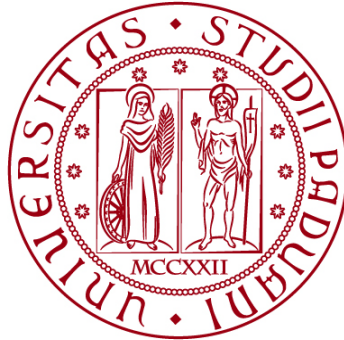


UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI BIOLOGIA

Corso di Laurea in Biologia



ELABORATO DI LAUREA

**Composizione fitochimica e proprietà
nutraceutiche di *Crocus sativus* L.**

Tutor: Prof.ssa Francesca Dalla Vecchia

Dipartimento di Biologia

Laureanda: Irene Cincotto

ANNO ACCADEMICO 2025/2026

INDICE

1. INTRODUZIONE	3
2. UTILIZZO DI <i>Crocus sativus</i> L. NELLA MEDICINA TRADIZIONALE	4
3. ASPETTI BOTANICI DI <i>Crocus sativus</i> L.	5
3.1 CARATTERIZZAZIONE BOTANICA	5
3.2 RIPRODUZIONE	7
4. COMPOSIZIONE FITOCHIMICA	8
4.1 CROCETINA E CROCINA	9
4.2 PICROCROCINA E SAFRANALE	11
4.3 FLAVONOIDI	11
5. COMPOSIZIONE CHIMICA E RILEVANZA DEI TEPALI DI <i>Crocus sativus</i> L.	12
6. BIODISPONIBILITÀ DEI PRINCIPALI COSTITUENTI DELLO ZAFFERANO	12
7. ESTRATTO DI ZAFFERANO E PROPRIETÀ ANTIOSSIDANTE	13
8. ATTIVITÀ ANTIMICROBICA	13
9. EFFETTI BENEFICI DI <i>Crocus sativus</i> L. NELLA MEDICINA	14
9.1 EFFETTI PROTETTIVI OCULARI	15
9.2 ATTIVITÀ DELLO ZAFFERANO NELLE MALATTIE NEURODEGENERATIVE	15
9.2.1 ALZHEIMER	16
9.2.2 PARKINSON	16
9.3 AZIONE DELLO ZAFFERANO SULL'UMORE: DEPRESSIONE E ANSIA	17

9.4 PROPRIETÀ BENEFICHE DELLO ZAFFERANO SULLA SINDROME METABOLICA E SULLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI	18
9.5 EFFETTO ANTITUMORALE	19
9.6 BENEFICI DELLO ZAFFERANO NEI DISTURBI DEL SONNO	20
10. TOSSICITÀ DI <i>Crocus sativus</i> L.	21
11. CONCLUSIONI E PROSPETTIVE	22
12. BIBLIOGRAFIA	24
13. SITOGRAFIA	27

1. INTRODUZIONE

Crocus sativus L. (comunemente noto come zafferano) rientra nella famiglia delle Iridaceae e nel genere *Crocus sp.*. È una pianta che si propaga vegetativamente dai bulbi; la sua fioritura avviene in autunno, mentre in estate rimane dormiente. (Moratalla-López *et al.*, 2019). La struttura tuberosa bulbosa da cui si sviluppa viene detta cormo e va incontro a un processo di replicazione annuale (Sut *et al.*, 2023).

Le specie rientranti nel genere *Crocus sp.* superano le 160 e vi è un'importante variazione cromosomica interspecifica. Per quanto riguarda il *C. sativus* L., è stato confermato che è un organismo vegetale triploide con 24 cromosomi totali (Mzabri *et al.*, 2021).

C. sativus L. è una pianta coltivata in molti paesi, tra cui Iran (che produce oltre il 90% del raccolto totale), Spagna, India, Italia, Afghanistan, Turchia, Grecia e Marocco e viene utilizzata come colorante, come spezia in ambito alimentare, ma anche come fragranza e per scopi medici (Kothari *et al.*, 2021).

È una delle spezie più preziose esistenti e fin dall'antichità fu usata nella medicina per le sue proprietà antimicrobiche, antispastiche, afrodisiache, antibatteriche, antimicotiche, antiinfiammatorie e antitumorali (Marrone *et al.*, 2024).

La coltivazione della pianta, così come la raccolta dei fiori di zafferano, è una procedura delicata, che richiede la presenza di personale esperto: dopo aver raccolto manualmente i fiori e averli stesi per mezza giornata o un giorno intero in un luogo asciutto, al riparo della luce e a una temperatura di 20-30 °C, gli stimmi vengono rimossi dal fiore (fase di potatura) e fatti essiccare. Le modalità con cui viene svolta l'operazione di essiccazione determinano la qualità dello zafferano (El Midaoui *et al.*, 2022). Attualmente, è emerso che le migliori tecniche di essiccazione degli stimmi prevedono l'utilizzo del forno e del congelatore, ma vengono comunque utilizzati altri metodi, tra cui la liofilizzazione, l'essiccazione a microonde o a infrarossi (Kothari *et al.*, 2021). Lo zafferano deve soddisfare degli standard di qualità internazionali (ISO3632-1 e -2 2011): un'alta qualità corrisponde a un contenuto di acqua basso e ad un elevato contenuto di safranale, crocina e picrocrocina (El Midaoui *et al.*, 2022).

La produzione dello zafferano comporta lo scarto della maggior parte della pianta, tra cui tepali, stami e foglie, in quanto solamente gli stimmi della pianta di *C. sativus* L. vengono utilizzati per l'ottenimento della spezia: per produrre 1 kg di stimmi sono necessari oltre 110.000 fiori. Nonostante ciò, tutte le parti della pianta contengono sostanze fitochimiche come carotenoidi, flavonoidi (tra cui antocianine) e acidi fenolici (Marrone *et al.*, 2024).

2. UTILIZZO DI *Crocus sativus* L. NELLA MEDICINA TRADIZIONALE

La pianta di zafferano viene utilizzata fin dall'antichità per moltissimi scopi differenti, tra cui anche il trattamento di diverse patologie. Gli antichi persiani, tra i primi a coltivare questa pianta, consideravano lo zafferano come un tonico per la forza e il benessere del sistema cardiovascolare e nervoso; gli antichi romani aggiungevano la spezia nel vino per prevenire disturbi legati a un eccesso di assunzione della bevanda alcolica. Nell'antico Egitto e in Grecia, invece, lo zafferano era un rimedio erboristico per la cura di ulcere della pelle e delle mucose, nonché per il trattamento di disturbi oculari, urinari o mestruali; anche tra i medici Unani tale spezia era nota come rimedio per infezioni urinarie e renali. Sin dai tempi passati, lo zafferano è noto per le sue proprietà antisettiche e antiinfiammatorie, oltre che per il suo ruolo nel rafforzamento del sistema immunitario.

