

Le cumarine.

Profilo farmacologico e terapeutico

S. RICCIUTI*, C. CARDINI**

Coumarins: pharmacological and therapeutic aspects.

Coumarins are a heterogeneous group of natural compounds derived from 5,6-benzo-2-pyrone contained in more than 700 different species. Their name derives from *Coumarouna odorata*, a Leguminosa of South America from which coumarin was extracted for the first time.

The interest in the field of coumarins started at the beginning of 1900 with the discovery of the anticoagulant properties of dicumarol, a coumarin derivative extracted from *Melilotus officinalis*, a plant used for livestock feeding which had produced several hemorrhagic deaths. On the basis of this knowledge, oral anticoagulants such as warfarin and acenocumarol were synthesized.

A number of other beneficial effects of coumarins have since been demonstrated, including febotonic, antiinflammatory, spasmolytic, antioxydant, antitumor, antimicrobial and antiviral activities.

Furano- and pyranocoumarins induce photosensitivity. Aflatoxins are coumarin derivatives produced by *Aspergillus flavus* and well-known for their hepatotoxic and carcinogenic potential. Caution must be used in pregnant women and in patients treated with anticoagulant and antiplatelet agents.

In conclusion, coumarins represent a novel class of natural drugs potentially useful in the treatment of several diseases, as demonstrated by a growing international literature.

KEY WORDS: Adverse effects, Coumarins, Pharmacology, Therapeutic use.

Introduzione

Le cumarine rappresentano un gruppo eterogeneo di molecole con attività far-

macologiche e terapeutiche molto diverse.

Il prototipo di questa famiglia di composti è rappresentato dalla cumarina, una sostanza estratta per la prima volta nel 1820 dai semi della *Dipteryx odorata*, una leguminosa tropicale originaria del sud America nota anche come *Coumarouna odorata*, che fornisce la fava

* Accademia Romana di Storia della Farmacia e Scienze Farmaceutiche, Scuola di perfezionamento in Fitoterapia, Università di Viterbo.

** Accademia Romana di Storia della Farmacia e Scienze Farmaceutiche.

Per la corrispondenza: Dott. Sergio Ricciuti, Via Secondo Pagano 7, 03043 Cassino (PR).



Fig. 1. - *Melilotus officinalis*.

tonka ed un tipo di legno (cumarù). Questo albero era chiamato dagli indigeni "coumarou", da cui il nome della cumarina.

Alla fine del 1800, gli allevatori del nord America sperimentarono il Trifoglio odoroso o Meliloto (*Melilotus officinalis*), importato di recente dall'Europa, per la ricostituzione di vaste praterie devastate dalle mandrie di bestiame. La scelta del trifoglio dipendeva dal fatto che questa pianta era in grado di crescere molto rapidamente e costituiva un ottimo foraggio da utilizzare in sostituzione del granturco. Poco tempo dopo si diffuse una epidemia emorragica, nota come "sweet clover disease", che decimava il bestiame e si manifestava solo negli animali alimentati con fieno di meliloto.

Alcuni anni più tardi (1929-1931), il patologo americano Roderick dimostrò che la sintomatologia regrediva modificando l'alimentazione degli animali ed attribuì la responsabilità della malattia ad un prodotto di degradazione della cumarina.

Nel 1934 gli studiosi americani Link e Campbell' identificarono questa sostanza nella 3,3'-metilene-bis-(4-idrossicumarina), un composto sintetizzato almeno 40 anni prima, meglio conosciuto come dicumarolo. Quando il meliloto viene lasciato ad essiccare, la cumarina viene ossidata a 4-idrossicumarina che, dopo aver reagito con la formaldeide, si lega con una seconda molecola di 4-idrossicumarina attraverso una reazione catalizzata da funghi del genere *Aspergillus*, per dare, appunto, il dicumarolo.

Quando, nel 1945, Link contrasse la tubercolosi, cominciò a studiare i problemi della derattizzazione, nella convinzione che i topi fossero responsabili della trasmissione di questa malattia. A tale scopo sperimentò l'azione tossica di numerosi composti chimici, arrivando alla conclusione che il più velenoso tra questi, quindi il più adatto come topicida, era un derivato sintetizzato dal chimico giapponese Ikawa, la 3-fenilacetil-4-idrossicumarina, anche nota con il nome di "composto 42". Della sua commercializzazione si occupò la società americana Winsconsin Alumni Research Foundation, che ne cambiò il nome in "warfarin" ("warf" è l'acronimo ricavato dalle iniziali del nome della ditta ed "arin" evoca la derivazione dalla cumarina).

Nonostante la sua ben nota tossicità, il warfarin è stato introdotto in terapia per la potente azione anticoagulante, seguito da altre molecole strutturalmente correlate.

Il warfarin e gli anticoagulanti ad esso correlati bloccano la produzione epatica di alcuni fattori della coagulazione (II, III, VII, IX, X e protrombina) attraverso l'inibizione di una reazione vitamina K-

dipendente, la γ -carbossilazione di alcuni residui di acido glutammico presenti nella molecola dei fattori di coagulazione. In particolare, le cumarine bloccano l'enzima epossido-reduttasi, deputato all'attivazione della vitamina K ad epossido.

Di tutte le cumarine introdotte in terapia nel corso degli anni, sono rimasti in commercio in Italia soltanto il warfarin, *Coumadin*[®], e l'acenocumarolo, *Sintrom*[™], impiegati per la prevenzione e il trattamento delle malattie tromboemboliche arteriose e venose (Figura 2).

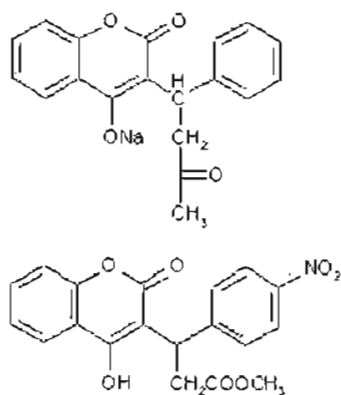


Fig. 2. - Warfarin (sopra). Acenocumarolo (sotto).

