**ALLEGATO A**

PROPOSTA DEL PROGETTO

La proposta del progetto deve contenere almeno le seguenti informazioni:

* 1. Stato dell’arte/delle conoscenze e razionale nel settore della ricerca;

Ci sono diversi dati che indicano la depressione come fattore di rischio per malattie come il morbo di Alzheimer (AD) (Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. Arch Gen Psychiatry. 2006 May;63(5):530-8; Sun X, Steffens DC, Au R, Folstein M, Summergrad P, Yee J, Rosenberg I, Mwamburi DM, Qiu WQ. Amyloid-associated depression: a prodromal depression of Alzheimer disease? Arch Gen Psychiatry. 2008 May;65(5):542-50). La depressione si presenta in tali pazienti diversi anni prima dello sviluppo dei primi sintomi clinici dell’AD (Geerlings MI, Schoevers RA, Beekman AT, Jonker C, Deeg DJ, Schmand B, Adèr HJ, Bouter LM, Van Tilburg W. Depression and risk of cognitive decline and Alzheimer's disease. Results of two prospective community-based studies in The Netherlands. Br J Psychiatry. 2000 Jun;176:568-75; Visser PJ, Verhey FR, Ponds RW, Kester A, Jolles J. Distinction between preclinical Alzheimer's disease and depression. J Am Geriatr Soc. 2000 May;48(5):479-84). In particolare i soggetti con una compromissione moderata delle funzioni cognitive e depressione, il rischio di sviluppare AD nel futuro è più del doppio rispetto a pazienti con lo stesso grado di compromissione cognitiva ma non depressi (Modrego PJ, Ferrández J. Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of Alzheimer type: a prospective color study. Arch Neurol. 2004 Aug;61(8):1290-3). La depressione in questi pazienti non è provocata dalla presa di coscienza del deterioramento delle proprie funzioni cognitive, ma da precise alterazioni biologiche in quelle zone del cervello implicate nella depressione (Andersen K, Lolk A, Kragh-Sørensen P, Petersen NE, Green A. Depression and the risk of Alzheimer disease. Epidemiology. 2005 Mar;16(2):233-8).

Recentemente è stato evidenziato che sia i deficit mnemonici che i sintomi neuropsichiatrici possono essere prodotti dalla Aβ più che dalla forma insolubile normalmente responsabile della formazione delle placche negli stati avanzati dell’AD (Rowan MJ, Klyubin I, Wang Q, Anwyl R. Synaptic plasticity disruption by amyloid beta protein: modulation by potential Alzheimer's disease modifying therapies. Biochem Soc Trans. 2005 Aug;33(Pt 4):563-7). Inoltre alcuni studi dimostrano una correlazione diretta tra frammenti di Aβ solubile e deficit cognitivi (Mattson MP. Pathways towards and away from Alzheimer's disease. Nature. 2004 Aug 5;430(7000):631-9; Cleary JP, Walsh DM, Hofmeister JJ, Shankar GM, Kuskowski MA, Selkoe DJ, Ashe KH. Natural oligomers of the amyloid-beta protein specifically disrupt cognitive function. Nat Neurosci. 2005 Jan;8(1):79-84) e che un aumento dei livelli di Aβ solubile sottoforma di oligomeri provoca disfunzioni delle sinapsi (Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. Science. 2002 Jul 19;297(5580):353-6; Selkoe DJ, Schenk D. Alzheimer's disease: molecular understanding predicts amyloid-based therapeutics. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2003;43:545-84). Lo sviluppo dei sintomi non-cognitivi nell’AD sembra, quindi, che possa essere provocato da un aumento di Aβ solubile. Alcuni autori hanno riportato che un aumento dell’Aβ solubile può innescare la depressione in alcuni pazienti indipendentemente dal fatto che questi svilupperanno o meno AD (Pomara N, Sidtis JJ. Brain neurotoxic amyloid-beta peptides: their potential role in the pathophysiology of depression and as molecular therapeutic targets. Br J Pharmacol. 2010 Oct;161(4):768-70). Il nostro gruppo di ricerca ha dimostrato che Aβ solubile induce uno stato depressivo nei ratti sottoposti a FST. Questo effetto si accompagna ad una riduzione di serotonina e dell’espressione di brain-derived neurotrophic factor (BDNF) e nerve growth factor nella corteccia prefrontale (PFC): la PFC è considerata centrale nello sviluppo della depressione (Colaianna M, Tucci P, Zotti M, Morgese MG, Schiavone S, Govoni S, Cuomo V, Trabace L. Soluble beta amyloid(1-42): a critical player in producing behavioural and biochemical changes evoking depressive-related state? Br J Pharmacol. 2010 Apr;159(8):1704-15).

