie cutanee
Regolatori cellulari	Vitamina A: retinolo,	Attivazione del

	retinaldeide e tretinoina	metabolismo cellulare, stimolazione della sintesi di collagene e fibre elastiche, azione antiossidante
--	---------------------------	--

Trattamenti per via orale

<i>Categoria</i>	<i>Principi attivi</i>	<i>Funzionalità</i>
Antiossidanti	Vitamina C ed E, superossido dismutasi, catalasi, glutazione perossidasi e coenzima Q10	Neutralizzazione delle ROS, dunque, riduzione della degradazione di collagene

Trattamenti specifici

<i>Tipologia di cura</i>	<i>Meccanismo della terapia</i>	<i>Risultati</i>
Laser Resurfacing	Vaporizzazione di laser CO ₂ frazionato sull'epidermide	Rimozione di pelle danneggiata ed eventuali difetti estetici; Stimolazione dei fibroblasti nella produzione di nuovo collagene,

		ottenendo una cute maggiormente distesa
Botox (tossina botulinica)	Iniezione di tossina botulinica: paralisi flaccida della muscolatura facciale	Non visibili immediatamente bensì dopo 3-4 giorni: Distensione delle rughe, il cui sviluppo viene momentaneamente e bloccato; pelle più tonica e liscia.
Filler dermici	Iniezione di acido ialuronico: legandosi alle molecole di acqua aumenta l'elasticità cutanea; Iniezione di idrossiapatite di calcio	Risultati visibili fin da subito: Azione rimpolpante che conferisce al viso un aspetto più ringiovanito; Stimolazione della normale produzione di collagene e

		distensione della cute
Peeling chimici	Esfoliazione chimica con alfa-idrossiacidi o beta-idrossiacidi, che stimolano il rinnovamento cellulare	Stimolazione di nuova produzione di collagene, e riduzione macchie cutanee; la cute sarà maggiormente disponibile alla penetrazione di attivi antiaging

Trattamenti invasivi

<i>Tipologia di cura</i>	<i>Meccanismo della terapia</i>	<i>Risultati</i>
Lifting del viso	Incisione della cute da parte del medico, che provvede a separare i tessuti sottostanti rimodellandoli al fine di ottenere un risultato ottimale; infine, i tessuti vengono fissati grazie ad alcuni punti di sutura	Effetti visibili dopo qualche settimana dall'intervento chirurgico: Rilassamento del volto, che risulta più tonico ed elastico

Trattamento con *Arctium lappa* L.

È stato evidenziato che l'estratto naturale del frutto di *A. lappa* possa essere in grado di contrastare l'infiammazione cronica nella pelle soggetta a invecchiamento

migliorando in modo significativo il metabolismo della matrice extracellulare dermica.

In particolare, uno studio ha dimostrato la sua capacità *in vitro* di stimolare in maniera dose-dipendente la neogenesi di collagene ^[44], vedi figura 4.

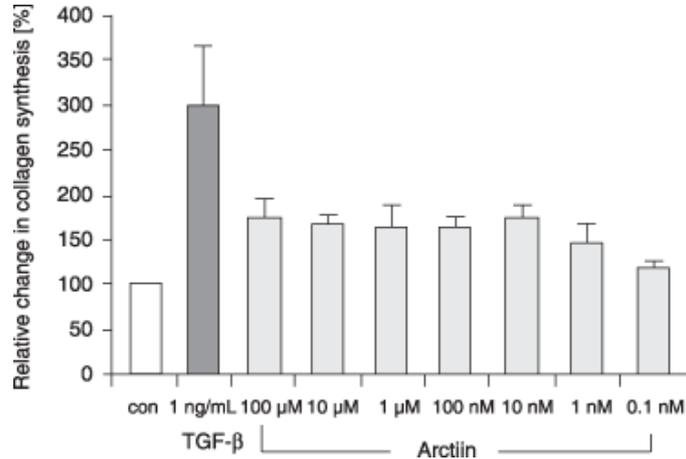


Figura 4, Stimolazione della neogenesi del collagene nei fibroblasti dermici primari umani (HDF) dopo l'integrazione con *A. lappa* (0,1 nm-100 μM) ^[44].

Durante lo stesso studio sono poi stati eseguiti dei test *in vivo* che in seguito all'utilizzo di un estratto al 1,2% di *A. lappa* hanno mostrato un aumento dello sviluppo di procollagene e di acido ialuronico, che normalmente diminuirebbe con l'invecchiamento dell'età ^[44], vedi figure 5 e 6.

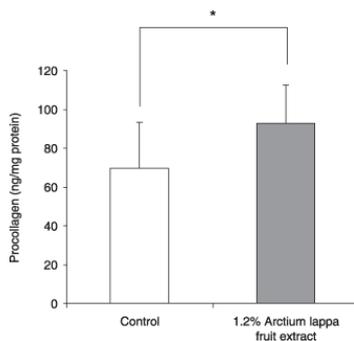


Figura 5, Induzione della concentrazione di proteine procollagene dopo 12 settimane di trattamento con una formulazione contenente estratto di frutta *A. lappa*. Le differenze significative sono contrassegnate da un asterisco (* per P 0,05) ^[44].

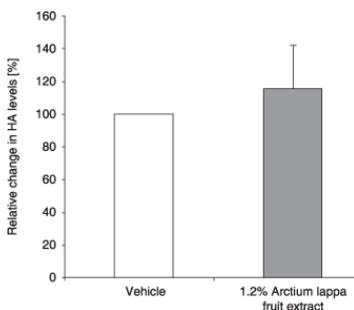


Figura 6, Livelli di acido ialuronico (HA) dopo 3 mesi di trattamento con una formulazione contenente estratto di frutta *A. lappa* ^[44].

Inoltre, dopo un trattamento di 4 settimane con il medesimo estratto è stato riscontrata una diminuzione delle rughe facciali, vedi figure 7 e 8.

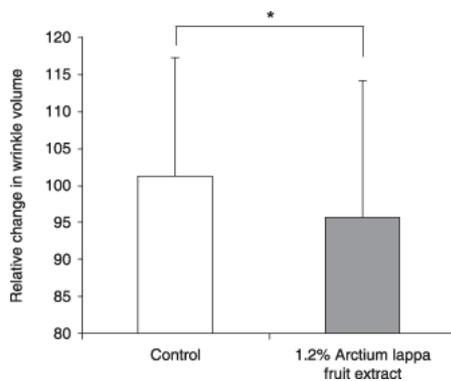


Figura 7, Variazione relativa del volume delle rughe dopo 4 settimane di trattamento con una formulazione contenente estratto di *A. lappa*. Le differenze significative sono contrassegnate da un asterisco (* per $P < 0,05$)^[44].

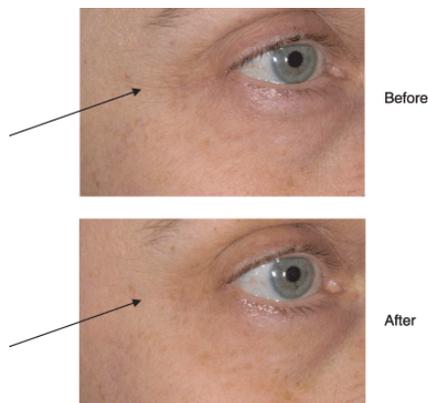


Figura 8, Volontariato alla linea di base (sopra) e dopo 4 settimane di trattamento con un *A. lappa* (sotto)^[44].

In conclusione di questo studio, si pensa che l'estratto del frutto di *A. lappa* possa essere molto valido nella formulazione di cosmetici in grado di contrastare l'invecchiamento cutaneo.

Anche l'estratto delle sue foglie potrebbe essere sfruttato nei prodotti per la cura della pelle con azione anti-age, difatti uno studio ha dimostrato che un estratto con 30-50% di EtOH, dopo liofilizzazione, risulta essere il metodo ottimale per estrarre polifenoli antiossidanti con effetto inibitorio sull'attività di elastasi e tirosinasi: in questo modo sarà impedito all'elastasi di ostacolare l'azione di elastina, mentre la tirosinasi non sarà più in grado di stimolare la formazione di melanina dei melanociti^[45].

4. 3. *Acne vulgaris*

4. 3. 1. *Epidemiologia*

Il Global Burden of Disease Study, sviluppato dall'Istituto per la Misurazione e la Valutazione della Salute (IHME), è uno strumento molto valido per quantificare il calo dei livelli di salute in seguito allo sviluppo di malattie o al verificarsi di differenti infortuni; questo, nel 2019, ha evidenziato che *acne vulgaris* è stata responsabile di 4,96 milioni di DALY (Disability Adjusted Life Years) e di questi 3,52 milioni si sono verificati tra i 15 e i 49 anni ^[46]. Si tratta infatti di una malattia cronica che inizia a manifestarsi durante il periodo adolescenziale nelle zone del corpo con maggior densità di unità pilo-sebacee, dunque viso, collo, schiena, spalle e torace; ma, come appena visto, il suo sviluppo non è solamente legato alla pubertà, bensì è molto diffusa anche negli adulti e, in tal caso, viene definita come “acne ad esordio tardivo” o “acne post-adolescenziale” ^[47]. In particolare, per valutare le possibili differenze tra “acne adolescenziale” e “acne post-adolescenziale” è stato eseguito uno studio in cui è emerso che di 1.167 pazienti con acne, il 58,7% era composto da adolescenti mentre il 41,3% da adulti; nel caso degli adolescenti i sessi erano colpiti più o meno similmente; invece, negli adulti si è evidenziata una netta maggioranza nelle donne (85%) rispetto agli uomini (15%). Spesso *acne vulgaris* accompagna anche la sindrome dell'ovaio policistico (PCOS), associata a disordini ormonali e metabolici che provocano l'incremento dell'insulino-resistenza e dei livelli sierici di testosterone, colesterolo e deidroepiandrosterone (DHEA) ^[48]. Si tratta di una patologia che ha un forte impatto negativo sulle funzioni sociali, emotive e psicologiche; ciò è stato confermato dal punteggio Qol (Quality of Life), secondo cui *acne vulgaris* diminuisce significativamente la qualità di vita dei pazienti ^[49].

