

CARDO MARIANO (*SYLIBUM MARIANUM*)



Il *Silybum marianum* L. Gaertner (Cardo mariano) è una specie erbacea appartenente alla famiglia delle Asteraceae; la pianta può raggiungere 1-2 metri di altezza ed è caratterizzata da foglie alterne di colore verde brillante, chiazze di bianco lungo le nervature, e provviste di spine gialle sui lobi. I fiori sono riuniti in infiorescenze terminali a capolino, di colore purpureo e costituiti unicamente da fiori tubulosi con brattee involucrali che terminano con spine ripiegate all'indietro. I frutti sono costituiti da acheni lisci e glabri, di colore nero brillante chiazato di giallo, con pappo persistente. Il Cardo mariano è una pianta indigena dell'Europa meridionale, dell'Asia minore e del Nord-Africa. E' diffusa su tutto il territorio italiano ad eccezione del Friuli, di gran parte della Pianura Padana e sulle Alpi; predilige terreni asciutti e soleggiati e spesso cresce spontanea sui bordi delle strade, sui ruderi e nelle siepi.

Attualmente il *Silybum marianum* viene coltivato per la produzione dei frutti in Argentina, Cina, Africa settentrionale, Romania, Ungheria.

Il *Silybum marianum* era conosciuto fin dall'antichità per il suo utilizzo alimentare, e per il suo impiego nella medicina popolare per le sue proprietà epatoprotettive, emmenagoghe, per curare le metropatie, le splenopatie e come antimalarico.

Il frutto maturo privo di pappo di *Silybum marianum* (L.) viene da secoli utilizzato come rimedio tradizionale nelle problematiche del fegato.

La parte della pianta che viene utilizzata è il frutto maturo essiccato.

Componenti chimiche:

Tale droga contiene un 1,5-3% di flavonolignani denominati collettivamente **silimarina**, che costituisce il principale fitocomplesso farmacologicamente attivo.

La maggior componente della silimarina è la silibina o silibinina, una miscela 50:50 di silibina A e silibina B [1], oltre a silidianina [2], silicristina [3], e piccole quantità di isosilibina, anch'essa come miscela di diastereoisomeri trans i semi possiedono l'acido linoleico, il più abbondante, seguito dall'acido oleico, miristico, palmitico, stearico, arachidonico

Proprietà farmacologiche:

ATTIVITÀ ANTIOSSIDANTE

Silimarina e silibina esercitano attività antiossidante *in vitro* reagendo con radicali liberi dell'ossigeno a livello di piastrine, fibroblasti, e mitocondri epatici. [3]

Esiste anche un effetto antiossidante indiretto legato alla capacità del fitocomplesso di inibire il citocromo P450 la cui attività genera radicali liberi dell'ossigeno. [4]

La silimarina inibisce la perossidazione lipidica indotta da radicali liberi dell'ossigeno su globuli rossi del sangue umano provocando la stabilizzazione della struttura della membrana cellulare. [3]

La fosfodiesterasi AMPc ciclico dipendente viene inibita dal fitocomplesso, questo può essere uno dei possibili meccanismi d'azione antinfiammatoria dal momento che l'AMPc stabilizza le membrane lisosomiali ed un aumento della sua concentrazione può ridurre la degranolazione delle cellule infiammatorie. [5]

ATTIVITÀ ANTITOSSICA

Al complesso flavonolignanico della silimarina vengono attribuite specifiche attività farmacologiche e biologiche sul fegato: fra queste l'azione epatoprotettiva contro numerosi agenti tossico-metabolici quali alcool, tetracloruro di carbonio, galattosamina, antracicline, tioacetamide, tossine fungine dell'*Amanita phalloides*.

La silimarina svolge, da una parte, un'azione stabilizzante delle membrane, e dall'altra un'azione rigenerante; stimola e velocizza la sintesi dell'RNA polimerasi I nel nucleo epatocitario, e inducendo la sintesi proteica aumenta la capacità rigenerativa del fegato.

ATTIVITÀ EPATOPROTETTIVE

Sono molti i meccanismi d'azione chiamati in causa per spiegare l'azione epatoprotettiva della silimarina, alcuni come la riduzione dei perossidi lipidici e l'azione scavenger dei radicali liberi, sono già stati elencati. Inoltre la letteratura scientifica riporta il cambiamento delle proprietà di membrana e la riduzione della fibrogenesi del fegato come ulteriori fattori protettivi. [9]

La sibilina si lega alla subunità regolatrice della RNA-polimerasi I dipendente dal DNA in prossimità del sito di legame degli estrogeni agendo come un effettore steroideo naturale; l'aumento dell'RNA ribosomiale nel fegato stimola la formazione di ribosomi e quindi la sintesi proteica. [6]

L'estratto contiene una grande quantità di fosfatidilcolina che previene lo sviluppo di fibrosi epatica. [14]