A livello cosmetico questa spezia si è dimostrata efficace contro acne e malattie cutanee; mentre in ambito farmacologico, anche in epoche passate, lo zafferano risultava un coadiuvante per la guarigione di ferite e il trattamento di dolori articolari, distorsioni o lussazioni (Butnariu *et al.*, 2022).

3. ASPETTI BOTANICI DI *Crocus sativus* L.

3.1 CARATTERIZZAZIONE BOTANICA

C. sativus L. rientra nella famiglia delle Iridiacee, piante terrestri perenni con fusti sotterranei (Fig. 1); le foglie sono intere (margine liscio), alterne con venature parallele, guainanti alla base e stipolate; sono presenti anche brattee e bratteole. L'infiorescenza delle Iridiacee è determinata (fiore all'apice) e caratterizzata da fiori trimeri, actinomorfi o zigomorfi e bisessuali. Il frutto è una capsula (secca) deiscente loculicidamente.



FIGURA 1 Pianta di *C. sativus* L.

(https://www.actaplantarum.org/galleria_flora/galleria.php?id=4549)

Le specie del genere *Crocus sp.* sono piante erbacee con un cormo carnoso e ricoperto da una tunica coriacea e membranosa alla cui base si sviluppano le radici; sono piante perenni la cui maturazione viene raggiunta intorno ai 3-5 anni.

C. sativus L. è caratterizzato da un'altezza di circa 20-30 cm. Il cormo (o bulbo) è sferico e appiattito alla base, con un diametro massimo di 5 cm e un peso di circa 50 gr; questa struttura è ricoperta da sottili tuniche fibrose e reticolate che si estendono verso l'alto per 5 cm al di sopra del colletto della pianta. Le radici avventizie della pianta di zafferano, a seconda delle condizioni possono essere di diverse tipologie: a partire dalla base del cormo possono svilupparsi lunghe e sottili radici assorbenti; oppure, nel momento del germogliamento delle gemme, può formarsi una singola, spessa e corta radice contrattile che aiuta nell'approfondimento del cormo; in altri casi, si sviluppano delle radici contrattili assorbenti a partire dal bulbo madre in prossimità delle gemme.

Rimuovendo la tunica esterna del corno si notano nodi e internodi, nonché le gemme da cui si svilupperanno i futuri cormi; i bulbi fioriti contengono circa 8-12 gemme (Rashed-Mohassel, 2020). Le gemme che si dipartono dal corno maturo possono essere suddivise in due gruppi: un primo gruppo è rappresentato dalle gemme apicali dominanti (1-3) che inibiscono lo sviluppo delle gemme laterali, germinando in autunno; un secondo gruppo è rappresentato dalle gemme ascellari che rimangono in dormienza a causa dell'inibizione dovuta al germoglio apicale: queste gemme sono importanti per permettere alla pianta di adattarsi a stress ambientali (Mzabri *et al.*, 2021).

A livello del bulbo si sviluppano i catafilli bianchi e non fotosintetici, i quali proteggono le nuove foglie; quest'ultime sono dritte e verdi, glabre o ciliate e larghe generalmente 1-3 mm, ma la cui lunghezza può raggiungere i 50 cm. Alla base dell'ovario si sviluppano brattee e bratteole disuguali e bianche, ben distinguibili dalle foglie.

Da ogni bulbo si sviluppano generalmente 1-4 fiori, in un periodo compreso tra ottobre e novembre; la struttura tubulare del perigonio è di colore bianco-lilla, lunga tra 4 e 12 cm, e pubescente nella zona di attacco dei filamenti degli stami; i tepali (6) hanno una lunghezza di 3-5 cm e una larghezza di 1-2 cm, il cui colore caratteristico varia tra il lilla scuro e il viola-porpora (Fig. 2)



FIGURA 2 Fiori di *C. sativus* L.

(https://www.actaplantarum.org/galleria_flora/galleria.php?id=4549)

Gli stami (3) sono costituiti da filamenti con peli, lunghi 7-11 mm e antere più lunghe dei filamenti.

Il pistillo è costituito da tre stimmi, uno per carpello, a forma di clava, di colore rosso vivo, la cui misura si aggira tra i 25 e 35 mm (Fig. 3)

L'ovario è supero, sincarpico (carpelli fusi tra loro) e tricarpellare (Rashed-Mohassel, 2020).



FIGURA 3 Stimmi di *C. sativus* L.

(https://www.actaplantarum.org/galleria_flora/galleria.php?id=4549)

3.2 RIPRODUZIONE

C. sativus L. è un organismo vegetale triploide pertanto, durante la meiosi, i cromosomi si appaiano in maniera non corretta determinando un appaiamento cromosomico anormale con conseguente sterilità dei gameti; ciò fa sì che la pianta di zafferano non si riproduca per via sessuata tramite impollinazione, ma per via vegetativa a partire dal corno (Rashed-Mohassel, 2020).

Con l'inizio dell'autunno, le gemme apicali cominciano a germogliare, per cui consumano le riserve del corno madre per la produzione di foglie e fiori; con il passare del tempo i cormi figli iniziano ad accumulare riserve e maturare, mentre il corno madre va incontro a senescenza (Fig.4) (Mzabri *et al.*, 2021).

La riproduzione vegetativa procede finché non è più presente sufficiente spazio libero per lo sviluppo di nuovi bulbi; ciò determina anche una riduzione della produzione di fiori. Normalmente vengono prodotti 4-5 bulbi l'anno e spesso le piante di *C. sativus* L. possono subire la colonizzazione da parte di funghi (Kothari *et al.*, 2021).

