

Cistus sp.

CISTUS INCANUS L.

Una pianta mediterranea particolarmente efficace contro i disturbi influenzali

Cistus incanus ha rivelato nel suo fitocomplesso una particolare ricchezza e varietà di polifenoli che lo rendono particolarmente attivo dal punto di vista biologico. Dagli utilizzi tradizionali le nuove ricerche scientifiche si spingono nello studio della sua applicazione nei disturbi di natura influenzale.

* **Laura Agnolucci**

** **Cristiano Meggiato**

I responsabili delle influenze

I virus dell'influenza sono altamente infettivi e costituiscono il principale agente di causa di epidemie e pandemie ricorrenti. In media il 10% della popolazione mondiale viene annualmente infettata dai virus.

Questi possono causare infezioni respiratorie acute riferite come influenza con conseguenti ospedalizzazioni e spesa a carico del sistema sanitario.

In particolare i virus dell'influenza sono classificati nella famiglia degli Orthomyxoviridae e sono divisi in tre tipi: A, B e C. I tipi A e B rappresentano le cause predominanti di infezioni nell'uomo e i loro virioni esprimono sulla loro superficie due glicoproteine: emoagglutinina (HA) e neuraminidasi (NA). Attualmente sono stati identificati 17 sottotipi del tipo A, classificati in base all'antigenicità di HA e NA: 17 HA (H1-H17) e 9 NA (N1-N9).

I tipi A e B si diffondono attraverso mutazioni e questo può creare problemi alla strategia preventiva

corrente, che prevede la vaccinazione annuale, e che richiede un continuo monitoraggio della corrispondenza del vaccino con il ceppo virale circolante al momento. Nell'eventualità di un'infezione pandemica con un nuovo ceppo virale, i farmaci antivirali rappresentano la prima linea di difesa. I farmaci anti-influenzali attualmente disponibili sono in grado di bloccare la replicazione virale e la diffusione con un rapido recupero dai sintomi influenzali. I farmaci antivirali di prima generazione, agiscono sulla proteina virale M2, che è essenziale per organizzare il rilascio del nucleocapside dopo la fusione del virus con la membrana della cellula. Il trattamento con questi farmaci può portare effetti associati al sistema nervoso centrale e al tratto gastrointestinale, infine una rapida resistenza dei virus al farmaco. Per questo si è fatto un utilizzo limitato di tali sostanze nella prevenzione e nel trattamento dell'influenza.

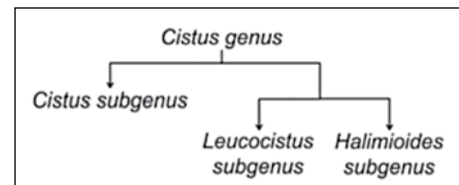
Pertanto sono stati sviluppati i farmaci anti-influenza di seconda generazione, gli inibitori della neuraminidasi (NAI). In ogni caso vi sono degli effetti collaterali anche con la somministrazione degli inibitori delle neuraminidasi, quali nausea, vomito, eventi neuropsichiatrici, dolori addominali, diarrea, sinusiti, mal di testa e debolezza. Inoltre nel 2008 si erano già sviluppati spontaneamente virus H1N1 resistenti a un inibitore delle neuraminidasi. Questi dati portano alla luce la richiesta di farmaci antivirali di terza generazione con differenti modalità di azione¹.

Le piante rappresentano un'importante fonte di composti chiave, basti pensare che il 40% delle droghe moderne deriva dalle piante. La conoscenza empirica basata sui benefici etnomedicali delle piante, associata al frazionamento guidato dai saggi biologici e all'analisi qualitativa degli estratti, ha il potenziale di identificare nuovi agenti antivirali che possono es-

sere usati contro l'influenza. Anche se un numero abbondante di studi è stato condotto utilizzando sostanze chimiche purificate da piante, pochi sono gli studi che si sono indirizzati sulle potenziali attività antivirali di estratti grezzi da piante. Fra questi i più interessanti si sono concentrati sull'attività della pianta mediterranea *Cistus incanus* L.

