

MONOGRAFIA CAMELLIA SINENSIS

Camellia sinensis Kuntze, della famiglia delle Theaceae, è comunemente chiamata the verde ed è una pianta nativa della Cina e dell'India.

La parte utilizzata sono le foglie torrefatte che, direttamente dopo la raccolta, danno il thè verde mentre quelle che subiscono una parziale fermentazione, prima di essere seccate in corrente d'aria calda, danno il thè nero. Il the oolong è semifermentato.

COMPOSIZIONE CHIMICA

Le foglie contengono basi xantiniche (caffeina, teofillina e teobromina), proteine, glucosidi solubili, vitamine (B₁, B₂, C), elementi minerali, olio essenziale e una varietà di sostanze polifenoliche molto attive di cui il 70% è rappresentato dalle catechine Epicatechina (EC), Epigallocatechina (EGC), Epicatechina gallato (ECG) e Epigallocatechina-3-gallato (EGCG) (fig.1).

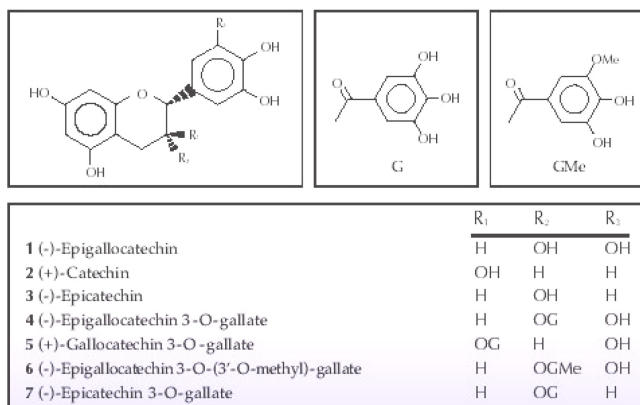


Fig.1

ATTIVITA' FARMACOLOGICHE

Il the possiede proprietà stimolanti, digestive, diuretiche, analgesiche ed antiossidanti. Dagli studi è emerso che questa pianta svolge interessanti attività farmacologiche quali effetti antimutageni, antiaterosclerotici, ipocolesterolemizzanti, cardioprotettivi, antibatterici e di prevenzione dei tumori.

Attività di prevenzione tumorale e inibizione neoangiogenesi

I polifenoli del the verde sono in grado di inibire la crescita delle cellule tumorali e le cause di apoptosi delle linee cellulari umane del cancro al polmone e delle cellule del carcinoma della prostata e delle neoplasie gastrointestinali.

Il the verde ed i suoi polifenoli sono dotati di attività protettiva nei confronti dei tumori della pelle, indotti da radiazioni ultraviolette e da sostanze chimiche, nei ratti e si sono dimostrati in grado di inibire la carcinogenesi indotta chimicamente nei polmoni, esofago, stomaco, duodeno, colon, ghiandola mammaria e fegato.

Relativamente al cancro, modelli in vitro e sperimentali hanno dimostrato che i polifenoli del the verde lo prevengono, bloccando la formazione di sostanze cancerogene quali le nitrosammine, sopprimendo l'attivazione ed incrementando la detossificazione o il sequestro degli agenti cancerogeni.

Numerosi lavori hanno dimostrato che preparazioni di the verde inibiscono la cancerogenesi polmonare da agenti chimici o la comparsa di tumori polmonari spontanei in ceppi di topi che li sviluppano spontaneamente con elevata incidenza: gli estratti di the riducono anche la molteplicità e il volume di questi tumori.

Effetti chemiopreventivi, in topi e ratti, sono stati riportati verso tumori da agenti chimici di esofago, intestino tenue e colon e nella cancerogenesi spontanea del colon in un ceppo di topi con mutazioni del gene Apc (adenomatous polyposis colon).

Evidenze sperimentali sul topo evidenziano un secondo effetto di inibizione della crescita tumorale legato all'inibizione della neoangiogenesi, neoformazione di vasi sanguigni che forniscono ossigeno e nutrienti alle cellule neoplastiche e, quindi, necessaria per lo sviluppo del tumore.

Il più potente fattore angiogenetico è il fattore di crescita Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) il cui segnale viene ricevuto solo dalle cellule che possiedono il recettore corrispondente assicurando, così, la selettività d'azione sul tessuto bersaglio.

