

## **INCREMENTO DEL RILASCIO DI CATECOLAMINE E DI ALTRI NEUROTRASMETTITORI con Ginkgo biloba l.**

### **Attività su EDRF/NO e PGI<sub>2</sub>**

Gli effetti rilassanti dell'estratto di Ginkgo sulla muscolatura vasale sembrano legati al rilascio di EDRF (Endothelial Derived Relaxing Factor), una delle sostanze endogene che mediano il rilassamento dei vasi e che, recentemente, è stata identificata come ossido nitrico (NO). EDRF/NO induce vasodilatazione tramite l'attivazione di una guanilato ciclasi solubile nella muscolatura liscia vascolare e, dato che EDRF/NO è inattivato dall'anione superossido, l'estratto, probabilmente, protegge i suoi meccanismi tramite un'attività antiradicalica sui radicali dell'ossigeno.

L'effetto rilassante sui vasi sanguigni sembra coinvolgere anche l'aumento del rilascio della prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) dall'endotelio.

La prostaciclina è la prostaglandina con maggiore attività rilassante e antitrombotica.

L'estratto protegge la PGI<sub>2</sub> sintetasi (enzima che sintetizza la formazione di prostaciclina) dagli effetti distruttivi dei radicali idrossilici e dei perossidi lipidici.

### **Attività antiischemica e cardioprotettiva**

I radicali liberi sono coinvolti nel danno miocardico legato ad ischemia-riperfusion. Infatti, durante la riperfusione conseguente ad ischemia, vi è un aumento dei fenomeni di perossidazione lipidica, come provato dall'aumento dei livelli di malondialdeide e dalla riduzione dell'attività della superossido dismutasi nel tessuto miocardico.

Una droga antiischemica ideale dovrebbe avere attività free-radical scavenging o inibire la formazione dei radicali liberi o proteggere i meccanismi endogeni di difesa.

I risultati degli studi in vitro condotti negli ultimi 20 anni sull'estratto di Ginkgo biloba, suggeriscono che questo estratto può agire efficacemente sul sistema cardiovascolare, incluse arterie, vene, capillari ed elementi del sangue.

Sul cuore isolato di ratto, l'estratto ha dimostrato effetti antiaritmici sull'aritmia post-ischemica ed azione protettiva verso l'ischemia-riperfusion cardiaca da danno ossidativo, inibendo la formazione di radicali dell'ossigeno durante la riperfusione e proteggendo il legame e l'ossidazione dell'ascorbato, antiossidante miocardico endogeno.

Oltre all'estratto in toto, anche i ginkgolidi A e B e il bilobalide hanno mostrato effetti cardioprotettivi ed antiossidanti che, probabilmente, sono legati all'inibizione della formazione di radicali liberi più che a diretta attività free-radical scavenging.

Le cellule endoteliali, proprio per la loro localizzazione all'interfaccia tra il sangue ed i tessuti, giocano un ruolo chiave nei disturbi vascolari e sono il primo target degli eventi tossici che occorrono durante il processo ischemico.

L'estratto è in grado di proteggere le cellule endoteliali dalla citotossicità indotta dai radicali liberi generati durante i processi di ipossia-riossigenazione.

### **Attività sull'invecchiamento e sui disordini legati all'età**

L'estratto di Ginkgo biloba e il bilobalide sono stati testati in un modello in vitro di invecchiamento dei fibroblasti umani, stressati da etanolo, associato ad un decremento dei livelli cellulari di ATP. L'estratto e il bilobalide hanno dimostrato un effetto protettivo nei confronti della morte cellulare e il bilobalide ha anche dimostrato un effetto protettivo contro l'invecchiamento accelerato indotto dall'etanolo. L'estratto, inoltre, protegge i neuroni cerebellari dallo stress ossidativo indotto dal perossido di idrogeno e, pretrattandoli con l'estratto di Ginkgo, viene ridotta la morte neuronale.

E' ormai noto che la perossidazione delle LDL è uno dei meccanismi coinvolti nella formazione delle placche aterosclerotiche. Il danno ossidativo delle LDL, e la frammentazione dell'apolipoproteina B (ApoB), facilitano la deposizione del colesterolo nei macrofagi e la formazione delle "foam cells". L'estratto di Ginkgo è in grado di proteggere le LDL dallo stress ossidativo indotto da superossido e dai radicali perossile e idrossile.

