

È la classe più numerosa tra quelle dei metaboliti secondari e gioca un ruolo fondamentale nella strategia chimica difensiva delle piante. Ecco la prima di una serie di schede sul tema

DI **GIOVANNI ISOLDI**
E **MARCO BIAGI**
GRUPPO SIFIT GIOVANI

RUBRICA A CURA
DI **SERGIO RICCIUTI**
VICE PRESIDENTE SIFIT



I terpenoidi

La fitoterapia si basa soprattutto sulle sostanze del metabolismo secondario vegetale.

Molte piante contengono sostanze attive, da sempre utilizzate dall'uomo a scopi medicinali e una grande quantità di principi attivi dei nostri farmaci deriva direttamente o indirettamente dal mondo vegetale.

I prodotti del metabolismo secondario vegetale non servono in modo diretto alla sopravvivenza della pianta, ma fanno parte di un sistema di comunicazione chimica con l'ambiente, come l'attrazione degli insetti impollinatori o la difesa nei confronti di parassiti, funghi o predatori. Un'interessante classe di metaboliti

secondari, e sicuramente la più numerosa, è quella dei terpenoidi, che giocano un ruolo fondamentale nella strategia chimica difensiva delle piante. Mentre i flavonoidi sono spesso utilizzati come attrattori cromatici o fotoprotettori e gli alcaloidi come veleni, i terpenoidi sono in genere prodotti in risposta al ferimento o all'infezione della pianta (basti pensare alle resine prodotte in seguito a incisioni del tronco di molte conifere). I terpenoidi sono caratterizzati da un'ampissima varietà strutturale e allo stesso tempo da una vasta gamma di attività biologiche. Dal punto di vista biosintetico (*figura 1*) i terpenoidi sono prodotti dalla combinazione di un numero progressivo di unità

isopreniche a 5 atomi di carbonio, sotto forma degli equivalenti biologici Ipp (isopentenilpirofosfato) e Dmapp (dimetilallilpirofosfato) che possono poi ciclizzare, riarrangiare o essere funzionalizzate in vario modo a formare monoterpeni (C10), sesquiterpeni (C15), diterpeni (C20), triterpeni (C30) e tetraterpeni (C40). La stessa via metabolica ha luogo in due diversi compartimenti della cellula vegetale, partendo da precursori diversi (mevalonato e piruvato) ed è anche responsabile a livello plastidico della formazione dei fitoli, carotenoidi e plastochinoni, che vanno a far parte delle macromolecole della fotosintesi e quindi del metabolismo vegetale primario.

I MONOTERPENI

I monoterpeni sono i primi prodotti di questa via biosintetica, formati dalla condensazione di due unità isopreniche a geranilpirofosfato e successive trasformazioni enzimatiche. I monoterpeni possono essere ciclici o lineari e hanno sempre 10 atomi di carbonio.

Questi sono i componenti principali degli oli essenziali, responsabili dell'aroma caratteristico di molte piante, e la cui attività farmacologica fondamentale è il potere antisettico nei confronti di batteri patogeni, compresi alcuni antibiotico-resistenti, e di alcuni funghi.

Il *tea tree oil* da *Melaleuca alternifolia* è un esempio di olio essenziale utilizzato in fitoterapia come antifungino.

Altre specie a oli essenziali come la menta o il finocchio sono utilizzate per le loro proprietà antispasmodiche e sedative, soprattutto nel caso dei disturbi psicosomatici, ma l'utilizzo degli oli essenziali puri per via sistemica è sconsigliato per la loro frequente tossicità.

Una sottoclasse di monoterpeni è rappresentata dagli iridoidi, principali costituenti delle radici secondarie di *Harpagophytum procumbens* (figura 3), pianta molto utilizzata come trattamento fitoterapico del dolore reumatico, articolare o lombare. Questa droga è stata estesamente studiata. La sua azione farmacologica si basa sull'inibizione dell'espressione genica di enzimi chiave del processo infiammatorio, come la ciclossigenasi-2 e ossido-nitrico sintasi inducibile. Come molti terpenoidi sembra agire a monte, sul fattore di trascrizione genica NF-kb. Gli estratti etanolici, metanolici e acquosi di arpagofito interferiscono con la cascata dell'acido arachidonico anche a livello delle lipossigenasi, inibendo la sintesi di leucotrieni proinfiammatori e di trombossani. L'utilità di questa droga è stata confermata da studi clinici per il dolore lombare, l'osteoartrite e i dolori artrici di origine reumatica.

