ERBORISTERIA domani

ISSN 1721-5676 Bimestrale. Spedizione in abbonamento postale. 70%. Filiale di Milano

La rivista è online

399
Nov/Dic
2016

CEC EDITORE

La redazione augura Buone Feste a tutti i suoi lettori

DNA BARCODING

Il passaporto biologico delle erbe

FILIERA P.O.

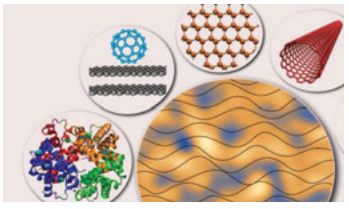
Un disegno di legge per la filiera

p.28

MONOGRAFIE

Lamio rosso

p.32



BIOLOGIA VEGETALE

L'evoluzione del concetto di principio attivo

p.52

ETNOBOTANICA

Beta-carboline: dalla Ayahuasca alle nuove frontiere

p.74

Ayahuasca, beta-carboline e le nuove frontiereterapeutiche

di **ADRIANA D'ARIENZO**[1] e **GIORGIO SAMORINI**[2]

[1]Medical University of Vienna - adriana.darienzo@meduniwien.ac.at
[2]etnobotanico - giorgio@samorini.it

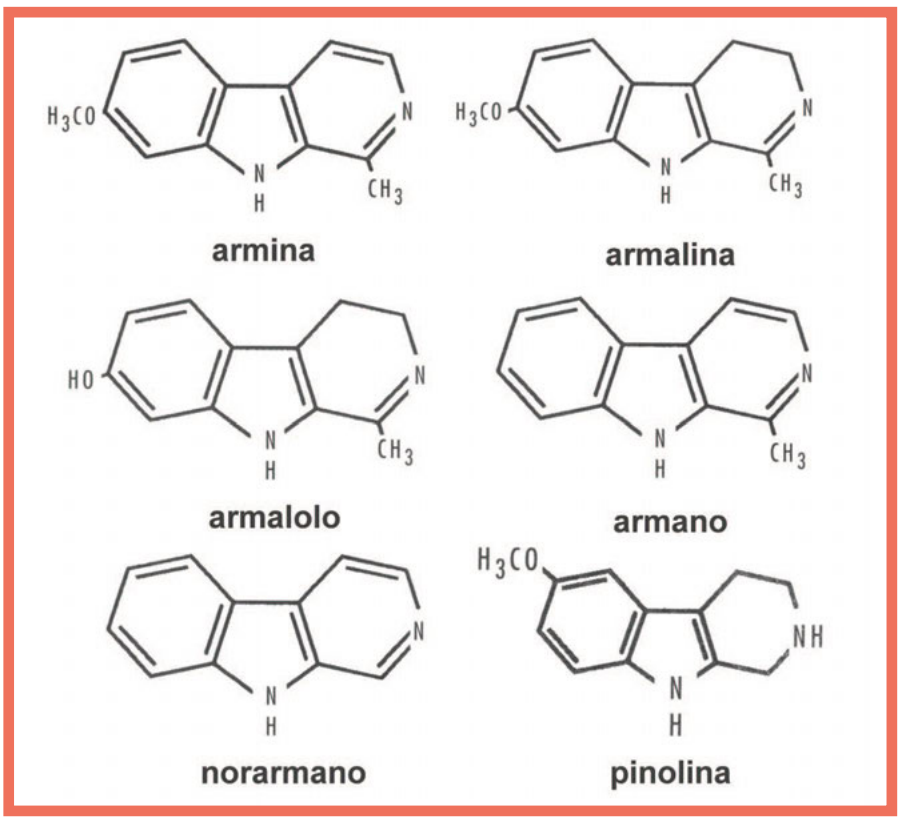
La conoscenza tradizionale dell'Amazzonia ha conservato un particolare rituale sciamanico legato all'assunzione della bevanda ottenuta dalla decozione di parti aeree di Ayahuasca (Banisteriopsis caapi). L'incontro di questa pratica con lo studio fitochimico delle sostanze contenute negli estratti di questa liana ha generato una cascata di indagini farmacologiche-cliniche che hanno aperto promettenti squarci alla comprensione dei meccanismi alla base di alcune importanti patologie della modernità (depressione, patologie neurodegenerative, tossicodipendenze, forme tumorali), contribuendo ad aprire per esse vere e proprie nuove frontiere.

L'Ayahuasca è una bevanda visionaria della tradizione terapeutica amazzonica che si è enormemente diffusa in questi ultimi decenni nel mondo occidentale e globale. I motivi di questa diffusione non sono dovuti tanto a un suo impiego come droga allucinogena, "da sballo", quanto alle sue particolari proprietà terapeutiche, che la vedono sempre più coinvolta nelle terapie antidepressive, del disordine da stress post-traumatico, dell'interruzione delle tossicodipendenze, delle patologie neurodegenerative quali il Parkinsonismo, e come potenziale anticancerogeno. E se da un lato il suo potere di guarigione può essere dovuto a fattori psicologici, quali un incremento della consapevolezza e dell'autoanalisi, attribuibili all'aspetto visionario della bevanda per via della presenza di triptamine allucinogene quali il DMT, dall'altro, i più recenti studi clinici e di laboratorio stanno evidenziando proprietà curative di natura più francamente farmacologica, per via soprattutto della copresenza nella bevanda di armala e armalina, due beta-carboline che fanno parte del gruppo degli alcaloidi dell'Harmala, che abbiamo già incontrato e parzialmente presentato in un precedente articolo di questa medesima rivista dedicato al Pègano (*Peganum harmala*), che è a tutt'oggi la pianta a maggior concentrazione di questo tipo di composti (**1**). Il presente articolo è dedicato agli aspetti farmacologici e neurofarmacologici delle beta-carboline, con lo scopo di presentare in Italia le frontiere terapeutiche che si stanno aprendo con queste nuove acquisizioni mediche.