Le Cistaceae: piante mediterranee e pirofite

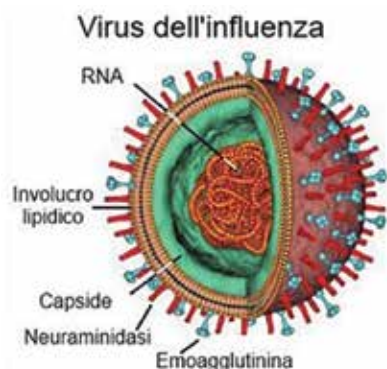
La pianta *Cistus incanus* L., nota anche coi nomi comuni di Cisto villosa, Cisto rosso, Cisto rosa o rosola, fa parte della famiglia botanica delle Cistaceae, nativa del Mediterraneo.



Il genere *Cistus* è diviso in tre sottogeneri e comprende tra le 16 e le 18 specie, secondo l'origine

I principali membri di questa famiglia sono arbusti sempreverdi alti da 30 cm a 1 metro che fioriscono da marzo a giugno con fiori molto profumati e dall'odore dolciastro, apprezzati dall'industria profumiera e per usi ornamentali. Una caratteristica delle Cistaceae è quella di adattarsi facilmente alle aree di terreno che sono state oggetto di incendi boschivi, i loro semi sono infatti molto resistenti e in grado di ripopolare il terreno nella stagione successiva². Questa famiglia botanica è formata da tre generi differenti: *Helianthemum*, *Halimium* e *Cistus*.

Il genere *Cistus* contiene fra le 16 e le 28 differenti specie a seconda dell'origine e si divide a sua volta in tre sottogeneri: *Cistus*, *Halimioides* e *Leucocistus*. Il primo sottogenero, *Cistus*, include piante dai fiori color porpora mentre le ultime due comprendono specie con fiori bianchi. Gli studi tassonomi-



Species	Subgenus	Soil	Climate
<i>Cistus ladanifer</i> (1)	<i>Leucocistus</i>	Volcanic sandstone	Continental
<i>Cistus ladanifer</i> (2)	<i>Leucocistus</i>	Volcanic sandstone*	Continental
<i>Cistus salvifolius</i> (1)	<i>Leucocistus</i>	Volcanic sandstone	Continental
<i>Cistus salvifolius</i> (2)	<i>Leucocistus</i>	Siliceous	Wet Mediterranean
<i>Cistus populifolius</i>	<i>Leucocistus</i>	Siliceous	Wet Mediterranean
<i>Cistus laurifolius</i>	<i>Leucocistus</i>	Calcareous	Mediterranean
<i>Cistus monspeliensis</i>	<i>Leucocistus</i>	Siliceous	Wet Mediterranean
<i>Cistus crispus</i>	<i>Cistus</i>	Volcanic sandstone	Continental
<i>Cistus incanus</i>	<i>Cistus</i>	Calcareous	Wet Mediterranean
<i>Cistus albidus</i> (1)	<i>Cistus</i>	Limy	Dry Mediterranean
<i>Cistus albidus</i> (2)	<i>Cistus</i>	Siliceous	Wet Mediterranean
<i>Cistus libanotis</i>	<i>Halimoides</i>	Volcanic sandstone	Continental
<i>Cistus clusii</i>	<i>Halimoides</i>	Limy	Dry Mediterranean

Tabella 1. Informazioni relative ai subgeneri, terreno, clima.

ci e filogenetici hanno puntualizzato la relazione fra questi subgeneri come riportato in tabella 1: Le specie di Cisto sono disseminate su differenti aree del bacino mediterraneo, ma non tutte le specie sono distribuite seguendo lo stesso modello. Pertanto ciascuna area è colonizzata da differenti specie di Cisto a seconda delle condizioni climatiche e di terreno².

In Italia la distribuzione di *Cistus incanus* L. segue l'andamento indicato in tabella 2³.

Costituenti principali di *Cistus incanus* L.

Le piante che, come *C. incanus*, abitano l'ecosistema tipico del Mediterraneo sono solitamente

sottoposte a stress ambientali particolarmente durante i periodi estivi, nei quali concorrono carenza di acqua, elevato irraggiamento solare e alte temperature. Questi vincoli ambientali inducono stress foto-ossidativi severi nelle piante mediterranee, che provocano la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS). Nelle piante la prima linea di difesa in queste situazioni è rappresentata da enzimi antiossidanti (in particolare SOD), ma viene indotta anche la produzione di metaboliti secondari: in particolare i polifenoli, che hanno ampiamente dimostrato di essere in grado di proteggere le piante contro lo stress ossidativo, di neutralizzare i ROS, di chelare i metalli di transizione, e ridurre la perossidazione lipidica.

