

Monografia *Boswellia serrata*

NOME BOTANICO: *Boswellia serrata* Roxb (fig.1).

NOME COMUNE: Boswellia, incenso indiano, salai guggal.

FAMIGLIA: Burseraceae.

HABITAT: originaria delle regioni subtropicali dell'Africa e dell'Arabia Saudita e dell'India centrale.

PARTE USATA: la droga è rappresentata dalla resina gommosa (*salai guggal*) che fuoriesce dalla corteccia incisa della boswellia.



Fig. 1 *Boswellia serrata*

COMPOSIZIONE CHIMICA

È una droga ricca di oleoresine, che sono miscele di resine e di oli essenziali. La frazione resinosa è composta principalmente da triterpeni, e costituisce circa il 55% della droga.

Si ritrova anche una certa quantità di gomme e di gommoresine, che nel complesso formano circa il 23% di questa droga.

La resina è costituita da una miscela di acidi triterpenici pentaciclici derivati dall'acido boswellico. Sono anche presenti quattro acidi triterpenici tetraciclici detti acidi tirucalleni, un alcool diterpenico, beta-sitosterolo e alcuni flobafeni.

Si ritrovano anche piccole quantità di olio essenziale.

La frazione gommosa è ricca di polisaccaridi.

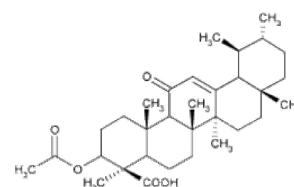


Fig. 2 Acido 3-acetil-11-keto-β-boswellico

PROPRIETA' TERAPEUTICHE

Attività antinfiammatoria ed antidolorifica

Gli acidi boswellici ostacolano in modo dose dipendente la formazione di leucotriene B₄ a partire dall'acido arachidonico in leucociti peritoneali di ratto coltivati in vitro. Tale azione sarebbe dovuta ad inibizione selettiva della 5-lipo-ossigenasi (5-LO) che interviene già a dosi di 5 microgrammi/ml, mentre non sembra capace di influenzare la ciclo-ossigenasi e la 12-lipo-ossigenasi (2).

Gli acidi boswellici, probabilmente, si legano in modo selettivo ai siti, non ancora identificati, per i triterpeni pentaciclici, presenti sull'enzima e diversi dai siti recettoriali dell'acido arachidonico (1a). Il legame al sito effettore è mediato dal sistema ciclico triterpenico, mentre per l'attività inibente sulla 5-LO, sono necessari alcuni gruppi funzionali, in special modo quello che tonico in 11 e la funzionalità idrofila in 4. La funzione carbossilica in 4 è essenziale, tuttavia questo gruppo da solo non è sufficiente per inibire completamente la 5-LO, è richiesta infatti la compresenza del gruppo che tonico in 11, che da solo, però, non conferisce attività inibente alla molecola. Inoltre questa droga sembra anche in grado di inibire, in vitro, le elastasi e le ialuronidasi, enzimi proteolitici notoriamente distruttivi, prodotti dai leucociti richiamati per fenomeni chemiotattici nel luogo dove è presente un evento flogistico (2a).

Per questo motivo l'azione della *Boswellia* a livello articolare non è solo sintomatica ma anche curativa, poiché riduce l'assottigliamento della cartilagine articolare facilitato dagli enzimi nominati prima.

Solo gli acidi boswellici possiedono la proprietà di bloccare sia il rilascio di elastasi leucocitaria umana, sia la 5-lipossigenasi, due enzimi che aumentano in maniera parallela in una serie di malattie infiammatorie quali i processi infiammatori dell'intestino, la fibrosi cistica, la bronchite cronica. Per questo il blocco dei due enzimi pro-infiammatori sopra indicati da parte degli acidi boswellici, fa di questi ultimi un'importante risorsa terapeutica nelle patologie infiammatorie.

Non agendo sulla sintesi delle prostaglandine, catalizzata dalle ciclossigenasi, la boswellia non presenta gli effetti collaterali tipici dei FANS e dei salicilati.