In un estratto citosolico di cervello di ratti anziani, è stata riscontrata un'alta produzione di radicale superossido e una diminuzione dell'attività degli enzimi scavenger (SOD = superossido dismutasi). Ripetute somministrazioni orali di estratto di Ginkgo biloba per 33 mesi nei ratti anziani, sono state in grado di ridurre la produzione di radicali liberi dell'ossigeno e di aumentare l'attività del SOD.

### **Funzionalità cerebrale e plasticità neuronale**

La proteinchinasi C (PKC) sembra giocare un ruolo importante nel processo degenerativo neuronale conseguente l'ischemia neuronale transitoria, durante la quale avvengono cambiamenti nella distribuzione subcellulare e nell'attività dell'enzima.

L'estratto di Ginkgo si è dimostrato in grado di inibire l'attività della PKC.

Nel SNC il processo di rigenerazione è molto limitato ma, nonostante tutto, il cervello è in grado di rimodellare le connessioni danneggiate tra neuroni in aree specifiche. Apolipoproteine E e J (ApoE e ApoJ) sembrano essere coinvolte nei processi di rimodellamento associati alla plasticità sinaptica. Il danno neuronale, o la degenerazione, sono associate al rilascio di radicali liberi reattivi e di derivati lipidici tossici in grado di danneggiare l'integrità della membrana attraverso l'ossidazione dei lipidi o delle proteine.

L'effetto antiossidante dell'estratto di Ginkgo biloba sulla secrezione di ApoE e ApoJ è stato studiato in vitro sugli astrociti primari corticali (cellule gliali che proteggono il tessuto cerebrale da danni ossidativi) di ratti neonati e sulla sospensione di cellule di ippocampo, striato e corteccia entorinica di ratti adulti, esposti a stress ossidativo.

L'estratto sembra modulare la secrezione di ApoE e ApoJ nei modelli di coltura cellulare e nella sospensione di cellule cerebrali, interagendo, così, con lo stress ossidativo.

Gli aminoacidi eccitatori neurotossici quali il glutammato, sono rilasciati in larga quantità durante il processo ischemico. La formazione di PAF è probabilmente coinvolta nella patogenesi della degenerazione neuronale indotta dagli aminoacidi eccitatori.

I PAF-antagonisti ginkgolide A e B, in vitro, in colture di neuroni, hanno dimostrato un'attività protettiva dose-dipendente contro il danno neuronale indotto dal glutammato. Anche il bilobalide, dotato di proprietà PAF-antagonista, è in grado di proteggere le colture dei neuroni dell'ippocampo dal danno indotto dal glutammato.

La funzionalità del sistema nervoso dipende ampiamente dalla funzionalità dei recettori per i neurotrasmettitori.

E' stato studiato l'effetto di un estratto di Ginkgo biloba sui recettori  $\alpha_2$ -adrenergici e serotoninergici nella regione cognitiva cerebrale sui ratti invecchiati, paragonandoli a quelli di ratti giovani. Trattamenti ripetuti con estratto di Ginkgo sono stati in grado di preservare la perdita di recettori adrenergici e serotoninergici.

L'estratto si è dimostrato anche capace di interagire col sistema colinergico, aumentando il numero dei recettori muscarinici postsinaptici, e di modulare alcune delle patologie associate alle alterazioni a carico della trasmissione colinergica quali i disordini legati all'età.

Nel corpo striato l'estratto aumenta i livelli di dopamina e del suo metabolita acido diidrossifenilacetico spiegando, così, l'attività di stimolo della memoria, antidepressiva e ansiolitica tipiche di questa droga.

L'estratto, somministrato ai topi anziani per 7 mesi, ha esercitato un'azione neuro-protettiva e/o neurotrofica a livello dell'ippocampo. È stato infatti in grado di proteggere le fibre muscolari intra- e

infra-piramidali (iipMF) dal danno legato all'invecchiamento e di stimolare i processi compensatori di plasticità sinaptica.

L'attività antiossidante dell'estratto può antagonizzare gli eventi ossidativi che sembrano coinvolti nei processi degenerativi sulle iipMF legati all'età.

L'incremento della memoria e di altre funzioni cognitive, nell'uomo e negli animali da esperimento, possono essere correlati all'attività protettiva esercitata dall'estratto a livello dell'ippocampo.

**BIBLIOGRAFIA DISPONIBILE SU RICHIESTA**