



Ribes Nero

Ribes nigrum

Nome botanico

Ribes nigrum L. (*Saxifragaceae*)

Parti usate

Foglie.

Componenti principali

Flavonoidi (isoquercetina, rutina), proantocianidine.

Attività farmacologica

Attività antinfiammatoria ed antiallergica.

Impiego clinico

Malattie reumatiche. Allergie cutanee (eczemi e dermatiti da contatto) e respiratorie (asma bronchiale, riniti) lievi o moderate, dermatopie su base allergica e/o disreattiva.

Controindicazioni

Nessuna controindicazione nota.

Avvertenze e speciali precauzioni d'uso

Non sono noti studi clinici controllati in donne in gravidanza e durante allattamento: in conformità con la prassi medica generale, il prodotto non deve essere impiegato senza prima avere sentito il parere del medico.

Interazioni

Nessuna nota.

Effetti indesiderati

Nessuno degno di nota.

Note Bibliografiche

Composizione

I costituenti caratteristici delle foglie di *Ribes nigrum* L. sono composti polifenolici: mono- e diglicosidi di quercetina e camferolo, prevalentemente isoquercetina e rutina¹; sono stati inoltre identificati anche glicosidi della miricetina e dell'isoramnetina². Il fitocomplesso della droga contiene inoltre un flavanone, la sacuranetina³, galloocatechina ed epigallocatechina⁴, proantocianidine (in particolare prodelfinidine di- e trimeriche)^{5,6}, derivati dell'acido idrossicinnamico compresi gli acidi clorogenico, caffeico e p-cumarico, fitosteroli, tracce di olio essenziale. La droga officinale deve contenere non meno dell'1,5% di flavonoidi, calcolati come rutina, con riferimento alla droga essiccata⁷.

Attività biologiche ed impieghi clinici descritti in letteratura

Le attività farmacologiche e terapeutiche descritte per le foglie di Ribes nero sono:

Medicina popolare. Le foglie di Ribes nero vengono tradizionalmente impiegate per le loro proprietà antireumatiche, diuretiche e depurative, utili agli uricemici e ai gottosi, ed inoltre nelle sindromi allergiche, nelle tossi convulsive e nell'asma bronchiale. La medicina popolare utilizza inoltre l'infuso delle foglie per la renella, le idropisie, i catarri vescicali e come antinfiammatorio intestinale. Per uso esterno, le foglie della droga hanno proprietà astringenti della pelle e delle mucose.

¹ "High-performance liquid chromatography combined with diode array and electrospray ionization mass spectrometric (MS) detection was used to study phenolic compounds in berries of black, green, red, and white currants (*Ribes* spp.). UV-visible spectrometry was a valuable tool for the identification of the class of the phenolic compound, whereas MS and MS-MS fragmentation data were useful for further structural characterization. Distinct similarities were found in the relative distribution of conjugated forms of phenolic compounds among the four currants. Phenolic acids were found mainly as hexose esters. Flavonol glycosides and anthocyanin pigments were mainly found as 3-O-rutinosides and second as 3-O-glucosides. However, cyanidin 3-O-sambubioside and quercetin hexoside-malonate were notable phenolic compounds in red currant. Flavonol hexoside-malonates were identified and quantified in the berries of currants for the first time." (Määttä KR, Kamal-Eldin A, Törrönen AR. High-performance liquid chromatography (HPLC) analysis of phenolic compounds in berries with diode array and electrospray ionization mass spectrometric (MS) detection: ribes species. *J Agric Food Chem.* 2003 Nov 5;51(23):6736-44).

² Le Lous J, Majoie B, Moriniere JL, Wulfert E. The flavonoids of *Ribes nigrum*. *Ann Pharm Franc* 1975; 33:393-9.

³ Atkinson P, Blakeman JP. Seasonal occurrence of an antimicrobial flavanone, sakuranetin, associated with glands on leaves of *Ribes nigrum*. *New Phytol* 1982; 92:63-74.

⁴ Buzun GA, Dzhemukhadze KM, Mileshko LF. Ortho-diphenoloxidases and catechins of plants. *Fiziologiya Rastenii* 1978;25:1185-90, as English translation in *Russian Plant Physiol* 1978;25:937-41.