4. 3. 2. *Eziopatogenesi*

Acne vulgaris è una patologia infiammatoria dell'unità pilo-sebacea, che è costituita da una o più ghiandole sebacee, una ghiandola sudoripara apocrina e dall'annessò pilifero propriamente detto; quest'ultimo è a sua volta costituito da follicolo

pilifero, membrana basale, fusto del pelo, papilla dermica, muscolo pilo-erettore, guaina connettivale e terminazioni nervose perifollicolari ^[49]. Essa insorge in seguito a diversi fenomeni ^[50, 51]:

- Colonizzazione batterica del dotto del follicolo pilo-sebaceo da parte di *Cutibacterium acnes* (fino al 2016 denominato *Propionibacterium acnes*), un batterio gram-positivo, anaerobio e non sporigeno; tutti gli esseri umani presentano *C. acnes*, ma la risposta immunitaria al patogeno risulta essere differente, dunque, lo sviluppo di *acnes vulgaris* non è sempre presente;
- Incremento dell'attività degli androgeni, che stimolano le ghiandole sebacee così inducendo la secrezione di sebo, dunque l'incremento di lipidi disponibili per la crescita di *C. acnes*;
- Aumento dell'infiammazione a opera di *C. acnes*, che va a danneggiare direttamente i follicoli piliferi e le ghiandole sebacee tramite la produzione di diversi enzimi, tra cui la lipasi extracellulare che idrolizza i trigliceridi in acidi grassi liberi e glicerolo utilizzati poi come substrati per la crescita di batteri e lo sviluppo di comedoni. Inoltre, attiva le glicoproteine recettoriali "Tool-like receptor" -2 e -4 (TLR-2 e TLR-4), così inducendo la produzione di IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α e altre sostanze pro-infiammatorie che contribuiscono allo sviluppo di arrossamenti e irritazioni;
- Alterazione della cheratinizzazione, così provocando un'eccessiva produzione di cheratina che va a ostruire i follicoli piliferi promuovendo in questo modo la comedogenesi, ovvero la formazione di comedoni. Si parla dunque di ipercheratosi, ovvero di scorretta rigenerazione cellulare che stimola l'accumulo di cheratinociti, i quali vanno ad ostruire il follicolo-pilifero e ad impedire che il sebo fuoriesca da esso; si crea quindi un ambiente favorevole alla crescita di *C. acnes*. Più nello specifico, è importante distinguere i comedoni aperti (punti neri), dovuti con ostruzione non è ancora completa e che risultano più scuri a causa dell'ossidazione del sebo e dell'accumulo di melanina, e i comedoni chiusi (punti bianchi), in cui l'ostruzione è stata completata e vi è un accumulo di diversi batteri. È inoltre possibile individuare le papule, lesioni minori in cui si sviluppa

l'infezione, e le pustole, lesioni più grandi e infiammate che derivano dalla rottura della parete follicolare e la liberazione di pus, vedi figura 9.

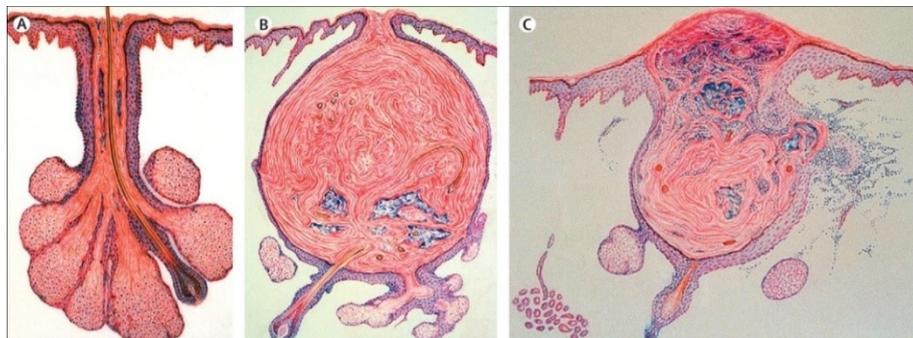


Figura 9, a) follicolo sebaceo normale, b) comedone, c) lesione infiammatoria dell'acne con rottura della parete follicolare e infiammazione [51].

Altri organismi isolati nei pazienti soggetti ad *acne vulgaris* sono di origine funginea, in particolar modo si è visto come *Malassezia restricta* e *Malassezia globosa* siano in grado di stimolare eccessivamente la cheratinizzazione e il rilascio di citochine pro-infiammatorie [51].

Tra i fattori eziologici più comuni è possibile individuare l'uso scorretto di cosmetici; per esempio l'utilizzo di prodotti comedogenici potrebbe ostruire i pori, mentre l'eccessivo utilizzo di prodotti esfolianti potrebbe portare ad un eccessivo turn-over cellulare, il quale danneggerebbe la barriera cutanea, così favorendo la formazione di irritazioni e l'insorgenza della patologia. Anche l'utilizzo di certi particolari farmaci oppure condizioni di elevato stress cronico possono facilitare lo sviluppo della malattia; inoltre, la genetica ha un ruolo molto importante: nella maggior parte dei casi sono stati rilevati casi di acne nella storia familiare dei pazienti [49]. Per quanto riguarda il fumo, invece, ci sono diverse teorie in contrasto tra loro.

4. 3. 3. *Trattamento*

Il principale obiettivo della cura di *acne vulgaris* è riuscire a controllare le lesioni formatesi, limitarne la diffusione, prevenirne la cicatrizzazione permanente e minimizzare la morbilità. Per poter riscontrare miglioramenti è necessario aspettare

almeno tre settimane, ma nei casi più complicati anche più di un mese. L'acne può essere trattata sia per via orale con farmaci di varia natura, sia per via topica, tramite l'applicazione di diverse formulazioni. Più nello specifico è possibile utilizzare ^[52]:

<i>Metodi di trattamento</i>	<i>Sostanze utilizzabili</i>
Uso sistemico	Retinoidi: isotretinoina Antibiotici: macrolidi (azitromicina, clindamicina, eritromicina, roxitromicina), fluorochinoni (levofloxacin), tetracicline (doxiciclina, minociclina, limeciclina), cotrimossazolo Ormonali: contraccettivi Altri: clofazimina, corticosteroidi, ibuprofene, solfato di zinco
Uso topico	Retinoidi: addopamene, isotretinoina, motretinide, retinoil- β -glucuronide, tazarotene, tretinoina Antibiotici: macrolidi (clindamicina, eritromicina) Altri: acido azelaico, perossido di benzoile, peeling chimici, corticosteroidi, dapsona, perossido di idrogeno, niacinamide, acido salicilico, sodio sulfacetamide, zolfo, triclosan

Ovviamente il trattamento varia in base alla gravità dell'acne; infatti, in caso di acne lieve vengono utilizzati retinoidi o acido azelaico, acido salicilico e perossido di benzoile, mentre in caso di condizioni più moderate si procede con gli antibiotici. Per uso locale, i retinoidi risultano particolarmente utili poiché, stimolando il rinnovamento cellulare, sono in grado di riparare le cicatrici precedentemente formate e, allo stesso tempo, trattare la presenza di macchie a livello cutaneo; anche l'utilizzo di antibiotici è molto valido, ma si procede con molta cautela poiché il periodo di somministrazione è limitato a dodici settimane e vi è un pericolo di sviluppo di resistenza. Per quanto riguarda invece il trattamento sistemico, come retinoide si utilizza l'isotretinoina, che risulta essere molto efficace ma comporta

diversi effetti collaterali che devono essere monitorati nel tempo; tra gli antibiotici più economici ed efficaci ci sono le tetracicline ma, come detto precedentemente, il loro utilizzo è sempre meno diffuso per la crescente resistenza al trattamento. Come cura è prevista anche l'assunzione di contraccettivi orali per almeno dodici mesi, che permette di ridurre il funzionamento delle ghiandole sebacee e la formazione di lesioni infiammatorie; come è noto, però, essi provocano diversi effetti collaterali, tra cui cefalea, depressione e disturbi del sonno [52, 53]. Spesso il trattamento contemporaneo con prodotti topici e sistematici risulta essere impegnativo e, al sorgere dei primi miglioramenti o, al contrario, al peggioramento della patologia gli adolescenti scelgono di sospendere il trattamento. La scelta di un'unica forma di terapia invece può risultare maggiormente efficace [53].

Trattamento con *Arctium lappa* L.

In uno studio è stato riscontrato che i peptidi a basso peso molecolare contenuti nelle radici di *A. lappa* hanno un ruolo molto importante nel trattamento dell'acne [54]. In particolar modo, dopo averli isolati è stata studiata la loro possibile azione antibiotica nei confronti di batteri Gram-positivi e Gram-negativi che è aumentata nelle fasi di purificazione, durante le quali i livelli di proteine sono diminuiti. L'esito delle analisi non ha riportato alcun riscontro nei confronti dei Gram-negativi, ma l'azione inibitoria verso i Gram-positivi è stata particolarmente evidente: si è potuta notare una diminuzione sia dei batteri aerobi sia di quelli anaerobi; i risultati sono poi stati confermati con una valutazione della concentrazione minima inibitoria (MIC). Tra i 46 peptidi contenuti nell'estratto troviamo il peptide cationico LRCDYGRFFASKSLYDPLKKRR, con attività inibitoria sulla permeasi batterica, e proprio grazie alla sua struttura e modalità d'azione esso può essere considerato responsabile dell'attività antibiotica. L'ultima fase di questo studio si è poi focalizzata nella creazione di medicinali anti-acne; la base è stata creata con chitosano e alginato di sodio per poi essere reticolizzata dalla genipina e modificata con i peptidi sopracitati. È stato quindi realizzato un idrogel in cui è stata testata la possibile creazione di colonie da parte dei batteri con conseguente formazione di biofilm: nel gruppo di medicazioni di controllo è

emerso che batteri *P. acnes* o *S. aureus* hanno formato un film verde fluorescente, ovvero essi sono rimasti vitali nel periodo di valutazione; al contrario, nelle medicazioni realizzate con i peptidi di *A. lappa* è stato possibile notare unicamente delle colonie rosse, indicazione del fatto che i batteri sono morti, come mostrato in figura 10.

