



Foto di The National Guard

Le piante medicinali rappresentano una ricca fonte di costituenti attivi definiti "fitocomplesso" ed è proprio questa complessità che rappresenta uno dei punti di forza degli estratti ottenuti da esse

QUALI PIANTE MEDICINALI DELL'ASIA ORIENTALE POSSONO RIDURRE LE INFEZIONI VIRALI?

Nelle medicine tradizionali orientali sono utilizzate diverse piante che, attraverso le metodiche della moderna ricerca scientifica, hanno mostrato di possedere attività antirale nei confronti di svariati virus. In questa review una panoramica di alcune di queste piante che potrebbero essere protagoniste di studi clinici su pazienti COVID-19 e rappresentare dei potenziali rimedi utili a contrastarne l'insorgenza e a contenerne i sintomi.

* **Kenny Kuchta**
** **Silke Cameron**
*** **Anna Rita Bilia**
**** **Hans Rausch**
***** **Minwon Lee**
***** **Shao-Qing Cai**
***** **Yukihiro Shoyama**

Alla luce delle difficoltà nel frenare la pandemia COVID-19 anche le piante medicinali possono rappresentare utili rimedi per contrastare l'insorgenza della patologia, contenere i sintomi dell'infezione e potenziare le difese dell'organismo. Le piante medicinali rappresenta-



Glycyrrhiza uralensis contiene glicirrizina, un principio attivo che ha mostrato diverse attività antivirali *in vitro*



no una ricca fonte di costituenti attivi definiti “fitocomplesso” ed è proprio la complessità molecolare di questi componenti attivi, che rappresenta uno dei punti di forza degli estratti ottenuti dalle piante medicinali. Il fitocomplesso, grazie ai numerosi costituenti che lo compongono permette una più ampia modulazione di un processo biologico, può contribuire a un miglioramento dei parametri farmacocinetici dei principi attivi oppure può esplicare una sinergia farmacodinamica tra i diversi costituenti, un “gioco di squadra” delle diverse molecole che contiene. Tutte le medicine tradizionali, ma in particolare la medicina tradizionale asiatica, rappresentano un forziere con un vasto numero di piante medicinali che potrebbero essere impiegate per contrastare una infezione virale. Nell’ultimo decennio numerosi sono infatti gli studi effettuati su estratti e preparati di singole piante medicinali o miscele di diverse droghe vegetali della medicina tradizionale asiatica che sono state studiate per selezionare quelle che potrebbero avere un ruolo per contrastare le infezioni virali. Nell’ultimo decennio sono state analizzate diverse piante medicinali asiatiche che hanno mostrato interessanti attività antivirali. *Glycyrrhiza uralensis* Fisher (Gan Cao) è originaria della Cina settentrionale, in particolare le steppe asiatiche a ovest. La radice è stata testata su Virus dell’influenza A2 (H2N2), Virus

H5N1, Virus H1N1 e influenza A. In particolare l’attività è legata al principio attivo glicirrizina, che ha mostrato molteplici attività antivirali quali la stimolazione della produzione di interferone gamma da parte delle Cellule T e dell’immunomodulazione, insieme a un effetto antinfiammatorio e una riduzione dell’infezione virale nelle cellule ospiti (1-4).

In un altro studio è stato analizzato l’effetto di *G. uralensis* sull’infiammazione legata al sito di infezione virale da H1N1 in cellule epiteliali bronchiali umane (A549). Nello studio è stata dimostrata una IC_{50} di circa $50 \mu\text{g}/\text{mL}$ di estratto (5). Uno studio volto all’indagine dell’attività antivirale di diverse saponine isolate ha mostrato che alcune di esse avevano una interessante IC_{50} nei confronti del Virus dell’influenza virus A/WSN/33 in cellule MDCK con valori compresi tra 39.6 e $49.1 \mu\text{M}$, rispetto al valore di $45.6 \mu\text{M}$ mostrato dal controllo positi-

vo oseltamivir fosfato. Inoltre due saponine presentavano anche una buona azione anti-HIV con IC_{50} di 29.5 e $41.7 \mu\text{M}$, rispettivamente (6).