I SESQUITERPENI

I sesquiterpeni si formano dalla condensazione di tre unità isopreniche a farnesilpirofosfato, e si trovano principalmente nelle Asteracee, spesso in forma di lattoni tricyclici. Molti di essi so-

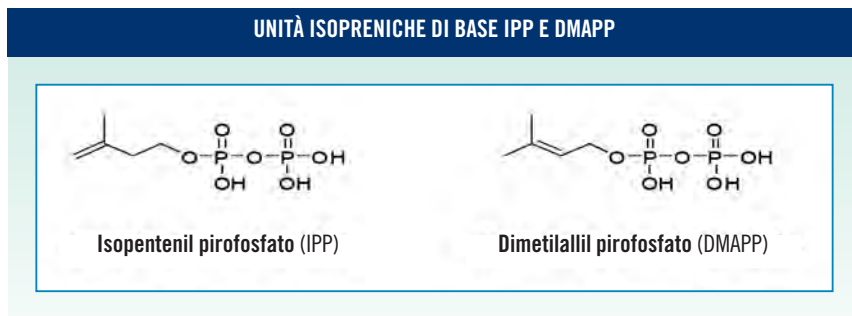


FIGURA 1

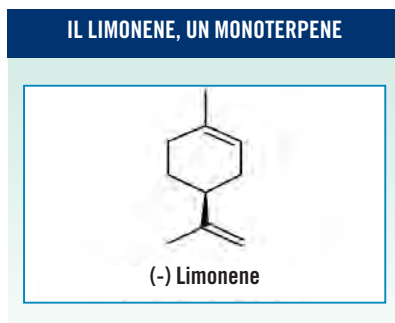


FIGURA 2

no responsabili di allergie da contatto, tossicità dovuta proprio alla funzione lattonica. Ciò nonostante esistono interessanti esempi di impiego di queste sostanze in fitoterapia.

Sono sesquiterpeni i costituenti attivi dei fiori di *Arnica montana* o *Chamomilla recutita*, per esempio, i cui estratti sono utilizzati come antinfiammatori a livello topico. L'estratto di camomilla si è mostrato efficace nelle irritazioni cutanee, e la sua efficacia come antinfiammatorio è legata alla presenza di bisabololo (e prodotti correlati), matricina e camazulene, tutti sesquiterpeni. Il sesquiterpene caratteristico dell'arnica è invece l'elenalina (figura 4).

I DITERPENI

I diterpeni costituiscono un ampio gruppo di sostanze a 20 atomi di carbonio, a struttura molto variabile, in quanto possono essere lineari o ciclici a 2, 3, 4 anelli. Molti ormoni vegetali, come le gibberelline sono diterpeni. L'interesse terapeutico di questi composti è alquanto limitato, fatta eccezione per il taxolo da *Taxus brevifolia*, un importante agente antitumorale a struttura diterpenoidica, e per i ginkgolidi e il bilobalide, lattoni diterpenici presenti nelle foglie di *Ginkgo biloba*. Essi sembrano implicati nel miglioramento della microcircolazione cerebrovascolare manifestata dagli estratti standardizzati delle foglie di ginkgo.

I TRITERPENI

I triterpeni (C30) sono una vasta classe di composti strutturalmente diversi, tutti derivati dallo squalene. Anche molti steroidi vegetali fanno parte di questa classe di sostanze. Moltissimi triterpeni mostrano attività farmacologiche interessanti, tra cui antivirali, antinfiammatorie e analgesiche. Un classico esempio di triterpeni utilizzati in fitoterapia è quello degli acidi boswellici, che costituiscono la frazione caratteristica dell'oleoresina di *Boswellia serrata* (figura 5).