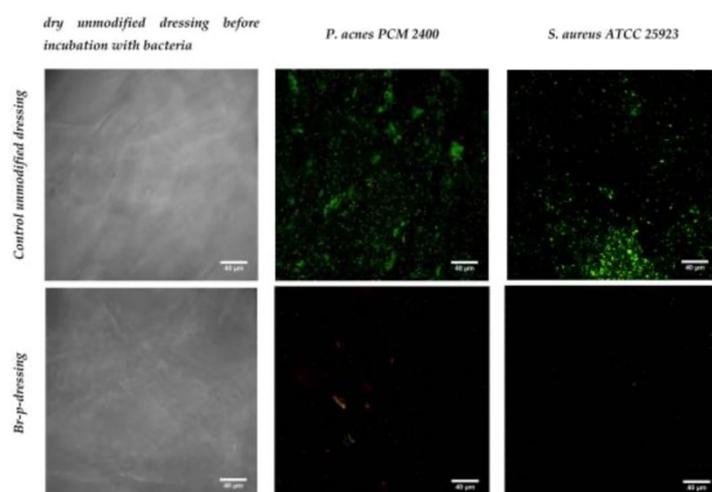


Figura 10, Immagini confocali al microscopio a scansione laser (CLSM) che raffigurano la formazione di biofilm su medicazioni non modificate e Br-p-modificate determinate in un microscopio confocale; ingrandimento 400 ; barra graduata = 40 μm [54].

L'utilizzo delle sopracitate medicazioni risulterebbe avere dunque proprietà antibatteriche benefiche, ma è necessaria una ricerca approfondita sull'analisi biochimica della frazione peptidica isolata.

4. 4. Psoriasi vulgaris

4. 4. 1. Epidemiologia

La psoriasi è diffusa in tutto il mondo, dove però varia considerevolmente in base ai diversi paesi; ad esempio, vi è una minor prevalenza in alcune popolazioni asiatiche e africane. Si presenta a qualsiasi età, ma determinarne il periodo di insorgenza è piuttosto complicato poiché, solitamente, viene rilevata dal medico durante una seduta dermatologica oppure dall'accorgimento dello sviluppo di alcune lesioni cutanee nel paziente; in ogni caso, si fa riferimento ad una crescita durante il periodo adolescenziale ma è piuttosto comune che la patologia si sviluppi nuovamente durante l'età adulta, in particolar modo tra i 55 e i 60 anni. Di certo, la psoriasi non influisce sulla sopravvivenza, ma come nel caso dell'acne può andare

ad influenzare negativamente la qualità della vita provocando, in più del 5% dei pazienti, depressione e istinto suicida; ciò accade poiché i pazienti pensano di essere valutati sulla base della loro malattia cutanea e ciò comporta uno sviluppo costante di stress, che risulta essere deleterio anche sulla risposta alla terapia ^[55, 56].

4. 4. 2. Eziopatogenesi

La psoriasi è una malattia cronica papulosquamosa, caratterizzata dallo sviluppo di papule squamose (lesioni con 1 cm di diametro) e placche (lesioni con 0,1 cm di diametro). Essa è molto variabile, infatti è condizionata da fattori genetici, immunologici e ambientali. Nella maggior parte dei casi i pazienti soffrono di un forte bruciore e prurito ^[55]. Nella fase iniziale della patogenesi è possibile individuare un'alterazione dell'attività di cellule dendritiche e dei linfociti T, che stimolano la produzione di peptidi antimicrobici e citochine pro-infiammatorie da parte dei cheratinociti. Secondo il fenomeno di Koebner, l'insorgenza di nuove lesioni di psoriasi avviene in soggetti geneticamente predisposti e in aree sottoposte a traumi meccanici, ma lo sviluppo della malattia può essere legato anche alla presenza di infezioni o all'utilizzo di certi particolari farmaci ^[56]. Si tratta di una patologia che non può essere definita esclusivamente dermatologica bensì sistemica, difatti non agisce solamente nella cute, ma si instaura anche a livello articolare, provocando artrite psoriasica (PsA), e influisce diversi sistemi di organi. Nei pazienti possiamo individuare un incremento di iperlipidemia, ipertensione, diabete di tipo II, indice di massa corporea e sviluppo di malattie coronariche; aumenta così in modo indipendente il rischio di infarto miocardico, ictus o decesso dovuto proprio allo sviluppo di malattie cardiovascolari. Inoltre, questa malattia porta allo sviluppo di patologie croniche a livello gastrointestinale e renale ^[56].

4. 4. 3. Trattamento

Come risoluzione a questa problematica, è possibile intervenire con diversi trattamenti topici ed orali descritti nelle seguenti tabelle ^[57]:

Applicazione topica

<i>Tipologia di sostanza</i>	<i>Usi ed efficacia</i>	<i>Limiti</i>
<p>Corticosteroidi topici, con potenza variabile:</p> <p>Classe I (betametasone dipropionato, clobetasolo propionato 0,05% crema, ciflorasone diacetato, alobetasolo propionato 0,05%). È la classe più potente.</p> <p>Classe II (amcinonide 0,1%, mometasone furoato 0,1% unguento, diflorasone diacetato, fluocinonide 0,05%, alcinonide)</p> <p>Classe III (amcinonide 0,1% crema o lozione, betametasone dipropionato, betametasone valerato, desossimetasone, diflorasone diacetato, fluocinonide 0,05% crema, fluticasone propionato, triamcinolone acetone 0,1% crema)</p> <p>Classe IV (fluocinolone acetone, flurandrenolide, mometasone furoato, triamcinolone acetone 0,1% crema)</p> <p>Classe V (betametasone valerato, desonide, fluocinolone acetone 0,01 % crema, flurandrenolide,</p>	<p>Efficacia variabile a seconda delle classi e delle concentrazioni utilizzate.</p> <p>Per casi acuti, applicare due volte al giorno, fino alla rimarginazione delle lesioni.</p> <p>Per casi di mantenimento proattivo, applicare due volte a settimana sulle lesioni quiescenti.</p> <p>Dose massima per adulti di corticosteroidi della classe I: 50g/settimana.</p> <p>Sito anatomico: - per parti corporee più sensibili (viso, ascelle, sottomammario e inguine) utilizzare corticosteroidi topici</p>	<p>Un uso frequente e prolungato di corticosteroidi topici di classi ad alta potenza può portare ad atrofia della pelle, teleangectasia.</p> <p>In caso di utilizzi a lungo termine, si raccomandano esami regolari.</p> <p>Gli effetti avversi sistemici, come la soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, possono essere ridotti al minimo limitando l'uso a lungo termine di corticosteroidi topici ad alta potenza su un'ampia superficie corporea, soprattutto in caso di bambini</p>

<p>fluticasone propionato, idrocortisone butirrato, idrocortisone valerato, triamcinolone acetone)) Classe VI (aclometasone dipropionato, betametasona valerato, desonide 0,05% gel, fluocinolone acetone)) Classe VII (idrocortisone 2,5% crema, idrocortisone acetato). È la classe meno potente.</p>	<p>di classe VI e VII; - per tronco ed estremità, usare corticosteroidi topici di classe I, II, III.</p> <p>In genere, gli unguenti sono più efficaci delle creme ma non preferiti per l'untuosità</p>	
<p>Analoghi della vitamina D (calcitriolo, calcipotriolo)</p>	<p>Inizio dell'azione terapeutica relativamente lento, ma modesta efficacia se usato da solo.</p> <p>Nello stesso veicolo, calcitriolo e calcipotriolo sono egualmente efficaci.</p> <p>Utilizzare due volte al giorno.</p> <p>Dose massima: - negli adulti: <100g a settimana; - nei bambini: <50g a settimana</p>	<p>Può svilupparsi irritazione cutanea, bruciore, prurito ed edema. L'assorbimento sistemico non provoca esiti avversi a meno che il paziente non abbia una grave insufficienza renale</p> <p>Il calcipotriolo può essere inattivato dalla fototerapia, dunque applicarlo successivamente ad essa</p>
<p>Inibitori della calcineurina</p>	<p>Sono simili ai</p>	<p>Può verificarsi</p>

<p>(tacrolimus, pimecrolimus)</p>	<p>corticosteroidi topici di classe IV, V, VI, VII.</p> <p>L'unguento tacrolimus 0,03% e pimecrolimus 1% sono usati in viso, ascelle e inguine.</p> <p>Utilizzare due volte al giorno</p>	<p>bruciore e prurito, ma diminuiscono nel tempo; un precedente trattamento con corticosteroidi topici potrebbe ridurre l'irritazione cutanea.</p> <p>Si tratta di sostanze con profili di sicurezza accettabili.</p> <p>Hanno un'azione terapeutica più lenta dei corticosteroidi topici</p>
-----------------------------------	---	---

Cheratolitici, tra cui: Tazarotene	Modesta efficacia se utilizzato da solo. Utilizzare una volta al giorno durante la notte.	Può manifestarsi irritazione e bruciore. Da evitare in gravidanza.
Acido salicilico	Efficacia sconosciuta Utilizzare 1-4 volte al giorno. Per aumentare la penetrazione utilizzarlo in associazione con corticosteroidi topici di classe III, IV e V) o con inibitori della caccineurina	Se applicato a percentuali > 20% sulla superficie corporea o viene utilizzato con salicilati per uso orale, raramente possono manifestarsi effetti avversi sistemici Non applicare prima della fototerapia. Prestare attenzione nei bambini