Ubiquità delle beta-carboline

L'armalina e l'armina furono isolate per la prima volta dai semi di *P. harmala* negli anni 1837-1847. Nel 1905, dalla liana dell'Ayahuasca (*Banisteriopsis caapi*) fu isolato un composto che, per via di certi suoi effetti psichici, fu denominato telepatina (e anche banisterina), ma solo nel 1929 fu riconosciuto identico all'armina presente nel Pègano. Questi composti furono ritrovati successivamente in numerose altre piante; nel 1980 erano note 121 specie vegetali "armaliniche" (**2**), e attualmente se ne conoscono diverse centinaia, inclusi funghi e alghe.

Le beta-carboline, sia d'origine vegetale che endogene umane, e quelle sintetiche prodotte in laboratorio, hanno una diversificata struttura chimica. Quelle che qui ci interessano sono le beta-carboline



Struttura di alcune beta-carboline semplici

Pezzi di liana dell'Ayahuasca (*Banisteriopsis caapi*)

Sezione trasversale della liana dell'Ayahuasca

semplici (che sigliamo come BC), di cui il gruppo più noto è quello degli alcaloidi dell'Harmala (armina, armalina, armano, norarmano, armolo, armalolo, ecc.); appartengono a questo medesimo gruppo composti endogeni quali la pinolina; un altro gruppo importante riguarda le tetraidro-beta-carboline (THBC), di cui alcune sono prodotte dal corpo umano e ricoprono ruoli non del tutto chiariti in alcuni meccanismi neurofisiologici.
Fra le piante che producono BC ricordiamo le *Passiflora*, da tempo soggette a studi clinici e farmacologici, oltre che nel campo erboristico (in particolare *P. incarnata* e *P. caerulea*), per via delle loro proprietà sedative, sonnifere e antispasmodiche, dovute apparentemente al contenuto in BC e flavonoidi. Sono note almeno 54 specie di passiflora che producono BC soprattutto nelle foglie (**3**). Un'altra pianta producente BC e conosciuta nel campo erboristico e fitoterapico è il *Tribulus terrestris* L., i cui semi sono stati impiegati in Eurasia come tonici, astringenti, galattogoghi, diuretici, afrodisiaci (**4**). Negli ultimi decenni questa pianta è oggetto di studi farmacologici e clinici, in particolare nel trattamento delle disfunzioni erettili e di altre patologie sessuali, sebbene la sua concreta efficacia sia tutt'ora discussa (**5**).
Ma le BC non si ritrovano unicamente nelle piante, bensì si annidano negli ambienti antropici più impensati. In molti cibi proteici cotti a elevate temperature si formano BC e THBC. Carne e pesce fritti o cotti alla griglia e cibi affumicati contengono le concentrazioni più elevate (**6**). Pure nelle bevande alcoliche fermentate quali vino e birra si formano armina, armalina e armano, per via di alcune specifiche reazioni chimiche che hanno luogo sia nel corso dei processi di fermentazione che durante lo stoccaggio di queste bevande (**7**).
Anche il caffè tostato contiene certe quantità di norarmano e armano, e le concentrazioni maggiori si trovano nei prodotti a base di caffè solubili (*istant-coffee*). Questi medesimi composti sono presenti nei caffè di cicoria, d'orzo e di altri sostituti commerciali del caffè. Armano e norarmano non sono presenti nei semi naturali di caffè, a riprova del fatto che questi composti vengono prodotti durante il processo di torrefazione (**8**).
Armano e norarmano sono presenti anche nel fumo di tabacco (**9**) e in quello di *Cannabis* (**10**), ed è probabile che in tali fumi una parte delle BC venga assorbita a livello della mucosa orale, bypassando quindi il metabolismo epatico di primo passaggio. Queste BC sono presenti in piccole quantità nelle foglie di tabacco, ma la concentrazione aumenta notevolmente nel fumo, per via di una reazione pirolitica che parte dal triptofano. In pratica, ovunque sia presente questo comune aminoacido, in concomitanza con processi di forte riscaldamento, si producono BC.
Le BC si ritrovano anche come prodotti endogeni negli animali e nell'uomo (**11**). La più nota - in realtà ancora poco studiata - è la pinolina, la cui massima concentrazione è presente nella ghiandola pineale (epifisi). La sua biosintesi non è ancora stata confermata, ma si sospetta che si formi per via non enzimatica, a partire dalla serotonina e dalla melatonina, entrambe presenti in quantità nella medesima epifisi. La pinolina agisce come potenziatore serotoninergico, e ciò avviene in due modi: inibendone la ricaptazione presinaptica e bloccandone il metabolismo attraverso l'inibizione della MAO-A (**12**) e, similmente alla melatonina, svolge un ruolo di "spazzino" di radicali idrossili. Circa la presenza nel corpo umano di altre BC, quali armano e norarmano, non è ancora chiarito quanto sia dovuta a fattori prettamente endogeni, o alla loro introduzione attraverso la dieta o l'assunzione di droghe, dato che l'apporto quantitativo delle fonti esogene è più elevato di quello eventuale endogeno.

Proprietà MAO-inibitrici

La proprietà più nota delle BC è l'abilità di inibire gli enzimi MAO, e sino a non molto tempo fa venivano valutate unicamente per questo, sia nell'ambito medico che negli studi delle fonti psicoattive quali l'Ayahuasca. Ma le BC possiedono anche proprietà tremorgeniche, e in questi ultimi anni