Un’altra pianta medicinale di interesse per le sue proprietà antivirali è *Paeonia lactiflora* Pall. (Bai shao) di cui viene usata la radice. Questa specie è originaria delle montagne centrali della Cina nella moderna provincia di Henan, così come della regione costiera del sud-est che fa parte delle odierne province di Zhejiang e Jiangsu. Numerosi studi hanno evidenziato che la pianta testata sul Virus dell’influenza è in grado di inibire l’RNA virale e la sintesi proteica virale, una emoagglutinazione virale e il legame e la penetrazione virale nelle cellule ospiti. In particolare un estratto purificato della radice ha mostrato una IC_{50} di circa $0,016 \text{ mg}/\text{mL}$ contro il virus dell’influenza A/WSN/33 (H1N1), con attività inibitoria ad ampio spettro contro diversi ceppi di virus dell’influenza A umana, inclusi isolati clinici resistenti all’oseltamivir e un ceppo H1N1pdm, in varie fasi del ciclo di replicazione del virus. Test sugli animali *in vivo* hanno dimostrato che $200 \text{ mg}/\text{kg}/\text{die}$ di estratto hanno offerto una prote-



Paeonia lactiflora ha mostrato un’attività inibitoria ad ampio spettro nei confronti di vari ceppi dell’influenza A umana



Foto di Ting Chen

Paeonia lactiflora, pianta medicinale di interesse per le sue proprietà antivirali



Epimedium koreanum, l'estratto acquoso provoca in vitro una riduzione della replicazione virale

zione significativa contro l'infezione virale (7).

In uno studio recentissimo, in un estratto acquoso della peonia è stato identificato il pentagalloylglucosio quale inibitore dell'emoagglutinazione indotta dal virus dell'influenza degli eritrociti di pollo. Inoltre pentagalloylglucosio e altri derivati dell'acido gallico hanno significativamente ridotto l'attività della neuraminidasi. Studi di docking molecolare hanno mostrato che l'unità di acido gallico è in grado di interagire con l'Arg152 della proteina neuraminidasi (8).

Epimedium koreanum Nakai (Yinyanghuo) è una pianta medicinale proveniente dalle zone temperate del Liaoning orientale e del Jilin meridionale, largamente impiegata nella medicina tradizionale cinese e coreana. Gli studi condotti *in vitro* hanno evidenziato che l'estratto acquoso della pianta provoca la riduzione della replicazione virale, un aumento della secrezione di interferone di tipo I e citochine pro-infiammatorie, e una immunomodulazione. Gli effetti erano interessanti nel virus dell'influenza A (PR8), Vesicular Stomatitis Virus (VSV), Herpes Simplex Virus (HSV) e Newcastle Disease Virus (NDV) in linee cellulari RAW264.7 e HEK293T. Quando somministrato per os a topi BALB/c l'estratto ha mostrato effetti preventivi contro dosi letali di diversi sottotipi di influenza A (H1N1, H5N2, H7N3 e H9N2) altamente patogeni (9). Una pianta medicinale asiatica di notevole interesse è rappresentata da *Andrographis paniculata* (Burm.f.) Nees originaria dell'India, Sri Lanka, Cina, Thailandia e Malesia. Il nome comune indiano è Kalmegh o Maha-tikta, letteralmente "re dell'amaro", mentre quello cinese è Chuan Xin Lian, e quello giapponese Senshinren. È una specie largamente impiegata in Asia e in particolare nella medicina indiana Ayurvedica, nella

medicina tradizionale cinese e in quella indonesiana Jamu. Questa specie è impiegata per numerose patologie, inclusa la bronchite e le malattie infiammatorie dell'apparato respiratorio (10). Diversi studi hanno evidenziato che estratti di *A. paniculata* somministrati a pazienti con infezioni del tratto respiratorio superiore semplice hanno avuto un miglioramento dello stato di salute rispetto al placebo. In un altro studio 158 pazienti con raffreddore comune hanno assunto 1,2 g di estratto secco di *A. paniculata* per 5 giorni, ottenendo un miglioramento della secrezione nasale, del mal di gola e dei disturbi del sonno. Infine, topi infettati da virus dell'influenza A trattati con un estratto di *A. paniculata*, hanno dimostrato un incremento del peso corporeo e un miglioramento della funzione polmonare con una riduzione dell'infiammazione (11-13). Da tutti questi studi è stato evidenziato che i meccanismi dell'azione antivirale di *A. paniculata* sono rappresentati dall'attività sui mediatori NF-κB e JAK-STAT, quindi questa pianta medicinale potrebbe essere utile sia nella prevenzione che nel trattamento di agenti virali. In uno studio (5) è stato studiato l'effetto di *A. paniculata* sull'infiammazione legata al sito di infezione virale da H1N1 in cellule epiteliali bronchiali umane (A549). Nello studio è stata trovata una IC₅₀ di circa 1.2 μg/mL di estratto (5). Una dose letale di ceppo virale H1N1 è stata inoculata nei topi C57BL/6 per studiare l'attività anti-virale del principio attivo di *A. paniculata*, l'andrographolide, in combinazione di inibitore dell'ingresso del virus. I topi hanno mostrato un elevato tasso di sopravvivenza, diminuendo la patologia polmonare, il carico virale e l'espressione delle citochine infiammatorie indotte dall'infezione. Studi sul meccanismo hanno mostrato che la via di segnalazione NF-κB e JAK-STAT

era coinvolta nell'attività dell'andrographolide. In conclusione, la combinazione dell'attività di inibizione dell'entrata del virus e di immunomodulazione potrebbe essere un promettente approccio terapeutico per l'infezione da virus dell'influenza (14).