Trattamenti ad uso orale

<i>Trattamento</i>	<i>Target</i>	<i>Dosaggio</i>	<i>Efficacia</i>	<i>Considerazioni di sicurezza</i>
Methotrexate	Inibisce la diidrofolato reductasi	15-20 mg una volta a settimana con supplementazione di acido folico	Adulti: il 36% raggiunge PASI 75 (miglioramento del 75%) alla 16° settimana. Per uso	Aumento del rischio di tossicità epatica, polmonare, ematologica e renale

			subcutaneo, ha miglior efficacia e biodisponibilità	
Apremilast	Inibisce la fosfodiesterasi 4	1° giorno: 10 mg la mattina; 2° giorno: 10 mg, due volte al giorno; 3° giorno: 10 mg la mattina, 20 mg la sera; 4° giorno: 20 mg, due volte al giorno; 5° giorno: 20 mg la mattina, 30 mg la sera; 6° giorno in poi (mantenimento dose): 30 mg, due volte al giorno	Adulti: il 33% raggiunge PASI 75 alla 16° settimana (placebo 5%)	Disturbi gastrointestinali nel 15-20% e perdita di peso
Acitretina	Retinoidi (derivati della vitamina A)	25-50 mg al giorno	Adulti: il 47% raggiunge PASI 75 alla 12° settimana	Perdita di capelli e xerosi (peggiora a dosi più elevate), ipertrigliceridemia, epatotossicità e teratogenicità. Durante il

				trattamento bisogna la funzionalità epatica e i livelli di lipidi
Ciclosporina	Inibisce l'interleuchina 2	Inizialmente 5 mg/kg, due volte al giorno suddiviso in due dosi	Adulti: il 65% raggiunge IGA 0/1 (Investigator's Global Assessment). Sono disponibili due formulazioni: - lipidica; - microemulsion ata (meglio assorbita)	Nefrotossicità con uso a lungo. Ipertensione e iperlipidemia. Aumenta il rischio di cancro alla pelle non melanoma in pazienti con precedente PUVA. Durante il trattamento bisogna la funzionalità renale, gli elettroliti (magnesio e potassio) e la pressione sanguigna

Trattamento con *Arctium lappa* L.

Estratti di *A. lappa* potrebbero essere molto utili anche nella risoluzione della psoriasi, in quanto è stato evidenziato che l'arctigenina comportandosi da antagonista selettivo della fosfodiesterasi tipo-4 sia in grado di occupare il sito di

legame catalitico bloccando così i processi infiammatori; inoltre essa svolgerebbe un'importante attività inibitoria contro la degradazione del cAMP, secondo messaggero in grado di controllare molteplici meccanismi cellulari [58]. Durante lo stesso studio poi, per confermare l'azione antinfiammatoria a livello cutaneo, è stato condotto un modello sperimentale su topi BALB/c femmina di psoriasi indotto da imiquimod (IMQ), che ha stimolato lo sviluppo di lesioni cutanee tipiche della psoriasi, tra cui squame, spessore ed eritema; successivamente è stato applicato un trattamento al 5% di arctigenina, che ha invertito i risultati riducendo l'infiammazione, vedi figura 11, 12, 13.

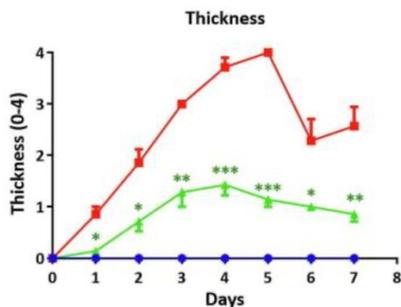


Figura 11, Miglioramento dello spessore cutaneo dopo applicazione di arctigenina [58].

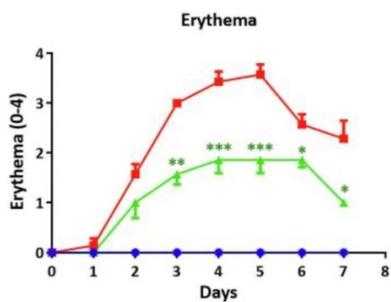


Figura 12, Miglioramento delle condizioni di eritema dopo applicazione di arctigenina [58].



Figura 13, Rappresentazione della schiena dei topi dopo applicazione topica di arctigenina 5% [58].

In conclusione, il trattamento con arctigenina è in grado di migliorare notevolmente l'ispessimento epidermico e il reclutamento delle cellule immunitarie nei microambienti dei tessuti infiammati.

4. 5. Dermatite atopica

4. 5. 1. Epidemiologia

La dermatite atopica è una patologia identificata che si presenta precocemente, difatti si è visto che nel Regno Unito il 60% dei casi è stato diagnosticato nel primo anno di vita. La diffusione poi diminuisce con l'età: 30% in bambini di 4 anni, 11-20% in bambini tra 6 e 16 anni e 5-10% negli adulti. L'International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) ha evidenziato un'incidenza nei bambini variabile dallo 0,9% in India al 22,5% in Ecuador. Per quanto riguarda invece gli adolescenti la diffusione oscilla dallo 0,2% in Cina, al 4,4% nel territorio europeo, fino al 24,6% in Columbia. Per quanto riguarda la popolazione adulta, lo studio European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) ha raccolto dati che mostrano percentuali d'incidenza differenti che partono da uno 0,3% in Svizzera e arrivano ad un 6,2% in Estonia. In un'ulteriore indagine eseguita a livello internazionale sono state riportate diverse percentuali di diffusione della malattia, tra cui 2,1% in Giappone e 8,1% in Italia, con ulteriori modifiche all'interno delle singole regioni. In numerosi studi è emerso che la dermatite atopica abbia un effetto moderato sulla qualità di vita, portando i pazienti a un senso di emarginazione fin da piccoli per poi avere effetti negativi sulla carriera, come disoccupazione e perdita di produttività; si tratta, infatti, di una patologia che provoca differenti problemi relazionali e di intimità, favorendo un forte senso di inadeguatezza che sfocia poi in sintomi depressivi ^[59, 60].

4. 5. 2. Eziopatogenesi

La dermatite atopica, comunemente definita anche "eczema atopico", è una malattia infiammatoria cronica della cute che si sviluppa in seguito a disfunzione della barriera cutanea e allo sviluppo di risposte infiammatorie alterate. Casi di dermatite atopica sono associati a malattie genetiche che comportano la perdita di funzione nel gene codificante la filaggrina, così provocando una diminuzione del Natural Moisturizing Factor (NMF) che aumenta la perdita di acqua transepidermica e favorisce lo sviluppo di *Staphylococcus aureus*; si tratta di un battere in grado di

danneggiare la barriera cutanea andando a secernere delle esotossine in grado di stimolare l'attivazione di una risposta immunitaria agli allergeni, che penetrano attraverso la barriera cutanea danneggiata. Inoltre, possono verificarsi mutazioni nelle proteasi e negli inibitori delle proteasi, che provocano un'alterazione della desquamazione della barriera favorendo lo sviluppo della malattia. Durante la fase acuta predomina una risposta immunitaria di tipo II da parte di cellule T helper di tipo 2 (Th2) e IL-4, IL-5 e IL-13; successivamente, nella fase cronica vi è una risposta che coinvolge anche Th1, Th17 e TH22. Altri eventi che causano la sua instaurazione sono l'esposizione a particolari allergeni, lo sviluppo di infezioni di varia natura, la durezza e la contaminazione dell'acqua e l'utilizzo di particolari saponi e detergenti eccessivamente irritanti ^[59].

4. 5. 3. *Trattamento*

L'obiettivo del trattamento è evitare lo sviluppo di fattori scatenanti e la gestione dei fattori esacerbanti, il miglioramento dell'idratazione della pelle e la riduzione dello stato infiammatorio. Possibili modalità di trattamento possono essere riassunte nella seguente tabella ^[59]:

<i>Stadio della malattia</i>	<i>Severità cutanea/fisica</i>	<i>Impatto sulla qualità della vita e sul benessere psicosociale</i>	<i>Approccio graduale al trattamento</i>
Blando	Aree di pelle secca, prurito raro (con/senza arrossamento)	Scarso impatto sulle attività quotidiane, sul sonno e sul benessere psicosociale	Emollienti, corticosteroidi topici di lieve potenza (TCS)
Moderato	Aree di pelle secca, prurito frequente, arrossamento	Impatto moderato sulle attività quotidiane e sul	Emollienti, TCS di potenza moderata, inibitori topici

	(con/senza escoriazioni e ispessimento cutaneo localizzato)	benessere psicosociale, sonno frequentemente disturbato	della calcineurina (TCI), bende e medicazioni
Acuto	Aree diffuse di pelle secca, prurito incessante (con/senza escoriazione, ispessimento cutaneo esteso, sanguinamento, stillicidio, screpolature, alterazione della pigmentazione)	Grave limitazione delle attività quotidiane e del funzionamento psicosociale, perdita notturna del sonno	Emollienti, potenti TCS, TCI, bende e medicazioni, fototerapia, terapia sistemica

L'utilizzo di diversi emollienti può essere molto utile poiché oltre a fornire idratazione permettono di alleviare il caratteristico prurito. In particolare, nella formulazione vengono utilizzati umettanti, ovvero molecole igroscopiche in grado di attirare l'acqua, e lipidi, molecole in grado di fornire uno strato protettivo che impedisce la perdita di acqua e migliora lo stato della barriera cutanea. Invece, l'utilizzo di TCS è sempre stato molto utilizzato, ma si è visto che a lungo termine può provocare effetti collaterali a livello sistemico. Nelle situazioni peggiori è maggiormente consigliata l'applicazione di TCI, evitandone l'uso in caso di infezioni cliniche. Inoltre, in gravi casi di dermatite atopica non responsivi è possibile utilizzare immunosoppressori orali ^[59].

Trattamento con *Arctium lappa* L.