⁵ Maatta K, Kamal-Eldin A, Törrönen R. Phenolic compounds in berries of black, red, green, and white currants (*Ribes* sp.). *Antioxid Redox Signal.* 2001 Dec;3(6):981-93.

⁶ Tits M, Poukens P, Angenot L, Dierckxsens Y. Thin-layer chromatographic analysis of proanthocyanidins from *Ribes nigrum* leaves. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 1992; 10: 1097-100.

⁷ ESCOP Monographs. *Ribes nigri folium*. The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. 2nd edition, Thieme, 2003.

Attività antiinfiammatoria ed antiallergica. Le foglie di Ribes nero sono utilizzate soprattutto per le loro proprietà antiallergiche ed antiflogistiche⁸. L'estratto di foglie di *Ribes nigrum* è dotato di un'attività antiinfiammatoria dose-dipendente nell'edema da carragenina nel ratto, comparabile, secondo alcuni AA. a quella dell'indometacina; al contrario dell'indometacina, però, l'estratto sarebbe privo di attività ulcerogena e presenterebbe rispetto a questo farmaco un rapporto rischio/beneficio decisamente superiore. L'efficacia dell'estratto di Ribes nero è risultata evidente sia nella fase proliferativa sia in quella essudativa dell'infiammazione⁹. Le sostanze più rilevanti per l'azione terapeutica della droga sembrano essere le proantocianidine (PCAs), che si sono dimostrate capaci di combattere l'infiammazione mostrando un'azione antiedemigena e capillaroprotettiva, mentre flavonoidi e acidi fenolici paiono avere un ruolo meno importante.

In un altro studio, il pretrattamento degli animali con le proantocianidine del Ribes nero (10, 30, 60 e 100 mg/Kg) ha ridotto sia l'edema della zampa sia la pleurite indotte da carragenina in maniera dose-dipendente. Sono altresì state ridotte le lesioni polmonari, la formazione di essudato pleurico, l'infiltrazione di cellule polimorfonucleate, i livelli di TNF-alpha e di interleuchina 1-beta, ma non di IL-6 e di IL-10; le PCAs hanno anche inibito, in vivo, il rilascio di ossido nitrico, riducendo i livelli di nitriti/nitrati (NOx). Ciò suggerisce che il meccanismo dell'azione antiinfiammatoria delle proantocianidine del *Ribes nigrum* è diverso da quello dell'indometacina e consiste innanzitutto in una interferenza con la migrazione dei leucociti¹⁰. Ciò è meglio precisato dai risultati di un

⁸ "The objective of this study was to investigate the potential anti-allergic effects of a new nutraceutical ingredient, Pantescal (Bionap, Italy), contained in different food supplements. Pantescal is a mixture of plant extracts, such as Capparis spinosa, Olea europaea, Panax Ginseng and **Ribes nigrum**. The study was a randomized, double-blind, placebo controlled design. 60 patients allergic to common aeroallergens were chosen. (...) **This study suggests that Pantescal is effective in reducing allergic biomarkers such as CD63 protein and SLT in atopic subjects.** The higher inhibitory effect on CD63 expression compared to SLT production allows us to hypothesize cell membrane stabilization as the main potential mechanism to explain the observed Pantescal protective effects." (Caruso M, Frasca G, Di Giuseppe PL, Pennisi A, Tringali G, Bonina FP. Effects of a new nutraceutical ingredient on allergen-induced sulphidoleukotrienes production and CD63 expression in allergic subjects. *Int Immunopharmacol*. 2008 Dec 20;8(13-14):1781-6).

⁹ "A hydroalcoholic extract of black currant (*Ribes nigrum*) leaves was tested on carrageenan-induced rat paw oedema. Pharmacological activity was compared with indomethacin and niflumic acid using acute and chronic (21 or 28 days) oral treatment. **Black currant extract and lyophilisate revealed significant anti-inflammatory activity comparable to that seen with the reference substances**, but without their ulcerogenic potential, even at high doses during chronic treatment." (Declume C. Anti-inflammatory evaluation of a hydroalcoholic extract of black currant leaves (*Ribes nigrum*). *J Ethnopharmacol* 1989; 27: 91-8).