L'estratto etanolico di boswellia si è dimostrato efficace nel ridurre la flogosi e l'edema indotto nella zampa del ratto dalla carragenina e dal destrano, e tale effetto si verifica anche nell'animale surrenectomizzato.

Un recentissimo studio ha valutato le basi genetiche dell'effetto antinfiammatorio di un estratto standardizzato di boswellia in un sistema che induceva l'espressione dei geni attivati dal TNF-α nelle cellule endoteliali microvascolari umane.

Dalla mappatura di tutti i 522 geni che possono essere attivati dal TNF- α nelle cellule dell'endotelio microvascolare è emerso che 113 (direttamente correlati ai processi infiammatori, alla adesione cellulare e alla proteolisi) si sono rilevati sensibili al trattamento con estratto di boswellia. Dai test emerge dunque la capacità dell'estratto di inibire l'attivazione di alcuni dei meccanismi alla base dei processi infiammatori attivati dal TNF- α . Gli stessi autori hanno poi confermato i risultati ottenuti testando in vivo l'estratto sull'edema da carragenina nella zampa di ratto e osservando un significativo effetto antinfiammatorio (17a). E' stato fatto uno studio in vitro per valutare la minima dose efficace di estratto di boswellia. A questo scopo venivano usati dei leucociti stimolati col calcio ionoforo, nei quali l'estratto della droga inibiva la 5 lipossigenasi a partire dalla concentrazione di 15 microgrammi/ml.

Azione sull'intestino

E' stato fatto uno studio nel ratto per valutare l'effetto dell'estratto di Boswellia sull'infiammazione dell'intestino sperimentalmente indotta. Agli animali veniva provocata un'ileite tramite due iniezioni sottocutanee di indometacina ciascuna della dose di 7,5 mg/kg. e contemporaneamente gli animali ricevevano per os un estratto di Boswellia o acidi boswellici purificati a dosi per kg di peso corporeo, equivalenti a quelle consigliate nell'uomo per 2 giorni. La valutazione era fatta controllando l'istologia dell'ileo e il numero di leucociti adesi alla mucosa ileale. Come previsto l'indometacina causava uno spiccato aumento dell'adesione dei leucociti alla mucosa e severi danni istologici alla mucosa ileale, che erano notevolmente attenuati negli animali che ricevevano l'estratto di Boswellia o gli acidi boswellici puri, in particolare per quel che riguarda l'adesione dei leucociti, diminuita del 90%.

Uno studio in vitro ha esaminato l'effetto dell'acido acetil-11-keo-boswellico (AKBA) sulla enterocolite indotta nel ratto dal destrano sodio solfato, paragonandolo a quello degli steroidi. Si è visto che l'AKBA riduceva in modo consistente il numero dei leucociti e delle piastrine adesi alle pareti delle venule della parete intestinale. Siccome è noto che nella colite da destrano sodio solfato la P-selectina media l'adesione dei leucociti e delle piastrine alle venule si è valutata l'espressione della P-selectina nel microcircolo del colon. Si è visto che l'AKBA preveniva la up-regulation della P-selectina associata con la colite in oggetto. Gli effetti dell'AKBA sulla colite erano simili a quelli degli steroidi. Lo studio indica che l'azione antiflogistica dell'AKBA a livello intestinale è valida e che la P-selectina è il target di questa azione antiflogistica (14).

Uno studio nel ratto ha valutato l'effetto dell'estratto di boswellia sulla motilità intestinale e sulla diarrea. Si è visto che questo estratto riduceva le contrazioni intestinali indotte dall'elettricità, dall'acetilcolina e dal cloruro di bario nell'ileo isolato di cavia. L'effetto inibitorio dell'estratto di boswellia sulle contrazioni indotte dall'acetilcolina era ridotto dai bloccanti dei canali L del calcio come il verapamil e la nifedipina ma non dall'acido ciclopiazonico, un inibitore della Ca²⁺ATPasi del reticolo sarcoplasmatico, dal rolipram, un inibitore della fosfodiesterasi tipo IV e dal zileuton, un inibitore della lipossigenasi. L'estratto di boswellia peraltro non modificava la motilità intestinale né nel tenue né nel crasso. Lo studio dimostra quindi che l'estratto di boswellia riduce la motilità intestinale con un meccanismo di tipo calcioantagonista che coinvolge i canali del calcio tipo L e ostacola la diarrea (15).

