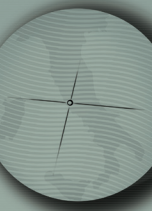


PROPRIETÀ  
FARMACOLOGICHE  
DEL RIBES NERO  
(*RIBES NIGRUM L.*)

AUTORI

**Stefano Bellosta, Alberto Corsini**

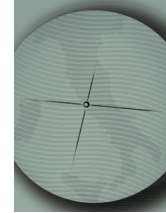
Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari,  
Università degli Studi di Milano.



QIIPH - 2021, VOLUME 10, NUMBER 7

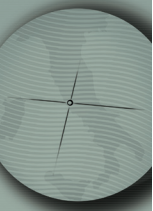
ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH





# Indice

RIBES NERO .....	1
I POLIFENOLI .....	1
RIBES NERO E POLIFENOLI .....	2
USI DEL RIBES NERO .....	2
ATTIVITÀ ANTINFIAMMATORIA .....	3
ATTIVITÀ ANTIOSSIDANTE .....	5
MIGLIORAMENTO DELL'ESERCIZIO FISICO .....	5
DERMOPROTEZIONE .....	5
ATTIVITÀ IPOLIPEMIZZANTE E ANTIDIABETICA .....	6
CONCLUSIONI .....	7
BIBLIOGRAFIA .....	9



QIIPH - 2021, VOLUME 10, NUMBER 7

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH



# Proprietà farmacologiche del Ribes Nero (*Ribes nigrum L.*)

## RIBES NERO

Il Ribes Nero, nome botanico *Ribes nigrum L.*, è un arbusto deciduo e cespuglioso originario delle zone montuose di Europa e Russia asiatica. Appartiene alla famiglia delle Grossulariaceae, che a sua volta fa parte dell'ordine Saxifragales. È stato utilizzato storicamente come fitoterapico, mentre ai giorni d'oggi è noto in particolare per le sue proprietà antinfiammatorie e antistaminiche.

Le *foglie* contengono polifenoli, triterpeni, oli essenziali, fosforo, zolfo e aminoacidi, oltre a resine e sostanze coloranti; le *gemme* sono ricche di oli essenziali, eterosidi, flavonoidi, acido ascorbico e aminoacidi; i *frutti* contengono acidi organici (ascorbico, citrico, glicolico, malico, ossalico e tartarico), flavonoidi (kaempferolo, miricetina, quercetina, isoquercetina), antocianine (rutosidi, glicosidi, soforosidi di cianidina, delfinidina, pelargonidina), oltre a minori quantità di pectina, carotenoidi, mucillagini e zuccheri; infine i *semi* sono ricchi di oli essenziali contenenti acido ascorbico, acidi polinsaturi e acidi grassi essenziali (acido linoleico,  $\gamma$ -linolenico, oleico, palmitico e stearico) che conferiscono un intenso profumo (Tabella 1).

Dalle foglie e dalle gemme viene preparato l'estratto secco, mentre dai semi viene estratto

l'olio essenziale. I flavonoli sono la classe di polifenoli principalmente presenti nelle foglie, nelle gemme e nei semi. Le antocianine, che forniscono il colore rosso scuro, sono invece presenti in particolare nei frutti maturi.

## I POLIFENOLI

Sulla base della struttura chimica (in particolare per il numero di anelli fenolici e gli elementi strutturali che li collegano) si possono distinguere quattro gruppi di polifenoli, con sottoclassi al loro interno: acidi fenolici (con le sottoclassi derivate dagli acidi benzoici, tipo l'acido gallico, e dall'acido idrossicinnamico contenente acido caffeico, ferulico e cumarico), flavonoidi (che comprendono flavonoli, flavoni, isoflavoni, flavanoli e antocianidine), stilbeni e tannini (condensati e idrolizzabili) (vedi Tabella 2 nella pagina successiva). Le antocianine appartengono al gruppo dei flavonoidi e il loro apporto con la dieta avviene per assunzione dei glicosidi del rispettivo aglicone.

I flavonoidi sono dei metaboliti secondari e sono presenti in grandi quantità in diverse piante, frutti e semi e sono responsabili del colore, fragranza e sapore. I flavonoidi nelle piante regolano la crescita, attraggono gli insetti impollinatori e proteggono contro le minacce esterne. Svolgono quindi una azione

TABELLA 1

COMPOSTI CONTENUTI NELLE VARIE COMPONENTI DEL RIBES NERO	
COMPOSTI CONTENUTI	
<b>Foglie</b>	Flavonoli, triterpeni, oli essenziali, fosforo, zolfo e aminoacidi, resine e sostanze coloranti
<b>Gemme</b>	Oli essenziali, eterosidi, flavonoidi, acido ascorbico e aminoacidi
<b>Frutti</b>	Acidi organici (ascorbico, citrico, glicolico, malico, ossalico e tartarico), flavonoidi (kaempferolo, miricetina, quercetina, isoquercetina), antocianine (rutosidi, glicosidi, soforosidi di cianidina, delfinidina, pelargonidina); in minori quantità pectina, carotenoidi, mucillagini e zuccheri
<b>Semi</b>	Flavonoli, oli essenziali contenenti acido ascorbico, acidi polinsaturi e acidi grassi essenziali (acido linoleico, $\gamma$ -linoleico, oleico, palmitico e stearico)