In clinica sono stati riscontrati aumentati livelli di Aβ solubile in pazienti non affetti da demenza ma con diagnosi di depressione maggiore secondo i criteri del DSM-IV (Pomara N, Doraiswamy PM, Willoughby LM, Roth AE, Mulsant BH, Sidtis JJ, Mehta PD, Reynolds CF 3rd, Pollock BG. Elevation in plasma Abeta42 in geriatric depression: a pilot study. Neurochem Res. 2006 Mar;31(3):341-9); estremamente importante il fatto che I livelli di Aβ solubile rimanevano alti anche dopo trattamento con gli antidepressivi. Inoltre un aumento dei livelli nei fluidi interstiziali di Aβ solubile è comune in pazienti depressi con alti livelli di ormoni dello stress (Pomara and Sidtis, 2010).

**Azioni degli acidi boswellici: [acido 11-keto-beta-boswellico (KBA) e acido acetil-11-keto-beta-boswellico (AKBA)]**

Il frankincense o olibanum è una resina prodotta da piante Boswellia, della famiglia delle Burseracee, ed è conosciuto fin dalla antichità per le sue proprietà curative.

Il genere Boswellia della famiglia delle Burseracee, è diviso in una quindicina di specie. È originaria del Golfo Persico nell’Oceano Indiano ed è coltivata in numerosi paesi come Sud dell'Arabia, Somalia, Etiopia, Eritrea, Sudan e Kenia.

La Boswellia serrata è coltivata in India.

La migliore resina è raccolta in autunno, a seguito di incisioni praticate in estate e produce ciò che viene chiamato incenso bianco per opposizione all'incenso rosso, raccolto in primavera dopo incisioni nel corso dell'inverno.

È da questa gomma oleoresinosa, fragrante, trasparente e giallo-brunastra, che si estrae con varie tecniche l’olio essenziale d'incenso, composto principalmente da triterpeni pentaciclici derivati dall’acido boswellico.

Sono riportate:

* azioni supportate da trial clinici: antinfiammatoria, antiartritica, analgesica, antitumorale, antiasmatica e aromatica;
* azioni supportate da ricerche su animali e in vitro: antinfiammatoria, analgesica, immunomodulatoria, anticarcinogenetica, antiiperilipidemica, antifungina, antipiretica, aromatica;
* azioni storiche o teoriche che mancano di evidenza appropriata: anticatarrale, mucolitica, espettorante; stimolante uterina, emmenagoga, diuretica, antidepressiva, emulgente, emolliente, lassativa, nell’amenorrea, contro la sifilide, contro le infezioni urinarie, anticancro.

Recentemente è stato estratto l’incensolo acetato, un diterpene componente dell’incenso che esplica psicoattività antiansia e antidepressione, con meccanismo di attivazione dei canali TRP3 nel cervello1.

***Dati della letteratura***

Studi in vivo dimostrano che gli acidi boswellici sono abbastanza sicuri e che non mostrano genotossicità fino a una dose di 1000 mg/Kg nel ratto2 né lesioni organiche oltre 5000 mg/Kg3.