Il fatto interessante è che i polifenoli hanno effetti antiossidanti "indiretti" sia nelle piante che nell'uomo e possono rappresentare composti bioattivi per lo sviluppo di nuovi farmaci vegetali⁴.

A causa della biodiversità e delle differenze chemiotassonomiche tra piante, in generale e in particolare nel genere, molti studiosi hanno analizzato la composizione chimica di diverse specie del genere *Cistus*. I maggiori composti in *Cistus sp.* sono i flavonoidi, con diversi gradi di O-metilazione, diterpeni ed esteri cinnamici del borneolo. Inoltre, alcuni flavan-3-oli e proantocianidine oligomeriche sono state isolate e caratterizzate da materiale vegetale essiccato all'aria di *C. incanus*. Altri composti isolati sono anche catechine, catechin-3-O- α -L-ramnoside, gallo catechine e gallo catechine-3-O-gallato. Tra gli altri composti individuati, oltre alle proantocianidine oligomeriche come le procianidine B1 e B3, troviamo anche gallo catechin-(4 α →8)-catechin, gallo catechina-(4 α →8)-gallo catechina, gallo catechina-(4 α →8)-gallo catechin-(4 α →8)-catechina, gallo catechin-(4 α →8)-gallo catechin-(4 α →8)-gallo catechin⁵.

Consideriamo che una completa caratterizzazione della composizione polifenolica di *C. incanus* non è mai stata riportata prima del 2016. Inoltre non sono ancora state studiate le dettagliate attività antiossidanti di diverse frazioni arricchite.

In uno studio sono stati caratterizzati i principali composti polifenolici contenuti in un estratto etanolico grezzo da foglie di *C. incanus* ed è stato sviluppato un protocollo per ottenere frazioni arricchite in tannini e flavonoli⁴. Di seguito è riportata l'analisi qualitativa dei principali polifenoli presenti in un estratto etanolico grezzo da foglie di *C. incanus* - metodo HPLC-DAD-MS/MS⁶: i composti identificati sono stati classificati in tre gruppi prin-



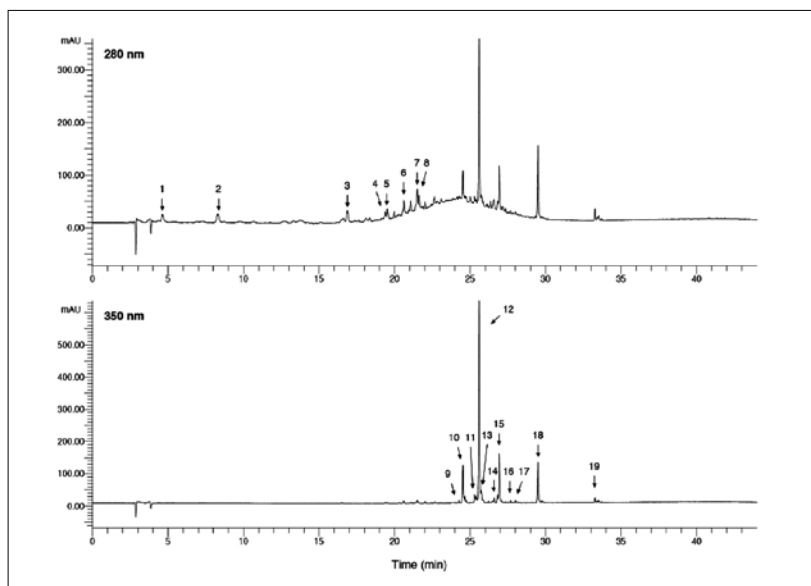
Tabella 2. Distribuzione italiana di *Cistus incanus* L.

cipali: derivati dell'acido gallico (picchi 1,2), tannini condensati (picchi 3-8, noti anche come proantocianidine, di tipo monomero, dimerico e polimerico) e glicosidi flavonolici (picchi 9-19).

sivi esperimenti indicavano che oltre al gruppo di ellagitannini, il gruppo di flavonoidi aveva effetto antibatterico in accordo con quanto evidenziato già da studi con *Punica granatum* L., che

sa massa molecolare, difatti quercetina, miricetina e acido gallico si sono dimostrati i responsabili per l'attività antimicrobica. Tuttavia l'efficacia dell'estratto di *Cisto* non sembra essere attribuibile ai costituenti individuali, ma a un effetto sinergico di tutte le sostanze contenute nell'intero estratto. Il meccanismo attraverso il quale viene ottenuto questo effetto non è completamente compreso⁷.

