

# FITOCOMPLESSI DA FOGLIE DI *GLYCYRRHIZA GLABRA L.*: ISOLAMENTO DI PINOCEMBRINA E LICOFLAVANONE, NUOVI TOOLS ANTI-Infiammatori E CICATRIZZANTI

Luca Bellissimo, Gabriele Carullo, Francesca Aiello

Dipartimento di Farmacia, Scienze della Salute e della Nutrizione, Università della Calabria, 87036 Rende (CS) - Italia

La *Glycyrrhiza glabra L.* meglio nota come liquirizia, è caratterizzata da un elevato contenuto di flavonoidi. Le foglie di *G. glabra* sono scarsamente utilizzate in quanto considerate scarti agroalimentari mentre studi recenti hanno dimostrato che esse rappresentano una fonte di biomolecole dotate di attività biologiche. L'estrazione ecofriendly in etanolo assistita da ultrasuoni a partire da foglie essiccate permette di ottenere un estratto totale dal quale è possibile isolare in tempi brevi mediante cromatografia su colonna, Pinocebrina, Glabranina e Licoflavanone.

La Pinocebrina dimostra un notevole interesse farmacologico in quanto possiede attività antiossidante, antiinfiammatoria e cicatrizzante. Sia l'estratto sia i singoli componenti hanno dimostrato un notevole potere antiossidante nei saggi in vitro ABTS e DPPH. La valutazione dell'attività antinfiammatoria su macrofagi murini RAW264.7 in seguito a stimolazione con Lipopolisaccaride, ha dimostrato che i composti sono in grado di ridurre la produzione di nitrossido in maniera dose-dipendente senza effetti tossici.

Il Licoflavanone, molecola lead, ha dimostrato di ridurre la traslocazione nucleare di NF- $\kappa$ B, riducendo inoltre l'espressione della ciclossigenasi-2 (COX-2), dell'ossido nitrico sintasi e delle citochine proinfiammatorie. Mediante simulazione di docking molecolare su COX-2 è stata osservata l'elevata affinità della Pinocebrina per un sito differente da quello attivo.

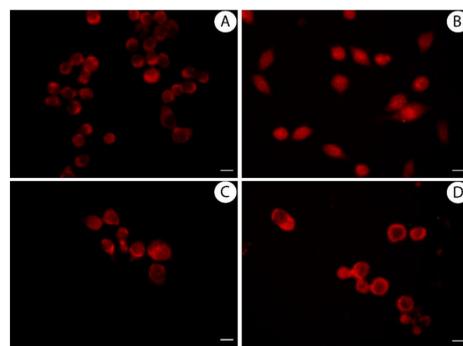


Fig.1. Inibizione traslocazione nucleare di NF- $\kappa$ B da parte dell'estratto di foglie di *G. glabra L.* e Licoflavanone.

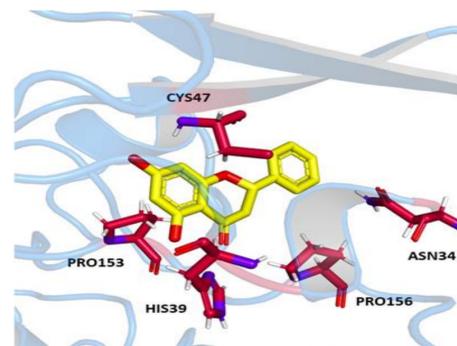
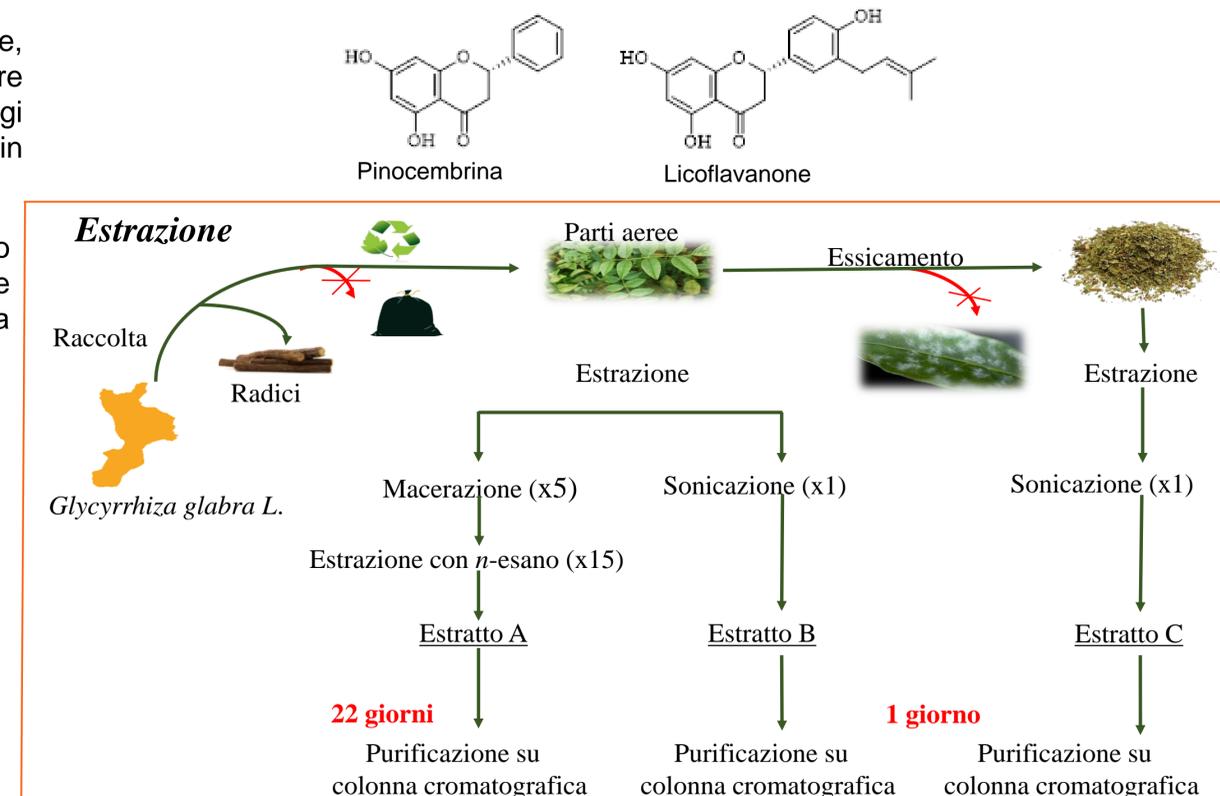