Il contenuto degli acidi boswellici nella Boswellia serrata è notevolmente differente4:

Alpha-beta-boswellic acid 8.68-16.1 mg/g

Beta-boswellic acid 53,5-246.9 mg/g

3-acetyl-beta-boswellic acid 38.4-192.9 mg/g

11-keto-beta-boswellic acid 4.48-5.81 mg/g

11-keto-beta-acetyl-boswellic acid 32,7-44.2 mg/g

***Metabolismo degli acidi boswellici in vitro e in vivo***

Dopo somministrazione, in giovani volontari, di 333 mg per os di estratto di Boswellia serrata, l’emivita di eliminazione è di circa 6 ore e ciò suggerisce che la droga dev’essere somministrata con tale frequenza. Lo steady state di concentrazione plasmatica è raggiunto dopo circa 30 ore. A questa dose il preparato è ben tollerato, privo di effetti collaterali5.

Studi di farmacocinetica hanno dimostrato la scarsa biodisponibilità degli acidi boswellici, in particolare dei due più potenti: l’acido 11-keto-beta-boswellico e il 3-acetil-11-keto-beta-boswellico e ciò è dovuto essenzialmente sia al modesto assorbimento per os6, sia allo sbarramento nel passaggio attraverso la barriera emato-encefalica: per l’acido 11-keto-beta-boswellico (KBA) e l’acido acetil-11-keto-beta-boswellico (AKBA) il rapporto cervello/plasma è, rispettivamente, all’incirca 0,51 e 0,81, nonostante la loro lipofilicità. Si ritiene che ciò sia dovuto alla loro interazione con transporters, in particolare con P-glicoproteine (Pgp) sia a livello intestinale che cerebrale7 o, piuttosto, perché KBA e AKBA modulano l’attività di OATP1B3 (organic anion transporter protein 1B3) e di MRP2 (multidrug resistance-associated protein 2)8. Per aumentare l’assorbimento per os si è ricorso alla loro complessazione con la fosfatidilcolina9. L’assorbimento per os è notevolmente aumentato da una dieta ricca di grassi10.

Pertanto, la via di somministrazione privilegiata dei terpeni, e degli acidi boswellici in particolare, è inalatoria, o più precisamente “la via olfattiva dei terpeni”.

***La “via olfattiva dei terpeni” al sistema nervoso centrale.***

E’ stata individuata una glicoproteina, specifica per i tessuti nasali, detta appunto “proteina legante olfattiva”, capace di veicolare piccole molecole liofile, quali i terpeni, che è riconosciuta specificamente da recettori espressi sulla superficie delle cellule olfattive.

E’ ragionevole ipotizzare che, durante l’inalazione di terpeni, le proteine leganti olfattive, saturati i recettori delle cellule olfattive, trasportino i terpeni e passino rapidamente nel sangue in proporzione maggiore dei terpeni legati alle Pgp, e quindi in pochi secondi raggiungano il cuore dx e, dopo la circolazione polmonare, vengano immessi nella circolazione generale cosicché in meno di un minuto raggiungono direttamente il cervello e il midollo spinale con il sangue arterioso cerebrale e spinale, senza subire il metabolismo epatico al primo passaggio in circolo. I terpeni oltrepassano la barriera emato-encefalica e con la filtrazione corioidea passano nel liquor cerebrospinale (LCS).

L'LCS può essere considerato un ottimo veicolo per i terpeni: in effetti, poiché in esso hanno una concentrazione maggiore rispetto al liquido del compartimento extracellulare, si instaura un movimento inverso di terpeni fra LCS, liquido extracellulare e cellule cerebrali.

Nell’animale da esperimento l’eliminazione di LCS avviene prevalentemente tramite il nervo olfattorio (sono state dimostrate connessioni aperte fra spazio perineurale delle fibre del nervo olfattivo e vasi iniziali linfatici nella mucosa nasale)11,12; in misura molto minore attraverso gli spazi perineurali del nervo ottico, che drena dietro il bulbo ottico nel tessuto orbitario; attraverso il nervo vestibolo-cocleare, che drena negli spazi perilinfatici dell’orecchio interno; attraverso la membrana della finestra ovale nei vasi linfatici dell’orecchio medio. E’ perciò logico dedurre che l’eliminazione di LCS e quindi dei terpeni possa avvenire anche attraverso gli spazi perineurali degli altri nervi cranici.

