Il ruolo della fitoterapia e degli integratori alimentari nella immunomodulazione

Emanuela Naticchi* Maria Gabriella Scenna**

Nell'ultimo decennio si è assistito ad un massiccio e talvolta sconsiderato uso di terapie antibiotiche nel trattamento delle malattie da raffreddamento, con conseguente aumento di problematiche quali resistenze, allergie ed effetti collaterali. A tal proposito, acquista sempre un maggior rilievo la possibilità di effettuare un'integrazione mirata a contrastare le malattie infettive rafforzando le difese immunitarie del paziente.

La difesa immunitaria è messa in atto da un complesso sistema per mezzo del quale l'organismo riconosce i propri costituenti come "self", a cui è tollerante, e protegge se stesso dal "non-self" come ad esempio patogeni (nel caso di infezioni), cellule estranee (nel caso di trapianti) o trasformate (cellule neoplastiche), contribuendo così in modo determinante al controllo omeostatico dello sviluppo, al mantenimento dell'integrità di organi e tessuti e quindi alla sopravvivenza degli individui.

La discriminazione tra "self" e "non self" avviene a livello molecolare ed è mediata da particolari strutture cellulari (recettori Toll-like, recettori dei linfociti T, complesso maggiore di istocompatibilità o MHC, anticorpi), che consentono la presentazione ed il riconoscimento di componenti dell'agente lesivo definite antigeni (in senso letterario antigene significa "induttori della produzione di anticorpi").

La protezione dalle infezioni e dalle malattie è realizzata da

due principali componenti del sistema immunitario, l'immunità innata o naturale e l'immunità acquisita o adattativa; questi due sistemi interagiscono tra loro e nel complesso costituiscono l'intero sistema immunitario.

Fanno parte del sistema immunitario organi centrali (timo e midollo osseo) e periferici (linfonodi, milza, cellule linfoidi del sangue e della linfa).

L'immunità naturale è una prima linea di difesa contro antigeni estranei, è relativamente poco specifica ed i suoi effettori principali sono il sistema del complemento, il lisozima e diverse componenti cellulari quali macrofagi, granulociti, mast cellule e cellule Natural Killer.

L'immunità acquisita è invece caratterizzata da un alto grado di specificità e dalla capacità di generare cellule della "memoria". Gli effettori più importanti sono i linfociti B, in grado di produrre anticorpi (effettori dell'immunità umorale), ed i linfociti T con le loro diverse funzioni (citotossica, helper o soppressor/regolatoria), che sono i mediatori dell'immunità cellulo mediata.

L'identificazione di condizioni morbose caratterizzate da un difetto della risposta immunitaria ha prospettato la necessità di ricercare sostanze capaci di stimolare o di correggere un deficit della risposta immunitaria: a tali sostanze che cercano di normalizzare funzioni carenti è stato dato il nome di immunostimolanti.

Gli agenti immunostimolanti agiscono con un meccanismo aspecifico che prevede l'attivazione di cellule come macrofagi, granulociti e fagociti, l'attivazione e l'aumento del numero dei linfociti Natural Killer e di fattori umorali (lisozima, lisina, interferoni, TNF-α, sistema complemento-properdina, leuchine, ecc.) dell'immunità aspecifica.

Gli immunostimolanti aspecifici devono soddisfare alcuni requisiti generali: nessuna o trascurabile attività

antigenica, nessuna induzione di reazioni allergiche o di autoimmunità, non essere cancerogeni o co-cangerogeni, essere soggetti ad una rapida degradazione biologica, essere chimicamente definiti.

La principale applicazione degli immunostimolanti consiste nella prevenzione o nel trattamento delle infezioni non complicate del tratto respiratorio superiore.

Gli obiettivi dell'integrazione con fitoterapici sono: ritardare o evitare il manifestarsi della malattia, ridurre la gravità, l'intensità e la durata dei sintomi, contrastare l'insorgenza di complicazioni e recidive, potenziare gli effetti benefici delle terapie, favorendo la riduzione di dosi e della durata del trattamento.

La terapia può utilizzare gli estratti di pianta o le preparazioni contenenti le frazioni o le molecole più attive sul piano immunologico. Le frazioni più interessanti si possono classificare in due categorie: ad alto peso molecolare (polisaccaridi, proteine, glicoproteine e peptidi) e a basso peso molecolare (alcaloidi, alchilammidi, chinoni, terpeni, saponine, ecc.)

Echinacea

L'Echinacea appartiene ad un genere di piante erbacee perenni della famiglia delle Asteraceae, originarie del Nord America. Delle nove specie di Echinacea le più comunemente usate sono l'*Echinacea anguistifolia*, *E.purpurea* ed *E.pallida*.

Le parti della pianta usate a scopo medicinale comprendono la porzione aerea, la pianta intera con la radice e la radice stessa. Nella radice e nel rizoma delle varie specie di echinacea sono presenti: polisaccaridi ad alto peso molecolare, composti fenolici derivanti dall'acido caffeico come l'echinacoside, l'acido cicorico e clorogenico e la

cinarina, l’olio essenziale e le alchilamidi.