TABELLA 2

I POLIFENOLI PRESENTI NELLA DIETA E LE LORO SOTTOCLASSI	
GRUPPI	SOTTOCLASSI
Acidi fenolici	Acidi benzoici (acido gallico), acido idrossicinnamico (acido caffeico, ferulico e cumarico)
Flavonoidi	Antoxantine (Flavoni, flavani, flavonoli, flavanoli), antocianidine (antocianine: epicatechine, catechine; delphinide: epigallocatechine, gallocatechine) e relativi glicosidi
Stilbeni	Trans-resveratrolo
Tannini	Gallotannini, ellagitannini

protettiva nelle piante dato che sono in grado di bloccare le specie reattive dell'ossigeno (ROS) che vengono prodotte in condizioni di stress. Lo stress ossidativo causa l'alterazione di diverse macromolecole biologiche come i lipidi, le proteine e gli acidi nucleici e gioca un ruolo importante nell'invecchiamento e nelle patologie degenerative. Inoltre i flavonoidi modulano l'attività di molti enzimi, inclusi quelli coinvolti nella formazione dei ROS, come perossidasi, lipoossigenasi e xantina ossidasi [1,2]. In genere, il contenuto in polifenoli dipende da diversi fattori (condizioni di coltivazione, tipo di pianta, luogo, condizioni climatiche), nelle foglie è più elevato che nei frutti e le foglie hanno un profilo bioattivo diverso rispetto ai frutti [3].

I flavonoidi hanno un'azione antinfiammatoria riducendo l'espressione e/o la funzione di alcuni mediatori proinfiammatori, quali prostaglandine (PG), tromboxani e leucotrieni, inibendo l'azione di alcune proteino-chinasi, riducendo la trascrizione di geni proinfiammatori e inibendo il rilascio di citochine [4]. Inoltre hanno anche un effetto antiossidante di controllo sulla produzione di ROS [5]. Nell'uomo questi composti sono associati ad un gran numero di effetti benefici derivanti dalle loro proprietà bioattive (riassunte in Figura 1 nella pagina successiva).

## RIBES NERO E POLIFENOLI

Nel Ribes Nero sono presenti dei composti polifenolici come i flavonoidi, mono- e diglicosidi della quercetina e kaempferolo, come la isoquercetina e la rutina; inoltre

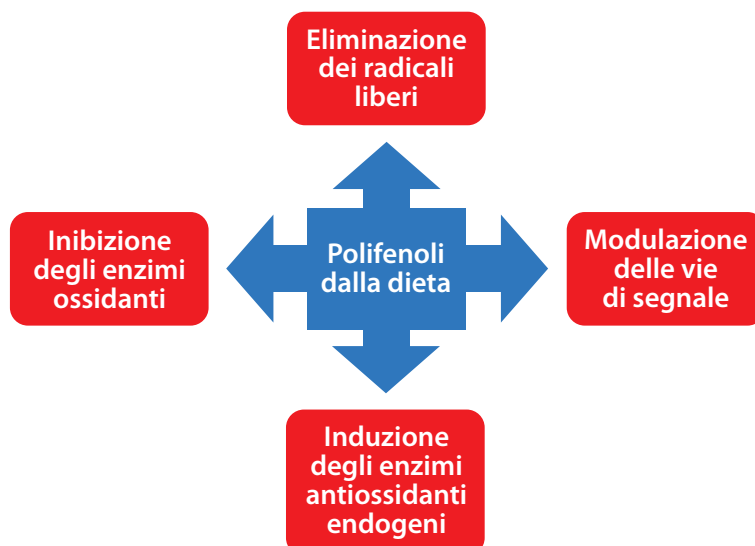
sono stati identificati anche dei glicosidi della miricetina e dell'isoramnetina. Sono presenti anche flavanone, sacuranetina, gallocatechina ed epigallocatechina, oltre a proantocianidine (come le prodelfinidine di- e trimeriche), derivati dell'acido idrossicinnamico (acido clorogenico, caffeico e p-cumarico), fitosteroli e tracce di olio essenziale (vedi Tabella 3 nella pagina successiva). Il Ribes Nero contiene anche alti livelli di calcio, fosforo e potassio [6]. La droga essiccata deve contenere almeno l'1,5% di flavonoidi, misurati come rutina.

## USI DEL RIBES NERO

Sono diverse le proprietà farmacologiche e terapeutiche descritte per le foglie del Ribes Nero. Il principale utilizzo deriva dalle proprietà antiallergiche e antiflogistiche. L'infuso delle foglie del Ribes Nero è stato utilizzato nella medicina popolare come antinfiammatorio intestinale, per la renella, i catarri vescicali e le idropisie (accumulo di liquido nelle cavità sierose e nel tessuto sottocutaneo). Come uso esterno, le foglie hanno una azione astringente sulla pelle e le mucose. Estratto secco e olio contengono numerosi composti con una azione antistaminica, antinfiammatoria e antiossidante che supportano l'impiego clinico del Ribes Nero nel trattamento delle malattie reumatiche, nelle allergie cutanee (eczemi e dermatiti da contatto), sindromi allergiche come dermatite su base allergica o disreattiva, e nelle allergie respiratorie lievi o moderate come asma bronchiale, tosse convulsive e riniti. Possono inoltre avere una azione diuretica e depurativa utili nei pazienti uremici o nei gottosi [7].

FIGURA 1

## EFFETTI BIOLOGICI DEI POLIFENOLI



## EFFETTI BIOLOGICI DEI POLIFENOLI

Antinfiammatorio	Neuroprotezione	Antiallergico	Antitumorale
Antiossidante	Ipolipemizzante	Antidiabetico	Immunomodulazione
Protezione dell'endotelio	Protezione parete gastrointestinale	Modulazione ormonale	Altri effetti

TABELLA 3

## POLIFENOLI CONTENUTI NEL RIBES NERO

GRUPPO DI POLIFENOLI	COMPOSTI IDENTIFICATI
Flavonoli	Mono- e diglicosidi della quercetina kaempferolo (isoquercetina, rutina), della miricetina e dell'isoramnetina, fisetina
Flavonoidi, antocianidine	Cianidina 3-galactoside, cianidina 3-glucoside, cianidina 3-araboside, cianidina 3-xilosite, procianidina, malvidina, delfidina, delfidina rutinoside, pelagornidina, catechina, epicatechina, epigallocatechina, flavanone, sacuretina
Acido idrossicinnamico	Acido clorogenico, caffeico, cumarico

## ATTIVITÀ ANTINFIAMMATORIA

Numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato che l'assunzione di polifenoli con la dieta è associata ad un più basso rischio di sviluppare diverse patologie [8]. Studi osservazionali hanno dimostrato l'esistenza di un legame causale tra l'assunzione di

antocianine e una riduzione del rischio di sviluppare patologie, tra cui patologie cardiovascolari, diabete di tipo 2 e declino cognitivo associato all'invecchiamento [9]. Diversi studi *in vitro* e in modelli animali ci forniscono le basi teoriche dei meccanismi che possono spiegare questi effetti osservati nell'uomo.