Ulteriori metodiche analitiche hanno anche consentito di isolare dall'estratto acquoso di *C. incanus* due differenti composti facenti parte delle PAC-B (proantocianidine di tipo B) che prima del 2016 non erano mai stati identificati all'interno di *C. incanus*: gallocatechina-(4 α \rightarrow 6)-gallocatechina-(4 α \rightarrow 8)-gallocatechina ed epigallocatechina-3-O-gallato-(4 β \rightarrow 8) - epigallocatechina-3-O-gallato-(4 β \rightarrow 8) - gallocatechina. Queste due PAC-B hanno dimostrato *in vitro* attività antinfiammatoria tramite l'inibizione dell'attività delle cicloossigenasi di tipo 2 (COX-2); particolarmente attiva è stata la frazione epigallocatechina-3-O-gallato-(4 β \rightarrow 8) - epigallocatechina-3-O-gallato-(4 β \rightarrow 8) -gallocatechina, dovuta probabil-



Risultati dell'analisi HPLC-DAD-MS/MS: i cromatogrammi. Nell'immagine sotto la legenda dei picchi

In generale la capacità antiossidante degli estratti di *C. incanus* è ampiamente influenzata dalla composizione polifenolica, inoltre i polifenoli sembrano essere i componenti bioattivi in *C. incanus* specialmente per l'attività antibatterica osservata. Esperimenti *in vitro* infatti indicano attività antibatterica di *C. incanus* contro *Streptococcus mutans*. Campioni di estratto acquoso ricchi di polifenoli hanno comportato una maggiore attività antibatterica rispetto ai campioni di estratto più poveri in polifenoli. Ricerche successive sono state condotte per comprendere la relazione fra l'attività antibatterica evidenziando che solo frazioni di estratto ricche in ellagitannini hanno un'azione antibatterica contro *S. mutans* mentre altre frazioni meno ricche di tali sostanze, non ne possedevano alcuna. Le proprietà antimicrobiche dei tannini sono ben conosciute, in particolare quelle della punicalagina. Succes-

hanno condotto all'ipotesi che *in vitro* l'attività antimicrobica verso *S. mutans* potrebbe essere legata alla presenza di tannini idrolizzabili e da polifenoli di bas-

Legenda dei picchi rilevati nelle due precedenti analisi:

Peak #	t _R (min)	Tentative Assignment
1	4.6	Monogalloyl glucose
2	8.3	Gallic acid
3	16.9	(Epi)Gallocatechin dimer
4, 5	19.5	(-)-Gallocatechin and (-)-epigallocatechin
6	20.6	(Epi)gallocatechin-(epi)catechin or (Epi)catechin-(epi)gallocatechin
7, 8	21.5	(+) Catechin and (-) Epicatechin
9	24.2	Myricetin derivative 1
10	24.5	Myricetin-3-O-hexoside
11	25.4	Myricetin derivative 2
12	25.6	Myricitrin
13	25.7	Rutin
14	26.6	Quercetin-3-O-pentoside
15	26.9	Quercitrin
16	27.8	Quercetin derivative 1
17	28.2	Quercetin derivative 2
18	29.5	Kaempferol 3-O-rutinoside
19	33.3	Kaempferol-3-(3'',6''-dicoumaroyl)-glucose

mente alla presenza di due frazioni galloilate, tre anelli-B tridrossilati e all'elevato peso molecolare⁵.

