

**Dr. Stefano Scoglio, Ph.D.**

# **LE FICOCIANINE**

**Una potente molecola naturale  
dalle alghe Klamath**

**Copyright © Stefano Scoglio, 2002**

# LE FICOCIANINE

## UNA POTENTE MOLECOLA ANTINFIAMMATORIA E ANTITUMORALE DALLE MICROALGHE VERDI-AZZURRE

### Introduzione

Le microalghe verdi-azzurre sono un supercibo verde caratterizzato da una densità nutrizionale senza eguali. Ad esempio la microalga spirulina, coltivata in appositi stagni, è utilizzata da diversi decenni come fonte di una ampia gamma di nutrienti, e dunque come strumento di integrazione della dieta occidentale moderna, sempre più incapace di fornire all'organismo i nutrienti di cui ha bisogno.<sup>1</sup> E' universalmente noto come gli alimenti che compongono la nostra dieta attuale sono sempre più poveri dei nutrienti di cui un tempo erano ricchi. Ciò è dovuto ad un secolo di agricoltura intensiva e chimica che ha progressivamente distrutto i terreni e la loro capacità di conferire potere nutrizionale ai cibi in essi coltivati. Questa è la ragione fondamentale che sta alla base della ricerca di alimenti ancora integri e densi di nutrienti. Circa 25 anni fa, nel lago Klamath in Oregon, USA, è stata scoperta una microalga verde azzurra selvatica del ceppo *Aphanizomenon Flos Aquae* che, anche grazie all'ambiente vulcanico e incontaminato in cui cresce, ha dimostrato di avere proprietà nutrizionali e terapeutiche notevolmente superiori alla stessa spirulina.<sup>2</sup>

Ma le microalghe verdi-azzurre, oltre ad essere efficacissimi integratori completi e naturali, sono anche fonti di specifiche molecole dotate di vere e proprie proprietà farmacologiche.<sup>3</sup> Allo stato attuale delle conoscenze, le molecole più interessanti reperibili nelle verdi-azzurre sono le ficocianine (o fucocianine), sulle quali si stanno effettuando da alcuni anni importanti studi.

Le ficocianine sono i pigmenti blu presenti in tutte le microalghe verdi-azzurre. Nelle cellule algali vive, le ficocianine svolgono la funzione di unità di immagazzinamento delle proteine, e di potente antiossidante che protegge la cellula dalla fotossidazione. Nella *Aphanizomenon Flos Aquae* del lago Klamath, le ficocianine costituiscono circa il 15% del loro peso a secco. E' stato recentemente messo a punto uno specifico estratto che concentra tali ficocianine, assieme ad altre molecole antinfiammatorie in corso di studio, a livelli di concentrazione attorno al 70%.

---

<sup>1</sup> *Spirulina*, Tecniche Nuove, ...

<sup>2</sup> K.Abrams, *Le alghe per la Salute. Proprietà terapeutiche e nutrizionali dell'alga Klamath*, Tecniche Nuove, 1999. Per un resoconto sui principali studi scientifici relativi alle Klamath vedi Stefano Scoglio, *Un supercibo lacustre. Gli ultimi studi sulle proprietà terapeutiche delle microalghe Klamath*, in *Medicina Naturale*, Tecniche Nuove, Gennaio 2001, pp. ...

<sup>3</sup> Tali molecole non possono comunque essere equiparate ai farmaci in senso stretto non solo per la loro origine naturale e la possibilità di utilizzarle *tout court* all'interno dell'alimento di cui fanno parte, ma anche per la loro assenza di effetti collaterali e di tossicità. Per una disamina di tali molecole in rapporto alla alga Klamath vedi

## Le ficocianine: un “nuovo” potente antiossidante

La prima e più evidente proprietà delle ficocianine è il loro elevato potenziale antiossidante:

- Agiscono come efficace spazzino dei radicali liberi perossidi.<sup>4</sup>
- Inibiscono la lipoperossidazione epatica.<sup>5</sup>
- Svolgono un'azione antinfiammatoria, secondo i ricercatori soprattutto grazie al loro elevato potere antiossidante, equivalente a quella dei principali FANS (senza ovviamente gli effetti collaterali di questi ultimi).<sup>6</sup>
- Inibiscono la chemiotossicità epatica.<sup>7</sup>
- Infine, il dato forse più significativo in rapporto al potere antiossidante delle ficocianine è quello stabilito dall'equipe del dr. Romay nel 1998: il loro studio ha dimostrato che **le ficocianine sono ben 40 volte più potenti delle vit. C (Ac. Ascorbico) ed E (Trolox)** contro i radicali perossidi e ossigeno-reattivi!<sup>8</sup>

---

<sup>4</sup> Bhat VB, Madyastha KM., *C-phycoyanin: a potent peroxy radical scavenger in vivo and in vitro*, in *Biochem Biophys Res Commun*, 2000 Aug 18; 275(1):20-5.

<sup>5</sup> Bhat VB, Madyastha KM, *ibid.*; Romay C. et al., *Antioxidant and anti-inflammatory properties of C-phycoyanin from blue-green algae*, in *Inflamm Res* 1998 Jan;47(1):36-41.

<sup>6</sup> Romay C. et al., *ibid.*

<sup>7</sup> Vadiraja BB. Et al., *Hepatoprotective effect of C-phycoyanin: protection for carbon tetrachloride and R-(+)-pulegone-mediated hepatotoxicity in rats*, in *Biochem Biophys Res Commun*, 1998 Aug 19; 249(2):428-31.

<sup>8</sup> Romay C. et al., *Antioxidant and anti-inflammatory properties of C-phycoyanin from blue-green algae*, in *Inflamm Res* 1998 Jan;47(1):36-41.

## Le ficocianine: un nuovo inibitore selettivo di ciclossigenasi 2 (COX-2)

E' noto come il grande problema dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) sia legato alla loro inibizione non selettiva sia della ciclossigenasi 2 (COX-2), enzima precursore delle prostaglandine infiammatorie di serie 2 (PGE2), sia della ciclossigenasi 1 (COX-1), precursore invece delle benefiche prostaglandine di serie 3 e di leucotrieni più favorevoli (antinfiammatori, antiaggreganti).

Prostaglandine, leucotrieni e trombossani sono eicosanoidi derivati dal metabolismo degli acidi grassi Omega 6 e Omega 3. Enzimi come le ciclossigenasi, la lipossigenasi e le fosfolipasi intervengono in tale metabolismo favorendo la trasformazione di acidi grassi intermedi come il GLA o gli EPA in eicosanoidi favorevoli o sfavorevoli.

Dato l'enorme squilibrio nel metabolismo dei grassi che caratterizza la moderna società occidentale, squilibrio tra saturi e insaturi ma anche tra Omega 6 e Omega 3,<sup>9</sup> la bilancia pende sempre di più verso la produzione di eicosanoidi infiammatori. Questa situazione epidemiologica di generalizzata infiammazione elevata è una delle cause fondamentali non solo di tutte le patologie antinfiammatorie ma anche di molte patologie cardiovascolari e tumorali. In questo senso, la capacità di inibire gli enzimi che stanno a monte della cascata infiammatoria diventa fondamentale.

La ricerca farmacologica ha messo a punto negli ultimi anni farmaci che inibiscono selettivamente solo il COX-2, riducendo così i gravi effetti collaterali dei FANS. Tali farmaci sono però notevolmente costosi e non privi di effetti collaterali di medio-lungo periodo, e nonostante ciò sono considerati la grande novità farmacologica del momento e sono ampiamente prescritti in tutto il mondo.

Il fatto che esistano molecole naturali come le ficocianine che inibiscono selettivamente solo la COX-2, a costi più contenuti e senza effetti collaterali di alcun tipo, è dunque da considerare di grande rilievo.