Un lavoro di metanalisi ha incluso 33 studi randomizzati per un totale di 7175 pazienti per la valutazione degli effetti di *A. paniculata* in monoterapia o in miscela di erbe sulla tosse e mal di gola rispetto al placebo. È stato trovato che *A. paniculata* ha un effetto statisticamente significativo nel miglioramento dei sintomi generali rispetto al placebo, le cure abituali e altre terapie a base di erbe. Gli studi suggeriscono anche che *A. paniculata* ha ridotto la durata di tosse, mal di gola e congedo per malattia/tempo di risoluzione rispetto alle cure ordinarie. Non sono stati segnalati eventi avversi gravi e eventi avversi minori erano principalmente gastrointestinali (15). Infine una prescrizione della medicina tradizionale giapponese Kampo, chiamata Maoto e conosciuta in Cina come Ma-Huang-Tang, può avere un grande impatto sia nel contrastare che prevenire le infezioni virali. Maoto è composta da 4 piante medicinali: 4 g *Ephedrae Herba* (generalmente *Ephedra sinica* Staph o altre specie come *Ephedra intermedia* Schrenk et C.A. Mey., *Ephedra equisetina* Bge), 3 g *Cinnamomi Cortex* (*Cinnamomum cassia* Blume), 4 g *Armeniaca Semen* (*Prunus armeniaca* L. o altre specie come *Prunus armeniaca* L. var. *ansu* Maxim., *Prunus sibirica* L., *Prunus mandshurica* (Maxim.) Koehne), e 2 g *Glycyrrhizae Radix* (*Glycyrrhiza uralensis* Fisher o altre specie come *Glycyrrhiza inflata* Batal., *Glycyrrhiza glabra* L.). Maoto (0,9 e 1,6 g/kg/giorno) somministrato per via orale a topi A/J con infezione del tratto respiratorio superiore del virus dell'influenza A/PR/8/34 dopo

4 ore e 52 ore dall'infezione, ha mostrato un significativo effetto antipiretico rispetto al controllo trattato con acqua. La somministrazione di Maoto (0,8 e 1,3 g/kg/giorno) ha ridotto significativamente la quantità dei virus nei fluidi nasale e broncoalveolare dopo 52 ore dall'infezione, e ha aumentato significativamente gli anticorpi IgM, IgA e IgG1 del virus dell'influenza rispettivamente nei fluidi nasale e broncoalveolare e nel siero. Questi risultati indicano che Maoto esercita attività antipiretica nei topi infetti da virus influenzale e nell'effetto



SARANDREA
ORTO DEL CENTAURO
Colleparado dal 1918

**INTEGRATORI ERBORISTICI
e ALIMENTARI**

Piante officinali e fitoderivati - Antica Liquereria



**GEMMOTERAPIA
(Meristemoterapia)**

**Il nuovo panorama
nella tradizione italiana.**

*La Meristemoterapia efficace, sicura di qualità;
da generazioni all'avanguardia nella raccolta
e lavorazione delle piante spontanee fresche.*



100
1918
2018

COLLEPARDO (FR) Via D'Alatri, 3/b
Tel. 0775.47012 Fax 0775.47351
farma@sarandrea.it www.sarandrea.it



*Da 100 anni
una storia naturale.*



Andrographis paniculata, utilizzata nelle medicine tradizionali orientali per la cura di malattie dell'apparato respiratorio