Attività anticomplemento

L'attività anticomplemento è stata valutata per mezzo di saggi in vitro, basati sull'immunoemolisi di eritrociti. E' stato riscontrato un pronunciato effetto inibitorio sull'attività emolitica del sistema del complemento, da parte degli acidi boswellici, sulla via classica, ma non su quella alternativa (15a).

Nel valutare gli effetti di questi principi attivi sui singoli complementi della via classica, è stato osservato un effetto inibitorio sull'attività dell'enzima C3-convertasi, massimo alla concentrazione di 1mg/ml. Tale effetto è stato riscontrato anche in sperimentazioni in vivo, su cavie, dove l'inibizione massima è stata ottenuta nel siero prelevato dopo 30 minuti dall'iniezione. I risultati di queste sperimentazioni fanno dunque supporre che l'attività antinfiammatoria degli acidi boswellici possa essere dovuta ad un'inibizione dell'attivazione del complemento, attribuibile all'inibizione della C3-convertasi.

Attività immunomodulante

In studi su modello animale si è visto che la somministrazione orale singola di acidi boswellici inibisce la reazione di ipersensibilità ritardata e la risposta primaria umorale ai globuli rossi di pecora, mentre dosi

orali multiple riducono la reazione di ipersensibilità ritardata, il fissaggio complemento-anticorpo e aumentano in modo debole la sintesi degli anticorpi umorali (15b)

In alcuni studi in vitro si è potuto riscontrare che, in camere di migrazione leucocitaria, dell'estratto alcolico dà un'inibizione dose-dipendente della migrazione di leucociti polimorfonucleati, effetto non dovuto ad attività citotossica.

Dato che interferenza con la migrazione leucocitaria nel sito dell'infiammazione è un importante meccanismo d'azione dei farmaci antinfiammatori, è stata indagata l'attività dell'estratto utilizzando il modello di pleurite indotta da carragenina nel ratto, che è considerato appropriato per misurare la chemiotassi in vivo, attribuita all'attivazione del complemento. In questi saggi, l'estratto alcolico di *Boswellia* ha significativamente inibito l'infiltrazione di leucociti polimorfonucleati nella cavità pleurica e ridotto il volume di essudato pleurico ed il numero di leucociti totale (15c). Gli autori hanno quindi ipotizzato che l'effetto sulla migrazione leucocitaria potesse essere attribuito ad un'inibizione del rilascio o della formazione di fattori chemiotattici.

Successivamente è stata svolta un'altra indagine sull'efficacia degli acidi boswellici nei confronti dell'infiltrazione leucocitaria nel sito infiammato, utilizzando un modello di artrite immunomediata somigliante, per molti aspetti, all'artrite reumatoide umana: l'artrite indotta da albumina bovina serica (BSA) nel coniglio. La somministrazione di acidi boswellici ha prodotto una significativa diminuzione, correlata alla dose, della popolazione leucocitaria nel fluido sinoviale.

Attività antitumorale

E' noto che i metabolici dell'acido arachidonico, come 5-HETE, LTC₄ e LTD₄ (via della 5-LO), favoriscono la crescita in vitro di alcune linee cellulari tumorali e che vari inibitori della 5-LO impediscono in vivo la crescita tumorale, mediante un meccanismo di interferenza della sintesi del DNA (22).