è stata osservata una loro interazione recettoriale alquanto diversificata, coinvolgendo i recettori serotoninici, dopaminici, benzodiazepinici, oppiacei, nicotinici, istaminici e imidazolinici (**13**).
Le monoamine ossidasi (MAO) sono enzimi che compiono la deaminazione ossidativa delle monoamine nei tessuti animali. Localizzati sulla membrana mitocondriale esterna, le MAO sono presenti nel sistema nervoso, nel fegato, nel tratto gastrointestinale, nelle piastrine. Si distinguono in due isoforme, MAO-A e MAO-B, che hanno differente selettività per substrati e inibitori: 5 idrossitriptamina (serotonina) e noradrenalina vengono principalmente metabolizzate dalla MAO-A, mentre benzilamina e feniletilamina sono metabolizzate principalmente dalla MAO-B; la dopamina è metabolizzata da entrambe le isoforme. Le MAO svolgono anche la funzione di metabolizzare sostanze tossiche esogene presenti nei più comuni cibi, quali la tiramina, e metabolizzano pure diverse droghe psicoattive, fra cui le triptamine allucinogene quali il DMT (presenti nell'Ayahuasca e nelle polveri da fiuto sudamericane) e la psilocina (presente nei funghi del genere *Psilocybe*).
La maggior parte delle BC di natura vegetale ed endogena sono dei potenti inibitori delle MAO (iMAO), e lo studio di questa proprietà ha promosso importanti acquisizioni neurofisiologiche e terapeutiche. Per quanto riguarda le finalità terapeutiche degli iMAO, questa varia a seconda delle isoforme, dove gli inibitori della MAO-A sono utilizzati soprattutto nella terapia della depressione, e gli inibitori selettivi della MAO-B nella terapia della malattia di Parkinson.
La funzione iMAO delle BC ricopre un ruolo fondamentale nell'attivazione dell'attività visionaria delle triptamine quali il DMT presente nell'Ayahuasca; un meccanismo definito di "Holmstedt-Lindgren" in onore dei due ricercatori che per primi lo proposero nel 1967 (**14**), e che si ripresenta nella neurofisiologia umana nel contesto dell'attivazione della serotonina e, forse, del medesimo DMT endogeno. Dopo decenni di supposizioni, la presenza del DMT nella ghiandola pineale sarebbe stata recentemente confermata (**15**), e ciò rafforzerebbe l'ipotesi triptaminica della produzione onirica proposta da J. Callaway (**16**): le BC e il DMT presenti in questa ghiandola agirebbero in maniera affine a quello dell'Ayahuasca, e durante il sonno si verificherebbe un aumento delle BC, che agirebbero come iMAO, permettendo quindi l'attivazione del DMT. I sogni sarebbero dunque frutto dell'attività allucinogena del DMT endogeno. Presso la cultura psiconautica questo meccanismo è stato denominato *endohuasca* (ayahuasca endogena) (**17**). Si deve comunque osservare che questa teoria, pur allettante, non è finora stata indagata e suffragata dalla ricerca neurofisiologica.
Oltre ad attivare il DMT e altre molecole psicoattive, le BC possiedono di per sé proprietà inebrianti che sono state definite "onirofreniche", in quanto agiscono come visionari pur non interferendo con le funzioni dell'*ego*. Riguardo la neurofisiologia di quest'attività "onirofrenica", è noto che armina e armalina possiedono un'affinità modesta nei confronti dei recettori serotoninici, affinità che è solitamente considerata la principale causa dell'attività allucinogena di diverse molecole, per cui si stanno sospettando meccanismi alternativi, chiamando in causa, ad esempio, la loro forte affinità di legame per i recettori delle imidazoline I2. È il caso di

Liane di Ayahuasca

Pentola per la bollitura tradizionale dell'Ayahuasca

osservare che il sito recettoriale I2 parrebbe essere implicato in numerose condizioni neuropsichiatriche, comprese la depressione e le malattie di Alzheimer, Huntington e Parkinson; un dato che avvallerebbe il potenziale terapeutico delle BC per queste malattie (**18**). Nella ricerca di un ligando endogeno sui siti recettoriali imidazolinici, è stata recentemente posta l'attenzione sull'armano, di cui è stato osservato un accumulo nella corteccia cerebrale, e che potrebbe svolgere il ruolo di neurotrasmettitore "atipico", con caratteristiche uniche di azione nel sistema nervoso centrale (**19**).

Negli stati depressivi

Diverse fonti vegetali contenenti BC sono impiegate tradizionalmente come anti-depressivi; fra queste ricordiamo il Pègano, le Passiflore, l'Ayahuasca. Le proprietà antidepressive di quest'ultima sono sempre più confermate negli studi di laboratorio e clinici. Nell'uomo, il miglioramento dei sintomi depressivi dopo l'assunzione della bevanda appare immediato e si protrae per diverse settimane, a differenza degli antidepressivi classici che necessitano di un lungo periodo di somministrazione prima della comparsa degli effetti (**20**). Uno studio condotto su sei volontari a cui è stata somministrata una singola dose di Ayahuasca, ha osservato una riduzione dell'82% dei sintomi depressivi e ansiosi valutati con scale di misurazione standardizzate (**21**). Interessanti i miglioramenti osservati dopo l'assunzione dell'Ayahuasca riportati nelle interviste dei pazienti; ad esempio: "*mi sentivo come se stessi cercando di mantenere una palla di energia blu. Non ci riuscivo perché era come se le mie mani fossero i poli opposti di un magnete, che si muovevano. Quando finalmente sono riuscito a tenerla, l'energia mi ha avvolto e tutto ha avuto un senso. Da quel momento, non ho mai più provato sensazioni di depressione*" (**22**).

L'impiego come anti-depressivo delle fonti di BC trova una parziale giustificazione nelle conoscenze dei meccanismi della depressione. Il disturbo depressivo maggiore (MDD) è una delle più diffuse patologie mentali della cultura occidentale moderna, e la farmacologia da decenni si sta prodigando con grande dispendio di studi nelle possibili terapie. L'*ipotesi monoaminergica* della depressione rappresentò una pietra miliare della ricerca, e fu proposta in seguito all'osservazione che la reserpina, un alcaloide indolico presente nella pianta *Rauwolfia serpentina* impiegato a quei tempi nel trattamento dell'ipertensione, precipitava in circa il 15% dei pazienti una sintomatologia depressiva. La reserpina blocca il trasportatore vescicolare delle monoamine che veicola normalmente noradrenalina, serotonina e dopamina dal citoplasma dei nervi presinaptici all'interno delle vescicole destinate al rilascio nello spazio intersinaptico.

I neurotrasmettitori così accumulati nel citoplasma vengono degradati dalle MAO e non raggiungono le sinapsi. Da ciò si comprese che la deplezione delle monoamine dallo spazio sinaptico è la principale causa responsabile della sintomatologia depressiva, e la reserpina viene per questo ancora citata come prova della teoria monoaminergica della depressione.