È stata eseguita un'analisi che ha valutato l'utilizzo di estratto di butanolo di *A. lappa* nel trattamento di patologie infiammatorie cutanee, inclusa la dermatite atopica. Come già visto, i mastociti svolgono un ruolo chiave nel rilascio di

sostanze proinfiammatorie e tra queste troviamo la β -esoaminossidasi, che consideriamo come un'importante marcatore per la valutazione del grado di degranulazione. È stato quindi analizzato il possibile rilascio di β -esoaminossidasi nelle cellule RBL-2H3 stimulate da antigene ed è stata valutata l'espressione delle citochine proinfiammatorie IL-4 e IL-5 indotta da concanavalina A, piuttosto che delle proteine chinasi attivate dal mitogeno (MAPK) e del fattore nucleare NF- κ B utilizzando saggi RT-PCR ed ELISA. Dopo aver estratto le radici di *A. lappa* con etanolo al 30%, è stata ottenuta la frazione butanolica di cui sono stati testati gli effetti ed è emerso che essa possa ridurre significativamente i livelli di IL-4 (fino al 13,6%) e IL-5 (fino al 10,8%) nelle reazioni allergiche. Inoltre, sono stati attenuati l'attività di NF- κ B e la fosforilazione dei MAPK, che sono processi importanti nella regolazione delle risposte immunitarie innate o acquisite e dell'infiammazione cronica. Questi esiti confermano, dunque, che l'estratto butanologico di *A. lappa* sia in grado prevenire l'infiammazione allergica, quindi esser d'aiuto nel trattamento della dermatite atopica, tramite NF- κ B e la via di segnalazione dei MAPK [61].

4. 6. Melanoma cutaneo

4. 6. 1. Epidemiologia

Lo sviluppo di melanoma cutaneo in passato era abbastanza raro, ma oggi possiamo considerarlo come il 3° tumore più frequente nei soggetti ad età di 45-50 anni. Si sviluppa principalmente a livello del tronco del corpo, mentre i livelli di incidenza a livello di collo e testa sono minimi. In particolare, i dati AIRTUM (Associazione Italiana Registri Tumori) stimano ogni anno circa 6.700 nuovi casi nel genere femminile e 7.300 nuovi casi in quello maschile; nonostante questa tipologia di tumore sia solo il 5% del totale dei tumori, la sua incidenza sta continuando a crescere (negli ultimi 10 anni è raddoppiata). A livello mondiale, invece, il melanoma cutaneo ha raggiunto quasi 100.000 nuovi casi all'anno ed è dieci volte maggiore nei ceppi europei rispetto ad altre etnie. Negli ultimi dieci anni i decessi

dovuti a melanoma cutaneo sono stati più di 3.000 nelle donne e circa 4.000 negli uomini ^[62, 63].

4. 6. 2. Eziopatogenesi

Il melanoma cutaneo è un tumore che si sviluppa in seguito alla trasformazione dei melanociti, cellule responsabili della produzione di melanina come meccanismo di riparazione dai danni in seguito ad un'esposizione eccessiva ai raggi ultravioletti (UVA ed UVB) veicolati non solo dal sole ma anche dalla luce dei lettini solari. Nonostante le radiazioni UV siano la causa principale dello sviluppo di questo tumore, esso può svilupparsi anche in seguito all'instaurarsi di virus, mutageni negli alimenti, mutageni nelle sostanze chimiche, suscettibilità genetica ^[64]. Tra i soggetti maggiormente sensibili possiamo trovare individui con molte lentiggini e nei, con fototipo 1, con sistema immunitario danneggiato in seguito a trapianti o trattamenti di chemioterapia, ma anche in persone con malattie ereditarie come lo xeroderma pigmentoso (malattia genetica ereditaria che comporta lo sviluppo di sensibilità eccessiva alla luce solare). Infine, devono essere prestate particolari attenzioni nel caso di bambini ^[62].

Esistono 4 diverse tipologie di melanoma cutaneo:

- 1) Melanoma a diffusione superficiale (più comune);
- 2) Lentigo maligna melanoma;
- 3) Melanoma lentiginoso acrale;
- 4) Melanoma nodulare (più raro).

Nel caso delle prime tre lesioni la diffusione avviene a livello della superficie cutanea, mentre nell'ultimo caso vi è una maggiore invasione in profondità ^[62, 63]. Esso si sviluppa in seguito alla nascita di un nuovo neo oppure per un suo cambiamento d'aspetto, in particolare l'insorgenza può essere riassunta dalla sigla ABCDE:

- A, ovvero asimmetria della forma;
- B, ovvero bordi irregolari;

- C, ovvero colore variabile;
- D, ovvero dimensioni in aumento;
- E, ovvero evoluzione del neo (soggetto a cambiamenti d'aspetto).

Risulta dunque evidente la necessità di controllare periodicamente l'aspetto dei propri nei, sia in maniera autonoma, sia facendo riferimento a esperti del settore come i dermatologi.

Per evitare l'instaurazione della malattia è quindi molto importante la prevenzione: bisogna prestare particolarmente attenzione all'esposizione solare, che dev'essere moderata fin dall'età infantile. È doveroso utilizzare corrette quantità di protezione solare, evitare l'esposizione ai raggi solari nelle ore più calde della giornata (dalle 10 di mattina alle 16 del pomeriggio) e durante esse proteggersi con cappelli e occhiali da sole; è molto importante anche limitare il più possibile l'utilizzo di lampade o lettini abbronzanti, che sono responsabili di un'elevata percentuale di melanomi ^[62].

4. 6. 3. *Trattamento*

La prima scelta in seguito allo sviluppo della malattia è la chirurgia; tendenzialmente, affinché sia esaustiva, si preferisce asportare anche una parte di tessuto sano che si trova attorno al neo; in seguito, il tessuto viene analizzato microscopicamente e, se sono presenti cellule tumorali, si procede con un ulteriore intervento. Spesso si preferisce asportare anche i linfonodi "sentinella" e, se al loro interno vengono trovate tracce tumorali, si procede con l'eliminazione di tutti gli altri linfonodi dell'area interessata. Un altro possibile trattamento consiste nell'immunoterapia, che si basa sull'utilizzo di anticorpi monoclonali, o nella terapia a bersaglio molecolare: entrambi, nel corso degli ultimi anni, hanno ridotto notevolmente lo sviluppo di stadi avanzati della malattia. In caso di metastasi, poi, potrebbe essere utilizzata la radioterapia, anche in associazione all'immunoterapia. Inoltre, esistono terapie loco-regionali come l'elettromiografia-chemioterapia nel caso di perfusione dell'arto ^[62].

Trattamento con *Arctium lappa* L.

Considerando i notevoli effetti collaterali della chemioterapia si è pensato di analizzare il ruolo di alcuni fitopreparati; in particolar modo, in uno studio è stato studiato il possibile utilizzo di un estratto idroalcolico di *A. lappa* nella regolazione dello sviluppo del melanoma cutaneo poiché, come già discusso precedentemente, è una pianta che contiene lignani con azione antiproliferativa e apoptotica su cellule leucemiche e tumorali del pancreas, oltre all'azione antinfiammatoria per inibizione delle vie MAPK e NF- κ B. Dopo la creazione dell'estratto a partire da corteccia in polvere, ne sono state iniettate diverse dosi di 300 e 500 mg/kg in topi Balb/c maschi o femmine ogni 5 giorni per 30 giorni. Ciò ha portato ad un significativo afflusso di leucociti totali e neutrofili nella cavità peritoneale; inoltre a livello del sangue periferico è aumentata ad entrambe le dosi la leucocitosi mentre la conta dei neutrofili si è sviluppata solo con 500 mg/kg^[64], vedi figura 14.

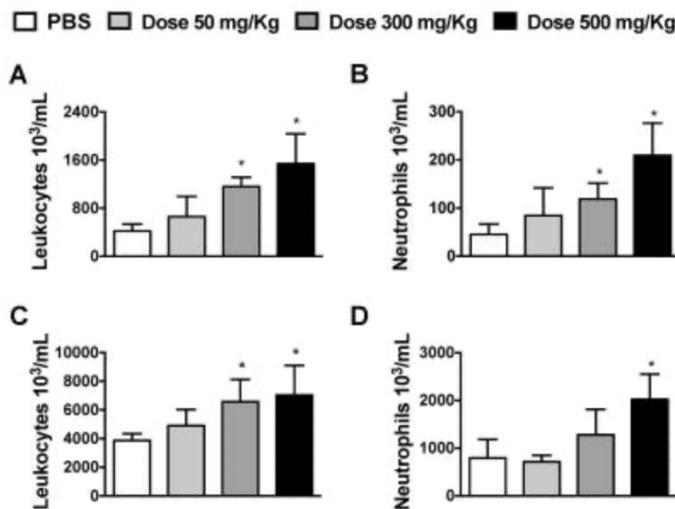


Figura 14, L'estratto di *A. lappa* induce l'accumulo di leucociti nella cavità peritoneale e nel sangue periferico. I leucociti e i neutrofili totali sono stati valutati dopo iniezione di 300 μ L di Althe a diverse concentrazioni (50, 300 e 500 mg/kg) nella cavità peritoneale (A, B) o nel sangue periferico (C, D)^[54].

L'infiammazione ha un ruolo importante nel cancro, poiché stimola la crescita e la progressione di cellule tumorali. È stato quindi determinato l'effetto di *A. lappa* in un modello di cancro della pelle iniettando su topi Balb/c cellule B16F10, che hanno portato allo sviluppo di melanoma, e successivamente sono stati iniettati 50 mg/kg di estratto per 30 giorni: l'iniezione è stata in grado di inibire la crescita del tumore del 38% dopo 20 giorni e di migliorare la sopravvivenza dei topi dopo 30 anni. Questo effetto è correlata alla diminuzione delle citochine proinfiammatorie, della formazione di edema e della produzione di NO. Pertanto, l'estratto

idroalcolico di *A. lappa* potrebbe promuovere la resistenza alla progressione del melanoma e migliorare la sopravvivenza dei topi andando a regolare l'infiammazione [64], vedi figura 15.