EGCG, e in misura minore altre catechine, inibiscono l'azione angiogenica del VEGF interferendo con la capacità di ricezione del segnale.

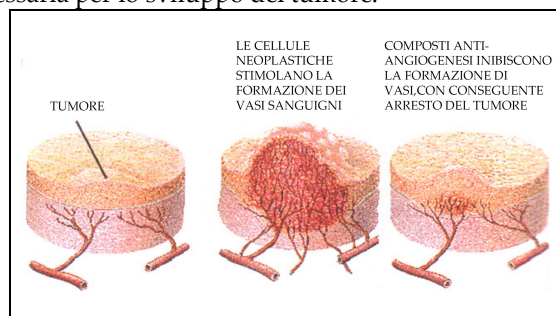


Fig.2

Tale inibizione è paragonabile a quella provocata dal Semaxanib, composto di sintesi proposto per la terapia antineoplastica.

EGCG era già noto in precedenza come inibitore di altri fattori di crescita, come il fattore di crescita dell'epidermide, il fattore di crescita per i fibroblasti ed il fattore di crescita derivato dalle piastrine, tutti importanti per la crescita tumorale. EGCG sembra quindi agire come un possibile agente antitumorale multifunzionale attraverso il suo effetto inibitore su diversi aspetti, sia della crescita che dell'angiogenesi tumorale.

Il recettore, al quale il fattore di crescita si lega tramite un legame, dà origine ad un segnale trasmesso attraverso una cascata di trasduttori, generalmente enzimi fosforilanti noti come protein-chinasi, che convogliano al nucleo l'informazione della moltiplicazione cellulare. La trasformazione da cellula normale a cellula neoplastica può verificarsi per un'errata regolazione di ciascuna di queste tappe, a partire dall'anomalia del fattore di crescita, che subisce una mutazione, fino all'attivazione di un gene nucleare alterato che permanentemente stimola (o non frena più) il programma di divisione cellulare.

In alcuni tipi di cellule neoplastiche, EGCG ed altri polifenoli del the, inibiscono le chinasi coinvolte nella trasduzione del segnale e le chinasi legate alle cicline, enzimi nucleari che mediano la moltiplicazione delle cellule. Ricerche recenti con cellule coltivate in vitro hanno dimostrato che EGCG è in grado di inibire, a concentrazioni raggiungibili in vivo, alcune chinasi. Si è visto che l'ornitina decarbossilasi (ODC), che catalizza la tappa regolatrice per la biosintesi delle poliamine, è strettamente legata alla proliferazione cellulare e alla cancerogenesi. Gli inibitori dell'ODC sono stati usati mentre altri sono ancora in fase di studio, nella prevenzione e terapia dei tumori.

E' stato suggerito che la deplezione delle poliamine indotta dal the verde, particolarmente marcata nelle cellule del carcinoma prostatico, possa offrire una spiegazione dell'attività antitumorale di questa condizione.

L'EGCG, attraverso l'inibizione di una protein chinasi, impedisce l'attivazione del fattore trascrizionale NFkB e, poiché questo agisce come fattore di sopravvivenza (anti-apoptotico) per cellule neoplastiche, il blocco di NFkB, ad opera dei polifenoli del the verde, potrebbe provocare apoptosi.

L'EGCG riduce l'attività catalitica di alcuni enzimi proteolitici quali MMPs-2 (Metalloproteinasi della matrice-2) e l'UPA (Urokinase Plasminagen Activator), utilizzati dalla cellula tumorale per metastatizzare ed aprire la strada alle cellule neoplastiche negli organi dove si è sviluppato il tumore; inoltre, la sua azione potrebbe estendersi anche al ciclo cellulare favorendo i processi apoptotici nelle cellule neoplastiche.

In diversi studi condotti in vitro su cellule tumorali, è stato dimostrato che l'EGCG inibisce l'enzima diidrofolato redattasi, target molecolare per alcuni farmaci antitumorali come il metotressato. L'inibizione della diidrofolato redattasi priva la cellula dei diversi coenzimi a base di folato e,

conseguentemente, provoca diminuzione della biosintesi di acido timidilico, metionina e purine portando all'inibizione della sintesi di DNA e RNA e, quindi, alla morte cellulare.