Impieghi salutistici noti del cisto

Nella tradizione *Cistus sp.* è usato per trattare vari problemi cutanei, diarrea e come antinfiammatorio. In Giordania, *C. incanus* è tradizionalmente usato contro la gotta. In letteratura è riportata anche un'interessante attività dell'estratto di *C. incanus* contro il virus A dell'influenza. Inoltre, in uno studio osservazionale su pazienti con dolorose infezioni a livello di bocca e gola si è dimostrata una riduzione dei sintomi dei pazienti se trattati con estratto acquoso di *C. incanus*. In un altro studio in doppio cieco, randomizzato e controllato con placebo si è visto che un estratto acquoso di *C. incanus* è efficace nel ridurre la gravità e la durata media dei sintomi in pazienti con infiammazioni a livello delle vie respiratorie superiori⁵.

I costituenti del fitocomplesso sono diversi a seconda della parte di pianta utilizzata:

Essudato dei peli ghiandolari delle foglie: resina o gomme resina (labdano o laudano), costituita

da sostanze terpeniche, oltre 170 pineni tra cui canfene, cimene, sabinene, eugenolo, geraniolo, miricene ecc.⁵

Parti aeree: acido protocatechico, kaemferolo, kaemferolo-3-metil etere, flavan-3-oli, mirecetin-galattoside, mirecetin-ramnoside, quercetin-pentoside, epigallocatechine, catechine, epigallocatechine-gallato, acido gallico, rutina, procianide B1, B3, B7, proantocianidine.

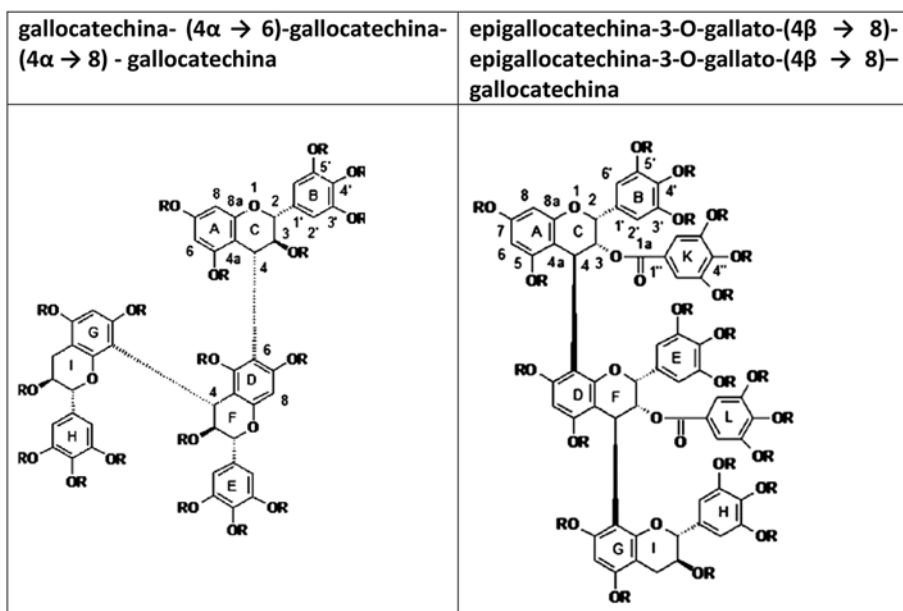
È ben noto l'uso che si faceva nel mondo antico della gomme-resina (laudano) di Cisto, che infatti è stata tra le prime sostanze impiegate come aromatizzante nell'ambito cosmetico; attualmente usato come fissativo e/o componente di fragranze in lozioni e profumi. Il laudano, ottenuto dalla resina che ricopre foglie e fusti, è noto per l'effetto antisettico in grado di contrastare le infezioni batteriche e rientra nelle formulazioni di cosmetici per pelli impure o infiammate mentre, per uso interno, veniva usato già nell'antichità in situazioni di catarro e diarrea. Molto apprezzato sotto forma di tè nell'area mediterranea, nel Medio Oriente e nel Nord Africa, nelle situazioni di diarrea, ulcera peptica, problematiche della pelle, come antinfiamma-

torio, e antispasmodico⁹.

Cistus incanus è naturalmente ricco in polifenoli e potrebbe rappresentare una fonte di composti bioattivi per lo sviluppo di nuovi farmaci vegetali. Estratti di *Cistus incanus* ricchi di polifenoli sono stati infatti riportati avere proprietà antimicotiche, antibatteriche e antivirali⁴.

