

## INIBIZIONE LEGAME TOSSINE AGLI EPATOCITI con *Silybum marianum* (L.)

### Attività antiepatotossica

Numerosi studi in vitro hanno dimostrato la capacità del cardo mariano di contrastare l'epatotossicità indotta da diverse sostanze: la tossicità indotta dall'alcool allilico, la perossidazione lipidica e la perdita di glutazione associate al danno epatico sono state soppresse dopo il trattamento di epatociti isolati di ratto con silimarina e silibina a concentrazioni di 0,1 e 1,0 mmol/l, rispettivamente.

La silibina ha stimolato la biosintesi macromolecolare in vitro e in vivo ed ha, inoltre, aumentato del 20% la velocità di sintesi dell'RNA ribosomiale nel fegato di ratto nelle colture di epatociti e nei nuclei di fegato isolati tramite l'attivazione della RNA polimerasi I dipendente dal DNA. La silibina ha dimostrato di legarsi alla subunità regolatrice della RNA polimerasi I dipendente dal DNA, in prossimità del sito di legame degli estrogeni, agendo, quindi, come un effettore steroideo naturale, attivando l'enzima ed aumentando la velocità della sintesi del RNA ribosomiale. Lo stesso composto non ha esercitato alcun effetto sulla trascrizione dell'RNA polimerasi II o III.

L'aumento della sintesi dell'RNA ribosomiale nel fegato ha stimolato la formazione di ribosomi maturi e, quindi, la biosintesi delle proteine.

Inoltre, è stato osservato un aumento della sintesi del DNA nel fegato di ratti parzialmente epatectomizzati trattati con silibina (27 mg/kg) (fig.2).

La somministrazione intragastrica ed intraperitoneale di silimarina (15-800mg/kg) ai cani, topi e ratti ha prevenuto il danno epatico indotto dal tetracloruro di carbonio.

Questo effetto è stato attribuito alla sua attività antiossidante, alla diminuzione dell'attività metabolica del tetracloruro di carbonio e alla stabilizzazione delle membrane degli epatociti.

La somministrazione intragastrica di silimarina (50 mg/kg) ha migliorato il metabolismo e la distribuzione tissutale dell'acido acetilsalicilico nei ratti con intossicazione epatica provocata dal tetracloruro di carbonio, mentre la somministrazione intraperitoneale della silimarina o della silibina ha marcatamente inibito, in diversi roditori, il danno epatico indotto da paracetamolo (acetaminofene), tossine di *Amanita phalloides* (p.e., falloidina e  $\alpha$ -amanitina), etanolo, galattosamina, alotano, idrocarburi aromatici policiclici, metalli rari (p.e., cerio, praseodimio e lantanio) e tallio.

La somministrazione intragastrica della silimarina (50 mg/kg) ai ratti ha inibito l'accumulo del collagene nella fibrosi biliare iniziale ed avanzata provocate dalla completa occlusione del dotto biliare indotta dal sodio amidotrizoato.

La silimarina ha aumentato, dopo somministrazione intraperitoneale ai ratti (200 mg/kg), lo stato redox ed il contenuto totale del glutazione nel fegato, nell'intestino e nello stomaco.

### Attività antiossidante

La silimarina e la silibina hanno esercitato in vitro attività antiossidante reagendo con radicali liberi dell'ossigeno come gli anioni idrossilici, i radicali fenossilici e l'acido ipocloroso, in vari sistemi, quali le piastrine umane, i fibroblasti umani, i mitocondri e i microsomi del fegato di ratto, che usano radicali liberi inorganici generati enzimaticamente e non enzimaticamente. La produzione di radicali dell'anione superossido e dell'ossido nitrico è stata inibita dopo il trattamento con silibina (IC50 80  $\mu$ mol/l) di cellule di Kupffer isolate di ratto.

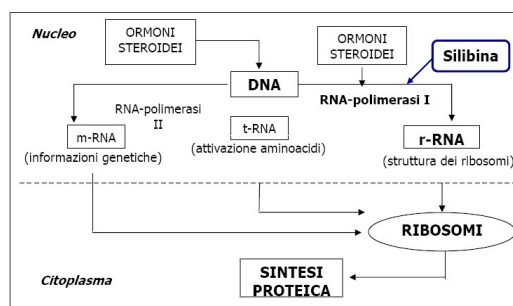


Fig.2

Sia la silimarina che la silibina hanno inibito la perossidazione lipidica indotta dai radicali liberi in preparazioni microsomiali e mitocondriali di globuli rossi del sangue umano provocando la stabilizzazione della struttura della membrana cellulare.

L'inibizione della fosfodiesterasi AMP ciclico-dipendente da parte della silibina, silidianina e silicristina è stata dimostrata in vitro.

Poiché è noto che l'AMP ciclico stabilizza le membrane lisosomiali, è stato suggerito che un aumento della concentrazione di questo nucleoside costituisca il meccanismo dell'effetto indotto dalla silimarina e di, conseguenza, anche della sua attività antiinfiammatoria. La silibina inibisce l'attività di numerosi enzimi perossidativi quali la lipo-ossigenasi e le prostaglandino-sintetasi (o ciclossigenasi) inibendo, in tal modo, la sintesi di leucotrieni e prostaglandine, oltre che di interleuchine.

Inoltre, il cardo mariano e la silimarina stabilizzano i mastociti ed inibiscono l'attività dei neutrofilii.

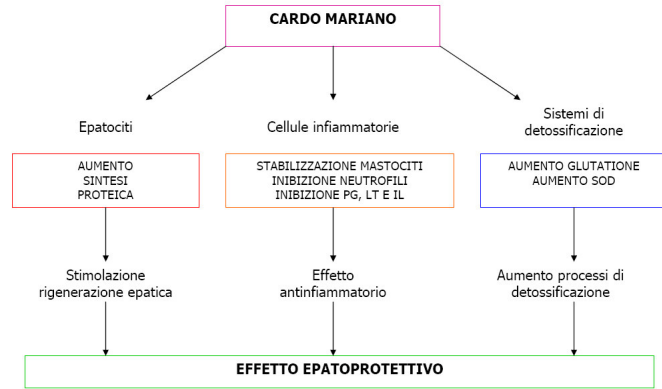


Fig.3 Effetto epatoprotettivo del cardo mariano

#### BIBLIOGRAFIA DISPONIBILE SU RICHIESTA