¹⁰ "The anti-inflammatory effects of proanthocyanidins (PACs), isolated from blackcurrant (*Ribes nigrum* L.) leaves, were analysed using carrageenin-induced paw oedema and carrageenin-induced pleurisy in rats. Results. **Pretreatment of the animals with PACs (10, 30, 60 and 100 mg/kg, i.p.) reduced paw oedema induced by carrageenin in a dose and time-dependent manner. PACs also inhibited dose-dependently carrageenin-induced pleurisy in rats.** They reduced (A) lung injury, (B) pleural exudate formation, (C) polymorphonuclear cell infiltration, (D) pleural exudate levels of TNF- α , IL-1 β and CINC-1 but did not affect IL-6 and IL-10 levels. They reduced (E) pleural exudate levels of nitrite/nitrate (NOx). In indomethacin treated rats, the volume of pleural exudate was low, its content in leukocytes and its contents in TNF- α , IL-1 β , IL-6 and IL-10 but not in NOx were reduced. These data suggest that **the anti-inflammatory properties of PACs are achieved through a different pattern from those of indomethacin.** Conclusion. **These results suggest that the main mechanism of the anti-inflammatory effect of PACs mainly lies in an interference with the migration of the leukocytes. Moreover, PACs inhibited in vivo nitric oxide release.**" (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. Published online 2004 October 21. doi: 10.1186/1471-2210-4-25).

ulteriore studio in vivo condotto su ratti con pleurite sperimentalmente indotta da carragenina. Il pretrattamento degli animali con PCAs (10, 30 e 60 mg/Kg) ha inibito la pleurite in misura dose-dipendente, riducendo la formazione di essudato e l'infiltrazione di granulociti circolanti. Quindi, gli effetti antiinfiammatori delle proantocianidine delle foglie di *Ribes nigrum* sembrano proprio collegate ad una inibizione dell'infiltrazione leucocitaria che può essere spiegata, almeno in parte, da una significativa diminuzione delle molecole di adesione endoteliali, soprattutto ICAM-1 e VCAM-1, e che questi composti sono in grado di modulare i livelli di TNF-alpha indotti dalla trascrizione del Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)¹¹.

Sempre nel modello dell'edema della zampa di ratto indotto da carragenina, prodelfinidine isolate dalle foglie di *Ribes nigrum*, somministrate all'animale per via intraperitoneale, hanno avuto un effetto antinfiammatorio di tipo dose-dipendente, con riduzioni dell'infiammazione del 18%, 40% e 55% ottenute rispettivamente utilizzando dosi di 5, 10 e 40 mg/kg. In un esperimento analogo, un estratto grezzo acquoso di Ribes nero foglie ha prodotto, alle dosi di 60 mg/kg, un'inibizione del 57%, paragonabile all'inibizione del 44% ottenuta con indometacina a 4 mg/kg nonché all'inibizione del 47% ottenuta con aspirina a 200 mg/kg. Anche l'acido niflumico ha un potere antiflogistico piuttosto vicino a quello dell'estratto, sia in acuto sia in cronico. Anche in questo caso gli AA. sottolineano come l'azione anti-infiammatoria del Ribes nero non comporti alcuna gastrolesività, a differenza dei farmaci di confronto testati¹². Un liofilizzato ottenuto da un estratto di Ribes nero foglie in etanolo al 15% (100 g/litro), somministrato per via intraperitoneale al ratto ha mostrato una forte attività antinfiammatoria rispetto ai controlli. Nel test dell'edema della zampa di ratto indotto da

