

## ATTIVAZIONE T LINFOCITARIA con *Echinacea* ssp.

Le parti aeree o sotterranee delle tre specie medicinali appartenenti al genere *Echinacea* esercitano attività farmacologiche sovrapponibili e vengono praticamente impiegate per le stesse indicazioni terapeutiche.

In particolare, è stato appurato che i preparati di queste piante sono efficaci nell'aumentare la resistenza degli animali di laboratorio in vari modelli di infezioni batteriche e fungine sperimentali. Come avviene spesso nel caso delle sostanze vegetali, i costituenti chimici responsabili di tale attività farmacologica sono molteplici: principalmente i polisaccaridi, le glicoproteine e l'acido cicorico.

I polisaccaridi di *E. purpurea* possono, a varie concentrazioni, stimolare i macrofagi a rilasciare il tumour necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e l'interferone- $\beta_2$ . Queste sostanze hanno anche dimostrato di essere in grado di proteggere gli animali da esperimento dagli effetti delle infezioni provocate da funghi della specie *Candida albicans* e da ceppi di *Listeria monocytogenes*; il trattamento di topi immunodepressi con questi polisaccaridi mediante la somministrazione di ciclofosfamida o di ciclosporina A, ha infatti ripristinato la capacità di resistenza degli animali contro le infezioni mortali provocate da questi due microrganismi patogeni, la cui soppressione da parte degli organismi infettati è in prevalenza dipendente rispettivamente dall'attività dei macrofagi e da quella dei granulociti.

È infatti noto da tempo che sostanze di natura polimerica, come ad esempio i lipopolisaccaridi (LPS), sono in grado di stimolare l'attività dei macrofagi; il possesso di questa proprietà anche da parte di una frazione ricca di polisaccaridi imprecisati ottenuta da un estratto di *E. purpurea* è stata dimostrata dai risultati degli studi *in vitro* condotti da Stimpel e coll. Luettig e coll. hanno fornito invece la prova che uno dei polisaccaridi attivi contenuto nelle piante del genere *Echinacea* è un arabinogalattano acido del peso molecolare di 75.000 Dalton; questa sostanza interagisce prevalentemente con i macrofagi, stimolandone *in vitro* e *in vivo* varie funzioni, mentre i linfociti T rispondono solo molto debolmente alla sua azione e i linfociti B risultano totalmente insensibili; l'attività citotossica indotta dall'arabinogalattano acido è dovuta al rilascio di radicali liberi di ossigeno da parte dei macrofagi ed è risultata esplicarsi contro varie linee cellulari tumorali e contro parassiti come *Leishmania enrietti*.

È stato recentissimamente dimostrato (2006) che i polisaccaridi contenuti in molte piante medicinali attivano il complemento e vari di questi composti esercitano anche altre attività immunomodulanti. Esiste infatti evidenza che l'attivazione del complemento sia intrinsecamente associata a molteplici fenomeni immunologici, tra i quali figurano l'immunostimolazione e la risposta infiammatoria. L'attivazione del complemento da parte dei polisaccaridi avviene attraverso la via classica, cioè con la formazione di immunocomplessi. Quando il sangue umano privato delle immunoglobuline IgG è stato messo a contatto con i polisaccaridi di *Artemisia princeps* Pamp. (Asteraceae), la capacità di questi composti di attivare il complemento è risultata significativamente ridotta; ciò significa che il sangue umano normale contiene anticorpi naturali contro i polisaccaridi di questa pianta (vengono definiti naturali quegli anticorpi che reagiscono contro molecole endogene o esogene in assenza di immunizzazione preventiva).

Queste premesse hanno indotto ad intraprendere uno studio finalizzato ad individuare, impiegando un metodo ELISA diretto, la presenza nel siero e nel colostro umani di anticorpi che reagiscono contro i polisaccaridi delle piante medicinali che attivano il complemento.

Sia il siero che il colostro hanno mostrato di contenere immunoglobuline IgM, IgG, IgA e appartenenti alla classe secretoria IgA che reagiscono in varie misure contro i polisaccaridi attivi. Gli esperimenti condotti hanno dimostrato che le immunoglobuline IgG del normale siero umano riconoscono le regioni ramificate dei polisaccaridi come siti capaci di attivare il complemento. È risultato anche evidente che esiste una correlazione tra la reattività degli anticorpi appartenenti alla classe IgG e la potenza dei polisaccaridi nell'attivare il complemento.