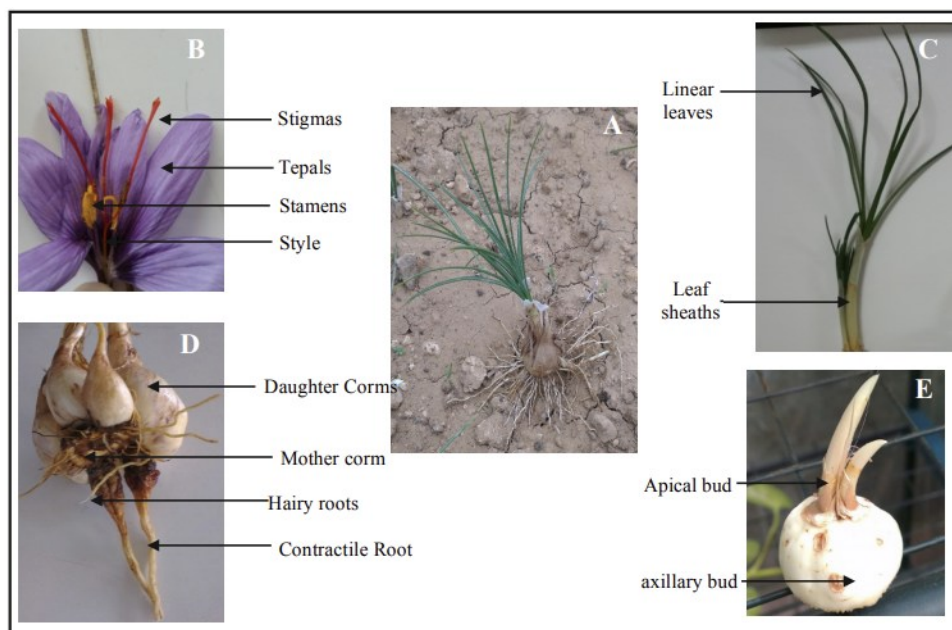


FIGURA 4 Pianta di zafferano (A); dettagli del fiore dello zafferano (B); foglie con la guaina (catafilli) (C); corno madre con bulbi figli, radici contrattili e peli radicali (D); bulbo con le gemme apicali e ascellari (E).

(Mzabri *et al.*, 2021)

4. COMPOSIZIONE FITOCHIMICA

Dal punto di vista chimico lo zafferano è una spezia complessa che presenta i comuni metaboliti primari quali carboidrati, minerali, lipidi, vitamine, amminoacidi e proteine; inoltre, questa spezia presenta anche diversi metaboliti secondari, tra cui carotenoidi, monoterpeni e flavonoidi (Kothari *et al.*, 2021).

I composti citati rappresentano solo una parte degli oltre 150 elementi volatili e non volatili che costituiscono la pianta. I 4 composti più rilevanti dal punto di vista biologico sono la crocina e la crocetina (carotenoidi), la picrocrocina (apocarotenoide) e il safranale (terpene). La zeaxantina rappresenta il precursore di questi 4 metaboliti principali (Fig. 5) (El Midaoui *et al.*, 2022).

Gli stimmi del fiore dello zafferano rappresentano la parte della pianta dove è presente un'elevata quantità di tali elementi bioattivi.

Crocetina e crocine (ne esistono diverse tipologie) esibiscono proprietà antiossidanti e antinfiammatorie (Fig. 6). La crocina viene convertita nell'intestino in crocetina, la quale è presente in bassa concentrazione a livello plasmatico, ma è in grado di distribuirsi nei tessuti grazie all'interazione con l'albumina, nonché di superare la barriera ematoencefalica dove risulta importante per la sua attività biologica nelle malattie neurodegenerative (El Midaoui *et al.*, 2022).

La crocina rappresenta anche un importante agente antibatterico soprattutto nei confronti dei batteri Gram-negativi grazie alla presenza di un gruppo alcolico (-OH) nella sua struttura chimica (Butnariu *et al.*, 2022).

La proprietà antinfiammatoria della crocina è stata analizzata in modelli murini, i cui macrofagi sono stati esposti alla presenza di lipopolisaccaridi (LPS) determinando l'attivazione di tali cellule immunitarie verso una funzionalità proinfiammatoria e stimolando la produzione di ciclossigenasi (COX-1, COX-2). La crocina inibisce gli enzimi COX-1 e COX-2 riducendo la produzione di prostaglandina 2 (PGE2), molecola proinfiammatoria derivante dalla trasformazione dell'acido arachidonico. Per quanto concerne la proprietà antiossidante, le crocine e le crocetine prevengono la formazione di radicali liberi e la perossidazione lipidica (ossidazione di lipidi da parte di specie reattive dell'ossigeno o ROS); mentre, d'altra parte, aumentano il glutathione ridotto e gli enzimi antiossidanti (El Midaoui *et al.*, 2022).

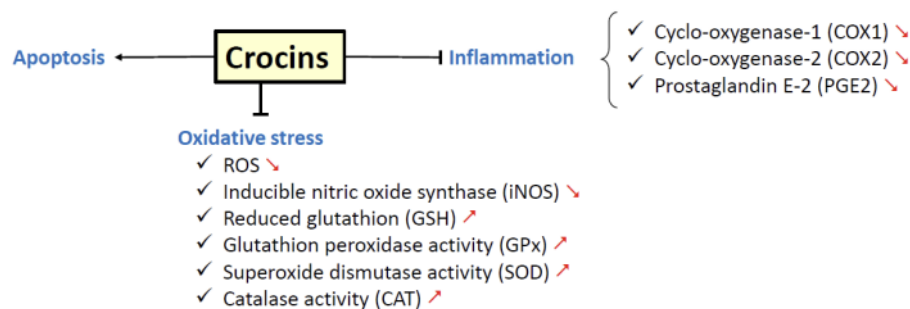


FIGURA 6 Effetti della crocina su apoptosi, infiammazione e stress ossidativo

(El Midaoui *et al.*, 2022)

4.2 PICROCROCINA E SAFRANALE

La picrocrocina ($C_{16}H_{26}O_7$) è presente in quantità leggermente inferiore alla crocina in termini di peso e rappresenta la molecola responsabile del sapore amaro dello zafferano (Kothari *et al.*, 2021). La picrocrocina è presente solo nel genere *Crocus sp.*, infatti viene considerata una molecola marker per l'identificazione dello zafferano (Moratalla-Lopez *et al.*, 2019).

Studi condotti sulle cellule Caco-2 (linea cellulare di carcinoma del colon umano) e HepG2 (linea cellulare di epatocarcinoma umano) hanno evidenziato il ruolo della picrocrocina nel ridurre la proliferazione di tali cellule, inibendo, pertanto, la diffusione del tumore (El Midaoui *et al.*, 2022).

Il safranale ($C_{10}H_{14}O$) è l'elemento cardine dell'olio essenziale di zafferano (30-70%) ed è il responsabile dell'aroma e sapore della spezia stessa. È un aglicone della picrocrocina e non è contenuto negli stimmi di zafferano fresco, ma si forma durante la disidratazione e conservazione della spezia a opera di una β -glucosidasi che agisce sulla picrocrocina (Kothari *et al.*, 2021).

Studi condotti su ratti affetti da diabete di tipo 2 hanno mostrato come il safranale mostri proprietà antiossidanti e antinfiammatorie (Fig. 7), in particolare a livello del tessuto renale.