¹¹ **"The effects of proanthocyanidins (PACs), isolated from blackcurrant (*Ribes nigrum* L.) leaves, on neutrophil accumulation during inflammatory processes were investigated in vivo and in vitro. In vivo studies were performed using carrageenin-induced pleurisy in rats pre-treated with PACs.** Exudate volume and PMNs accumulation were measured. Leukocyte cell adhesion molecules (LFA-1, Mac-1 and VLA-4) mobilization in circulating granulocytes were analysed by flow cytometry and endothelial cell adhesion molecules (ICAM-1 and VCAM-1) were detected by immunohistochemistry on lung sections. **In vitro studies were conducted on endothelial LT2 cells, stimulated with TNF-alpha, to evaluate ICAM-1, IL-8 and VEGF mRNA expression upon PACs treatment.** Data sets were examined by one-way analysis of variance (ANOVA) followed by a Scheffe post-hoc test. Results: **Pretreatment of the animals with PACs (10, 30 and 60 mg/kg) inhibited dose-dependently carrageenin-induced pleurisy in rats by reducing pleural exudate formation and PMNs infiltration. Leukocyte cell adhesion molecules mobilization was not down-regulated on granulocytes by PACs.** Immunohistochemistry on lung sections showed a decreased production of endothelial cell adhesion molecules. In vitro experiments demonstrated that PACs were able to significantly inhibit ICAM-1 but not IL-8 and VEGF165 mRNA expression. Moreover, VEGF121 mRNA expression was dose-dependently enhanced. Conclusion: **This study provides evidence to support the anti-inflammatory activity of proanthocyanidins is related to an inhibition of leukocyte infiltration which can be explained at least in part by a down-regulation of endothelial adhesion molecules, ICAM-1 and VCAM-1 and that these compounds are capable of modulating TNF-alpha-induced VEGF transcription.**" (Garbacki N, Kinet M, Nusgens B, Desmecht D, Damas J. Proanthocyanidins, from *Ribes nigrum* leaves, reduce endothelial adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1. *J Inflamm (Lond)*. 2005 Aug 9;2:9).

¹² "A hydroalcoholic extract of black currant (*Ribes nigrum*) leaves was tested on carrageenan-induced rat paw oedema. Pharmacological activity was compared with indomethacin and niflumic acid using acute and chronic (21 or 28 days) oral treatment. **Black currant extract and lyophilisate revealed significant anti-inflammatory activity comparable to that seen with the reference substances**, but without their ulcerogenic potential, even at high doses during chronic treatment" (Tits M, Poukens P, Angenot L, Dierckxsens Y. Thin-layer chromatographic analysis of proanthocyanidins from *Ribes nigrum* leaves. *J Pharmaceut Biomed Anal* 1992;10:1097-100).

carragenina, in dosi di 50 e 100 mg/kg di peso corporeo, il liofilizzato ha prodotto un'inibizione dose-dipendente dell'infiammazione ($p < 0,01$), e il suo effetto, alla dose di 100 mg/kg (inibizione del 70%), è risultato simile a quello dell'indometacina a 5 mg/kg (inibizione del 77%). Anche nel test del granuloma indotto da pellet di cotone, alla dose di 150 mg/kg, il liofilizzato ha ridotto l'infiammazione del 18,6%, valore paragonabile alla riduzione del 24% ottenuta con indometacina a 3 mg/kg. Infine, nel test dell'artrite da adiuvante di Freund, il liofilizzato ha prodotto una riduzione dose-dipendente dell'infiammazione del 18,7% alla dose di 150 mg/kg e del 34,6% con 300 mg/kg; nel medesimo test, l'indometacina somministrata alla dose di 3 mg/kg ha prodotto una riduzione del 37,7%. Il medesimo estratto ha evidenziato, nel writhing-test indotto da acido acetico, dopo singola somministrazione intraperitoneale nel topo, una potente attività analgesica, (di possibile origine periferica). Il liofilizzato ha mostrato un' ED_{50} di 61,5 mg/kg e un indice terapeutico (LD_{50}/ED_{50}) di 17,7. Il paracetamolo (acetaminofene) somministrato al gruppo di controllo ha prodotto un valore di ED_{50} superiore, pari a 132 mg/kg, e un indice terapeutico più basso, pari a 3,8¹³. È noto che i FANS sono farmaci assai utili nelle malattie artroreumatiche, anche se la loro azione inibitoria sulle COX può avere ripercussioni negative sulla sintesi della cartilagine articolare. È stato studiato l'effetto delle prodelfinidine del Ribes nero sul livello di proteoglicani, del collagene di tipo II e della prostaglandina E2 in condrociti umani coltivati in vitro. Inoltre è stata valutata la loro azione su entrambe le COX. I trimeri della gallo catechina si sono dimostrati potenti stimolatori dei proteoglicani e della biosintesi del collagene di tipo II, mentre hanno inibito la produzione di PGE_2 . Anche i dimeri della gallo catechina e la gallo catechina-epigallo catechina hanno mostrato un'azione simile, anche se un po' meno marcata. L'azione delle prodelfinidine della droga sulle COX è risultata modesta, con maggiore attività sulla COX2¹⁴. Il Ribes riduce la chemotassi leucocitaria ed ha una azione di stabilizzazione sulle membrane cellulari. Inoltre riduce la produzione di istamina e di chinine da parte dei mastociti, soprattutto grazie ad una netta riduzione della loro degranolazione. Il Ribes agisce anche sulle cellule immunocompetenti, diminuendo la produzione di IgE, senza modificare in alcun modo l'elaborazione delle altre immunoglobuline¹⁵. Il complesso delle attività riscontrate