Proprietà farmacologiche

L’Echinacea esercita alcuni effetti non specifici sul sistema immunitario: l’inulina, componente polisaccaridico della radice, attiva una parte del sistema immunitario nota come via alternativa del complemento. L’Echinacea, inoltre, aumenta il numero dei globuli bianchi mediante un legame tra polisaccaridi e recettori dei globuli bianchi stessi, in particolare linfociti T, macrofagi e cellule NK. I polisaccaridi dell’Echinacea aumentano la fagocitosi da parte dei macrofagi e li stimolano a produrre una quantità di composti che potenziano l’immunità (TNF, interferone e interleuchina). Oltre ai polisaccaridi si pensa che anche le alchilammidi liposolubili e i derivati dell’acido caffeico come l’acido cicorico contribuiscano agli effetti immunostimolanti dell’Echinacea.

Indicazioni terapeutiche

L’Echinacea è utilizzata come terapia coadiuvante e nella profilassi delle infezioni del tratto respiratorio superiore e di quelle del tratto urogenitale.

Controindicazioni ed effetti collaterali

Come per tutti gli immunostimolanti si sconsiglia l’uso in caso di malattie sistemiche progressive e patologie autommuni, quali tubercolosi, leucosi, collagenosi, sclerosi multipla, AIDS o infezioni da HIV. Sono da considerare anche probabili interazioni farmacologiche in quanto l’Echinacea modifica la capacità metabolica del CYP1A2 e CYP3A.

Si raccomanda di non utilizzare i preparati a base di Echinacea per più di 8 settimane.

Gravidanza ed allattamento

In conformità con la prassi medica generale, il prodotto non

deve essere utilizzato durante la gravidanza e l’allattamento senza prima aver sentito il parere del medico.

Astragalo

L’Astragalo è la radice di *Astragalus membranaceus*, un genere di piante appartenente alla famiglia delle Fabaceae, sottofamiglia Faboideae, comune nelle regioni temperate dell’emisfero nord.

I principali componenti dell’Astragalo sono polisaccaridi (astragalano, astraglucano), saponine triterpeniche (astragalosidi) e flavonoidi. I polisaccaridi e solo in parte le saponine sembrano essere i responsabili delle azioni farmacologiche dell’Astragalo. Un altro gruppo di sostanze attive è rappresentato dagli isoflavoni che si sono dimostrati capaci di agire come sostanze antiossidanti.

Proprietà farmacologiche

Si ritiene che l’Astragalo possa stimolare il sistema immunitario attraverso molteplici meccanismi: aumentando il numero di cellule staminali nel midollo osseo e nei tessuti linfatici, aumentando la produzione di anticorpi IgE e IgM e di interferone, stimolando i macrofagi, aumentando la fagocitosi, attivando i linfociti T e le cellule NK e inibendo l’immunosoppressione indotta da radio e chemioterapia.

Indicazioni terapeutiche

L’Astragalo può essere impiegato come immunostimolante nei casi di influenza e raffreddore e nei soggetti in trattamento chemioterapico sia allo scopo di prevenire i danni della chemioterapia, sia allo scopo di aumentare le difese immunitarie.

Controindicazioni ed effetti collaterali

Negli studi clinici non sono stati segnalati effetti indesiderati e nemmeno interazioni.

Aloe

L'*Aloe vera* è una pianta perenne a portamento arbustivo della famiglia delle Aloeacee che predilige i climi caldi e secchi.

I principali componenti dell'Aloe sono acqua e polisaccaridi (pectine, emicellulose, glucomannano, acemannano e derivati del mannosio). Contiene inoltre amminoacidi, lipidi, steroli, tannini ed enzimi (COX).

Proprietà farmacologiche

L'Aloe ha dimostrato di possedere effetti protettivi e immunostimolanti mediati principalmente dai glucomannani. L'acemannano svolge una notevole azione diretta sul sistema immunitario attivando e stimolando macrofagi, monociti, anticorpi e cellule T: l'acemannano funge da ponte tra gli antigeni (come le particelle di un virus) e i macrofagi, facilitando la fagocitosi.

Indicazioni terapeutiche

L'Aloe viene utilizzata come lassativo, nel trattamento o per favorire la guarigione di ustioni, ferite ed eritemi solari. Nella medicina tradizionale è stata anche utilizzata come amaro-tonico, eupeptico, colagogo ed è consigliata per allergie alimentari, malattie del sistema immunitario, ulcere gastroduodenali, malattie infiammatorie croniche. Viene anche usata per la prevenzione degli effetti iatrogeni radiochemioterapici e nelle malattie infettive.