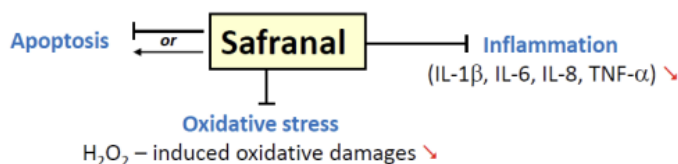


FIGURA 7 Effetti del safranale su apoptosi, infiammazione e stress ossidativo

(El Midaoui *et al.*, 2022)

4.3 FLAVONOIDI

In aggiunta alle molecole sopracitate, una presenza importante nei fiori di zafferano è il kaempferolo, il principale flavonoide presente nei fiori di *C. sativus* L. (Moratalla-Lopez *et al.*, 2019).

I flavonoidi sono molecole caratterizzate dalla presenza di due anelli fenilici e un anello piranico eterociclico; la loro stabilità è determinata da modificazioni quali

acetilazione, metilazione e glicosilazione: in particolare quest'ultima fornisce alla molecola maggiore solubilità in composti acquosi e minore tossicità, garantendo, inoltre, trasporto e compartimentalizzazione del flavonoide (Ruggeri *et al.*, 2023). I flavonoidi sono riscontrabili sia nel perigonio (a livello dei tepali), che negli stimmi e nelle foglie.

Il kaempferolo risulta avere proprietà antiossidanti, motivo per il quale è parte di integratori alimentari. Nelle foglie sono riscontrabili altri flavonoidi, tra cui la quercetina e i flavoni; mentre il colore dei tepali è legato alla presenza di antocianine (Moratalla-Lopez *et al.*, 2019).

5. COMPOSIZIONE CHIMICA E RILEVANZA DEI TEPALI DI *Crocus sativus* L.

Le principali molecole bioattive sopracitate sono presenti prettamente a livello degli stimmi, ovvero quella parte del fiore che viene generalmente utilizzata nella produzione della spezia di zafferano ma, oltre all'importanza degli stimmi, è necessario sottolineare che anche altri elementi costitutivi del fiore, tra cui i tepali (considerati per lungo tempo come materiale di scarto) sono ricchi di tali molecole. L'analisi dei tepali ha evidenziato la presenza di metaboliti secondari, in particolare flavonoidi, benefici per la salute grazie alle proprietà antiossidanti, antinfiammatorie e anticancerogene (Ruggeri *et al.*, 2023).

6. BIODISPONIBILITÀ DEI PRINCIPALI COSTITUENTI DELLO ZAFFERANO

Lo studio della biodisponibilità dei costituenti bioattivi presenti in estratti vegetali è molto complesso, dal momento che tali sostanze hanno diverse solubilità e il metabolismo dell'ospite o del microbiota può alterarne la struttura. Attraverso una serie di studi è stato evidenziato come la crocina non possa essere assorbita così come si presenta poiché è una molecola di grandi dimensioni, legata a zuccheri e poco lipofila (questo le impedisce di attraversare le membrane cellulari), motivo per il quale, una volta ingerita, viene trasformata in crocetina. Tale costituente è, infatti, strutturalmente più piccolo, privo di zuccheri e maggiormente lipofilo: ciò garantisce un trasporto transcellulare passivo.

Nonostante sia la crocetina, la molecola che meglio viene assorbita a livello intestinale, è emerso che la crocina è più biodisponibile per gli enterociti a causa del suo legame con molecole glucidiche (esse garantiscono una migliore interazione con la parete intestinale grazie alla struttura chimica); oltre a ciò, la crocina si distribuisce in modo uniforme nel lume intestinale. D'altra parte, a causa del fatto di essere una molecola idrofoba, la crocetina tenderebbe (se assunta così come è) ad aggregarsi e non distribuirsi in maniera ottimale nel liquido acquoso dell'intestino rendendo il suo assorbimento molto più difficoltoso.

Per quanto concerne, invece, il safranale, è stato scoperto che, con la digestione, il contenuto di tale molecola aumenta del 200% a causa dell'idrolisi della picrocrocina (Moratalla-López *et al.*, 2019).

7. ESTRATTO DI ZAFFERANO E PROPRIETÀ ANTIOSSIDANTE

Solventi acquosi, etanolicci o metanolicci sono utilizzati per isolare i costituenti bioattivi dello zafferano. La polarità del solvente può influenzare il contenuto di polifenoli e l'attività antiossidante dello zafferano: in particolare, i solventi più polari permettono una migliore estrazione della crocina e quindi un'aumentata attività di contrasto all'ossidazione. La proprietà antiossidante è determinata dalla sinergia dei diversi composti chimici contenuti nello zafferano e dalla dose di spezia assunta. (Rahaiee *et al.*, 2014). Nello specifico, la crocina presenta la maggiore attività antiossidante (Tufail *et al.*, 2025).

8. ATTIVITÀ ANTIMICROBICA

Il contrasto di infezioni batteriche richiede, normalmente, l'utilizzo di antibiotici, i quali possono comportare una parziale distruzione della flora batterica con effetti collaterali quali disturbi gastrointestinali, diarrea e reazioni allergiche. È stato evidenziato che l'estratto di *C. sativus* L. ha attività antimicrobica, in particolare, contro *Proteus vulgaris*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* ed *Escherichia coli*.

Uno studio ha sottolineato come l'estratto arricchito in agliconi flavonoidi mostri una maggiore attività antibatterica rispetto ad estratti contenenti glicosidi flavonoidi (l'aglicone, parte della molecola priva di zuccheri, è generalmente più

lipofila rispetto al glicoside, stessa molecola coniugata a glucidi, pertanto l'aglicone attraversa più facilmente le membrane cellulari batteriche e interagisce meglio con il doppio strato fosfolipidico inducendo una destabilizzazione della parete del batterio).

Un'analisi sull'estratto metanolico di crocina ha paragonato la sua attività antimicrobica a quella di alcuni antibiotici (come il cloramfenicolo) (Butnariu *et al.*, 2022).

9. EFFETTI BENEFICI DI *Crocus sativus* L. NELLA MEDICINA

La pianta dello zafferano nella sua interezza (stimmi, tepali e stami) presenta numerose attività benefiche per patologie quali: maculopatia neurodegenerativa, depressione e ansia, malattie neurodegenerative, sindrome metabolica (Marrone *et al.*, 2024).

Nelle prossime pagine verranno analizzate le proprietà benefiche di *C. sativus* L. (Fig. 8) in relazione a diverse patologie.