¹³ Mongold JJ, Susplugas P, Taillade C, Serrano JJ. Anti-inflammatory activity of Ribes nigrum leaf extract in rats. *Plantes Méd Phytothér* 1993;26:109-116.

¹⁴ "Articular diseases, such as osteoarthritis, is the clinical expression of the loss of cartilage function. COX inhibitors are widely used in the treatment of such pathologies for their beneficial effects on inflammation but often produce a negative activity on cartilage synthesis. **In this study, we determined the effect of different prodelfinidins, the major compounds isolated from Ribes nigrum leaves, on the proteoglycans (PGs), type II collagen (coll. II) and prostaglandin E2 (PGE_2) production by differentiated human chondrocytes cultivated in long term (12 days) and in clusters as well as their inhibition potential on COX-1 and COX-2 in vitro. Gallo catechin trimer (GC-GC-GC) showed the higher stimulation of PGs and coll. II production** (1 μ g ml⁻¹) and the synthesis of PGE_2 was significantly reduced by gallo catechin dimer (GC-GC), gallo catechin-epigallo catechin (GC-EGC) and GC-GC-GC at 10 and 100 μ g ml⁻¹. The inhibition of PGE_2 synthesis was confirmed by the in vitro test on purified COX enzymes, showing the selectivity of prodelfinidins on COX-2. However, the prodelfinidins had no effects on COX activity in the whole blood assay." (Garbacki N., Angenot L., Bassleer C., Damas J., Tits M. Effects of prodelfinidins isolated from Ribes nigrum on chondrocyte metabolism and COX activity. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2002, 365:434-441).

¹⁵ Sannia A. *Formulario pratico di fitoterapia. Tecniche Nuove*, pag. 163.

per il fitocomplesso della droga potrebbe giustificare l'impiego delle foglie di Ribes nelle sindromi infiammatorie sistemiche e locali, nelle sindromi allergiche (p.e. nella oculorinite allergica stagionale), nella cefalea vasomotoria, nel reumatismo articolare e nell'asma bronchiale¹⁶.

Attività antiossidante. Le antocianine e i polifenoli presenti nelle foglie di Ribes nero presentano una forte azione inibitoria nei confronti dei radicali liberi¹⁷ e sembrano anche in grado di inibire in maniera significativa il sistema xantina/xantina ossidasi¹⁸, ed anche questo effetto potrebbe contribuire all'attività antiinfiammatoria ed antiallergica della droga. Le proprietà antiossidanti di estratti grezzi metanolici di Ribes nero foglie fresche (2,4 g in 50 ml), ottenuti da tre diverse varietà, sono state dimostrate misurando l'inibizione dell'ossidazione lipidica indotta in microsomi epatici di ratto per mezzo di solfato ferroso-ADP-acido ascorbico (IC₅₀: 6,44-7,29 µl di estratto metanolico per ml) o per mezzo di t-butil-idroperossido (IC₅₀: 8,63-9,31 µl di estratto metanolico per ml)¹⁹. Uno studio nel ratto ha valutato l'effetto di un estratto di *Ribes nigrum*, somministrato alla dose di 2 g/kg per 4 settimane, sulle concentrazioni plasmatiche di alpha-tocoferolo, di gamma-tocoferolo e di colesterolo, nonché sulla composizione lipidica degli acidi grassi a livello epatico. Esso causava un significativo aumento dei livelli plasmatici e tissutali di vitamina E accanto ad un'altrettanto significativa riduzione degli acidi grassi saturi nel fegato, senza modificare in modo apprezzabile i livelli plasmatici di colesterolo²⁰.