In conclusione, la via olfattiva assicura il traffico dei terpeni dal naso al sistema nervoso centrale e viceversa, con un modo assolutamente semplice, vale a dire la via inalatoria.

Gli acidi boswellici costituiscono i maggiori principi farmacologici dell’incenso, ma i loro targets e le sottostanti modalità di azione molecolare non sono ancora chiare, quelle finora note sono qui sotto riassunte.

**Antinfiammatoria**

Gli acidi boswellici inibiscono: l’attivazione di NF-kB13 e STAT proteine14 con down regulation di TNF-α e riduzione di citochine proinfiammatorie IL-1, IL-2, IL-4, IL-6 e di IFN-γ; della 5-lipossigenasi con conseguente ridotta produzione di leucotrieni; selettivamente la cicloossigenasi 1 (COX-1)15, ritenuta la base molecolare dell’attività antinfiammatoria degli acidi boswellici16; la formazione di radicali di ossigeno e di proteasi, quali catepsina G ed elastasi17; l’espressione di TNF-α indotta da metalloproteinasi di matrice (MMPs) e l’attività di MMP-3, MMP-10 e MMP-1218 l’attività lipopolisaccaridica19; l’angiogenesi infiammatoria20

Non sorprendono perciò i positivi effetti degli acidi boswellici in alcune malattie croniche infiammatorie, quali l’artrite reumatoide, l’asma bronchiale, l’osteoartrite, la colite ulcerosa, la malattia di Crohn21 e malattie su base immunitaria come la psoriasi22 e la fibrosi polmonare indotta da bleomicina23; nella encefalomielite autoimmune sperimentale24.

**Antimicrobica**

Gli acidi boswellici agiscono su ceppi di Staphylococcus mutans e Actinomyces viscosus Enterococcus faecalis e faecium, Streptococcus sanguis, Prevotella intermedia, Porphyromonas gingivalis25 e Staphylococcus Staphylococcus aureus ed epidermidis probabilmente per distruzione della struttura della membrana microbica26.

**Antitumorale**

Recenti studi preclinici hanno dimostrato che gli acidi boswellici hanno un potenziale anticancro contro vari tumori. Inibiscono l’espressione di: fattori di trascrizione di specifiche proteine (Sp) e di numerosi geni regolati da pro-oncogeni Sp in multiple linee cellulari cancerose27; l’espressione di fattori di trascrizione quali Nf-kB e STAT328; di COX-2, MMP-9, CXCR4, VEGF29 e delle topoisomerasi I e II30.

Risultati incoraggianti sono stati riscontrati nel tumore della prostata31, nel carcinoma cervicale32, nel cancro colonrettale33, nel tumore sperimentale solido di Ehrlich34.

Gli acidi boswellici inibiscono la crescita del glioma35 riducendo l’edema peritumorale36, e hanno azione citotossica sulle cellule del meningioma37 cosicché gli estratti di Boswellia serrata sono stati designati nel 2002 dalla European Medicines Agency come farmaci orfani.

**Neurotrofica e neuroprotettiva**

Gli acidi boswellici proteggono le cellule nervose dagli insulti eccitotossici derivanti da danni ossidativi e da eccessiva stimolazione di recettori glutammatergici38 impedendo il danneggiamento della integrità assonale e hanno la capacità di produrre escrescenze e ramificazioni assoniche e di influire sulle dinamiche di polimerizzazione della tubulina:ciò spiega pure l’uso nella medicina tradizionale ayurvedica degli acidi boswellici per prevenire l’amnesia39.

**Antinocicettiva**

Gli acidi boswellici potenziano l’azione di farmaci NSAID per l’inibizione della lipossigenasi40. Si ritiene che gli acidi boswellici abbiano lo stesso meccanismo d’azione antinocicettivo, per es. sul dolore viscerale e pelvico, di altri triterpeni, quale l’acido oleanolico, che coinvolge recettori oppioidi endogeni, ossido nitrico e apertura dei canali K(ATP)41 e recettori vanilloidi (TRPV1), come per i triterpeni alfa- e beta-amirina42.