Grazie alla sinergia di una potente azione antiossidante e di una forte capacità di inibizione degli enzimi infiammatori, le ficocianine hanno dimostrato di avere elevate proprietà sia antinfiammatorie sia antitumorali.<sup>10</sup>

---

<sup>9</sup> Il corretto rapporto nutrizionale nell'assunzione di Omega 6 (acido linoleico - LA) e Omega 3 (acido alfa linolenico - LNA) dovrebbe essere tra 2:1 e 4:1. Attualmente, a causa del grande uso di oli vegetali nei prodotti alimentari industriali, il rapporto è sbilanciato a favore degli Omega 6 da 10:1 a 25:1!

<sup>10</sup> Per una prima disamina delle proprietà delle ficocianine vedi S.Scoglio, *Le proprietà antidegenerative delle microalghe selvatiche*, in *Natura & Benessere*, Gennaio-Marzo 2002, pp. 67-71.

## Proprietà antinfiammatorie

In quanto inibitori selettivi delle COX-2, le ficocianine inibiscono la formazione delle PGE<sub>2</sub>, uno dei più potenti agenti infiammatori nell'organismo umano.<sup>11</sup> A ciò si aggiunge la capacità delle ficocianine di inibire anche l'enzima fosfolipasi A<sub>2</sub>, anch'esso coinvolto nel meccanismo di produzione delle PGE<sub>2</sub>. Infine, le ficocianine hanno anche dimostrato la capacità di inibire la lipossigenasi, l'enzima promotore di leucotrieni, come il LTB<sub>4</sub>, responsabile di varie forme infiammatorie, tra cui l'asma e la colite.<sup>12</sup>

Queste proprietà di inibizione di alcuni importanti enzimi pro-infiammatori sono state anche provate nel corso degli studi di seguito citati, che hanno anche dimostrato specifiche proprietà terapeutiche delle ficocianine. In vari studi animali, le ficocianine hanno dimostrato:

- di ridurre fortemente la **colite** indotta da acido acetico.<sup>13</sup>
- di ridurre significativamente l'**infiammazione** prodotta sulle cavie in 4 modi diversi (iniezione di Acido arachidonico; di carragenina; colite da acido acetico; impianto di pellets di cotone).<sup>14</sup>
- di inibire l'**infiammazione auricolare** nelle cavie.<sup>15</sup>

Inoltre, ulteriori studi hanno mostrato come le ficocianine siano in grado di svolgere un significativo ruolo **antiartritico**<sup>16</sup>; e di normalizzare i **livelli eccessivi di TNF-alpha**<sup>17</sup>, dato estremamente importante anche in rapporto alle patologie autoimmuni.

Infine, l'azione antinfiammatoria delle ficocianine si estende anche al sistema neurologico: uno studio recente ne ha dimostrato una potente azione neuroprotettiva in rapporto ai processi ossidativi ed infiammatori delle cellule neuronali (nel caso specifico, dell'ippocampo), lasciando intravedere possibili applicazioni su tipiche patologie neurodegenerative quali Alzheimer e Parkinson.<sup>18</sup>

---

<sup>11</sup> Reddy C.M., et al., *Selective Inhibition of cyclooxygenase-2 by C-phycoyanin*, in *Biochem Biophys Res Commun.* 2000; 277(3): 599-603.

<sup>12</sup> Romay C., et al., *Phycocyanin extract reduces leukotriene B<sub>4</sub> levels in arachidonic induced mouse-ear inflammation test*, in *J Pharm Pharmacol.* 1999; 51(5):641-42.

<sup>13</sup> Gonzales R., et al., *Anti-inflammatory activity of phycocyanin extract in acetic acid induced colitis in rats*, in *Pharmacol Res.* 1999, Jan; 39(1): 55-9.

<sup>14</sup> Romay C., et al., *Further studies on anti-inflammatory activity of phycocyanin in some animal models of inflammation*, in *Inflamm Res*, 1998, Aug; 47(8): 334-8

<sup>15</sup> Romay C., et al., *Effects of phycocyanin extract on prostaglandin E<sub>2</sub> levels in mouse ear inflammation test*, in *Arzneimittelforschung* 2000 Dec; 50(12): 1106-9.