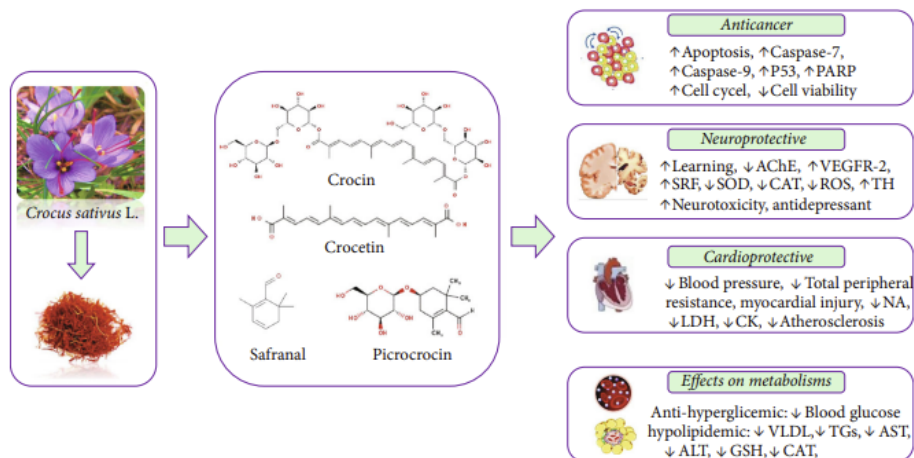


FIGURA 8 Alcune delle proprietà nutraceutiche dello zafferano grazie ai suoi composti bioattivi (crocina, crocetina, safranale e picrocrocina): proprietà antitumorale, attività neuroprotettiva e cardioprotettiva, effetto sul metabolismo (Butnariu *et al.*, 2022)

9.1 EFFETTI PROTETTIVI OCULARI

Una patologia oculare sulla quale sono stati studiati gli effetti benefici dello zafferano è la maculopatia degenerativa senile (AMD - Age-related Macular Degeneration) ovvero un'affezione che colpisce la retina e il cui danno ossidativo prodotto dalle specie reattive dell'ossigeno (ROS) svolge un ruolo cruciale poiché, la presenza di acidi grassi ossidabili nei fotorecettori e di agenti fotoreattivi nell'epitelio pigmentato della retina, aumenta la probabilità di formazione dei ROS nella retina stessa. La principale conseguenza della AMD è la riduzione della capacità visiva.

Attraverso analisi condotte su topi è stato possibile comprovare come lo zafferano possa avere un ruolo benefico nel rallentamento di questa patologia: l'assunzione orale di crocetina contenuta in questa spezia, infatti, ha migliorato il danno retinico e inibito le caspasi coinvolte nell'apoptosi cellulare (Marrone *et al.*, 2024).

Il recettore P2X7 risulta avere un ruolo fondamentale nelle patologie neurodegenerative della retina (come la AMD) ed è localizzato nelle cellule della microglia e nel tessuto retinico dove modula la salute cellulare e l'infiammazione. Tale recettore è coinvolto nell'aumento di calcio intercellulare che induce processi pro-infiammatori alla base della neurodegenerazione retinica; in questo contesto, lo zafferano è in grado di ridurre la risposta indotta dall'aumento di calcio, manifestando così il suo effetto neuroprotettivo della retina e limitando l'infiammazione (Fernández-Albarral *et al.*, 2020).

9.2 ATTIVITÀ DELLO ZAFFERANO SULLE MALATTIE NEURODEGENERATIVE

Molecole bioattive dello zafferano come crocina, crocetina e safranale sono in grado di contrastare la neuroinfiammazione, modulare autofagia e apoptosi e ridurre lo stress ossidativo, fenomeni evidenziabili nelle malattie neurodegenerative (Marrone *et al.*, 2024).

9.2.1 ALZHEIMER

Una delle patologie neurodegenerative in cui lo zafferano presenta un ruolo rilevante è l'Alzheimer. In particolare, le crocine sono in grado di inibire l'aggregazione beta-amiloide, tratto tipico di questa malattia. Attraverso diversi studi condotti sui ratti, è stato evidenziato il ruolo della crocina nel contrastare i deficit di apprendimento e memoria, nel migliorare le capacità cognitive e ridurre la presenza di A β 1-42 (Beta-amiloide 1-42, peptide di 42 aminoacidi); inoltre le crocine si sono rivelate fondamentali nell'aumentare la presenza di enzimi che diminuiscono i livelli di ROS nel cervello. Le crocine mostrano quindi effetti anti-apoptotici e antiossidanti.

È stato in aggiunta provato, tramite uno studio, che il trattamento di pazienti con Alzheimer da lieve a moderato tramite assunzione orale (mediante capsule) di 30 mg al giorno di zafferano per 16 settimane, ha portato a un miglioramento delle prestazioni cognitive (El Midaoui *et al.*, 2022).

9.2.2 PARKINSON

La malattia neurodegenerativa nota come Parkinson è causata da una incapacità di contrastare lo stress ossidativo dei neuroni dopaminergici della sostanza nigra del sistema limbico e dalla presenza dei corpi di Lewy ovvero accumuli di proteine alfa-sinucleine che determinano disfunzione mitocondriale, neuroinfiammazione e degenerazione dei neuroni (El Caid *et al.*, 2025).

Attraverso studi condotti su modelli murini affetti da tale patologia, sotto somministrazione intraperitoneale di zafferano (30 mg/kg/die in soluzione salina), è stato evidenziato che questa spezia regola la via PI3K/Akt/mTOR del ciclo cellulare (che favorisce crescita cellulare, proliferazione e sopravvivenza), in quanto, tale via, viene stimolata dalla crocina che, al tempo stesso, inibisce anche i fattori apoptotici.

Diversi studi condotti hanno evidenziato, quindi, gli effetti neuroprotettivi dello zafferano, così come la capacità di miglioramento della memoria spaziale (Golpour-Hamedani *et al.*, 2024).

È emerso, inoltre, che la crocetina ha un ruolo rilevante nell'inibire l'aggregazione della proteina alfa-sinucleina, nel ridurre lo stress ossidativo e nel miglioramento delle funzioni motorie; anche il safranale svolge ruoli simili, tra cui la mitigazione dello squilibrio redox (stress ossidativo), la modulazione dell'infiammazione, la riduzione della formazione di corpi di Lewy e la protezione dei neuroni dopaminergici (El Caid *et al.*, 2025).

9.3 AZIONE DELLO ZAFFERANO SULL'UMORE: DEPRESSIONE E ANSIÀ

Depressione e ansia sono due malattie psichiatriche molto diffuse. La depressione risulta essere strettamente connessa allo stress ossidativo a cui il cervello risulta essere vulnerabile a causa della presenza preponderante di lipidi e all'elevato consumo di ossigeno da parte di tale organo; caratteristiche tipiche della patogenesi della depressione sono pertanto lo stress ossidativo e la segnalazione proinfiammatoria (Sut *et al.*, 2023).