**Antidepressiva**

E’ probabile che gli acidi boswellici abbiano azione antidepressiva con lo stesso meccanismo d’azione di altri triterpeni che inducono, nel cervello di ratto, una significativa riduzione del livello del corticosterone serico e un incremento di 5-HT, NE, DA e dei loro metaboliti 5-HIAA, MHPG42

**Bibliografia**

1. Moussaieff A, Rimmerman N, Bregman T, Straiker

A, Felder CC, Shoham S, Kashman Y, Huang SM, Lee H,

Shohami E, Mackie K, Caterina MJ, Walker JM, Fride

E, and Mechoulam R. Incensole acetate, an incense

component, elicits psychoactivity by activating

TRP3 channels in the brain. FASEB J. 2008; 22:

3024-34.

2. Sharma R, Singh S, Singh GD, Khajuria A, Sidiq

T, Singh SK, Chashoo G, Pagoch SS, Kaul A, Saxena

AK, Johri RK, Taneja Sc. In vivo genotoxicity

evaluation of a plant based antiarthritic and

anticancer therapeutic agent Boswellic acids in

rodents. Phytomedicine. 2009; 16(12): 1112-8.

3. Lalithakumari K, Krishnaraju AV, Sengupta K,

Subbaraju GV, Chatterjee A. Safety and

toxicological evaluation of a novel, standardized

3-0-acetyl-11-keto-beta-boswellic acid (AKBA)-

enriched Boswellia serrata extract (5-Loxin .).

Toxicol Mech Methods. 2006; 16(4): 199-226.

4. Wang C, Xia L, Song Z, Li Q, Wang C, Zeng L,

Liu Z. Determination of five boswellic acids in

Boswellia serrata. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 2011;

36(10): 1330-3.

5. Sharma S, Thawani V, Hingorani L, Shrivastava

M, Bhate VR, Khiyani R. Pharmacokinetic steady of

11-keto-beta boswellic acid. Phytomedicine. 2004;

11(2-3): 255-60.

6. Krüger P, Daneshfar R, Eckert GP, Klein J,

Volmer DA, Bahr U, Müller WE, Karas M, Schubert-

Zsilavecz M, and Abdel-Tawab M. Metabolism of

boswellic acids in vitro and in vivo. Drug Metab

Dispos. 2008; 36(6): 1135-42.

7. Weber CC, Reising K, Müller WE, Schubert-

Zsilavecz M, and Abdel-Tawab M. Modulation of Pgp

function by boswellic acids. Planta Med. 2006;

72(6): 507-13.

8. Krüger P, Kanzer J, Hummel J, Fricker G,

Schubert-Zsilavecz M, Abdel-Tawab M. Permeation of

Boswellia extract in the Caco-2 model and possible

interactions of its constituents KBA and AKBA with

OATP1B3 and MRP2. Eur J Pharm Sci. 2009; 36 (2-3):

275-84.

9. Sharma A, Gupta NK, Dixit VK. Complexation

with phosphatidyl choline as a strategy for

absorption enhancement of boswellic acid. Drug

Deliv. 2010; 17(8): 587-95.

10. Sterk V, Büchele B, Simmet T. Effect of food

intake on the bioavailability of boswellic acids

from a herbal preparation in healthy volunteers.

Planta Med. 2004; 70(12): 1155-60.

11. Johnston M, Zakharov A, Armstrong D.

Subarachnoid injection of Microfil reveals

connections between cerebrospinal fluid and nasal

lynphatics in the non-human primate. Neuropahol

Appl Neurobiol. 2005; 31(6): 632-40.

12. Ammon HP. Modulation of the immune system by

Boswellia serrata extracts and boswellic acids.

Phytomedicine. 2010; 17(11): 862-7.

