

VISCHIO



Usi principali del Vischio:

- Tumori
- Diminuita funzionalità timica
- Stimolazione del sistema immunitario
- Ipertensione

Descrizione generale

Il *Viscum album* o Vischio europeo, è una pianta sempreverde e semiparassita, che cresce sui rami di alberi decidui in Europa e nell'Asia settentrionale. Le sue radici penetrano, attraverso la corteccia, nel legno dell'albero-ospite. I rami verdi del Vischio, lunghi 40-60 centimetri, formano cespugli pendenti con foglie opposte, coriacee, di colore giallo-verde e strettamente obovate. Da marzo a maggio appaiono fiori che si vedono appena, di colore giallo chiaro o verde; dai fiori femminili si sviluppano bacche bianche che maturano tra settembre e novembre. Il Vischio può essere notato più comunemente sui vecchi alberi di melo, frassino o biancospino. Tradizionalmente, il Vischio di quercia è stato il più usato, sebbene il Vischio cresca meno sulle querce che sugli alberi precedentemente citati.

Composizione chimica

Il *Viscum album* contiene varie sostanze farmacologicamente attive, come alcaloidi, polisaccaridi, fenilpropani, lignani, lectine e "viscotossine".

Altri composti riscontrati nel Vischio sono:

- ampia gamma di carboidrati, dagli zuccheri semplici ai polisaccaridi;
- composti fenolici come flavonoidi, acido caffeico, siringina ed eleuterosidi;
- steroli, inclusi beta-sitosterolo, stigmasterolo e triterpeni;
- vari aminoacidi come pure amine vasoattive, come tiramina, fenil-etilamina ed istamina;
- acidi grassi, come acidi linoleico, palmitico ed oleico.

Gli alcaloidi isolati dal Vischio sembrano correlati a quelli riscontrati nelle piante-ospiti.

Ad esempio, è stata rilevata stricnina nel Vischio cresciuto su specie *Strychnos* e caffeina nel Vischio cresciuto su piante di caffè. Poiché i composti attivi sembrano essere concentrati all'interno del Vischio, si possono utilizzare differenti alberi-ospiti, che forniscono differenti costituenti chimici, per le diverse azioni fitoterapeutiche. Inoltre, le proteine/lectine sono presenti solamente

negli estratti acquosi, e ciò sta ad indicare che l'attività fitoterapeutica può differire tra estratti acquosi ed idroalcolici (tinture). Gli estratti idroalcolici sembrano molto meno tossici.

Storia e uso tradizionale

Il Vischio era tenuto in gran conto dai druidi. Vestiti con abiti bianchi, essi andavano alla ricerca della pianta sacra. Quando questa veniva scoperta, seguiva una grande cerimonia, mentre un druido raccoglieva il Vischio dalla quercia con un coltello d'oro. I druidi credevano che il Vischio li proteggesse da ogni male e le querce su cui cresceva venivano rispettate, per le cure meravigliose che ne derivavano. L'uso del Vischio è riportato in Medio Oriente, Africa, India e Giappone. Il Vischio come antitumorale venne menzionato da Plinio, Dioscoride e Galeno.

Nel 1720 un medico inglese, Sir John Colbatch, magnificò le virtù del Vischio in un opuscolo intitolato "Il trattamento dell'epilessia con il Vischio". Per molti anni il Vischio fu usato nel trattamento di una varietà di disturbi del sistema nervoso, incluse convulsioni, delirio, isteria, nevralgie ed astenia nervosa.

Probabilmente a causa della sua tossicità, l'uso del Vischio cadde in discredito poco dopo la pubblicazione del lavoro di Colbatch. Per molti anni venne utilizzato solo in preparazioni per uso esterno per il trattamento delle dermatiti. Nel 1906 venne pubblicato uno studio che dimostrava un'azione ipotensiva negli animali e nell'uomo e questo sembra aver ristabilito il prestigio fitoterapeutico del Vischio, inizialmente in Francia ed in seguito in tutta Europa.