Dato che la depressione risulta da un *deficit* di trasmissione monoaminergica, l'efficacia degli antidepressivi si manifesta aumentando la disponibilità di monoamine nello spazio sinaptico. È pur vero che i meccanismi neurofisiopatologici sottostanti l'MDD sono molteplici, complessi e che la sola ipotesi monoaminergica non è in grado da sola di spiegarli. Da un lato sono stati evidenziati difetti anatomo-funzionali come un'ipotrofia dell'ippocampo, dimostrata con immagini di risonanza magnetica funzionale (fMR) di pazienti con MDD, e modificazioni a carico del sistema serotoninergico, associate a una ridotta neurogenesi dell'ippocampo e all'esordio della depressione; dall'altro lato è stato osservato come le esperienze traumatiche o i flussi di pensieri negativi a spirale (ruminazione) si ripercuotono con conseguenze patologiche sulla neurofisiologia cerebrale.

Dimostrazioni più moderne della patogenesi della depressione vengono dalle tecniche di *neuroimaging*, che hanno permesso di dimostrare come i livelli di MAO-A siano elevati nelle aree della corteccia, striato e mesencefalo di soggetti affetti da MDD, e che questa aumentata attività potrebbe portare a una riduzione dei livelli sinaptici di amine neurotrasmettitrici dipendenti dall'attività dei trasportatori di membrana (**23**).

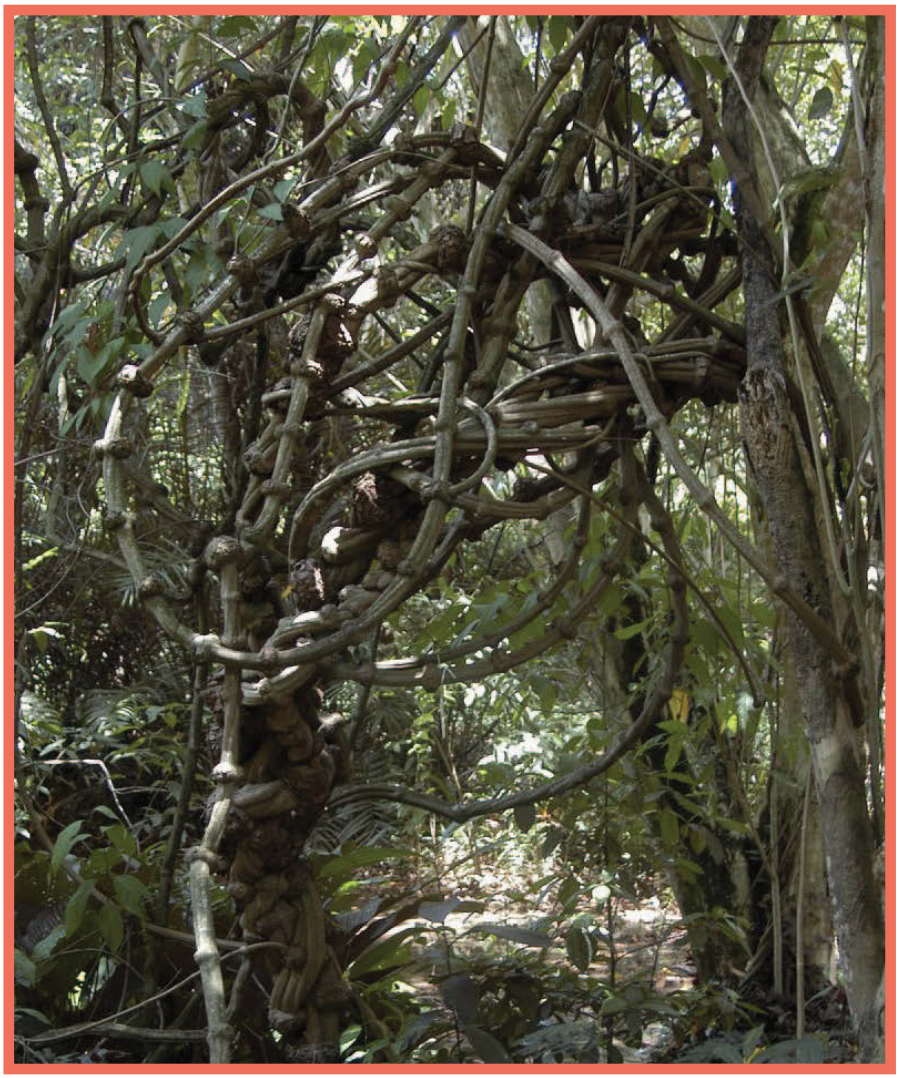
I miglioramenti osservati nelle scale psicometriche di valutazione dell'ansia, disperazione e panico degli assuntori di Ayahuasca parrebbero quindi essere dovuti, oltre che a questioni psicologiche, a specifici effetti farmacologici dei costituenti dell'Ayahuasca: la tetraidroarmina (THH) inibisce selettivamente la ricaptazione della serotonina e la MAO-A: armina e armalina aumentano le concentrazioni di serotonina e noradrenalina sia con un meccanismo indiretto, inibendo in maniera reversibile la MAO-A, sia con una lieve azione

Banisteriopsis caapi, esemplare giovane

agonista sul recettore della serotonina 5HT2A; l'armina aumenta i livelli del fattore di crescita neuronale (BDNF) nell'ippocampo (**24**); il DMT, agonista 5HT2A/2C, esercita un effetto simile a quello della serotonina (**25**).
Anche lo stress ossidativo ricopre un ruolo importante nella patogenesi del disturbo ansioso depressivo, e nel plasma umano di soggetti con depressione maggiore melanconica sono stati osservati livelli elevati di specie reattive dell'ossigeno (ROS). L'armina ha un ruolo protettivo nello stress ossidativo, riducendo le alterazioni mitocondriali indotte da dopamina e agendo come spazzino dei ROS (**26**).
Questi risultati suggeriscono che l'Ayahuasca può rappresentare una potente nuova fonte terapeutica per il trattamento degli stati depressivi e ansiosi.