I polifenoli contenuti nel Ribes Nero sono in grado di inibire le cicloossigenasi (COX) di tipo 1 e 2, markers conosciuti di infiammazione. In uno studio *in vitro* sono stati utilizzati dei condrociti umani ed è stato valutato l'effetto delle prodelfinidine del Ribes Nero sulla produzione di proteoglicani, di collagene di tipo II, della prostaglandina E2 (PGE2) e sulla attività delle COX 1 e 2. I derivati della galocatechina hanno dimostrato una potente azione stimolante della produzione di proteoglicani e della sintesi del collagene di tipo II, mentre hanno inibito la produzione di PGE2 con una azione più pronunciata sulla COX2 [10].

L'estratto delle foglie ha un effetto antinfiammatorio dose-dipendente e tempo-dipendente simile a quello dell'indometacina, ma è privo dell'effetto ulcerogeno fornendo così un rapporto rischio/beneficio molto superiore. Le sostanze con maggiore attività sono le proantocianidine che hanno dimostrato una azione antinfiammatoria riducendo l'edema della zampa del ratto indotto con carragenina e proteggendo i capillari, mentre flavonoidi e acidi fenolici sembrano avere una azione meno importante. Il meccanismo d'azione antinfiammatorio delle proantocianidine sembra però essere diverso da quello dell'indometacina ed è dovuto ad una interferenza con la migrazione dei leucociti [11]. Le proantocianidine contenute nelle foglie del Ribes Nero inibiscono l'infiltrazione dei leucociti riducendo l'espressione delle molecole di adesione da parte dell'endotelio, in particolare ICAM-1 e VCAM-1, e di molecole infiammatorie come il TNF- $\alpha$  e la interleuchina (IL)-1 beta. In uno studio, l'azione antinfiammatoria del Ribes Nero ha dimostrato non comportare alcuna gastrolesività, al contrario di quanto osservato con indometacina e acido niflumico, utilizzati come sostanze di riferimento [12].

In uno studio fatto in topi obesi, l'estratto di Ribes Nero ha inibito la polarizzazione (un cambiamento funzionale o un adattamento in risposta a degli stimoli) dei macrofagi di tipo M1, un tipo di macrofago predominante nei tessuti infiammati e alla base della risposta pro-infiammatoria in quanto producono citochine proinfiammatorie e ROS, riducendo la produzione di fattori infiammatori associati all'obesità [13].

È stata misurata l'effetto antinfiammatorio

dell'estratto di foglie sull'attività della mieloperossidasi (MPO) che viene rilasciata dai neutrofili stimolati mimando una reazione infiammatoria acuta con conseguente formazione di ROS. L'estratto è in grado di inibire l'attività della MPO e di bloccare i ROS [14].

In uno studio è stato valutato l'effetto dell'estratto di Ribes Nero sulla risposta infiammatoria *in vitro* in un modello di cellule intestinali e in macrofagi. Si è osservata una riduzione dell'espressione di mediatori dell'infiammazione come IL-8, IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, COX2, PGE2, TNF- $\alpha$  e NOS inducibile (iNOS, la forma di sintasi dell'ossido nitrico coinvolta nei processi degenerativi causati da una eccessiva produzione di ossido nitrico). L'estratto ha inoltre ridotto la produzione di ROS e la permeabilità intestinale indotta dal processo infiammatorio [15].

L'estratto delle foglie ha dimostrato anche una azione potenzialmente antitrombotica in quanto è in grado di stimolare l'attivazione della sintasi endoteliale dell'ossido nitrico (eNOS) a basse concentrazioni, migliorando di conseguenza la vitalità delle cellule endoteliali senza influenzare l'azione antiadesiva per le piastrine svolta dall'endotelio [16].

L'olio estratto dai semi di Ribes Nero contiene alti livelli (15-20 g/100g) di acido  $\gamma$ -linolenico (18:3, n-6) che dopo essere stato ingerito porta all'accumulo nella membrana cellulare di acido di-omo- $\gamma$ -linolenico (20:3, n-6) in seguito all'azione di una elongasi. Qui compete con l'acido arachidonico per l'incorporazione nei fosfolipidi di membrana, diminuendo la quantità di acido arachidonico e contribuendo così al mantenimento della normale fluidità della membrana cellulare. In seguito, questo acido può essere convertito dalle cellule infiammatorie, come i macrofagi, in un derivato dell'acido eicosatrenoico e in PGE1, composti che hanno una azione antinfiammatoria e antiproliferativa [17].

La fosfolipasi A2 presente nel citosol cellulare gioca un ruolo chiave nei processi infiammatori osservati in diverse patologie umane, come asma, reazioni allergiche, artrite e patologie neuronali. Catalizza il rilascio di acidi grassi dai fosfolipidi delle membrane cellulari producendo lisofosfolipidi che agiscono come



molecole di segnale, e acido arachidonico, il precursore degli eicosanoidi (PG e leucotrieni, i mediatori lipidici della risposta infiammatoria che si formano per azione della COX1/2 e 5-lipoossigenasi sull'acido arachidonico, rispettivamente). Polifenoli contenuti nel Ribes Nero hanno dimostrato la capacità di inibire in modo concentrazione-dipendente l'attività della fosfolipasi A2 [18].