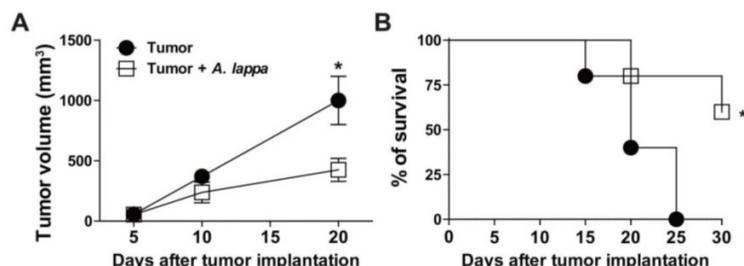


Figura 15, L'estratto di *A. lappa* riduce la crescita tumorale e riduce la mortalità animale. Per la valutazione della dimensione del tumore (A) e della sopravvivenza dei topi (B), sono state impiantate cellule di melanoma B16F10 e gli animali hanno ricevuto *Alhe* (50 mg/kg/300 μ L) o PBS (300 μ L) ogni 5 giorni per 30 giorni [64].

Un altro studio ha analizzato il possibile utilizzo di un olio di semi di *A. lappa* arricchito con arctigenina, rispetto al 2% di acido kojico come controllo positivo. Dopo due settimane di trattamenti topici ogni 48 ore, è stato possibile individuare una riduzione significativa di melanina rispetto ai tessuti trattati con veicolo (valori di $p < 0,01$). In particolare, lo 0,1% di arctigenina e l'1% di arctigenina sono stati in grado di ridurre i valori di melanina similmente al 2% di acido kojico: il contenuto di melanina è diminuito rispettivamente del 29%, del 41% e del 30% rispetto al veicolo [65], vedi figura 16.

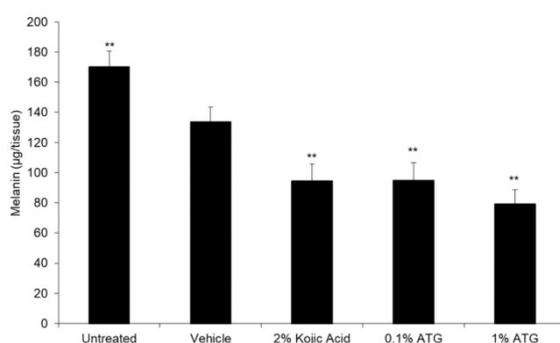


Figura 16, L'arctigenina (ATG) ha ridotto il contenuto di melanina in un modello di pelle umana 3D. L'epidermide umana ricostruita contenente melanociti provenienti da donatori con pigmenti scuri (MelanoDerm.) è stata trattata localmente con acido Kojic o ATG ogni 48 ore per 14 giorni. Il contenuto medio di melanina dei tessuti trattati è stato raggiunto il giorno 14. Le differenze statisticamente significative rispetto ai tessuti trattati con il veicolo sono contrassegnate da due asterischi (** $p < 0.01$) [65].

Inoltre, è stato possibile notare che la lozione all'1% sia stata in grado di migliorare significativamente l'uniformità di tono e la luminosità della pelle del 13,0% dopo 1 settimana, 22,7% dopo 4 settimane e 23,5% dopo 8 settimane ^[65], vedi figura 17.



Figura 17, (A) Soggetto 44, donna coreana, 41 anni e (B) Soggetto 33, donna cinese, 39 anni, ciascuna alla linea di base (sinistra) e alla settimana 8 (destra) del trattamento con la lozione all'1% di arctigenina ^[65].

4. 7. Alopecia areata

4. 7. 1. Epidemiologia

Attualmente l'alopecia areata è una patologia che colpisce circa il 2% della popolazione totale, sviluppandosi maggiormente in soggetti di etnia asiatica. Il British Journal of Dermatology ha riportato che nel 2018 la prevalenza della malattia negli adulti era dello 0,58%; essa sembra manifestarsi maggiormente nella fascia d'età compresa tra i 25 e i 29 anni, colpendo maggiormente il genere femminile. Gli studi sull'epidemiologia genetica hanno riportato un aumento di rischi di sviluppo della malattia nei parenti di primo grado ^[66].

4. 7. 2. Eziopatogenesi

L'origine della malattia non è del tutto chiara, ma si pensa che oltre all'origine genetica la patologia possa svilupparsi in seguito a una reazione immunitaria anomala che provoca un transitorio danneggiamento dei follicoli piliferi, o in caso di malnutrizione; anche lo stress gioca un ruolo molto importante nel peggioramento della malattia. Un altro fattore eziologico molto importante è lo sviluppo di ROS, poiché inducono la senescenza delle cellule della papilla cutanea,

con conseguente perdita di capelli [66, 67]. Le manifestazioni cliniche di alopecia areata sono caratterizzate da perdita improvvisa dei capelli, con conseguente formazione di chiazze che mostrano la cute sottostante che non presenta segni d'inflammazione o cicatrici; in particolare, viene colpita per più del 90% la pelle del cuoio capelluto, mentre solo nei rimanenti casi sono coinvolte zone come ciglia e sopracciglia, barba, peli delle ascelle e peli pubici. Inizialmente si sviluppano delle chiazze chiare, che poi possono espandere le loro dimensioni oppure permettere la crescita di nuovi capelli nei mesi successivi; circa il 34-50% dei pazienti è in grado di recuperare spontaneamente entro un anno, ma spesso possono verificarsi episodi di recidiva [66].

4. 7. 3. *Trattamento*

Trattamenti tradizionali

<i>Tipologia di trattamento</i>	<i>Dosaggio comune</i>	<i>Indicazione comune</i>	<i>Effetti collaterali e limitazioni comuni</i>
Corticosteroidi intralesionali	Cuoio capelluto: 2,5-10 mg/mL; Sopracciglia: 2,5 mg/mL; Da utilizzare una volta ogni 4-6 settimane	Trattamento di prima linea per pazienti adulti con cerotti limitati (meno del 50% di coinvolgimento del cuoio capelluto)	Dolore, atrofia cutanea; non adatto per alopecia aerata gravi
Corticosteroidi topici	Crema al propionato di clobetasolo allo 0,05%, con/senza occlusione	Pazienti adulti con cerotti limitati; pazienti pediatrici	Follicolite transitoria e atrofia cutanea; potenziali rischi di effetti avversi

			sistemici scarsa risposta nell'ofia
Corticosteroidi sistemici	Prednisolone orale con dose iniziale di 0,5 mg/kg e riduzione del tempo di 6-12 settimane; Desametasone orale, 0,1 mg/kg/die per due giorni consecutivi ogni settimana	Alopecia aerata estensiva, specialmente per i casi gravi progressivi acuti	Soppressione dell'asse ipofisario-surrene, aumento di peso, osteoporosi, cambiamenti oculari ipertensione, diabete
Minoxidil topico (soluzione/schiuma)	Soluzione/schiuma di minoxidil al 5%; comunemente combinata con altre terapie	Bambini e adulti con alopecia areata a chiazze	Prurito e dermatite, ipertricosi
Contatto immunoterapia	Difenilciclopropenone e acido squarico dibutilestere	Ampia alopecia areata	Linfoadenopatia, eczema generalizzato e vitiligine; non adatto a casi acuti rapidamente progressivi
Metotrexato	5-25 mg/settimana	Ampia alopecia areata, alopecia totale o universale	Nausea e vomito, ulcere della bocca, tossicità epatica
Ciclosporina	2-5 mg/kg/giorno	Ampia alopecia areata, alopecia totale o	Ipertensione, ipertricosi, nefrotossicità

		universale	
--	--	------------	--

Altri trattamenti farmacologici prevedono l'utilizzo di inibitori della fosfodiesterasi-4, abatacept, plasma ricco di piastrine, IL-2 a basso dosaggio, statine, antistaminici, analoghi della prostaglandina [66].

Trattamento con *Arctium lappa* L.

È stato eseguito uno studio volto a identificare se l'arctina contenuta in *A. lappa* possa essere in grado di svolgere effetti antiossidanti sulle cellule della papilla cutanea del capello, poiché i ROS possono essere dei forti induttori dell'alopecia. È stato, quindi, analizzato il possibile livello di citotossicità indotta da perossido di idrogeno (H_2O_2), che porta all'aumento di ROS, morte cellulare e arresto del ciclo cellulare in varie linee cellulari. Successivamente si è passati a pretrattare le cellule con 20 μ M di arctina e si è notata una riduzione del 29,77% delle cellule nella fase rispetto a quelle trattate con H_2O_2 , dunque la produzione di ROS è diminuita. I risultati hanno confermato che l'arctina potrebbe essere sfruttata per prevenire il danno mediato dallo stress ossidativo delle cellule della papilla cutanea del capello, dunque, potrebbe essere utile per strategie di prevenzione e trattamento dell'alopecia [67].

4. 8. Esempi di prodotti dermatologici contenenti *Arctium lappa* L.

- **Hyaluron-Filler + Elasticity Crema Giorno SPF 15, Eucerin:** si tratta di una crema giorno il cui obiettivo è di stimolare la produzione di collagene, migliorare l'elasticità cutanea, ridurre le macchie causate dall'invecchiamento e illuminare la pelle. Tra i principali ingredienti troviamo l'estratto di frutti di *A. lappa*, utilizzato per le molteplici proprietà benefiche dell'arctigenina, in grado di riparare il tessuto connettivo e stimolare il turn-over cellulare [68].



- **Shampoo Bar, DermaKB™:** si tratta di uno shampoo solido indicato in caso di forfora o dermatite seborroica. Tra gli ingredienti troviamo la polvere di radice di *A. lappa*, sfruttata per le sue capacità di ridurre il biofilm microbico e l'infiammazione a livello locale [69].