Nelle malattie neurodegenerative

Mentre gli iMAO che inibiscono la MAO-A sono utili nel trattamento degli stati depressivi e ansiosi, quelli che inibiscono la MAO-B stanno risultando utili nel trattamento delle patologie neurodegenerative quali il Morbo di Parkinson (PD). Oggi sappiamo che il PD è dovuto a scompensi nel sistema dopaminergico, e che questa patologia si manifesta quando il contenuto di dopamina nell'area cerebrale del corpo striato diminuisce dell'80%.
Nel 1920 il farmacologo tedesco Louis Lewin si auto-somministrò estratti di Ayahuasca, e da ciò intuì le sue possibili proprietà benefiche sulla sindrome rigido-acinetica e sui parkinsonismi secondari ad encefalite. In seguito somministrò l'Ayahuasca a pazienti affetti da Parkinson, osservando un miglioramento della rigidità, senza tuttavia alcun miglioramento sul tremore. La scoperta delle proprietà terapeutiche dell'armina presente nell'Ayahuasca su casi di Parkinsonismi post-encefalite fece rumore nella stampa popolare, e a questa molecola furono attribuite proprietà "magiche". Tali studi pionieristici furono presto dimenticati, fin quando di recente sono stati esaminati pazienti che fanno uso di Ayahuasca, nei quali è stato osservato un miglioramento dei sintomi motori. Questo miglioramento potrebbe dipendere dalla combinazione di due noti meccanismi d'azione dell'armalina: la sua proprietà iMAO, che può potenziare l'azione della dopamina endogena, e la sua possibile interazione antagonista sui recettori del glutammato. A causa del *deficit* di dopamina, si ha una disinibizione di quelle aree cerebrali (nuclei subtalamici) che attraverso la trasmissione del glutammato contribuiscono ai sintomi motori del Parkinson. Il blocco dei recettori del glutammato riporta quindi l'equilibrio derivato dal *deficit* di dopamina e aiuta a ristabilire la normale funzione motoria. Sembra dunque verosimile che gli effetti antagonisti del glutammato siano i maggiori responsabili del miglioramento di questi sintomi (**27**).
A conferma dell'utilità dell'ayahuasca nel trattamento del PD, è stato evidenziato che l'armina aumenta il rilascio di dopamina nel corpo striato (**28**); inoltre, sono stati individuati nella medesima ayahuasca due composti antiossidanti (epicatechina e procianidina) con un valore significativo per la protezione del danno cellulare da radicali liberi. Questi antiossidanti e altri composti estratti nell'Ayahuasca (dimeri di proantocianidina), hanno mostrato di prevenire la formazione di fibrille di amiloide e di alfa-sinucleina nel SNC, responsabili della patogenesi di altre malattie neurodegenerative come la demenza di Alzheimer, la demenza a corpi di Lewy, l'atrofia multisistemica (**29**).
Riguardo la demenza di Alzheimer, che è oggigiorno la malattia neurodegenerativa più frequente dell'età senile, è indotta prevalentemente dalla continua perdita della trasmissione colinergica (mediata dal neurotrasmettitore acetilcolina) nella corteccia e in altre aree cerebrali. I farmaci colinergici rappresentano il trattamento di prima scelta, inibendo gli enzimi acetilcolinesterasi (AChE) che degradano l'acetilcolina impedendone così l'eliminazione. La ricerca di nuovi



Sviluppo di liane di Ayahuasca, Amazzonia peruviana

acetilcolinesterasici si sta estendendo anche al mondo vegetale, come nel caso del *P. harmala*, i cui semi hanno evidenziato effetti terapeutici sull'Alzheimer, riportati anche dall'uso tradizionale nella medicina cinese nel trattamento di disordini neurologici quali l'emiplegia e l'amnesia. Tali effetti sarebbero dovuti alla comprovata azione inibitoria sulle AChE (e sulle butirrilcolinesterasi, BChE) da parte degli alcaloidi dell'Harmala e della vasicina presenti in questi semi (**30**).

Un dato interessante, noto da tempo, si basa sulla constatazione che i fumatori di tabacco presentano una ridotta incidenza di PD, in concomitanza con l'evidenza che possiedono un livello cerebrale e piastrinico di MAO-B del 40% inferiore rispetto a quello dei non fumatori e degli ex-fumatori, e questa riduzione di MAO-B è attribuibile all'assunzione delle BC presenti nel fumo di tabacco. La pratica del fumare tabacco, oltre a essere notoriamente dannosa per la salute, comporta in realtà anche una neuroprotezione, essendo associata a un'aumentata attività di dopamina e di altre amine neurotrasmettitrici, contemporaneamente a una ridotta produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS), essendo quest'ultimo un fattore primario nella neurodegenerazione. Si è del resto osservato che pazienti con malattie di Parkinson e Alzheimer hanno aumentati livelli cerebrali di MAO-B (**31**).

A minor rischio di Parkinsonismo e altre malattie neurodegenerative sono anche i bevitori di caffè, e ciò è probabilmente dovuto, nuovamente, alla presenza di BC nei preparati tostati di caffè, che contribuiscono all'inibizione della MAO-B, oltre che della MAO-A. Attualmente v'è una grande controversia sul ruolo delle BC come fattori neuroprotettivi o neurodegenerativi, ed è stato ipotizzato che con una lunga esposizione a BC endogene ed esogene, una parte di queste venga trasformata nei neurotossici cationi-BC, i quali innescherebbero la neurodegenerazione in soggetti predisposti e suscettibili. Questa supposizione si basa tuttavia su studi *in vitro* i cui risultati potrebbero essere discutibili (**32**). Si sospetta ancora che sempre una BC, l'armano, possa essere l'agente ambientale responsabile di uno dei disturbi neurologici epidemiologicamente più diffusi, il tremore essenziale (TE), che si manifesta, generalmente in età avanzata, come tremore posturale degli arti superiori e del capo. L'armano è la BC con maggior potenza tremorgenica, e sono state riscontrate sue elevate concentrazioni in campioni ematici e nel cervelletto di soggetti affetti da TE rispetto ai soggetti di controllo (**33**).

Nelle tossicodipendenze

Un importante capitolo inerente le BC riguarda il loro coinvolgimento sia nel rafforzamento delle tossicodipendenze da alcol, oppiacei e tabacco, sia nei meccanismi e nelle terapie di interruzione di queste ed altre dipendenze.