### ATTIVITÀ ANTIOSSIDANTE

Le antocianine e i polifenoli presenti nelle foglie del Ribes Nero hanno una forte azione di inibizione della produzione dei radicali liberi [19] e del sistema xantina/xantina ossidasi [20]. Le antocianine sono antiossidanti in quanto sono in grado di eliminare i radicali liberi grazie alla presenza sulla loro molecola di gruppi idrossilici e doppi legami che fungono da donatori di elettroni o facilitando il trasferimento degli elettroni, a seconda della antocianina presente [21]. L'azione antiossidante può essere potenziata dalla presenza dell'acido ascorbico, che facilita anche la biosintesi di collagene, elastina e acido ialuronico [22] e aiuta la produzione di alcuni ormoni peptidici [23]. Questa potente azione antiossidante potrebbe contribuire a completare l'azione antinfiammatoria e anti-allergica della droga.

È interessante osservare come molti degli effetti degli estratti del Ribes Nero fin qui descritti e dimostrati in condizioni pre-cliniche in modelli animali e cellulari sono poi stati confermati anche nell'uomo e pongono le basi per l'uso del Ribes Nero per migliorare la salute umana. Infatti, sono stati descritti diversi studi condotti nell'uomo in cui è stata dimostrata l'efficacia degli estratti di Ribes Nero nel migliorare l'esercizio fisico e il suo recupero, nel fornire dermoprotezione, e infine nel ridurre i livelli di glicemia e colesterolo.

### MIGLIORAMENTO DELL'ESERCIZIO FISICO

I cibi e gli integratori ricchi in polifenoli stanno ricevendo molta attenzione dalla comunità degli sportivi grazie al loro potenziale effetto di miglioramento delle prestazioni fisiche e del recupero delle energie. Un esercizio fisico

strenuo può danneggiare le fibre muscolari scheletriche, con effetti che si possono prolungare nel tempo, come ridotta forza muscolare e ampiezza dei movimenti, dolori e gonfiori muscolari e rilascio nella circolazione di proteine miocellulari (come la creatin chinasi, CK) [24]. Tutti questi effetti possono ridurre la capacità di un individuo di esercitarsi nei giorni successivi e sono più evidenti nei soggetti poco allenati che così vengono "scoraggiati" a fare attività fisica. Numerose evidenze indicano che processi infiammatori e ROS sono coinvolti nel provocare il danno muscolare causato dall'esercizio fisico. Per questo c'è molto interesse nell'efficacia di integratori dietetici ricchi di polifenoli con una azione antinfiammatoria e antiossidante nel prevenire questo problema.

Estratti di Ribes, assunti due volte al giorno per 8 giorni, sono in grado di ridurre il danno muscolare misurato come rilascio di CK e l'infiammazione (rilascio di IL-6) [25]. In uno studio, l'assunzione di estratto di Ribes Nero per 8 giorni prima e per 4 giorni dopo uno strenuo esercizio fisico di tipo eccentrico ha facilitato il recupero funzionale muscolare e attenuato il dolore e il rilascio di CK [26].

Oltre a questi effetti benefici, le antocianine possono anche modulare le vie di segnale intracellulare, in particolare stimolando la via del fattore nucleare eritroide 2 (Nrf2) aumentando la resistenza all'esercizio fisico [27]. Le antocianine possono anche migliorare il flusso sanguigno facilitando l'ossigenazione del muscolo [28,29], aumentare il diametro dei vasi durante l'esercizio e stimolare la eNOS riducendo significativamente la pressione sanguigna e le resistenze periferiche [27]. Inoltre, il consumo per 7 giorni di un estratto di Ribes Nero ha aumentato l'ossidazione dei grassi corporei durante una corsa di moderata intensità a digiuno in condizioni climatiche estreme, senza influenzare la termoregolazione [30], ha aumentato il picco di velocità di corsa [31], ed ha migliorato la prestazione di alcuni ciclisti [32].

### DERMOPROTEZIONE

La pelle agisce come una barriera contro elementi dell'ambiente esterno potenzialmente nocivi come radiazioni ultraviolette (UV) e

sostanze chimiche esogene. Il processo di foto-invecchiamento della pelle può stimolare direttamente una risposta infiammatoria e stress ossidativo a livello del derma e causare una serie di cambiamenti nell'espressione genica e nelle vie di attivazione. Le radiazioni UVB riducono le difese cutanee provocando uno stress ossidativo in seguito alla formazione di ROS, che a loro volta modulano una serie di proteine chinasi e fosfatasi nella cascata della MAP chinasi. L'attivazione di queste vie porta alla secrezione di metalloproteinasi (MMP) e collagene di tipo I, oltre a citochine proinfiammatorie come IL-6. La MMP-1 può degradare il collagene portando a foto-invecchiamento della pelle.

I cheratinociti che sono presenti sullo strato esterno dell'epidermide sembrano giocare un ruolo cruciale nella patogenesi delle malattie infiammatorie della pelle. Un peptide antimicrobico (catelicidina) rilasciato dai cheratinociti lesionati sembra essere l'antigene scatenante la risposta autoimmune osservata nei pazienti con psoriasi mediata dai linfociti Th-1 caratterizzata da alti livelli di interferone gamma (IFN- $\gamma$ ) prodotto dai linfociti Th1/Th17 [33]. Altre citochine rilasciate dall'epidermide danneggiata, come la linfopoietina stromale del timo (TSLP), possono indurre la risposta pruritogena e umorale nei pazienti con dermatite atopica. L'istamina, il mediatore principale del prurito e dell'infiammazione allergica, aumenta il rilascio di diverse citochine dai cheratinociti infiammati, tra cui TSLP e IL-6 [34]. I flavonoli (ad es., quercetina) e i loro glicosidi sembrano essere in grado di modificare il rilascio di istamina e la risposta umorale dimostrando una potenziale attività antiallergica [35].