<sup>16</sup> Reddy C.M., et al., *Selective Inhibition of cyclooxygenase-2 by C-phycoyanin*, in *Biochem Biophys Res Commun.* 2000; 277(3): 599-603.

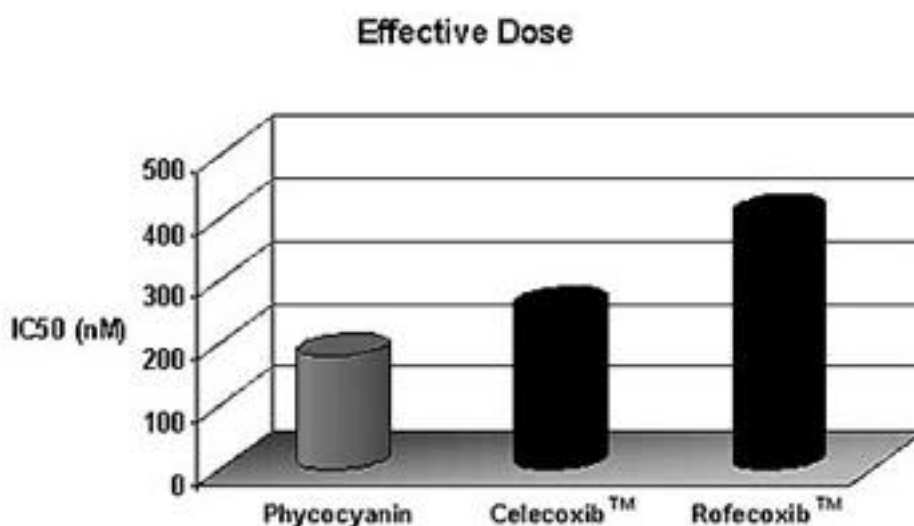
<sup>17</sup> Romay C., et al., *Effects of phycocyanin extract on tumor necrosis factor-alpha and nitrite levels in serum of mice treated with endotoxin*, in *Arzneimittelforschung*, 2001 Sep; 51(9): 733-6.

<sup>18</sup> Rimbau V., et al., *Protective effects of C-phycoyanin against kainic acid-induced neuronal damage in rat hippocampus*, in *Neurosci Lett* 1999 Dec 3; 276(2): 75-8.

## Proprietà antitumorali

Le ficocianine promettono anche di svolgere un ruolo potenzialmente molto importante nella prevenzione e cura dei tumori. Anche se gli studi sull'efficacia diretta delle ficocianine come antitumorali sono ancora scarsi, molto si può dedurre dalla loro azione inibitoria sulle ciclossifigenasi-2 (COX-2). E' noto come la ricerca farmacologica più attuale stia studiando in chiave antitumorale i farmaci inibitori delle COX-2. In particolare, si è visto come le COX-2 siano presenti in maniera eccessiva nelle donne affette da tumore al seno.<sup>19</sup> In generale comunque, le COX-2 sono coinvolte in tutte le forme di tumore, a causa del ruolo che le PGE2 svolgono in rapporto alla proliferazione tumorale. Recenti studi hanno messo in luce come le cellule tumorali abbiano bisogno di ambienti ad elevata infiammazione per svilupparsi. Le cellule tumorali creano infiammazione negli ambienti circostanti proprio producendo, tramite le COX-2, le prostaglandine di serie 2 (PGE2). La produzione di PGE2 per mezzo delle COX-2 da parte delle cellule tumorali rappresenta dunque il principale modo di proliferazione e sviluppo del tumore. Ecco perché la ricerca farmacologica considera gli inibitori selettivi delle COX-2 non solo in chiave antinfiammatoria, ma anche al fine di potenziare e migliorare le terapie antitumorali. In effetti, sono ormai numerosi gli studi che indicano i farmaci inibitori delle COX-2 come essenziali coadiuvanti delle chemioterapie.<sup>20</sup>