Come si è visto, le bevande alcoliche e il fumo di tabacco contengono BC, e altre BC si formano per via endogena attraverso la condensazione dei metaboliti dell'alcol e degli oppiacei con la triptamina o la serotonina, e si sospetta che modulino l'assunzione di queste droghe. È stato evidenziato che nel plasma, piastrine e urine degli individui affetti da dipendenza da

tabacco, alcol e oppiacei v'è un'elevata concentrazione di armano e norarmano (**34**), che incrementerebbe l'attività dei neuroni dopaminergici nel sistema mesolimbico, potenziando di conseguenza la reiterazione all'esposizione alla sostanza. L'eccitazione neuronale indotta da armano e norarmano è particolarmente potente, e supera di molto quella di altre sostanze (diciotto volte maggiore della nicotina) (**35**). Nel caso degli oppiacei, non è ancora chiaro quanto questo incremento delle BC sia una conseguenza diretta del loro abuso, o il risultato di disordini affettivi quali ansia o depressione che di conseguenza incrementano la possibilità d'abuso di queste sostanze (**36**).

Per quanto riguarda il tabagismo, come già osservato si è visto che i fumatori possiedono un livello cerebrale ridotto delle MAO, che si rinormalizza durante il processo di astinenza. Paragonata ad altre sostanze che inducono dipendenza, la nicotina possiede deboli proprietà di rinforzo, che non possono giustificare da sole le forti proprietà additive del tabacco, la difficoltà d'interruzione, e l'alta percentuale di ricadute. Si sospetta che le BC presenti nel fumo di tabacco siano le molecole responsabili della ridotta attività MAO, e che possano influire sulle proprietà di rinforzo del tabagismo (**37**). Un altro aspetto riguarda il rilascio di dopamina indotto dalle BC nel nucleo striato ventrale, una regione cerebrale correlata al rinforzo dell'umore, del piacere e della dipendenza nei fumatori (**38**). Queste scoperte possono avere implicazioni importanti nel futuro sviluppo di trattamenti più efficaci per l'interruzione del tabagismo e delle altre dipendenze.

Sempre le BC parrebbero spiegare un frequente dato aneddotico riscontrato nella pratica anestesiologica, e cioè la ridotta sensibilità agli anestetici negli alcolisti cronici. Dato che le BC presenti nelle bevande alcoliche e quelle che si formano per via endogena in seguito all'assunzione di alcol hanno come *target* recettori e canali ionici condivisi dagli stessi anestetici, è possibile che riducano l'efficacia di questi farmaci (**39**).

Ma se BC quali armano e norarmano parrebbero essere implicate nel rafforzamento delle dipendenze da alcol, tabacco e oppiacei, altre BC, in particolare l'armina presente nell'Ayahuasca, parrebbero facilitare l'interruzione della dipendenza di diverse droghe e psicofarmaci.

L'impiego dell'Ayahuasca nel trattamento delle dipendenze ha una storia di una ventina d'anni, e origina dall'attività pionieristica di Takiwasi, una clinica dell'Amazzonia peruviana diretta dal medico francese Jacques Mabit, che si basa sull'integrazione delle tecniche della medicina occidentale con le conoscenze sciamaniche, e la cui efficacia terapeutica è riconosciuta sia dal governo peruviano che dall'Unione Europea. Nel protocollo del centro è previsto un ampio impiego di emetici tradizionali congiuntamente a una periodica assunzione di Ayahuasca, e il ciclo terapeutico completo si sviluppa su un periodo di 9 mesi. Il modello Takiwasi, più o meno modificato e diversificato ma sempre con assunzione di Ayahuasca, si è diffuso in diverse cliniche amazzoniche e di altre nazioni in cui l'impiego di questa bevanda non è limitata dalla legislazione. Purtroppo, nonostante la mole di risultati aneddotici positivi, queste cliniche non hanno finora prodotto una statistica dei risultati soddisfacente dal punto di vista metodologico (**40**). Solo di recente sono state sviluppate delle ricerche cliniche specifiche. Un sondaggio psichiatrico condotto in Canada su consumatori regolari di Ayahuasca ha evidenziato una forte riduzione o scomparsa dei sintomi depressivi, dell'ansia e della fobia sociale, così come della dipendenza da alcol, barbiturici, sedativi, cocaina e amfetamine (**41**).

Copertina della rivista della clinica peruviana Takiwasi

Un'indagine svolta su 14 tossicodipendenti sudamericani che si sono sottoposti a una specifica terapia con l'Ayahuasca, ha evidenziato in nove di questi un mantenimento dell'astinenza dalla droga sino a diversi anni dopo la terapia (**42**). Gli effetti psicologici acuti - visioni, euforia, introspezione, esperienza mistica - sono tutti potenziali effetti benefici dell'esperienza con Ayahuasca che non vanno sottovalutati. Ma nel processo di liberazione dalla dipendenza sono coinvolti anche fattori farmacologici, che sono quelli che in questo contesto ci interessa evidenziare.

Tra i vari meccanismi neurofisiologici ipotizzati, l'azione sulla neurotrasmissione dopaminergica sembra essere il candidato favorevole. È noto come la dopamina sia il principale mediatore del meccanismo di rinforzo da ricompensa, agendo attraverso una via di trasmissione mesolimbica. Gli effetti di rinforzo di molte sostanze d'abuso, in particolare psicostimolanti quali cocaina e amfetamine, sono mediati da maggiori livelli di dopamina nel *nucleus accumbens*. Il rilascio di dopamina in tale struttura determina uno stato di benessere psicofisico che produce il