In uno studio è stata dimostrata la capacità foto-protettiva dell'estratto di Ribes Nero (principalmente cianidina-glucoside e rutinoside) migliorando la produzione di collagene di tipo I ed inibendo la secrezione di MMP-1 e IL-6 indotte dall'irradiazione con raggi UVB, molto probabilmente attraverso l'inattivazione della cascata delle MAP chinasi agendo sul complesso dei fattori di trascrizione AP-1 e NF-kB [36].

In un altro interessante studio pubblicato recentemente, l'estratto delle foglie di Ribes Nero ha inibito il rilascio di IL-6 e della forma solubile della molecola di adesione ICAM-1 da cheratinociti umani stimolati da

IFN- $\gamma$  ma non dalla IL-4. L'estratto ha ridotto anche il rilascio di TSLP indotto da TNF- $\alpha$  e IL-4 [37]. L'effetto sembra essere dovuto alla presenza degli agliconi dei principali flavonoidi quali quercetina e kaempferolo. Questi risultati suggeriscono che l'estratto delle foglie di Ribes Nero può avere un effetto antiallergico mediato dai cheratinociti attraverso meccanismi che non prevedono il coinvolgimento dell'istamina [37].

Il consumo di olio estratto dai semi di Ribes Nero ha dimostrato una azione immunomodulante in donne in fase di gravidanza, con una riduzione dei livelli di IL-4 ed un aumento dei livelli di IFN- $\gamma$  nel latte materno dopo il parto [38], con una riduzione dei casi di dermatite atopica sia nelle madri sia nei bambini a 12 mesi di vita [39].

#### ATTIVITÀ IPOLIPEMIZZANTE E ANTIDIABETICA

Alcuni studi hanno dimostrato che estratti di Ribes Nero riducono i livelli plasmatici di colesterolo in topi obesi [40] probabilmente aumentando i recettori per le lipoproteine a bassa densità (LDL) e facilitando il trasporto del colesterolo attraverso gli enterociti [41].

Oltre ad avere un effetto positivo sui livelli di colesterolo circolante, gli estratti di Ribes Nero sono anche in grado di abbassare la glicemia e migliorare la tolleranza al glucosio in modelli animali e di ridurre la glicemia post-prandiale nell'uomo. Estratti contenenti antocianine (come la delfidina-3-rutinoside) riducono significativamente la glicemia e migliorano la tolleranza al glucosio in topi con diabete di tipo 2 aumentando la secrezione di GLP-1 nel plasma oltre a stimolare l'espressione del pro-ormone intestinale convertasi PC1/3 e l'attivazione del trasportatore del glucosio GLUT4 nel muscolo scheletrico [42]. In un altro studio recente, il succo di Ribes Nero ha inibito l'attività degli enzimi dipeptidil peptidasi IV, alfa-amilasi, alfa-glucosidasi, ossido nitrico sintasi e COX2, tutti markers biochimici surrogati per il diabete di tipo 2 e per fenomeni di infiammazione [43].

Effetti simili sono stati osservati anche nell'uomo. In pazienti ipercolesterolemici e sovrappeso a cui era stato somministrato un pasto ad alto contenuto energetico, l'aggiunta

di un estratto di Ribes Nero ha aumentato i livelli plasmatici di acido ascorbico e la capacità di bloccare i radicali liberi [44]. In altri pazienti ipercolesterolemici, la somministrazione di antocianine ha migliorato la funzionalità endoteliale e la vasodilatazione dell'arteria brachiale di quasi il 30%, attraverso l'attivazione della via dell'ossido nitrico, ridotto i livelli di LDL-colesterolo e attenuato l'infiammazione [45]. In un gruppo di pazienti con sindrome metabolica il trattamento con antocianine (ad una dose corrispondente a circa 100 g di prodotto) per 4 settimane ha ridotto in modo significativo alcuni fattori di rischio cardiometabolico tra cui la iperglicemia a digiuno, i livelli di trigliceridi e LDL-colesterolo, i livelli di proteina C reattiva e l'attivazione delle piastrine [46]. Infine, il consumo per 7 giorni di estratto di Ribes Nero ha ridotto la pressione sanguigna sistolica e diastolica a riposo [47] e la rigidità delle arterie e pressione sanguigna [48] in soggetti anziani.

Va comunque tenuto presente che, a causa di una possibile azione di tipo cortisonosimile, le

preparazioni di foglie di Ribes nero dovrebbero essere usate con cautela in pazienti con grave ipertensione arteriosa [49].

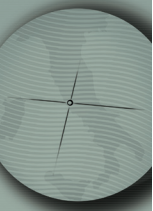
## CONCLUSIONI

In conclusione, possiamo affermare che il Ribes Nero contiene diverse sostanze bioattive, in particolar modo polifenoli e derivati, che possono avere potenziali effetti benefici sulla salute dell'uomo dimostrati dai risultati ottenuti in studi sia in modelli cellulari e animali sia in diversi studi condotti in pazienti. Numerose evidenze sperimentali declinano i potenziali effetti del Ribes Nero sulla patogenesi di condizioni cliniche che vedono coinvolti i processi infiammatori quali per esempio le dermatiti e l'affaticamento muscolare. La validazione degli effetti antinfiammatori e metabolici dimostrati dal Ribes Nero in studi nell'uomo come documentato da numerose pubblicazioni esalta il potenziale valore salutistico del Ribes Nero e dei suoi estratti.