di riduzione del virus in una fase iniziale dell'infezione, probabilmente attraverso un aumento degli anticorpi naturali legati al virus (16). In uno studio randomizzato, la formulazione Maoto è stata comparata per efficacia nel trattamento dell'influenza rispetto ai farmaci antivirali oseltamivir e zanamivir. Tutti e tre i farmaci hanno mostrato un miglioramento simile per quanto riguarda la sintomatologia, mentre non sono stati trovati eventi avversi gravi per la formulazione composta rispetto ai farmaci di sintesi. Sono stati arruolati 28 pazienti adulti con sintomi influenzali, inclusa la febbre, e positivi alla diagnosi di influenza. I dati dei 28 pazienti assegnati in modo casuale a ricevere Maoto (n = 10), oseltamivir (n = 8), o zanamivir (n = 10) sono stati analizzati per la durata della febbre (> 37,5 °C) e il punteggio totale dei sintomi dalle schede dei sintomi registrati dal paziente. L'isolamento virale e le misurazioni delle citochine sieriche sono state eseguite anche nei giorni 1, 3 e 5. Non sono state riscontrate differenze significative tra i gruppi nel punteggio totale dei sintomi tra i tre gruppi. Frequenze virali persistenti e livelli sierici di citochine (IFN- α , IL-6, IL-8, IL-10 e TNF- α) durante il periodo di studio non hanno mostrato differenze tra i tre gruppi

(17). Una recente metanalisi ha comparato l'efficacia di studi clinici che hanno impiegato Maoto più inibitori della neuraminidasi rispetto ai soli inibitori della neuraminidasi o al solo Maoto rispetto ai soli inibitori della neuraminidasi. La principale misura di esito (ef-

plicanze causate da infezione da influenza) o mortalità; (e) ricovero in ospedale per qualsiasi motivo. Sono stati identificati dodici studi rilevanti, inclusi due studi randomizzati controllati e dieci studi non randomizzati. È stato evidenziato che Maoto in associazione agli inibitori della neuraminidasi era superiore agli inibitori della neuraminidasi da soli in termini di durata della febbre in 5 studi. La durata dei sintomi o dell'isolamento del virus non differiva tra Maoto e inibitori della neuraminidasi (18).

Questa breve review ha messo in evidenza come le piante qui riportate potrebbero essere possibili candidate per studi clinici su pazienti COVID-19 e rappresentare utili rimedi per contrastare l'insorgenza o contenerne i sintomi, o anche per potenziare le difese dell'organismo.



Maoto, una formulazione della medicina Kampo giapponese usata per trattare febbre e influenza

ficacia) era il periodo di tempo dall'inizio della terapia alla risoluzione dei sintomi influenzali (febbre, mal di testa, malessere, mialgia e brividi) e isolamento del virus. Le misure secondarie di esito (sicurezza) erano le seguenti: (a) effetti collaterali e reazioni avverse, come nausea, comportamento anormale o interruzione del sintomatico trattamento; (b) morbilità (com-

* *Forschungsstelle für fernöstliche Medizin; 37075 Göttingen, Germany;*
 ** *Clinic for Gastroenterology and Gastrointestinal Oncology, University Medical Center Göttingen, Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen, Germany;*
 *** *Department of Chemistry, University of Florence, Italy;*
 **** *Phytochem Referenzsubstanzen, Neu-Ulm, Germany;*
 ***** *Laboratory of Pharmacognosy*

and Natural Product-based Medicine, College of Pharmacy, Chung-Ang University, Seoul 156-756, Korea;
******* International Cooperative Center for Researches of Medicinal Resources, Pekin University Health Center, China 100191;**
******* Faculty of Pharmacy, Nagasaki International University, Japan**

Bibliografia

Utsunomiya T, Kobayashi M, Pollard RB, Suzuki F. Glycyrrhizin, an active component of licorice roots, reduces morbidity and mortality of mice infected with lethal doses of influenza virus. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41:551-556

Michaëlis M, Geiler J, Naczek P, et al. Glycyrrhizin inhibits highly pathogenic H5N1 influenza A virus-induced pro-inflammatory cytokine and chemokine expression in human macrophages. *Med Microbiol Immunol.* 2010;199:291-297

Wolkerstorfer A, Kurz H, Bachhofner N, Szolar OH. Glycyrrhizin inhibits influenza A virus uptake into the cell. *Antiviral Res.* 2009; 83:171-178.

Ji S, Li Z, Song W, Wang Y, Liang W, Li K, Tang S, Wang Q, Qiao X, Zhou D, Yu S, Ye M. Bioactive Constituents of *Glycyrrhiza uralensis* (Licorice): Discovery of the Effective Components of a Traditional Herbal Medicine. *J Nat Prod.* 2016 Feb 26;79(2):281-92. doi: 10.1021/acs.jnatprod.5b00877.

Ko HC, Wei BL, Chiou WF. The effect of medicinal plants used in Chinese folk medicine on RANTES secretion by virus-infected human epithelial cells. *J Ethnopharmacol.* 2006 Sep 19;107(2):205-10. doi: 10.1016/j.jep.2006.03.004.