Estratti purificati delle radici di *E. angustifolia* ed *E. purpurea* arricchiti in glicoproteine hanno invece stimolato l'attività dei linfociti B ed indotto il rilascio *in vitro* di interleuchina-1 (IL-1), TNF- $\alpha$  e di interferone- $\alpha\beta$  (IFN- $\alpha\beta$ ) da parte dei macrofagi; lo stesso effetto è stato anche riprodotto *in vivo*.

In uno studio recente, preparazioni commerciali di *E. purpurea* sono state saggiate a varie concentrazioni, confrontando la produzione di citochine valutata con il metodo ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) in macrofagi stimolati e non stimolati con endotossine; i livelli di IL-1, IL-6, IL-10 e TNF- $\alpha$  sono risultati marcatamente più elevati nei macrofagi coltivati anche in presenza di basse concentrazioni delle preparazioni in studio; i livelli di IL-6 sono risultati più bassi rispetto a quelli delle altre citochine, fatto questo che induce a ritenere che i costituenti attivi di *E. purpurea* non siano coinvolti nei meccanismi di induzione della fase acuta della risposta infiammatoria. I risultati di questo studio dimostrano che le preparazioni di *E. purpurea* inducono i macrofagi a rilasciare i mediatori delle prime risposte immunitarie; questo risultato è in accordo con gli studi *in vivo* nei quali le specie medicinali di *Echinacea* risultano più

efficaci nel proteggere dalle infezioni quando sono impiegate profilatticamente. Questo stesso studio è il primo che dimostra come *E. purpurea* sia in grado di indurre i macrofagi a produrre interleuchina-10, la citochina che svolge un ruolo primario nella regolazione delle funzioni dei linfociti T e B e degli antigeni della classe II del maggiore complesso di istocompatibilità.

Bodinet e coll. hanno comparato l'attività biologica degli estratti della radice di *E. angustifolia* e di *E. pallida* con quella di estratti della radice di *E. purpurea*. Gli estratti, ottenuti per macerazione delle radici con alcool etilico al 30% per 10 giorni (per gli esperimenti, sono stati utilizzati i retentati dopo ultrafiltrazione, i quali contenevano tutte le sostanze polimeriche ad alto peso molecolare contenute nelle piante in questione), sono stati saggiati per gli effetti sulla proliferazione delle cellule della milza di topi dei ceppi NMRI e CH3/HeJ per l'induzione di IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  e di interferoni *in vitro* e *in vivo* e per la produzione di anticorpi; gli autori hanno anche misurato l'attività antivirale dei preparati contro HSV-I (Herpes simplex virus-1). I retentati di *E. purpurea* sono risultati attivi in tutti i tests menzionati; i retentati di *E. angustifolia* sono risultati attivi nel test della stimolazione mitogenica (cellule di milza), hanno indotto *in vitro* e *in vivo* i macrofagi di topo a produrre IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$  e i linfociti a produrre INF- $\alpha\beta$ , hanno aumentato la produzione di anticorpi, ma l'attività anti-HSV -1 è risultata debole; i retentati di *E. pallida* sono risultati attivi nel test della stimolazione mitogenica (inducendo le cellule della milza a produrre INF- $\alpha\beta$ ), hanno aumentato la produzione di anticorpi e delle citochine IL-1 e IL-6 e, inoltre, hanno esibito una potente attività antivirale.

L'acido cicorico ha dimostrato di essere in grado di stimolare la fagocitosi dei macrofagi sia *in vitro* che *in vivo*, mentre l'echinacoside e il verbascoside sono risultati inattivi nel genere di saggi impiegati; inoltre, questa sostanza inibisce la ialuronidasi e protegge il collagene di tipo III dalla degradazione operata dai radicali liberi di ossigeno; il ruolo dell'acido cicorico è quindi importante agli effetti dell'attività farmacologica complessiva delle piante medicinali appartenenti al genere *Echinacea*.

**BIBLIOGRAFIA DISPONIBILE SU RICHIESTA**