FIGURA 2

### POTENZIALI EFFETTI BENEFICI DEL RIBES NERO





QIIPH - 2021, VOLUME 10, NUMBER 7

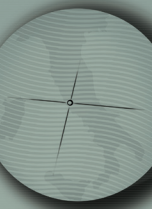
ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

## Bibliografia

- [1] Falcone Ferreyra, M.L.; Rius, S.P.; Casati, P. Flavonoids: biosynthesis, biological functions, and biotechnological applications. *Front. Plant Sci.* 2012, 3, 222, doi:10.3389/fpls.2012.00222.
- [2] Quideau, S.; Deffieux, D.; Douat-Casassus, C.; Pouységu, L. Plant Polyphenols: Chemical Properties, Biological Activities, and Synthesis. *Angew. Chemie Int. Ed.* 2011, 50, 586–621, doi:10.1002/anie.201000044.
- [3] Tabart, J.; Kevers, C.; Pincemail, J.; Defraigne, J.-O.; Dommès, J. Antioxidant Capacity of Black Currant Varies with Organ, Season, and Cultivar. *J. Agric. Food Chem.* 2006, 54, 6271–6276, doi:10.1021/jf061112y.
- [4] Maleki, S.J.; Crespo, J.F.; Cabanillas, B. Anti-inflammatory effects of flavonoids. *Food Chem.* 2019, 299, 125124, doi:10.1016/j.foodchem.2019.125124.
- [5] Dias, M.C.; Pinto, D.C.G.A.; Silva, A.M.S. Plant Flavonoids: Chemical Characteristics and Biological Activity. *Molecules* 2021, 26, 5377, doi:10.3390/molecules26175377.
- [6] Nile, S.H.; Park, S.W. Edible berries: Bioactive components and their effect on human health. *Nutrition* 2014, 30, 134–144, doi:10.1016/j.nut.2013.04.007.
- [7] Staszowska-Karkut, M.; Materska, M. Phenolic Composition, Mineral Content, and Beneficial Bioactivities of Leaf Extracts from Black Currant (*Ribes nigrum* L.), Raspberry (*Rubus idaeus*), and Aronia (*Aronia melanocarpa*). *Nutrients* 2020, 12, 463, doi:10.3390/nu12020463.
- [8] Ivey, K.L.; Jensen, M.K.; Hodgson, J.M.; Eliassen, A.H.; Cassidy, A.; Rimm, E.B. Association of flavonoid-rich foods and flavonoids with risk of all-cause mortality. *Br. J. Nutr.* 2017, 117, 1470–1477, doi:10.1017/S0007114517001325.
- [9] Cassidy, A.; Bertoia, M.; Chiuve, S.; Flint, A.; Forman, J.; Rimm, E.B. Habitual intake of anthocyanins and flavanones and risk of cardiovascular disease in men. *Am. J. Clin. Nutr.* 2016, 104, 587–594, doi:10.3945/ajcn.116.133132.
- [10] Garbacki, N.; Angenot, L.; Bassleer, C.; Damas, J.; Tits, M. Effects of prodelphinidins isolated from *Ribes nigrum* on chondrocyte metabolism and COX activity. *Naunyn. Schmiedebergs. Arch. Pharmacol.* 2002, 365, 434–441, doi:10.1007/s00210-002-0553-y.
- [11] Garbacki, N.; Tits, M.; Angenot, L.; Damas, J. Inhibitory effects of proanthocyanidins from *Ribes nigrum* leaves on carrageenin acute inflammatory reactions induced in rats. *BMC Pharmacol.* 2004, 4, 25–33, doi:10.1186/1471-2210-4-25.
- [12] Tits, M.; Poukens, P.; Angenot, L.; Dierckxsens, Y. Thin-layer chromatographic analysis of proanthocyanidins from *Ribes nigrum* leaves. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 1992, 10, 1097–1100, doi:10.1016/0731-7085(91)80128-V.
- [13] Lee, Y.; Lee, J.-Y. Blackcurrant (*Ribes nigrum*) Extract Exerts an Anti-Inflammatory Action by Modulating Macrophage Phenotypes. *Nutrients* 2019, 11, 975, doi:10.3390/nu11050975.
- [14] Tabart, J.; Franck, T.; Kevers, C.; Pincemail, J.; Serteyn, D.; Defraigne, J.-O.; Dommès, J. Antioxidant and anti-inflammatory activities of *Ribes nigrum* extracts. *Food Chem.* 2012, 131, 1116–1122, doi:10.1016/j.foodchem.2011.09.076.
- [15] Olejnik, A.; Kowalska, K.; Olkowicz, M.; Juzwa, W.; Dembczyński, R.; Schmidt, M. A Gastrointestinally Digested *Ribes nigrum* L. Fruit Extract Inhibits Inflammatory Response in a Co-culture Model of Intestinal Caco-2 Cells and RAW264.7 Macrophages. *J. Agric. Food Chem.* 2016, 64, 7710–7721, doi:10.1021/acs.jafc.6b02776.
- [16] Luzak, B.; Boncler, M.; Rywaniak, J.; Dudzinska, D.; Rozalski, M.; Krajewska, U.; Balcerzak, E.; Podsedek, A.; Redzyna, M.; Watala, C. Extract from *Ribes nigrum* leaves in vitro activates nitric oxide synthase (eNOS) and increases CD39 expression in human endothelial cells. *J. Physiol. Biochem.* 2014, 70, 1007–1019, doi:10.1007/s13105-014-0370-z.
- [17] Fan, Y.-Y.; Chapkin, R.S. Importance of Dietary  $\gamma$ -Linolenic Acid in Human Health and Nutrition. *J. Nutr.* 1998, 128, 1411–1414, doi:10.1093/jn/128.9.1411.
- [18] Arnold, E.; Benz, T.; Zapp, C.; Wink, M. Inhibition of Cytosolic Phospholipase A2 $\alpha$  (cPLA2 $\alpha$ ) by Medicinal Plants in Relation to Their Phenolic Content. *Molecules* 2015, 20, 15033–15048, doi:10.3390/molecules200815033.
- [19] Kähkönen, M.P.; Hopia, A.I.; Heinonen, M. Berry Phenolics and Their Antioxidant Activity. *J. Agric. Food Chem.* 2001, 49, 4076–4082, doi:10.1021/jf010152t.
- [20] Costantino, L.; Albasini, A.; Rastelli, G.; Benvenuti, S. Activity of Polyphenolic Crude Extracts as Scavengers of Superoxide Radicals and Inhibitors of Xanthine Oxidase. *Planta Med.* 1992, 58, 342–344, doi:10.1055/s-2006-961481.
- [21] Blando, F.; Calabriso, N.; Berland, H.; Maiorano, G.; Gerardi, C.; Carluccio, M.; Andersen, Ø. Radical Scavenging and Anti-Inflammatory Activities of Representative Anthocyanin Groupings from Pigment-Rich Fruits and Vegetables. *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19, 169, doi:10.3390/ijms19010169.
- [22] Nanashima, N.; Horie, K.; Maeda, H.; Tomisawa, T.; Kitajima, M.; Nakamura, T. Blackcurrant Anthocyanins Increase the Levels of Collagen, Elastin, and Hyaluronic Acid in Human Skin Fibroblasts and Ovariectomized Rats. *Nutrients*