Gli impieghi più interessanti sono stati solo recentemente attribuiti all'estratto acquoso, che contiene un'elevata percentuale di polifenoli altamente polimerici e dalla particolare composizione. L'attività dell'estratto acquoso esercita un'attività antimicrobica⁸ che si è rivelata utile nei confronti delle infezioni a carico della pelle indotte da lieviti (*Candida albicans* e *Candida glabrata*) e batteri (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterococcus hirae*, *Pseudomonas aeruginosa*). Ulteriori indagini hanno attribuito tale attività al legame fisico della componente polifenolica ai batteri stessi, impedendone la colonizzazione.

Tale interazione diretta è stata recentemente indagata con l'estratto acquoso di *Cistus incanus* nei confronti del virus dell'influenza di tipo A (H5N1 aviaria e H7N1) *in vitro* e *in vivo* sui topi. Il meccanismo di azione sembra sia diretto e aspecifico: da un lato vi è interazione con le emoagglutinine, glicoproteine del rivestimento (*envelope*) virale necessarie per l'adesione del virus alla cellula, bloccando così il legame dei virus dell'influenza di tipo A ai recettori cellulari quali proteine, oligosaccaridi e acidi sialici; dall'altro interagisce con le proteine virali di superficie (*capside*), come nel caso dei rhinovirus (virus nudi), responsabili dei comuni raffreddori e che a differenza dei virus dell'influenza non presentano l'*envelope*). L'azione antivirale del Cisto si esplica nei primi stadi dell'infezione e senza effetti tossici, inoltre la sua aspecificità gli conferisce la proprietà di non sviluppare la resistenza da parte dei virus contrariamente a quanto avviene per alcuni



farmaci antivirali¹⁰.

L'inibizione aspecifica e diretta contro un enorme numero di patogeni sembra confermarsi anche negli studi clinici più recenti. Persone affette da infezioni respiratorie sia di tipo virale che batterica, trattate con estratto acquoso di *Cistus incanus*, hanno riportato un miglioramento della sintomatologia misurata e intesa come dolore, tosse (intensità e durata) e febbre, rispetto a quelle trattate con Tè verde¹¹. Successivamente è stato riportato un decremento dei sintomi soggettivi e dei markers dell'infiammazione presi in esame (proteina C reattiva) in un gruppo affetto dal comune raffreddore e trattato con *Cistus incanus*, rispetto al placebo¹¹.

L'attività antivirale di *Cistus incanus* potrebbe esplicarsi anche attraverso un meccanismo d'azione diverso da quello finora riportato. Indagini condotte con epigallocatechina-3-gallato, infatti, hanno dimostrato un'attività inibitoria nei confronti del fattore di trascrizione nucleare NF-kB, coinvolto nelle infezioni virali.

Attività antivirale del cisto: cosa dicono gli studi

In occasione dell'epidemia di influenza aviaria data dal virus del sottotipo H5N1 e in grado di infettare l'uomo, si rese urgente la necessità di contromisure efficienti per contrastare l'espandersi dell'infezione. Lo studio condotto con l'estratto acquoso di *Cistus incanus* (CYSTUS052) dimostrò una potente attività antivirale in colture cellulari infettate da questo tipo di virus e da altri ceppi di influenza di differenti sottotipi. Il trattamento con CYSTUS052 portò a una riduzione del titolo virale pari a due logaritmi. E al dosaggio di 50 µg/mL l'estratto non mostrava apparenti effetti nocivi alla vitalità, metabolismo o capacità di proliferare delle cellule. I virus trattati con CYSTUS052 non svilupparono resistenza se comparati

con quelli trattati con Amantadine che, al contrario, svilupparono resistenza dopo alcuni passaggi. Su basi molecolari sembra che l'effetto protettivo del CYSTUS052 sia principalmente dovuto al legame della frazione di polifenoli polimerici dell'estratto, sulla superficie dei virus, inibendo il legame dell'emoagglutinina ai recettori della cellula ospite¹².

Lo studio delle proprietà antivirali del Cisto, oltre che su colture cellulari, è stato esteso *in vivo* su topi con lo scopo di verificare l'effetto antivirale dell'estratto acquoso di Cisto ricco in polifenoli CYSTUS052 sull'influenza aviaria caratterizzata da sintomi al tratto respiratorio superiore. Negli esperimenti *in vivo* i topi trattati con CYSTUS052 non svilupparono malattia e non mostravano alterazioni istologiche delle cellule dell'epitelio dei bronchioli¹⁰.