Fig.2. Interazione Pinocebrina con il recettore COX-2.



Studi successivi hanno permesso di identificare un bersaglio di membrana per la Pinocebrina che è il recettore GPR120, a seguito della cui attivazione essa promuove il wound healing in cheratinociti HaCaT. Per migliorarne il potenziale è stata modificata sfruttando una lipasi pancreatica come agente acilante con degli acidi grassi polinsaturi, ligandi endogeni di GPR120. Sia la pinocebrina che il derivato 7-linolenico legando GPR120 aumentano la concentrazione di MMP-9. Saggi in vitro utilizzando TGF- $\beta$  come controllo confermano come la Pinocebrina sia in grado di stimolare la guarigione di più del 30% della ferita. Test di immunofluorescenza hanno confermato l'interazione recettoriale. Studi di docking molecolare dimostrano come Pinocebrina e TUG891, agonista GPR120, condividano lo stesso sito transmembrana.

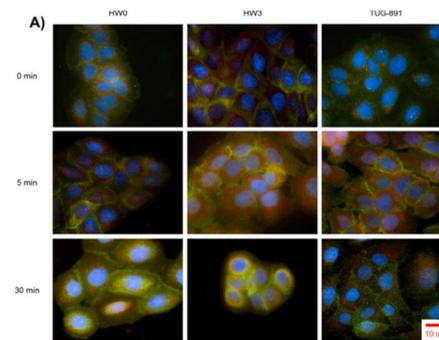


Fig. 3. Saggi di immunofluorescenza su cellule HaCat per la localizzazione di GPR-120 e  $\beta$ -arrestina.

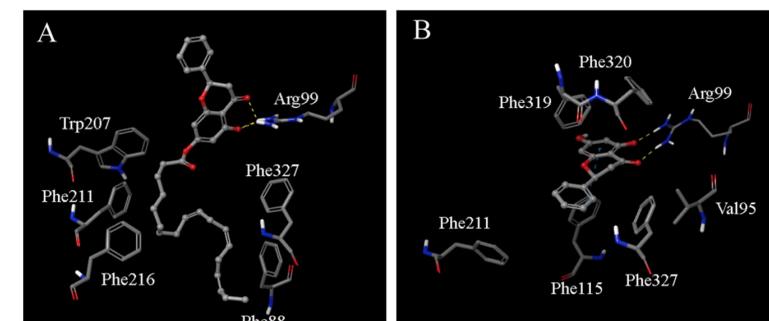


Fig. 4. Interazione Pinocebrina e derivato 7-linolenico con GPR-120.

## Bibliografia:

- Frattaruolo, L., et al., "Antioxidant and Anti-Inflammatory Activities of Flavanones from *Glycyrrhiza glabra L.* (licorice) Leaf Phytocomplexes: Identification of Licoflavanone as a Modulator of NF- $\kappa$ B/MAPK Pathway". *Antioxidants* 187 (2019)
- Mazzotta, S., et al., Pinocebrin and its linolenoyl ester derivative induce wound healing activity in HaCaT cell line potentially involving a GPR120/FAA4 mediated pathway. *Bioorganic Chemistry* 108 (2021)

Visti i risultati e le proprietà mantenute dall'estratto stesso è auspicabile pensare alla realizzazione di formulazioni ad uso topico per il trattamento di lesioni cutanee correlate a varie patologie, come il diabete. Il trattamento dell'ulcera da piede diabetico è uno degli aspetti più difficili della malattia, GPR120 potrebbe rappresentare un ottimo bersaglio per lo sviluppo di formulazioni dermatologiche ad elevata efficacia cicatrizzante.