Generalmente il trattamento attraverso farmaci determina effetti collaterali o richiede uno specifico arco temporale (più o meno lungo) per osservare miglioramenti. Lo zafferano, privo di effetti collaterali (se assunto nelle corrette quantità), presenta effetti antidepressivi esplicabili dalle azioni antiossidanti, antinfiammatorie e serotoninergiche; lo zafferano è, quindi, in grado di contrastare lo stress ossidativo causato dalla depressione tramite l'aumento dell'attività di enzimi antiossidanti. In aggiunta, è possibile affermare che crocetina, crocina e safranale esercitano effetti antinfiammatori, in quanto riducono le citochine proinfiammatorie (IL-6, TNF- α) incrementate nella depressione.

È stato anche evidenziato come lo zafferano aumenti la biodisponibilità di serotonina (la cui produzione è alterata, in questa malattia psichica, a causa della riduzione del triptofano, suo precursore) (Marrone *et al.*, 2024).

L'analisi del meccanismo antidepressivo dello zafferano *in vivo* e *in vitro* ha mostrato come la crocina inibisca la ricaptazione di noradrenalina e dopamina, mentre il safranale inibisca la ricaptazione della serotonina; questi metaboliti agiscono sui recettori del GABA e sull'attivazione del BDNF (fattore neurotrofico che supporta la sopravvivenza neuronale e la neuroplasticità) (Matraszek-Gawron *et al.*, 2022).

In particolare, uno studio condotto su donne soggette a depressione postpartum lieve o moderata ha evidenziato come l'integrazione di zafferano nella dieta sia efficace nel migliorare la malattia. Attraverso un'altra indagine condotta su adolescenti è stato possibile osservare miglioramenti in termini di depressione, fobia sociale e ansia da separazione, in seguito ad assunzione di 14 mg di zafferano due volte al giorno per otto settimane (Sut *et al.*, 2024).

9.4 PROPRIETÀ BENEFICHE DELLO ZAFFERANO SULLA SINDROME METABOLICA E SULLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI

La sindrome metabolica è una patologia cronica che comporta obesità addominale (aumento della circonferenza della vita) e almeno altri due fattori tra i quali: aumento dei livelli di trigliceridi, diminuzione dei livelli di colesterolo HDL, aumento della pressione sanguigna, diagnosi di diabete di tipo 2, dislipidemia (Marrone *et al.*, 2024).

La sindrome metabolica e i fattori che la caratterizzano possono produrre effetti negativi sul sistema vascolare e sulle cellule endoteliali a causa dell'aumento di ROS e dell'infiammazione cronica determinata dall'eccesso di tessuto adiposo che rilascia citochine proinfiammatorie; ciò conduce ad un aumento della probabilità di sviluppare malattie cardiovascolari e aterosclerosi (Yan *et al.*, 2024).

Attraverso studi condotti su modelli di ratti diabetici è stata dimostrata l'azione antiossidante dello zafferano che ha portato a una riduzione della malondialdeide sierica (prodotto finale della perossidazione lipidica, indice di danno ossidativo delle membrane lipidiche); altri studi hanno evidenziato l'effetto benefico dello zafferano sulla glicemia (Marrone *et al.*, 2024).

Sperimentazioni effettuate su ratti e quaglie iperlipidemiche hanno sottolineato l'effetto ipogliceridemico e ipocolesterolemico dello zafferano: crocina e crocetina inibiscono la lipasi pancreatica diminuendo i livelli di lipidi e, in aggiunta, la crocetina aumenta la sensibilità all'insulina rendendo le cellule più efficienti nel rispondere all'ormone; d'altra parte, crocina e safranale mostrano attività anti-iperglicemica perché aumentano i livelli di insulina nel circolo

sanguigno e stimolano il rinnovamento delle cellule beta-pancreatiche (Butnariu *et al.*, 2022).

Lo zafferano mediante le sue proprietà antinfiammatorie, antiossidanti, anti-ipertensive, antiaritmiche e ipolipidiche, risulta avere un effetto preventivo delle malattie cardiovascolari. È stato determinato, per esempio, che la crocetina protegge dal danno dovuto a ischemia-riperfusion miocardica inibendo, come affermato precedentemente, la produzione di malondialdeide, bloccando il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α) e riducendo l'apoptosi del miocardio; inoltre, lo zafferano, anche grazie al safranale, manifesta effetti cardioprotettivi nell'infarto miocardico, in quanto regola lo stress ossidativo. D'altra parte, la crocetina ha mostrato effetti antitrombotici poiché garantisce un aumento della biodisponibilità di ossido nitrico (NO) (El Midaoui *et al.*, 2022) ed effetti antiaterosclerotici, in quanto regola lo stress ossidativo delle cellule endoteliali riducendo il colesterolo totale e inibendo l'infiammazione. Per quanto riguarda l'effetto antipertensivo della spezia, sono disponibili in letteratura dati riguardo alla sua azione su recettori che favoriscono il rilassamento dei vasi sanguigni e la diminuzione della resistenza arteriosa; la proprietà antiaritmica dello zafferano si esplica, invece, nella regolazione dell'attività elettrica del cuore, bloccando le contrazioni eccessive causate da noradrenalina o riperfusion: ciò è reso possibile dal potenziamento di enzimi antiossidanti e dall'inibizione dei canali del calcio (Butnariu *et al.*, 2022).

9.5 EFFETTO ANTITUMORALE

Attraverso analisi condotte *in vivo* e *in vitro* su diverse tipologie di cancro, è stato appurato che sia gli stimmi, che i tepali e le foglie di *C. sativus* L. hanno proprietà antitumorali. L'estratto di zafferano ha mostrato, nei diversi studi, la capacità di ridurre la proliferazione cellulare aumentando l'espressione di proteine proapoptotiche (Bax), arrestando il ciclo cellulare in fase G0/G1 e favorendo l'espressione di caspasi-3, implicata nell'apoptosi. Anche la crocetina mostra un'attività antiproliferativa e citotossica, in quanto induce un maggiore rilascio di lattato deidrogenasi (LDH), indicatore di danno cellulare. In aggiunta, alcune evidenze indicano che il safranale è in grado di potenziare gli effetti inibitori sulla

crescita cellulare determinati dal topotecan (farmaco chemioterapico che blocca la topoisomerasi I) (Marrone *et al.*, 2024).