I due principali inibitori selettivi delle COX-2 sono i farmaci Celecoxib<sup>TM</sup> e Rofecoxib<sup>TM</sup>. In uno studio recente, le ficocianine sono state messe a confronto con i suddetti farmaci per verificare la relativa capacità di ciascuno di essi, ciascuno al proprio livello di dose efficace, d'inibire le COX-2. Le ficocianine hanno dimostrato di essere notevolmente più potenti dei due differenti "coxibs": come si evince dal grafico seguente, le ficocianine hanno dimostrato una capacità di inibizione selettiva delle COX-2 doppia rispetto a Rofecoxib<sup>TM</sup> e di circa il 30% superiore a quella del Celecoxib<sup>TM</sup>, e tutto ciò senza nessun rischio di effetti collaterali.



<sup>19</sup> Brodie AM, *Aromatase and COX-2 expression in human breast cancers*, in *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001 Dec;79(1-5):41-7.; Ristimaki A., et al., *Prognostic significance of elevated cyclooxygenase-2 expression in breast cancer*, in *Cancer Res* 2002 Feb 1;62(3):632-5.

<sup>20</sup> Abou-Issa, HM., et al., *Dose-response effects of the COX-2 inhibitor, celecoxib, on the chemoprevention of mammary carcinogenesis*, in *Anticancer Res* 2001 Sep-Oct;21(5):3425-32

Che le ficocianine, anche grazie alla loro capacità inibitivi delle COX-2, siano dei potenti antitumorali, è stato dimostrato in diversi studi:

- In uno studio giapponese, l'assunzione di ficocianine da parte di cavie erano state iniettate cellule tumorali ha provocato l'aumento dell'attività linfocitaria e del tasso di sopravvivenza (Dainippon, 1983)
- Più recentemente, sempre in Giappone, è stato dimostrato che l'assunzione regolare di piccole dosi di ficocianine promuove il mantenimento di una regolare attività cellulare, prevenendo la crescita o la recidiva tumorale. (Dainippon, 1998)
- Testate in rapporto alla loro capacità di contrastare il danno ossidativo da perossido-nitriti al DNA, le ficocianine hanno dimostrato di inibire tale danno ossidativi in maniera dose-dipendente. I ricercatori hanno concluso che per la loro capacità di proteggere il DNA, le ficocianine sono da prendere in considerazione come un potente agente terapeutico.<sup>21</sup> (Bhat et al, 2001)
- Infine, in uno studio effettuato dalla equipe della dr.ssa Jensen in Canada, un concentrato di ficocianine da alga Klamath (ma contenente anche altre molecole antinfiammatorie in corso di studio), è stato testato *in vitro* sulle cellule tumorali, e ha prodotto l'apoptosi di 1 delle 4 maggiori linee di cellule tumorali, indicando che almeno alcuni tipi di cellule tumorali potrebbero essere soggette all'uccisione diretta da parte delle ficocianine.<sup>22</sup>

## CONCLUSIONI

Da tutto quanto sopra esposto, è evidente che le ficocianine (o fucocianine) presenti nelle alghe verdi-azzurre, e nella microalga Klamath in una proporzione del 15% del peso a secco, costituiscono una molecola estremamente interessante sia a scopi preventivi che terapeutici in tutte le patologie che implicano, come fattori causali determinanti, un'ampia gamma di processi ossidativi, infiammatori e tumorali.

---

<sup>21</sup> Bhat VB, Madyastha KM., *Scavenging of peroxynitrite by phycocyanin and phycocyanobilin from Spirulina platensis: protection against oxidative damage to DNA*, in *Biochem Biophys Res Commun* 2001 Jul 13;285(2):262-6.

<sup>22</sup> Lo studio, in corso di pubblicazione, è citato in Jensen G. et al., *Blue Green Algae as an Immuno-Enhancer and Biomodulator*, in *Journal of American Nutraceutical Association (JANA)*, Vol.3, n°4, Winter 2001, pp. 24-30, p. 28. L'estratto in questione è distribuito in Italia sotto il nome PhycoPlus®.