ATTIVITÀ ANTINFIAMMATORIA

Il principale effetto antinfiammatorio della silimarina sembra legato alla sua capacità di inibire il fattore nucleare trascrizionale- κ B (NF- κ B) che regola l'espressione di numerose molecole implicate nella risposta infiammatoria, nella sopravvivenza, crescita e differenziazione cellulare. In particolare NF- κ B promuove la produzione di IL-1, IL-6, TNF α , INF- γ e GM-CSF (granulocyte macrophage colony stimulating factor). [6]

In leucociti basofili umani inibisce il rilascio di istamina mediato da neutrofili. Inibisce inoltre il rilascio di istamina dei mastociti peritoneali di ratto e nelle cellule di Kupffer isolate di ratto ha inibito la sintesi di leucotriene B₄. [7]

In vitro, i quattro isomeri hanno inibito l'attività della lipossigenasi e della prostaglandino-sintetasi. [8]

ATTIVITÀ ANTIVIRALE

Seppur utilizzata come terapia di supporto in epatopatie di origine virale, non è stata evidenziabile una diretta attività antivirale dell'epatite C [14]

Attività antitumorale

La silimarina si è rivelata capace di ridurre la proliferazione di cellule tumorali di varia natura (prostata, ovaio, seno, polmone, cute e vescica). [6]

Il meccanismo d'azione principale è da ricondursi con la modulazione dell'espressione di cicline, CDK e CDKinhibitors.

Inoltre è stato recentemente rilevato come la silimarina riduca l'aumento proliferativo di cellule causato dai raggi UVB, inibisce inoltre la densità microvascolare, la flogosi e le reazioni angiogeniche.

In alcuni tipi di cellula neoplastica (melanomi), la silimarina induce apoptosi. [10]

L'attività antiangiogenica è stata dimostrata in diversi tipi di cancro, in particolare è stato dimostrato come queste molecole riducono la secrezione di Vascular Endothelial Growth Factor nelle cellule di carcinomi prostatici, mammari e polmonari.

Non di meno, attraverso l'interazione con il genoma e la modulazione dell'espressione genica di

molecole quali MMP-2, u-PA, ERK1/2, AP-1 e NF- κ B il fitocomplesso assume un ruolo antimetastatico molto importante.[6]

Utilizzi clinici:

Gli utilizzi clinici avvalorati sono rappresentati dal supporto delle epatiti acute e croniche e delle cirrosi indotte da alcool, farmaci e tossine. [15]

L'epatotossicità indotta da paracetamolo, tetracloruro di carbonio, etanolo, eritromicina ed altri è ridotta *in vitro* dalla silimarina, [11] che inoltre ha ridotto il danno ischemico di cellule non parenchimali di maiale e migliorato la funzionalità epatocitaria post ischemica. [12]

Importante è l'efficacia nel trattamento del danno da tossine di *Amanita Phalloides* (falloidina, α -amanitina), che è un fungo velenoso, in quanto la silibina può ridurre la captazione delle tossine (dimetilfalloidina) da parte degli epatociti ed in uno studio su 60 pazienti intossicati da *Amanita phalloides* e trattati dopo 24-36 ore con silibina per via endovenosa (20mg/kg per 2-3 giorni), la sopravvivenza è stata del 100%.[13]

Ancora discussa è l'importanza del fitocomplesso nelle cirrosi da epatite B o C o da alcolismo. [9] anche se recentemente è stata evidenziata l'efficacia protettiva della silibina del cardo mariano nei confronti della epatite C resistente ai farmaci.

Il lavoro pubblicato nella rivista internazionale Gastroenterology dal gruppo di Peter Ferenci del dipartimento di Gastroenterologia ed Epatologia dell'Università di Vienna indica che la silibina in formulazione iniettabile e.v. ha mostrato, quando somministrata alla dose di 15-20 mg/kg/die per 14 giorni, buona tolleranza ed efficacia antivirale nei pazienti 'non-responders' colpiti da virus dell'epatite C. I dati epidemiologici mostrano che la sopravvivenza a cinque anni delle persone affette da cirrosi è del 90%, ma scende al 70% se il paziente non controlla la dieta e, addirittura, al 30% se quello stesso soggetto ha disfunzionalità epatica.

In uno studio italiano pubblicato sul Journal of Medical Virology, condotto all'Università G. d'Annunzio di Chieti-Pescara dal gruppo del prof Jacopo Vecchiet in pazienti con infezione cronica di epatite C, l'associazione di silibina (estratto purificato dal cardo mariano), fosfolipidi (fosfatidilcolina) e vitamina E, componenti naturali di un integratore adoperato anche nel presente studio ha dimostrato effetti antinfiammatori, antiossidanti ed epatoprotettivi, in grado cioè di 'depurare' il fegato e rallentare il danno epatico.

Con il risultato di neutralizzare l'eccesso di radicali liberi, elemento scatenante e principale causa dei successivi processi degenerativi e dei danni spesso irreversibili al fegato per cause varie, quali

l'abuso di alcol ma anche terapie farmacologiche croniche, virus, agenti tossici ambientali e diete non bilanciate.