- 2018, 10, 495, doi:10.3390/nu10040495.
- [23] Woznicki, T.L.; Sønsteby, A.; Aaby, K.; Martinsen, B.K.; Heide, O.M.; Wold, A.-B.; Remberg, S.F. Ascorbate pool, sugars and organic acids in black currant (*Ribes nigrum* L.) berries are strongly influenced by genotype and post-flowering temperature. *J. Sci. Food Agric.* 2017, 97, 1302–1309, doi:10.1002/jsfa.7864.
- [24] Peake, J.M.; Neubauer, O.; Della Gatta, P.A.; Nosaka, K. Muscle damage and inflammation during recovery from exercise. *J. Appl. Physiol.* 2017, 122, 559–570, doi:10.1152/jappphysiol.00971.2016.
- [25] Hutchison, A.T.; Flieller, E.B.; Dillon, K.J.; Leverett, B.D. Black Currant Nectar Reduces Muscle Damage and Inflammation Following a Bout of High-Intensity Eccentric Contractions. *J. Diet. Suppl.* 2016, 13, 1–15, doi:10.3109/19390211.2014.952864.
- [26] Hunt, J.E.A.; Coelho, M.O.C.; Buxton, S.; Butcher, R.; Foran, D.; Rowland, D.; Gurton, W.; Macrae, H.; Jones, L.; Gapper, K.S.; et al. Consumption of New Zealand Blackcurrant Extract Improves Recovery from Exercise-Induced Muscle Damage in Non-Resistance Trained Men and Women: A Double-Blind Randomised Trial. *Nutrients* 2021, 13, 2875, doi:10.3390/nu13082875.
- [27] Cook, M.D.; Willems, M.E.T. Dietary Anthocyanins: A Review of the Exercise Performance Effects and Related Physiological Responses. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 2019, 29, 322–330, doi:10.1123/ijsnem.2018-0088.
- [28] Fryer, S.; Giles, D.; Bird, E.; Stone, K.; Paterson, C.; Baláš, J.; Willems, M.E.T.; Potter, J.A.; Perkins, I.C. New Zealand blackcurrant extract enhances muscle oxygenation during repeated intermittent forearm muscle contractions in advanced and elite rock climbers. *Eur. J. Sport Sci.* 2021, 21, 1290–1298, doi:10.1080/17461391.2020.1827048.
- [29] Fryer, S.; Paterson, C.; Perkins, I.C.; Gloster, C.; Willems, M.E.T.; Potter, J.A. New Zealand Blackcurrant Extract Enhances Muscle Oxygenation During Forearm Exercise in Intermediate-Level Rock Climbers. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 2020, 30, 258–263, doi:10.1123/ijsnem.2019-0365.
- [30] Hiles, A.M.; Flood, T.R.; Lee, B.J.; Wheeler, L.E.V.; Costello, R.; Walker, E.F.; Ashdown, K.M.; Kuennen, M.R.; Willems, M.E.T. Dietary supplementation with New Zealand blackcurrant extract enhances fat oxidation during submaximal exercise in the heat. *J. Sci. Med. Sport* 2020, 23, 908–912, doi:10.1016/j.jsams.2020.02.017.
- [31] Braakhuis, A.J.; Hopkins, W.G.; Lowe, T.E. Effects of dietary antioxidants on training and performance in female runners. *Eur. J. Sport Sci.* 2014, 14, 160–168, doi:10.1080/17461391.2013.785597.
- [32] Cook, M.D.; Myers, S.D.; Blacker, S.D.; Willems, M.E.T. New Zealand blackcurrant extract improves cycling performance and fat oxidation in cyclists. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2015, 115, 2357–2365, doi:10.1007/s00421-015-3215-8.
- [33] Lande, R.; Botti, E.; Jandus, C.; Dojcinovic, D.; Fanelli, G.; Conrad, C.; Chamilos, G.; Feldmeyer, L.; Marinari, B.; Chon, S.; et al. The antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis. *Nat. Commun.* 2014, 5, 5621, doi:10.1038/ncomms6621.
- [34] Kohda, F.; Koga, T.; Uchi, H.; Urabe, K.; Furue, M. Histamine-induced IL-6 and IL-8 production are differentially modulated by IFN- $\gamma$  and IL-4 in human keratinocytes. *J. Dermatol. Sci.* 2002, 28, 34–41, doi:10.1016/S0923-1811(01)00147-5.
- [35] Mlcek, J.; Jurikova, T.; Skrovankova, S.; Sochor, J. Quercetin and Its Anti-Allergic Immune Response. *Molecules* 2016, 21, 623, doi:10.3390/molecules21050623.
- [36] Li, L.; Hwang, E.; Ngo, H.T.T.; Seo, S.A.; Lin, P.; Gao, W.; Liu, Y.; Yi, T.-H. *Ribes nigrum* L. Prevents UVB-mediated Photoaging in Human Dermal Fibroblasts: Potential Antioxidant and Antiinflammatory Activity. *Photochem. Photobiol.* 2018, 94, 1032–1039, doi:10.1111/php.12938.
- [37] Magnavacca, A.; Piazza, S.; Cammisà, A.; Fumagalli, M.; Martinelli, G.; Giavarini, F.; Sangiovanni, E.; Dell'Agli, M. *Ribes nigrum* Leaf Extract Preferentially Inhibits IFN- $\gamma$ -Mediated Inflammation in HaCaT Keratinocytes. *Molecules* 2021, 26, 3044, doi:10.3390/molecules26103044.
- [38] Linnamaa, P.; Nieminen, K.; Koulu, L.; Tuomasjukka, S.; Kallio, H.; Yang, B.; Tahvonen, R.; Savolainen, J. Black currant seed oil supplementation of mothers enhances IFN- $\gamma$  and suppresses IL-4 production in breast milk. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2013, 24, 562–566, doi:10.1111/pai.12110.
- [39] Linnamaa, P.; Savolainen, J.; Koulu, L.; Tuomasjukka, S.; Kallio, H.; Yang, B.; Vahlberg, T.; Tahvonen, R. Blackcurrant seed oil for prevention of atopic dermatitis in newborns: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin. Exp. Allergy* 2010, 40, 1247–1255, doi:10.1111/j.1365-2222.2010.03540.x.
- [40] Benn, T.; Kim, B.; Park, Y.-K.; Wegner, C.J.; Harness, E.; Nam, T.-G.; Kim, D.-O.; Lee, J.S.; Lee, J.-Y. Polyphenol-rich blackcurrant extract prevents inflammation in diet-induced obese mice. *J. Nutr. Biochem.* 2014, 25, 1019–1025, doi:10.1016/j.jnutbio.2014.05.008.
- [41] Kim, B.; Bae, M.; Park, Y.-K.; Ma, H.; Yuan, T.; Seeram, N.P.; Lee, J.-Y. Blackcurrant anthocyanins stimulated cholesterol transport via post-transcriptional induction of LDL receptor in Caco-2