Partendo da queste premesse, è stato condotto un ulteriore studio, più recente, sull'attività antitumorale degli acidi boswellici, essendo questi degli inibitori specifici della 5-LO. Sono stati testati dei campioni estrattivi e purificati di alcuni acidi boswellici che, a concentrazioni micromolari e in maniera dose-dipendente, hanno inibito del 50% l'incorporazione, in cellule di leucemia umana HL-60, di timidina, uridina e leucina marcate con trizio (indici della loro interferenza rispettivamente nella sintesi di DNA, RNA e proteica). Il più attivo è risultato essere l'acido 3-O-acetil-11-keto- β -boswellico (23).

Jian-Jun Li et al., dopo aver dimostrato che gli acidi boswellici hanno effetto antiproliferativo e apoptotico sulle cellule HT29 del cancro del colon e sulla base della sicurezza di impiego di questa droga che non inibisce le ciclossigenasi e non ha dato effetti collaterali nei pazienti con malattia infiammatoria intestinale, hanno auspicato ulteriori studi che permettevano di testarli come chemioterapia preventiva nei confronti del cancro del colon (15d).

STUDI CLINICI

Osteoartrite

L'artrite reumatoide è una malattia molto diffusa ed altamente invalidante, nella quale il processo infiammatorio cronico provoca dolore e distruzione della matrice ossea e cartilaginea, con conseguenti menomazioni funzionali ed alterazioni sistemiche. La sua eziologia non è ancora ben conosciuta, sono state evocate complesse interazioni di fattori genetici, immunitari e locali: è ritenuta comunemente una malattia autoimmune.

Prove cliniche sono state condotte presso il Patiala Medical College, su pazienti con artropatie, con un protocollo di sperimentazione clinica che aderiva ai criteri americani sull'artrite reumatoide. E' risultato che gli acidi boswellici, somministrati oralmente alla dose di 200mg, tre volte al giorno, per più di otto settimane, hanno significativamente migliorato la sintomatologia (rigidità, debolezza, gonfiore) e ristabilito l'attività funzionale delle articolazioni. Anche alcuni parametri clinici, quali la sedimentazione eritrocitaria e il fattore reumatoide, erano positivamente modificati (3).

E' stato fatto uno studio clinico in doppio cieco per valutare l'efficacia della droga in un gruppo di 42 pazienti affetti da osteoartrite. Essi ricevevano un estratto della droga per via orale per 3 mesi, mentre la

valutazione dell'efficacia era affidata in parte alla compilazione di un questionario sintomatologico da parte dei pazienti stessi e in parte ai risultati di alcuni tests specifici quali il Ritchie articular index, il Joint score e il Disability score. Inoltre venivano effettuati alcuni altri esami quali la VES ed opportune valutazioni radiologiche. I risultati finali evidenziavano un netto miglioramento della sintomatologia soggettiva registrato dai pazienti ($p < 0,001$), con un significativo progresso ($p < 0,05$) anche dei risultati dei tests specifici. Gli esami radiologici invece non evidenziavano variazioni significative prima e dopo la fine della sperimentazione, mentre gli effetti collaterali registrati sono stati di lieve entità e non tali da richiedere la sospensione del trattamento (3a).

Uno studio clinico controllato ha valutato l'efficacia della boswellia in pazienti con osteoartrite del ginocchio. Sono stati arruolati 30 pazienti, trattati con estratto secco di boswellia alla dose di 400 mg/die o con placebo per 2 mesi. Al termine di questo periodo di tempo i pazienti del gruppo verum passavano al placebo e viceversa. La valutazione era fatta ricorrendo ad una scala validata di valutazione della sintomatologia algica pre e post terapia. Si è visto che i pazienti del gruppo boswellia avevano, al termine della sperimentazione, un significativo calo della sintomatologia e un conseguente miglioramento della mobilità, senza modificazioni nel quadro radiologico. L'incidenza di effetti collaterali è stata bassissima, poiché solo 3 pazienti del gruppo boswellia e 2 del gruppo placebo hanno avuto modici disturbi gastrointestinali (10).