Dalle proprietà del cardo mariano illustrate fin qui per qualcuno un po' più addentro alla materia, passiamo a dare qualche consiglio pratico a chi ha letto questa recensione ma non ha capito cosa fare:

- 1) innanzitutto (e questo vale per tutti i preparati fitoterapici) assicuriamoci dell'origine del prodotto a base di Cardo che scegliamo, ricordando che le titolazioni del prodotto garantiscono per la quantità il principio attivo contenuto (1% silimarina per il Cardo).
- 2) la dose giornaliera con effetto terapeutico è di 600-1200 mg al giorno di estratto secco suddiviso 1/2 ora prima dei 2 pasti principali.
- 3) È adatto a tutti nell'età adulta ; potrebbe avere qualche debole effetto lassativo, basterà aggiustarne la dose
- 4) lo si può inserire in abbinamento ad una terapia dietetica , soprattutto in caso di aumento del colesterolo e dei trigliceridi o in presenza di una steatosi epatica
- 5) il Cardo mariano può essere adoperato nei cambi di stagione ,per favorire il drenaggio e la disintossicazione particolarmente per gli sportivi; a tale scopo va fatto un periodo di 40-60 giorni preferibilmente utilizzando un ESTRATTO FLUIDO che diluito in acqua ci aiuterà anche a introdurre una maggior quantità di liquidi
- 6) Per il suo effetto antitossico e epatoprotettivo, se ne consiglia l'utilizzo anche durante cicli di terapie croniche farmacologiche (cortisone, immunosoppressori, antireumatici, ecc.) e come terapia di sostegno nelle chemioterapia antitumorale, perchè non interferisce con il metabolismo di tali farmaci.

Per altre domande e curiosità, scrivetemi pure

dott. Rosaria Ferreri

Bibliografia

1. D.J. Kroll, H.S. Shaw, N.H. Oberlies, Milk thistle nomenclature: why it matters in cancer research and pharmacokinetic studies, *Integr. Cancer Ther.* 6 (2007) 110–119.
2. D.Y. Lee, Y. Liu, Molecular structure and stereochemistry of silybin A, silybin B, isosilybin A, and isosilybin B, Isolated from *Silybum marianum* (milk thistle), *J. Nat. Prod.* 66 (2003) 1171–1174
3. Cavallini L, Bindoli A, Siliprandi N. Comparative evaluation of antiperoxidative action of silymarin and other flavonoids. *Pharmacological Research Communications*, 1978, 10:133-136.
4. Dvorak Z, Vrzal R, Ulrichova J. Silybin and dehydrosilybin inhibit cytochrome P450 1A1 catalytic activity: a study in human keratinocytes and human hepatoma cells. *Cell Biol Toxicol.* 2006;22:81-90.
5. Koch HP et al. Silymarin: potent inhibitor of cyclic AMP phosphodiesterase. *Methods and Experimental Findings in Clinical Pharmacology*, 1985, 7:409-413.
6. Sonnebichler J, Zetl I. Stimulating influence of a flavonolignane derivative on proliferation, RNA synthesis and protein synthesis in liver cells. In: Okolicsany L et al. Eds. *Assessment and management of hepatobiliary disease*. Berlin, Springer-Verlag, 1987:265-272.
7. Dehmlow C, Erhard J, De Groot H. Inhibition of Kupffer cell functions as an explanation for the hepatoprotective properties of silibinin. *Hepatology*, 1996, 23:749-754.
8. Fiebrich F, Koch H. Silymarin, an inhibitor of lipoxygenase. *Experientia*, 1979, 35:1548-1550.
9. Rambaldi A, Jacobs BP, Gluud C (2009) Milk thistle for alcoholic and/or hepatitis B or C virus liverdiseases (Review) The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.
10. L.H. Li, L.J. Wu, Y.Y. Jiang, S. Tashiro, S. Onodera, F. Uchiumi, T. Ikejima, Silymarin enhanced cytotoxic effect of anti-Fas agonistic antibody CH11 on A375-S2 cells, *J. Asian Nat. Prod. Res.* 9 (2007) 593–602.
11. Davila JC, Lenherr A, Acosta D. Protective effect of flavonoids on drug-induced hepatotoxicity in vitro. *Toxicology*, 1989, 57:267-286.
12. Blumhardt G et al. Silibinin reduces ischemic damage to nonparenchymal cells and improves post-ischemic liver function of UW-preserved porcine livers. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 1994, 32:59 (abstract)
13. Vogel G. Natural substances with effects on the liver. In: Wagner H, Wolff P. *New natural products and plant drugs with pharmacological, biological or therapeutic activity*. New York, NY, Springer-Verlag, 1977:2651-2665.
14. Falasca K. Et al. Treatment With Silybin-Vitamin E-Phospholipid Complex in Patients With *Hepatitis C Infection Journal of Medical Virology* 80:1900–1906 (2008)