Attività antiossidante

I polifenoli del the verde, in studi sperimentali, hanno dimostrato una capacità protettiva, nei confronti dei fenomeni ossidativi, superiore a quella delle vitamine C ed E ed hanno indotto un aumento significativo dell'attività degli enzimi antiossidanti e detossificanti (glutazione perossidasi, glutazione reduttasi, glutazione-S-trasferasi, catalasi e chinone reduttasi) nell'intestino tenue, nel fegato e nei polmoni.

I polifenoli estratti dal the verde esercitano un'azione antiinvasiva, su modelli in vitro, che sembrerebbe dovuta all'accertata capacità antiossidante dei costituenti chimici del the verde. Preparazioni di the verde sono capaci di eliminare o legare diverse specie reattive dell'ossigeno (ROS) come il radicale superossido, l'ossigeno singoletto, il radicale ossidrilico, l'ossido nitrico e il perossinitrito.

Fra le catechine, l'epigallocatechina gallata (EGCG), grazie alla sua struttura, è la più attiva nel reagire con le diverse ROS: essa può legare i metalli di transizione e impedire la loro azione catalitica nella formazione delle ROS. L'azione scavenger di EGCG, nei riguardi di alcune ROS, è maggiore di quella dell'acido ascorbico e del tocoferolo.

L'azione antiossidante è certamente alla base della protezione esercitata dal the verde verso lesioni nei quali il ruolo delle ROS è indubbiamente importante, come la patologia da ischemia-riperfusion e quella da etanolo nel fegato.

L'enzima epatico xantina-ossidasi (XO) produce acido urico e specie reattive dell'ossigeno (ROS) durante il catabolismo delle purine. I polifenoli, essendo potenti antiossidanti, sembrano ridurre lo stress ossidativo. L'inibizione della XO pare sia legata all'azione di 5 catechine del the verde e a 2 flavonoidi. L'epigallocatechina gallata è risultata la più attiva, con valori di inibizione pari a quelli dell'allopurinolo (sostanza di riferimento per l'attività antiossidante).

L'ossidazione delle LDL è incrementata durante lo sviluppo dell'aterosclerosi e dei disturbi coronarici. Gli antiossidanti dietetici, attraverso un effetto protettivo sull'ossidazione delle LDL, possono ridurre il rischio di disturbi cardiaci. I polifenoli del the verde sono in grado di inibire in vitro l'ossidazione delle LDL rame-indotta o cellulo-mediata. Il the verde si è dimostrato in grado di diminuire i livelli di colesterolo ematico e la biosintesi epatica di colesterolo nei ratti a dieta ipocolesterolemica (vedi attività di inibizione 5-alfa-reduttasi).

Inibizione 5-alfa-reduttasi

I polifenoli del the verde hanno dimostrato un'interessante azione di inibizione delle 5-alfa-reduttasi di tipo 1 e degli enzimi coinvolti nello sviluppo delle anomalie androgeno-dipendenti di prostata e pelle. Tale azione svolge un ruolo fondamentale nei disturbi e nelle patologie in cui sono coinvolti alti livelli di ormoni sessuali, quali iperplasia prostatica benigna, calvizie, acne, pelle grassa e untuosa e dermatite seborroica.

Stimolazione del metabolismo basale

I polifenoli del the verde sono in grado di aumentare, in maniera dose dipendente, il tasso di adrenalina nel sangue stimolando il metabolismo basale e la termogenesi, per incremento della lipolisi e conseguente consumo di lipidi.

Inibizione biosintesi colesterolo

Le gallo catechine del the verde, nei ratti, si sono dimostrate inibitori potenti e selettivi dello Squalene Epossidasi (SE), enzima che converte lo squalene in (3S)2,3-ossidosqualene, precursore del colesterolo. Lo SE e lo HMG-CoA reduttasi sono due enzimi molto importanti nella sintesi endogena del colesterolo, ma, mentre gli inibitori della HMG-CoA reduttasi (statine, estratto di carciofo), comunemente utilizzati in clinica come ipocolesterolemizzanti, sopprimono tutte le vie metaboliche della biosintesi a partire da mevalonato, gli inibitori dello SE sono un altro potenziale target come agenti terapeutici per l'ipercolesterolemia.