- **Derma-Control, Charlotte Meentzen Spezialpflege:** si tratta di una crema volta alle pelli più sensibili per contrastare i rossori cutanei, lasciando la pelle elastica e morbida. Tra gli ingredienti troviamo l'olio di semi di *A. lappa*, in grado di prevenire lo sviluppo di infiammazione [70].



- **SOS Cleansing Foaming Powder, Carelika:** si tratta di una polvere detergente schiumogena volta a pulire in profondità i pori, rimuovendo lo sporco e lasciando una pelle meno infiammata, maggiormente idratata e nutrita. Tra gli ingredienti funzionali possiamo trovare l'estratto di foglie di *A. lappa*, con funzione astringente e antinfiammatoria [71].



5) CONCLUSIONI

Questa tesi ha dimostrato come l'impiego di *A. lappa* sia utile in ambito dermatologico per la formulazione di prodotti cosmetici; in particolar modo, nelle diverse analisi eseguite per valutare il trattamento dell'invecchiamento cutaneo, è stato dimostrato un aumento dello sviluppo di procollagene e di acido ialuronico, che normalmente diminuirebbe con l'invecchiamento dell'età. È stato inoltre confermato che l'estratto con il 30-50% di EtOH, dopo liofilizzazione è il metodo ottimale per estrarre polifenoli antiossidanti con effetto inibitorio sull'attività di elastasi e tirosinasi.

Per quanto riguarda la cura di *acne vulgaris*, è stata riscontrata un'azione inibitoria verso i Gram-positivi da parte di alcuni peptidi contenuti in *A. lappa*, utilizzati poi per la realizzazione di medicamenti topici con azione battericida.

Effetti positivi sono stati riscontrati anche nel caso di *psoriasis vulgaris*, poiché è emerso che l'arctigenina è in grado di migliorare sia l'ispessimento epidermico sia il reclutamento delle cellule immunitarie nei microambienti dei tessuti infiammati, riducendo notevolmente l'infiammazione locale.

Altri studi hanno poi confermato che l'estratto butanologico di *A. lappa* è in grado di attenuare l'attività di NF- κ B e la fosforilazione dei MAPK, regolando così le infiammazioni allergiche tra cui la dermatite atopica. Ancora, sono stati segnalati effetti positivi nel controllo dello sviluppo di melanoma, oltre che nel miglioramento dell'uniformità di tono e della luminosità della pelle. Diverse analisi hanno infine dimostrato l'utilizzo terapeutico di arctina nel prevenire il danno mediato dallo stress ossidativo delle cellule della papilla cutanea del capello, suggerendone dunque l'utilizzo nel trattamento di alopecia areata.

Queste analisi possono essere quindi considerate molto importanti come punti di partenza per la formulazione di prodotti per uso orale o topico, al fine di trattare le diverse problematiche cutanee.

BIBLIOGRAFIA

1. Duistermaat, Helena. "Monografia di *Arctium* L. (Asteraceae). Delimitazione generica (inclusa *Cousinia* Cass, pp), revisione della specie, morfologia del polline e ibridi". *Gorteria Dutch Botanical Archives-Supplemento* 3.1 (1996): 1-143.
2. Wang D, Bădărau AS, Swamy MK, et al. *Arctium* Species Secondary Metabolites Chemodiversity and Bioactivities. *Frontiers in Plant Science*. 2019;10. Accessed June 15, 2023.
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpls.2019.00834>
3. *Arctium lappa* L. {ID 859} - Bardana maggiore - Forum Acta Plantarum. Accessed June 15, 2023.
<https://www.actaplantarum.org/forum/viewtopic.php?t=15614>
4. *Arctium tomentosum* Mill. {ID 862} - Bardana lanuta - Forum Acta Plantarum. Accessed June 15, 2023.
<https://www.actaplantarum.org/forum/viewtopic.php?f=44&t=15473>
5. Burdock Monograph. HerbRally. Accessed June 15, 2023.
<https://www.herbrally.com/monographs/burdock>
6. Moro TMA, T.P.S. Clerici M. Burdock (*Arctium lappa* L) roots as a source of inulin-type fructans and other bioactive compounds: Current knowledge and future perspectives for food and non-food applications. *Food Research International*. 2021;141:109889. doi:10.1016/j.foodres.2020.109889
7. de Souza ARC, de Oliveira TL, Fontana PD, et al. Phytochemicals and Biological Activities of Burdock (*Arctium lappa* L.) Extracts: A Review. *Chemistry & Biodiversity*. 2022;19(11):e202200615. doi:10.1002/cbdv.202200615

8. ecosostenibile. Come coltivare la Bardana: tecnica ed accorgimenti pratici. Un Mondo Ecosostenibile. Published August 18, 2018. Accessed June 15, 2023. <https://antropocene.it/2018/08/18/come-coltivare-la-bardana/>
9. Community herbal monograph on *Arctium lappa* L., radix, 16 September 2010, EMA/HMPC/246763/2009 Corr.1, Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)
10. Chan YS, Cheng LN, Wu JH, et al. A review of the pharmacological effects of *Arctium lappa* (burdock). *Inflammopharmacol.* 2011;19(5):245-254. doi:10.1007/s10787-010-0062-4
11. Assessment report on *Arctium lappa* L., radix, 16 September 2010, EMA/HMPC/246764/2009, Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)
12. Calapai G, Miroddi M, Minciullo PL, Caputi AP, Gangemi S, Schmidt RJ. Contact dermatitis as an adverse reaction to some topically used European herbal medicinal products – part 1: *Achillea millefolium*–*Curcuma longa*. *Contact Dermatitis.* 2014;71(1):1-12. doi:10.1111/cod.12222
13. Cole TCH, Su S, Hilger HH. *Arctium Lappa – Burdock Pappus Bristles Can Cause Skin Irritation and Burdock Ophthalmia*. PeerJ Inc.; 2016. doi:10.7287/peerj.preprints.1871v1
14. Annunziata G, Barrea L, Ciampaglia R, et al. *Arctium lappa* contributes to the management of type 2 diabetes mellitus by regulating glucose homeostasis and improving oxidative stress: A critical review of in vitro and in vivo animal-based studies. *Phytotherapy Research.* 2019;33(9):2213-2220. doi:10.1002/ptr.6416
15. Chen Y, Su JY, Yang CY. Ultrasound-Assisted Aqueous Extraction of Chlorogenic Acid and Cynarin with the Impact of Inulin from Burdock (*Arctium lappa* L.) Roots. *Antioxidants (Basel).* 2022;11(7):1219. doi:10.3390/antiox11071219

16. Predes FS, Ruiz AL, Carvalho JE, Foglio MA, Dolder H. Antioxidative and in vitro antiproliferative activity of *Arctium lappa* root extracts. *BMC Complement Altern Med*. 2011;11:25. doi:10.1186/1472-6882-11-25
17. Zhang N, Wang Y, Kan J, et al. In vivo and in vitro anti-inflammatory effects of water-soluble polysaccharide from *Arctium lappa*. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2019;135:717-724. doi:10.1016/j.ijbiomac.2019.05.171
18. Zhang X, Zhang N, Kan J, et al. Anti-inflammatory activity of alkali-soluble polysaccharides from *Arctium lappa* L. and its effect on gut microbiota of mice with inflammation. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2020;154:773-787. doi:10.1016/j.ijbiomac.2020.03.111
19. Possebon L, de Souza Lima Lebron I, Furlan da Silva L, et al. Anti-inflammatory actions of herbal medicines in a model of chronic obstructive pulmonary disease induced by cigarette smoke. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018;99:591-597. doi:10.1016/j.biopha.2018.01.106
20. Kim YK, Koppula S, Shim DW, et al. Inhibitory Effect and Mechanism of *Arctium lappa* Extract on NLRP3 Inflammasome Activation. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2018;2018:6346734. doi:10.1155/2018/6346734
21. Benelli R., Cecchi E., Fatighenti C. e Marchesini B. (LILT Sezione di Prato) "GLI INFLAMMASOMI", estratto da *Stili di vita, Infiammazione cronica e Patologie correlate*, edizione 2019
22. Carlotto J, de Souza LM, Baggio CH, et al. Polysaccharides from *Arctium lappa* L.: Chemical structure and biological activity. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2016;91:954-960. doi:10.1016/j.ijbiomac.2016.06.033
23. Zhao F, Wang L, Liu K. In vitro anti-inflammatory effects of arctigenin, a lignan from *Arctium lappa* L., through inhibition on iNOS pathway. *Journal of Ethnopharmacology*. 2009;122(3):457-462. doi:10.1016/j.jep.2009.01.038

24. Gao Q, Yang M, Zuo Z. Overview of the anti-inflammatory effects, pharmacokinetic properties and clinical efficacies of arctigenin and arctiin from *Arctium lappa* L. *Acta Pharmacol Sin.* 2018;39(5):787-801. doi:10.1038/aps.2018.32
25. Duh PD. Antioxidant activity of burdock (*Arctium lappa* Linné): Its scavenging effect on free-radical and active oxygen. *Journal of the American Oil Chemists' Society.* 1998;75(4):455-461. doi:10.1007/s11746-998-0248-8
26. Liu W, Wang J, Zhang Z, et al. In vitro and in vivo antioxidant activity of a fructan from the roots of *Arctium lappa* L. *International Journal of Biological Macromolecules.* 2014;65:446-453. doi:10.1016/j.ijbiomac.2014.01.062
27. Maghsoumi-Norouzabad L, Alipoor B, Abed R, Eftekhar Sadat B, Mesgari-Abbasi M, Asghari Jafarabadi M. Effects of *Arctium lappa* L. (Burdock) root tea on inflammatory status and oxidative stress in patients with knee osteoarthritis. *International Journal of Rheumatic Diseases.* 2016;19(3):255-261. doi:10.1111/1756-185X.12477
28. Lin S chow, Chung T chuen, Lin C ching, et al. Hepatoprotective Effects of *Arctium Lappa* on Carbon Tetrachloride- and Acetaminophen-Induced Liver Damage. *Am J Chin Med.* 2000;28(02):163-173. doi:10.1142/S0192415X00000210
29. El-Kott AF, Bin-Meferij MM. Use of *Arctium lappa* Extract Against Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity in Rats. *Current Therapeutic Research.* 2015;77:73-78. doi:10.1016/j.curtheres.2015.05.001
30. El Khatib N, Morel S, Hugon G, Rapior S, Carnac G, Saint N. Identification of a Sesquiterpene Lactone from *Arctium lappa* Leaves with Antioxidant Activity in Primary Human Muscle Cells. *Molecules.* 2021;26(5):1328. doi:10.3390/molecules26051328
31. Ma Q. Role of Nrf2 in Oxidative Stress and Toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2013;53:401-426. doi:10.1146/annurev-pharmtox-011112-140320