Da uno studio su cellule tumorali della prostata (PCa) *in vitro* è emerso che, alla concentrazione di 4mg/mL, lo zafferano inibisce la crescita delle cellule tumorali e che l'inibizione è dose-dipendente (Fig. 9) (Khan *et al.*, 2023).

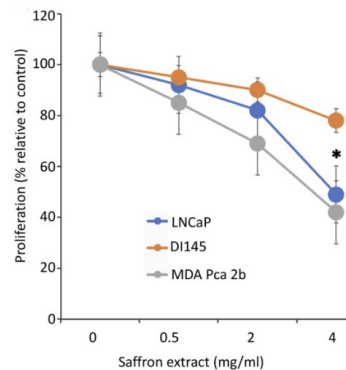


FIGURA 9 Test di proliferazione cellulare
(Khan *et al.*, 2023)

9.6 BENEFICI DELLO ZAFFERANO NEI DISTURBI DEL SONNO

Disturbi del sonno quali risvegli ripetuti durante la notte, difficoltà ad addormentarsi o veglia prolungata durante il periodo di riposo, sono trattati mediante terapie farmacologiche spesso affiancate da rimedi erboristici. Lo zafferano ha mostrato effetti ipnotici, in quanto inibisce i neuroni del nucleo tuberomammillare che, se attivi, promuovono la veglia; al contrario, tale spezia, induce l'attivazione dei neuroni del nucleo preottico ventrolaterale che promuovono il sonno. Studi condotti su pazienti con disordini del sonno a cui è stata somministrata una dose di 14 mg o 28 mg di zafferano un'ora prima di coricarsi, hanno evidenziato un miglioramento dell'insonnia, della qualità del sonno e dell'umore dopo il risveglio, nonché un aumento dei livelli di melatonina, senza effetti collaterali (Sut *et al.*, 2024).

10. TOSSICITÀ DI *Crocus sativus* L.

Nonostante le numerose proprietà che lo zafferano esibisce e il suo essersi rivelato una pianta utile in molti campi, tra cui la terapia farmacologica, occorre evidenziare il fatto che può presentare effetti collaterali potenzialmente dannosi. Tra gli effetti evidenziati è possibile citare: nausea, mancanza di appetito, mal di testa, xerostomia (secchezza della bocca), insonnia e vertigini. È stato riscontrato che l'assunzione di zafferano superiore a 10 gr per giorno è tossica e, in particolare, è stato evidenziato che la somministrazione di 400 mg di zafferano al giorno per 7 giorni causa una riduzione dell'emoglobina, dei globuli rossi e delle piastrine ed un aumento di sodio e urea (Marrone *et al.*, 2024).

È stato inoltre dimostrato che *in vitro* la LD50 dello zafferano corrisponde a 200 mg/mL, mentre *in vivo* la LD50 è di 20,7 g/kg.

Particolare attenzione è stata rivolta alla tossicità dello zafferano durante lo sviluppo fetale: estratti acquosi di zafferano (0,8, 0,4, 0,2 %) somministrati a topi in gravidanza hanno ridotto la lunghezza della coda, i diametri biparietali, il diametro della placenta e il peso del feto. Inoltre, osservando nello specifico l'effetto di alcuni costituenti di *C. sativus* L., è evidenziabile come dosi di crocina tra 200 e 600 mg/kg e di safranale tra 0,075 e 0,225 mL/kg abbiano condotto ad anomalie scheletriche, riduzione di lunghezza e peso fetale, difetti a livello cranico e mandibolare. Anche la somministrazione di crocetina ad alte concentrazioni (10-200 μ M), riduce la lunghezza e il diametro degli occhi nel feto (Mir *et al.*, 2022).

In definitiva, è possibile attestare che il normale dosaggio dello zafferano utilizzato come spezia, è sicuro perché nettamente inferiore ai valori considerati dannosi (Marrone *et al.*, 2024).

11. CONCLUSIONI E PROSPETTIVE

In conclusione, è possibile affermare che lo zafferano, spezia nota anche come “oro rosso”, è oramai utilizzato e noto in moltissime parti del mondo, sia per la sua tradizione culinaria che come rimedio naturale di malattie e disturbi (Sut *et al.*, 2024). Lo zafferano e le sue molecole bioattive principali (crocine, crocetina, picrocrocina e safranale) sono rilevanti in termini di aroma e sapore, ma possiedono anche numerose proprietà biologiche (Butnariu *et al.*, 2022); ciò è reso possibile grazie alle attività antiossidanti e antinfiammatorie svolte da questi composti (Sut *et al.*, 2024).

Tra le diverse patologie e disturbi in cui lo zafferano è stato considerato utile in termini nutraceutici, sono menzionabili: depressione e ansia, in aggiunta ad altri disturbi legati alla sfera psicologica come l'insonnia; malattie neurodegenerative, quali Alzheimer e Parkinson (altri studi sono stati condotti anche sulla malattia di Huntington, l'atassia, la sclerosi multipla e l'ischemia cerebrale); patologie e sintomi connessi alla sindrome metabolica, quali il diabete di tipo 2, l'ipercolesterolemia, la dislipidemia e molte malattie cardiovascolari; oltre a ciò è significativo sottolineare anche l'effetto antimicrobico e antitumorale dello zafferano.

È importante ricordare, inoltre, che la bassa tossicità di questa spezia la rende un ingrediente nutraceutico molto importante (Sut *et al.*, 2024).

Per quanto concerne la ricerca di futuro a basso impatto ambientale, l'utilizzo di elementi di scarto della filiera dello zafferano rappresenta una risorsa sostenibile di molecole bioattive. Il recupero di tepali, stami e foglie di zafferano potrebbe garantire maggiore sicurezza alimentare, mantenere la sostenibilità e contrastare l'inquinamento ambientale (Marrone *et al.*, 2024). I tepali hanno, infatti, mostrato la presenza di molti metaboliti secondari importanti, tra cui i flavonoidi, i quali hanno significativi benefici sulla salute umana; i tepali, inoltre, rappresentano una risorsa preziosa per lo sviluppo di alimenti funzionali, nutraceutici e prodotti farmaceutici, oltre al fatto che possono contribuire a un'economia circolare e sostenibile tramite la produzione di fertilizzanti e mangimi (Ruggeri *et al.*, 2023).

Prospettive future dovrebbero riguardare un'approfondita indagine sugli effetti dello zafferano sulla salute umana, andando oltre alle conoscenze presenti attualmente e ricercando nuove possibili applicazioni della spezia e delle sue molecole bioattive. Interessante sarebbe, anche, ottimizzare la biodisponibilità di queste sostanze, creando delle formulazioni mirate e studiare gli effetti sinergici che lo zafferano potrebbe avere se combinato ad altre terapie. Oltre a ciò, la creazione di prodotti alimentari a base di zafferano potrebbe evidenziare un impatto positivo sulla salute e il benessere (Tufail *et al.*, 2025).