Farmacologia

Il *Viscum album* presenta diverse azioni farmacologiche. La pianta e diversi tipi di estratto hanno dimostrato attività ipotensiva, vasodilatatrice, depressiva cardiaca, sedativa,

Effetti cardiovascolari

Il Vischio ha dimostrato una varietà di effetti sul sistema cardiovascolare ed in particolare un'azione ipotensiva in numerosi studi su animali.

Il meccanismo di azione del suo effetto ipotensivo non è ancora del tutto chiaro, dato che non esiste nessuna recente indagine. Si è ipotizzato che il Vischio agisca sui centri cerebrali di regolazione della pressione sanguigna.

L'attività ipotensiva può dipendere dalla forma in cui il Vischio viene somministrato e dall'albero-ospite su cui è stato raccolto. Alcuni studi indicano che gli estratti acquosi sono più efficaci e la maggiore attività ipotensiva è stata dimostrata per un macerato di foglie di Vischio cresciuto su un salice, raccolto in gennaio.

Se le componenti non proteiche del Vischio (ad esempio flavonoidi, acidi fenolcarbossilici, fenilpropani e lignani) dimostrassero di possedere azione ipotensiva, le soluzioni alcoliche (tinture ed estratti fluidi) potrebbero essere un'utile soluzione. Le soluzioni alcoliche conterrebbero questi composti, ma non viscotossine o lectine. Tuttavia, come detto prima, gli estratti acquosi sembrano essere più efficaci. In Europa esistono diverse preparazioni a base di Vischio per il trattamento dell'ipertensione. Infatti, nella sola Inghilterra si trovano sul mercato più di 150 prodotti. Questi preparati, tipicamente, contengono piccole quantità di Vischio in abbinamento con altre piante che si pensa abbiano azione ipotensiva, ad esempio aglio, *Crataegus oxyacantha* e *Tilia platyphyllos*.

Effetti antitumorali e immunitari

I preparati a base di Vischio sono stati usati nella pratica clinica in Europa per il trattamento dei tumori già dal 1926, quando un prodotto fermentato (Iscador), fatto con il succo fresco del Vischio, venne introdotto come agente fitoterapeutico antitumorale. In seguito numerosi studi sono stati eseguiti su questa preparazione, così come su altri preparati e componenti del Vischio. Va sottolineato che la via di somministrazione dell'Iscador è intradermica o endovenosa: gli effetti della somministrazione orale dell'Iscador, così come di altre preparazioni o di altri componenti del Vischio, non sono stati ancora riportati.

L'Iscador e le altre preparazioni a base di Vischio fermentato differiscono dagli estratti non fermentati e sembra che siano meno tossici e più efficaci: infatti, la maggiore viscotossina e la viscolectina I (ML I) non sono riscontrabili nell'Iscador.

La fermentazione produce un rapido decremento della concentrazione di lectina; si pensa che ML I si degradi, durante la fermentazione, nelle sue catene A e B. Queste catene sono meno tossiche della visco-lectina I, ma hanno importanti proprietà immunologiche. L'attività farmacologica dell'Iscador è dovuta ai composti presenti nel Vischio piuttosto che ad altri costituenti. Ad esempio, l'Iscador contiene lattobacilli (microrganismi che partecipano al processo di fermentazione), che possiedono attività immunostimolante, ma è stato chiaramente dimostrato che sono i componenti del Vischio, e non i lattobacilli, ad essere largamente responsabili dell'attività dell'Iscador, dato che il succo non fermentato della pianta ha dimostrato attività comparabile a quella dell'Iscador. Iscador è più efficace quando viene somministrato localmente, vicino ad un tumore, anche se la somministrazione sistemica ha dato ugualmente risultati positivi. Nella somministrazione locale, provoca un processo infiammatorio che promuove l'infiltrazione di globuli bianchi e la "incapsulazione" del tumore.