Attività diuretica. Un estratto fluido (1:1) di Ribes nero foglie ha evidenziato un'attività saluretica (quoziente diuretico 1,56) dopo somministrazione orale nel ratto alla dose equivalente a 1500 mg di foglie essiccate/kg; tale attività è stata simile all'effetto della furosemide a 50 mg/kg (quoziente diuretico 1,52)²¹. Il rapporto potassio/sodio, rispettivamente nelle foglie e nel decotto delle foglie

¹⁶ Rácz-Kotilla E, Rácz G. *Planta Medica* 1977; 32: 110-114.

¹⁷ Kahkonen M.P. et al. *Berry phenolics and their antioxidant activity. J. Agric. Food Chem.* 49, 4076-4082, 2001.

¹⁸ 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: 342-4.

¹⁹ Costantino L, Rastelli G, Rossi T, Bertoldi M, Albasini A. *Activité antilipoperoxydante d'extraits poly-phénoliques de Ribes nigrum L. Plantes Méd Phytothér* 1993;26:207-14.

²⁰ **"The effects of dietary cyanidin-3-O-glucoside (C3G) and concentrates from blackcurrant [*Ribes nigrum*] (BC) and elderberry [*Sambucus nigra*] (EC) on plasma and tissue concentrations of alpha- (alpha-T) and gamma-tocopherol (gamma-T) and cholesterol, as well as the fatty acid composition of the liver lipids were investigated in growing, male rats of the Sprague-Dawley strain.** Animals were fed semisynthetic diets supplemented with 2 g/kg C3G, BC, or EC for 4 weeks. Dietary anthocyanins did not affect feed intake, body weight, and organ weights. C3G elevated the concentrations of tocopherols in the liver and lungs (P < 0.05). **Cholesterol levels in plasma and liver were not affected by any of the regimens. C3G and BC reduced the relative amount of saturated fatty acids in the liver (P < 0.05). BC also lowered the percentage of 22:6 + 24:0** and EC the ratio of 20:3/20:4 n-6 (P < 0.05). In conclusion, dietary C3G, BC, and EC appear to have little effect on cholesterol levels and the fatty acid pattern in the liver but seem to be capable of sparing vitamin E in healthy, growing rats." (Frank J, Kamal-Eldin A, Lundh T, Määttä K, Törrönen R, Vessby B. *Effects of dietary anthocyanins on tocopherols and lipids in rats. J Agric Food Chem.* 2002 Dec 4;50(25):7226-30).

²¹ Rácz-Kotilla E, Rácz G. *Salidiuretische und hypotensive Wirkung der Auszüge von Ribes Blättern. Planta Med* 1977;32:110-4.

di Ribes nero, è risultato di 128:1 e 242:1, fattore che potrebbe contribuire all'effetto diuretico²².

Tollerabilità. La letteratura non segnala effetti secondari né tossici alle dosi terapeutiche, a meno che non sia presente una ipersensibilità individuale. 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 arteriosa²³.



²² Szentmihályi K, Kéry A, Then M, Lakatos B, Sándor Z, Vinkler P. Potassium-sodium ratio for the characterization of medicinal plant extracts with diuretic activity. *Phytother Res* 1998;12:163-6.

²³ Wichtl M. *Ribes nigri folium - Schwarze Johannis-beerblätter*. In: Wichtl M, editor. *Teedrogen und Phytopharmaka*, 4th ed. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2002:516-8.