Le cumarine vengono usate anche come raticidi (azione anticoagulante) ed antifungini.

In ambito industriale questi derivati trovano impiego come aromatizzanti nella produzione dei profumi e del tabacco. In passato venivano adoperate per edulcorare bevande alcoliche come il rum, ma attualmente l'uso nell'industria alimentare è stato vietato soprattutto a causa della loro epatotossicità, del potenziale cancerogeno e dell'interazione con molti farmaci.

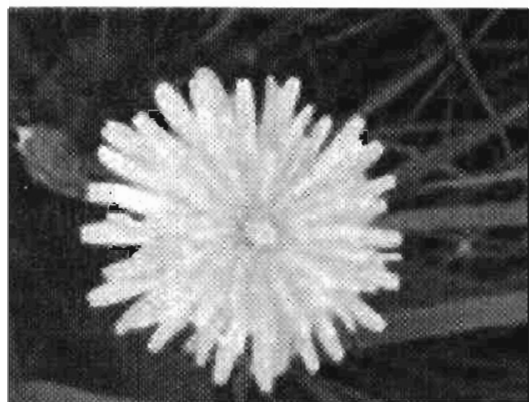


Fig. 3. - Hieracium Pilosella.

Nell'uso industriale sono preparate per via sintetica.

Le cumarine nel mondo vegetale

Attualmente le cumarine sono state isolate da più di 700 specie diverse.

Le famiglie più ricche di questi composti sono le *Apiaceae* e le *Poaceae*. In particolare, i derivati cumarinici abbondano nell'Imperatoria (*Peucedanum ostruthium*), nel Panace (*Heracleum spondylium*), nella Pastinaca (*Pastinaca sativa*), nella Visnaga (*Ammi Visnaga*), nell'Ammi (*Ammi majus*) e nell'Asperula (*Asperula odorata*) e nell'Angelica (*Angelica archangelica*).

Le cumarine sono presenti anche in molte altre famiglie (Tabella I).

Struttura chimica

Tutte le cumarine presenti in natura derivano dal 5,6-benzo-2-pirone (Figura 4) e sono presenti sia in forma libera che glicosidica (eterosidi). Sono contenute in diverse parti della pianta, soprattutto

TABELLA I
Principali famiglie a cumarine

Famiglia	Specie botanica
APIACEAE	Varie
POACEAE	Varie
CAPRIFOLIACEAE	<i>Viburnum prunifolium</i> <i>Viburnum opulus</i>
COMPOSITAE	<i>Hieracium pilosella</i>
HIPPOCASTANACEAE	<i>Aesculus hippocastanum</i>
LEGUMINOSAE	<i>Melilotus officinalis</i> <i>Melilotus albus</i> <i>Trifolium pratense</i>
MORACEAE	<i>Ficus carica</i>
RUBIACEAE	<i>Galium trifolium</i>
RUTACEAE	<i>Ruta Graveolens</i> Agrumi
UMBELLIFERAE	<i>Ferula asa foetida</i> <i>Pimpinella anisum</i> <i>Petroselinum sativum</i>

nelle foglie, nei frutti, nei semi e nelle radici.

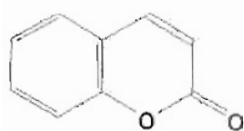


Fig. 4. - 5,6-benzo-2-pirone (cumarina).

Da un punto di vista biosintetico, le cumarine derivano dai fenilpropanoidi, prodotti naturali che contengono un gruppo $C_6H_5-(CH_2)_3$. Questi derivano, a loro volta, da intermedi del metabolismo dell'acido scikimico o dall'introduzione, in opportuni precursori, di residui di acido cinnamico o di aminoacidi fenilalanina e tirosina.

Quasi tutte le cumarine presentano un ossidrilico in posizione 7. Alcune sono prenilate e, per ciclizzazione, possono dare origine a pirano- e furocumarine.

A differenza degli alcaloidi e dei glucosidi cianogenici sono prive di azoto.

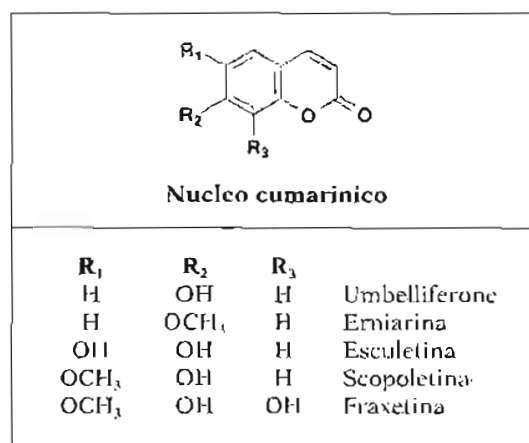


Fig. 5. - Derivati delle cumarine.

In base alla loro struttura chimica, le cumarine possono essere classificate in quattro gruppi: cumarine semplici, idrossi-cumarine, furano- e pirano-cumarine.

Cumarine semplici

La cumarina (Figura 4) presente nelle sommità fiorite del Meliloto (*Melilotus officinalis*) ha mostrato spiccate proprietà flebotoniche ed antiedematose.

Idrossi-cumarine

Le idrossi-cumarine possono essere o meno metossilate (metossicumarine).

I principali rappresentanti di questo gruppo sono l'umbelliferone, l'esculetina, la scopoletina ed il dicumarolo.

L'umbelliferone (Figura 6) si trova nelle parti aeree della Pilosella (*Hieracium Pilosella*) e nelle resine prodotte da molte *Umbelliferae* come l'Assa fetida (*Ferula asa foetida*). Svolge una potente azione antibiotica, soprattutto nei confronti della brucella.

Assorbe le radiazioni UV al di sotto dei 315 nm (ma non quelle comprese tra 315 e 400 nm che causano l'abbronzatura) e viene utilizzato nella composizione dei filtri solari.