I fattori immunitari non-specifici stimolati dal *Viscum album* includono: aumentata attività citotossica e fagocitica dei macrofagi, neutrofilia, aumento del peso del timo e stimolo dell'attività e della proliferazione dei timociti corticali, **stimolo dell'attività delle cellule natural killers**, ed aumento della citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente. Gli effetti dell'Iscador su questi parametri immunologici sono stati confermati in pazienti con tumore.

L'Iscador stimola il timo, come dimostrato in diversi studi, e la sua attività stimolante la corteccia timica e la rigenerazione delle cellule ematopoietiche, in seguito all'irradiazione con raggi X, è molto maggiore di qualsiasi altro prodotto finora riportato. Inoltre, i linfociti timici si sono dimostrati 29 volte più sensibili alla Concanavalina A, dopo somministrazione di Iscador. È interessante notare che le lectine purificate di Vischio, in generale, non sono così attive negli studi sperimentali quanto le preparazioni grezze: presumibilmente, un certo numero di composti del Vischio agisce in modo sinergico.

Si è anche ipotizzato che gli alcaloidi del Vischio siano responsabili del mantenimento della struttura e dell'attività delle lectine. Durante le procedure di isolamento e purificazione, i legami degli alcaloidi con le lectine vengono spezzati, dando luogo ad una perdita di specificità per le molecole-bersaglio. Le preparazioni non fermentate di Vischio sono tossiche verso le cellule tumorali, a causa della loro maggiore concentrazione in viscotossina ML I.

Applicazioni cliniche

I primi studi clinici sulle preparazioni a base di Vischio (cioè Iscador) non sono stati molto ben documentati. A causa della mancanza di prove cliniche controllate scientificamente accettabili, l'uso di Iscador nel trattamento del cancro è rimasto controverso in Europa, anche se sono stati dimostrati, in studi controllati, effetti positivi con questo prodotto nel trattamento post-operatorio dei tumori del polmone, del seno, del colon e della cervice. Oggi i preparati a base di Vischio sembrano utili come complemento alle terapie normalmente utilizzate.

Recentemente, sono iniziati diversi studi clinici che potrebbero fornire maggiori informazioni circa l'efficacia del Vischio. Inoltre, stanno emergendo preparati di nuova generazione, standardizzati in lectina I (ad esempio, Eurixor). Questa standardizzazione offre vantaggi significativi: la lectina I è un potente induttore di citochine, quali interleuchina 1, interleuchina 6 e fattori necrotici tumorali (ognuna delle quali stimola il sistema immunitario).

In uno studio, sono stati verificati gli effetti dell'Eurixor in 40 pazienti con carcinoma del seno in stato avanzato. 21 pazienti hanno ricevuto, insieme alla chemioterapia standard (Vincristina Epirubicina Ciclofosfamida-VEC), il prodotto a base di Vischio, mentre a 19 pazienti veniva somministrato un placebo. Dopo il quarto ciclo di chemioterapia, il gruppo trattato con Vischio

mostrava livelli maggiori, statisticamente significativi, di leucociti ($p < 0,001$), in confronto al gruppo placebo: la conta media dei globuli bianchi era di 3.000/ml³ contro 1.000/ml³ del gruppo placebo. Inoltre, le risposte dei pazienti concernenti la qualità di vita e l'ansia rivelavano valori significativamente migliori nel gruppo trattato rispetto al gruppo placebo. Questi risultati hanno dimostrato che il trattamento con estratto di Vischio (Eurixor) è un valido ausilio nella chemioterapia standard in pazienti con tumore al seno in fase avanzata. Questi risultati sono molto interessanti, dato che il tumore al seno in stato avanzato ha una pessima prognosi. Naturalmente, sono necessari studi aggiuntivi sulla farmacologia di *Viscum album* e specificamente per determinare se gli effetti riscontrati negli animali e nei pazienti che hanno ricevuto preparati iniettabili a base di Vischio, possano essere ottenuti anche con la somministrazione orale.