Attività antibatterica

Il the verde ed i suoi polifenoli sono dotati di attività antibatterica ad ampio spettro inibendo la crescita di diversi microrganismi patogeni quali *Vibrio cholerae*, *Salmonella typhi*, *Shigella*, *Salmonella*, *Clostridium pseudomonas* e altri.

STUDI CLINICI

- Molteplici studi controllati condotti in Giappone e pubblicati tra il 1988 e il 1997, indicano che il consumo di the verde ha diminuito il rischio di tumori allo stomaco e al colon. Nella zona di Shizouka, dove il the verde è la bevanda principale, il tasso di mortalità dovuto ai tumori, soprattutto quello allo stomaco, in entrambi i sessi, è significativamente più basso rispetto alla media della popolazione giapponese.

In uno studio a campione condotto sugli uomini giapponesi, è stato riscontrato un abbassamento dei livelli di colesterolo totale nel sangue in associazione ad un incremento del consumo di the verde, mentre i trigliceridi e le HDL non hanno avuto cambiamenti significativi.

- Nel 1997 Kohlmeier et al. hanno riportato, in base a studi epidemiologici condotti sui tumori a livello di stomaco, colon e polmone, che il the verde possiede un effetto protettivo nei confronti del cancro gastrico e del cancro al colon e che tale effetto protettivo è legato alle alte assunzioni del the verde nelle popolazioni ad alto rischio.
- Al 2° Simposio Internazionale Scientifico sul the e Salute umana (1998), sono stati approfonditi l'efficacia ed il ruolo del the e dei suoi composti nei confronti del rischio tumorale e dell'incidenza dei disturbi cardiovascolari. E' stato riscontrato che il the, ed in particolare il the verde, gioca un ruolo importante nella prevenzione di processi patologici mediati dal danno ossidativo in quanto è una fonte dietetica di antiossidanti. Recentemente è stato riportato che i polifenoli del the verde, applicati topicamente sulla pelle, sono in grado di prevenire l'eritema indotto dai raggi UVB e i danni al DNA.
- Le forme di cancro per la prevenzione delle quali il the verde sembra più efficace sono quelle del tratto gastrointestinale, del polmone ed i cancri legati agli estrogeni tra i quali la maggior parte dei cancri alla mammella. Uno studio condotto a Shanghai ha mostrato una evidente relazione inversa tra il consumo di the verde e i vari carcinomi. Negli uomini, in rapporto a chi non beveva regolarmente the verde, il gruppo che ne aveva il più alto consumo, rivelava un rischio ridotto del 18% per il cancro del colon, del 28% per il cancro del retto e del 37% per quello del pancreas. Nelle donne il gruppo con il consumo più alto di the verde, aveva un rischio ridotto del 33% per il cancro del colon, del 43% per quello del retto e del 47% per quello del pancreas. Nella prevenzione del cancro alla mammella, gli studi in vitro hanno mostrato che gli estratti del the verde hanno effetti inibitori sulla crescita di linee cellulari mammarie cancerose. La principale azione antitumorale è l'inibizione dell'interazione tra gli estrogeni e i loro recettori.

INDICAZIONI

Coadiuvante nella prevenzione delle neoplasie gastrointestinali, ipertrofia prostatica benigna, alopecia androgenetica, dermatite seborroica, coadiuvante nella terapia dell'obesità, ipercolesterolemia.

FARMACOCINETICA

La biodisponibilità orale dei maggiori costituenti del the verde, le catechine, è molto bassa. L'epigallocatechina gallato (EGCG) e l'epicatechina gallato (ECG) sono presenti nel plasma soprattutto in forma libera, mentre l'epicatechina (EC) e l'epigallocatechina (EGC) sono principalmente presenti come coniugati glucuronidi e solfati. L'assunzione di the verde porta ad un massimo di concentrazione plasmatica dopo circa due ore, la vita media nel plasma di EGCG è di circa 5 ore, doppia di quella di EGC e EC. Questi composti scompaiono dal plasma e vengono quindi eliminati con le urine nel giro di 7-9 ore.

EFFETTI COLLATERALI

L'abuso di the verde, ovvero l'utilizzazione prolungata e a forte dosi, può provocare un'intossicazione cronica (teismo) caratterizzata da insonnia, perdita dell'appetito e turbe nervose.

BIBLIOGRAFIA DISPONIBILE SU RICHIESTA