Infine, sull'uomo è stato condotto uno studio clinico su 300 pazienti affetti da infezioni del tratto respiratorio superiore, alcune di tipo virale, altre di tipo batterico e altre ancora di tipo misto trattati con CYSTUS052. Si è osservato un significativo miglioramento dei sintomi quali dolorabilità diffusa, tosse (sia per l'intensità che la durata), febbre. L'effetto si è rivelato maggiore nel trattamento col Cisto rispetto al trattamento con Tè verde nonostante anch'esso contenga la stessa categoria di polifenoli¹¹. Tuttavia lo studio che meglio chiarisce il meccanismo di azione e quanto sia importante la componente polifenolica del Cisto per esercitare l'attività antivirale, è riportato in uno studio del 2016 condotto sui virus dell'HIV e Filovirus, in cui gli autori dimostrano che i polifenoli del Cisto hanno come target proprio le proteine virali dell'*envelope* e agiscono sui virus senza indurre resistenza. Gli autori concludono che l'estratto di Cisto combina un'ampia attività antivirale con basso rischio di resistenza da parte dei virus.

Il meccanismo di azione coinvolge

il blocco dell'attacco primario del virus alla cellula attraverso il legame alle glicoproteine dell'*envelope* virale.

I dati *in vitro* supportano l'analisi del Cisto come possibile agente antivirale¹³.

Studio *in vitro* sull'attività di *C. incanus* nei confronti del virus influenzale H1N1

È attualmente in corso presso l'Università degli Studi di Siena la sperimentazione volta a svolgere una ricerca *in vitro* per verificare le attività di un estratto acquoso di *C. incanus* titolato al 20% in polifenoli, con lo scopo di individuare il meccanismo di azione seguendo alcune tappe:

1- indagine per l'attività sul target neuraminidasi;



Cistus sp.

2- test su neuraminidasi e attività antivirale su ceppo di virus influenzale mediante metodiche di virologia validate;

3- analisi per l'attività su target specifici: emoagglutinina e neuraminidasi virali.

PROTOCOLLO SPERIMENTALE ESEGUITO

Attività antivirale su virus dell'influenza

A oggi è stato eseguito il test di virologia per valutare l'effetto antivirale sul virus dell'influenza A H1N1. Sono stati eseguiti contemporaneamente due test: uno di inibizione della penetrazione virale a livello cellulare e uno di inibizione della replicazione virale, utilizzando cellule MDCK. I risultati preliminari ottenuti hanno mostrato che a concentrazioni non citotossiche l'estratto di *C. incanus* ha attività sul virus dell'influenza: inibisce significativamente l'ingresso cellulare del virus, impedendo quindi l'infezione. Il risultato è particolarmente significativo perché permette di proporre questo prodotto naturale come preventivo influenzale, utilizzabile nel periodo autunnale/invernale in tutti i casi di infezioni ricorrenti. L'estratto di *C. incanus* riduce anche la carica virale in caso di post-infezione. L'effetto dell'estratto non può definirsi propriamente antivirale, ma anche in questo caso si propone come efficace. In questi termini, quindi, l'estratto può essere utilizzato anche in caso di infezione già presente, potendo razionalmente, ridurre la carica virale e accorciare quindi i tempi di guarigione e diminuire la severità dei sintomi influenzali.

Attività antineuraminidasica

I meccanismi alla base dell'effetto antipenetrativo dell'estratto di Cisto nei confronti del virus influenzale a livello cellulare possono essere molteplici e in questa fase

molto difficilmente inquadrabili.

Per quanto riguarda l'attività sulla riduzione della carica virale, invece, il principale meccanismo indagato dalla chimica farmaceutica e preso in considerazione anche nel protocollo è quello di inibizione della neuraminidasi (NA). Alcuni virus come quelli influenzali, per la loro replicazione, sfruttano delle molecole di superficie che sono capaci di legarsi alla membrana della cellula ospite mediante il legame con gruppi sialici rilasciati enzimaticamente da NA da diverse glicoproteine della cellula. Il blocco della NA impedisce la possibilità di aggancio del virus alla cellula ospite e pregiudica in maniera determinante la sua liberazione e quindi la capacità replicativa.