rinforzo dei comportamenti utili alla soddisfazione dei bisogni organici, e induce in tal modo l'individuo a reiterarli. Tale meccanismo è noto come *reward pathway* ("percorso della gratificazione"), e l'abuso di sostanze induce una contemporanea riduzione generale della serotonina e una riduzione della dopamina nel sistema mesolimbico. I trattamenti farmacologici nelle dipendenze puntano oggi a un aumento dei livelli generali della serotonina e, contemporaneamente, a una normalizzazione/stabilizzazione del percorso di gratificazione mesolimbico, e l'Ayahuasca parrebbe soddisfare questo insieme multiplo di meccanismi. Nello specifico è stato ipotizzato un meccanismo di "tiro alla fune" dell'Ayahuasca internamente al sistema mesolimbico, dove le BC aumenterebbero le concentrazioni di dopamina, mentre il DMT le abbasserebbe, e queste forze opposte sul flusso di dopamina porterebbero al raggiungimento di una finestra terapeutica fra riduzione e rafforzamento della gratificazione che promuoverebbe un effetto di rinormalizzazione dei livelli dopaminici (**43**).
Si è visto che la trasmissione dopaminergica viene influenzata a diversi livelli dall'armina: innanzitutto questa inibisce il trasportatore della dopamina (DAT) ad alte concentrazioni; è noto che la cocaina esercita una rapida modulazione del traffico di dopamina attraverso questo trasportatore, e l'armina, oltre a presentare un tmax (tempo necessario per raggiungere la massima concentrazione plasmatica) molto più lungo di quello della cocaina, non induce dipendenza, e con un'assunzione continuativa di Ayahuasca si avrebbe un'internalizzazione del DAT (l'internalizzazione è l'accumulo in vescicole una volta che la proteina ha svolto la sua funzione). Inoltre, sempre l'armina presenta moderata affinità sul recettore serotoninico 5HT2A, e ciò riduce la sensibilità alla cocaina, l'impulsività all'assunzione e alla ricerca della droga. Infine, l'armina occupa i siti di legame imidazolinici I2, modulando gli effetti comportamentali della morfina. Studi di laboratorio hanno effettivamente evidenziato come l'armina attenui l'intensità dei sintomi d'astinenza da oppiacei (**44**). Anche il DMT presente nell'Ayahuasca contribuisce a un implemento della serotonina e della dopamina. Inoltre, la bevanda può modificare positivamente la neuroplasticità nota come "apprendimento diabolico", cioè la riorganizzazione dei circuiti neuronali provocata dall'assidua assunzione delle droghe d'abuso (**45**).
Tutti questi dati stanno aprendo nuove vie di ricerca e di sperimentazione clinica sul problema delle tossicodipendenze.

Proprietà anticancerogene

Recenti studi stanno evidenziando interessanti proprietà anticancerogene, più specificatamente apoptotiche, dell'armina. La maggior parte degli attuali farmaci anticancro ha come bersaglio l'apoptosi o morte programmata della cellula tumorale. Le cellule cancerose vanno raramente incontro ad apoptosi, e molti meccanismi nelle cellule tumorali sono rivolti allo sviluppo di resistenze ai farmaci chemioterapici. Uno dei meccanismi è la "resistenza multifarmaco" (*multidrug resistance*, MDR), che si basa sulla presenza di proteine di membrana che trasportano attivamente il farmaco all'esterno della cellula. Nella ricerca volta a superare questa resistenza intrinseca, sono state proposte circa 50 nuove molecole strutturalmente correlate all'armina.
Questo interesse per la struttura chimica dell'armina si basa sull'evidenza che tale molecola ha proprietà anticancerose attraverso l'inibizione della protein-chinasi DYRK1A. La iper-espressione di questo enzima è implicata nella crescita cellulare incontrollata e la de-regolazione della morte cellulare programmata, fenomeno presente in alcuni dei tumori con prognosi peggiore. L'inibizione di questo enzima determina l'attivazione di una caspasi, cioè di uno specifico enzima proteolitico, provocando quindi apoptosi massiva in varie tipologie cellulari. La protein-chinasi DYRK1A è anche implicata nella regolazione della differenziazione dei linfociti T nella risposta infiammatoria. L'armina, in quanto inibitrice di questa proteina, attenua significativamente la risposta infiammatoria in modelli sperimentali di malattia sistemica autoimmune e di infiammazione delle mucose (**46**).
È stato anche dimostrato che l'armina può antagonizzare la resistenza dei farmaci anticancerosi inibendo la proteina di resistenza al tumore mammario BCRP (*breast cancer resistance protein*) (**47**). L'armina è inoltre in grado di bloccare la proliferazione cellulare in cellule di tumore gastrico (*in vitro* e *in vivo*), di indurre l'arresto del ciclo cellulare nella fase G2 della mitosi, e parallelamente di indurre un aumento della morte cellulare programmata attraverso una espressione dei geni Fas/FasL e l'attivazione delle caspasi (**48**).
Tutti questi nuovi dati della ricerca farmacologica propenderebbero per un potenziale anticancerogeno dell'armina, e potrebbero parzialmente spiegare la casistica aneddotica inerente la regressione tumorale in seguito all'assunzione continuativa di Ayahuasca; una casistica in realtà non controllata e affetta da un certo grado di "mitologia", responsabile dell'odierna invasione nelle città amazzoniche peruviane di malati di cancro provenienti da tutto il mondo alla ricerca della "sacra medicina" visionaria.