Song W, Si L, Ji S, Wang H, Fang XM, Yu LY, Li RY, Liang LN, Zhou D, Ye M. Ursalaponins M-Y, antiviral triterpenoid saponins from the roots of *Glycyrrhiza uralensis*. *J Nat Prod.* 2014 Jul 25;77(7):1632-43. doi: 10.1021/np500253m.

Ho JY, Chang HW, Lin CF, Liu CJ, Hsieh CF, Horng JT. Characterization of the anti-influenza activity of the Chinese herbal plant *Paeonia lactiflora*. *Viruses.* 2014;6:1861-1875.

Zhang T, Lo CY, Xiao M, Cheng L, Pun Mok CK, Shaw PC. Anti-influenza virus phytochemicals from *Radix Paeoniae Alba* and characterization of their neuraminidase inhibitory activities. *J Ethnopharmacol.* 2020 May 10;253:112671. doi: 10.1016/j.jep.2020.112671.

Cho W-K, Weeratunga P, Lee B-H, Park J-S, Kim C-J, Ma JY, Lee Y-S. *Epimedium koreanum* Nakai displays broad spectrum of antiviral activity *in vitro* and *in vivo* by inducing cellular antiviral state. *Viruses.* 2015;7:352-377.

Casamonti M, Risaliti L, Vanti G, Piazzini V, Bergonzi MC, Bilia AR. Andrographolide Loaded in Micro- and Nano-Formulations: Improved Bioavailability, Target-Tissue Distribution, and Efficacy of the "King of Bitters". *Engineering* 2019, 5(1):69-75 <https://doi.org/10.1016/j.eng.2018.12.004>.

Saxena RC, Singh R, Kumar P, Yadav SC,

Negi MPS, Saxena VS, Joshua AJ, Vijayabalaji V, Goudar KS, Venkateshwarlu K, Amit A. A Randomized Double Blind Placebo Controlled Clinical Evaluation of Extract of *Andrographis paniculata* (KalmCold) in Patients With Uncomplicated Upper Respiratory Tract Infection. *Phytomedicine* 2010, 7(3-4): 178-185; Akbar S. *Andrographis paniculata*: A Review of Pharmacological Activities and Clinical Effects. *Altern Med Rev* 2011, 16 (1): 66-77

Churiyah, Pongtulan OB, Rofaani E, Tarwadi. Antiviral and Immunostimulant Activities of *Andrographis paniculata*. *HAYATI J Biosci* 2015, 22(2): 67-72.

Ding Y, Chen L, Wu W, Yang J, Yang Z, Liu S. Andrographolide inhibits influenza A virus-induced inflammation in a murine model through NF- κ B and JAK-STAT signalling pathway. *Microbes Infect.* 2017, 19(12):605-615. doi: 10.1016/j.micinf.2017.08.009.

Hu XY, Wu RH, Logue M, Blondel C, Lai LYW, Stuart B, Flower A, Fei YT, Moore M, Shepherd J, Liu JP, Lewith G. *Andrographis paniculata* (Chu n X n Lián) for symptomatic relief of

acute respiratory tract infections in adults and children: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017 Aug 4;12(8):e0181780. doi: 10.1371/journal.pone.0181780.

Nagai T, Kataoka E, Aoki Y, Hokari R, Kiyohara H, Yamada H. Alleviative Effects of a Kampo (A Japanese Herbal) Medicine "Maoto (Ma-Huang-Tang)" on the Early Phase of Influenza Virus Infection and Its Possible Mode of Action. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014, 187036 2014.

Nabeshima S, Kashiwagi K, Ajisaka K, Masui S, Takeoka H, Ikematsu H, Kashiwagi S. A Randomized, Controlled Trial Comparing Traditional Herbal Medicine and Neuraminidase Inhibitors in the Treatment of Seasonal Influenza. *J Infect Chemother* 2012, 18(4): 534-543

Yoshino T, Arita R, Horiba Y, Watanabe K. The use of maoto (Ma-Huang-Tang), a traditional Japanese Kampo medicine, to alleviate flu symptoms: a systematic review and meta-analysis. *BMC Complement Altern Med* 19, 68 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2474->

FICO D'INDIA

Florinda

LINEA DERMOCOSMETICA

CON OLIO DI SEMI DI FICO D'INDIA

BIO ORGANIC

- Ricco di VITAMINA E
- Ricco di acidi grassi polinsaturi
- Antiossidante

Dermatologicamente testato
Nickel tested

In erboristeria, parafarmacia e farmacia

La Dispensa S.r.l. Via Circonvallazione 67 - 20882 Bellusco (MB) ITALY

www.saponiflorinda.it
www.ladispensabellusco.it