12. BIBLIOGRAFIA

- Ben El Caid, M., Ait Haddou, M., El Asri, O., Aboudlou, L., Atyane, L.H., Ramteke, V., Ait Hammou, R., 2025. Neuroprotective potential of saffron metabolites in Parkinson's disease. *PharmaNutrition*. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.phanu.2025.100448>.
- Butnariu, M., Quispe, C., Herrera-Bravo, J., Sharifi-Rad, J., Singh, L., Aborehab, N.M., Bouyahya, A., Venditti, A., Sen, S., Acharya, K., Bashiry, M., Ezzat, S.M., Setzer, W.N., Martorell, M., Mileski, K.S., Bagiu, I.C., Docea, A.O., Calina, D., Cho, W.C., 2022. *Hindawi*. Available at: <https://doi.org/10.1155/2022/8214821>.
- El Midaoui, A., Ghzaïel, I., Vervandier-Fasseur, D., Ksila, M., Zarrouk A., Nury, T., Khallouki, F., El Hessni, A., Ibrahimi, S.O., Masmoudi-Kouki, O., Hammami, M., Ghraïri, T., Vejux, A., Lizard, G., 2022. Saffron (*Crocus sativus* L.): A Source of Nutrients for Health and for the Treatment of Neuropsychiatric and Age-Related Diseases. *Nutrients*. Available at: <https://doi.org/10.3390/nu14030597>.
- Fernández-Albarral, J.A., de Hoz, R., Ramírez, A.I., López-Cuenca, I., Salobrar-García, E., Pinazo-Durán, M.D., Ramírez, J.M., Salazar, J.J., 2020. Beneficial effects of saffron (*Crocus sativus* L.) in ocular pathologies, particularly neurodegenerative retinal diseases. *Neural Regeneration Research*. Available at: <https://doi.org/10.4103/1673-5374.274325>.
- Golpour- Hamedani, S., Pourmasoumi, M., Zarifi, S.H., Askari, G., Jamialahmadi, T., Bagherniya, M., Sahebkar, A., 2024. Therapeutic effects of saffron and its components on neurodegenerative diseases. *Heliyon*. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e24334>.
- Khan, M., Hearn, K., Parry, C., Rashid, M., Brim, H., Ashktorab, H., Kwabi-Addo, B., 2023. Mechanism of Antitumor Effects of Saffron in Human Prostate Cancer Cells. *Nutrients*. Available at: <https://doi.org/10.3390/nu16010114>.
- Kothari, D., Thakur, R., Kumar, R., 2021. Saffron (*Crocus sativus* L.): gold of the spices—a comprehensive review. *Horticulture, Environment*,

- and Biotechnology*. Available at: <https://doi.org/10.1007/s13580-021-00349-8>.
- Marrone, G., Urciuoli, S., Di Lauro, M., Cornali, K., Montalto, G., Masci, C., Vanni, G., Tesauro, M., Vignolini, P., Noce, A., 2024. Saffron (*Crocus sativus* L.) and Its By-Products: Healthy Effects in Internal Medicine. *Nutrients*. Available at: <https://doi.org/10.3390/nu16142319>.
 - Matraszek-Gawron, R., Chwil, M., Terlecki, K., Skoczylas, M.M., 2022. Current Knowledge of the Antidepressant Activity of Chemical Compounds from *Crocus sativus* L. *Pharmaceuticals*. Available at: <https://doi.org/10.3390/ph16010058>.
 - Mir, T. ul Gani, Wani, A.K., Singh, J., Shukla, S., 2022. Therapeutic application and toxicity associated with *Crocus sativus* (saffron) and its phytochemicals. *Pharmacological Research - Modern Chinese Medicine*. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.prmcm.2022.100136>.
 - Moratalla-López, N., Bagur, M.J., Lorenzo, C., Martínez-Navarro, M.E., Salinas, M.R., Alonso G.L., 2019. Bioactivity and Bioavailability of the Major Metabolites of *Crocus sativus* L. Flower. *Molecules*. Available at: <https://doi.org/10.3390/molecules24152827>.
 - Mzabri, I., Charif, K., Rimani, M., Kouddane, N., Boukroute, A., Berrichi, A., 2021. History, biology, and culture of *Crocus sativus*: Overview and perspectives. *Arabian Journal of Chemical and Environmental Research*. Available at: <https://www.mocedes.org/ajcer/volume8/AJCER-01-Mzabri-2021.pdf>
 - Rahaiee, S., Moini, S., Hashemi, M., Shojaosadati, S.A., 2014. Evaluation of antioxidant activities of bioactive compounds and various extracts obtained from saffron (*Crocus sativus* L.): a review. *Journal of Food Science and Technology*. Available at: <https://doi.org/10.1007/s13197-013-1238-x>.
 - Rashed-Mohassel, M.H., 2020. Chapter 4 - Evolution and botany of saffron (*Crocus sativus* L.) and allied species. *Science, Technology and Health*. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818638-1.00004-6>.

- Ruggeri, F., Maggi, M.A., Rossi, M., Consonni, R., 2023. Comprehensive Extraction and Chemical Characterization of Bioactive Compounds in Tepals of *Crocus sativus* L. *Molecules*. Available at: <https://doi.org/10.3390/molecules28165976>.
- Sut, S., Gherardi, G., Ruzza, F., Caudullo, G., Shrestha, S.S., Sorrenti, V., Dell'Acqua, S., 2024. Saffron the “Red Gold” and Its CNS Activity: A Challenge for Future Applications in Nutraceuticals. *Hindawi*. Available at: <https://doi.org/10.1155/2024/6672608>.
- Tufail, T., Badr ul Ain, H., Ikram, A., Arshad, M.T., Abdullahi, M.A., 2025. Functional, Nutraceutical and Health Endorsing Perspectives of Saffron. *Food Science & Nutrition*. Available at: <https://doi.org/10.1002/fsn3.70721>.
- Yan, X., Zhao, S., Feng, X., Li, X., Zhou, Q., Chen, Q., 2024. Effects of *Crocus sativus* on glycemic control and cardiometabolic parameters among patients with metabolic syndrome and related disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition & Metabolism*. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12986-024-00806-y>.

13. SITOGRAFIA

- FIGURA 1, 2, 3:

https://www.actaplantarum.org/galleria_flora/galleria.php?id=4549