13. Kumar A, Shah BA, Singh S, Hamid A, Singh SK,

Sethi VK, Saxena AK, Singh J, Taneja SC. Acyl

derivatives of boswellic acid sas inhibiors of NFkB

and STATs. Bioorg Med Chem Lett. 2012; 22(1):

431-5.

14. Cao H, Yu R, Choi Y, Ma ZZ, Zhang H, Xiang W,

Lee DYW, Berman BM, Moudgil KD, Fong HHS, and van

Breemen RB. Discovery of cyclooxigenase inhibitors

from medicinal plants used to treat inflammation.

Phamacol Res. 2010; 61(6): 519-24.

15. Siemoneit U, Koeberle A, Rossi A, Dehm F,

Verhoff M, Reckel S, Majer TJ, Jauch J, Northoff H,

Bernhard F, Doetsch V, Sautebin L and Werz O.

Inhibition of microsomal prostaglandin E2 syntase-1

as a molecular basis for the anti-inflammatory

actions ob boswellic acids from frankincense.

British Journal of Pharmacology. 2011; 162: 147-

162.

16. Tausch L, Henkel A, Siemoneit U, Poeckel D,

Kather N, Franke L, Hofmann B, Schneider G, Angioni

C, Geisslinger G, Skarke C, Holtmeier W, Beckhaus

T, Karas M, Jauch J, Werz O. Identification of

human cathepsin G as a functional target of

boswellic acids from the anti-inflammatory remedy

frankincense. J Immunol. 2009; 183(5): 3433-42.

17. Roy S, Khanna S, Krishanaraju AV, Subbaraju GV,

Yasmin T, Bagchi D, Sen CK. Regulation of vascular

responses to inflammation: inducible matrix

metalloproinase-3 expression in human microvascular

endothelial cells is sensitive to antiinflammatory

Boswellia. Antioxid Redox Signal. 2006; 8(3-4):

653-60.

18. Henkel A, Kather N, M.nch B, Northoff H, Jauch

J, Werz O. Boswellic acids from frankincense

inhibit lipopolysaccharide functionality through

direct mulecular interference. Biochem Pharmacol.

2012 83(1): 115-21.

19. Saraswati S, Pandey M, Mathur R, Agrawal SS.

Boswellic acid inhibits inflammatory angiogenesis

in a murine sponge model. Microvasc Res. 2011

82(3): 263-8.

20. Ammon HP. Modulation of the immune system by

Boswellia serrata extracts and boswellic acids.

Phytomedicine. 2010; 17(11): 862-7.

21. Wang H, Syrovets T, Kess D, Büchele B, Hainzl

H, Lunov O, Weiss JM, Scharffetter-Kochanek K, and

Simmet T. Targeting NF-kB with a natural

triterpenoid alleviates skin inflammation in a

mouse model of psoriasis. J Immunol. 2009; 183(7):

4755-63.

22. Ali EN and M ansour SZ. Boswellic acids extract

attenuates pulmonary fibrosis induced by beleomycin

and oxidative stress from gamma irradiation in

rats. Chinese Medicine. 2011; 6: 36-50.

23. Wildfeuer A, Neu IS, Safayhi H, Metzger G,

Wehrmann M, Vogel U, Ammon HP. Effects of boswellic

acids extracted from a herbal medicine on the

biosyntesis of leukotrienes and the course of

experimental autoimmune encephalomyelitis.

Arzneimittelforschung. 1998; 48(6): 668-74.

24. Raja AF, Ali F, Khan IA, Shawl AS and Arora DS.

Acetyl-11-keto-β-boswellic acid (AKBA); targeting

oral cavity pathogens. BMC Research Notes. 2011, 4:

406.

25. Raja AF, Al. F, Khan IA, Shawl A, Arora DS,hah

BA, Taneja SC. Antistaphylococcal and biofilm

inhibitory activities of acetyl-11-keto-β-boswellic

acid from Boswellia serrata. BMC Microbiology.

2011; 11: 54-62.