Colite ulcerosa e Morbo di Crohn

È stato fatto uno studio clinico su un gruppo di pazienti affetti da rettocolite ulcerosa di grado 2 e 3, ai quali veniva somministrata una dose di 350 mg/die per os di estratto alcolico di boswellia per 6 settimane. La valutazione era fatta sulle caratteristiche delle feci, sull'aspetto istologico della mucosa del colon e su alcuni parametri biochimici quali emoglobinemica, sideremia, calcemia, fosforemia, proteinemia totale e livelli di leucociti e di eosinofili, eseguiti sia pre terapia sia al termine della stessa. Un gruppo di pazienti con la stessa patologia riceveva 1g/die per os di sulfalazina serviva come controllo. Al termine della sperimentazione il miglioramento dei suddetti parametri era in media dell'82% con la boswellia e del 75% con la sulfalazina (7).

Un altro studio clinico in doppio cieco ha paragonato l'effetto dell'estratto di Boswellia al 65% in acidi boswellici con la mesalazina in 102 pazienti affetti da morbo di Crohn in fase attiva. La valutazione era fatta misurando il Crohn disease activity index (CDAI) pre e post terapia, della durata di 60 giorni. Si è visto che al termine della sperimentazione l'efficacia clinica della Boswellia era quasi identica a quella della mesalazina, con un'incidenza di effetti collaterali significativamente più bassa. Lo studio conclude affermando che, data l'efficacia molto simile delle sostanze esaminate, la Boswellia potrebbe essere preferibile data la scarsità dei suoi effetti collaterali (10).

Un altro studio clinico controllato ha arruolato 30 pazienti affetti da colite ulcerosa in fase iniziale, che ricevevano per os in parte (20 pazienti) estratto di Boswellia alla dose di 900 mg/die e in parte (10 pazienti) sulfasalazina alla dose di 3g. al giorno per 6 settimane. La valutazione era fatta valutando su una scala apposita l'intensità della sintomatologia, l'esame delle feci, l'esame emocromocitometrico completo, la sideremia, la calcemia, la fosforemia e l'elettroforesi delle proteine. Nel gruppo boswellia 14 pazienti avevano una subtotale remissione della sintomatologia dopo 6 settimane con notevole miglioramento dei parametri ematochimici esaminati, il che accadeva in 4 dei 10 pazienti del gruppo sulfasalazina. L'incidenza degli effetti collaterali nel gruppo boswellia è stata bassissima, con 3 pazienti che hanno lamentato lievi dolori addominali con 2-3 evacuazioni al giorno (23).

Una metanalisi ha valutato l'effetto della Boswellia e delle altre terapie cosiddette complementari in pazienti affetti da rettocolite ulcerosa. Sono stati inclusi 7 studi clinici controllati di buona qualità, di cui 1 con il bismuto subsalicilato, 1 con la boswellia, 1 coi probiotici, 1 col prednisolone e 3 con la budesonide. Lo studio col bismuto subsalicilato ha arruolato 9 pazienti, che ricevevano per os 2348 mg/die di questa sostanza per 8 settimane, mostrando un miglioramento moderatamente superiore ($p < 0,003$) a quello ottenuto col placebo sia sui sintomi sia sull'istologia intestinale. Lo studio col prednisolone ha arruolato 11 pazienti, che ricevevano per os 50 mg/die del farmaco per 2 settimane. Il miglioramento clinico indotto dal farmaco

rispetto al placebo era ai limiti della significatività statistica ($p < 0,064$), mentre l'effetto sull'istologia non è stato studiato. Lo studio sulla boswellia ha arruolato 31 pazienti, il 44% dei quali mostrava un significativo miglioramento clinico contro il 27% osservato nel gruppo placebo ($p < 0,32$). Lo studio coi probiotici ha arruolato 29 pazienti, il 29% dei quali mostrava un miglioramento clinico significativo contro il 13% notato nel gruppo placebo ($p < 0,635$). Gli studi con la budesonide (9 mg/die per 6 o 8 settimane) hanno arruolato in tutto 94 pazienti, che mostravano un significativo miglioramento ($p < 0,05$) sia clinico sia istologico. La metanalisi indica che la budesonide pare essere efficace nel trattamento della rettocolite ulcerosa e che le altre sostanze testate hanno dati troppo frammentari e piccoli per poter trarre delle conclusioni (18).