32. Ma K, Sheng W, Gao R, et al. Ethanolic extract of root from *Arctium lappa* L ameliorates obesity and hepatic steatosis in rats by regulating the AMPK/ACC/CPT-1 pathway. *Journal of Food Biochemistry*. 2022;46(12):e14455. doi:10.1111/jfbc.14455
33. Hou B, Wang W, Gao H, Cai S, Wang C. Effects of aqueous extract of *Arctium lappa* L. roots on serum lipid metabolism. *J Int Med Res*. 2018;46(1):158-167. doi:10.1177/0300060517716341
34. Wang Z, Li P, Wang C, et al. Protective effects of *Arctium lappa* L. root extracts (AREs) on high fat diet induced quail atherosclerosis. *BMC Complement Altern Med*. 2016;16:6. doi:10.1186/s12906-016-0987-2
35. Miele C, Beguinot F. New expectations from the well-known medicinal properties of *Arctium lappa*. *Diabetologia*. 2012;55(5):1244-1246. doi:10.1007/s00125-012-2503-7
36. Mondal SC, Eun JB. Mechanistic insights on burdock (*Arctium lappa* L.) extract effects on diabetes mellitus. *Food Sci Biotechnol*. 2022;31(8):999-1008. doi:10.1007/s10068-022-01091-2
37. Machado FB, Yamamoto RE, Zanoli K, et al. Evaluation of the Antiproliferative Activity of the Leaves from *Arctium lappa* by a Bioassay-Guided Fractionation. *Molecules*. 2012;17(2):1852-1859. doi:10.3390/molecules17021852
38. Su S, Cheng X, Wink M. Natural lignans from *Arctium lappa* modulate P-glycoprotein efflux function in multidrug resistant cancer cells. *Phytomedicine*. 2015;22(2):301-307. doi:10.1016/j.phymed.2014.12.009
39. Feng T, Cao W, Shen W, et al. Arctigenin inhibits STAT3 and exhibits anticancer potential in human triple-negative breast cancer therapy. *Oncotarget*. 2016;8(1):329-344. doi:10.18632/oncotarget.13393
40. Arda O, Göksügür N, Tüzün Y. Basic histological structure and functions of facial skin. *Clinics in Dermatology*. 2014;32(1):3-13. doi:10.1016/j.clindermatol.2013.05.021

41. Blair MJ, Jones JD, Woessner AE, Quinn KP. Skin Structure–Function Relationships and the Wound Healing Response to Intrinsic Aging. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2020;9(3):127-143. doi:10.1089/wound.2019.1021
42. Pilkington SM, Bulfone-Paus S, Griffiths CEM, Watson REB. Inflammaging and the Skin. *Journal of Investigative Dermatology*. 2021;141(4, Supplement):1087-1095. doi:10.1016/j.jid.2020.11.006
43. Boismal F, Serron K, Dobos G, Zuelgaray E, Bensussan A, Michel L. [Skin aging: Pathophysiology and innovative therapies]. *Med Sci (Paris)*. 2020;36(12):1163-1172. doi:10.1051/medsci/2020232
44. Knott A, Reuschlein K, Mielke H, et al. Natural *Arctium lappa* fruit extract improves the clinical signs of aging skin. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2008;7(4):281-289. doi:10.1111/j.1473-2165.2008.00407.x
45. Horng CT, Wu HC, Chiang NN, et al. Inhibitory effect of burdock leaves on elastase and tyrosinase activity. *Exp Ther Med*. 2017;14(4):3247-3252. doi:10.3892/etm.2017.4880
46. Acne vulgaris — Level 3 cause. Institute for Health Metrics and Evaluation. Published July 1, 2020. Accessed June 15, 2023. https://www.healthdata.org/results/gbd_summaries/2019/acne-vulgaris-level-3-cause
47. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *The Lancet*. 2012;379(9813):361-372. doi:10.1016/S0140-6736(11)60321-8
48. Skroza N, Tolino E, Mambrin A, et al. Adult Acne Versus Adolescent Acne. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2018;11(1):21-25.
49. Innocenzi D, Tosti A. Anatomia e fisiologia degli annessi cutanei. In: Micali G, Potenza MC, Fabbrocini G, Monfrecola G, Tosti A, Veraldi S, eds. *Le basi della dermatologia: Anatomia · Fisiologia · Lesioni elementari · Indagini diagnostiche · Correlazioni clinico-patologiche · Note di terapia · Comuni affezioni dermatologiche*. Springer Milan; 2014:53-71. doi:10.1007/978-88-470-5283-3_3

50. Xu H, Li H. Acne, the Skin Microbiome, and Antibiotic Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20(3):335-344. doi:10.1007/s40257-018-00417-3
51. Franik G, Bizoń A, Włoch S, Kowalczyk K, Biernacka-Bartnik A, Madej P. Hormonal and metabolic aspects of acne vulgaris in women with polycystic ovary syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(14):4411-4418. doi:10.26355/eurrev_201807_15491
52. Fox L, Csongradi C, Aucamp M, du Plessis J, Gerber M. Treatment Modalities for Acne. *Molecules*. 2016;21(8):1063. doi:10.3390/molecules21081063
53. Habeshian KA, Cohen BA. Current Issues in the Treatment of Acne Vulgaris. *Pediatrics*. 2020;145(Supplement_2):S225-S230. doi:10.1542/peds.2019-2056L
54. Miazga-Karska M, Michalak K, Ginalska G. Anti-Acne Action of Peptides Isolated from Burdock Root—Preliminary Studies and Pilot Testing. *Molecules*. 2020;25(9):2027. doi:10.3390/molecules25092027
55. Langley R, Krueger G, Griffiths C. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(Suppl 2):ii18-ii23. doi:10.1136/ard.2004.033217
56. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1475. doi:10.3390/ijms20061475
57. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA*. 2020;323(19):1945-1960. doi:10.1001/jama.2020.4006
58. Li H, Zhang X, Xiang C, et al. Identification of phosphodiesterase-4 as the therapeutic target of arctigenin in alleviating psoriatic skin inflammation. *J Adv Res*. 2021;33:241-251. doi:10.1016/j.jare.2021.02.006
59. Cork MJ, Danby SG, Ogg GS. Atopic dermatitis epidemiology and unmet need in the United Kingdom. *J Dermatolog Treat*. 2019;31(8):801-809. doi:10.1080/09546634.2019.1655137

60. ALI F, VYAS J, FINLAY AY. Counting the Burden: Atopic Dermatitis and Health-related Quality of Life. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(12):5766. doi:10.2340/00015555-3511
61. Sohn EH, Jang SA, Joo H, et al. Anti-allergic and anti-inflammatory effects of butanol extract from *Arctium Lappa* L. *Clin Mol Allergy.* 2011;9:4. doi:10.1186/1476-7961-9-4
62. Melanoma cutaneo: sintomi, prevenzione, cause, diagnosi. Accessed June 15, 2023. <https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/guida-ai-tumori/melanoma-cutaneo>
63. EpiCentro. Melanoma - EpiCentro - Istituto Superiore di Sanità. Accessed June 15, 2023. <https://www.epicentro.iss.it/melanoma/>
64. Nascimento BAC, Gardinassi LG, Silveira IMG, et al. *Arctium lappa* Extract Suppresses Inflammation and Inhibits Melanoma Progression. *Medicines (Basel).* 2019;6(3):81. doi:10.3390/medicines6030081
65. Ishii T, Shimizu T, Imai M, et al. Arctigenin-Enriched Burdock Seed Oil (ABSO): A New Skin Brightening Botanical Extract. *Cosmetics.* 2023;10(1):10. doi:10.3390/cosmetics10010010
66. Zhou C, Li X, Wang C, Zhang J. Alopecia Areata: an Update on Etiopathogenesis, Diagnosis, and Management. *Clinic Rev Allerg Immunol.* 2021;61(3):403-423. doi:10.1007/s12016-021-08883-0
67. Bae S, Lim KM, Cha HJ, et al. Arctiin blocks hydrogen peroxide-induced senescence and cell death through microRNA expression changes in human dermal papilla cells. *Biol Res.* 2014;47(1):50. doi:10.1186/0717-6287-47-50
68. Hyaluron Crema Giorno SPF 15 | per tutti i tipi di pelle | Hyaluron Filler + Elasticity. Accessed June 15, 2023. <https://www.eucerin.it/prodotti/hyaluron-filler-elasticity/crema-giorno-spf15>

69. Shampoo Bar - Scalp Detoxifier – Shampoo – Shampoo Bar – coactiv+ | DermaKB Biofilm. DermaKB. Published March 30, 2021. Accessed June 15, 2023. <https://dermakb.com/product/shampoo-bar/>
70. Charlotte Meentzen Spezialpflege Crema Derma-Control 75 ml | baslerbeauty. <https://www.basler-beauty.it/>. Accessed June 15, 2023. <https://www.basler-beauty.it/marche/charlotte-meentzen/charlotte-meentzen-spezialpflege-crema-derma-control-75-ml.html>
71. SOS Cleansing Powder with Niacinamide. Carelikacosmetics. Accessed June 15, 2023. <https://carelikacosmetics.com/products/sos-cleansing-powder-with-niacinamide>