Controindicazioni ed effetti collaterali

I pazienti affetti da ostruzione, stenosi o atonia intestinale, disidratazione grave con perdita di elettroliti e

stipsi cronica dovrebbero evitare l'assunzione di prodotti a base di Aloe. L'Aloe non va somministrato ai pazienti con patologie intestinali a carattere infiammatorio, ai bambini di età inferiore ai 10 anni, a pazienti affetti da crampi e dolori addominali in genere.

Il sovraddosaggio può causare spasmi ed una grave diarrea, con conseguente perdita di liquidi ed elettroliti.

La diminuzione del tempo di transito intestinale può ridurre l'assorbimento dei farmaci somministrati per via orale.

Gravidanza ed allattamento

L'Aloe non dev'essere usata in gravidanza o durante l'allattamento senza aver sentito il parere del medico.

Oltre all'approccio fitoterapico, per modulare alcune funzioni del sistema immunitario si stanno valutando le potenzialità benefiche di alcune sostanze come i micronutrienti zinco e selenio, la lattoferrina e i probiotici.

Lo **zinco**, un minerale essenziale presente nel nostro organismo, influenza lo sviluppo e l'integrità del sistema immunitario, oltre ad avere un forte impatto sui mediatori immunitari (enzimi, citochine), sulla regolazione dell'attivazione delle cellule linfoidi, sulla loro proliferazione e sull'apoptosi. Aiuta a mantenere l'integrità della cute e delle mucose. Esercita una diretta attività verso il rinovirus. Lo zinco influenza fortemente sia il sistema immunitario aspecifico, sia l'immunità acquisita.

Il **selenio** è un oligominerale essenziale componente di molte proteine note come selenoproteine, in grado di potenziare la risposta anticorpale e, al tempo stesso, di svolgere un prezioso ruolo antinfiammatorio poiché, da un lato stimola la

sintesi della glutatione perossidasi (il più importante enzima antiossidante delle nostre cellule) e dall'altro incrementa la risposta dei linfociti Th1 e delle NK.

La **lattoferrina** è una proteina globulare multifunzionale con attività antimicrobica sia battericida che fungicida. Possiede inoltre un'azione diretta sul sistema immunitario, soprattutto intestinale, attraverso un effetto immuno-modulante derivante dalla induzione della secrezione di citochine e chemochine. Studi clinici hanno evidenziato altri effetti sul sistema immunitario quali l'inibizione dell'infiammazione, la stimolazione sia del sistema immunitario innato sia di quello adattativo.

I **probiotici** sono quei microrganismi viventi la cui somministrazione orale è in grado di determinare effetti benefici sulla salute attraverso un miglioramento dell'equilibrio batterico e nutrizionale dell'intestino ed una stimolazione dell'immunità mucosale e sistemica. I probiotici svolgono un ruolo fondamentale nella terapia del dismicrobismo intestinale, fattore predisponente per l'insorgenza di numerose condizioni patologiche locali, dismetaboliche, immunitarie e psicosomatiche. L'intestino, infatti, esercita un ruolo essenziale non solo nella digestione ma anche nei processi di difesa dell'organismo, sia nella resistenza alla colonizzazione di batteri patogeni, sia nella modulazione delle attività del sistema immunitario delle mucose intestinali. I principali probiotici appartengono al gruppo dei lattobacilli, dei bifidobatteri e dei saccaromiceti: i primi due sono anaerobi gram + che normalmente risiedono nel colon umano, i saccaromiceti sono dei lieviti.

Alcuni ceppi selezionati di probiotici possono modulare sia la risposta immunitaria adattativa che quella acquisita in modo dose dipendente attraverso l'interazione con le cellule dendritiche delle mucose e con le cellule epiteliali intestinali. Il meccanismo d'azione consiste in un'alterazione della produzione delle citochine con conseguente incremento

della produzione di IL-10 e aumento dell'attivazione dei linfociti T reg.

Bibliografia

Bassetti A, Sala S., *Il grande libro dell'Aloe. Storia, botanica, composizione e aspetti farmacologici di una pianta leggendaria*, Zuccari, 2005

Capasso F, Grandolini G, Izzo A., *Fitoterapia. Impiego razionale delle droghe vegetali*, Springher 2006.

F. Rossi, V. Cuomo, C. Riccardi, Farmacologia, Minerva Medica, 2011.

Fiore M, Napoleone E, Careddu D, Meglio P., *Le infezioni respiratorie ricorrenti, Le sostanze con proprietà immunostimolanti (Parte Terza)*, "Il medico pediatra", 01/2011, 4-13.

Fiorenzuoli F., Le 100 erbe della salute, Tecniche Nuove, Milano, 2000.

Madsen K., Probiotics and the immune response. J Clin Gastroenterol. 2006 Mar;40(3):232-4.

Monografie ESCOP le basi scientifiche dei Prodotti Fitoterapici. Planta Medica Edizioni 2006

Murray MT., *Il potere delle piante medicinali – Una guida alle meraviglie delle Piante Medicinali*, Cec – Planta medica, 2004

WHO Monographs on Selected Medicinal Plants, World Health Organization, 2002 – Health & Fitness