L'ARPAGOSIDE, UN IRIDOIDE DI HARPAGOPHYTUM PROCUMBENS

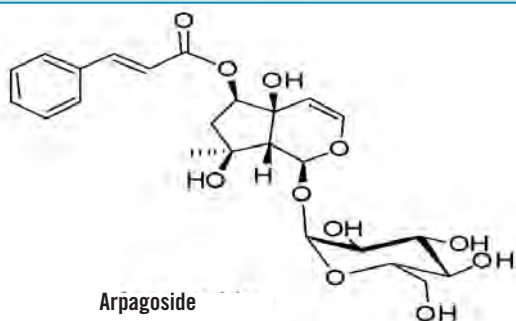


FIGURA 3

L'ELENALINA, UN SESQUITERPENE

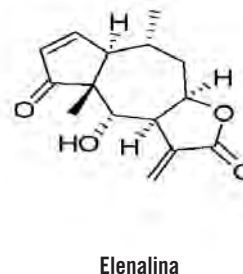


FIGURA 4

UNO DEGLI ACIDI BOSWELLICI, TRITERPENI DI BOSWELLIA SERRATA



FIGURA 5

Gli acidi boswellici funzionano da inibitori specifici della 5-lipossigenasi, e quindi della biosintesi dei leucotrieni proinfiammatori. Inoltre funzionano da inibitori dell'elastasi, coinvolta nelle patologie infiammatorie polmonari come asma e bronchite cronica.

Il suo utilizzo è indicato anche nella colite ulcerosa, nell'artrite reumatoide e nell'osteoartrite. La boswellia è attualmente molto studiata anche come antitumorale per la sua capacità di interferire con il fatto-

re di trascrizione NF-kb. Una variante dei triterpeni sono le saponine triterpeniche, dove la parte terpenoidica è glicosilata. Esse sono presenti nei semi di *Aesculus hippocastanum*, droga utilizzata topicamente come anti-edema e per l'insufficienza circolatoria, e nelle radici di *Glycyrrhiza glabra*, ampiamente utilizzata come edulcorante, ma anche di interesse fitoterapico per il trattamento dell'ulcera gastrica e duodenale, oltre che per un'interessante attività antinfiammatoria corticosteroide-simile.

Essa viene esercitata in maniera indiretta, ovvero attraverso l'inibizione degli enzimi che metabolizzano e disattivano i corticosteroidi endogeni 5-beta-reduttasi e 11-beta-idrossisteroide deidrogenasi. Moltissimi tetraterpeni e terpenoidi superiori sono sostanze interessanti farmacologicamente, a partire dai glicosidi cardioattivi per arrivare al licopene, alla vitamina A e a molti steroidi.

L'ATTIVITÀ FARMACOLOGICA

Risulta interessante notare come queste sostanze prodotte dalle piante in risposta a stress lesivi o infettivi siano spesso presenti in droghe utilizzate nella cura di patologie infiammatorie. Chiaramente non si tratta di un criterio generale, in quanto l'attività farmacologica di una sostanza dipende dai gruppi funzionali farmacofori più che dallo scheletro mole-

colare, ma è vero che tra le piante utilizzate in fitoterapia l'attività antinfiammatoria è molto spesso legata alla presenza di terpenoidi.

L'osservazione è confermata da una recente *review*, che passa in rassegna i terpenoidi e un tratto farmacologico a essi comune: l'inibizione del fattore di trascrizione genica NF-kb, inattivo in condizioni fisiologiche e attivato sotto l'impulso di stimoli esterni alla cellula, come batteri, virus, fattori infiammatori e alterazioni genetiche. Questa proteina sembra fornire una correlazione tra infiammazione cronica e sviluppo di tumori, nei quali favorisce la proliferazione delle cellule danneggiate e ne sfavorisce il processo di eliminazione (anti apoptotico). Sostanze capaci di interferire con questo fattore potrebbero rallentare o arrestare il processo di infiammazione e la progressione della malattia neoplastica.

Per questo motivo i terpenoidi sono visti come un immenso serbatoio di potenziali lead farmacologici, su cui la ricerca si sta concentrando soprattutto nello sforzo di comprenderne l'esatto meccanismo di azione. Non dobbiamo dimenticare che questa è un'attività farmacologica estremamente delicata, che porta con sé il rischio di effetti tossici imprevedibili, anche perché le piante producono queste sostanze per difendersi dalle aggressioni ambientali.