Inoltre, sono necessarie maggiori informazioni sui preparati ottimali a base di Vischio. Quale pianta-ospite deve essere selezionata per quale condizione? Qual è il tempo balsamico ottimale? In quale forma dovrebbe essere somministrato il Vischio? Come pianta fresca? Come estratto acquoso o alcolico? Fermentato o non fermentato? Il Vischio è indubbiamente una delle erbe medicinali più complesse; tuttavia, dopo aver esaminato i dati attualmente disponibili, si può dire con molta fiducia che il futuro uso fitoterapeutico di *Viscum album* è molto promettente.

Dose

La dose standard di *Viscum album*, basata sulla British Herbal Pharmacopoeia, è la seguente (somministrata 3 volte al giorno):

- Foglie essiccate: 2-6 g (o in infuso)
- Tintura (1:5) (alcol 45%): 1-3 ml
- Estratto fluido (1:1) (alcol 25%): 0,5 ml
- Estratto acquoso essiccato (4:1): 100-250 mg

Tossicità

Il *Viscum album* possiede una significativa tossicità. Storicamente, le bacche sono state considerate decisamente più tossiche delle foglie e degli steli, nonostante che entrambe contengano composti tossici simili. La ragione per cui le bacche sono considerate più tossiche, probabilmente dipende dal fatto che si sono verificati avvelenamenti fatali in bambini, dopo l'ingestione delle stesse.

Dosi letali di lectine di Vischio, somministrate per varie vie di somministrazione a topi, hanno prodotto due tipi di tossicità:

- morte dopo 3-4 giorni, con globale deperimento;
- morte immediata causata da paralisi respiratoria.

La tossicità di *Viscum album* o di estratti di *Viscum album* somministrati per via orale non è ancora stata determinata. Come già detto, gli estratti alcolici non contengono, virtualmente, proteine di Vischio e questo implica che gli estratti alcolici siano significativamente meno tossici. Tuttavia, questo implica anche una minore attività, dato che gran parte degli effetti fitoterapici del Vischio è correlata al suo contenuto in proteine, specialmente la sua attività immuno-stimolante. È interessante notare che la tossicità del Vischio coreano, *Viscum album coloratum*, sembra essere minore di quella del Vischio europeo.

Anche questa specie ha dimostrato effetti antitumorali, ma questi paiono dovuti agli alcaloidi piuttosto che alle lectine. Sono stati condotti studi che hanno confrontato gli estratti di Vischio coreano con quello europeo, come pure i loro alcaloidi: i risultati hanno dimostrato che il Vischio coreano è più attivo nell'inibire le cellule tumorali. Inoltre, estratti di Vischio coreano fresco hanno

dimostrato una maggiore attività, paragonati ad estratti fermentati. In futuro, il Vischio coreano potrebbe dar prova di essere superiore al Vischio europeo.