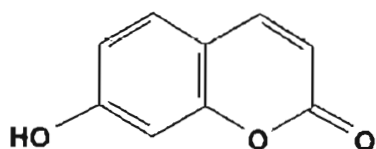


Fig. 6. - Umbelliferone.

L'esculetina (Figura 7) è l'aglicone dell'esculina, un glucoside presente nella corteccia e nelle foglie dell'Ippocastano (*Aesculus hippocastanum*). L'esculetina è batteriostatica ed antifungina. La capacità di inibizione della biosintesi dei prostanoïdi rende questa sostanza potenzialmente utile anche nel trattamento dell'asma e di alcune malattie infiammatorie.

Come l'umbelliferone, l'esculetina viene utilizzata per la produzione di filtri solari.

L'esculina ha azione astringente e vasoconstrictrice.

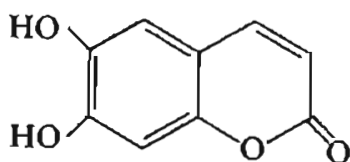


Fig. 7. - Esculetina.

La scopoletina (Figura 8) si trova nella corteccia del *Viburnum prunifolium* e del *Viburnum opulus*. Svolge un'azione antispastica ed ipotensiva. A concentrazioni elevate può avere effetti tossici.

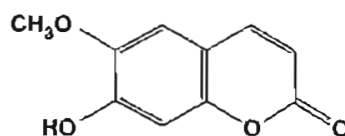


Fig. 8. - Scopoletina.

Il dicumarolo o dicumarina (Figura 9) è il dimero della 4-idrossicumarina. Pur essendo estraibile da alcune Leguminose come il Meliloto (*Melilotus officinalis*) e il Trifoglio (*Trifolium pratense*), oggi si ottiene soprattutto per sintesi industriale.

Il dicumarolo interferisce con i processi di coagulazione del sangue per blocco della sintesi di alcuni fattori della coagulazione.

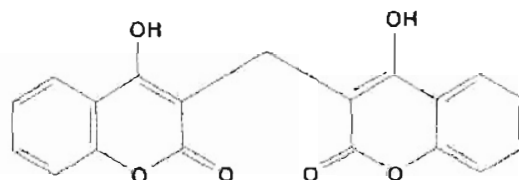


Fig. 9. - Dicumarolo.

Furano-cumarine

Le furano-cumarine possiedono un anello furanico condensato con il nucleo della cumarina.

La presenza di un esteso sistema di doppi legami coniugati rende questi derivati in grado di esaltare l'azione cutanea dei raggi solari, in particolare dei raggi UV.

con conseguente azione fotosensibilizzante.

Questi effetti sono propri delle 6,7-furano-cumarine, mentre non si riscontrano nelle 7,8-furano-cumarine, a causa di una minore estensione del sistema coniugato di elettroni π nel gruppo cromoforo.

Si comprende facilmente come le droghe contenenti elevate percentuali di questi composti siano controindicate in caso di esposizione alla luce solare per il rischio di ustioni e di melanomi.

Esempi di 6,7-furano-cumarine sono lo psoralene ed i suoi derivati, bergaptene, imperatorina e xantotossina (Figura 10).

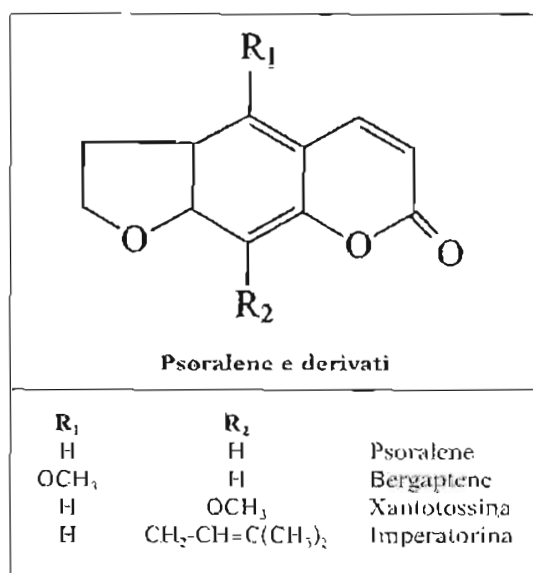


Fig. 10. - Psoraleni.

Elevate percentuali di bergaptene si trovano nell'olio essenziale di agrumi come il Bergamotto, il Pompelmo e l'Arancio amaro. Altre fonti naturali di psoraleni sono i frutti dell'Ammi (*Ammi majus*), ricchi di bergaptene, imperatorina e

xantotossina, ed il lattice prodotto dalle foglie del Fico (*Ficus carica*), ricco di bergaptene e psoralene.

Gli psoraleni vengono utilizzati nella cosiddetta *terapia fotodinamica*, che consiste nell'esposizione a radiazioni UVA (320-400 nm) in seguito ad applicazione di preparazioni a base di psoraleni ad azione fotosensibilizzante realizzate con frutti di *Ammi majus* o di *Psoralea corylifolia*. Questa tecnica viene utilizzata nella vitiligine per stimolare la pigmentazione cutanea e, in misura minore, nella psoriasi, nell'alopecia aerata e nella micosi fungoide con alterazioni del sistema immunitario.

Pirano-cumarine

Le pirano-cumarine possiedono un anello piranico condensato con il nucleo della cumarina.

Come le furano-cumarine, inducono fotosensibilizzazione.

La visnadina presente nella *Visnaga* (*Ammi Visnaga*), è una pirano-cumarina ad azione antinfiammatoria e spasmolitica.

Farmacocinetica

La cumarina ha una biodisponibilità assoluta molto ridotta nell'uomo (<5%), a causa di un esteso metabolismo epatico di primo passaggio. Nel fegato la cumarina va incontro ad una reazione di ossidazione a 7-idrossicumarina, seguita dalla coniugazione con acido glucuronico².