26. Safe SH, Prather PL, Brents LK, Chadalapaka G,

Jutooru I. Unifying mechanism of action of the

anticancer activities of triterpenoids and

synthetic analogs. Anticancer Agents Med Chem.

2012; May 2.

27. Yadav VR, Prasad S, Sung B, Kanappan R, and

Ahggarwal BB. Targeting inflammatory pathwais by

triterpenoids for prevention and treatment of

cancer. Toxins (Basel). 2010; 2(10): 2428-66.

28. Park B, Prasad S, Yadav V, Sung B, Aggarwal BB.

Boswellic acid suppresses growth and metastasis of

human pancreatic tumors in an orthotopic nude mouse

model through modulation of multiple targets. PLOS

one. 2011; 6(10): e26943.

29. Chashoo G, Singh SK, Sharma PR, Mondhe DM,

Hamid A, Saxena A, Andotra SS, Shah BA, Qazi NA,

Taneja SC, Saxena AK. A propylloxy derivative of

11-keto-β-boswellic acid induces apoptosis in HL-60

cells mediated through topisomerase I & II

inhibition. Chem Biol Interact. 2011; 189(1-2): 60-

71.

30. Sankpal UT, Goodison S, Abdelrahim M, Basha R.

Targeting Sp1 transcription factors in prostate

cancer therapy. Med Chem. 2011; 7(5): 518-25.

31. Bhushan S, Malik F, Kumar A, Isher HK, Kaur IP,

Taneja SC, Singh J. Activation of p53/p21/PUMA

alliance and disruption of PI-3/Akt in multimodal

targeting of apoptoic signaling cascades in

cervical cancer cells by a pentacyclic

triterpenediol from Boswellia serrata. Mol

Carcinog. 2009; 48(12): 1093-108.

32. Shen Y, Takahashi M, Byun HM, Link A, Shama N,

Balaguer F, Leung HC, Boland R, Goel A. Boswellic

acid induces epigenetic alterations by modulating

DNA methylation in colorectal cancer cells. Cancer

Biol Ther. 2012; 13(7): 542-52.

33. Agrawal SS, Saraswati S, Mathur R, Pandey M.

Antitumor properties of boswellic acid against

Ehrlich ascites cells bearing mouse. Food Chem

Toxicol. 2011; 49(9): 1924-34.

34. Winking M, Sarikaya S, Rahmanian A, J.dicke A,

B.ker DK. Boswellic acids inhibit glioma growth: a

new treatment option? J Neurooncol. 2000; 46(2):

97-103.

35. Kirste S, Treier M, Wehrle SJ, Becker G, Abdel-

Tawab M, Gerbeth K, Hug MJ, Lubrich B, Grosu AL,

Momm F. Boswellia serrata acts on cerebral edema in

patients irradiated for brain tumors: a

prospective, randomized, placebo-controlled,

double-blind pilot trial. Cancer. 2011; 117(16):

3788-95.

36. Park YS, Lee JH, ,Bondar J, Harwalkar JA,

Safayhi H, Golubic M. Cytoxic action of acetyl-11-

keto-beta-boswellic acid (AKBA) on meningioma

cells. Planta Med. 2002; 68(5): 397-401.

37. Karima O, Riazi G, Yousefi R, Moyahedi AA. The

enhancement effect of beta-boswellic acid on

hippocampal neurites outgrowth and branching (an in

vitro study). Neurol Sci. 2010; 31(3): 315-20.

38. Bishnoi M, Patil CS, Kumar A, Kulkarni SK. Coadministration

of acetyl-11-keto-beta-boswellic

acid, a specific 5-lipoxygenase inhibitor,

potentiates the protective effect of COX-2

inhibitors in kainic acid-induced neurotoxicity in

mice. Pharmacology. 2007; 79(1): 34-41.

39. Bishnoi M, Patil CS, Kumar A, Kultarni SK.

Potentiation of antinociceptive effect of NSAIDs by

specific lipoxygenase inhibitor, acetyl 11-ketobeta

boswellic acid. Indian J Exp Biol. 2006;

44(2): 128-32.