Bibliografia

1. Grieve M: A Modern Herbal Dover Publications, New York, 1971, pp. 547-548.
2. Becker H: Botany of European mistletoe (*Viscum album*). *Oncologia* 43(Suppl. 1), 2-7, 1986.
3. Anderson LA and Phillipson JD: Mistletoe—the magic herb. From the Department of Pharmacognosy, School of Pharmacy, University of London, 1982.
4. Khwaja TA, Dias CB, and Pentecost S: Recent studies on the anticancer activities of mistletoe (*Viscum album*) and its alkaloids. *Oncology* 43 (Suppl. 1), 42-50, 1986.
5. Jordan E and Wagner LI: Structure and properties of polysaccharides from *Viscum album* (L.). *Oncology* 43 (Suppl. 1), 8-15, 1986.
6. Wagner H, Jordan L, and Keil B: Studies on the standardization of mistletoe preparations. *Oncologia* 43(Suppl. 1), 16-22, 1986.
7. Franz IL, Ziska P, and Kindt A: Isolation and properties of three lectins from mistletoe (*Viscum album* L.). *Biochem J* 195, 481-484, 1981.
8. Olsnes S, et al.: Isolation and characterization of viscumin, a toxic lectin from *Viscum album* L. (mistletoe). *Biochim Biophys Acta* 257, 13263-13270, 1982.
9. Petricic J and Kalogjera Z: Isolation of glucosides from mistletoe leaves (*Viscum album* L.). *Acta Pharm Jugosl* 30, 163, 1980.
10. Wagner H, et al.: Phenylpropanes and lignanes of *Viscum album*, *Planta Medica* 2 102, 1986.
11. Petkov V: Plants with hypotensive, antiatheromatous and coronary dilatative action. *Am J Chin Med*, 197-236, 1979.
12. Hajto T: Immunomodulating effects of Iscador: A *Viscum album* preparation *Oncology* 43(Suppl. 1), 51-65, 1986.
13. Jordan E and Wagner H: Detection and quantitative determination of lectins and viscotoxins in mistletoe preparations. *Arzneimittel-Forsch* 36, 428-433, 1986.
14. Ribereau-Gayon L, et al.: Comparison of the effects of fermented and unfermented mistletoe preparations on cultured tumor cells. *Oncology* 43 (Suppl. 1), 35-41, 1986.
15. Bloksma N, et al.: Cellular and humoral adjuvant activity of a mistletoe extract. *Immunobiology* 156, 309-319, 1979.
16. Bloksma N, et al.: Stimulation of humoral and cellular immunity by viscum preparations. *Planta Medica* 46, 221-227, 1982.
17. Rentea R, Lyon E, and Hunter R: Biological properties of Iscador: A *Viscum album* preparation. *Lab Invest* 44, 43-48, 1981.
18. Hajto T and Lanreiner G: Natural killer and antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity activities and large granular lymphocyte frequencies in *Viscum album*-treated breast cancer patients. *Oncology* 43, 93-97, 1986.
19. Nienhaus J, Stoll M, and Vester F: Thymus stimulation and cancer prophylaxis by *Viscum* proteins. *Experientia* 26, 523-525, 1970.
20. Hamprecht K, et al.: Mediation of human NK-activity by components in extracts of *Viscum album*. *J Immunopharm* 9, 199-209, 1987.
21. Evans MR and Preece AW: *Viscum album*—a possible treatment for cancer? *Bristol Med Chir J* 88, 17-20, 1973.
22. Klammerth O, Vester F, and Kellner G: Inhibitory effects of a protein complex from *Viscum album* on fibroblasts and HeLa cells. *Z Physiol Chem* 349, 863-864, 1968.
23. Hulsén H, Doser G, and Mechelke F: Differences in the in vitro effectiveness of preparations produced from mistletoes of various host trees. *Arzneimittel-Forsch* 36, 433-436, 1986.

24. Hulsen H and Mechelke F: The influence of a mistletoe preparation on suspension cell cultures of human leukemia and human myeloma cells. *Arzneimittel-Forsch* 32, 1126-1127, 1982.
25. Leroi R: Nachbehandlung des operierten Mammakarzinoms mit *Viscum album*. *Helv Chir Acta* 44, 403-414, 1977.
26. Leroi R: Neuere resultate aus dem gebiet der malignombehandlung mit *Viscum album*. *Erfahrungsheilkunde* 25, 41-54, 1977.
27. Salzer H and Ilavelec L: Rezidivprophylaxe bei operierten bronchuskarzinompatienten mit mistelpräparat Iscador. *Onkologie*, 264-267, 1978.
28. Heiny BM: Adjuvant treatment with standardized mistletoe extract reduces leukopenia and improves the quality of life of patients with advanced carcinoma of the breast getting palliative chemotherapy (VIA) regimen. *Krebsmedizin* 12, 3-14, 1991.
29. British Herbal Medicine Association, Scientific Committee: *British Herbal Pharmacopoeia*. British Herbal Medicine Association, Cowling, England, 1983, pp. 235-236.
30. Khwaja TA, et al.: Isolation of biologically active alkaloids from Korean mistletoe *Viscum album*, coloratum. *Experientia* 36, 599-600, 1980.
31. Manjikian S, Pentecost S, and Khwaja TA: Isolation of cytotoxic proteins from *Viscum album*, coloratum. *Proc Am Assoc Cancer Res* 27, 266, 1986.