Risultati e test su neuraminidasi

In maniera assolutamente coerente con quanto osservato nel test di virologia, anche nel test enzimatico della neuraminidasi, l'estratto di Cisto è risultato avere attività inibitoria.

Conclusione

L'attività dell'estratto acquoso delle parti aeree di *C. incanus* si deve soprattutto alla particolare composizione del suo fitocomplesso e si esplica soprattutto come antiossidante e antivirale. Dalle ulteriori analisi fitochimiche e in silico in corso, sarà possibile studiare il diverso ruolo dei principi attivi dell'estratto. Sarà anche possibile ottimizzare l'estratto stesso valorizzando il ruolo del o dei costituenti aventi la maggiore capacità antivirale. Tale attività sta riscuotendo un notevole interesse da parte della comunità scientifica, dovuta probabilmente alla sempre più crescente necessità di trovare rimedi per contrastare le infezioni virali. Che non inducano effetti collaterali, ma soprattutto che non vengano elusi dalle strategie di sopravvivenza dei virus stessi rendendoli sempre meno vulnerabili: *C. incanus* sembrerebbe avere le carte in regola per promettenti attività in questo

ambito così complesso.

*** Biologa, Master Il Livello di Fitoterapia Applicata**

R&D Bios Line

**** CTF, Master Il Livello di Fitoterapia Applicata**

R&D Bios Line

Bibliografia

1. Rajasekaran D, et al. Identification of traditional medicinal plant extracts with novel anti-influenza activity. *PLOS ONE*. 2013; 8(11): E79293.
2. Barrajon-Catalan E., et al. A Systemic Study of the Polyphenolic Composition of Aqueous Extracts Deriving from Several *Cistus* Genus Species: Evolutionary Relationship. *Phytochem. Anal.* 2011; 22:303-312.
3. ACTA PLANTARUM Acta Plantarum, 2007 in avanti - "*Cistus creticus* subsp. *ericecephalus* (Viv.) Greuter & Burdet - Scheda IPFI, Acta Plantarum".
4. Gori A, et al. Characterisation and Antioxidant Activity of Crude Extract and Polyphenolic Rich Fractions from *C. incanus* Leaves. *Inet. J. Mol. Sci.* 2016, 17, 1344.
5. Mansoor KA, et al. Two new proanthocyanidin trimers isolated from *Cistus incanus* L. demonstrate potent anti-inflammatory activity and selectivity to cyclooxygenase isoenzymes inhibition. *Natural Product Research*, 2016; 30:17,1919-1926.
6. Santagati NA et al. Simultaneous determination of catechins, rutin, and gallic acid in *Cistus* species extracts by HPLC with diode array detection. *J Chromatogr Sci.* 2008 Feb; 46(2):150-6.
7. Wittpahl G., et al. The Polyphenolic composition of *Cistus incanus* Herbal Tea and its antibacterial and Anti-adherent Activity against *Streptococcus mutans*. *Planta Med.* 2015; 81: 1727-1735.
8. Bouamama H et al. Antimicrobial activities of the leaf extracts of two Moroccan *Cistus* L. species. *J Ethnopharmacol.* 2006 Mar 8;104(1-2):104-7.
9. Attaguile G, et al. *Cistus incanus* and *Cistus monspeliensis* inhibit the contractile response in isolated rat smooth muscle. *J Ethnopharmacol.* 2004 Jun; 92(2-3):245-50.
10. Droebner K, et al. CYSTUS052, a polyphenol-rich plant extract, exerts anti-influenza virus activity in mice. *Antiviral Res.* 2007 Oct;76(1):1-10.
11. Kalus U, et al. Effect of CYSTUS052 and green tea on subjective symptoms in patients with infection of the upper respiratory tract. *Phytother Res.* 2010 Jan;24(1):96-100.
12. Ehrhardt C, et al. A polyphenol rich plant extract, CYSTUS052, exerts anti-influenza virus activity in cell culture without toxic side effects or the tendency to induce viral resistance. *Antiviral Res.* 2007 Oct;76(1):38-47.
13. Rebensburg S, et al. Potent *in vitro* antiviral activity of *Cistus incanus* extract against HIV and Filoviruses targets viral envelope proteins *Scientific Reports* | 6:20394 | DOI: 10.1038/srep20394 (02 feb. 2016).