Il bergaptene contenuto nel succo di pompelmo si è rivelato un potente inibitore dell'attività dell'isoforma CYP3A4 del citocromo P450. Questa furanocuma-

rina potrebbe, pertanto, costituire il principale responsabile delle interazioni metaboliche proprie di questa bevanda^{3,4,5}.

Il succo di pompelmo è molto usato, specialmente negli Stati Uniti, dove è consigliato anche dall'American Heart Association per la sua possibile azione di riduzione della formazione della placca aterosclerotica.

Alcuni dei componenti del succo di pompelmo, quali le furanocumarine ed i flavonoidi naringina e naringenina, sono inibitori, sembra a livello prevalentemente intestinale, dell'isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, coinvolto nel metabolismo di primo passaggio di diverse classi di farmaci (Tabella II).

La riduzione del metabolismo presistemico si traduce in un aumento della biodisponibilità orale dei farmaci con un potenziamento dell'effetto farmacologico e possibile comparsa di effetti collaterali.

In alcuni casi, come per la felodipina, l'assunzione della dose con un bicchiere (200-250 ml) di succo di pompelmo può raddoppiare la concentrazione plasmatica del farmaco, con un effetto raddoppiato della risposta cardiovascolare⁶.

In altri casi, come per la ciclosporina, le modifiche farmacocinetiche possono essere più modeste, ma gli effetti clinicamente importanti, a causa di una stretta finestra terapeutica.

I dati disponibili sull'emivita della durata dell'effetto esercitato da 200 ml di succo di pompelmo sono relativi alla felodipina e riportano valori intorno alle 12 ore. L'effetto massimo sembra instaurarsi in un arco temporale che va dalle 4 ore prima fino all'assunzione contemporanea succo-farmaco⁷.

TABELLA II
Interazioni del succo di pompelmo

Classe farmacologica	Farmaci
<i>Calcio antagonisti</i>	Amlodipina Felodipina Nifedipina Nimodipina Verapamile
<i>Immunosoppressori</i>	Ciclosporina
<i>Ipocholesterolemizzanti</i>	Atorvastatina Simvastatina
<i>Inibitori delle proteasi</i>	Saquinavir
<i>Farmaci neurologici-psichiatrici</i>	Buspirone Carbamazepina Clomipramina Sertralina
<i>Antistaminici</i>	Terfenadina
<i>Benzodiazepine</i>	Diazepam Midazolam Triazolam
<i>Corticosteroidi</i>	Etinilestradiolo

Attività farmacologiche e terapeutiche

Le cumarine hanno dimostrato di possedere numerose attività farmacologiche e terapeutiche tra loro anche molto diverse (Tabella III).

TABELLA III
Azioni farmacologiche delle cumarine

AZIONE FLEBOTONICA
AZIONE ANTINFIAMMATORIA
AZIONE SPASMOLITICA
AZIONE ANTIBATTERICA
AZIONE ANTIVIRALE
AZIONE ANTICOAGULANTE
AZIONE FOTOSENSIBILIZZANTE
AZIONE ANTIOSSIDANTE
AZIONE ANTITUMORALE
AZIONE EPATOPROTETTRICE
AZIONE INIBITRICE DELLA SALFA-REDUTTASI
AZIONE ANTIMALARICA
AZIONE NELL'ANEMIA A CELLULE FALCIFORMI
AZIONE IMMUNOSOPPRESSIVA
AZIONE ESTROGENICA

Azione flebotonica

L'esculina, glucoside presente nella corteccia e nelle foglie dell'Ipocastano (*Aesculus hippocastanum*) diminuisce la permeabilità dei capillari ed aumenta la loro resistenza⁸.

Studi ormai datati mostrano l'azione antiedematosa della cumarina presente nelle sommità fiorite del Meliloto (*Melilotus officinalis*) in diversi modelli animali⁸.

Per spiegare l'attività della cumarina è stato proposto un meccanismo basato sulla stimolazione del sistema reticolocitocitario e dell'attività proteolitica dei macrofagi. Il 5,6-benzo-2-pirone sarebbe anche in grado di produrre un apprezzabile miglioramento del microcircolo⁸.

Numerose sperimentazioni cliniche sottolineano l'interesse del Meliloto, in associazione a flavonoidi, negli edemi linfatici⁹ e, più in generale, in tutte le manifestazioni abituali dell'insufficienza venosa, sia a titolo terapeutico che profilattico⁸.

L'efficacia di questa associazione è stata confermata da uno studio clinico dell'emodinamica muscolare valutata con ¹³³Xe¹⁰.

Un recente studio ha dimostrato che un'associazione di cumarine, terpeni e flavonoidi è in grado di indurre un miglioramento significativo in pazienti affetti da linfoedema degli arti inferiori, attraverso una marcata attenuazione sia dei segni fisici (edema, episodi di infezione), che dei sintomi funzionali (dolore e pesantezza)¹¹.

Nel 1999 un gruppo di ricercatori italiani ha provato l'efficacia di un estratto cumarinico di Meliloto nel ridurre il

linfoedema degli arti superiori in pazienti operate per un carcinoma della mammella¹².

Azione antinfiammatoria

L'esculetina, aglicone dell'esculina, blocca la sintesi dei prostanoidei; a questa azione si deve il suo potenziale impiego nell'infiammazione e nell'asma¹³.

Recentemente, la capacità di alcuni derivati cumarinici di inibire la sintesi di tromboxani e leucotrieni attraverso il blocco dei sistemi enzimatici ciclossigenasi e lipossigenasi è stata indagata *in vitro* su leucociti presenti nell'essudato peritoneale di ratto. L'inibizione dei due enzimi sembra essere dovuta a meccanismi d'azione distinti; in particolare il blocco della lipossigenasi sarebbe legato alla capacità di alcune cumarine di chelare lo ione ferro e di mantenerlo in uno stato di ossidazione ridotto¹⁴.