Bibliografia

1 Samorini G (2016) La pianta di Bes: *Peganum harmala*. Erb Dom 398:72-81
2 Allen JR, Holmstedt BR, (1980) The simple β-carboline alkaloids. Phytochem 19:1573-1582
3 Abourashed EA *et al* (2003) High-Speed Extraction and HPLC Fingerprinting of Medicinal Plants. II Application to Harman Alkaloids of Genus *Passiflora*. Pharm Biol 41:100-106
4 Festi F, Samorini G(1997) *Tribulus terrestris* L. (tribolo). *Eleusis* 7:24-32
5 Neychev V, Mitev V (2016) Pro-sexual and androgen enchancing effects of *Tribulus terrestris* L.: fact and fiction. J Ethnopharm 179:345-355
6 Pfau W, Skog K (2004) Exposure to beta-carbolines norharman and harman. J Chromatog B 802:115-126
7 Agüí L *et al* (2007) Determination of beta-carboline alkaloids in food and beverages. Anal Chim Acta 585:323-330
8 Alves CR *et al* (2010) Norharman and harman in instant coffee and coffee substitutes. Food Chem 120:1238-1241
9 Herraiz T, Chaparro C (2005) Human monoamine oxidase is inhibited by tobacco smoke. Biochem Biophys Res Comm 326:378-386
10 Kettenes JJ, Salemink CA (1977) Constituents of marijuana smoke and condensate. J Chromat 131:422-424
11 Airaksinen MM, Kari I (1981) Beta-carbolines, psychoactive compounds in the mammalian body. I. Occurrence, origin and metabolism. Med Biol 59:21-34
12 Callaway JC (1995) Endogenous beta-carbolines and other indole alkaloids in mammals Integr 5:19-33
13 Ghazaleh AH *et al* (2015) Harmane: an atypical neurotrasmitter? Neurosci Lett 590:1-5
14 Holmstedt B, Lindgren JE (1967) Chemical constituents and pharmacology of South American snuff. In DH Efron *et al* (Eds) Ethnopharmacologic search for psychoactive drugs. U.S. Washington:339-373
15 Barker AS *et al* (2013) LC/MS/MS analysis of the endogenous DMT hallucinogens, their precursors, and major metabolites in rat pineal gland. Biochem Chromat 27:1690-1700
16 Callaway JC (1988) A proposed mechanism for the visions of dream sleeps. Med Hypoth 26:119-124
17 Samorini G. (2016) Jurema, la pianta della visione. Shake Milano
18 Husbands MS *et al* (2001) Beta-carboline binding to imidazoline receptors. Drug Alc Depend 64:203-208
19 Ghazaleh AH *et al* (2015) ibid
20 Osório FL *et al* (2011) The therapeutic potential of harmine and ayahuasca in depression: evidence from exploratory animal and human studies. In Santos RG (Ed) The Ethnopharmacology of Ayahuasca. Transworld Research Network. Trivandrum:75-85
21 Osório FL *et al* (2015) Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca with recurrent depression: a preliminary report. Rev Bras Psiquiatr 37:13-20
22 Palhano-Fontes F *et al* (2014) The therapeutic potentials of ayahuasca in the treatment of depression. In BC Labate, C Cavnar (Eds) The therapeutic use of ayahuasca. Springer Berlin:23-39
23 Palhano-Fontes *et al* (2014) ibid
24 Patel K *et al* (2012) A review on medicinal importance, pharmacological activity and bioanalytical aspects of beta-carboline alkaloid harmine. As Pac J Trop Biomed 2:660-664
25 Santos RG *et al* (2007) Effects of ayahuasca on psychometric measures of anxiety, panic-like and hopelessness in Santo Daime members. J Ethnopharm 112:507-513
26 Réus GZ *et al* (2010) Harmine and imipramine promote antioxidant activities in prefrontal cortex and hippocampus. Oxid Med Cel Long 3:325-331
27 Serrano-Dueñas M *et al* (2001) Effects of *Banisteriopsis caapi* Extract on Parkinson's Disease. Sci Rev Altern Med 5:129-134
28 Schwarz MJ *et al* (2003) Activities of extract and constituents of *Banisteriopsis caapi* relevant to parkinsonism. Pharm Biochem Beh 75:627-633
29 Wang Y-H *et al* (2010) Composition, standardization and chemical profiling of *Banisteriopsis caapi*, a plant for the treatment of neurodegenerative disorders relevant to Parkinson disease. J Ethnopharm 128:662-671
30 Yang Y *et al* (2015) Potent AchE and BchE inhibitors isolated from seeds of *Peganum harmala* L. by bioassay-guided fractionation. J Ethnopharm 168:279-286
31 Castagnoli K, Murugesan T (2004) Tobacco Leaf, Smoke and Smoking, MAO Inhibitors, Parkinson's Disease and Neuroprotection; Are There Links? Neurotoxicol:279-291
32 Herraiz T (2012) Beta-carbolines as Neurotoxins. In L Antkiewiccz & H Rommelspacher (Eds) Isoquinolines and Beta-Carbolines as Neurotoxins. Springer N.Y.:77-104
33 Louis ED *et al* (2013) Elevated brain harmane in essential tremor cases *vs* controls. Neurotoxic 38:131-135
34 Rommelspacher H *et al* (1991) Plasma Norharman Levels are Elevated in Chronic Alcoholics. Alcoh Clin Exp Res 15:553-559
35 Arib O *et al* (2010) Electrophysiological charaterization of harmane-induced activation of mesolimbic dopamin neurons. Eur J Pharm 629:47-52
36 Stohler R *et al* (1995) The role of beta-carbolines (harman/norharman) in heroin addicts. Eur Psych 10:56-58
37 Guillem K *et al* (2005) Monoamine oxidase inhibition dramatically increases the motivation to self-administer nicotine in rats K. J Neurosci 25:8593-8600
38 Brody AL *et al* (2009) Ventral Striatal Dopamine Release in Response to Smoking a Regular *vs* a Denicotinized Cigarette. Neuropsychopharm 34:282-289
39 Tsuchiya H (2016) Anesthetic effects changeable in habitual drinkers: Mechanistic drug interactions with neuro-active indoleamine-aldehyde condensation products associated with alcoholic beverage consumption. Med Hypoth 92:62-66
40 Bouso JC, Riba J (2014) Ayahuasca and the treatment of drug addiction. In BC Labate & C Cavnar (Eds) The therapeutic use of ayahuasca. Springer Berlin:95-109
41 Thomas G *et al* (2013) Ayahuasca-assisted Therapy for Addiction: Results from a Preliminary Observational Study in Canada. Curr Drug Abuse Rev 6:30-42
42 Loizaga-Velder A, Pazzi AL (2014) Therapist and patient perspectives on ayahuasca-assisted treatment for substance dependence. In: Labate & Cavnar *ibid*:133-152
43 Prickett JI, Liester MB (2014) Hypothesis regarding ayahuasca's potential mechanism of action in the treatment of addiction. In Labate & Cavnar *ibid*:111-132
44 Brierley DI, Davidson C (2012) Developments in harmine pharmacology. Implications for ayahuasca use and drug-dependence treatment. Progr Neuro-Psychopharm Biol Psych 39:263-272
45 Prickett & Liester (2014) ibid
46 Khor B *et al* (2015) The kinase DYRK1A reciprocally regulates the differentiation of Th17 and regulatory T cells. eLIFE 10.7554/eLife.05920
47 Frederick R *et al* (2012) Novel trisubstituted Harmine Derivatives with original *in vitro* Anticancer activities. J Med Chem 55:6489-6501
48 Wang Y-H *et al* (2015) Novel mechanism of harmaline on inducing G2/M cell cycle arrest and apoptosis by up-regulating Fas/FasL in SGC-7901 cells. Sci Rep 18:5:18613