40. Maia JL, Lima-J.nior RC, Melo CM, David JP,

David JM, Campos AR, Santos FA, Rao VS. Oleanolic

acid, a pentacyclic triterpene attenuates

capsaicin-induced nociception in mice: possible

mechanisms. Pharmacol Res. 2006; 54(4): 282-6.

41. Lima-J.nior RC, Oliveira FA, Gungel LA,

Cavalcante IJ, Santos KA, Campos DA, Vale CA, Silva

RM, Chaves MH, Rao VS, Santos FA. Attenuation of

visceral nociception by alpha- and beta-amyrin, a

triterpenoid mixture isolated from the resin of

Proium heptaphyllum, in mice. Planta Med. 2006;

72(1): 34-9.

42. Chen Y, Han T, Rui Y, Yin M, Qin L, Zheng H.

Effects of total triterpenes of Centella asiatica

on the corticosterone levels in serum and contents

of monoamine in depression rat brain. Zhong Yao

Cai. 2005; 28(6): 492-6.

* 1. Obiettivi del progetto di ricerca;

Si ipotizza che aumentati livelli di proteina beta amiloide (Aß) inneschino un processo depressivo indipendentemente da età e sviluppo di malattia di Alzheimer. I nostri dati preclinici indicano un possibile link tra elevati livelli di Aß solubile e depressione; infatti, si è evidenziato un effetto depressogeno di Aß nel test del nuoto forzato –FST assieme a ridotti livelli tissutali di serotonina, brain derived neurotrophic factor e nerve growth factor (BDNF e NGF) in corteccia prefrontale, area cruciale nella patogenesi della depressione (vedi figura).





Effetti pro-depressivi di Aß, da Colaianna et al., 2010.

Inoltre numerosi studi di letteratura indicano lo stesso legame nei topi (Cross Talk Between Brain Innate Immunity and Serotonin Signaling Underlies Depressive-Like Behavior Induced by Alzheimer's Amyloid-β Oligomers in Mice, Ledo et al., J Neurosci. 2016 Nov 30; 36(48): 12106–12116. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1269-16.2016)

Nel presente progetto si intende verificare se la somministrazione di una miscela vegetale composta di acidi boswellici 11.keto-beta-boswellico (KBA) e acetil-11-keto-beta- boswellico (AKBA) induca variazioni nei meccanismi molecolari che regolano il tono dell'umore e la formazione della memoria. Successivamente, e solo nel caso si siano riscontrati effetti, si procederà alla valutazione degli effetti degli acidi boswellici nel modello sperimentale ottenuto tramite somministrazione intracerebroventricolare (icv) di beta-amiloide. Per considerare gli effetti di genere, le prove saranno effettuate anche su ratti femmine.

* 1. Giustificazione del/dei modello/i animale;

L’uso dei ratti e dei topi è indispensabile per perseguire gli obiettivi del progetto in quanto consente uno studio di tipo pre-clinico e controllato. La scelta di queste specie animali è relativa alla buona prestazione cognitiva e comportamentale di questa specie ed alle buone performances in task a valenza emotiva. Risultano essere le specie a minor sviluppo neurologico per la riproduzione di patologie psichiatriche complesse come quelle che si originano da alterazioni della sfera sociale. Essendo lo studio volto a studiare risposte neuroendocrine e neurocomportamentali essenzialmente di tipo emozionale non sono disponibili metodi alternativi compatibili con l’obiettivo dello studio.

* 1. Risultati attesi e contributo al miglioramento delle conoscenze scientifiche nel settore della salute umana, animale e dell’ambiente;

Gli acidi boswellici 11.keto-beta-boswellico (KBA) e acetil-11-keto-beta- boswellico (AKBA) possono rappresentare nuovi composti nella terapia della depressione e dei disturbi cognitivi. Questo permetterebbe un miglioramento delle terapie attuali nell’ambito psichiatrico e neurologico e potrebbe portare alla commercializzazione di farmaci antidepressivi e nootropi nuovi.

* 1. Referenze/Bibliografia.

Nel testo.