Per le sue proprietà antiedemigene, la cumarina presente nel Meliloto favorisce la cicatrizzazione e la rigenerazione dei tessuti. La sua azione antinfiammatoria sembra, tuttavia, dovuta anche al fatto che stabilizza la membrana degli eritrociti ed aumenta l'ossigenazione dei tessuti grazie ad un miglioramento del microcircolo⁸.

Anche la visnadina presente nella Visnaga (*Ammi Visnaga*) sembra provvista di proprietà antinfiammatorie¹³.

Azione spasmolitica

La scopoletina presente nella corteccia del *Viburnum prunifolium* e del *Viburnum opulus*, ha azione antispastica e ipotensiva¹³.

Le cumarine dell'olio essenziale estratto dalla radice dell'Angelica (*Angelica Ar-*

changelica) esplicano una significativa azione spasmolitica¹³. In particolare, l'angelicina ha azione rilassante muscolare, anticonvulsivante e sedativa in diverse specie animali, sia per via orale che intraperitoneale¹⁵. L'arcangelicina ed i suoi derivati sono vasodilatatori coronarici per inibizione della fosfodiesterasi¹⁶.

La visnadina presente nella *Visnaga* (*Amni Visnaga*), ha un'azione spasmolitica della muscolatura liscia dei vasi coronarici, delle vie respiratorie, dell'utero e delle vie biliari. Per l'azione coronarodilatatrice, la visnadina è ritenuta responsabile delle proprietà antianginose della *Visnaga*¹³.

Recentemente è stato dimostrato che l'azione rilasciante la muscolatura liscia delle pareti vasali propria di un estratto di corteccia di *Cedrelopsis grevei* è dovuta alla presenza di cinque derivati cumarinici (brailina, norbrailina, metil-O-cedrelopsina, cedrecumarina A e scoparone)¹⁷.

Azione antibatterica

L'umbelliferone presente nelle parti aeree della *Pilosella* (*Hieracium Pilosella*) e nelle resine di molte *Umbelliferae* svolge una potente azione antibiotica, soprattutto nei confronti della brucella^{8,18}.

L'esculetina, aglicone dell'esculina, è batteriostatica ed antifungina¹³.

Uno studio del 1998 ha dimostrato che esculetina, umbelliferone e scopoletina inibiscono la crescita di *Escherichia coli* in condizioni sia aerobie che anaerobie¹⁹.

Azione antivirale

Alcune cumarine inibiscono il ciclo di replicazione dell'HIV a diversi livelli²⁰.

In particolare, le 3-fenilcumarine sarebbero in grado di inibire in misura significativa l'attività di promozione della trascrizione dell'HIV²¹.

La daiforetina, cumarina presente in un estratto della pianta medicinale cinese *Wikstroemia indica*, ha mostrato un'azione anti-HBV riconducibile alla capacità di sopprimere l'espressione, da parte degli epatociti, di un antigene di superficie del virus dell'epatite B²².

Azione anticoagulante

Il dicumarolo o dicumarina, dimerico della cumarina estraibile dalle *Leguminosae* come il Meliloto (*Melilotus officinalis*) e il Trifoglio (*Trifolium pratense*), interferisce con i processi di coagulazione del sangue per blocco della γ -carbossilazione vitamina K-dipendente dei fattori II, III, VI, IX, X e della protrombina⁸.

Azione antiossidante

Un lavoro recente ha dimostrato che la scopoletina è l'agente responsabile dell'azione antiossidante di un estratto di *Sinomonium acutum* nei confronti del radicale ed anione superossido²³.

In uno studio condotto *in vitro* su cellule endoteliali di vena ombelicale umana, esculetina e 4-metilesculetina hanno esibito un'azione sinergica a quella della vitamina E nel prevenire i danni ossidativi indotti dall'acido linoleico idroperossido. L'azione antiossidante di queste cumarine sarebbe legata alla presenza sulla molecola di un sostituito orto-catecolico²⁴.

Derivati 7,8-idrossicumarinici come la fraxetina si sono rivelati potenti *scavengers* del superossido in un modello di leucociti polimorfonucleati umani attivati. Il potenziale impiego di questi

composti nella modulazione della risposta infiammatoria è, tuttavia, compromesso dal fatto che, in presenza di ferro (III), si trasformano in pro-ossidanti potenzialmente citotossici²⁵.

Azione antitumorale

Numerose cumarine, isolate soprattutto da piante appartenenti alla medicina tradizionale cinese, hanno mostrato *in vitro* una potente azione citotossica nei confronti di varie linee cellulari di tumore²⁶⁻³⁴.

Per alcuni composti è stato evidenziato il meccanismo potenzialmente responsabile dell'azione citotossica. Il ferulenolo, una 4-idrossicumarina prenilata estratta dalla *Ferula communis*, provoca frammentazione dei microtubuli ed altera la morfologia nucleare³⁵. D'altra parte, ostolo e imperatorina sembrano agire mediante induzione dell'apoptosi nelle cellule bersaglio²⁶.

Per quanto riguarda le relazioni struttura-attività, alcuni ritengono che il gruppo prenilico svolga un ruolo importante ai fini dell'azione citotossica²⁶. Altri Autori concludono che l'azione antitumorale è legata alla presenza, sul nucleo cumarinico, di due gruppi fenolici nelle posizioni 6 e 7 oppure 6 e 8 e sottolineano l'importanza della presenza, sulla molecola, di almeno due funzioni polari³⁴.

Altre azioni

Azione epatoprotettrice. Le furano-cumarine presenti in un estratto metanolico di *Angelica dahurica* hanno dimostrato una marcata azione epatoprotettrice correlata con la presenza, sulla molecola, di un ossidrile in posizione 9³⁶.

Per contro alcune cumarine, come vedremo, hanno una ben documentata

azione epatotossica ed epatocarcinogenetica.

Azione inibitrice dell'enzima 5 alfa-reduttasi. L'ostenolo, cumarina prenilata presente nelle radici di *Angelica koreana*, in un modello sperimentale *in vitro*, ha esibito una potente attività inibitoria nei confronti dell'enzima 5 alfa-reduttasi di tipo I³⁷.

Azione antimalarica. Alcuni derivati cumarinici della *Clausena harmandiana* si sono rivelati attivi contro il *Plasmodium falciparum*, agente eziologico della malaria pernicioso nei confronti del quale si sono sviluppate negli anni imponenti forme di resistenza³⁸.

Azione antideformante nell'anemia a cellule falciformi. Un derivato cumarinico presente nell'estratto acquoso di corteccia e foglie di *Khaya senegalensis* previene *in vitro* la deformazione degli eritrociti di pazienti con anemia a cellule falciformi³⁹.

Azione sul sistema immunitario. Emodina e scoparone, due cumarine isolate rispettivamente dal *Polygonum multiflorum* e dalla *Artemisia scoparia*, hanno mostrato *in vitro* un'azione immunosoppressiva associata ad un'azione vasodilatatrice, potenzialmente utile per il trattamento di malattie autoimmuni e per la prevenzione di crisi di rigetto nei trapianti d'organo⁴⁰.

Azione estrogenica. Alcuni derivati cumarinici naturali hanno dimostrato di abbassare i livelli serici di colesterolo totale e di prevenire la perdita di densità di massa ossea in ratti femmina ovariectomizzati^{41,42}.

Effetti avversi

Nell'animale da esperimento la cumarina può indurre danni epatici e renali.

Per il loro potere mutageno, alcune cumarine sono dei potenziali cancerogeni. Ad alte dosi il bergaptene è mutageno e cancerogeno⁴³.

Le pirano-cumarine e soprattutto le furano-cumarine possiedono una marcata azione fotosensibilizzante per la presenza, sulla loro molecola, di un esteso sistema di doppi legami coniugati in grado di esaltare l'azione cutanea dei raggi solari⁴³.

La reazione di condensazione che origina il dicumarolo può generare effetti collaterali ed attività indesiderate.

Per la loro potenziale tossicità, le cumarine sono controindicate in gravidanza e in allattamento. Inoltre, per l'azione anticoagulante, se ne sconsiglia l'impiego in pazienti in terapia con antitrombotici.

Le aflatossine⁴⁴ sono derivati delle cumarine prodotti da muffe appartenenti al genere *Aspergillus* come l'*A. flavus*.

Le aflatossine, ed in particolare l'aflatoxina B₁ (Figura 11), rappresentano un elevato fattore di rischio per il carcinoma epatico primitivo, in rapporto diretto con la quantità di tali tossine presente nella dieta.

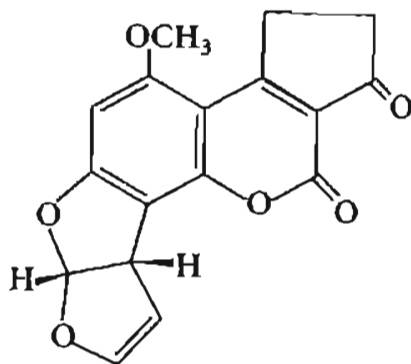


Fig. 11. - Aflatoxina B₁.

La contaminazione da *Aspergillus* riguarda soprattutto il mais, il frumento ed altri tipi di cereali ed è influenzata dalle condizioni di temperatura e di umidità e dalle tecniche di conservazione. Una volta sintetizzate, le aflatossine restano nelle derrate alimentari anche dopo la distruzione delle muffe che le hanno prodotte.

Le aree geografiche più colpite sono molte regioni dell'Africa, del sud-est asiatico e della Cina meridionale, ove i suddetti cereali sono alla base della dieta della popolazione.

L'aflatoxina B₁ per sviluppare la sua azione carcinogenica deve essere trasformata nel derivato 8,9-epossido, che si lega alla guanina e alla citosina del DNA.

Per stabilire l'entità di aflatossine assunte con la dieta sono stati elaborati test atti a valutare la presenza di *biomarkers* molecolari rappresentati da complessi aflatoxina-DNA.

Il rischio relativo di carcinoma epatico da aflatoxina nei soggetti con test urinario positivo è di 3,4 mentre tale rischio per gli individui positivi per HBV è di 7,3. Negli individui, però, positivi sia per HBV sia per le aflatossine urinarie il rischio relativo di epatocarcinoma sale a 59,4 a dimostrazione di un elevato sinergismo morboso.

Sembra che sostanze fitochimiche presenti nella dieta possano proteggere dall'azione carcinogenica dell'aflatoxina B₁ attraverso una detossificazione dei suoi derivati epossidici.

RIASSUNTO

RICCIUTI S., CARDINI C.: *Le cumarine: profilo farmacologico e terapeutico.*

Le cumarine rappresentano un gruppo eterogeneo di composti naturali derivati dal 5,6-benzo-2-

pirone contenuti in più di 700 specie diverse. Il loro nome deriva dalla *Coumarouna odorata*, una Leguminosa del Sud America da cui è stata estratta per la prima volta la cumarina.

L'interesse nel campo delle cumarine ha avuto inizio ai primi del 1900 con la scoperta delle proprietà anticoagulanti del dicumarolo, un derivato cumarinico estratto dal *Melilotus officinalis*, una pianta usata per l'alimentazione del bestiame che aveva provocato numerose morti per emorragia. Sulla base di queste conoscenze furono sintetizzati gli anticoagulanti orali come il warfarin e l'acenocumarolo.

Da allora sono state dimostrate numerose altre proprietà terapeutiche delle cumarine, come quella flebotonica, antinfiammatoria, spasmolitica, antimicrobica, antivirale, antiossidante ed antitumorale.

Furano- e pirano-cumarine sono fotosensibilizzanti. Le aflatoossine sono derivati cumarinici prodotti dall'*Aspergillus flavus* ben note per il loro potenziale epatotossico e carcinogenico. Particolari precauzioni devono essere adottate da donne in gravidanza e da pazienti trattati con anticoagulanti orali warfarin-simili.

In conclusione, le cumarine rappresentano una nuova classe di farmaci naturali potenzialmente utili per il trattamento di numerose malattie, come dimostrato da una crescente letteratura internazionale.

BIBLIOGRAFIA

1. LINK K.P.: *Harvey Lect.* 1943-44; **39**: 162-216.
2. HOLLE J.R., PAVA M.: *Pharmacological and biochemical actions of simple coumarins: natural products with therapeutic potential*. *Gen Pharmacol*, 1996; **27**(4): 713-722.
3. HO P.C., SAVILLI D.J., WANWIMOLRUK S.: *Inhibition of human CYP3A4 activity by grapefruit flavonoids, furanocoumarins and related compounds*. *J Pharm Pharm Sci*, 2001; **4**(3): 217-227.
4. OHNISHI A., MATSUO H., YAMADA S., TAKANAGA H., MORIMOTO S., SHIOYAMA Y., OHTANI H., SAWADA Y.: *Effect of furanocoumarin derivatives in grapefruit juice on the uptake of vinblastine by Caco-2 cells and on the activity of cytochrome P450 3A4*. *Br J Pharmacol*, 2000; **130**(6): 1369-1377.
5. GUO L.Q., TANTIGUCHI M., XIAO Y.Q., BABA K., OHTA T., YAMAZOE Y.: *Inhibitory effect of natural furanocoumarins on human microsomal cytochrome P450 3A activity*. *Jpn J Pharmacol*, 2000; **82**(2): 122-129.
6. BAILEY D.G., SPENCE J.D., MUNOZ C., ARNOLD J.M.: *Interaction of citrus juices with felodipine and nisfedipine*. *Lancet*, 1991; **337**: 268.
7. LUNDAHL J., REGARDH C.G., EDGAR B., JOHANSSON G.: *Relationship between time of intake of grapefruit juice and its effects on pharmacokinetics and pharmacodynamics of felodipine in healthy subjects*. *Eur J Clin Pharmacol*, 1995; **49**(1-2): 61-67.
8. RUMBI M.: *100 piante medicinali. Composizione, meccanismo d'azione ed interesse terapeutico*. Ed. Romari, 1993.
9. DESMONS F., SIMONS M.: *A propos de l'action d'une préparation associant extrait de mélilot et rutine hydrosoluble sur les troubles trophiques des membres inférieurs d'origine vasculaire*. *Lille Med*, 1975; **20**(1): 76-78.
10. LANGHILLAT N.: *Etude en double aveugle contre placebo de l'activité veinotonique d'Esberiven®; évolution de l'hémodynamique musculaire des membres inférieurs appréciée grâce au Xénon 133*. *Act Med Int Angiologie*, 1989; **5**(88): 1-4.
11. VETTORELLO G., CERRETA G., DERWISH A., CATALDI A., SCETTINO A., OCCHIONORELLI S., DONINI I.: *Contribution of a combination of alpha and beta benzopyrones, flavonoids and natural terpenes in the treatment of lymphoedema of the lower limbs at the 2d stage of the surgical classification (in italiano)*. *Minerva Cardioangiolog*, 1996; **44**(9): 447-455.
12. PASTURA G., MRSITI M., SAITTA M., ROMEO D., SETTEMBRI N., MAISANO R., PETIN M., GIUDICE A.: *Lymphedema of the upper extremity in patients operated for carcinoma of the breast: clinical experience with coumarinic extract from Melilotus officinalis*. *Clin Ter*, 1999; **150**(6): 403-408.
13. RICCIUTI S.: *Metaboliti secondari vegetali: le cumarine*. *Piante Medicinali (in corso di pubblicazione)*.
14. HOLLE J.R., FORDER R.A., DE LAS HERAS B., LOBO I.B., PAVA M.: *Inhibitory activity of a series of coumarins on leukocyte eicosanoid generation*. *Agents Actions*, 1994; **42**(1-2): 44-49.
15. CHANDHOKE N., GHATAK B.J.: *Pharmacological investigations of angelecin: a tranquillosedative and anticonvulsant agent*. *Indian J Med Res*, 1975; **63**(6): 833-841.
16. LEMMICH J., HAVELUND S., THASTRUP O.: *Dihydrofurocoumarin glucosides from Angelica archangelica and Angelica sylvestris*. *Phytochemistry*, 1983; **22**: 553-555.
17. RAKOTOARISON O., RAHENAL I., LOBSTEIN A., UM

- B.H., SCHOTT C., ANTON R., RAKDRANTSOSA A., ANDRIANTSITOHAINA R.: *Vasorelaxing properties and bio-guided fractionation of Cedrelopsis grevei*. *Planta Med.* 2003; **69**(2): 179-181.
18. SPIGNOLI G., MERCATI V., BONCOMPAGNI E.: *Guida bibliografica ai più noti fitoterapici*. Avoca, 1999.
 19. DUNCAN S.H., FLINT H.J., STEWART C.S.: *Inhibitory activity of gut bacteria against Escherichia coli O157 mediated by dietary plant metabolites*. *FEMS Microbiol Lett.* 1998; **164**(2): 283-288.
 20. YU D., SUZUKI M., XIE L., MORRIS-NATSCHKE S.L., LEE K.H.: *Recent progress in the development of coumarin derivatives as potent anti-HIV agents*. *Med Res.* 2003; **23**(3): 3223-3245.
 21. UCHIHOMI F., HAYANO T., ITO H., YOSHIDA T., TANUMA S.: *Transcriptional suppression of the HIV promoter by natural compounds*. *Antiviral Res.* 2003; **58**(1): 89-98.
 22. CHEN H.C., CHOI C.K., KOO Y.H., YEH S.F.: *Identification of a protein kinase C (PKC) activator, daphnetin, that suppresses hepatitis B virus gene expression in human hepatoma cells*. *Biochem Pharmacol.* 1996; **52**(7): 1025-1032.
 23. SHAW C.Y., CHEN C.H., HSU C.C., CHEN C.C., TSAI Y.C.: *Antioxidant properties of scopoletin isolated from Sinomonium acutum*. *Phytother Res.* 2003; **17**(7): 823-825.
 24. KANEKO T., BABA N., MATSUI M.: *Protection of coumarins against linoleic acid hydroperoxide-induced cytotoxicity*. *Chem Biol Interact.* 2003; **142**(3): 239-254.
 25. PAYA M., GOODWIN P.A., DE LAS HERAS B., HOULT J.R.: *Superoxide scavenging activity in leukocytes and absence of cellular toxicity of a series of coumarins*. *Biochem Pharmacol.* 1994; **48**(3): 4454-4451.
 26. YANG I.L., WANG M.C., CHEN L.G., WANG C.C.: *Cytotoxic activity of coumarins from the fruits of Cnidium monnieri on leukemia cell lines*. *Planta Med.* 2003; **69**(12): 1091-1095.
 27. RUTRAKUL V., LEEWANICH P., TUCHINDA P., PORNMAKOTR M., JADPETCH T., SOPHASAN S., SANTISUK T.: *Cytotoxic coumarins from Moringa harmandii*. *Planta Med.* 2003; **69**(11): 1048-1051.
 28. LEE K.H., CHAI H.B., TAMRZ P.A., PEZZUTO J.M., CORDELL G.A., WIN K.K., TIN-WA M.: *Biologically active alkylated coumarins from Kayea assamica*. *Phytochemistry.* 2003; **64**(2): 535-541.
 29. ZHANG J.X., FONG W.F., WU J.Y., YANG M., CHEUNG H.Y.: *Pyranocoumarins isolated from Peucedanum praeruptorum as differentiation inducers in human leukemic HL-60 cells*. *Planta Med.* 2003; **69**(3): 223-229.
 30. LO W.L., CHANG F.R., LIAW C.C., WU Y.C.: *Cytotoxic coumarinochromones from the roots of Euchresta formosana*. *Planta Med.* 2002; **68**(2): 146-151.
 31. JIN Y., STILL C.C., SACALIS J.N., LI J., HO C.T.: *Cytotoxic coumarins and lignans from extracts of the northern prickly ash (Zanthoxylum americanum)*. *Phytother Res.* 2001; **15**(5): 441-443.
 32. FUJIOKA T., FURUMI K., FUJII H., OKABE H., MIYASHI K., NAKANO Y., MATSUNAGA H., KATANÓ M., MORI M.: *Antiproliferative constituents from umbelliferae plants. V. A new furanocoumarin and falcariindiol furanocoumarin ethers from the root of Angelica japonica*. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1999; **47**(1): 96-100.
 33. WEBER U.S., STEFFEN B., SIEGERS C.P.: *Antitumor-activities of coumarin, 7-hydroxy-coumarin and its glucuronide in several human tumor cell lines*. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol.* 1998; **99**(2): 193-206.
 34. KOLODZIEJ H., KAYSER O., WOPRDENBAG H.J., VAN UDEN W., PRAS N.: *Structure-cytotoxicity relationships of a series of natural and semi-synthetic simple coumarins as assessed in two human tumour cell lines*. *Z Naturforsch [C]*. 1997; **52**(3-4): 240-244.
 35. BOCCA C., GARRIEL L., BOZZO F., MIGLIETTA A.: *Microtubule-interacting activity and cytotoxicity of the prenylated coumarin ferulenol*. *Planta Med.* 2002; **68**(12): 1135-1137.
 36. OH H., LEE H.S., KIM T., CHAI K.Y., CHUNG H.T., KWON T.O., JUN J.Y., JEONG O.S., KIM Y.C., YUN Y.G.: *Furocoumarins from Angelica dahurica with hepatoprotective activity on taurine-induced cytotoxicity in Hep G2 cells*. *Planta Med.* 2002; **68**(5): 463-464.
 37. SEO E.K., KIM K.H., KIM M.K., CHO M.H., CHOI E., KIM K., MAH W.: *Inhibitors of Salpha-reductase type I in LNCaP cells from the roots of Angelica koreana*. *Planta Med.* 2002; **68**(2): 162-163.
 38. YENJAI C., SRIPONTAN S., SRIPRAJUN P., KITTAKOOP P., JINTASIKUL A., TANTICHARGEN M., THEBTARANONTH Y.: *Coumarins and carbazoles with antiplasmodial activity from Clausena harmandiana*. *Planta Med.* 2000; **66**(3): 277-279.
 39. FALL A.B., VANHAELEN-FASTRE R., VANHAELEN M., LO I., TOPPET M., FERSTER A., FUNDI P.: *In vitro antisickling activity of a rearranged limonoid isolated from Khaya senegalensis*. *Planta Med.* 1999; **65**(3): 209-212.
 40. HUANG H.C., CHU S.H., CHAO P.D.: *Vasorelaxants from Chinese herbs, emodin and scoparone, possess immunosuppressive properties*. *Eur J Pharmacol.* 1991; **198**(2-3): 211-213.

41. DODGE J.A., GLASEBROOK A.L., MAGEE D.E., PHILLIPS D.L., SATO M., SHORT L.L., BRYANT H.U.: *Environmental estrogens: effects on cholesterol lowering and bone in the ovariectomized rat*. J Steroid Biochem Mol Biol. 1996; 59(2): 155-161.
42. LI Q.N., LIANG N.C., WU T., WU Y., XIE H., HUANG G.D., MO L.E.: *Effects of total coumarins of *Fructus cnidii* on skeleton of ovariectomized rats*. Zhongguo Yao Li Xue Bao. 1994; 15(6): 528-532.
43. FIRENZUOLI F.: *Fitoripia*. III ediz. Milano: Masson Italia, 2002.
44. DE VITA V., et al.: *Cancer. principles and practice of oncology*. London: Lippincott, 1997.