Asma bronchiale

In uno studio clinico controllato, in doppio cieco contro placebo su pazienti sofferenti di asma bronchiale, si è evidenziato nel 70% dei casi un miglioramento della malattia con scomparsa dei sintomi e dei segni fisici come la dispnea, i ronchi, il numero di attacchi e una diminuzione del conteggio degli eosinofili (19).

INDICAZIONI PRINCIPALI

Artrite reumatoide, poliartriti croniche, rettocoliti ulcerose, Morbo di Crohn, processi infiammatori delle prime vie aeree, bronchiti croniche, stati febbrili e dolorosi, asma bronchiale, convalescenza.

EFFETTI COLLATERALI: rari casi di reazioni allergiche cutanee.

CONTROINDICAZIONI: nessuna conosciuta.

INTERAZIONI CON FARMACI: non note.

FARMACOCINETICA: la farmacocinetica della boswellia è stata studiata su 12 volontari sani che hanno assunto per via orale 333 mg di un estratto della droga, con prelievi di sangue venoso effettuati prima della somministrazione della droga e a intervalli regolari fino a 840 minuti; dalle analisi con HPLC è emerso che il picco ematico dell'acido acetil 11-cheto- β -boswellico (AKBA) viene raggiunto a $4,5 \pm 0,55$ ore dalla somministrazione e che la concentrazione diminuisce progressivamente (emivita di circa 6 ore). Sulla base di questi dati gli autori concludono che la droga andrebbe somministrata a intervalli di circa 6 ore. Lo *steady state* viene raggiunto in circa 30 ore (20).

DATI TOSSICOLOGICI: nel ratto non sono stati osservati effetti negativi sul feto né sugli apparati cardiovascolare, gastroenterico e respiratorio e neppure sul sistema nervoso. La DL 50 nel ratto sia per via orale sia per via intraperitoneale è superiore a 2g/kg/die. La somministrazione per os ai ratti di acidi boswellici alle dosi di 250, 500 e 1000 mg/kg/die per 6 mesi non ha prodotto alcuna variazione nel comportamento degli animali né la comparsa di effetti collaterali rilevanti. Lo stesso dicasi in caso di somministrazione di dosi analoghe per 6 mesi a primati. Le indagini istopatologiche dei tessuti dei principali organi degli animali coinvolti negli studi suddetti non hanno rilevato evidenti anomalie nell'architettura cellulare.

Sono stati condotti anche studi di teratogenicità, somministrando per via orale ai ratti gli acidi boswellici alle dosi di 250, 500 e 1000 mg/kg/die dal sesto al quindicesimo giorno di gravidanza. Non vi sono stati effetti negativi sul periodo di gestazione, sul peso e sulla taglia dei cuccioli, sul tasso di natalità e sullo sviluppo psicofisico dei neonati. Non ci sono dati sul suo uso in gravidanza e durante l'allattamento. Può essere usata in età pediatrica.

Confronto con i FANS – In un confronto con fenilbutazone, il cui indice ulcerogenico (1.75) è risultato significativamente elevato, anche a bassi dosaggi, l'estratto etanólico di boswellia non ha dimostrato alcuna attività ulcerogena, anche alla dose di 1g/kg, dopo essere stato somministrato oralmente a ratti per 6 giorni. Neanche gli acidi boswellici, saggiati per 3 giorni sui ratti, hanno mostrato possedere attività ulcerogena, anche alle dosi di 1000mg/kg. Essi hanno invece esibito un effetto protettivo nei confronti di ulcere indotte da HCl-alcool o indometacina, nei ratti, alle dosi di 200-500 mg/kg p.o. (21).

BIBLIOGRAFIA DISPONIBILE SU RICHIESTA