- cells. *Eur. J. Nutr.* 2018, 57, 405–415, doi:10.1007/s00394-017-1506-z.
- [42] IIZUKA, Y.; OZEKI, A.; TANI, T.; TSUDA, T. Blackcurrant Extract Ameliorates Hyperglycemia in Type 2 Diabetic Mice in Association with Increased Basal Secretion of Glucagon-Like Peptide-1 and Activation of AMP-Activated Protein Kinase. *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*. 2018, 64, 258–264, doi:10.3177/jnsv.64.258.
- [43] Kowalski, R.; Gonzalez de Mejia, E. Phenolic composition, antioxidant capacity and physical characterization of ten blackcurrant (*Ribes nigrum*) cultivars, their juices, and the inhibition of type 2 diabetes and inflammation biochemical markers. *Food Chem.* 2021, 359, 129889, doi:10.1016/j.foodchem.2021.129889.
- [44] Huebbe, P.; Giller, K.; de Pascual-Teresa, S.; Arkenau, A.; Adolphi, B.; Portius, S.; Arkenau, C.N.; Rimbach, G. Effects of blackcurrant-based juice on atherosclerosis-related biomarkers in cultured macrophages and in human subjects after consumption of a high-energy meal. *Br. J. Nutr.* 2012, 108, 234–244, doi:10.1017/S0007114511005642.
- [45] Zhu, Y.; Xia, M.; Yang, Y.; Liu, F.; Li, Z.; Hao, Y.; Mi, M.; Jin, T.; Ling, W. Purified Anthocyanin Supplementation Improves Endothelial Function via NO-cGMP Activation in Hypercholesterolemic Individuals. *Clin. Chem.* 2011, 57, 1524–1533, doi:10.1373/clinchem.2011.167361.
- [46] Aboonabi, A.; Meyer, R.R.; Gaiz, A.; Singh, I. Anthocyanins in berries exhibited anti-atherogenicity and antiplatelet activities in a metabolic syndrome population. *Nutr. Res.* 2020, 76, 82–93, doi:10.1016/j.nutres.2020.02.011.
- [47] Cook, M.D.; Sandu, BSc (Hons), A.K.; Joyce, PhD, J.P. Effect of New Zealand Blackcurrant on Blood Pressure, Cognitive Function and Functional Performance in Older Adults. *J. Nutr. Gerontol. Geriatr.* 2020, 39, 99–113, doi:10.1080/21551197.2019.1707740.
- [48] Okamoto, T.; Hashimoto, Y.; Kobayashi, R.; Nakazato, K.; Willems, M.E.T. Effects of blackcurrant extract on arterial functions in older adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Clin. Exp. Hypertens.* 2020, 42, 640–647, doi:10.1080/10641963.2020.1764015.
- [49] Wichtl, M. *Ribis nigri folium - Schwarze Johannis-beerblätter*. In *Teedrogen und Phytopharmaka*; Wichtl, M., Ed.; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft: Stuttgart, 2002; pp. 516–518.



QIIPH - 2021, VOLUME 10, NUMBER 7

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH