



UNIMORE

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI
MODENA E REGGIO EMILIA

Dipartimento di Scienze della Vita

Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in Farmacia

***FICUS CARICA L. E LE SUE PROPRIETÀ: FOCUS
SUI BENEFICI PER L'APPARATO
GASTROINTESTINALE E PER IL CONTROLLO
DELLA GLICEMIA***

Relatore

Prof.ssa Elisa ANDREOTTI

Tesi compilativa

di Laurea Magistrale in Farmacia di:

Francesca SARTORI

Anno Accademico

2025/2026

SOMMARIO

ABSTRACT	1
INTRODUZIONE	2
SCOPO DELLA TESI.....	4
1 ANALISI BOTANICA.....	5
1.1 INTRODUZIONE STORICA <i>FICUS CARICA</i> L.....	5
1.2 CLASSIFICAZIONE TASSONOMICA DEL <i>FICUS CARICA</i>	7
1.3 STRUTTURA E CICLO VITALE	8
1.4 PRINCIPI ATTIVI, AZIONI E USO STORICO.....	14
1.5 ATTIVITÀ BIOLOGICA	19
1.6 COMPOSTI BIOATTIVI	45
1.7 TECNICHE ESTRATTIVE E INTEGRATORI	59
2 ATTIVITÀ GASTROPROTETTIVA DEL <i>FICUS CARICA</i>	62
2.1 ANALISI PRIMO CASO STUDIO.....	62
2.1.1 ULCERA PEPTICA.....	62
2.1.2 INTRODUZIONE ANALISI STUDIO.....	63
2.1.3 PARAMETRI UTILIZZATI NELLO STUDIO	64
2.1.4 RISULTATI.....	69
2.1.5 DISCUSSIONE RISULTATI.....	73
2.2 INTRODUZIONE SECONDO CASO STUDIO	74
2.2.1 COLITE ULCEROSA	74
2.2.2 PARAMETRI UTILIZZATI NELLO STUDIO	75
2.2.3 RISULTATI.....	77
2.2.4 DISCUSSIONE RISULTATI	78
3 EFFETTO IPOGLICEMIZZANTE DEL <i>FICUS CARICA</i>	79
3.1 PREDIABETE E DIABETE.....	79
3.2 INTRODUZIONE CASO STUDIO	80
3.3 PARAMETRI UTILIZZATI NELLO STUDIO	81
3.4 RISULTATI.....	83
3.5 DISCUSSIONE RISULTATI	85
CONCLUSIONI	87
BIBLIOGRAFIA	88
SITOGRAFIA	101

ABSTRACT

La presente tesi si propone di analizzare le caratteristiche botaniche, chimiche e farmacologiche del *Ficus carica* (Moraceae), pianta medicinale originaria dell'area mediterranea e dell'Asia occidentale, utilizzata da tempo per le sue numerose proprietà terapeutiche.

L'obiettivo del lavoro è quello di raccogliere, organizzare e discutere le evidenze disponibili in letteratura riguardanti le attività antinfiammatoria, antiossidante, epatoprotettiva, ipoglicemizzante, ipolipemizzante e immunomodulante degli estratti ottenuti dalle diverse parti della pianta (foglie, frutti, lattice e radici).

Una particolare attenzione è stata destinata alla composizione fitochimica del fico, pianta ricca di polifenoli, flavonoidi, cumarine e composti triterpenici, ai quali sono attribuite le attività biologiche analizzate.

L'analisi si sposta successivamente su studi relativi al potenziale impiego degli estratti di *Ficus carica* per patologie gastrointestinali come colite ulcerosa e ulcera gastrica, in particolare sottolineando i suoi effetti benefici sopra indicati.

Si conclude infine con l'analisi del possibile ruolo del *Ficus carica* nel controllo glicemico.

L'obiettivo principale è quello di fornire una panoramica aggiornata e critica sulle potenzialità terapeutiche del *Ficus carica*, approfondendo le applicazioni in campo fitoterapico e farmacologico.

INTRODUZIONE

Il principale obiettivo di questa tesi è lo studio approfondito nell'impiego e nell'applicazione del *Ficus carica* L., una pianta ancestrale, i cui frutti maturi, lattice e foglie possono esser utilizzati sia in ambito alimentare che fitoterapico.

Il ficus carica appartiene alla famiglia delle Moraceae ed è una delle specie più diffuse e che da secoli viene impiegata nelle medicine olistiche per il trattamento di numerosi disturbi grazie alla numerosa presenza di composti bioattivi, tra cui polifenoli, flavonoidi, cumarine ed enzimi proteolitici come la ficina, che conferiscono proprietà antiossidanti, antinfiammatorie, epatoprotettive, antimicrobiche e metaboliche.

Proprio le azioni antiinfiammatoria, antiossidante e immunomodulante costituiscono lo sfondo integratore che unisce gli ambiti presentati all'interno della tesi. Patologie croniche come il diabete di tipo 2, la colite ulcerosa e l'ulcera gastrica presentano e condividono una componente infiammatoria e stress ossidativo nella loro patogenesi ed è proprio qui che si sposta l'attenzione verso il *Ficus carica* e sul suo potenziale effetto benefico come coadiuvante nelle terapie.

In questa tesi tratterò inizialmente l'analisi botanica della pianta, in modo completo e dettagliato, andando poi ad analizzare tutte le attività biologiche, soffermandomi in particolare sull'attività antinfiammatoria e antiossidante; esaminerò le tecniche estrattive per ottenere il macerato glicerico e le sostanze attive dal punto di vista chimico. Andrò ad analizzare inoltre due studi per dimostrare l'attività degli estratti; gli studi sono:

- “Network pharmacology reveals *Ficus carica* L. latex as a potential therapeutic agent for gastric ulcers by modulating inflammation and promoting repair”
- “*Ficus carica* aqueous extract alleviates delayed gastric emptying and recovers ulcerative colitis-enhanced acute functional gastrointestinal disorders in rats”

Successivamente il focus si sposterà sull'utilizzo del Ficus nel controllo della glicemia e sui possibili benefici che potrebbe portare ad una condizione di grande impatto sociale quale è il prediabete. Prenderò in esame uno studio in particolare: “Absciscic Acid Standardized Fig (*Ficus carica*) Extracts Ameliorate Postprandial Glycemic and Insulinemic Responses in Healthy Adults” che permette di capire come il *Ficus carica* potrebbe influenzare favorevolmente il metabolismo glucidico andando ad affermarsi come un possibile coadiuvante nel controllo della glicemia per contenere i picchi postprandiali.

L'obiettivo è quello di andare a valutare, sulla base della letteratura scientifica, le reali potenzialità terapeutiche della pianta e i limiti attuali delle conoscenze, andando così ad individuare le possibili applicazioni in ambito fitoterapico, farmacologico e terapeutico.

SCOPO DELLA TESI

La presente tesi si propone di analizzare le caratteristiche botaniche, chimiche e farmacologiche di *Ficus carica* L., una pianta medicinale originaria dell'area mediterranea e dell'Asia occidentale, utilizzata per le sue numerose proprietà terapeutiche. Lo scopo è quello di raccogliere, organizzare e discutere gli effetti antinfiammatori, antiossidanti, epatoprotettivi, ipoglicemizzanti, ipolipemizzanti e immunomodulanti della pianta. Oltre a ciò, vengono valutati alcuni studi riguardanti i potenziali benefici nell'utilizzo degli estratti di *Ficus carica* in patologie quali la colite ulcerosa, l'ulcera gastrica e come possibile coadiuvante per il controllo della glicemia nel prediabete, che può portare allo sviluppo di diabete di tipo 2.

1 Analisi botanica

1.1 Introduzione storica *Ficus carica* L.

Ficus carica L.

Regno: Plantae

Divisione: Magnoliophyta

Classe: Magnoliopsida

Ordine: Rosales

Famiglia: Moraceae Gaudich.

Genere: *Ficus*

Specie: *Ficus carica*



Il *Ficus carica*, noto anche come fico comune, appartiene alla famiglia delle Moraceae ed è una delle più antiche specie arboree coltivate dall'uomo. Dal punto di vista etimologico il termine "Ficus" deriva dal latino, mentre "Carica" deriva dal greco antico Καρία Caría e si riferisce alla Caria, una regione dell'Asia Minore che corrisponde all'odierna Turchia, considerata il possibile luogo d'origine del Ficus. La sua coltivazione si è diffusa successivamente in regioni mediterranee con clima temperato ed oggi viene coltivato in tutto il mondo poiché, possiede una grande capacità di adattamento nei confronti di climi e terreni di tipologia differente. Questo nel tempo ha portato una selezione naturale che ha creato delle modifiche morfologiche e organolettiche nei caratteri della pianta come, per esempio, una qualità migliore dei frutti e un possibile sviluppo del "frutto" senza fecondazione cioè una maturazione partenocarpica. Ad oggi esistono più di 800 specie di Ficus e il *Ficus carica* è l'unica specie europea.

Fin dall'antichità il fico è stato coltivato a scopo alimentare; infatti, l'infruttescenza viene consumata sia fresca che essiccata; ricca di vitamine, sali minerali, zuccheri e proteine viene apprezzata per la sua dolcezza e per la sua versatilità. Inoltre, la rilevanza storica di questa specie è attestata da molteplici depositi archeologici e dalla sua rappresentazione nelle tradizioni culturali e religiose dei popoli del Mediterraneo e del Medio Oriente, dove il fico è stato spesso usato per simboleggiare l'abbondanza, la prosperità, la ricchezza e la fertilità.

Il fico è uno tra i più antichi alberi da frutta e nel passato è stato usato non solo come fonte di cibo, ma anche per le sue proprietà medicinali e terapeutiche attestate dalle tre antiche medicine tradizionali olistiche: Ayurveda, Unani e Siddha, che prevedono l'uso di rimedi erboristici locali e modifiche della dieta per equilibrare l'organismo e l'energia vitale. In queste pratiche vengono sfruttate tutte le parti della pianta grazie al loro effetto antinfiammatorio e di protezione della mucosa gastrica, in particolare le gemme, utilizzate per preparare il gemmoderivato o macerato glicerico allo scopo di lenire gastriti e coliti; la corteccia e il lattice invece vengono usati per abbassare la glicemia, trattare le infezioni della pelle e per diminuire le infiammazioni reumatiche.

Anche in Italia il Ficus, nonostante le radici invasive, veniva molto apprezzato dai contadini che riuscivano a ricavare due/tre raccolti all'anno di frutti dolci, mentre il lattice e i rametti venivano sfruttati per cagliare il latte. I frutti venivano poi essiccati al sole per diminuire il contenuto di acqua, in modo da triplicare il potere calorico di questi ultimi, facendoli diventare un alimento molto nutriente e poco deperibile che riusciva a conservarsi per tutto

l'inverno, prezioso anche perché venivano esportati come merce. I fichi secchi venivano consumati nei giorni di magro e la polpa poteva anche essere usata per impastare il pane. Anche i ceti più agiati consumavano il frutto prelibato, sia all'interno di preparazioni elaborate, sia come elemento decorativo che simboleggiava prestigio sociale. I frutti venivano raccomandati anche da alcuni precetti dietetici per le proprietà emollienti e come succo dolcificante utilizzato in alternativa al miele [13]. Anche l'agronomo Andrea Manca dell'Arca, nel trattato "Agricoltura di Sardegna" descrive le varietà di fichi coltivate nell'isola esaltandone le proprietà: ai fichi freschi riconosce un'azione depurativa e diuretica, mentre ai fichi secchi caldi attribuisce la capacità di lenire tosse e catarro [144]. Il lattice dell'albero invece veniva utilizzato o come caglio grazie al potere coagulante, o come rimedio contro le punture di insetti per attenuare il dolore.

1.2 Classificazione tassonomica del *Ficus carica*

La classificazione tassonomica consente di identificare e distinguere le specie, costituendo un'ampia panoramica della biodiversità e delle relazioni tra gli organismi viventi. È fondamentale per comprendere l'evoluzione e i cambiamenti nei caratteri morfologici delle specie. La classificazione tassonomica di *Ficus carica* è qui riportata con una descrizione di ciascuna categoria.

- Regno: Plantae, include tutti gli organismi vegetali che producono energia tramite la fotosintesi, il Ficus ne fa parte poiché è una pianta.
- Sottoregno: Tracheobionta (Piante vascolari), comprende le piante dotate di un sistema vascolare per trasportare la linfa.
- Superdivisione: Spermatophyta (piante con semi), ne fanno parte le piante che si riproducono tramite semi.
- Divisione: Tracheophyta, comprende le piante dotate di vasi interni per trasportare liquidi come acqua e nutrienti.
- Classe: Magnoliopsida, ne fanno parte le piante a fiore nel cui seme l'embrione è fornito di due cotiledoni.
- Ordine: Rosales, è un gruppo di piante con fiori.
- Famiglia: Moraceae, ne fanno parte le piante legnose che producono lattice e falsi frutti o frutti composti, un altro esempio oltre al fico è il gelso.

- Genere: *Ficus*, include piante caratterizzate da una infiorescenza chiusa detta siconio.
- Specie: *Ficus carica* L. è il nome scientifico specifico del Ficus che lo distingue dalle altre numerose specie del genere *Ficus*.

1.3 Struttura e ciclo vitale

Il *Ficus Carica* può presentarsi come un grande arbusto o come un piccolo albero, originario dell'Asia occidentale oggi viene coltivato ampiamente in molte regioni del mondo con climi temperati caldi e mediterranei: le aree produttrici principali sono Turchia, Egitto, Algeria, Marocco e Iran, seguite da Spagna, Italia e USA.

Dal punto di vista botanico, il fico è una pianta decidua, perde infatti le foglie naturalmente durante la stagione secca o durante l'inverno; è un grande arbusto che può raggiungere un'altezza compresa tra tre e dieci metri. La pianta possiede un sistema radicale molto profondo e specializzato che le consente di prosperare anche in suoli con scarsa umidità; questo fornisce un notevole grado di tolleranza alla siccità, permettendo di poter coltivare questa specie in estati molto calde, anche con precipitazioni molto ridotte [2].



Il tronco è contorto e breve, con l'età tende a diventare nodoso, possiede una corteccia liscia, sottile e lenticellata, caratterizzata cioè dalla presenza di piccole fessure di forma allungata o circolare dette lenticelle ed è di colore grigio chiaro.



Il ficus si ramifica verso il basso in numerosi rami fragili che formano una chioma appiattita, qui la corteccia diventa verde ed erbacea. Una caratteristica importante è che tutti gli organi vegetativi, se incisi nella corteccia, rilasciano un lattice denso e bianco, ricco di ficina che ha proprietà irritanti per la pelle poiché è un enzima proteolitico.



Le gemme che si trovano sui rami possono essere di tre tipologie:

- fogliifere, dormienti e piccole
- fiorifere, tondeggianti e grosse
- miste, apicali, di forma conica e protette da due squame [13] e [130].



Le foglie sono palmato-lobate e alterne: sul ramo ogni foglia si sviluppa da ogni nodo e si dispongono tutte verso direzioni differenti, in modo sfalsato. Sono costituite da lobi oblunghi che si espandono verso l'alto; possiedono un margine dentellato e una base cordata: la lamina fogliare si allarga vicino all'attaccamento con il picciolo formando due lobi arrotondati che vengono separati da un'insenatura più o meno profonda. La lamina può raggiungere dimensioni abbastanza importanti, da 10 a 25 cm: nella pagina superiore è ruvida e di colore verde scuro, mentre nella pagina inferiore è più chiara e pubescente (con peli fini, corti e morbidi) con qualche piccolo cistolito; la nervatura invece è in forte rilievo. Una delle caratteristiche distintive della specie è la spiccata eterofillia: forma e dimensioni della lamina della foglia variano a seconda dell'età della pianta e della varietà [13].

Le foglie sono state le parti più analizzate sotto il profilo fitochimico, e secondo Wang e collaboratori, le foglie sono uno dei siti più rilevanti per la biosintesi e l'accumulo dei metaboliti secondari, principalmente flavonoidi, cumarine, terpeni e composti fenolici, tutte sostanze importanti per le proprietà biologiche attribuite a questa specie [8].



Per quanto riguarda quello che comunemente si definisce “frutto” è in realtà un siconio: un’infiorescenza particolare con struttura cava e carnosa, il cui interno è rivestito da molti fiori unisessuali che sono i veri frutti ossia acheni monospermici. L’infiorescenza quindi si trasforma poi in infruttescenza e quando raggiunge la maturazione, il siconio assume una forma piriforme o a goccia, con dimensioni che variano dai 3 ai 5 cm e con colorazione che a seconda della varietà della pianta (cultivar), va dal verde, al violaceo, fino al bruno. L’involucro cavo ha un pedicello che permette al “frutto” di fissarsi al ramo, mentre dalla parte opposta, ossia all’apice ha una fessura detta ostiolo.



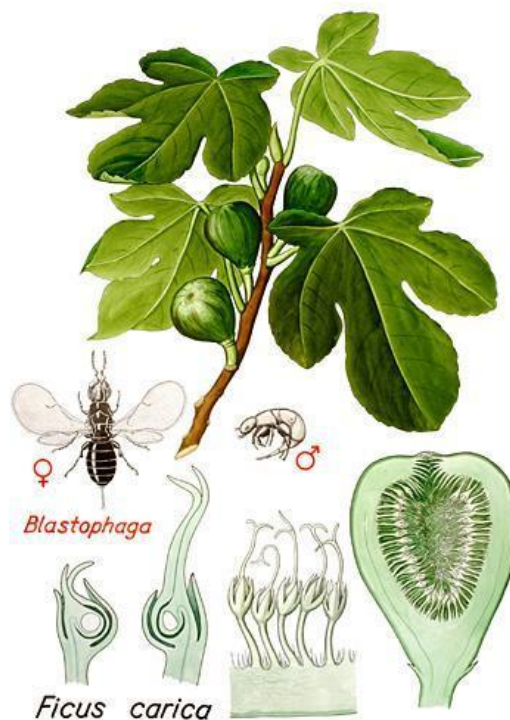
Il *Ficus carica* inoltre è una specie dioica: i fiori unisessuali, sia maschili che femminili, vengono portati da piante diverse. Le piante dette caprifico o “fico maschio” svolgono la

funzione maschile: i loro siconi ospitano l'insetto impollinatore *Blastophaga psenes*; spesso viene chiamato anche fico selvatico perché non viene coltivato [130]. La sua impollinazione dipende da una simbiosi mutualistica con questo piccolo imenottero che altro non è che la vespa del fico, la quale depone le uova esclusivamente all'interno del siconio. Questa, entrando ed uscendo dal "frutto" trasporta il polline, permettendo la maturazione degli acheni e contemporaneamente garantendo la sopravvivenza della propria specie. Il caprifico produce un'infruttescenza che non è commestibile: è stopposa, asciutta e poco dolce. Le piante invece che vengono solitamente coltivate, sono quelle che svolgono la funzione femminile: i loro siconi non ospitano impollinatori, ma contengono i piccoli fiori femminili che, una volta impollinati, danno origine ai frutti e ai semi. Nel fico commestibile il siconio racchiude una polpa succosa, dolce e commestibile all'interno della quale si trovano fino a mille acheni, che rappresentano i veri frutti in senso botanico [130].



Il ciclo vitale del fico, come detto precedentemente, è legato a quello della vespa *Blastophaga psenes*: le due specie, infatti, non potrebbero sopravvivere l'una senza l'altra. Il ciclo ha inizio in autunno, quando le vespe femmine depongono le uova all'interno dei siconi del caprifico, in particolare all'interno delle "mamme", cioè la terza generazione di siconi del fico maschio. Il tessuto dell'ovario dei fiori femminili, in seguito alla deposizione delle uova, reagisce gonfiandosi e trasformandosi in una struttura, detta galla, che circonda e avvolge la larva, la quale si nutre del tessuto vegetale che la circonda. Le uova poi si schiudono e le larve trascorrono l'inverno all'interno delle galle che si sono

formate, rimanendo in diapausa durante tutta la stagione fredda, ossia rimanendo ferme e rallentando notevolmente il loro metabolismo.

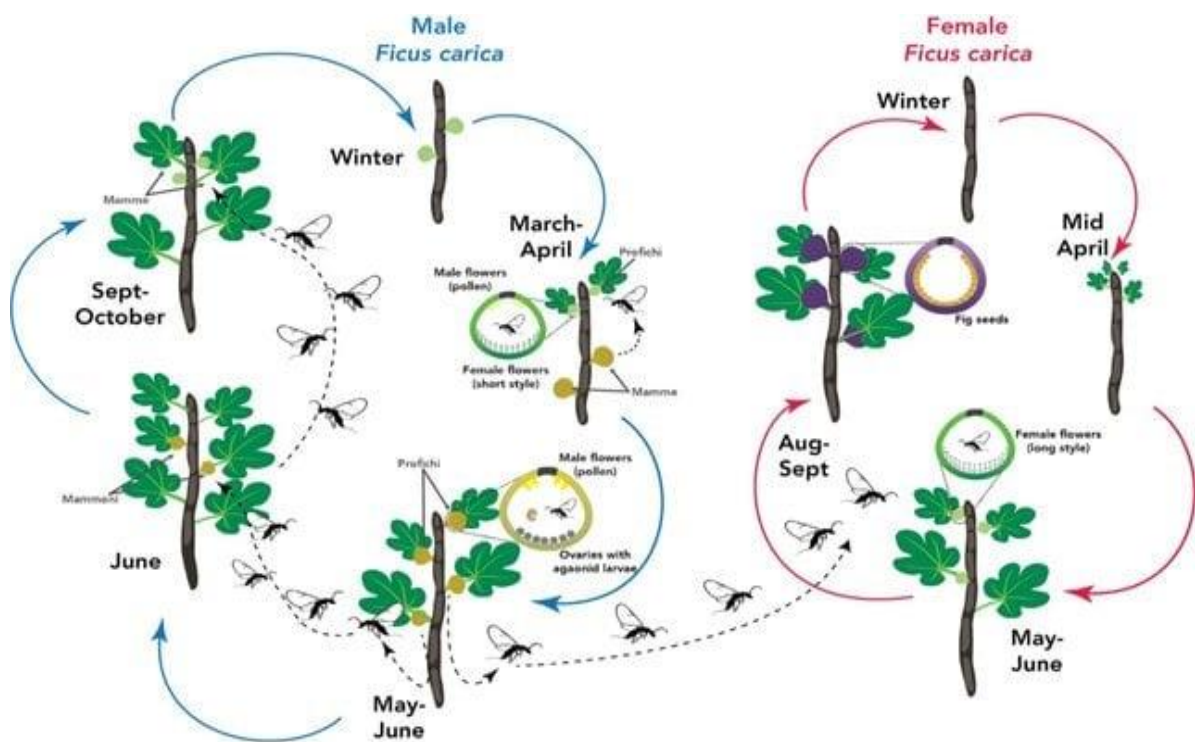


Con l'arrivo della primavera, intorno a marzo/aprile, le larve completano il loro sviluppo e diventano adulte. I maschi senza ali fecondano le femmine ancora all'interno delle galle e successivamente muoiono; le femmine fecondate poi, escono dal siconio attraverso l'ostiolo cariche di polline (prodotto dai fiori maschili) e si mettono in cerca di nuovi siconi in cui depositare le uova: i profichi (dokkar), la prima generazione di siconi del fico maschio. Questo è anche il momento in cui avviene l'impollinazione del fico commestibile: le femmine, non riuscendo a distinguere i siconi maschili da quelli femminili poiché emettono entrambi lo stesso insieme di composti organici volatili (VOC), entrano anche nei siconi del fico femmina. Qui, i fiori femminili hanno lo stilo lungo e non permettono la deposizione delle uova, ma la vespa deposita involontariamente il polline che portava con sé, impollinando così la pianta. Quindi, tra maggio e giugno emergono dai profichi le vespe della seconda generazione che si dirigono verso i mammoni (achtbarra), la seconda generazione di siconi del fico maschio, che si sviluppano tra luglio e settembre. Infine, in autunno le vespe emergono dai mammoni e depositano le uova all'interno delle mamme (achtbar), dove le larve svernano nuovamente, completando così il ciclo annuale.

Interessante è il fatto che il fico a frutti commestibili (fico femmina) possa produrre fino a tre fruttificazioni l'anno, sincrone alle tre generazioni della vespa impollinatrice. La prima è

quella dei fioroni, avviene tra giugno e luglio e questi sono sempre privi di semi; la seconda avviene tra agosto e settembre ed è quella dei forniti, quella più abbondante; la terza e ultima è quella dei cimaruoili, assente nelle regioni settentrionali e invece presente nelle regioni del Sud che riescono a garantire il calore necessario alla maturazione. Tuttavia, non tutte le varietà presentano tutte e tre le fruttificazioni: alcune producono solo i fioroni, altre solo i forniti e altre ancora, definite bifere, le producono entrambi.

Inoltre, alcune varietà di *Ficus carica* coltivato hanno sviluppato la capacità di fruttificare senza impollinazione (per partenocarpia): in questo caso i frutti primaverili si formano senza fecondazione e non presentano embrioni veri e propri. Nella tradizione agricola dei paesi del Maghreb questi fichi sono considerati inferiori rispetto a quelli impollinati, meno dolci, meno saporiti e con la buccia più spessa, caratteristica che li rende inadatti alla produzione di fichi secchi [12].

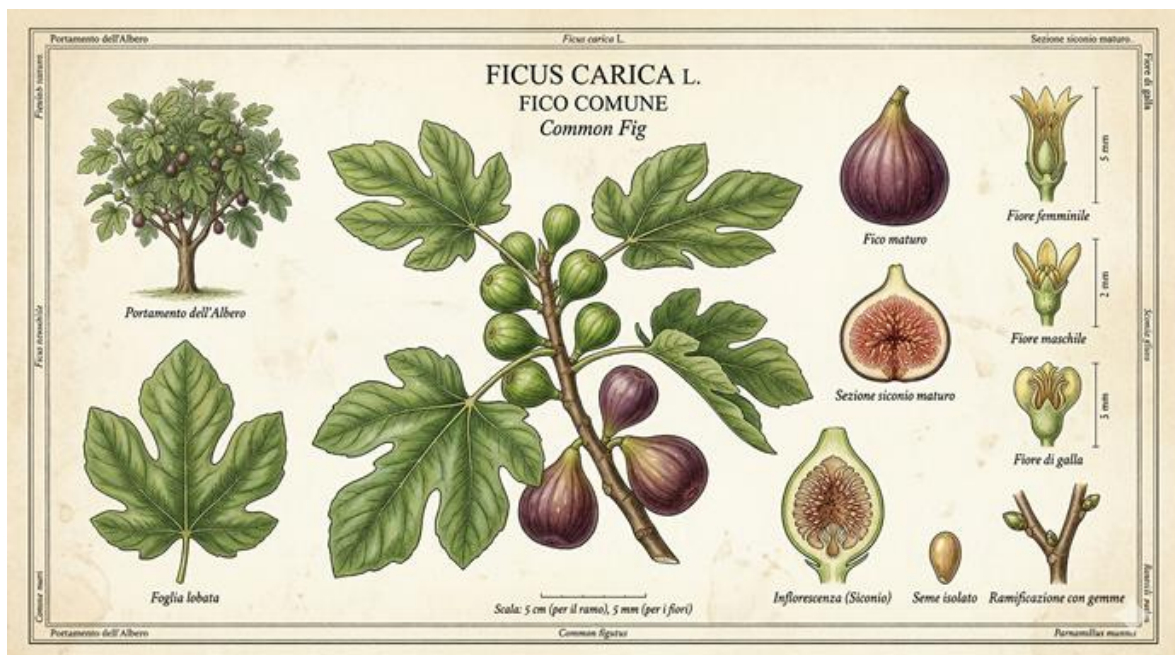


1.4 Principi attivi, azioni e uso storico

Il *Ficus carica* è di interesse scientifico non solo per la sua importanza agronomica e nutrizionale, ma soprattutto per via delle complesse vie biosintetiche che portano a composti fitochimici che sono distribuiti tra le diverse parti della pianta: infatti contiene un'ampia varietà di composti attivi biologicamente presenti in frutti, foglie, corteccia, radici e lattice. La concentrazione può essere influenzata dalla cultivar, dall'ambiente, dallo stadio di

maturazione e dalle tecniche di coltivazione [3] e [8]. Queste caratteristiche hanno fatto sì che il fico, da semplice alimento si sia trasformato in una pianta molto interessante dal punto di vista della farmacognosia e della nutraceutica.

Una crescita nel campo della genomica e della metabolomica (scienza che studia i metaboliti all'interno del nostro organismo) ha migliorato inoltre la conoscenza dei meccanismi biologici che sono alla base della sintesi dei metaboliti secondari così come l'accumulo di questi all'interno del fico. Studi recenti hanno inoltre confermato il coinvolgimento di molteplici geni e fattori di trascrizione nelle vie biosintetiche di flavonoidi, antocianine o furanocumarine, composti che contribuiscono al miglioramento genetico di questa specie e alla produzione di prodotti fitoterapici con un alto potenziale terapeutico [8]. In questo senso, il fico si configura oggi come una coltura di rilevanza alimentare globale e anche come una promettente fonte di composti bioattivi potenzialmente utilizzabili nella prevenzione e nel trattamento di numerose patologie.



Il *Ficus carica* è una pianta che appartiene alla famiglia delle Moraceae, ampiamente usata nelle antiche tradizioni medicinali del bacino del mediterraneo, delle regioni del Medio Oriente e dell'Asia occidentale. Questa specie è stata utilizzata per secoli come alimento e come rimedio naturale nel trattamento di innumerevoli patologie. La lunga applicazione del fico rappresenta uno di quei fattori che hanno stimolato la ricerca farmacognostica moderna, poiché molte delle proprietà attribuite dalla medicina tradizionale sono state

successivamente confermate (almeno in parte) da indagini fitochimiche e farmacologiche condotte durante gli ultimi decenni [5] e [2].

Le testimonianze dell'antichità mostrano che il fico era già considerato una pianta medicinale nelle civiltà egizia, greca e romana. Negli scritti di Ippocrate, e in seguito in quelli di Galeno, le infruttescenze e il lattice del fico venivano impiegati per trattare disturbi digestivi, problemi respiratori e malattie della pelle. Nella medicina araba medievale, al fico venivano attribuite proprietà purificanti, lassative e toniche, in più veniva usato in decotti e formulazioni erboristiche per trattare malattie del tratto gastrointestinale. Era così profondamente radicata la specie del fico nelle società antiche, che il suo valore terapeutico meritò un cenno nei principali testi religiosi dell'intero Vicino Oriente [7].

Uno degli usi tradizionali documentati in modo migliore riguarda i disturbi del sistema digestivo. In molte culture, e ancora oggi, si fa uso di fichi freschi o essiccati per alleviare la stipsi cronica e favorire la funzione digestiva. Questo uso può essere spiegato scientificamente grazie all'elevato contenuto di fibre alimentari, polisaccaridi e composti bioattivi che questi frutti contengono. I fichi, infatti, sono una fonte molto valida di fibre solubili e insolubili che aiutano ad aumentare la massa fecale, a regolare il tempo di transito intestinale (peristalsi) e a mantenere l'omeostasi del microbiota. L'effetto lassativo del fico è forse una delle sue proprietà terapeutiche più ampiamente riconosciute in molte tradizioni [3].

Per quanto riguarda i problemi gastrici, il fico veniva utilizzato originariamente anche per queste patologie. Diverse pratiche di fitoterapia includevano l'impiego di preparati per alleviare manifestazioni quali la dispepsia, dolore epigastrico, bruciore di stomaco e infiammazione della mucosa gastrica. Questi usi sono rilevanti per la discussione attuale, poiché comprendono la giustificazione storica che sta alla base dell'interesse contemporaneo per *Ficus carica* come potenziale coadiuvante nutraceutico nella gestione della gastrite e di altri disturbi gastrointestinali funzionali. La conoscenza tradizionale dell'epoca, a causa della mancanza di tecniche, non riuscì a capire i meccanismi biologici dietro questa efficacia, ma le ricerche moderne indicano che tali effetti sono probabilmente mediati dall'attività antiossidante e antinfiammatoria dei composti fenolici nell'estratto di fico, contribuendo così alla protezione della mucosa gastrica [2].

Le foglie di fico sono anche tra i rimedi erboristici più comuni. Infusi e decotti preparati a partire dalle foglie, erano prescritti nelle tradizioni etnomediche, pratiche empiriche che

utilizzavano erbe e rimedi naturali, unite a rituali e figure spirituali che miravano a ristabilire l'equilibrio psicofisico della persona. Questi infusi venivano usati per il controllo della glicemia, per la gestione dello stress o dell'ipertensione arteriosa e delle dislipidemie. Le foglie venivano inoltre utilizzate come antipiretico, antinfiammatorio e ipoglicemizzante per disturbi metabolici. Le recenti indagini fitochimiche hanno rivelato livelli elevati di flavonoidi, acidi fenolici, cumarine e altri metaboliti secondari biologicamente attivi concentrati nelle foglie, che potrebbero spiegare questi utilizzi [7].

Oggi, infatti, si ritiene che le foglie siano le fonti vegetali più promettenti dal punto di vista farmacologico, grazie al fatto che contengono numerose sostanze specifiche con attività antiossidante, ipoglicemizzante e antinfiammatoria.



Per quanto riguarda il lattice secreto dalla pianta, è stato ampiamente usato anche nella medicina tradizionale: questo, drenato da rami, foglie e frutti è un fluido bianco lattiginoso secreto dai tessuti laticiferi. In particolare, è stato impiegato per disturbi cutanei attraverso applicazioni locali. Nella tradizione popolare veniva anche utilizzato per la rimozione di tumori benigni o condizioni cutanee molto comuni come verruche e duroni. In seguito, è stato scoperto che gli effetti benefici attribuiti al lattice erano dovuti alle proprietà di enzimi proteolitici, furanocumarine e altre molecole con attività biologica, che avevano effetto citotossico e antimicrobico localizzato [2].

Tuttavia, anche l'utilizzo del lattice comporta rischi, come la comparsa di fenomeni di fotosensibilizzazione e reazioni irritanti a livello cutaneo. *Ficus carica* è stato inoltre

comunemente impiegato per il trattamento delle malattie respiratorie nella medicina tradizionale asiatica e mediorientale. Preparazioni tradizionali derivate dal frutto venivano adoperate come espettoranti naturali in caso di tosse cronica, bronchite e congestione delle vie respiratorie superiori. Inoltre, in alcune regioni, lo sciroppo ottenuto da fichi secchi e miele veniva preparato per alleviare i sintomi causati da affezioni respiratorie virali. Sebbene questi usi siano principalmente supportati in letteratura da evidenze etnobotaniche, alcuni dati recenti indicano che i composti fenolici presenti in questa specie, potrebbero contribuire a modulare la risposta infiammatoria respiratoria [3].



Un altro ambito in cui si faceva utilizzo di *Ficus*, è nelle malattie cardiovascolari e metaboliche. Coltivati e consumati ampiamente in tutto il mondo, i dati supportano altri studi sperimentali che dimostrano un effetto positivo dei fichi sul sistema cardiovascolare: nel corso della storia, anche in culture diverse, gli specialisti della salute consigliavano un consumo quotidiano di fichi come pratica preventiva per migliorare lo stato vascolare, l'infiammazione e la circolazione sanguigna. Queste osservazioni sono particolarmente rilevanti oggi, in quanto le evidenze scientifiche dimostrano che il fico è anche una fonte alimentare importante di potassio, magnesio, calcio, vitamine, composti fenolici e fibre, tutti nutrienti che svolgono un ruolo importante nel controllo della pressione sanguigna e nel metabolismo lipidico [3]. Allo stesso modo, sono state documentate numerose tradizioni locali che attribuiscono al fico la capacità di regolare la glicemia, un aspetto che ha stimolato un'ampia ricerca con lo scopo di indagare le proprietà antidiabetiche dell'estratto fogliare.

Questo interesse etnofarmacologico per *Ficus carica* deriva quindi dall'elevata versatilità terapeutica attribuita alle diverse parti di questa pianta. In contesti geografici diversi, frutti,

frammenti di foglie, radici, corteccia e lattice sono stati impiegati in varie patologie, tra cui quelle epatiche, disturbi urinari, processi infiammatori, infezioni microbiche e alterazioni cutanee. Come indicato nella revisione di Lanzas, un'ampia gamma di usi tradizionali può essere collegata alla particolare fitochimica di questa specie, caratterizzata da numerose classi di composti fenolici (ad es. flavonoidi, antocianine e altri polifenoli), terpeni (mono-, di- e triterpenoidi), furanocumarine e diverse sottoclassi di steroli, distribuiti in diversi organi e parti vegetali.

Lo studio degli usi tradizionali del fico assume quindi un'importanza fondamentale dal punto di vista della farmacognosia moderna poiché può essere un punto di partenza per sviluppare nuove terapie. Infatti, gran parte degli studi farmacologici fatti per questa specie, sono nati proprio dalle osservazioni tramandate dalla medicina popolare. Le attività antiossidanti, antinfiammatorie, ipolipemizzanti, ipoglicemizzanti e gastroprotettive riportate per il *Ficus carica* possono essere considerate una validazione scientifica, almeno in parte, delle pratiche terapeutiche che derivano da secoli di uso empirico.

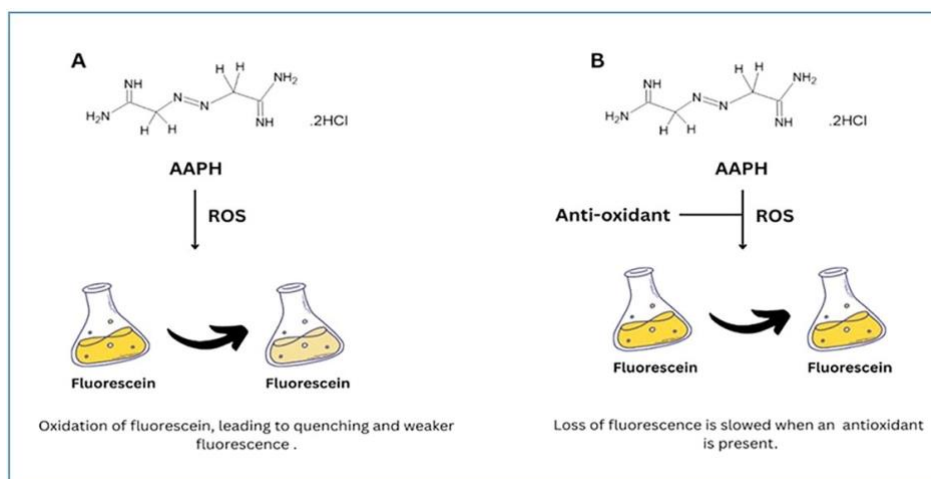
1.5 Attività biologica

Ficus carica L. ha attirato l'attenzione per i suoi interessi farmacognostici e farmacologici grazie alla grande diversità e complessità del suo profilo fitochimico: questo è particolarmente interessante grazie al ricco contenuto di metaboliti secondari attivi biologicamente. Tra questi, composti fenolici, flavonoidi, antocianine, derivati della cumarina e delle furanocumarine, terpeni, fitosteroli, carotenoidi, tocoferoli e vari acidi organici meritano particolare attenzione. La presenza di queste sostanze consente di ottenere un ampio spettro di attività farmacologiche come quella antiossidante, antinfiammatoria e antimicrobica, oltre ad effetti antidiabetici e ipolipemizzanti, nonché un effetto gastroprotettivo e una potenziale funzione come coadiuvante nella terapia tumorale [2] e [3].

1.5.1 Attività antiossidante

Tra i metodi utilizzati per valutare il potenziale antiossidante dei campioni biologici, uno dei più diffusi è il saggio ORAC (capacità di assorbimento dei radicali dell'ossigeno), che quantifica la fluorescenza residua confrontandola con uno standard a base di Trolox. Questo saggio indica la capacità di una sostanza di neutralizzare i radicali liberi e proteggere dallo stress ossidativo andando a dimostrare come il composto riesce a proteggere una molecola fluorescente dalla degradazione causata dai radicali liberi: maggiore è la capacità protettiva

maggiore sarà il valore ORAC. Se applichiamo questo metodo ai frutti del fico, otteniamo valori compresi tra 0,46 e 1,33 mmol di equivalenti di Trolox per 100 g di sostanza secca [19]. All'interno di questi estratti l'acido caffeoilmalico, anche se è meno attivo degli acidi caffeico e clorogenico, ha mostrato un'efficacia che è paragonabile a quella di composti quali la catechina, la rutina e la quercetina. Inoltre, un interessante particolare riguarda le foglie: la loro attività antiossidante è superiore a quella del frutto [128].

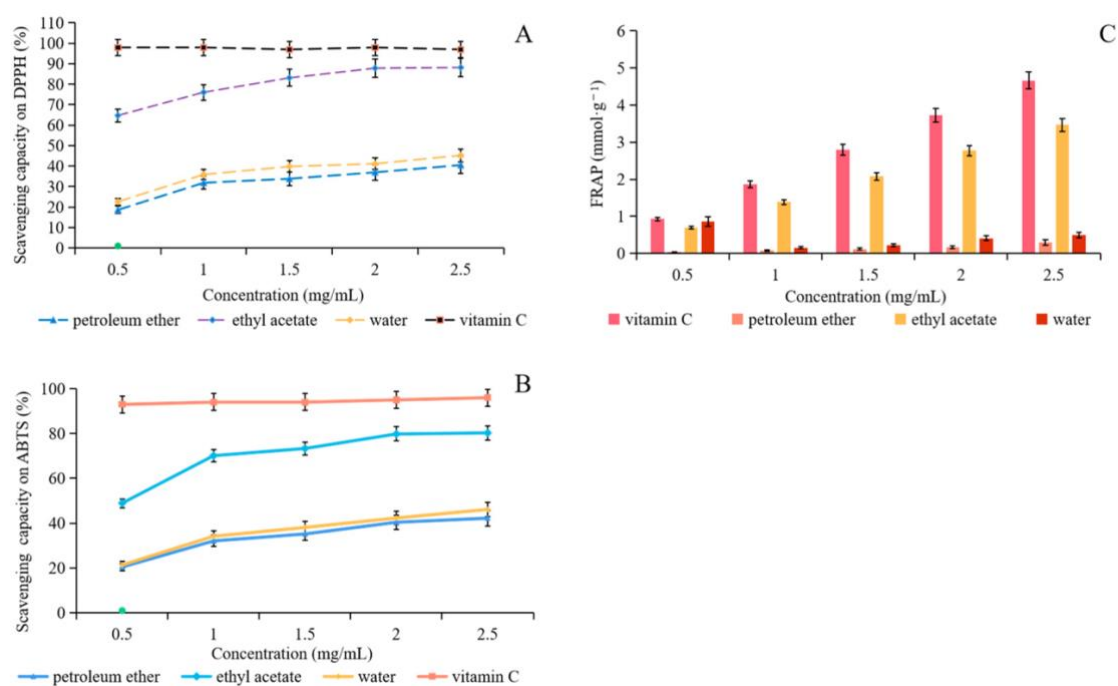


Risultati analoghi emergono dal saggio DPPH, un'analisi colorimetrica utilizzata in chimica per misurare la capacità antiossidante di estratti vegetali ed alimenti. Il metodo prevede la creazione di una soluzione con il DPPH ossia il 1,1,-difetil-2-picrilidrazile, un radicale libero viola scuro che nel momento in cui viene a contatto con una molecola antiossidante, cedendo elettroni o atomi di idrogeno e fa ridurre il DPPH facendolo cambiare di colore, formando una soluzione gialla chiara o trasparente. La diminuzione del colore viene misurata attraverso spettrofotometria. In alcune cultivar algerine di fico, la capacità di neutralizzare i radicali si è rivelata più elevata nelle varietà che presentano buccia scura rispetto a quelle con buccia chiara, con tassi medi di inibizione pari rispettivamente al 41,63% e al 31,3% [20], comunque meno efficace della attività antiossidante della vitamina C [23]. L'efficacia varia anche in funzione del solvente di estrazione, risultando massima nella fase di acetato di etile e via via inferiore in quella acquosa e in etere di petrolio [23]. In entrambi i casi l'attività osservata è riconducibile soprattutto ai composti fenolici e flavonoidi contenuti negli estratti [25].

Anche con il metodo ABTS i flavonoidi e i polifenoli si confermano efficaci: i gruppi ossidrilici dei fenoli agiscono da donatori di idrogeno, meccanismo alla base dell'azione antiossidante a livello molecolare [23]. Il saggio viene compiuto attraverso la generazione

di una soluzione generata da un radicale cationico ABTS (acido 2,2-azino-bis(3-etilbenzotiazolin-6-solfonico)) con del persolfato di potassio, con colorazione verde-blu. Quando si aggiunge il composto antiossidante, questo cede elettroni o atomi di idrogeno e così si forma una soluzione incolore; la diminuzione di assorbanza viene misurata sempre con uno spettrofotometro: ancora una volta sono le varietà a colorazione scura a presentare i valori più alti [20].

Infine, è stata valutata la capacità ossidante in sei varietà commerciali di fico di diverso colore (nero, rosso, giallo e verde), analizzandone anche il contenuto di flavonoidi, antociani e polifenoli. La capacità antiossidante è stata misurata con il metodo FRAP (potere antiossidante di riduzione del ferro), che stima la capacità antiossidante totale del campione, andando a ridurre lo ione ferrico a ione ferroso [24]. I risultati hanno mostrato che i frutti più ricchi di flavonoidi, antociani e composti fenolici erano anche quelli dotati del potenziale antiossidante maggiore. L'analisi, infatti, mediante cromatografia liquida a fase inversa (RP-LC) ha evidenziato quantità diverse di antociani tra le sei varietà, anche se presentavano profili simili. In numerosi studi l'aglicone principale che è stato identificato è la cianidina e, secondo i dati ottenuti tramite risonanza magnetica nucleare (NMR), l'antociano predominante in tutti i frutti era la cianidina-3-O-rutinoside (C3R) [21] e [6].



Il compito degli antiossidanti è quello di andare a contrastare i radicali liberi (ROS) che sono prodotti dal metabolismo cellulare in condizioni normali, ma se aumentano a dismisura,

l'organismo ha difficoltà nello smaltirli, causando stress ossidativo e provocando una degenerazione che è poi legata all'invecchiamento. Queste specie reattive dell'ossigeno provocano danni a livello cellulare e macromolecolare e concorrono alla patogenesi delle malattie croniche degenerative. In condizioni fisiologiche la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) è mantenuta in equilibrio dai sistemi di difesa antiossidanti endogeni; quando però si instaura una condizione di stress ossidativo, si perde l'omeostasi ionica e osmotica. Il danno ossidativo si manifesta sotto forma di perossidazione lipidica, con aumento dei livelli di malondialdeide, MDA, mutazioni del DNA, che sono potenzialmente cancerogene e deterioramento strutturale di fosfolipidi e di proteine di membrana [92].

1.5.2 Attività antinfiammatoria

L'infiammazione è uno dei fattori chiave nello sviluppo di numerose patologie e gli estratti di *Ficus* hanno mostrato proprietà antinfiammatorie promettenti in diversi studi preclinici. In un lavoro condotto sulle foglie di *Ficus carica*, sono stati esaminati gli estratti in etere di petrolio (PEE), in cloroformio (CE) ed etanolo (EE) [26]. L'attività antinfiammatoria è stata valutata attraverso il modello dell'edema della zampa di ratto indotto da carragenina (un agente irritante naturale estratto dalle alghe rosse), un test molto utilizzato per studiare l'infiammazione acuta e per valutare l'efficacia dei composti antinfiammatori. Inoltre, ne è stata valutata l'efficacia anche attraverso il modello del granuloma da pellet di cotone: si impianta un piccolo pellet di cotone sterile nel tessuto sottocutaneo dell'animale, il cotone, essendo un corpo estraneo induce una risposta infiammatoria locale e la formazione di un granuloma. Se quando viene rimosso il granuloma, ossia una massa di cellule immunitarie come macrofagi e linfociti, questo ha un peso inferiore al tessuto, allora il composto ha bloccato con successo il processo infiammatorio cronico. Come risultato si è ottenuto che tutti e tre gli estratti hanno ridotto in modo significativo l'infiammazione in entrambi i modelli, ma l'estratto etanolico alla dose di 600 mg/kg si è rivelato il più efficace, andando a diminuire l'infiammazione acuta del 75,90% e quella cronica del 71,66%. Si è ipotizzato che il meccanismo alla base di tale azione consista nella riduzione dell'espressione del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α), del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF) e della prostaglandina E2 (PGE2) che sono tutti mediatori citochinici coinvolti nell'angiogenesi associata all'infiammazione [32].

In un altro studio su ratti albini, sempre nel modello da carragenina, l'estratto ha ridotto l'infiammazione di circa il 64,07%, rispetto al 45,13% ottenuto con il diclofenac sodico di riferimento [27].

Diversi studi poi, hanno documentato gli effetti del fico contro i danni indotti dall'infiammazione. Eteraf-Oskouei e i collaboratori ne hanno indagato i meccanismi antinfiammatori confrontando l'estratto metanolico delle foglie di Ficus con diclofenac e desametasone. Alla dose più elevata (50 mg/pouch, nel modello dell'air pouch) l'estratto di *Ficus carica* ha inibito in modo significativo i globuli bianchi, con un tasso del 76,5%, e all'aumentare del dosaggio, il volume dell'essudato infiammatorio diminuiva, con effetti paragonabili a quelli che provocano il diclofenac (1,0 mg/kg) e il desametasone (0,4 mg/kg).

L'infiammazione è la risposta di protezione che l'organismo ha verso stimoli dannosi; se però questa si prolunga nel tempo, può favorire l'insorgenza di malattie croniche. L'infiammazione tradizionalmente, viene trattata con la corteccia del fico [11] e analizzando le diverse parti della pianta, Pal ha rilevato proprietà distinte: nei rami la frazione in acetato di etile presenta la più alta concentrazione di composti fenolici e un'attività piuttosto marcata di scavenging dei radicali liberi [34], mentre all'interno degli estratti fogliari quello a mostrare gli effetti più potenti antinfiammatori è quello etanolico [33]. Nel complesso, questi risultati indicano che il fico contribuisce alla prevenzione dello stress ossidativo e dell'infiammazione.

La tabella qui sotto riporta il meccanismo d'azione dei suoi componenti bioattivi.

Mechanism of action of fig bioactive components.

Plant part	Active compound(s)	Inflammation markers	Mechanism	Results	References
Leaves	Polyphenols, phenolic acids	TNF- α , Prostaglandin E ₂ (PGE ₂), Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), exudate volume, cell number	Inhibition of proinflammatory cytokines and angiogenesis	Significant reduction in TNF- α , PGE ₂ , VEGF; decreased exudate volume and cell number	Eteraf-Oskouei et al. (2015)
Leaves, fruits	Polyphenolic compounds	General inflammatory markers (not specified)	Antioxidant activity, modulation of inflammatory pathways	Demonstrated anti-inflammatory, antioxidant, and anti-arthritic effects	Fazel et al., (2024)
Leaves, fruits	Phenolics, organic acids, volatile compounds	General inflammation (traditional and experimental)	Antioxidant and anti-inflammatory properties of phenolics	Confirmed anti-inflammatory effects in various models	Mawa et al. (2013)
Leaves, buds	Polyphenols, flavonoids	Oxidative stress markers (linked to inflammation)	Reduction of oxidative stress, which is closely tied to inflammation	Attenuation of oxidative stress and related pharmacological disturbances	Fazel et al., (2024)
Leaves	Polyphenols, flavonoids	Enzymes linked to inflammatory diseases	Enzyme inhibition, free radical scavenging	Strong antioxidant activity and inhibition of inflammatory enzymes	Mawa et al. (2013)

1.5.3 Attività epatoprotettiva

Numerosi studi hanno evidenziato le proprietà epatoprotettive degli estratti di *Ficus carica*, dimostrando la sua capacità di proteggere il fegato da condizioni patologiche come epatite, cirrosi e steatosi epatica indotte da stress ossidativo. Per il fegato, infatti, passano tutte le sostanze ingerite grazie al flusso sanguigno; è l'organo deputato a filtrare il sangue ripulendolo dalle tossine, scorie metaboliche e farmaci e proprio questa sua azione lo rende vulnerabile a possibili danni. I marcatori biochimici clinici che vengono comunemente utilizzati per valutare la tossicità epatica sono il peso del fegato e l'aumento dei livelli nel sangue di enzimi, i quali indicano la presenza di danno epatico [42].

Gli estratti e i composti derivanti dalle foglie hanno mostrato un potenziale significativo nel contrastare e invertire il danno epatico. Nell'arco di quattro settimane si è ottenuta una diminuzione di livelli di ALT/AST sia in topi diabetici che in topi normali. ALT sta per alanina aminotransferasi e AST sta per aspartato aminotransferasi, due enzimi presenti nelle cellule epatiche che, nel momento in cui il fegato subisce un danno, vengono rilasciati nel sangue aumentando i loro valori. Diversi studi hanno inoltre dimostrato l'effetto epatoprotettivo delle foglie essiccate di fico: in seguito ad una intossicazione indotta da rifampicina, si è ottenuta una significativa rigenerazione delle cellule epatiche [37].

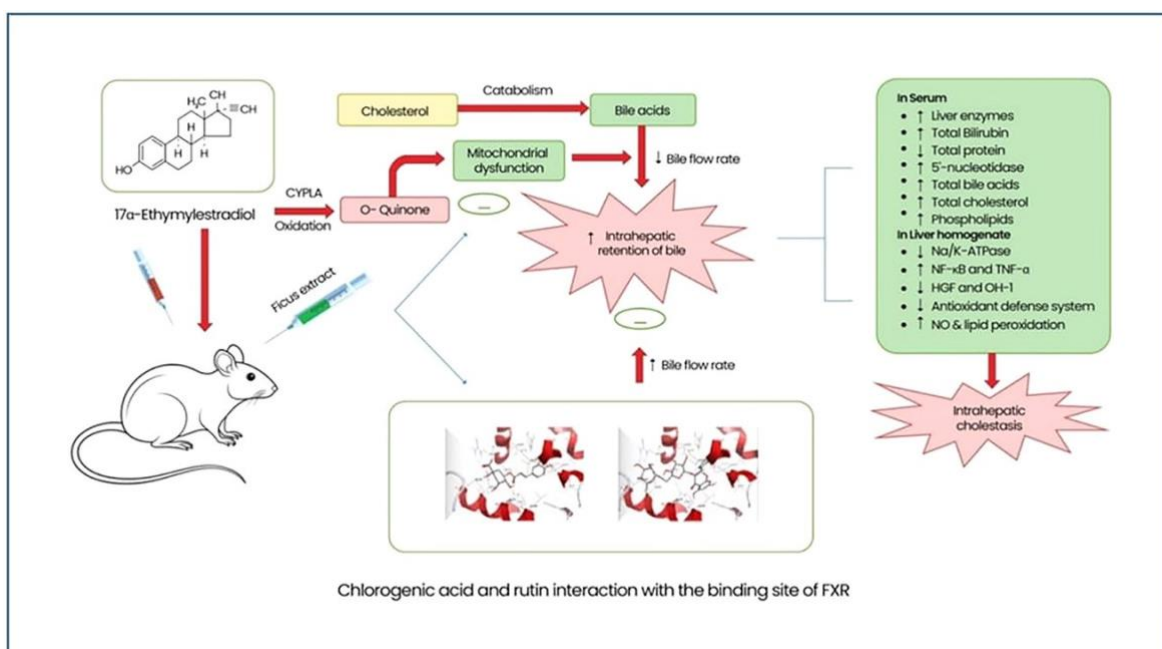
In linea con questi risultati, esperimenti condotti su ratti albini hanno confermato l'attività epatoprotettiva di *Ficus carica* contro il danno epatico indotto da CCl₄ o tetracloruro di carbonio, solvente altamente epatotossico, che causa la produzione di ROS e danni agli epatociti. Nonostante il rilascio in circolo di enzimi epatici, successivamente alla somministrazione dell'estratto di foglie e di frutto, c'è una riduzione dei livelli sierici di SGOT o ALT, SGPT o AST e fosfatasi alcalina (rispettivamente 177,76; 112,38; 73,74 unità/mL) e della bilirubina sierica totale (2,29 mg/dL) [41] e [38]. L'effetto epatoprotettivo è risultato dose-dipendente ed è paragonabile a quello della silimarina, farmaco di riferimento in questo ambito. Un ulteriore studio condotto su un modello di epatite acuta indotta da paracetamolo, ha evidenziato che l'estratto fogliare di *Ficus carica* riduce in misura significativa i livelli di aspartato aminotransferasi (SGOT/AST) e alanina aminotransferasi (SGPT/ALT), rispetto al gruppo di controllo [28].

Alcuni composti bioattivi nella pianta hanno mostrato proprietà simili: il β -cariofillene ha ripristinato i valori normali di alanina aminotransferasi, aspartato aminotransferasi e

malondialdeide totale in ratti a cui era stato indotto danno epatico con ketoprofene [39], mentre in ratti con danno indotto da N-nitrosodietilammina, l'umbelliferone detto anche 7-idrossicumarina è riuscita ad aumentare i livelli di glutazione totale e di alanina aminotransferasi, andando a diminuire così la perossidazione lipidica epatica [40].

I fichi, inoltre, sono noti per favorire la normale funzione epatica e i processi di detossificazione. Studi recenti hanno messo in evidenza il loro effetto protettivo, attribuito ai composti fenolici come rutina, acido vanillico e quercetina, dotati di una spiccata attività antiossidante. Gli estratti idroalcolici di *Ficus carica* hanno infatti mostrato una grande azione antiossidante in vitro e in vivo, dimostrano che è in grado di attenuare il danno epatico indotto da stress ossidativo, in particolare gli estratti della varietà a buccia scura [43]. Oltre a ciò, i fichi migliorano l'epatotossicità causata da metalli pesanti. Uno studio ha evidenziato come gli estratti di fico riescano a mitigare il danno epatico provocato dall'esposizione al nichel, agendo sui marcatori dello stress ossidativo [44].

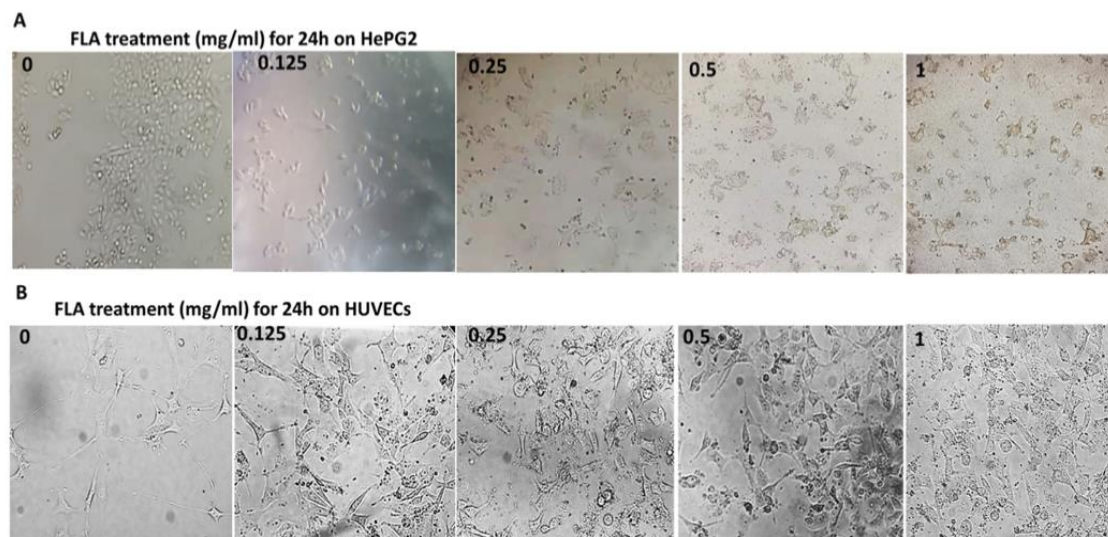
Inoltre, l'efficacia della pratica tradizionale di sciogliere le foglie di fico in acqua per ottenere un rimedio depurativo per il fegato è stata accertata da alcuni studi che confermano l'effetto epatoprotettivo nei confronti di alcune patologie del fegato [28].



1.5.4 Attività antitumorale

Diversi studi hanno dimostrato che dal lattice del *Ficus carica* è possibile isolare una miscela di 6-O-acil- β -D-glucosil- β -sitosteroli, una famiglia di fitosteroli acilati isolati dove l'ossidrilico in posizione 6 è esterificato con catene diverse di acidi grassi, come l'acido stearico o l'acido oleico. Questi composti hanno mostrato un'attività come agenti citotossici di notevole efficacia. La loro struttura è stata confermata sia tramite tecniche spettroscopiche, in particolare NMR e spettrometria di massa, sia attraverso sintesi chimica di laboratorio. Inoltre, alcuni test in vitro hanno dimostrato che questi composti, sia nella forma naturale che nella forma sintetizzata, sono in grado di inibire la proliferazione di diverse linee cellulari tumorali [47]. Contemporaneamente, è stata anche analizzata l'attività antimutagenica dell'estratto di fico nei confronti di vari agenti xenobiotici presenti nell'ambiente. I risultati che si sono ottenuti hanno confermato che nelle cellule di midollo osseo di topo, mutate con l'utilizzo del fluoruro di sodio, si è ottenuta una riduzione delle mutazioni. In più, si è raggiunta una diminuzione delle mutazioni a carico della clorofilla in *Arabidopsis thaliana* e una riduzione delle alterazioni genetiche indotte nelle cellule di *Vicia faba*, la comune pianta delle fave, provocate da MNNG o N-metil-N'-nitro-N-nitrosoguanidina, un agente cancerogeno molto potente che viene usato per creare danni al DNA e provocare mutazioni alterando le basi azotate. Quindi nel complesso, questi dati dimostrano che l'estratto di fico potrebbe svolgere un ruolo protettivo contro gli effetti genotossici causati dalle sostanze ambientali [48].

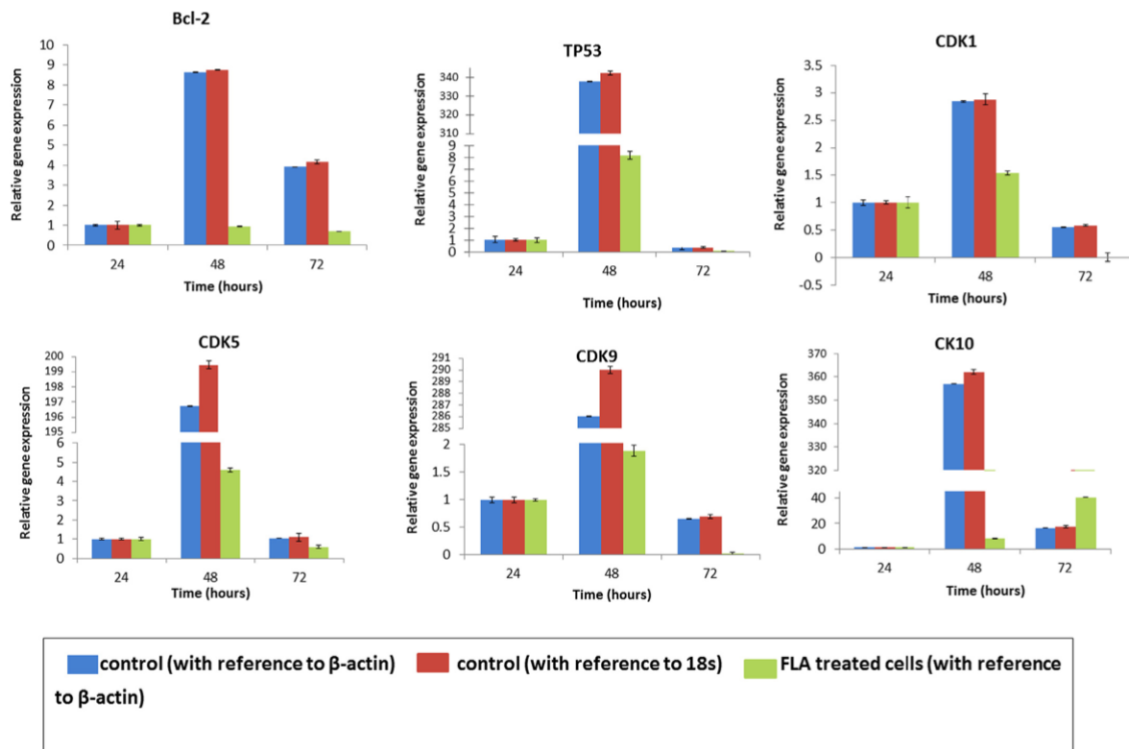
Lo studio di Mustafa, Yu e altri collaboratori ha cercato di indagare come gli estratti di *Ficus carica* provenienti dalla provincia cinese dello Shandong potessero essere attivi nei confronti di cellule di carcinoma epatico (HepG2). L'estratto di foglie di fico in acetone (FLA) ha dimostrato la maggior attività antitumorale, con un IC₅₀ di 0,179 mg/mL, risultando per le cellule normali minimamente tossico. L'IC₅₀ è la concentrazione inibitoria massima, misura che indica la quantità di una sostanza necessaria ad inibire un processo biologico del 50%.



I meccanismi principali antitumorali trovati sono:

- Generazione di ROS all'interno della cellula: il FLA ha aumentato le specie reattive dell'ossigeno di 1,59 volte, causando danni mitocondriali. Le cellule tumorali sono più suscettibili al danno indotto dalle specie reattive dell'ossigeno, andando ad aumentare la possibilità che la cellula vada incontro ad apoptosi.
- Arresto del ciclo cellulare: il FLA blocca selettivamente le cellule tumorali HepG2 in fase S (accumulo del 50,1%). La fase S è la fase successiva alla G1 del ciclo cellulare, fase in cui la cellula duplica il proprio DNA completamente, ogni cromosoma viene costituito dai due cromatidi fratelli che vengono uniti al centro e la cellula sintetizza inoltre gli istoni, proteine che servono per avvolgere tenere compatto il DNA.
- Induzione dell'apoptosi: si ha grazie a frammentazione del DNA e alterazioni nucleari indotte dall'estratto di fico; è stato osservato inoltre, che dopo 48 ore di trattamento, il FLA ha diminuito l'espressione di TP53, gene importantissimo che codifica per la proteina p53 la quale funzione è di proteggere le cellule da danni del DNA: se la proteina nota un'anomalia, blocca immediatamente la divisione cellulare per riparare il danno, se questo però è irreparabile, allora induce l'apoptosi. In più si è notato, in tutti i tempi di osservazione (24, 48 e 72 ore), una diminuzione dell'espressione di BCL-2, un gene anti-apoptotico che codifica la proteina BCL-2 che è inibitrice dell'apoptosi. Infine, il FLA ha ridotto l'espressione di CDK1,5 e 9 che sono chinasi del ciclo cellulare, enzimi fondamentali che regolano l'espressione genica e la divisione cellulare. In questo studio, i composti attivi responsabili di tali

attività sono l'acido gallico e la quercetina, evidenziati tramite l'utilizzo dell'analisi HPLC.



L'estratto di *Ficus carica*, quindi, ha dimostrato un potenziale nel contrastare la colonizzazione tumorale, agendo attraverso meccanismi dipendenti dalle specie reattive dell'ossigeno (ROS). Il FLA potrebbe essere utilizzato come fonte da cui sviluppare nuovi trattamenti contro il carcinoma epatico.

1.5.5 Attività ipolipemizzante

Una delle prime ricerche sulle proprietà ipolipemizzanti del *Ficus carica* risale al 1999, condotta da Pérez e collaboratori. Gli autori hanno utilizzato un modello murino in cui hanno indotto ipertrigliceridemia: hanno lasciato che dopo 22 ore di digiuno, gli animali potessero nutrirsi solo di un'emulsione di trigliceridi a catena lunga al 20%, senza altro nutrimento. Successivamente, gli è stato somministrato un decotto di foglie di fico (5000 mg/kg), iniettato all'interno della cavità peritoneale e già dopo 60 e 90 minuti dal trattamento, si sono ridotti i livelli plasmatici di trigliceridi [50]

Un'altra ricerca ha preso in considerazione l'estratto acquoso di foglie di fico (ottenuto facendo reagire l'estratto con etere di petrolio, raccogliendo la parte acquosa rimasta) a diverse dosi (di 10, 50 e 250 g/kg) e si è osservata una riduzione di colesterolo totale sia nel

fegato che nel siero di topi iperlipidemici. Grazie all'analisi della composizione chimica dell'estratto si è rivelata la presenza di alcaloidi, flavonoidi e una quantità consistente di tannini, elementi che potrebbero spiegare l'effetto antiiperlipidemico [51]. In un ulteriore esperimento, sono stati resi iperlipidemici roditori tramite iniezione endovenosa di Triton WR 1339, conosciuto anche come Tyloxapol, questi poi sono stati trattati con estratti di foglie e rametti di fico a dosi di 150 e 300 mg/kg: il trattamento ha portato una diminuzione di trigliceridi, colesterolo totale, LDL e VLDL e contemporaneamente si è ottenuto un aumento delle HDL [55]. Numerosi studi hanno inoltre documentato l'effetto protettivo della somministrazione prolungata di *Ficus carica*, attraverso trattamenti della durata di 3-12 settimane, in animali con iperlipidemia e ipercolesterolemia. L'integrazione con estratti di foglie, a dosi di 50-100 mg/kg per 6 settimane [53] oppure di 400 mg/kg per 3 settimane [58], in topi alimentati con dieta ipercalorica, ha determinato riduzioni significative di trigliceridi, interleuchina-6, diminuzione del rischio aterogenico, del rischio coronarico e riduzione di colesterolo totale e LDL [52], [53], [54] e [58].

Con estratti del frutto si sono riscontrati risultati simili: la somministrazione di 400 mg/kg per 3 [58] o 8 settimane in topi alimentati con una dieta ipercalorica, ha ridotto il colesterolo totale, trigliceridi, LDL e l'indice aterogenico, ossia la probabilità che il colesterolo si accumuli nelle arterie causando patologie aterosclerotiche. Gli autori di questo studio hanno ipotizzato che questi effetti possano essere causati dalla presenza di flavonoidi, in particolare la vitexina (apigenina 8-C-glucoside) e la rutina (quercetina-3-O-rutinoside) [52]. Successivamente, anche Perveen e i collaboratori hanno confermato queste osservazioni, mostrando che la supplementazione con estratto di polpa di fico (1250 mg/kg) somministrata per 12 settimane a topi che assumevano dieta ipercalorica, riduceva il colesterolo totale, i trigliceridi, le LDL e il rapporto HDL/LDL, aumentando sempre contemporaneamente le HDL e migliorando l'indice aterogenico [54].

Infine, anche in uno studio condotto su topi con diabete (indotto da streptozocina), si è notato come, grazie a estratti di fico in cloroformio, si sia ridotta la secrezione di colesterolo nelle cellule HepG2 e si siano abbassati i livelli di colesterolo nel sangue [36]. Un'integrazione con fichi essiccati provenienti da *Ficus carica* ha dimostrato una riduzione dei livelli di colesterolo totale, trigliceridi, LDL e VLDL, accompagnata da un aumento delle HDL e da un miglioramento dell'indice aterogenico [57].

Study	Sample	Intervention Group	Duration	Outcome of FC Supplementation
Pérez et al 1999 ⁷⁸	20 female Wistar rats (200–230g)	Grp 1 – LCT (purified soya oil (100g), purified egg phospholipids (6g), anhydrous glycerol (11g)) Grp 2 – LCT + FC leaf decoction 5000mg/kg	24h fast, 2h LCT emulsion 20% ad libitum. Blood samples collected at 0, 60, 90mins and 24h post IP injection of FC	↓ TG at 60mins and 90mins post-treatment with FC
Rassouli et al 2010 ⁷⁹	55 male Wistar rats (200–250g)	Grp 1 – Normal diet Grp 2 – HFD (cholesterol (1%), cholic acid (0.1%) and olive oil (2.5%)) Grp 3 – HFD + FC leaf methanol extract 2.5mg/kg Grp 4 – HFD + FC leaf methanol extract 5mg/kg Grp 5 – HFD + FC leaf methanol extract 10mg/kg Grp 6 – HFD + FC leaf aqueous extract A 10mg/kg Grp 7 – HFD + FC leaf aqueous extract A 50mg/kg Grp 8 – HFD + FC leaf aqueous extract A 250mg/kg Grp 9 – HFD + FC leaf aqueous extract B 10mg/kg Grp 10 – HFD + FC leaf aqueous extract B 50mg/kg Grp 11 – HFD + FC leaf aqueous extract B 250mg/kg	HFD – 12 days Extract IP – 14h	Extract A at dosage 10, 50 and 250mg/kg; ↓ TC in serum Extract A at dosage 50 and 250mg/kg; ↓ TC in liver
Boukhalfa et al 2018 ⁸⁰	30 male Swiss albino mice (±26g)	Grp 1 – Normal diet Grp 2 – HL induced by Triton WR-1339 Grp 3 – HL + FC leaf extract 150mg/kg Grp 4 – HL + FC leaf extract 300mg/kg Grp 5 – HL + FC twig extract 150mg/kg Grp 6 – HL + FC twig extract 300mg/kg	24h	FC leaf and twig extracts: ↓ TG, TC, LDL-C, VLDL-C; ↑ HDL-C
Belguith-Hadriche et al 2016 ⁷²	30 male Wistar rats (203±5g)	Grp 1 – Normal diet Grp 2 – HFD (normal diet supplemented with 1% cholesterol, 4% fat and 0.1% cholic acid) Grp 3 – HFD + FC fruit extract 400mg/kg	8 weeks	↑ HDL-C ↓ TC, TG, LDL-C, AI
Joerin et al 2014 ⁸¹	50 male Sprague-Dawley rats (180–200g)	Grp 1 – Normal diet Grp 2 – HFD (TD 06414 Teklad Research Rodent Diet) Grp 3 – HFD + pioglitazone 30mg/kg Grp 4 – HFD + FC leaf extract 50mg/kg Grp 5 – HFD + FC leaf extract 100mg/kg	6 weeks	↑ HDL-C; ↓ TG, IL-6, AI, CRI; ↔ TC, LDL-C, adiponectin, leptin, glucose, insulin
Perveen et al 2021 ⁸²	40 male Sprague-Dawley rats (130–170g)	Grp 1 – Normal diet Grp 2 – HFD (1g sodium cholate, 1.5g cholesterol and 8mL of coconut oil per 100g standard rat chow diet) Grp 3 – HFD + atorvastatin 30mg/kg Grp 4 – HFD + FC pulp extract 1250mg/kg	12 weeks	↑ HDL-C; ↓ TC, TG, LDL-C, HDL/LDL ratio, AI
Sukowati et al 2019 ⁸³	32 male Sprague-Dawley rats (170–190g)	Grp 1 – Normal diet Grp 2 – HFD (normal diet supplemented with 30% fat, 55% carbohydrate, 12% protein, 2% cholesterol, 0.1% cholic acid) Grp 3 – HFD + FC fruit extract 400mg/kg Grp 4 – HFD + FC leaf extract 400mg/kg	10 weeks HFD – 7 weeks FC extract – 3 weeks	↓ TC, LDL-C

Abbreviations: Grp, group; IP, intraperitoneal; FC, *F. carica*; LCT, long-chain triglyceride; HFD, high-fat diet; HL, hyperlipidemia; TG, triglyceride; TC, total cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein; VLDL-C, very low-density lipoprotein; HDL-C, high-density lipoprotein; AI, atherogenic index; IL-6, interleukin-6; CRI, coronary risk index; ↑, increase; ↓, decrease.

1.5.6 Attività ipoglicemizzante

Particolarmente interessante per uno degli scopi della presente tesi, sono gli studi riguardanti l'attività ipoglicemizzante e possibile antidiabetica del *Ficus carica*: numerose ricerche suggeriscono che l'estratto di foglie di fico possa avere questi effetti attraverso il miglioramento della sensibilità insulinica, regolando l'assorbimento del glucosio a livello intestinale e inibendo gli enzimi intestinali che metabolizzano i carboidrati. Anche i risultati riportati da Fazel e collaboratori suggeriscono che i costituenti bioattivi presenti nelle foglie di *Ficus carica* possano favorire l'utilizzo periferico del glucosio e contribuire al mantenimento dell'omeostasi glicemica [2].

Un altro studio interessante è quello condotto da El Ghouizi [69], che studia l'effetto antidiabetico e antiossidante degli estratti di foglie e gemme di *Ficus carica* in metanolo, su ratti con diabete di tipo 1 indotto chimicamente con allossana, un composto chimico tossico.

L'allossana, infatti, agisce andando a distruggere selettivamente le cellule β del pancreas, alterando il metabolismo del glicogeno, che porta alla perturbazione dell'omeostasi glicemica e compromettendo la produzione di insulina, modificando inevitabilmente anche la glicolisi e la gluconeogenesi. In questo modello sperimentale, la glicemia del gruppo diabetico non trattato è salita progressivamente da circa 2,92 g/L fino a oltre 4,19 g/L nel corso dei 30 giorni. Invece, la somministrazione orale degli estratti di foglie e gemme di *Ficus carica* a una dose di 200 mg/kg di peso corporeo, ha portato, in tutti i gruppi trattati, ad una riduzione progressiva della glicemia, riportandola a valori vicino alla norma (circa 1 g/L) alla fine del trattamento. L'effetto più marcato è stato osservato con la combinazione dei due estratti, quello di foglie e quello di gemme, suggerendo una possibile attività sinergica tra i composti bioattivi presenti rispettivamente nelle due parti della pianta. I possibili meccanismi d'azione dietro a questa attività ipoglicemizzante sono:

- Stimolazione della secrezione di insulina: studi precedenti all'interno dello studio, dimostrano che l'estratto acquoso di foglie di *Ficus carica* è in grado di aumentare la produzione e il rilascio di insulina dalle cellule pancreatiche rimanenti e ancora funzionanti. Questo effetto è stato documentato anche grazie a studi su topi diabetici, patologia indotta attraverso l'uso di streptozotocina [60] e [61].
- Inibizione degli enzimi di digestione dei carboidrati: gli estratti di fico, in particolare quelli derivanti dal lattice del frutto, dimostrano una attività inibitoria nei confronti di alfa-amilasi e alfa-glucosidasi, due enzimi fondamentali nella digestione dell'amido e nell'assorbimento intestinale del glucosio. Quando consumiamo carboidrati complessi come l'amido, questi non possono essere assorbiti come tali a livello dell'intestino, ma devono prima essere scomposti in zuccheri semplici grazie a enzimi digestivi: l'alfa amilasi è un enzima prodotto principalmente dal pancreas esocrino e dalla saliva, esso scompone l'amido in destrine ed oligosaccaridi; l'alfa glucosidasi invece, si trova sulla superficie delle cellule dell'intestino tenue e trasforma questi frammenti più piccoli in glucosio libero per assorbirlo successivamente nel circolo sanguigno. Se questi due enzimi vengono inibiti, questo processo si rallenta e il glucosio rilasciato viene assorbito più lentamente, riducendo così il picco glicemico postprandiale [62] e [63].
- Contenuto ricco in polifenoli e flavonoidi: gli estratti testati nello studio di El Ghouizi, in particolare quelli che derivano dai boccioli del *Ficus carica*, presentano quasi il doppio del contenuto di polifenoli rispetto alle foglie (148,17 vs 74,58 mg

GAE/g), mentre queste ultime sono molto più ricche di flavonoidi (11,47 vs 1,01 mg QE/g). Altri composti identificati nella pianta che sono importanti per la proprietà ipoglicemizzante sono: l'acido clorogenico, che rallenta l'assorbimento intestinale del glucosio e inibisce il glucosio-6-fosfato, un enzima che produce glucosio endogeno grazie alla gluconeogenesi; la quercetina che migliora la sensibilità all'insulina e aumenta l'assorbimento del glucosio nelle cellule adipose e in quelle muscolari grazie all'espressione del trasportatore GLUT4; la catechina e la rutina che inibiscono enzimi digestivi dei carboidrati quali l'alfa-amilasi e l'alfa-glucosidasi e riducono l'infiammazione cronica di basso grado che è associata all'insulino-resistenza; la luteolina che attraverso l'inibizione della gluconeogenesi epatica riesce a ridurre la glicemia e infine l'acido gallico e caffeico che hanno una potente attività antiossidante e neutralizzano le specie reattive dell'ossigeno che andrebbero a danneggiare le cellule del pancreas. Queste molecole agiscono grazie a un'azione sinergica, contribuendo sia all'attività antiossidante che a quella ipoglicemizzante [65].

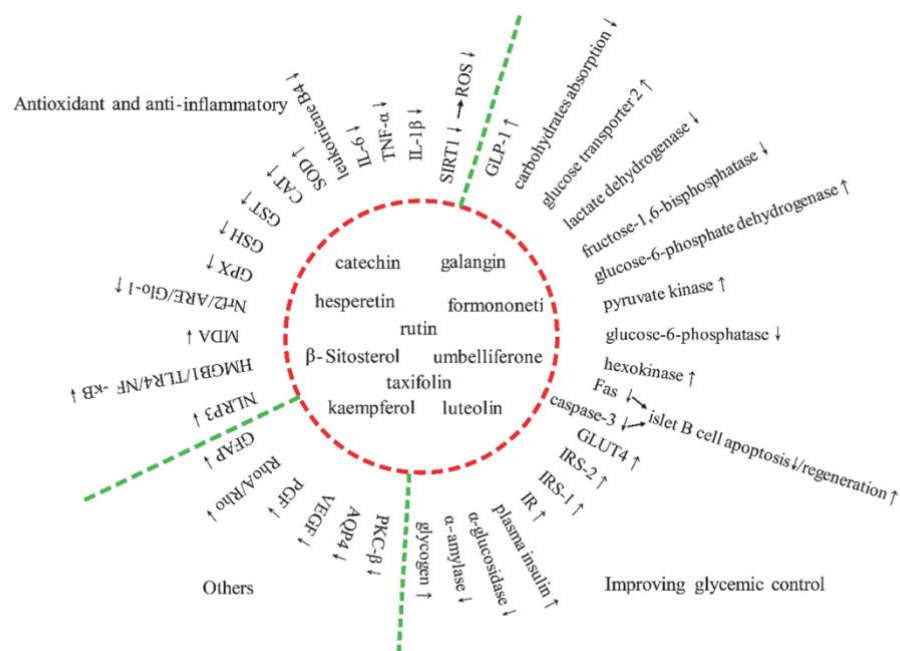


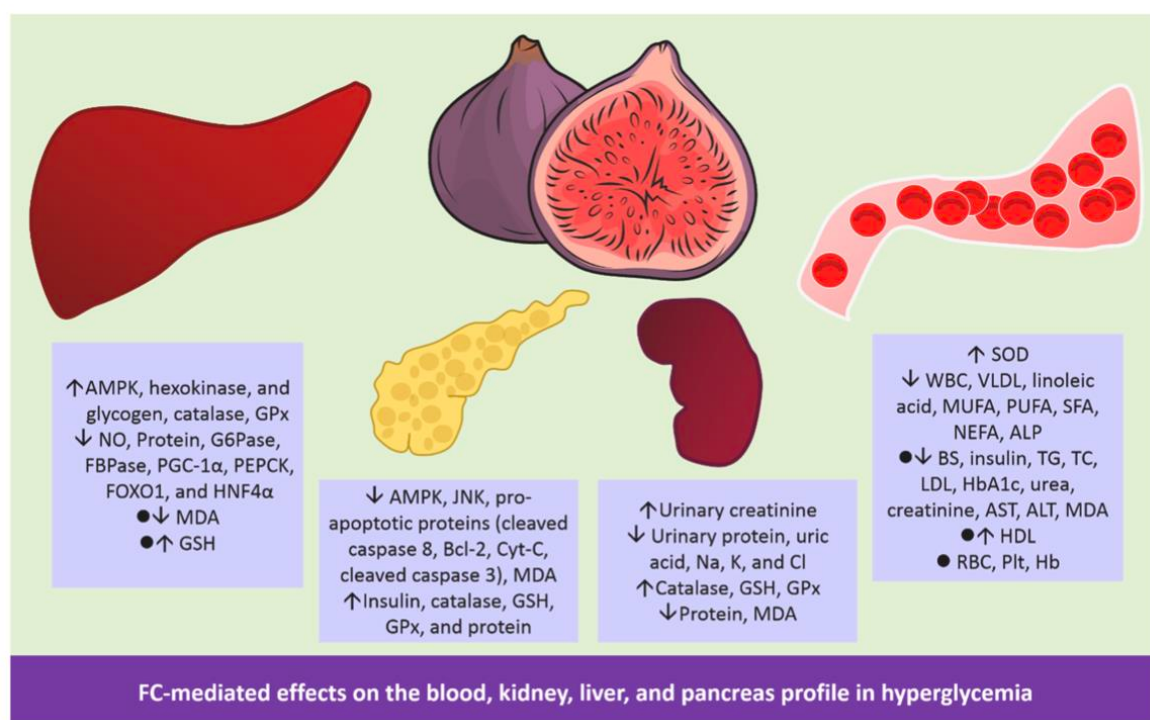
Fig. 1. The molecular mechanism involved in the antidiabetic effect of *F. carica* leaves.

- Riduzione dello stress ossidativo del pancreas: in condizioni fisiologiche il metabolismo cellulare produce in continuazione quantità minime di ROS, molecole altamente reattive come il radicale superossido, perossido di idrogeno e il radicale ossidrilico. Solitamente, queste specie reattive vengono neutralizzate da enzimi come

la glutazione perossidasi e la catalasi; ma se la loro produzione aumenta in maniera incontrollata, il sistema di neutralizzazione non riesce più a funzionare in maniera corretta e si instaura uno stato di stress ossidativo che causa danno a proteine, lipidi e DNA. Nel diabete, la presenza di iperglicemia cronica causa una produzione massiva di ROS attraverso diversi processi come la glicosilazione delle proteine non enzimatica, la disfunzione dei mitocondri e l'attivazione della via dei polioli, un processo metabolico alternativo che si innesca quando le normali vie di smaltimento del glucosio sono sature [67].

Questo crea danno al pancreas perché è particolarmente soggetto all'azione ossidativa di queste specie, poiché le cellule beta hanno una bassa capacità di neutralizzare i ROS [66]. Nello studio in esame, i topi diabetici che non sono stati trattati, hanno mostrato una diminuzione di catalasi e glutazione perossidasi, quindi una riduzione delle difese antiossidanti, che producevano un aumento dell'MDA, malondialdeide, un composto che si forma durante la perossidazione lipidica, e più è alto il suo valore, più vuol dire che il tessuto ha subito danni da ROS. Nei topi trattati con gli estratti di *Ficus carica*, si è interrotto il circolo vizioso prodotto dalle specie reattive dell'ossigeno, ripristinando i parametri normali; l'MDA è diminuito notevolmente, soprattutto nei gruppi trattati con la combinazione di foglie e boccioli. Tutto ciò, quindi, produce un risultato complessivo quale la protezione del tessuto pancreatico dal danno ossidativo e il controllo della glicemia [69].

Un ulteriore studio ha evidenziato come la somministrazione dell'estratto di fico ad animali da laboratorio, ha determinato una riduzione del peso corporeo, della glicemia sierica, del colesterolo totale, dei trigliceridi, delle LDL e delle VLDL. In più si è ottenuto un aumento dose-dipendente dei livelli di HDL [68]. È stato inoltre documentato che le foglie, la buccia e la polpa del *Ficus carica* possono essere utilizzate come rimedio efficace per contrastare le alterazioni del metabolismo glucidico associate al diabete e all'iperglicemia.



1.5.7 Attività Immunomodulante

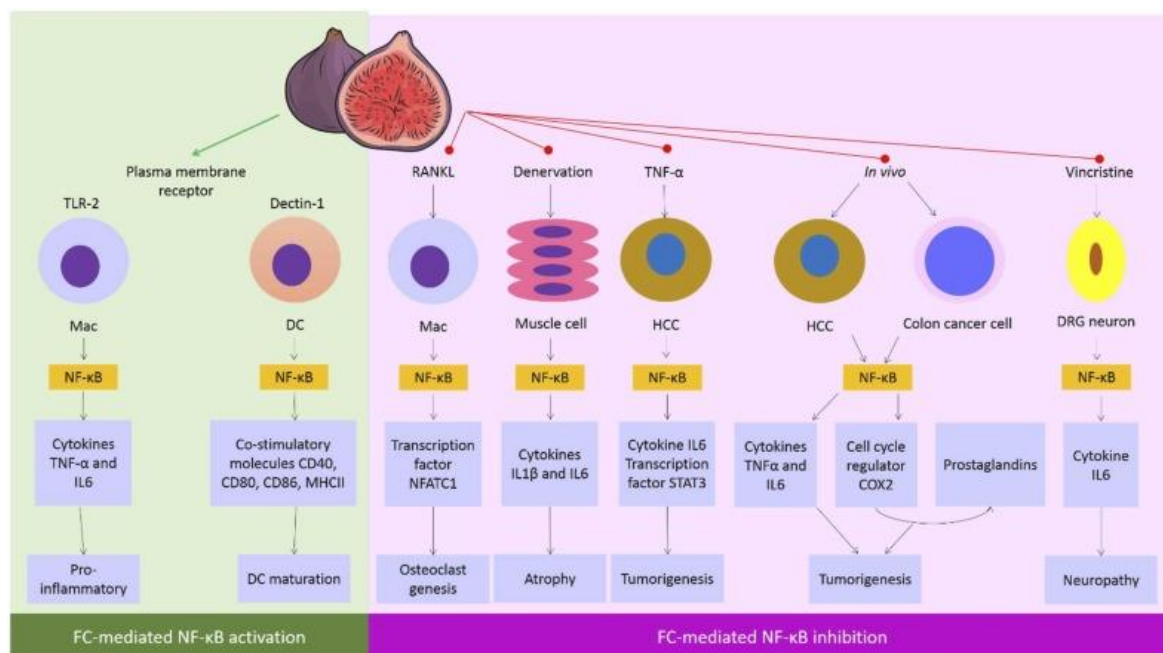
Uno degli studi più recenti che indaga l'attività immunomodulante del *Ficus carica* è quello sviluppato da Amene Saghazadeh, che ha come obiettivo quello di raccogliere ed esporre tutte le evidenze sperimentali che riguardano le proprietà in grado di modulare il nostro organismo, in particolare il sistema immunitario, l'infiammazione, il metabolismo e lo stress ossidativo. Il campo di studio che analizza l'interazione tra biochimica metabolica e immunologia viene chiamato proprio immunometabolismo, il quale unisce e cerca di capire come il metabolismo cellulare e il sistema immunitario si influenzano vicendevolmente.

Il concetto di immunometabolismo si fonda sul riconoscimento che i due sistemi non operano separatamente, ma si influenzano in modo reciproco e i prodotti derivati dal *Ficus carica*, che comprendono estratti acquosi, metanolici, etanolici ottenuti dalle diverse parti della pianta (foglie, frutti, lattice, gemme e corteccia), polisaccaridi, flavonoidi ecc., sono in grado di influenzare i sistemi in modo coordinato. Le attività immunomodulanti che sono state analizzate attraverso studi in vitro e in vivo riguardano diverse molecole, tra cui citochine, chemochine, ma anche fattori di trascrizione, chinasi e recettori dell'immunità sia innata che adattiva. Prendiamo così in considerazione i diversi effetti immunomodulanti degli estratti di fico:

1. Modulazione delle citochine pro-infiammatorie

I derivati del *Ficus carica* interferiscono con la produzione di numerose citochine, piccole molecole proteiche coinvolte nella risposta infiammatoria. In modelli di cancro al colon, del fegato e del polmone, questi derivati riescono a ridurre l'espressione di TNF- α e IL-6, due delle citochine pro-infiammatorie più importanti prodotte dal sistema immunitario [71], [72] e [73]. Sono le prime citochine ad entrare in azione nel momento in cui si attiva la risposta in seguito a infezioni, traumi o danno cellulare. Oltre questo effetto, si ha l'inibizione del fattore di trascrizione NF- κ B (viene attivato dalle citochine pro-infiammatorie e promuove la trascrizione di geni che producono altri mediatori dell'infiammazione) e del trasduttore di segnale STAT-3 (che attiva la cascata delle chinasi JAK, le quali regolano immunità, infiammazione e produzione di cellule del sangue). Questi due fattori sono fondamentali nell'amplificazione del segnale della risposta infiammatoria. Inoltre, un altro dei mediatori più importanti nell'infiammazione acuta, la prostaglandina E2 (PGE2), viene ridotta grazie alla diminuzione dell'espressione di COX-2, l'enzima responsabile della sua sintesi. Nella colite ulcerosa, i prodotti derivanti dal *Ficus carica*, sopprimono contemporaneamente TNF- α , IL-1 β , IL-6, la chemochina MCP-1 e gli enzimi COX-2 e iNOS (ossido nitrico sintetasi), ottenendo un effetto antinfiammatorio che prende in considerazione l'intero microambiente intestinale [74].

Uno degli aspetti più interessanti indagati nella ricerca, riguarda il comportamento duale dei derivati del fico sul pathway del fattore NF- κ B, a seconda del contesto cellulare in cui ci si trova: in condizioni fisiologiche normali, dove macrofagi e cellule dendritiche non sono stimolati, i prodotti del fico attivano NF- κ B. In particolare, il polisaccaride FCPW80-2 estratto dal frutto di *Ficus carica*, stimola la fosforilazione di I κ B α e p65 nei macrofagi RAW 264.7, una linea cellulare di macrofagi di topo, andando a promuovere un fenotipo pro-infiammatorio e aumentando la produzione di citochine come TNF- α e IL-6 [75]. Attraverso il legame al recettore Dectin-1, i polisaccaridi del fico inducono la maturazione delle cellule dendritiche, ossia le cellule che presentano gli antigeni ai linfociti T, che espongono così molecole di superficie CD40, CD80, CD86 e MHCII, necessarie per interagire con altre cellule immunitarie, promuovendo anche la proliferazione di linfociti T CD4+ [76].



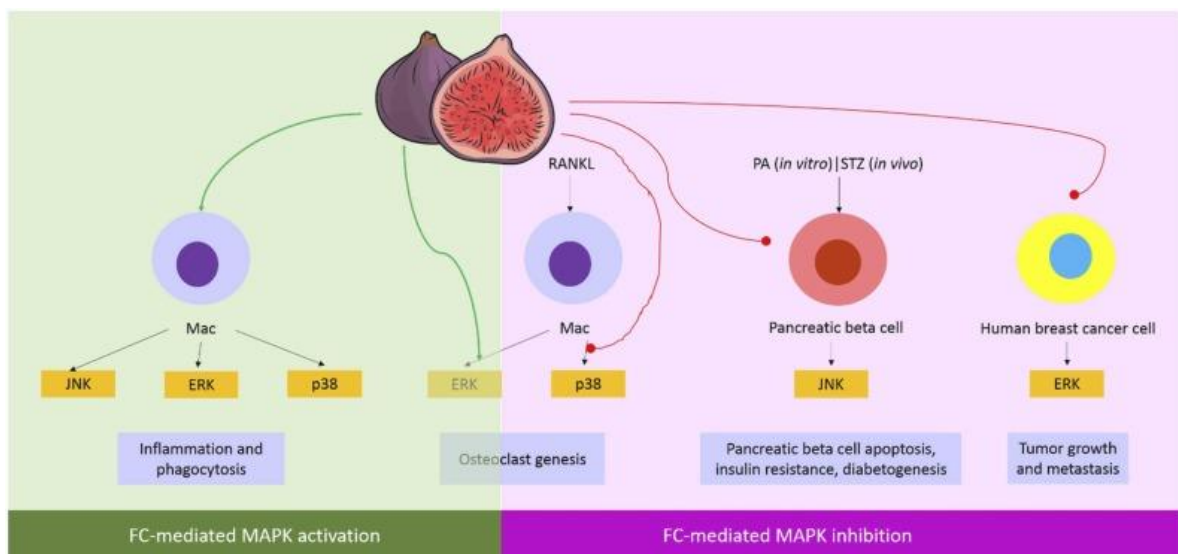
In condizioni patologiche invece, i derivati del fico agiscono a monte della cascata di segnalazione, andando a stabilizzare I κ B α , impedendo il raggiungimento del nucleo al fattore NF- κ B, per evitare la trascrizione dei geni proinfiammatori. Questo meccanismo d'azione si è riscontrato sia in cellule tumorali di carcinoma epatico e del colon, andando a rallentare la crescita del tumore e a diminuire l'ambiente infiammatorio [71] e [72]; sia in miociti denervati, condizione che porta atrofia muscolare, andando a proteggere il tessuto muscolare [77]; sia in neuroni del ganglio dorsale di topi affetti da neuropatia indotta da vincristina, alleviando il dolore neuropatico e limitando il danno delle fibre nervose [78]. Questa duplicità dei composti derivati dal *Ficus carica* li rende modulatori del sistema immunitario: quando è necessaria, favorisce la risposta immunitaria, quando è eccessiva o inappropriata invece, la sopprime.

2. Modulazione delle MAPK

Anche per quanto riguarda le chinasi MAPK (ERK, JNK, p38) i derivati del fico hanno un duplice effetto [75]. Le MAPK o Mitogen Activated Protein Kinases sono una famiglia di proteine chinasi con tre isoforme principali: ERK, JNK, p38 ciascuna con ruoli diversi nella regolazione dell'infiammazione ma tutte responsabili della traduzione dei segnali esterni in risposte interne alla cellula, andando a modificare l'espressione di specifici geni. Così come per il fattore NF- κ B, anche per le MAPK i derivati del fico agiscono in modo opposto a seconda della condizione biologica: in condizioni fisiologiche, nei macrofagi non stimolati da agenti patologici, il polisaccaride FCPW80-2 del fico attiva tutte e tre le MAPK,

sostenendo l'azione fagocitica delle cellule macrofagiche e la risposta infiammatoria. Quando invece i macrofagi vengono trattati con RANKL, una molecola che promuove l'osteoclastogenesi, cioè la formazione di osteoclasti (cellule che promuovono il riassorbimento dell'osso), i prodotti del *Ficus carica* inibiscono selettivamente p38, chinasi responsabile della segnalazione pro-osteoclastogenica, mentre va a potenziare ERK, andando così ad avere una possibile azione terapeutica in patologie caratterizzate da un incontrollato riassorbimento osseo come l'osteoporosi e artrite reumatoide [79].

In condizioni patologiche invece, l'azione sulle MAPK del *Ficus carica* diventa inibitoria: nelle cellule pancreatiche β di animali diabetici e nei linfociti T sopprimono le chinasi JNK, una delle vie attraverso cui lo stress sia causato dai ROS (ossidativo) che causato dall'accumulo di metaboliti (metabolico), induce apoptosi, andando a compromettere la capacità delle cellule β del pancreas di produrre insulina. Inibendo queste chinasi, si proteggono le cellule dalla morte programmata andando a proteggere la funzione delle isole di Langerhans, migliorando anche il controllo glicemico nel diabete di tipo 2 [80]. In aggiunta, in cellule di carcinoma mammario MDA-MB-231, una linea particolarmente aggressiva, il lattice di foglie di *Ficus carica* riesce a diminuire l'espressione di ERK, che nel contesto del tumore è uno dei maggior responsabili della proliferazione cellulare e della formazione e della metastasi. Se viene ridotta la sua concentrazione, ci sarà una minor capacità delle cellule tumorali di migrare e diffondersi in altri tessuti, cercando di inibire la progressione del tumore [81].



3. Effetti sull'immunità antitumorale

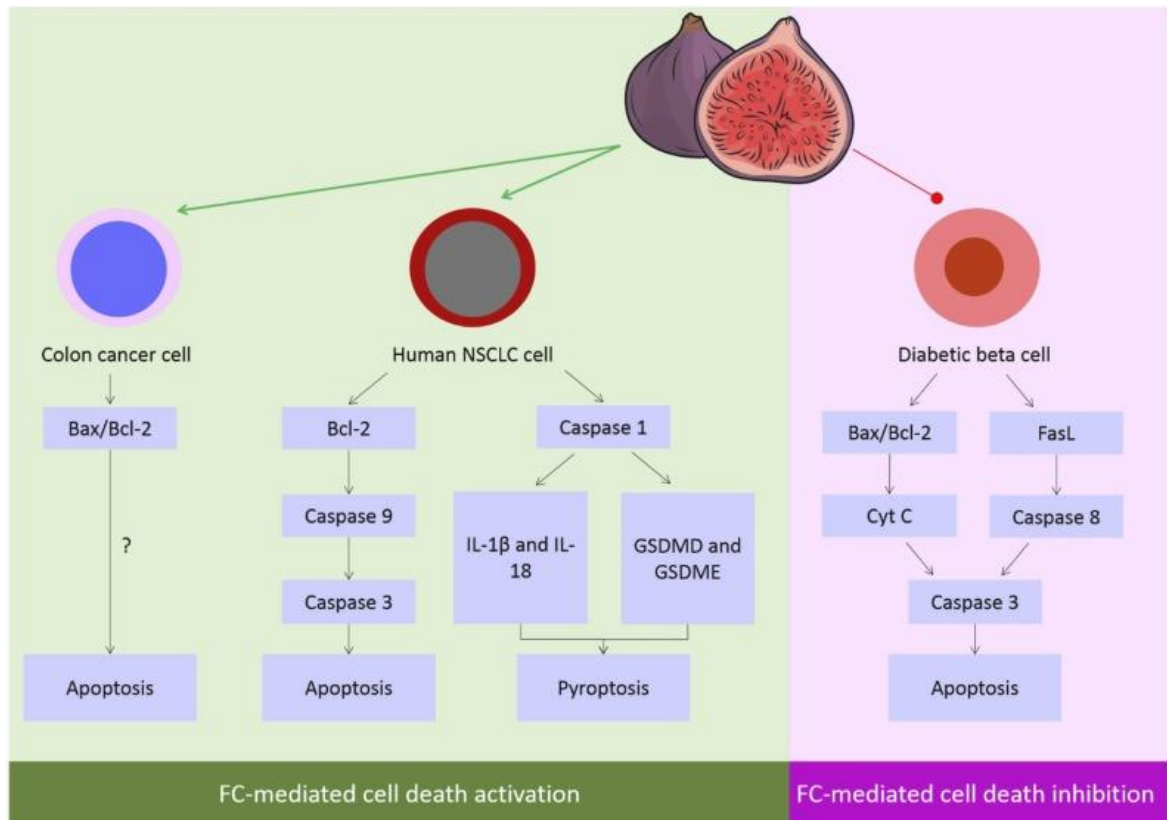
Anche nei confronti dei tumori, i composti di fico, hanno un'attività immunomodulante: condizionano infatti la progressione del tumore andando ad agire sull'insieme di cellule e mediatori che circondano la massa, cioè sul microambiente tumorale formato. Questo è un ambiente che riesce a resistere alla risposta immunitaria dell'ospite e questo viene proprio sfruttato dai tumori per sfuggire ai sistemi di difesa, andando a stimolare l'angiogenesi, degradando la matrice extracellulare e contrastando le cellule coinvolte nella risposta immunitaria. I derivati del fico sembrano riuscire ad arginare ciascun meccanismo citato, in particolare riescono a ridurre i livelli di VEGF (fattore di crescita endoteliale vascolare) sia nelle cellule endoteliali sane della vena ombelicale umana (HUVEC) che nelle cellule di glioblastoma (tumore cerebrale molto aggressivo). Questo fattore è spesso sovraespresso nelle cellule tumorali e nel momento in cui diminuisce la formazione di nuovi vasi sanguigni per la crescita del tumore, si riesce a limitare la capacità di questo nel costruire la propria rete vascolare con cui crea il microambiente immunosoppressivo e altera il passaggio di linfociti e cellule immunitarie [82] e [83].

Oltre questo effetto, i composti attivi del fico riescono ad inibire la degradazione della matrice extracellulare nelle cellule di carcinoma epatocellulare attraverso l'inibizione delle metalloproteasi di matrice (MMP), enzimi prodotti dai macrofagi tumorali che distruggono le strutture proteiche che, in condizioni normali proteggono dalla diffusione del tumore. Le MMP facilitano dunque la formazione di metastasi, ma se queste vengono inibite, si riduce la capacità invasiva del tumore [46].

Sempre in modelli animali di epatocarcinoma cellulare, i prodotti che derivano dal *Ficus carica* aumentano le cellule produttrici di IFN- γ all'interno del tessuto tumorale. L'interferone gamma è una citochina che viene prodotta dalle cellule del sistema immunitario, ad esempio, linfociti T e cellule Natural Killer, ha la funzione di attivare le difese dell'organismo contro virus e batteri e riesce a regolare la risposta infiammatoria in diversi modi: presentando gli antigeni tumorali ai linfociti T, stimolando l'azione citotossica delle cellule NK e stimola la formazione di macrofagi pro-infiammatori che contrastano la crescita del tumore [71].

Infine, i derivati del fico, nelle cellule di carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), inducono la piroptosi: una forma di morte cellulare programmata diversa dall'apoptosi perché è di natura infiammatoria e avviene attraverso la rottura della membrana cellulare e il rilascio del contenuto intracellulare nell'ambiente attorno alla cellula, portando

così alla attivazione della risposta immunitaria innata. Questo si ottiene grazie all'attivazione della caspasi 1, che a sua volta attiva le citochine IL-1 β e IL-18 che formano pori nella membrana cellulare grazie alle proteine gasdermina D e gasdermina E. In più il microambiente tumorale richiama le cellule dell'immunità innata e amplifica così il riconoscimento delle cellule tumorali da parte del sistema immunitario [73].



4. Potenzamento dell'immunità fisiologica

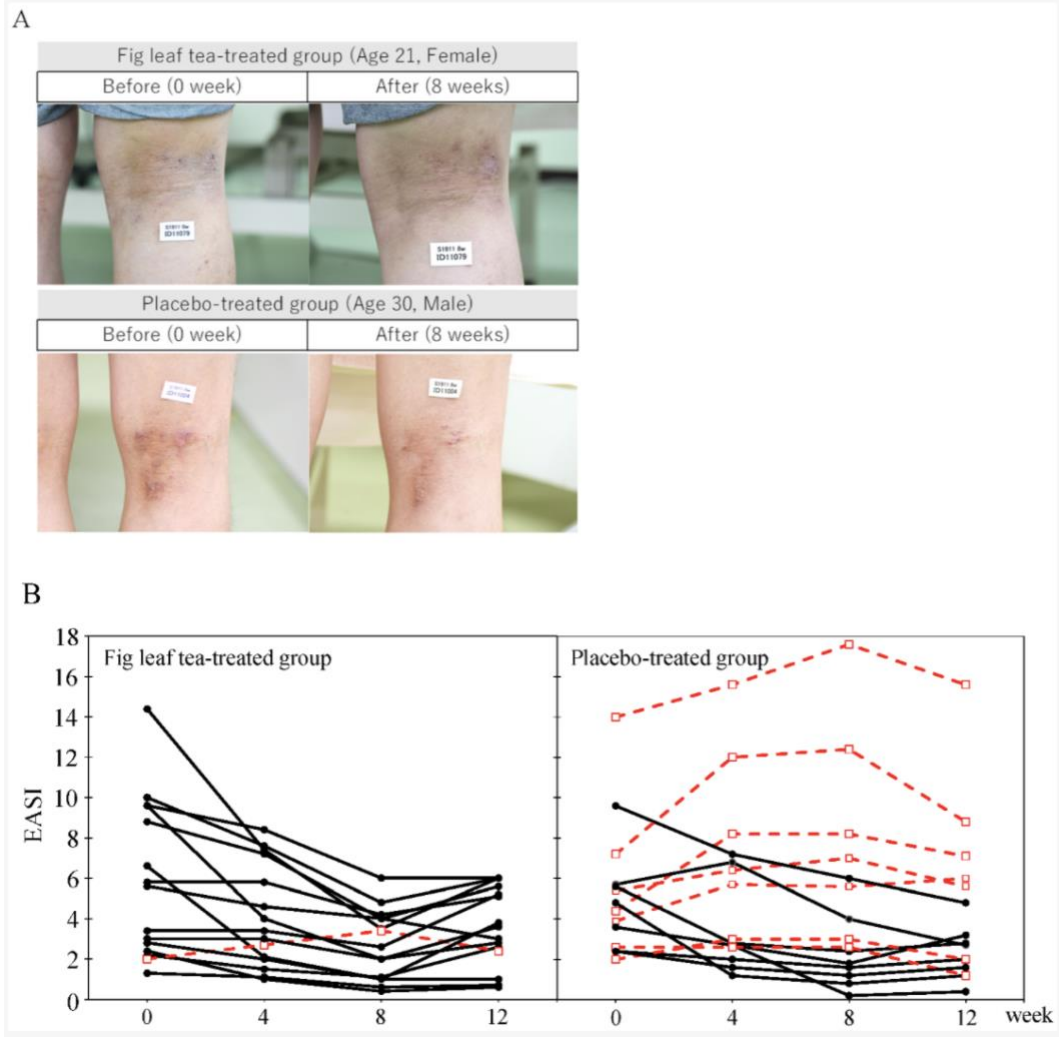
In modelli di animali sani, i derivati del *Ficus carica* sono in grado di rafforzare in modo diretto, le difese immunitarie dell'organismo quando queste si trovano in uno stato fisiologico: nei pesci trattati con polisaccaridi del fico si osserva un aumento dell'attività di fagocitosi dei leucociti, cioè la loro capacità di riconoscere e inglobare agenti patogeni e un aumento dell'attività lisozimale nel siero, un enzima antimicrobico che è in grado di degradare la parete cellulare dei batteri. In più c'è un incremento della concentrazione del complemento C3, proteina che appartiene al sistema del complemento che va ad opsonizzare gli agenti patogeni e attiva la risposta infiammatoria; aumenta anche la globulina sierica e l'espressione di IL-1 β e TNF- α , ottenendo così un potenziamento della resistenza all'infezione da *Flavobacterium columnare*, un batterio patogeno per i pesci di acqua dolce [84] e [85].

Anche nei macrofagi in vitro, in assenza di agenti patogeni e dopo trattamento con prodotti derivati dal fico, si ottengono risultati simili: essi aumentano la loro attività fagocitica e la produzione di mediatori pro-infiammatori come TNF- α , IL-6 e NO (in grado di danneggiare i microrganismi intracellulari); l'attivazione dei macrofagi avviene attraverso i pathway MAPK e NF- κ B [86].

5. Effetti nella dermatite atopica

La dermatite atopica è una patologia infiammatoria cronica della cute, caratterizzata dalla disfunzione della barriera cutanea, dall'ipersensibilità immunitaria IgE-mediata e infiammazione tissutale. In condizioni normali, la barriera cutanea impedisce il contatto tra allergeni che provengono dall'ambiente e le cellule immunitarie che si trovano nel derma e nell'epidermide. Quando la barriera cutanea viene compromessa come nella dermatite atopica, gli allergeni vengono riconosciuti dalle immunoglobuline IgE prodotte in eccesso, grazie al fatto che l'antigene allergizzante penetra nella cute; queste immunoglobuline si legano al recettore ad alta affinità Fc ϵ RI che si trova su mastociti e basofili, andando a causare degranulazione dei primi, cioè rilasciano mediatori come istamina, leucotrieni e prostaglandine che causano prurito, gonfiore ed eritema. Il legame con il recettore Fc ϵ RI attiva anche la produzione di citochine effettrici della risposta immunitaria di tipo Th2 come IL-4 e IL-13, che amplificano la risposta immunitaria. In vivo i composti derivati dal *Ficus carica* velocizzano la dissociazione del complesso IgE-Fc ϵ RI, andando a diminuire quindi la risposta allergica: la conseguenza è la riduzione del rilascio di β -esosaminidasi, un enzima lisosomiale liberato dai mastociti durante la loro degranulazione ed è considerato come marker della quantità della degranulazione: tutto ciò porta a una minor liberazione di mediatori pro-infiammatori e una diminuzione della risposta allergica [87]. Ci sono due trial clinici che sono stati eseguiti per confermare l'attività e l'efficacia dei derivati del *Ficus carica* nella dermatite atopica: in bambini con gravità della patologia compresa tra lieve e moderata, dove la formulazione topica a base di frutti di *Ficus carica* ha diminuito la gravità della patologia e il prurito in modo superiore sia al placebo che al trattamento con idrocortisone (trattamento standard) [88]; e uno studio condotto su pazienti adulti con dermatite atopica lieve, dove si è somministrato il tè di foglie di *Ficus carica* somministrato per via orale, in cui però non si sono avute differenze significative rispetto al placebo, tranne un miglioramento per quanto riguarda la scala EASI: un indice clinico per misurare la gravità e l'estensione della dermatite atopica [89].

Figure 4. Changes in AD Symptoms and Individual EASI transitions. **(A):** Representative skin condition at 0 and 8 week in subjects from fig leaf tea and placebo group. **(B):** Changes in EASI per subject during the study period. Red dashed lines indicate subjects whose EASI at the end of intervention (8 weeks) was worse than before intervention (0 weeks).



La diminuzione del prurito nei bambini è interessante perché il prurito è il sintomo più invalidante per questa tipologia di pazienti e anche perché l'uso di corticosteroidi topici a lungo andare provoca effetti collaterali, tra cui assottigliamento cutaneo e soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, e a causa di ciò, se ne limita l'utilizzo, a lungo termine, soprattutto nei bambini. Quindi i prodotti derivati dal fico potrebbero rappresentare un'alternativa naturale in grado di eguagliare o superare l'efficacia dell'idrocortisone, e per quanto riguarda la differenza tra questi risultati e quelli ottenuti sugli adulti, queste discrepanze potrebbero essere attribuite alla differenza di formulazione usata, alla popolazione e anche alla gravità della patologia: si ha quindi la necessità di ulteriori studi

clinici con protocolli standardizzati su popolazioni più ampie, prima di poter trarre conclusioni definitive sull'efficacia clinica di questi prodotti sulla dermatite atopica [88].

L'immagine rappresenta il prima e il dopo la somministrazione della formulazione topica di *Ficus carica*.



6. Modulazione delle infezioni

I prodotti derivati dal *Ficus carica* tra le proprie attività hanno dimostrato di avere una capacità immunomodulante nei confronti delle infezioni in due diversi modi: esercitando un'azione antimicrobica diretta nei confronti di patogeni e andando a potenziare i meccanismi di difesa del nostro organismo. Per quanto riguarda l'attività antimicrobica diretta, i prodotti del fico hanno dimostrato capacità inibitoria nei confronti di diversi microrganismi patogeni, tra cui gram-positivi, come *Staphylococcus aureus*, gram-negativi come *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*, e anche nei confronti di funghi opportunisti come *Candida albicans*. Questa attività varia però a seconda della parte della pianta impiegata, del solvente usato per l'estrazione e a seconda della concentrazione del prodotto che si vuole ottenere. Uno dei composti attivi responsabili dell'azione antimicrobica, è la malformina E, una tossina naturale, un pentapeptide ciclico che deriva da un fungo endofita che vive nella pianta del *Ficus carica*, che in vitro ha mostrato un'attività antibatterica superiore a quella della gentamicina nei confronti di diversi ceppi batterici, tra cui lo *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa* [90]

Inoltre, in modelli di pesci, l'integrazione con polisaccaridi del fico riesce ad aumentare l'attività del lisozima che degrada la parete dei batteri e la concentrazione del complemento C3, che innesca una cascata che porta all'opsonizzazione degli organismi patogeni e alla loro fagocitosi [84] e [85].

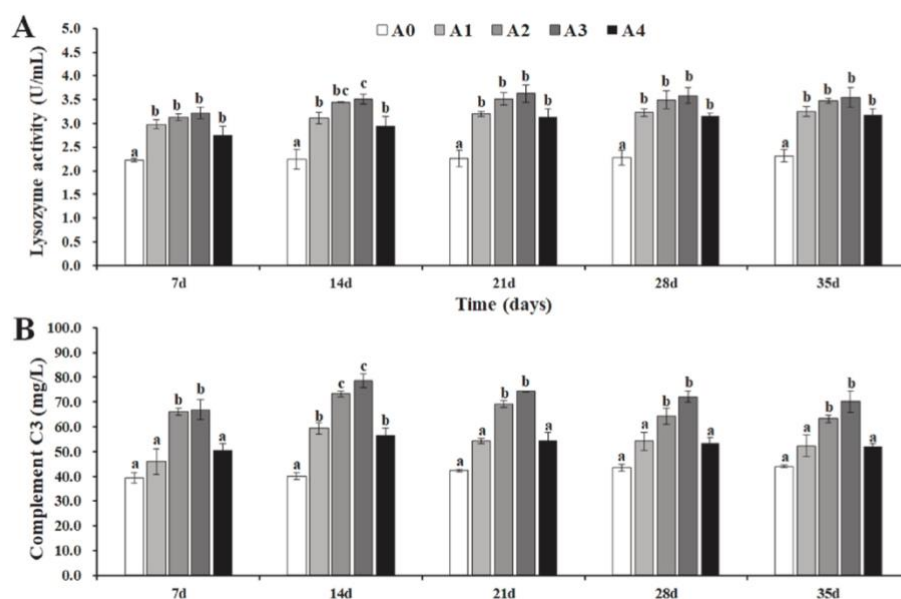


Fig. 2. Serum lysozyme activity (A) and complement C3 contents (B) of crucian carp in control and FCPS groups. Data was shown as Mean $\pm$ SD, different letters mean significant difference between groups ($p < 0.05$).

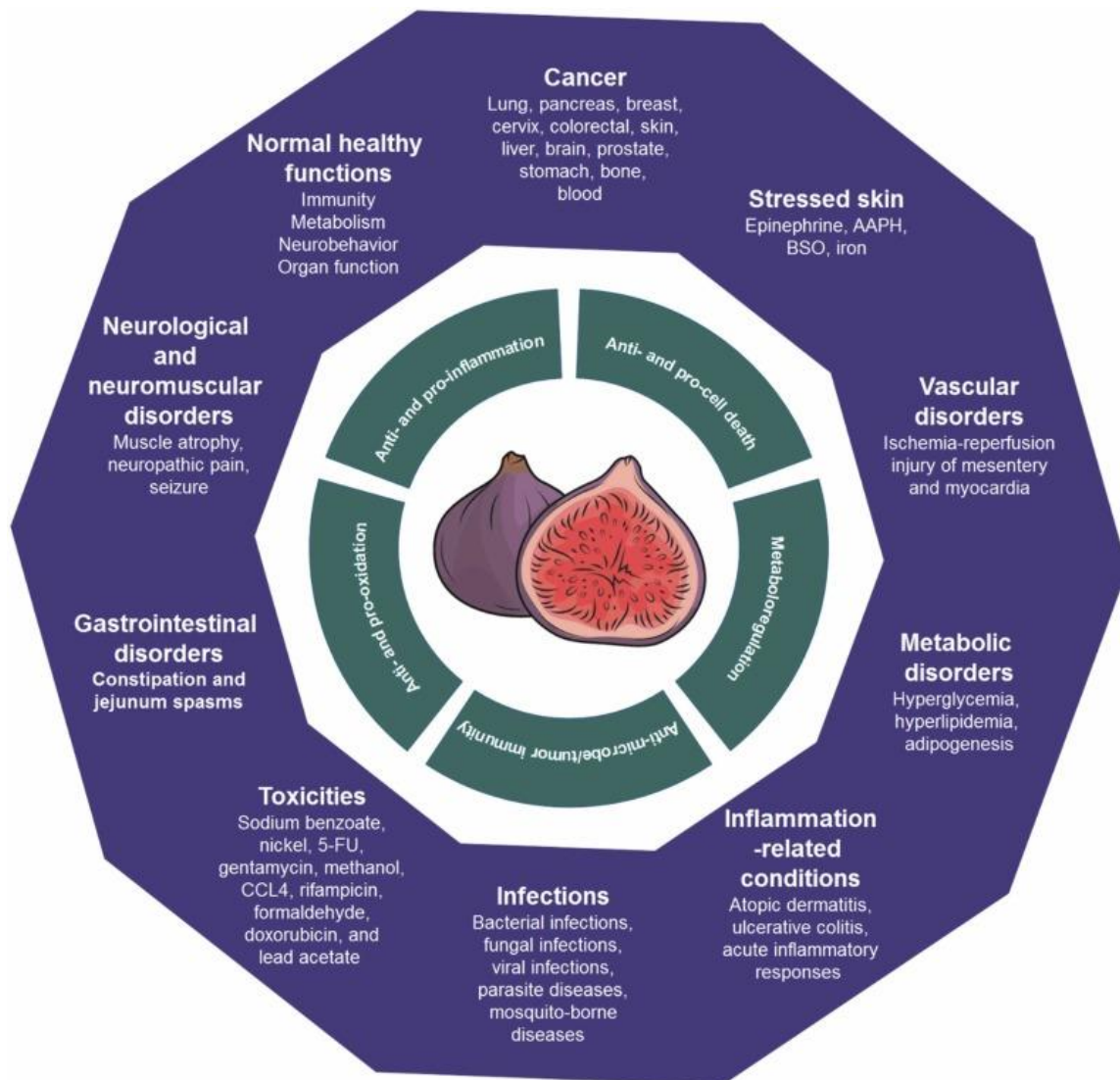
Per quanto riguarda le infezioni virali invece, i prodotti del fico hanno dimostrato attività antivirale nei confronti di diversi virus come il papillomavirus umano di tipo 18 (HPV-18), che può causare carcinoma della cervice uterina, il virus dell'herpes simplex di tipo 1 (HSV-1), il papillomavirus bovino e l'herpesvirus caprino di tipo 1 [91].

Uno studio condotto su pazienti affetti da verruche comuni che sono lesioni cutanee causate dal papillomavirus, ha confrontato l'applicazione topica del lattice di *Ficus carica* con la crioterapia, il trattamento di riferimento per questa condizione. I risultati dimostrano che circa la metà dei pazienti trattati con il lattice di fico ha ottenuto la risoluzione completa delle lesioni, senza ricorrere alla crioterapia. L'efficacia è comunque inferiore a quella del trattamento convenzionale, però il profilo di tollerabilità è favorevole ed è privo degli effetti collaterali tipici della crioterapia come il dolore locale, la formazione di vesciche e il rischio di cicatrici. Questo può essere uno spunto per un futuro utilizzo di questi composti derivanti dal fico, per esempio, in casistiche meno gravi o come alternativa nei pazienti che rifiutano le terapie convenzionali.

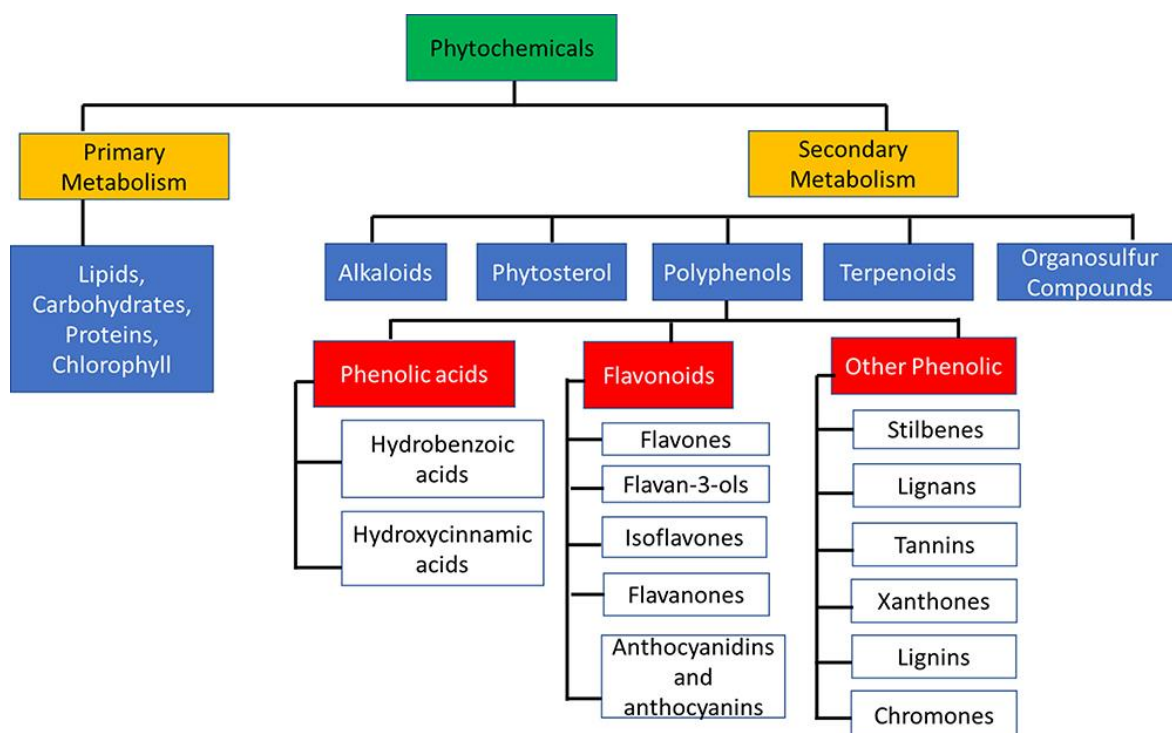
Dall'analisi di questi diversi studi quindi, si comprende che i derivati del *Ficus carica* non agiscono come la maggior parte dei farmaci convenzionali, cioè seguendo uno schema farmacologico fisso andando ad attivare o inibire un singolo bersaglio molecolare. Questi composti sembrano invece, in grado di capire in che stato biologico si trovi la cellula, riuscendo ad adattare la propria azione di conseguenza: nelle cellule sane, potenziano la risposta immunitaria fisiologica e le difese antiossidanti; nelle cellule infiammate invece,

smorzano i pathway pro-infiammatori andando a diminuire il danno tissutale; al contrario, nelle cellule tumorali causano la morte selettiva [70].

Questa flessibilità d'azione in farmacologia viene chiamata modulazione context-dependent, cioè che adatta la risposta in base alle condizioni circostanti ed è la caratteristica più rilevante e distintiva, dal punto di vista terapeutico, dei composti derivati dal *Ficus carica*: il meccanismo d'azione, infatti, non è dovuto a un singolo componente ma bensì all'interazione sinergica tra i composti fitochimici della pianta, ciascuno dei quali contribuisce all'azione globale [70].

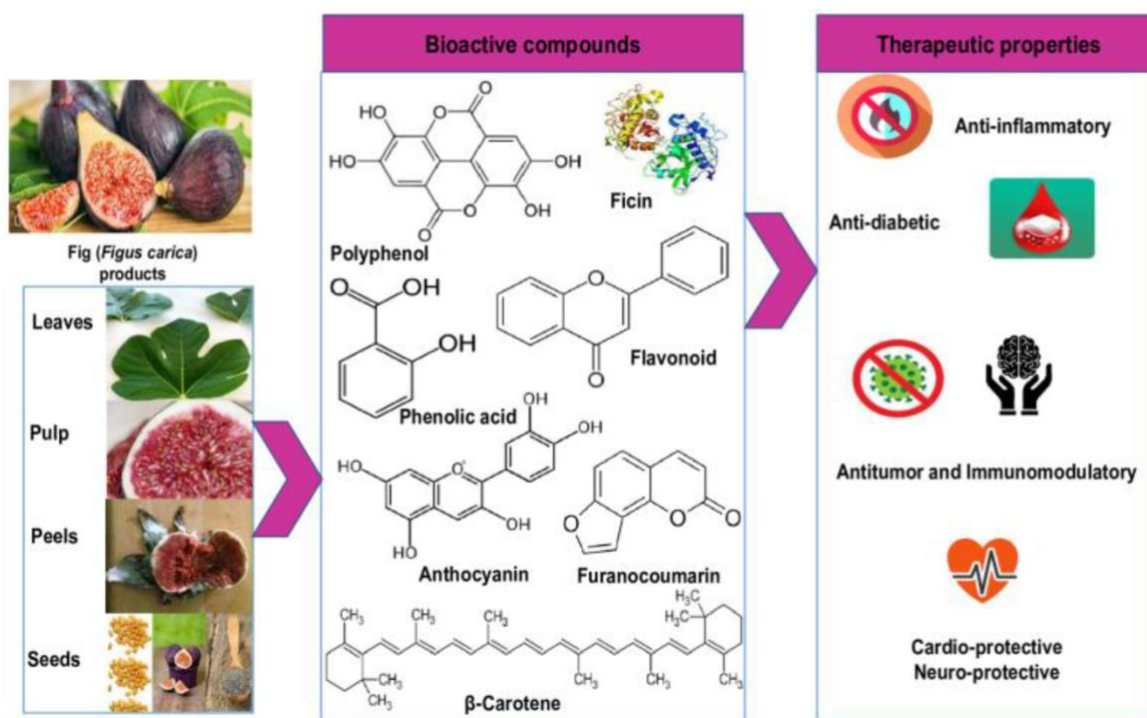


1.6 Composti bioattivi



Uno degli aspetti più rilevanti dell'utilizzo del *Ficus carica*, è la distribuzione dei metaboliti all'interno della pianta: le foglie rappresentano una delle matrici vegetali più ricche, in cui sono concentrati principalmente composti fenolici e flavonoidi, mentre il frutto presenta un alto contenuto di antocianine, zuccheri, vitamine e sostanze ad attività antiossidante. Il lattice invece, è ricco di enzimi proteolitici, furanocumarine e altri metaboliti coinvolti nella difesa della pianta [8]. Questa eterogeneità di composizione è uno degli aspetti che rendono la pianta di fico particolarmente interessante per lo sviluppo di nuovi prodotti fitoterapici e nutraceutici. Questi composti sono benefici per la salute grazie all'apporto nutrizionale, ma sono importanti anche grazie al ruolo che hanno nel metabolismo della pianta: si dividono infatti in metaboliti primari e secondari. I metaboliti primari sono necessari per la sopravvivenza della pianta e per i suoi processi vitali come la riproduzione e la crescita: essi sono gli zuccheri, gli amminoacidi e le proteine, gli acidi grassi e gli acidi nucleici. I metaboliti secondari invece, non sono fondamentali per la sopravvivenza della pianta ma servono a svolgere funzioni specializzate che la pianta produce in risposta di determinati stimoli o necessità e non partecipano a processi metabolici essenziali come la fotosintesi o la respirazione cellulare. Questi metaboliti hanno diversi compiti, come quello di difendere la pianta da parassiti e agenti patogeni o quello di proteggere dai raggi UV, attrarre impollinatori o competere con altre piante per avere le risorse necessarie al proprio sviluppo.

A questo secondo gruppo appartengono i polifenoli, i flavonoidi, gli alcaloidi, i terpeni e le furanocumarine. Questi, poi vengono classificati in base alla loro struttura chimica e ai gruppi funzionali che li caratterizzano; sono proprio questi metaboliti che hanno suscitato un interesse crescente nella comunità scientifica grazie alle loro proprietà terapeutiche, come l'attività antiossidante, antimicrobica, antitumorale ed epatoprotettiva. Negli ultimi anni, questi composti hanno trovato impiego in diversi settori, dalla farmaceutica, alla cosmetica e fino alla nutraceutica, grazie al loro potenziale per la salute umana.



Tra questi gruppi di composti attivi, i polifenoli sono i più studiati: sono una vasta famiglia di composti organici con un'attiva azione antiossidante e comprendono più di otto mila composti vegetali tra cui i flavonoidi, i tannini e le cumarine. Anche i composti fenolici sono metaboliti secondari e sono fondamentali per il sistema di difesa delle piante: riescono infatti a contrastare l'aumento di apoptosi causato da irradiazione attraverso l'uso di luce ultravioletta e contro i microbi. In diversi fichi sono stati identificati vari acidi fenolici, come l'acido clorogenico, l'acido gallico e l'acido caffeico o l'acido p-cumarico che hanno capacità antiossidanti in grado di neutralizzare i ROS [3].

Nello studio di Mustafa Kiren, Yu S. e altri collaboratori, è stato esaminato l'estratto grezzo di *Ficus carica* in acetone, per stabilire il contenuto fenolico in totale (espresso in equivalenti di acido gallico grazie al reattivo di Folin-Ciocalteu) e per stabilire il contenuto di flavonoidi totale (espresso in equivalenti di quercetina, tramite il saggio colorimetrico a cloruro di

alluminio). Per l'identificazione e la quantificazione di tutti i composti è stata impiegata l'HPLC con rivelatore a serie di diodi, utilizzando nove standard fenolici di riferimento e una colonna EC-C18, una colonna cromatografica usata per la separazione di composti in fase liquida. La separazione dei componenti è poi avvenuta con eluizione a gradiente (la fase mobile costituita da acido acetico acquoso/acetonitrile), rilevazione a 272 nm (misurazione tramite luce ultravioletta) e tempo di analisi della durata di 40 minuti per campione. La quantificazione è stata effettuata attraverso curve di calibrazione, ossia grafici di confronto con standard noti con $R^2 > 0,99$, che è il coefficiente di linearità.

L'analisi delle foglie di fico in acetone ha identificato diversi composti fenolici e flavonoidi:

Composti Fenolici:

- Acido gallico: 1,15 µg/mL (concentrazione più alta)
- Acido benzoico: 0,283 µg/mL

Flavonoidi:

- Quercetina: 0,800 µg/mL (seconda concentrazione più alta)
- Rutina: 0,425 µg/mL
- Luteolina: 0,404 µg/mL
- Apigenina: 0,191 µg/mL

Altri Composti:

- β -sitosterolo: 0,35 µg/mL

L'analisi colorimetrica ha mostrato un contenuto fenolico totale di $43,28 \pm 0,594$ mg equivalenti di acido gallico per mg di pianta secca e flavonoidi totali di $22,63 \pm 0,9$ mg equivalenti di quercetina. Questa combinazione di acido gallico, quercetina, acido benzoico e rutina, secondo i ricercatori, contribuisce all'attività antitumorale [46].

Classe	Principali composti
Flavonoidi	Quercetina, rutina
Antocianine	Cianidina-3-rutinoside

Acidi fenolici	Acido gallico, acido clorogenico
Cumarine	Psoralene, bergaptene
Terpeni	Diversi triterpeni

1.6.1 Flavonoidi

Tra i metaboliti secondari, i flavonoidi occupano un posto di rilievo: sono presenti in quasi tutti i tessuti vegetali, infatti sono presenti nelle foglie (quercetina, rutina, luteolina), nel frutto (rutina) [94], nelle radici, nei semi, nella polpa e nella buccia del fico, e sono stati ampiamente studiati per le loro molteplici proprietà biologiche. Le azioni confermate dalla letteratura sono l'attività antiossidante, antinfiammatoria, antimicrobica, antitumorale, neuroprotettiva e antifungina [93]. Dal punto di vista strutturale, i flavonoidi sono costituiti da uno scheletro a quindici atomi di carbonio, formato da due anelli fenilici collegati tra loro da un anello eterociclico. Questi si suddividono in diverse sottoclassi in base al grado di ossidazione dell'anello eterociclico e ai diversi sostituenti. Nel *Ficus carica* sono state individuate diverse sottoclassi di flavonoidi: flavoni (composti presenti in pigmenti gialli), antocianine (pigmenti idrosolubili legati a molecole di zucchero), flavan-3-oli (tra i più potenti antiossidanti e favoriscono anche la salute cardiovascolare e la circolazione), isoflavoni (hanno struttura molto simile agli estrogeni e per questo sono classificati come fitoestrogeni) e flavonoli.

1.6.2 Tannini

I tannini sono dei composti organici naturali che appartengono alla famiglia dei polifenoli e all'interno della pianta di fico si concentrano soprattutto nella buccia del siconio, soprattutto se acerbo, e nelle foglie dove insieme ai flavonoidi e alle saponine fungono da antimicrobici e antivirali per proteggere la pianta. Anche il lattice ne è ricco, e qui svolge un'azione antiossidante in grado di neutralizzare i radicali liberi e contrastare così lo stress ossidativo. Uno studio ha inoltre dimostrato che le varietà di fico a frutto verde (Bidhi) presentano una maggior quantità di tannini rispetto alle varietà a frutto viola (Hamri) e a frutto nero (Kohli): la buccia della varietà a frutto verde, cioè la Bidhi ha mostrato la concentrazione più elevata, pari a 75,98 mg di equivalenti di acido tannico per grammo di peso fresco, il contenuto della polpa è di circa 65,87 mg TAE/g di peso fresco e infine il siconio ha raggiunto un valore di 60,35 mg TAE/g di peso fresco [101]. Tra le numerose attività del *Ficus carica*, c'è anche

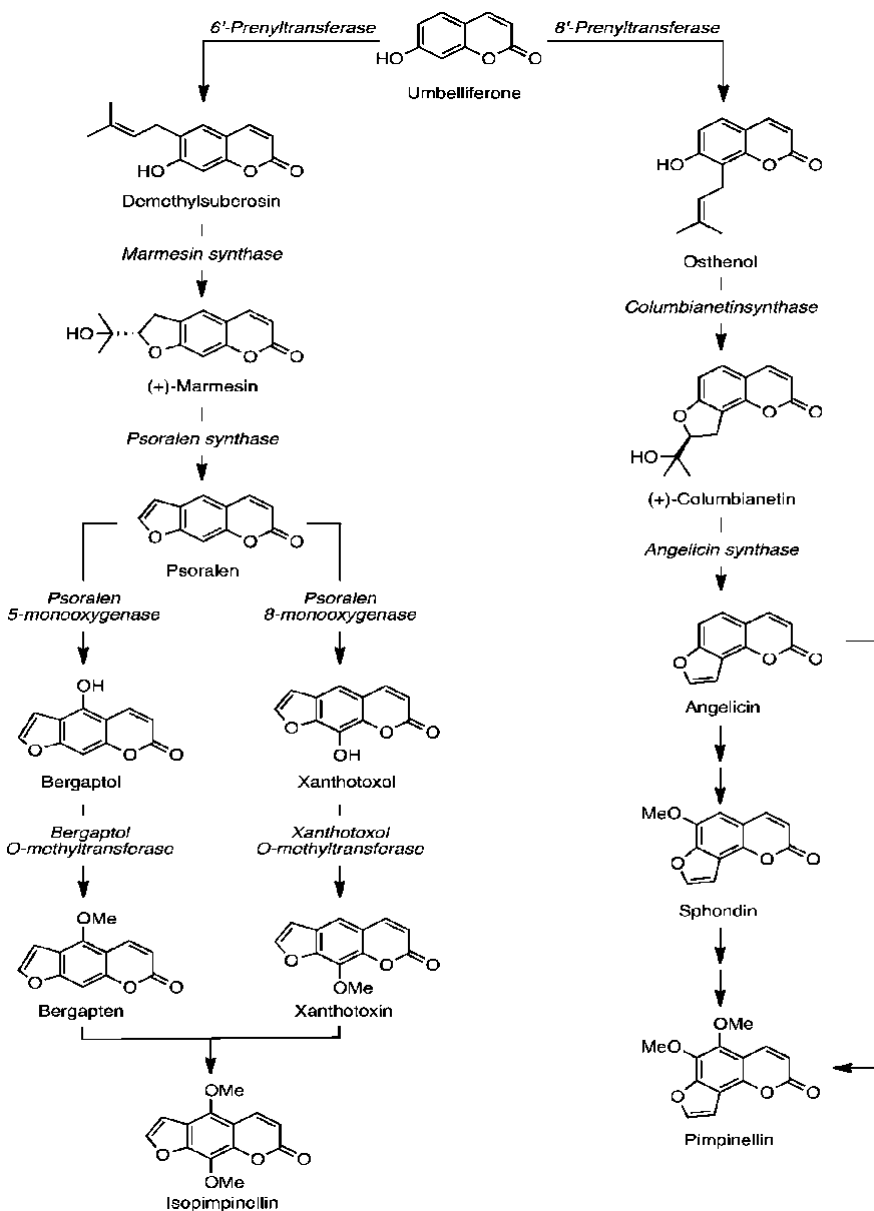
quella di produrre un effetto ipolipemizzante e proprio questo effetto è dovuto alla presenza di flavonoidi e tannini, importanti per il metabolismo dei lipidi e la loro mobilizzazione [51].



1.6.3 Cumarine

Le cumarine sono un'ampia famiglia di composti naturali caratterizzati da un anello furanico legato ad un anello α -pironico in posizione 6-7 oppure 8-9 e sono dei composti polifenolici. Nella pianta di *Ficus carica* sono state identificate sei cumarine nelle foglie, alle quali vengono attribuite proprietà antiossidanti, antibatteriche e antidiabetiche. In particolare, nella pianta che appartiene alla famiglia delle *Moraceae* si trovano le furanocumarine o furocumarine lineari, costituite da una molecola di cumarina fusa con un furano, il cui capostipite è lo psoralene. Molti di questi composti sono tossici e fotomutageni ed è questa la principale ragione per cui la pianta li produce: sono un meccanismo di difesa dai predatori. All'interno del *Ficus carica*, le cumarine più presenti sono lo psoralene e il bergaptene che possono costituire fino al 44% del contenuto fenolico all'interno della pianta [103] poiché si trovano sia nelle foglie che nei siconi, che anche nella corteccia del tronco. Un altro dato interessante è che le varietà con buccia scura tendono a produrre entrambe le cumarine in quantità superiori rispetto alle varietà a frutto verde; quindi, la variabilità dipende dalla cultivar [104]. Per quanto riguarda le diverse attività, lo psoralene e in generale le cumarine non hanno una marcata attività antiossidante, poiché la loro struttura chimica, che non prevede gruppi ossidrilici, non consente di donare idrogeni nei meccanismi di neutralizzazione dei radicali. Tuttavia, questi composti hanno dimostrato un'attività inibitoria nei confronti delle cellule tumorali [105]. Anche l'umbelliferone risulta essere la cumarina presente in maggiore concentrazione. Questo composto ha suscitato particolare interesse scientifico grazie al suo grande spettro di attività biologiche documentate in

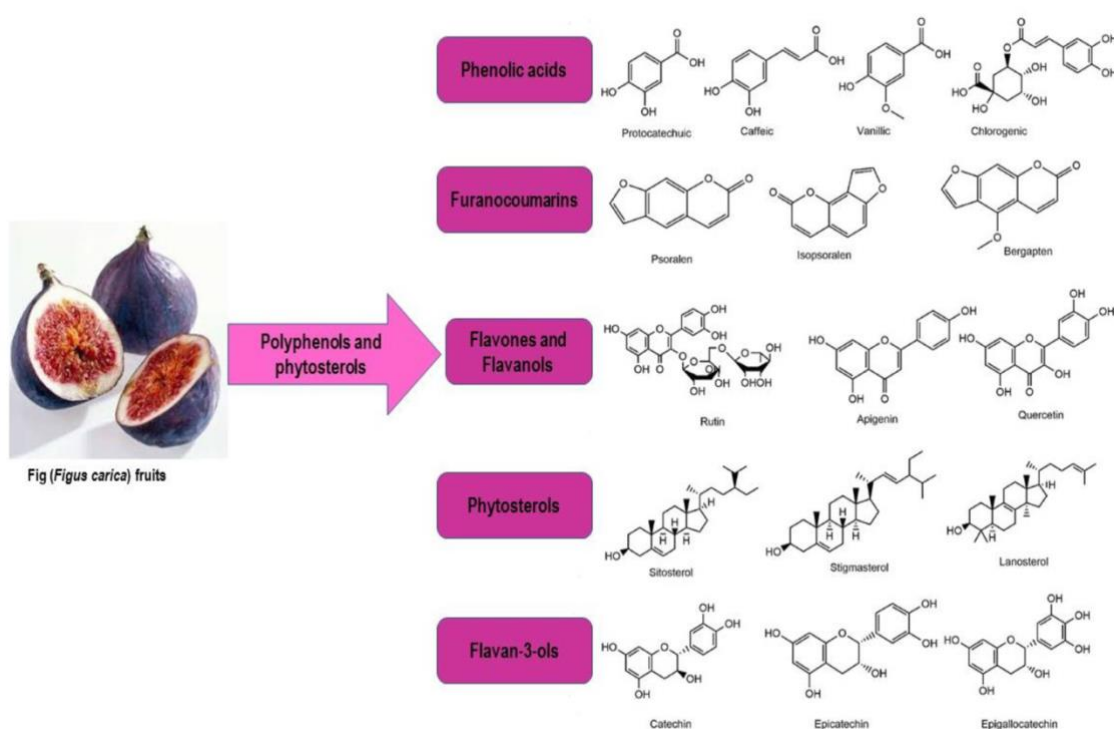
letteratura, che includono proprietà antibatteriche, antiossidanti e antidiabetiche [23]. L'immagine rappresenta la via biosintetica delle furanocumarine a partire dall'umbelliferone.



1.6.4 Fitosteroli

I fitosteroli sono dei composti di origine vegetale che si trovano nelle membrane cellulari delle piante e includono sia gli steroli che gli stanoli. A differenza del colesterolo, che viene sintetizzato all'interno del nostro organismo, i fitosteroli non possono essere prodotti dal nostro corpo e devono quindi essere introdotti obbligatoriamente attraverso la dieta e ciò avviene grazie al consumo di frutta, verdura, cereali e frutta secca [106]. L'apporto di steroli vegetali si aggira tra i 200 e i 400 mg al giorno in una dieta classica occidentale. Tra questi

composti, i più diffusi negli alimenti sono il beta-sitosterolo (60%), il campesterolo e lo stigmasterolo. I fitosteroli hanno una struttura simile a quella del colesterolo, la struttura di base è il ciclopentanoperidrofenantrene e in posizione C-24 della catena laterale si trova un gruppo metilico o etilico. Questi composti portano benefici alla salute umana, una tra le più importanti è la capacità di diminuire i livelli sierici di colesterolo [107]. Avendo una struttura simile a quella del colesterolo, infatti, a livello dell'intestino competono con il colesterolo per andare a formare le micelle, strutture costituite da sali biliari che emulsionano il colesterolo rendendolo solubile e quindi assorbibile; siccome i fitosteroli si inseriscono in modo più efficace all'interno delle micelle, una minor quantità di colesterolo riuscirà ad essere assorbita. Oltre questo, i fitosteroli svolgono un probabile ruolo preventivo nei confronti del tumore al colon ma anche nel mantenimento in buono stato di prostata e tutto l'apparato urinario. Nei siconi invece, il contenuto di fitosteroli è circa tra 1,6 e 32,6 mg/100 g. Infatti, il fico si è distinto come una fonte vegetale ricca di fitosteroli presenti in diverse parti della pianta. Dal punto di vista qualitativo, l'analisi che è stata condotta su stelo, corteccia e rami ha permesso di rilevare una presenza di campesterolo, stigmasterolo e sitosterolo in tutte le frazioni esaminate. Un'altra analisi fatta sul lattice della pianta ha ampliato il quadro fitochimico grazie all'identificazione di sette diversi fitosteroli: betulolo, lupeolo, lanosterolo, acetato di lupeolo, beta-amyrina, beta-sitosterolo e alfa-amyrina, quest'ultimo presente in quantità minore [103] e [93].



1.6.5 Terpeni

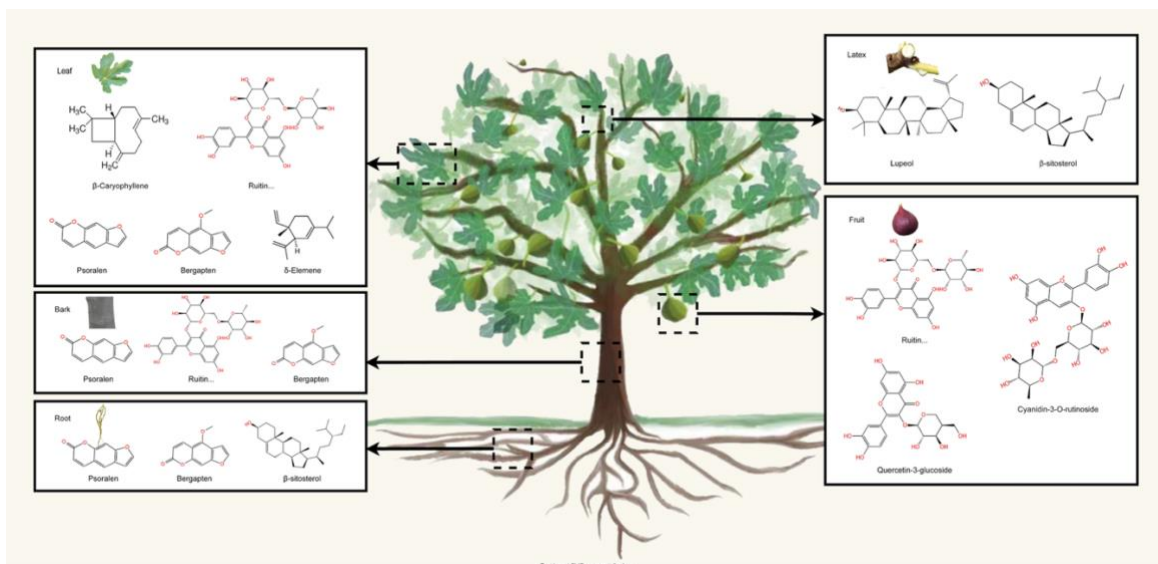
I terpeni sono composti naturali presenti all'interno di molte piante, fiori e resine responsabili di donare sapori e aromi unici; nelle piante sono importanti poiché sono usati da esse per difendersi dai parassiti [97], microbi ed erbivori e contemporaneamente riescono ad attirare gli insetti per l'impollinazione. Sono idrocarburi costituiti da cinque atomi di carbonio e idrogeno, formati da unità isopreniche e a seconda del numero di unità sono divisi in diverse classi:

- Emiterpeni: è la classe più semplice dei terpeni, sono formati da una singola unità di isoprene e sono composti volatili;
- Monoterpeni: formati da due unità di isoprene, presenti in maggior parte nelle infiorescenze della pianta per dare protezione nei confronti di insetti e microrganismi;
- Sesquiterpeni: formati da tre unità di isoprene e si trovano in maggior parte nelle foglie della pianta, fungono da repellente nei confronti dei parassiti che si ciberebbero di esse;
- Diterpeni: formati da quattro unità di isoprene, possono avere una struttura lineare e ciclica e si trovano all'interno del lattice, delle foglie e anche delle gemme;
- Sesteterpeni: costituiti da venticinque carboni;
- Triterpeni: formati da sei unità di isoprene, presenti in maggior parte nei semi, nelle radici e nelle fibre della pianta;
- Carotenoidi: soprattutto le foglie sono ricche di carotenoidi ma anche il siconio ne contiene buona quantità, soprattutto nella buccia; i principali carotenoidi con attività antiossidante sono: beta-carotene, luteina, zeaxantina e alfa-carotene

Proprio tra i composti identificati nei siconi di diverse coltivazioni di *Ficus carica*, sono stati identificati alcuni triterpenoidi come l'acido betulinico e l'acido oleanolico. Il contenuto totale medio di triterpenoidi è di 274 µg/g di peso secco, con alcune variazioni nelle cultivar: in tutte però, l'acido betulinico, con una quantità compresa tra il 57% e il 97% del totale, è il triterpenoide predominante, seguito poi dall'acido oleanolico [19]. In più sono state trovate anche beta-amyrina e psi-taraxasterolo [100] che appartengono alla famiglia dei triterpeni pentaciclici e si sono rivelati attivi come antiinfiammatori, epatoprotettivi e regolatori dei livelli di colesterolo nel sangue [98]. Inoltre, i triterpenoidi sono importanti per le loro proprietà antitumorali e antiossidanti [96] e dagli studi compiuti sul profilo aromatico del

fico, si è notato come composti aldeidici, chetonici, alcolici, e terpenici vadano a costituire i principali responsabili della sua fragranza caratteristica e particolare, con delle leggere differenze quantitative tra le diverse cultivar e con differenze anche tra frutto fresco e frutto essiccato [99].

Metaboliti secondari in *Ficus carica* ¹



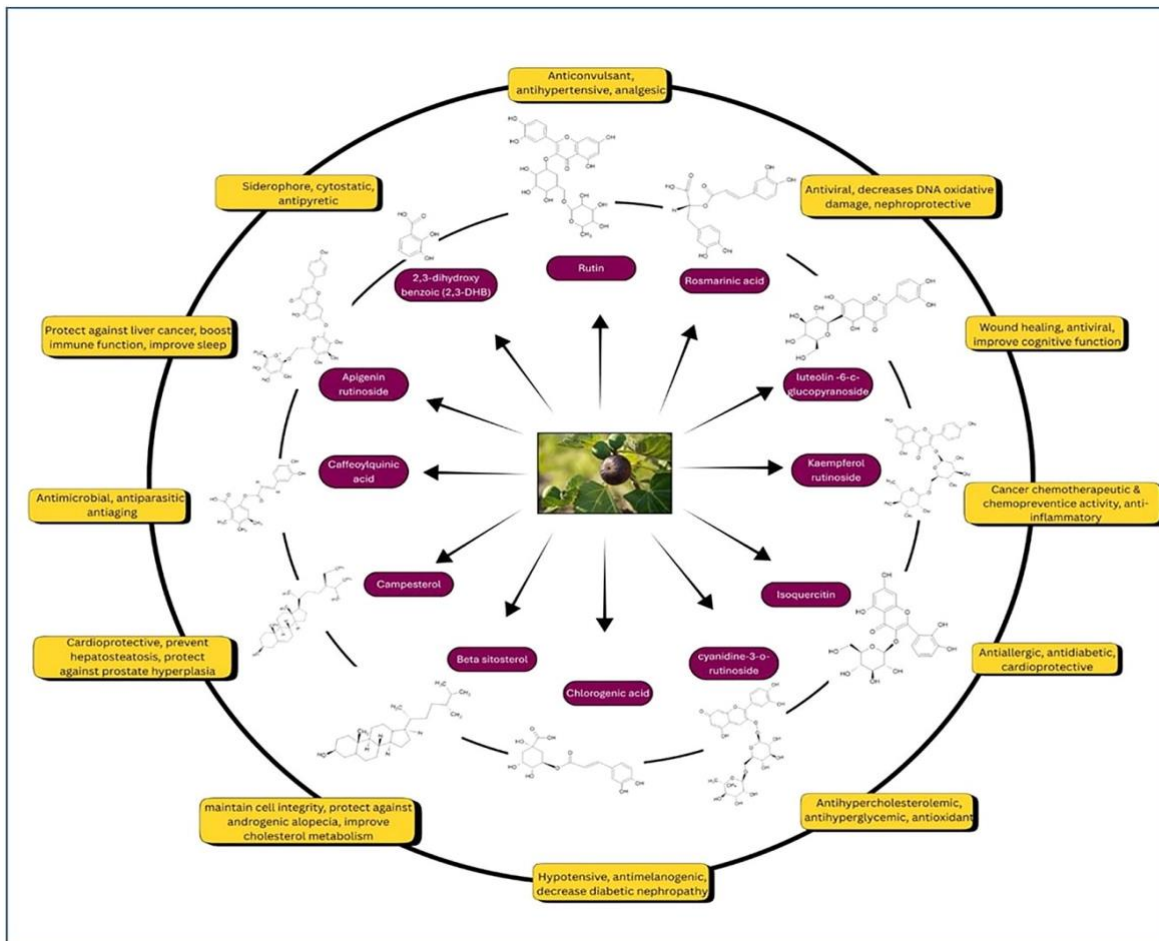
Oltre ciò, uno studio condotto sulle foglie ha evidenziato un'attività antiartritica attraverso il test di inibizione della denaturazione proteica. Questo saggio in vitro viene utilizzato per valutare le proprietà antinfiammatorie di estratti naturali e farmaci, poiché la denaturazione delle proteine è considerata uno dei processi coinvolti nello sviluppo dell'infiammazione. Questi composti antinfiammatori, infatti, riescono a proteggere le proteine dalla denaturazione e mantenerne la loro struttura. Durante questo test, le proteine vengono sottoposte a stress termico, che ne induce la denaturazione e la precipitazione, riuscendo a causare un aumento della torbidità della soluzione. La diminuzione di questa torbidità indica una maggior capacità dell'estratto di fico di inibire la denaturazione proteica e, di avere una potenziale attività antinfiammatoria e antiartritica [29].

L'effetto antiartritico è attribuibile ai diversi metaboliti secondari come steroidi, triterpenoidi, alcaloidi e flavonoidi presenti nel fico: l'inibizione aumenta con l'aumentare della concentrazione dell'estratto, e proprio questo dimostra un meccanismo protettivo. Infine, lo studio di Bahadori e collaboratori ha mostrato che anche il lupeolo, un triterpene

¹ Wang Y, Liu X, Chen S, Wang Q, Jin B and Wang L (2024) Functions, accumulation, and biosynthesis of important secondary metabolites in the fig tree (*Ficus carica*). Front. Plant Sci. 15:1397874. doi: 10.3389/fpls.2024.1397874

di origine vegetale presente in *Ficus carica*, possiede proprietà antiartritiche, sebbene il meccanismo non sia ancora del tutto chiarito [30]

Composti bioattivi nel *Ficus carica* e le loro attività ²



1.6.6 Ficina

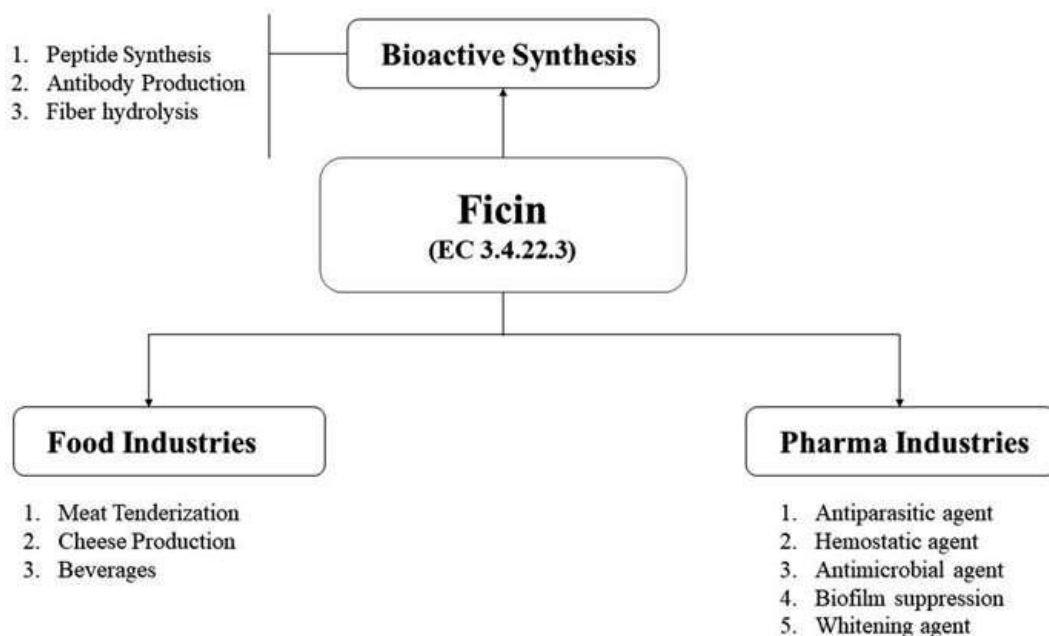
La ficina è un enzima proteolitico, in particolare è una proteasi solfidrilica non specifica formata da una singola catena polipeptidica, che viene estratta dal lattice di diverse parti di *Ficus carica*, tra cui siconi poco maturi, foglie e anche fusto. Walti negli anni Trenta (1938), descrisse la ficina per la prima volta riuscendo ad isolarla nella forma cristallina pura: era considerata una miscela di diverse cisteinproteasi, mentre oggi è noto che all'interno del lattice di fico, si trova in diverse isoforme [111]. È conosciuta anche con il nome di ficaina ed è classificata con il codice enzimatico EC 3.4.22.3 e numero CAS 9001-33-6; dal punto

² L'immagine è presa da © The Author(s) 2025. Published by Oxford University Press on behalf of the Institute of Food Science and Technology. (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

di vista chimico ha una struttura simile alla papaina, ed è caratterizzata dalla presenza, nel sito attivo catalitico, di un residuo amminoacidico di cisteina e istidina che permette di idrolizzare i legami peptidici delle proteine. Il processo catalitico attraverso cui la ficina svolge la sua funzione si divide in tre fasi:

- 1- Si forma un legame non covalente tra enzima e substrato con la formazione di un complesso di transizione;
- 2- Il gruppo carbonilico del substrato reagisce con il gruppo -SH del sito attivo, determinando l'acilazione dell'enzima.
- 3- Si rigenera l'enzima libero grazie alla dissociazione del complesso acilato, così da rilasciare il prodotto della reazione.

Inoltre, altre ricerche hanno dimostrato che la ficina ha anche un'attività perossidasi, ossia la capacità di velocizzare reazioni di ossidazione utilizzando il perossido di idrogeno e questo avviene grazie a due siti catalitici che le permettono di catalizzare diversi substrati in diverse reazioni [110]. Importante è sottolineare che, nella cultivar *Sabz* di *Ficus carica*, sono state identificate tre diverse isoforme, la A, B e C, e tutte, se vengono esposte a temperature elevate, vanno incontro a un processo di autolisi [112].



Gli utilizzi della ficina spaziano dall'industria alimentare a quella farmaceutica, cosmetica e fino alla medicina. Nel settore agroalimentare, per esempio, viene usata per rendere più tenera la carne nel processo di frollatura, grazie alla capacità di idrolizzare le proteine muscolari e il collagene della carne rendendola più morbida; può essere usata sia da sola che

insieme ad altri enzimi vegetali come la papaina e bromelina [109]. La ficaina viene anche impiegata per la produzione della birra, andando a migliorare la limpidezza del prodotto finale sempre grazie all'idrolisi delle proteine che sono responsabili della sua torbidità; viene prodotta anche una bevanda a base di fico, prodotta attraverso la fermentazione naturale degli zuccheri presenti nel siconio, a cui sono attribuite diverse proprietà come il miglioramento della digestione, la regolazione della glicemia, la riduzione del colesterolo, la regolazione della pressione arteriosa e anche un effetto antiossidante [109]. Il ruolo della ficina è importante anche nell'industria casearia: durante il processo di coagulazione del latte, procedimento che porta alla formazione del formaggio grazie alla separazione di caseine e proteine del siero, questo enzima viene utilizzato al posto del caglio, un complesso di enzimi solitamente utilizzato. Alcuni studi hanno infatti dimostrato che l'aggiunta di ficina rispetto al caglio, produce un coagulo e quindi una precipitazione più compatta e meno viscosa, con una resa superiore a quella che si ottiene con chimosina [113] e [114]. Per quanto riguarda invece il settore farmaceutico, le proteasi vengono molto utilizzate perché sono molto specifiche nei confronti dei propri substrati, sono stabili a diversi pH e temperature e possono svolgere diverse funzioni [115]. In particolare, la ficina si distingue grazie alle diverse attività che può svolgere, tra cui:

- Attività antiparassitaria: riesce a degradare le uova e i vermi di diversi parassiti grazie alla sua azione proteolitica: uno studio ha dimostrato che una esposizione di soli 30 minuti ad una soluzione salina che contiene ficina alla concentrazione di 30 μ M, riesce a provocare danni alla cuticola di vermi adulti come *Heligmosomoides bakeri* [116] e [117].
- Attività fibrinolitica: grazie allo studio di Hamed e collaboratori, si è scoperto che il *Ficus carica* contiene sia enzimi con proprietà pro-coagulanti che enzimi con attività anticoagulante. Queste proteasi sono contenute all'interno del lattice e sono la ficina, che è in grado di attivare il fattore X della coagulazione e la serin proteasi FPIII che ha un'attività fibrinolitica. Il fattore X, una proteina del fegato viene convertito in fattore Xa (attivato) e successivamente si lega al fattore Va e a ioni calcio che si trovano sulla superficie delle piastrine, andando così a formare un complesso che trasforma la protrombina in trombina attiva. La trombina attivata poi, trasforma il fibrinogeno in fibrina insolubile e va a costituire la rete che intrappola le cellule del sangue e forma il coagulo. La serin proteasi FPIII invece, riesce a degradare il fibrinogeno in modo selettivo e progressivo: in cinque minuti riesce a degradare

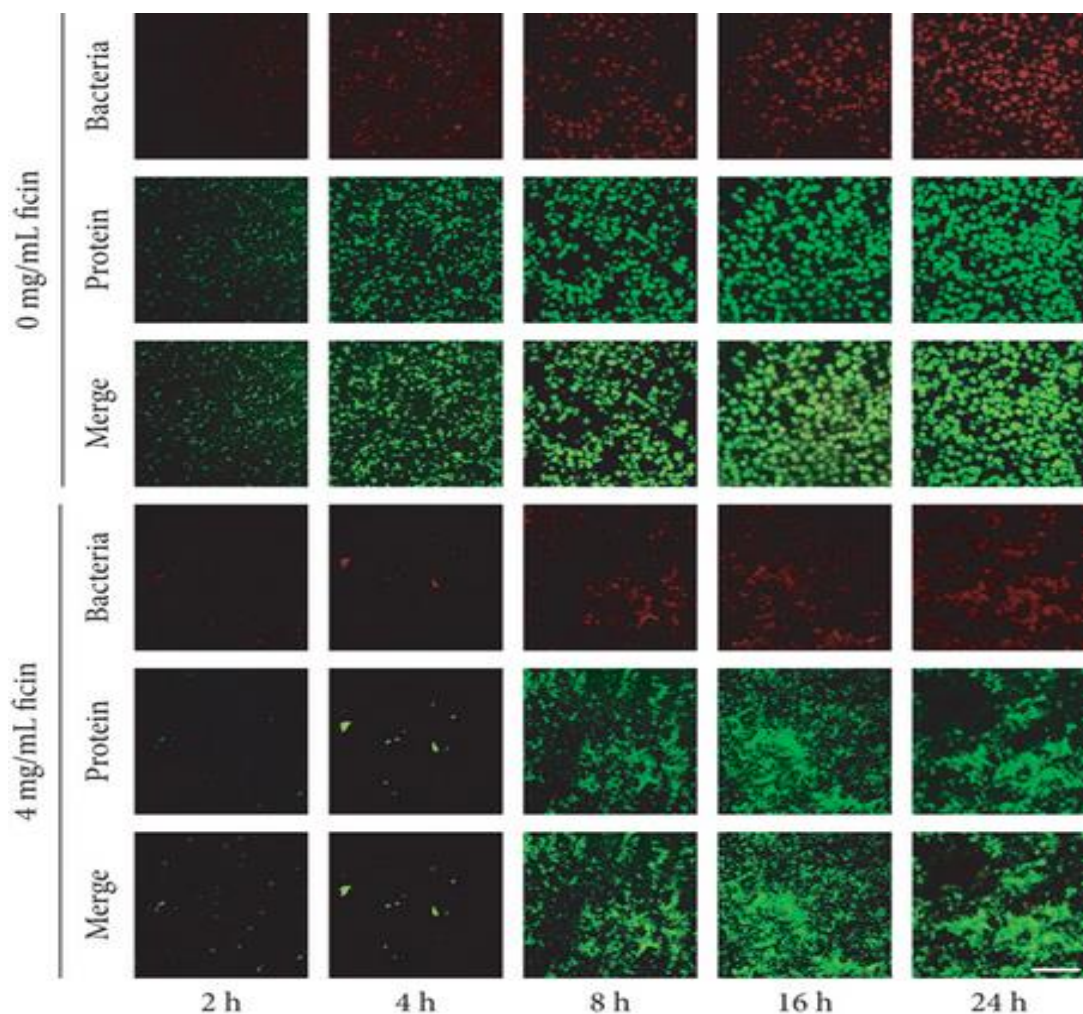
totalmente la subunità alfa, quella beta in quindici minuti e la gamma in circa due ore. Inoltre, ha avuto un effetto anticoagulante sia sulla via intrinseca che su quella estrinseca, le due vie da cui parte la coagulazione, che convergono nell'attivazione del fattore X [119].

- Attività antinfiammatoria: un'altra proprietà interessante della ficina è proprio quella antinfiammatoria nei confronti di infiammazioni cutanee. Il meccanismo d'azione avviene attraverso due fasi, in primo luogo avviene l'inibizione dell'espressione del RNA messaggero e della proteina NO sintasi inducibile, un enzima pro-infiammatorio importante nella risposta immunitaria poiché riesce a produrre grande quantità di NO (ossido nitrico) che causa danni a parassiti, batteri e cellule tumorali. La seconda fase invece prevede l'inibizione della fosforilazione di alcune proteine coinvolte nella via di segnalazione infiammatoria, andando a bloccare così la cascata che porta alla risposta infiammatoria [118].
- Attività cosmetiche: potenzialmente la ficina potrebbe anche avere un ruolo come agente schiarente da utilizzare all'interno di prodotti cosmetici, grazie al fatto che in uno studio su un modello di melanoma murino, è riuscita ad inibire la sintesi di melanina [118].
- Attività antibiofilm: uno studio condotto da Sun e collaboratori, ha documentato un'ulteriore proprietà della ficina: la capacità di inibire la formazione del biofilm formato dallo *Streptococcus mutans*, batterio in grado di causare la carie dentale, una delle infezioni batteriche più diffuse a livello mondiale. La carie è causata dai batteri della placca che, nutrendosi degli zuccheri introdotti con la dieta, producono acidi capaci di danneggiare lo smalto dentale. Proprio la formazione di questi acidi, insieme alla sintesi di polisaccaridi extracellulari, favoriscono l'adesione irreversibile del batterio alla superficie dei denti, che porta alla proliferazione e maturazione dello *Streptococcus mutans*, il quale inizia a formare matrice extracellulare andando a costituire una struttura organizzata e complessa. Questa matrice avvolge i batteri e forma il biofilm, una barriera pericolosa che impedisce agli antibiotici e agli antimicrobici di raggiungere i microrganismi, conferendogli una resistenza molto superiore rispetto alla specie batterica in forma libera. In più all'interno di questo sistema i batteri riescono a comunicare tra loro attraverso una segnalazione chimica chiamata quorum sensing, riuscendo a coordinare e regolare il loro comportamento per mantenere il biofilm stesso [120]. L'effetto inibitorio della

ficina sulla formazione del biofilm si è rivelato essere dose-dipendente e ha portato diversi risultati:

- 1- La riduzione della biomassa batterica e la diminuzione dell'attività metabolica del biofilm
- 2- La degradazione dei polisaccaridi extracellulari, con conseguente disorganizzazione nella struttura del biofilm, causata anche dalla diminuzione della sintesi dei glucani insolubili in acqua
- 3- La riduzione della produzione di acido lattico, uno dei fattori di virulenza cariogena di *Streptococcus mutans*

Tutti questi effetti sono riconducibili al meccanismo d'azione della ficina: agisce degradando le proteine che costituiscono la matrice extracellulare del biofilm, destabilizzandone la struttura. Quindi l'effetto non è di natura battericida e non agisce direttamente sui batteri, ma piuttosto sulla matrice che li protegge e li sostiene [120].



Questa immagine mostra la colorazione dei batteri e delle proteine nel biofilm di *Streptococcus mutans* nel corso del tempo. Si confronta il gruppo non trattato (0 mg/ml di ficina) con il gruppo trattato (4 mg/ml di ficina), a cinque diversi tempi: 2,4,8,16,24 ore. I batteri sono stati colorati in rosso e le proteine in verde.

1.7 Tecniche estrattive e integratori

In Europa, diverse parti del *Ficus carica* vengono utilizzate in diversi ambiti, tra cui quello cosmetico, dove il frutto viene polverizzato e il prodotto viene autorizzato come condizionante per la cute; l'estratto di fico viene usato come umettante, il succo come astringente e l'acqua di fichi come mascherante degli odori. Questa è una miscela aromatica acquosa ottenuta dalla distillazione in corrente di vapore del frutto, che neutralizza i cattivi odori andando a saturare i recettori del naso coprendo sgradevoli sentori con un aroma fresco e fruttato.



Il *Ficus carica* viene utilizzato anche come integratore alimentare, infatti il Ministero della Salute italiano consente l'utilizzo di diverse parti della pianta: fiori, foglie, lattice, gemme, frutto e radici. Per i prodotti a base di lattice e foglie, vengono riconosciute alcune funzioni fisiologiche come il supporto alla digestione, la funzionalità delle vie aeree e delle mucose respiratorie e la regolarità intestinale. L'impiego degli integratori è autorizzato anche in

Francia e in Belgio ma, con parti della pianta diverse da quelle autorizzate in Italia. Tuttavia, l'EFSA (*European Food Safety Authority*), l'agenzia dell'Unione europea che tutela i consumatori analizzando la sicurezza di alimenti, non ha autorizzato nessuna indicazione specifica sulla salute (claim salutistico) per il *Ficus carica*, poiché le indicazioni sulla salute presentate alla Commissione Europea sono ancora in sospeso; l'EFSA, già nel 2010, aveva inoltre concluso che i dati disponibili non fossero sufficienti a provare un nesso di causa-effetto tra il consumo del fico e l'effetto antiossidante [135] e [134].

Il macerato glicerico di *Ficus carica* è conosciuto anche come gemmoderivato o macerato glicerinato ed è una preparazione fitoterapica che deriva dalla gemmoterapia (branca della fitoterapia), sviluppata dagli anni '60 dal medico Pol Henry. Questo tipo di macerato è ottenuto dall'estratto di tessuti meristematici vegetali, tessuti formati da cellule giovani con un'attività di divisione cellulare molto intensa, come gemme, radichette (le prime radici embrionali che si formano durante la germinazione del seme) e tessuti cambiali (responsabili della crescita in spessore di fusti e radici) [138] e [137]. Questi tessuti sono particolarmente ricchi di diversi composti, tra cui:

- Auxine: principali ormoni vegetali che stimolano l'espansione delle cellule andando a determinare la crescita e lo sviluppo del fusto e delle radici, concentrando l'energia di crescita sulla punta principale della pianta
- Fattori di crescita: coordinano e controllano i processi vitali della pianta
- Gibberelline: o acidi gibberellici, sono fitormoni naturali che riescono a stimolare sia la crescita cellulare che la germinazione dei semi e la fioritura
- Enzimi
- Proteine
- Acidi nucleici

La preparazione del macerato glicerico si fa seguendo le indicazioni riportate nella Farmacopea francese che la suddivide in tre fasi:

- 1- Le gemme di *Ficus carica* vengono raccolte quando la pianta contiene la massima concentrazione dei principi vitali (tempo balsamico), cioè alla fine dell'inverno o all'inizio della primavera
- 2- Il materiale vegetale fresco, dopo una pulizia precisa, viene ridotto e triturato per aumentare la superficie di contatto con il solvente e favorire l'estrazione di principi attivi; poi viene immerso in alcool a 90° in un recipiente di vetro scuro per circa

cinque giorni per far avvenire la macerazione. Successivamente, viene addizionata una miscela di acqua e glicerina in rapporto 1:1 per far proseguire la macerazione per altre tre settimane. Il rapporto tra droga e solvente, calcolato su peso secco della droga, è pari a 1:20 e corrisponde al 5%

- 3- Alla fine del periodo di macerazione, il prodotto viene filtrato per eliminare i residui vegetali indesiderati e si ottiene il macerato glicerico base. Successivamente questo, viene diluito con una miscela costituita da glicerina, alcol etilico e acqua in rapporto 1:10 nelle proporzioni stabilite dalla Farmacopea, ottenendo così il macerato glicerico pronto ad essere utilizzato.



2 Attività gastroprotettiva del *Ficus carica*

2.1 Analisi primo caso studio

In questo capitolo andremo a prendere in considerazione più dettagliatamente la capacità gastroprotettiva del *Ficus carica*: le evidenze scientifiche che sono state descritte nel capitolo precedente descrivono il fico come una pianta medicinale complessa, il cui potenziale terapeutico riguarda diversi ambiti clinici. Una tra le applicazioni più documentate nella tradizione è proprio quella relativa alla protezione della mucosa gastrica e, nonostante le numerose attestazioni che si hanno dei secoli precedenti, solo negli ultimi anni la ricerca scientifica ha iniziato a prendere in considerazione la comprensione delle vie biochimiche e molecolari che provano la manifestazione di questa attività. Si è cercato di identificare i composti e i bersagli specifici coinvolti nella risposta gastroprotettiva ed è proprio questo l'obiettivo di questo capitolo: analizzare la sperimentazione, i parametri indagati e i risultati ottenuti in modo da evidenziare le potenzialità di *Ficus carica* nel trattamento di patologie gastriche quali l'ulcera gastrica e la colite ulcerosa.

2.1.1 Ulcera peptica

L'ulcera peptica è una delle patologie gastrointestinali più diffuse a livello globale, è una lesione profonda localizzata nella parete interna dello stomaco in seguito ad un'alterazione di equilibrio tra fattori aggressivi e i sistemi di difesa e rigenerazione della parete gastrica. La differenza che ha con la gastrite è che quest'ultima è solo un'inflammatione superficiale, mentre nell'ulcera si ha una perdita di tessuto gastrico che può estendersi a più strati dello stomaco. In situazioni fisiologiche la mucosa gastrointestinale è protetta da diversi fattori quali la produzione di muco e bicarbonato da parte delle cellule mucipare che rivestono la superficie interna dello stomaco andando a creare un pH neutro a livello della mucosa; le cellule epiteliali che, grazie al trasporto di membrana e giunzioni strette, rimuovono gli ioni idrogeno in eccesso ed evitano che avvenga la retrodiffusione di H^+ (o back diffusion), ossia il movimento degli ioni idrogeno dal lume alla parete gastrica, dove causano corrosione e infiammazione. Anche il flusso ematico della mucosa gastrica rimuove l'acido che si trova in eccesso; in più le prostaglandine e i fattori di crescita riparano la mucosa e la mantengono in buona salute.

Questi sistemi di protezione possono venire meno a causa dell'interferenza di alcuni fattori:

- *Helicobacter pylori*: è un batterio gram-negativo a forma di spirale che infetta la mucosa dello stomaco e parte dell'intestino, esso agisce attraverso un meccanismo d'azione che si divide in fasi:
 - 1- Neutralizzazione dell'acido dello stomaco (che distruggerebbe il batterio), grazie alla produzione di ureasi, un enzima che trasforma l'urea presente nello stomaco in ammoniaca e CO₂ creando così un ambiente favorevole alla crescita batterica
 - 2- Penetrazione nella mucosa che avviene grazie alla sua forma a spirale e ai flagelli che gli permettono di muoversi attraverso lo strato di muco per raggiungere le cellule sottostanti
 - 3- Adesione alle cellule epiteliali grazie alle adesine, proteine particolari; questo permette al gram negativo di rimanere al riparo dall'acido e dal riconoscimento da parte del sistema immunitario
 - 4- Danno tissutale grazie al rilascio delle tossine che creano danno alle cellule della parete dello stomaco, indebolendo lo strato protettivo
 - 5- Infiammazione cronica che diminuisce le difese dello stomaco rendendolo vulnerabile all'azione dei succhi gastrici e portando eventualmente, anche alla formazione di ulcere
- FANS: i farmaci antinfiammatori non steroidei che producono infiammazione della mucosa e talvolta la formazione di ulcere. Questo avviene grazie al loro meccanismo d'azione: essi bloccano l'enzima ciclossigenasi che porta all'inibizione della trasformazione dell'acido arachidonico in prostaglandine, le principali molecole che mediano il dolore. In più i FANS diminuiscono la secrezione di bicarbonato e muco, due fattori protettivi fondamentali
- Fumo di sigaretta: rende i pazienti fumatori più predisposti a sviluppare ulcere peptiche e che queste siano recidive.

Le terapie che sono disponibili oggi (inibitori di pompa protonica, farmaci anti H₂, antiacidi, farmaci anti *Helicobacter pylori*) sono efficaci nel controllo dei sintomi in acuto, ma hanno alcuni limiti nei confronti di patologie recidive e a lungo andare portano a diversi effetti collaterali; questo ha stimolato un interesse maggiore nella ricerca di alternativi terapeutici di origine naturale.

2.1.2 Introduzione analisi studio

In questo contesto si inserisce lo studio di Shady e collaboratori che nel 2025 hanno condotto un'analisi sulle proprietà gastroprotettive dell'estratto metanolico del lattice del *Ficus*

carica, prodotto dal siconio immaturo e dalla pagina inferiore delle foglie e poi secreto dai vasi laticiferi. Questo lattice, come visto in precedenza, è ricco di enzimi proteolitici, tra cui la ficina e composti bioattivi come polifenoli, alcaloidi, terpeni e flavonoli che hanno attività nel trattare infezioni parassitarie intestinali, disturbi dell'apparato gastrointestinale, verruche e anche manifestazioni infiammatorie che riguardano la cute. Questo studio si è posto l'obiettivo di verificare sperimentalmente l'attività antiulcera dell'estratto, prendendo come modello dei ratti maschi albinici Wistar standardizzati ai quali è stata indotta un'ulcera attraverso somministrazione di indometacina. Si è provato a identificare i meccanismi molecolari alla base di questo effetto, utilizzando l'espressione genica, la farmacologia di rete (che utilizza dei database biologici per vedere come un composto interagisce all'interno dell'organismo) e il docking molecolare computazionale (una simulazione al computer che, attraverso modelli matematici, calcola la posizione tridimensionale e l'orientamento del farmaco all'interno del sito attivo).

2.1.3 Parametri utilizzati nello studio

Il lattice è stato raccolto a Sohag, una città in Egitto a maggio del 2021, prelevando il secreto nelle prime ore del mattino, da siconi verdi e immaturi e dalla pagina inferiore delle foglie, senza usare alcuna forza meccanica. Il materiale è stato conservato nel ghiaccio durante tutta la fase di raccolta e poi è stato stoccato a -20° fino al momento dell'analisi. L'estrazione si è fatta attraverso la macerazione in metanolo seguita da evaporazione a pressione ridotta con evaporatore rotante (Rotavapor), che ha permesso di rimuovere in modo rapido i solventi liquidi dalla soluzione senza rovinare le sostanze sensibili. L'estratto ottenuto è stato denominato EFCL (Extractum Fici Caricae Latici) e tenuto a bassa temperatura fino alle analisi.

Per identificare i composti responsabili dell'attività biologica, l'estratto è stato sottoposto a profilazione metabolica grazie al sistema LC-MS/MS ibrido Q-TOF ad alta risoluzione o spettrometro di massa ibrido quadrupolo-tempo di volo (Synapt G2 HDMS, Waters) che accoppia la cromatografia a uno spettrometro di massa ad alta risoluzione per identificare molecole presenti in piccolissime tracce.

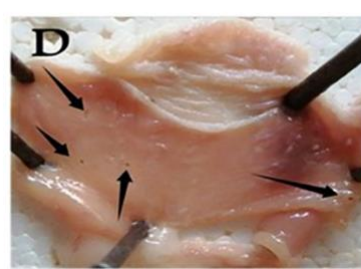
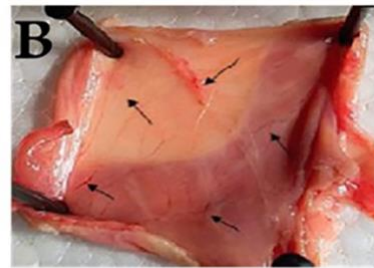
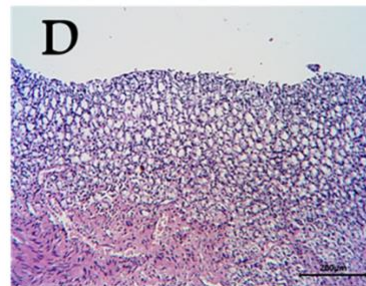
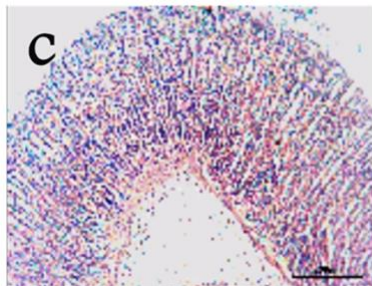
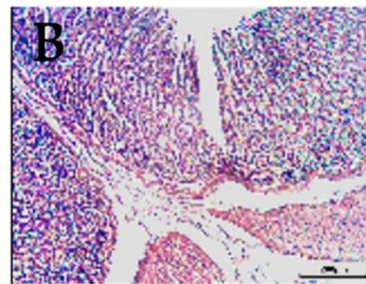
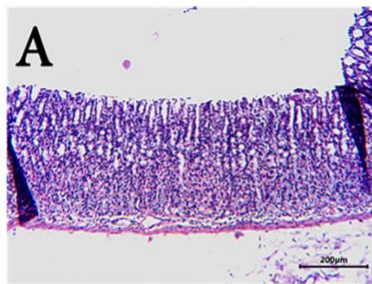
Un campione di 1 mg è stato separato su colonna BEH C18 a 40°, BEH sta per Bridged Ethyl Hybrid, un materiale efficace e stabile, C18 indica che la fase stazionaria (quella immobile) è formata da catene di 18 carboni e separa composti con polarità medio-bassa; i 40° servono a stabilizzare la separazione. La separazione dei composti avviene usando due solventi in

proporzioni che variano nel tempo: la fase A è formata da acqua e 0,1% di acido formico che favorisce la ionizzazione (è polare); la fase B è costituita da acetonitrile puro, è la fase meno polare che eluisce i composti idrofobici. Il gradiente sposta l'equilibrio progressivamente da A verso B, facendo uscire i composti dalla colonna in ordine di polarità decrescente. Successivamente, attraverso lo spettrometro di massa si sono ionizzate le molecole in due modi: in modo positivo si fanno acquisire alle molecole un protone, in modo negativo si fa perdere un protone; si usano entrambi i modi perché alcuni si ionizzano meglio in un senso e alcuni nell'altro. I dati dello strumento vengono poi convertiti in un formato standardizzato (mzML) attraverso ProteoWizard ed elaborati con MZmine, un software che estrae i picchi e allinea i dati per riuscire ad interpretarli. Infine, grazie alla HR-ESIMS, High Resolution Electrospray Ionization Mass Spectrometry, con enorme precisione si è misurata la massa esatta dalle molecole e si è confrontata così con i dati pubblicati in letteratura per capire quali composti fossero presenti. Sono stati trovati 20 composti tra cui peptidi come Ficus Latex peptide 3, ficina, cumarine, flavonoidi, isoflavonoidi, alcaloidi e altri metaboliti secondari come Ficuseptin-C, Ficuseptin-B, Ficusin-A che sembrano i responsabili dell'azione antiulcera dell'estratto.

Lo studio ha usato ratti maschi Wistar albini, con un peso compreso tra 150 e 200 grammi, mantenuti in una condizione controllata con un ciclo di luce e buio di 12 ore, una temperatura di 24°, umidità del 60-65% e una alimentazione standard. L'ulcera gastrica è stata indotta, dopo un periodo di acclimatazione dell'animale, attraverso la somministrazione quotidiana per via orale di indometacina a una dose di 5 mg/kg per 5 giorni consecutivi. Successivamente gli animali sono stati divisi in quattro gruppi da sei, e al termine del trattamento sono stati anestetizzati con un mix di ketamina e xilazina e sacrificati, gli stomaci sono stati asportati e incisi lungo la curvatura grande, lavati con soluzione fisiologica e sottoposti a esame al macroscopio. Il gruppo A è il gruppo di controllo, quello sano senza trattamento; il gruppo B è quello trattato solo con indometacina ed è il controllo negativo; il gruppo C è stato trattato con indometacina e poi con il farmaco di riferimento per l'ulcera: la cimetidina, un antistaminico antagonista dei recettori H₂ dell'istamina che inibisce la secrezione di acido gastrico. E l'ultimo gruppo D è quello trattato con indometacina e successivamente con l'estratto metanolico di *Ficus carica*.

L'immagine rappresenta micrografie ottiche delle lesioni della mucosa gastrica nei diversi gruppi: - A (mucosa normale); - B (lesioni della mucosa gastrica indotte da indometacina);

- C (gruppo trattato con cimetidina, ha lesioni mucosali lievi), - D (pretrattamento dei ratti con estratto di Ficus carica non mostra alterazioni della mucosa).



Le lesioni della mucosa sono state classificate con un sistema di punteggio da 0 a 3 in base alla profondità e dimensione delle ulcere:

- 0: assenza di lesioni
- 1: lesioni minori di 1mm
- 2: lesioni tra 2 e 4 mm
- 3: lesioni maggiori di 4 mm

L'indice di ulcera di ogni gruppo poi, si è ottenuto moltiplicando il numero di lesioni per il punteggio ottenuto in base alla gravità e si è fatta la media per ogni membro.

Si è poi misurata l'espressione genica di otto geni nel tessuto della mucosa grazie a RT-PCR quantitativa, una tecnica di analisi che rileva e misura con precisione la quantità di materiale genetico come DNA o RNA di un campione. I parametri si dividono in due categorie:

Mediatori proinfiammatori e fibrotici: vengono downregolati (la loro quantità diminuisce) grazie al trattamento con *Ficus carica*:

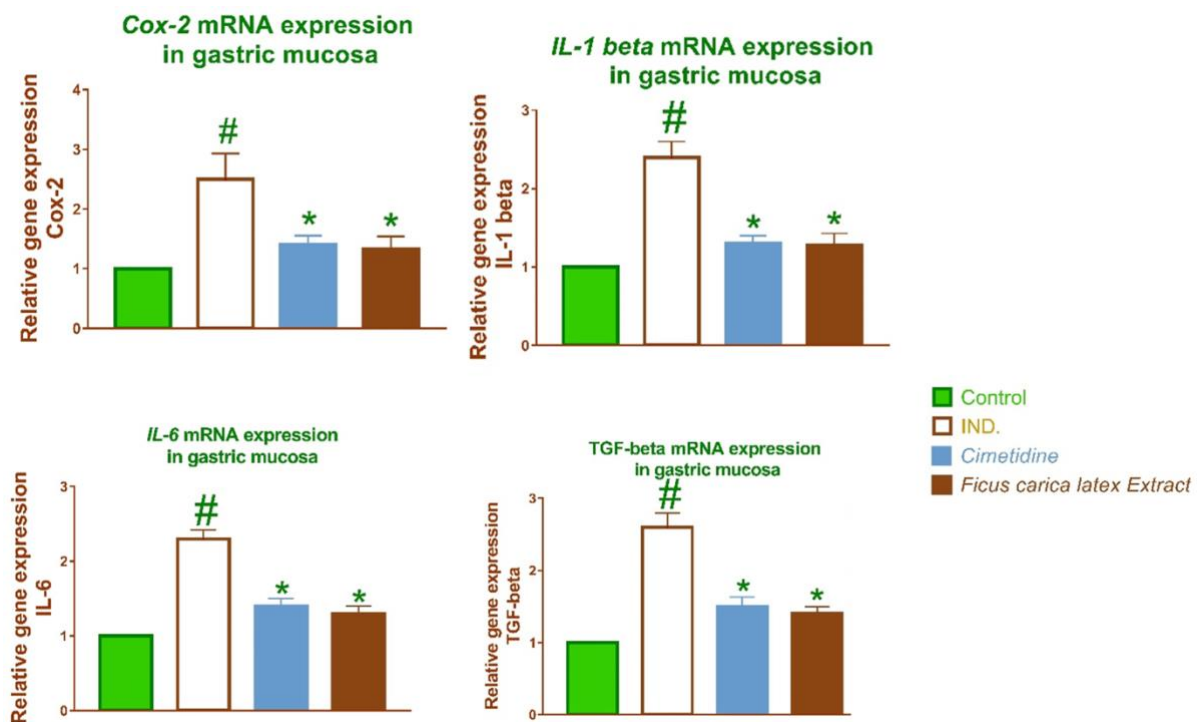
- IL-1 β (interleuchina-1 beta): citochina proinfiammatoria che modula diversi geni associati al danno tissutale e diminuisce la proliferazione delle cellule epiteliali gastriche. Nel gruppo trattato con indometacina la sua espressione è aumentata notevolmente, mentre il trattamento con l'estratto di fico ha riportato i livelli vicini a quelli del gruppo controllo
- IL-6 (interleuchina-6): citochina proinfiammatoria rilasciata dai macrofagi in seguito all'attivazione della risposta immunitaria; anche la sua espressione si è ridotta grazie al trattamento con il fico
- TNF- α (tumor necrosis factor-alpha): fattore importante dell'infiammazione che viene secreto dai macrofagi attivati; contribuisce alla progressione e peggioramento del danno alla mucosa; l'estratto di fico ne ha diminuito l'espressione
- COX-2 (cicloossigenasi-2): enzima coinvolto nella sintesi delle prostaglandine proinfiammatorie: se viene attivato nelle cellule epiteliali e nei fibroblasti concorre alla formazione della gastrite da FANS; anche la COX-2 ha diminuito la sua espressione dopo il trattamento con il fico
- TGF- β (transforming growth factor-beta): fattore con un doppio ruolo: nelle fasi intermedie e finali della guarigione favorisce la migrazione cellulare e la formazione di nuovi vasi (angiogenesi); nelle condizioni in cui viene sovraespresso cronicamente invece, favorisce la fibrosi e la formazione di cicatrici. L'indometacina ne ha innalzato i livelli mentre il *Ficus carica* li ha diminuiti
- IGF-1 (insulin-like growth factor 1): fattore che regola la rigenerazione dei tessuti molli, ha un ruolo nell'angiogenesi e nella riepitelizzazione dell'ulcera; la sua

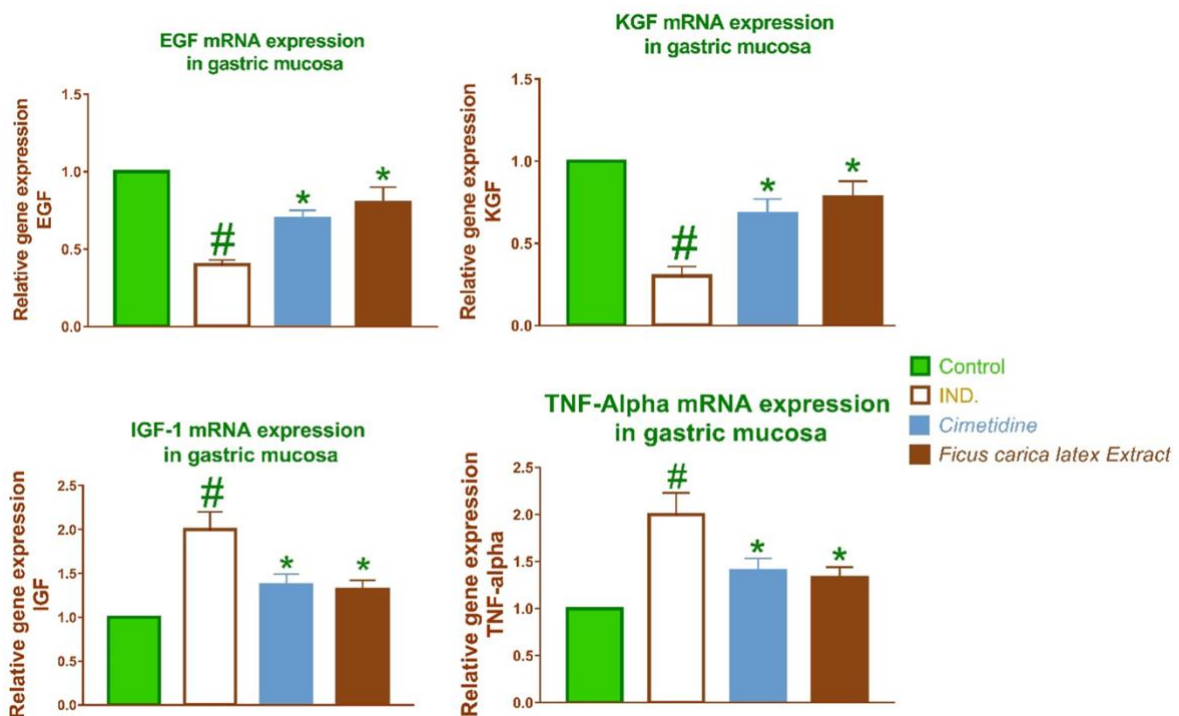
attivazione prolungata può causare iperplasia o metaplasia: il fico ne ha ridotto l'espressione, riuscendo a prevenire rischi di alterazioni cellulari

Fattori di guarigione e riparazione della mucosa: vengono upregolati (aumenta la loro produzione) grazie al trattamento con *Ficus carica*:

- EGF (epidermal growth factor): fattore che stimola la proliferazione epiteliale e velocizza la riepitelizzazione dell'ulcera; nel tessuto gastrico dei ratti con ulcera la sua espressione era minore rispetto al gruppo sano: l'estratto di *Ficus carica* ne ha ripristinato i livelli provocando un effetto protettivo sulla mucosa
- KGF (keratinocyte growth factor o FGF-7): fattore della famiglia dei fattori di crescita dei fibroblasti, favorisce la differenziazione e la proliferazione delle cellule epiteliali e migliora la tolleranza della mucosa. Nei ratti con ulcera era soppresso ed è stato ripristinato dopo il trattamento con l'estratto di fico.

Le immagini rappresentano l'espressione genica relativa di COX-2, IL-1 β , IL-6, TGF- β , EGF, KGF, IGF-1 e TNF α nel tessuto della mucosa gastrica dei diversi gruppi di ratti, determinata mediante RT-PCR quantitativa; le barre rappresentano la media e la deviazione standard (SD).





L'upregolazione di EGF e KGF stimola e velocizza la guarigione delle cellule, mentre la downregolazione di TGF- β e IGF-1 protegge dalla fibrosi e dal rischio di alterazioni cellulari, andando a garantire una corretta guarigione.

2.1.4 Risultati

L'esame macroscopico degli stomaci ha confermato i dati molecolari che si sono ottenuti. Il gruppo B presentava delle grandi lesioni emorragiche nella mucosa; il gruppo C aveva lesioni lievi; il gruppo D, quello trattato con il fico, aveva una mucosa praticamente normale, paragonabile a quelli del gruppo di controllo sano. L'indice ulceroso che è stato calcolato su una scala da 0 a 3, nel gruppo B trattato solo con indometacina, è risultato pari a $117,32 \pm 23,4$ a causa dell'elevatissimo numero di lesioni gravi; nel gruppo C a $2,0 \pm 1,01$ e nel gruppo D trattato con il fico, pari a $1,33 \pm 2,3$.

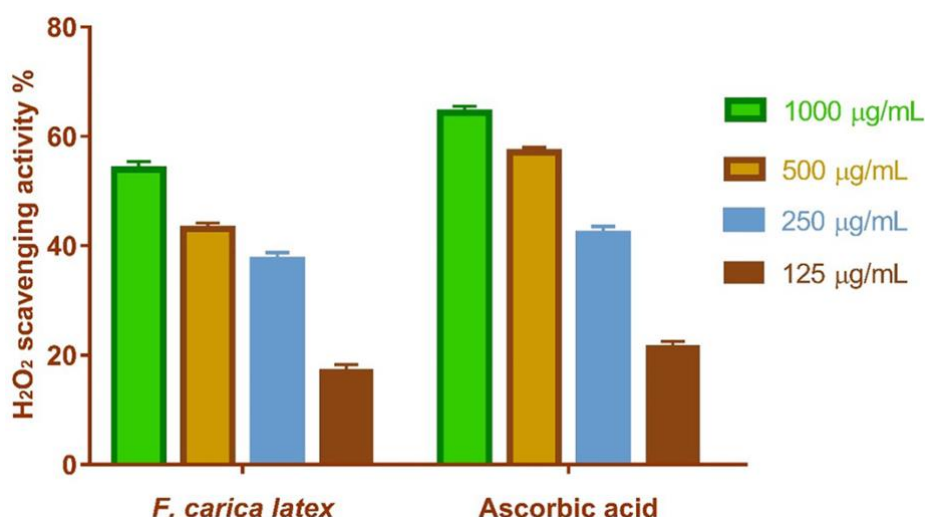
L'indice preventivo (PI%) dell'estratto invece, è la percentuale di protezione che fornisce il trattamento rispetto al danno creato dall'indometacina, calcolato con la formula:

$$PI\% = [(U.I. \text{ indometacina} - U.I. \text{ trattamento}) / U.I. \text{ indometacina}] \times 100$$

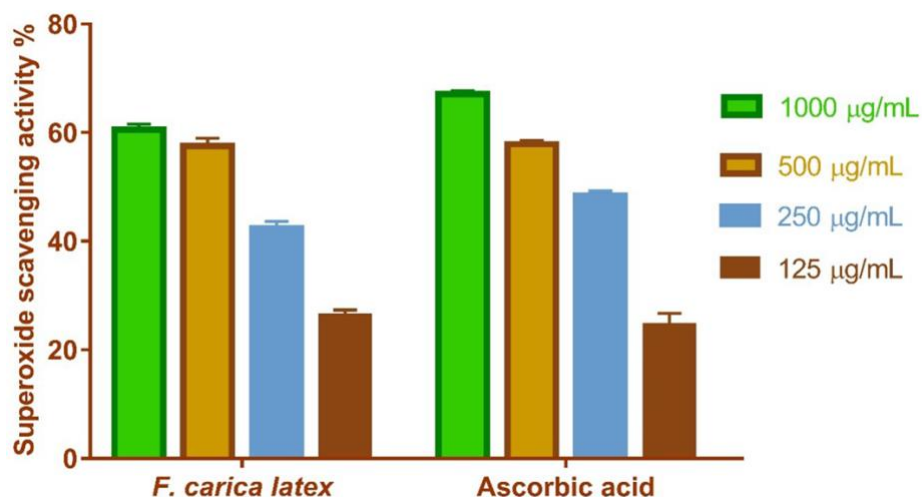
è risultato del 96,59% (quello della cimetidina è di 98,2%), andando a dimostrare un'efficacia molto alta di gastroprotezione. È stato condotto inoltre un esame istologico su sezioni di stomaco colorate con ematossilina-eosina e ha confermato l'assenza di alterazioni della mucosa nel gruppo trattato con l'estratto di *Ficus carica*.

Un'altra attività indagata in questo studio che ha portato ottimi risultati è stata quella antiossidante: prima della sperimentazione si è valutato l'effetto antiossidante dell'estratto di fico con due saggi in vitro. Questo si è fatto perché lo stress ossidativo è uno dei meccanismi che concorrono alla formazione dell'ulcera gastrica a causa della formazione di ROS successivamente alla somministrazione di indometacina. Le specie reattive dell'ossigeno coinvolte sono il perossido di idrogeno (H_2O_2) e il radicale superossido ($O_2^{\bullet-}$), che danneggiano le membrane, le proteine e la mucosa andando a peggiorare la lesione; così si è testata la capacità del lattice di fico nel neutralizzare questi ROS, per vedere se effettivamente fosse in possesso dell'attività di scavenging. I test condotti sono stati il saggio dello scavenging del perossido di idrogeno, in cui si è misurato quanto l'estratto ha degradato il perossido di idrogeno e il saggio dello scavenging del superossido, in cui si è misurato quanto l'estratto ha degradato il superossido. I risultati ottenuti sono stati molto promettenti: nel primo saggio si è ottenuta una IC_{50} (concentrazione inibitoria al 50%, cioè la concentrazione di sostanza per neutralizzare il 50% dei radicali) di 179,6 $\mu g/mL$, contro 181 $\mu g/mL$ dell'acido ascorbico (vitamina C) usato come standard di riferimento; nel secondo saggio il fico ha dimostrato una IC_{50} più bassa 149.6 $\mu g/mL$ (quindi più potente) di quella della vitamina C (159.5 $\mu g/mL$) dimostrando che l'estratto di lattice sia leggermente più efficace dello standard nei confronti del radicale superossido.

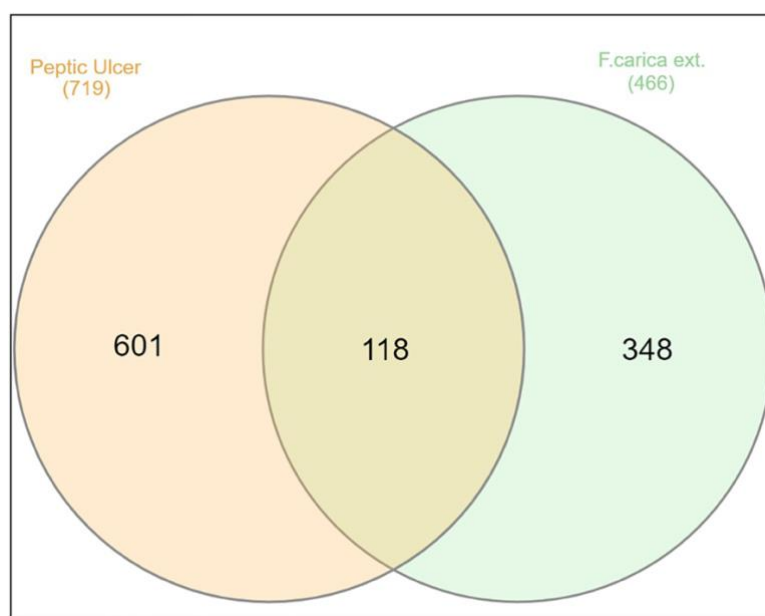
L'immagine rappresenta l'attività di scavenging del perossido di idrogeno dell'estratto di *Ficus carica* a diverse concentrazioni (1000 $\mu g/mL$, 500 $\mu g/mL$, 250 $\mu g/mL$, 125 $\mu g/mL$).



L'immagine rappresenta l'attività di scavenging del radicale superossido del *Ficus carica* a diverse concentrazioni (1000 $\mu g/mL$, 500 $\mu g/mL$, 250 $\mu g/mL$, 125 $\mu g/mL$).



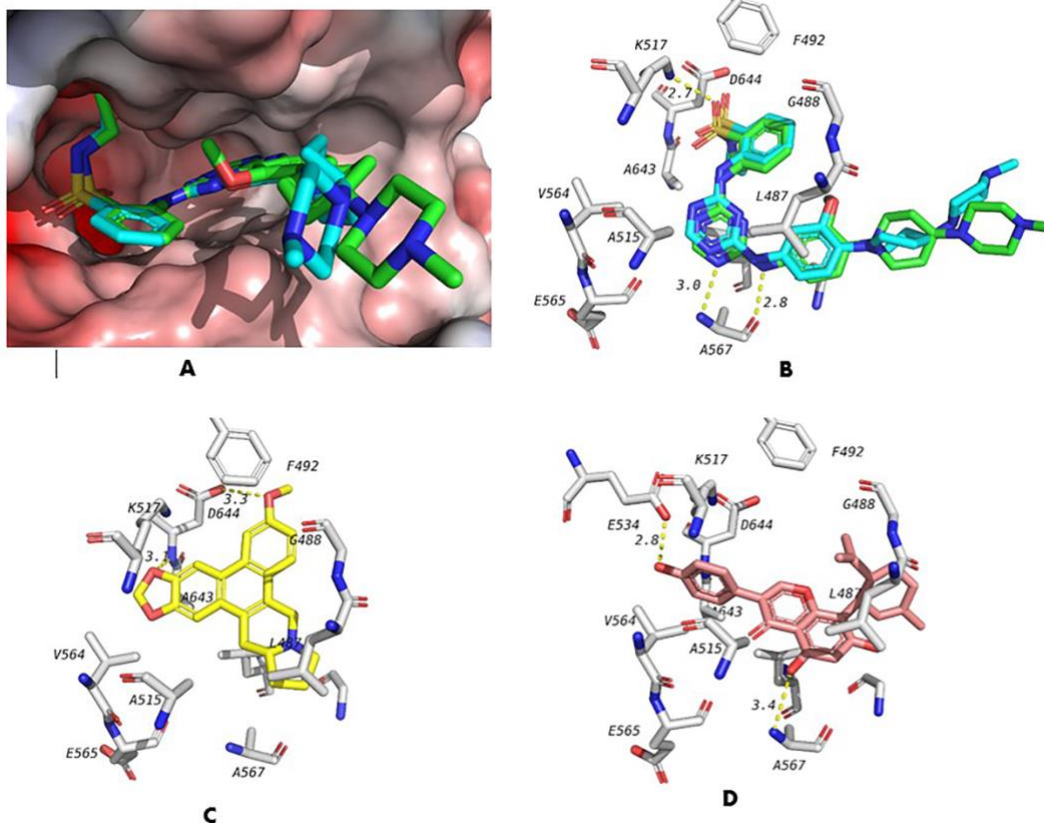
Successivamente, per trovare i possibili bersagli molecolari coinvolti nell'effetto antiulcera dell'estratto di fico, lo studio ha usato un approccio di farmacologia di rete. Sono stati raccolti, grazie ai database BATMAN-TCM e Swiss Target Prediction (due piattaforme bioinformatiche che prevedono meccanismi d'azione, possibili interazioni e come le molecole interagiscono nell'organismo), 466 geni bersaglio associati ai composti identificati nel lattice di fico, successivamente standardizzati con i nomi ufficiali grazie al database UniProt che cataloga le proteine di tutti gli organismi. Contemporaneamente, dai tre database più importanti per la genetica GeneCards, CTD e DisGeNET, sono stati raccolti 719 geni coinvolti nell'ulcera peptica nell'uomo. Confrontando i due insiemi attraverso un diagramma di Venn, sono stati individuati 118 geni in comune, ossia i potenziali bersagli per i composti del fico.



Questi 118 geni sono stati poi caricati nel database STRING per costruire una rete di interazione proteina-proteina, successivamente analizzata con il software Cytoscape. Tramite CytoHubba (che aiuta a scoprire i geni e proteine che controllano i processi cellulari), sono stati identificati i 10 geni con maggior rilevanza nella patologia: AKT1, TNF, CASP3, EGFR, HSP90AA1, JUN, SRC, ESR1, PTGS2 e HSP90AB1. Questi geni sono i bersagli individuati per la successiva fase di docking molecolare.

Per l'ultima fase dello studio si è fatta una simulazione computazionale per verificare la probabile interazione tra i venti composti attivi trovati nell'estratto di fico e i sette recettori coinvolti nei processi di infiammazione e riparazione: FGFR, COX-2, TNF- α , TGF- β R, EGFR, IGFR-1R e IL-1R1. Le strutture tridimensionali dei composti sono state ottenute da PubChem, mentre quelle dei recettori dal Protein Data Bank e il docking è stato condotto con il software AutoDock Vina. Tra tutti i composti testati, Ficuseptin-C ha ottenuto il punteggio migliore nei confronti del recettore FGFR, formando legami idrogeno con il sito attivo della proteina; anche Ficusin-A sullo stesso bersaglio molecolare ha mostrato un risultato molto simile mentre Ficuseptin-B ha ottenuto punteggi alti sia su FGFR che su COX-2. Questi tre composti sono quindi risultati i migliori candidati grazie alla maggiore possibile affinità nei confronti dei recettori coinvolti nell'ulcera peptica.

L'immagine rappresenta i risultati dello studio di docking dei composti identificati nel sito attivo del recettore del fattore di crescita dei fibroblasti (FGFR). A- ligando co-cristallizzato docckato in blu sovrapposto alla sua posa cristallografica in verde. B- posa di docking e interazioni del ligando co-cristallizzato. C- posa di docking e interazioni del Ficuseptin-C in giallo, D- posa di docking e interazioni del Ficusin-A in rosa.



2.1.5 Discussione Risultati

I risultati ottenuti da questo studio, seppur provenendo da metodologie diverse e pur essendo di diverso tipo (chimico, molecolare, anatomico e computazionale), puntano tutte nella stessa direzione.

La diminuzione dell'indice ulceroso è il dato anatomico che ha dimostrato che effettivamente i ratti trattati con l'estratto di *Ficus carica* presentavano meno lesioni gastriche rispetto al gruppo trattato con indometacina. Questo è stato dimostrato anche istologicamente.

La normalizzazione dell'espressione genica è il dato molecolare, poiché i geni che sono stati alterati dalla somministrazione con indometacina (IL-1 β , IL-6, TNF- α , COX-2, TGF- β , IGF-1, EGF e KGF), sono tornati verso valori normali, simili a quelli del gruppo di controllo A. Ciò ci fa anche capire il meccanismo d'azione che porta alla diminuzione dell'indice ulceroso.

L'attività antiossidante è il dato chimico testato in vitro, che dimostra la capacità dell'estratto di fico nel neutralizzare i radicali liberi dell'ossigeno che provocano danno ossidativo.

L'ultimo dato è quello computazionale: il docking, che attraverso la simulazione al computer ci suggerisce che Ficuseptin-C, Ficuseptin-B e Ficusin-A hanno le migliori affinità per i più importanti recettori coinvolti nell'ulcera peptica, FGFR e COX-2. Tuttavia, il docking consente di formulare solo un'ipotesi sul meccanismo d'azione dei composti ma non dimostra che tale interazione avvenga realmente all'interno dell'organismo [10].

2.2 Introduzione secondo caso studio

Il secondo studio che prendiamo in considerazione sposta il focus sugli effetti di *Ficus carica* sulla motilità gastrointestinale all'interno di una patologia più complessa, quella della colite ulcerosa. A questo scopo viene impiegata la frazione acquosa del fico, cioè l'estratto ottenuto in acqua partendo dal frutto essiccato del fico.

I disturbi gastrointestinali comprendono diverse condizioni che riescono ad alterare la secrezione mucosale e la motilità del tratto gastrointestinale; tra queste rientra proprio la colite ulcerosa. Questa malattia è una patologia infiammatoria cronica che è legata alla perdita di equilibrio dell'omeostasi immunitaria dell'epitelio intestinale, è di origine multifattoriale ed è associata a un potenziale rischio di neoplasie coloretali. Essa è spesso accompagnata da stipsi, ossia rallentamento del transito intestinale con feci dure e da ritardo nello svuotamento gastrico, problematico nei pazienti sottoposti ad alimentazione artificiale tramite sondino (nutrizione enterale). Il fico, da sempre utilizzato nella medicina tradizionale come lassativo naturale e rimedio per i disturbi gastrointestinali, viene studiato per la prima volta in un modello che unisce colite indotta da destrano solfato di sodio (DSS) e stipsi indotta da loperamide.

2.2.1 Colite ulcerosa

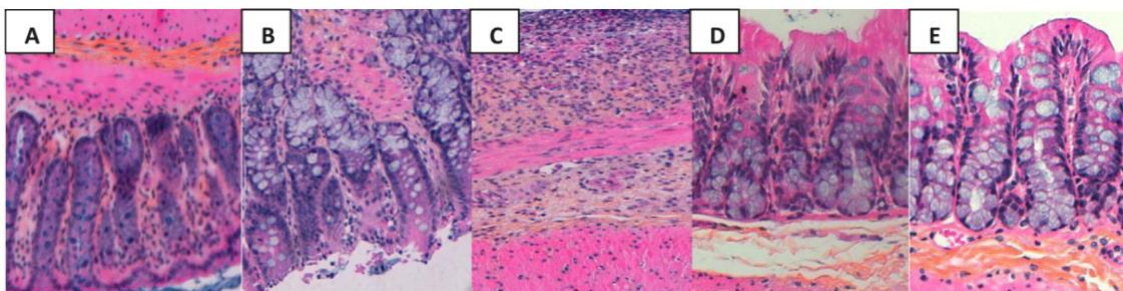
La colite ulcerosa è una patologia infiammatoria cronica e ulcerativa che si forma dal retto, dove può rimanere localizzata, oppure si può propagare a tutto il colon. L'infiammazione prende in considerazione la mucosa e la sottomucosa, nella forma grave invece si estende fino alla muscolari propria, la parete muscolare responsabile della propulsione del contenuto intestinale. Nelle fasi iniziali della malattia, la mucosa è arrossata e granulosa, in più compaiono zone emorragiche e scompare il normale pattern vascolare fisiologico. Nelle forme peggiori, si formano ulcerazioni della mucosa molto grandi, accompagnate dalla formazione di un essudato purulento. Tra le aree colpite dalle ulcerazioni possono anche presentarsi zone di mucosa infiammatoria iperplastica che appaiono come dei rilievi

polipoidi, delle escrescenze che si formano in seguito all'infiammazione cronica. A differenza del morbo di Crohn, non si sviluppano fistole o ascessi. Le cause non sono del tutto conosciute, ma si pensa che sia un insieme di fattori che porta allo sviluppo della malattia, tra cui la predisposizione genetica, l'alterazione della barriera epiteliale del colon, fattori ambientali e una risposta immunitaria anomala dell'intestino verso alcuni antigeni. I sintomi con cui si manifesta sono diarrea accompagnata frequentemente da muco e sangue, tenesmo rettale cioè la sensazione di dover evacuare anche quando l'intestino è vuoto, con presenza di dolore e spasmi muscolari dello sfintere anale; urgenza nella defecazione e dolori addominali. Si ha solitamente un'alternanza di fasi acute e periodi di remissione silenti, con una frequenza degli episodi sintomatici che è diverso da persona a persona: si possono avere uno o due attacchi l'anno fino a recidive molto ravvicinate che intaccano la vita del paziente riducendo i periodi di benessere e la qualità della vita. Se l'infiammazione non viene controllata, nel tempo si può andare incontro a un danno strutturale del colon e ad alterazioni precancerose irreversibili; per questo per prevenire le riacutizzazioni è consigliato continuare la terapia con farmaci antinfiammatori e immunomodulatori nei periodi di remissione [140] e [139].

2.2.2 Parametri utilizzati nello studio

Lo studio di Rtibi e collaboratori per valutare l'attività dell'estratto acquoso del fico essiccato, ha usato ratti Wistar maschi divisi in quattro gruppi:

- A: gruppo di controllo (HC), gruppo sano.
- B: gruppo a cui hanno somministrato solo la loperamide.
- C: gruppo a cui hanno indotto la colite ulcerosa con DSS e successivamente creato costipazione usando la loperamide.
- D: gruppo con colite ulcerosa e costipazione, a cui hanno somministrato l'estratto al primo dosaggio: 150 mg/kg per via orale.
- E: gruppo con colite ulcerosa e costipazione, a cui hanno somministrato l'estratto a un secondo dosaggio: 300 mg/kg per via orale.



L'immagine rappresenta la valutazione istopatologica della mucosa colica: sezioni dei colon di controllo (A) mostrano una mucosa intatta con superficie epiteliale normale; nel gruppo (B) con costipazione indotta da loperamide si nota un'alterazione delle strutture della mucosa; nei ratti con colite indotta da DSS (C) si nota una grande distruzione dell'epitelio e delle ghiandole, infiltrazione polimorfonucleata, ulcerazione e infiammazione della sottomucosa. Nei gruppi trattati con l'estratto acquoso di *Ficus carica* (D, E) si può notare come la mucosa venga protetta dalla distruzione epiteliale e ghiandolare.

Il procedimento per ottenere l'estratto è stato il seguente:

- 1- Sono stati raccolti i fichi maturi e successivamente esposti al sole
- 2- Dopo l'essiccazione i fichi sono stati polverizzati con un frullatore elettrico
- 3- La polvere ottenuta è stata posta in acqua distillata in rapporto 1:5 (1 parte di polvere per ogni 5 parti di acqua) e poi sottoposta ad agitazione magnetica per 24 ore, per far passare in soluzione i composti idrosolubili del frutto, cioè zuccheri, fibre solubili, polisaccaridi e composti fenoli e flavonoidi
- 4- Il liquido ottenuto poi è stato filtrato e liofilizzato, cioè disidratato a freddo grazie a sublimazione, per ottenere una polvere stabile da conservare fino al suo utilizzo.

Per misurare la velocità di svuotamento gastrico è stato usato il metodo del rosso fenolo, sia in condizioni fisiologiche che in seguito al rallentamento dovuto alla somministrazione della loperamide, farmaco antidiarroico che agisce rallentando la motilità gastrointestinale. Per indurre la colite è stato somministrato il DSS al 5% nell'acqua degli animali per sette giorni, ottenendo sintomi quali edema, diarrea, eritema e sangue nelle feci; in più è stato condotto un esame istopatologico della mucosa del colon. Per misurare la motilità intestinale è stato usato il test del pasto al carbone, una procedura che misura la velocità con cui il cibo attraversa tutto l'apparato digerente grazie all'ingestione di carbone attivo, sostanza che non viene assorbita dall'organismo. Il tempo di transito oro-fecale viene determinato misurando il tempo trascorso tra l'ingestione del carbone e la sua prima comparsa nelle feci.

Per quanto riguarda la stipsi indotta da loperamide nei ratti già affetti da colite invece, sono stati monitorati diversi parametri utili a quantificare la gravità della costipazione e l'eventuale effetto correttivo dell'estratto di ficus. Sono stati controllati il numero dei pellet fecali che indica quante feci l'animale produce in un determinato intervallo di tempo: se diminuisce vuol dire che c'è rallentamento nel transito intestinale; il peso umido fecale cioè quello subito dopo l'evacuazione e il peso secco, ottenuto dopo essiccazione in stufa; tutti questi valori permettono di calcolare il loro contenuto di acqua, che in presenza di stipsi tende a diminuire poiché il colon ne riassorbe più del normale proprio grazie al rallentamento del transito, rendendo le feci più dure e difficili da espellere. Successivamente sono stati monitorati anche il peso corporeo, il cibo e l'acqua consumati dagli animali che sono indicatori del loro stato di salute, poiché sia la colite che la stipsi compromettono l'appetito e l'idratazione.

Inoltre, sono stati misurati dei marcatori di stress ossidativo nella mucosa intestinale, tra cui la malondialdeide (MDA) che si forma come prodotto dalla perossidazione lipidica e consente quindi di valutare lo stress ossidativo; i gruppi tiolici, i prodotti di carbonilazione proteica e le attività di agenti antiossidanti come la superossido dismutasi, la catalasi e la glutazione perossidasi. In più sono stati misurati i livelli di lipidi nel sangue, il perossido di idrogeno, il ferro libero e il calcio nella mucosa del colon. L'esame istopatologico ha portato a termine il quadro riuscendo a valutare il danno della mucosa del colon.

Con queste misurazioni si fornisce un quadro completo della funzionalità dell'apparato intestinale dell'animale, valutando se l'estratto di *Ficus carica* possa contrastare gli effetti indotti dalla loperamide sulla regolarità del transito, in una condizione dove colite e stipsi coesistono.

2.2.3 Risultati

L'estratto acquoso di *Ficus carica* ha dimostrato un effetto dose-dipendente sull'accelerazione dello svuotamento gastrico, riuscendo a contrastare l'effetto di rallentamento causato dalla loperamide. In più ha reso più semplice il transito intestinale nei ratti con colite e anche in quelli sani, dimostrando un effetto pro-cinetico in entrambe le situazioni.

Riguardo la stipsi associata a colite, la somministrazione con il fico ha causato un recupero dei parametri fecali, ottenendo un aumento del numero di pellet, del peso umido e del contenuto di acqua nelle feci. A tutti questi effetti si aggiunge anche un miglioramento

dell'assunzione di cibo e acqua e del peso corporeo, rispetto ai gruppi trattati con loperamide e DSS.

L'estratto ha diminuito in modo dose-dipendente l'aumento dei marcatori di perossidazione lipidica e ossidazione delle proteine, andando a ripristinare le attività antiossidanti degli enzimi che erano state compromesse dal DSS. Anche l'esame istologico ha confermato un miglioramento dell'integrità della mucosa del colon insieme a una diminuzione dell'infiltrazione di cellule infiammatorie e dell'edema. L'estratto di fico ha inoltre riportato a valori normali il profilo di lipidi nel sangue, favorendo il recupero di calcio e ferro libero nella mucosa, riuscendo ad opporsi allo stress ossidativo e ai radicali liberi come il perossido di idrogeno.

2.2.4 Discussione risultati

Concludendo, in questo studio, il potenziale terapeutico di *Ficus carica* sull'apparato gastrointestinale si è espresso a più livelli e si è dimostrato che esercita benefici multilivello in condizioni di colite ulcerosa e stipsi. L'effetto che si ha non è solo quello di recuperare la motilità intestinale e lo svuotamento gastrico, ma svolge anche un ruolo di protezione nei confronti della mucosa colica da parte del danno ossidativo e infiammatorio. Il fico riesce ad agire su diversi bersagli contemporaneamente: va a contrastare i ROS e lo stress ossidativo, normalizza i parametri fecali, ristabilisce l'integrità della struttura della mucosa e ripristina il profilo lipidico nel sangue. Tutto ciò senza creare effetti pro-diarroici rendendolo compatibile con la colite ulcerosa, suggerendo che l'estratto di fico possa essere usato come lassativo naturale e come rimedio per i disturbi digestivi.

3 Effetto Ipoglicemizzante del *Ficus carica*

Tra le numerose attività biologiche attribuite alla pianta di *Ficus carica*, l'effetto ipoglicemizzante è tra quelli più studiati nella letteratura scientifica, poiché il diabete mellito è una delle patologie più diffuse a livello globale, riconosciuta come una vera e propria emergenza sanitaria. Il fico viene utilizzato per il trattamento del diabete in diverse culture e medicine tradizionali come in quella Ayurvedica e nella medicina Unani: proprio questo ha creato uno stimolo per iniziare ad indagare sui meccanismi molecolari alla base di questo interessante effetto. Il controllo della glicemia è uno dei più importanti obbiettivi per cercare di gestire il diabete e per questo, diverse parti della pianta, in particolare frutti, foglie e gemme, sono state oggetto di diversi studi. Uno tra questi ha dimostrato che la somministrazione di estratto in acetato di etile di foglie di *Ficus carica* a ratti con diabete indotto da streptozocina, è stato in grado di determinare una diminuzione del peso, dei livelli di glucosio nel sangue, del colesterolo totale e anche una riduzione dei trigliceridi. L'estratto è stato inoltre capace di portare a livelli normali l'insulina plasmatica e di migliorare la sensibilità insulinica dei tessuti, andando a migliorare il metabolismo dei carboidrati attraverso la variazione di enzimi coinvolti nella gluconeogenesi epatica quali la glucosio-6-fosfatasi e la fruttosio-1,6-bisfosfatasi, riuscendo così a proteggere le cellule beta pancreatiche dal danno provocato dal diabete [64] e [68]. Foglie, buccia e polpa del fico possono essere quindi utilizzate come terapia per cercare di opporsi alle modificazioni del metabolismo glucidico causate dal diabete e dall'iperglicemia [64].

3.1 Prediabete e diabete

Il prediabete è considerato una alterazione del nostro organismo nel regolare il glucosio oppure una limitata tolleranza ad esso; di solito è uno stato di transito che può sfociare in diabete mellito di tipo 2. Il prediabete si ha nel momento in cui la concentrazione di glucosio nel sangue (glicemia) è più alta del normale, ma non ha ancora superato un livello che permette di diagnosticare il diabete di tipo 2. Si può intervenire su questa condizione poiché è una condizione reversibile: si può agire modificando la dieta, aumentando o introducendo l'attività fisica e agendo in modo da perdere peso. In questa condizione si ha una glicemia a digiuno compresa tra 100 e 125 mg/dl e un'emoglobina glicata, cioè la quantità di glucosio legata all'emoglobina, compresa tra 5,7% e 6,4%. Nel prediabete il nostro organismo diventa meno sensibile all'insulina, un ormone prodotto dal pancreas che va a regolare i livelli di zucchero nel sangue, determinando l'entrata di zucchero nelle cellule oppure permettendo la

sua utilizzazione come fonte di energia. L'insulina viene rilasciata dal pancreas successivamente all'introduzione di cibo nel nostro organismo e questa, dopo aver raggiunto il flusso sanguigno si lega a recettori specifici delle cellule, tra cui quelle muscolari ed epatiche e attiva i canali di trasporto del glucosio come GLUT4, che fa entrare il glucosio nei diversi tessuti. Il glucosio in eccesso poi viene stoccato in forma di glicogeno e immagazzinato nel fegato e nei muscoli come riserva di energia. Questo ormone svolge altre azioni importanti come quella di impedire la distruzione delle proteine muscolari, di bloccare la lipolisi e di stimolare la sintesi proteica.

Se non riusciamo ad intervenire su questa condizione, il prediabete si può trasformare in diabete di tipo 2: patologia in cui il pancreas produce e libera insulina, ma le cellule del corpo non riescono a rispondere alla sua azione. Per cercare di compensare questo problema, il pancreas produce e mette in circolo ancora più insulina, ma con il passare del tempo le cellule beta del pancreas non sono più in grado di produrre quantità che bastano a compensare la resistenza dei tessuti. Tutto ciò porta a un eccessivo aumento di glucosio libero nel sangue, portando a una glicemia a digiuno maggiore di 126 mg/dl e una emoglobina glicosilata superiore a 6,5% [142] e [141].

3.2 Introduzione caso studio

Lo studio di Atkinson e collaboratori, è partito con una stima dell'International Diabetes Federation del 2017, in cui circa 352 milioni di persone nel mondo convivevano con il prediabete, con una stima futura di circa 587 milioni entro il 2045. In questo contesto gli integratori vegetali vengono proposti come trattamento alternativo e coadiuvante rispetto alla terapia farmacologica classica, che prevede l'utilizzo di metformina, soprattutto in pazienti ad alto rischio, farmaco che riduce la produzione di glucosio del fegato e aumenta la sensibilità insulinica dei tessuti grazie all'attivazione dell'AMPK, una proteina chinasi che svolge l'azione di sensore energetico a livello di quasi tutte le cellule umane. I derivati vegetali hanno infatti un profilo di sicurezza più vantaggioso poiché solitamente sono meno rischiosi dal punto di vista degli effetti collaterali.

Lo studio si propone di analizzare i potenziali effetti benefici degli estratti di fico nella regolazione della glicemia; questo, infatti, è una delle fonti vegetali più ricche di un fitormone con proprietà interessanti, l'acido abscissico detto anche ABA. Già in precedenza la letteratura scientifica aveva indagato su questo composto, affermando un suo potenziale

ruolo nella regolazione dell'omeostasi del glucosio nell'organismo di topi db/db, privi del recettore della leptina e caratterizzati da obesità e insulino-resistenza. Nello studio di Guri e collaboratori, la somministrazione cronica per via orale dell'acido abscissico ha portato a una diminuzione del glucosio nel sangue a digiuno e una tolleranza al glucosio migliorata [124]; inoltre si è scoperto che l'ABA stimola in modo diretto le cellule beta del pancreas in modo da far rilasciare l'insulina [125].

L'obiettivo di questo studio è quindi quello di valutare in soggetti adulti sani il potenziale effetto sull'indice glicemico e sull'indice dell'insulina prodotti dalla somministrazione di due estratti di *Ficus carica* a diversi dosaggi.

3.3 Parametri utilizzati nello studio

Allo studio hanno partecipato dieci adulti sani, di cui sette donne e tre uomini con un'età media di 29,5 anni e un indice di massa corporea media ($IMC = \text{peso}/\text{altezza}^2$) di $22,1 \text{ kg/m}^2$, quindi si sono presi in considerazione soggetti normopeso. La condizione normale di ogni partecipante, per quanto riguarda la tolleranza nei confronti del glucosio, era stata certificata attraverso un test chiamato OGTT, oral glucose tolerance test, in italiano curva da carico orale di glucosio, un esame del sangue che serve per diagnosticare il prediabete, l'insulino-resistenza e il diabete, misurando la capacità dell'organismo di metabolizzare il glucosio. Questo è stato fatto per escludere eventualmente dei soggetti con modificazioni nel metabolismo degli zuccheri che avrebbero potuto alterare i risultati. Lo studio condotto è randomizzato, in doppio cieco e con struttura crossover:

- randomizzato: serve per aumentare la casualità e diminuire la probabilità che in ogni gruppo ci siano pazienti con similitudini e prevede che i gruppi vengano fatti in modo casuale
- doppio cieco: prevede che sia i ricercatori che i pazienti non conoscano il trattamento assegnato e serve per annullare l'aspettativa e l'influenza psicologica del paziente
- crossover: detto a incrocio, prevede che tutti i pazienti, in tempi diversi, ricevano tutti i trattamenti dello studio, serve per diminuire la variabilità tra persone diverse: ogni partecipante fa il "controllo" di sé stesso.

Il metodo che i ricercatori hanno seguito per determinare la risposta glicemica di ogni paziente, si basa sullo standard internazionale ISO 26642:2010, una guida scientifica e standardizzata che stabilisce anche i requisiti per classificare gli alimenti a seconda

dell'indice glicemico che forniscono (basso, medio, alto). L'indice glicemico misura in quanto tempo un alimento glucidico in alza i livelli di glucosio nel sangue (glicemia) e viene misurato con una scala da 0 a 100 dove il glucosio puro ha un punteggio di 100. Questo parametro viene misurato dopo un digiuno di 12 ore e successivamente all'assunzione di una determinata quota di carboidrati (circa 50g) [143].

I due estratti somministrati in questo studio sono stati prodotti dal frutto di *Ficus carica* e sono stati commercializzati con il nome ABALife™; la concentrazione dei due estratti varia: nel primo la sigla FFE-10× esprime una concentrazione dell'estratto dieci volte superiore rispetto al materiale grezzo; nel secondo invece, la sigla FFE-50× ne esprime una cinquanta volte superiore. Anche se i due estratti costituiti hanno due concentrazioni diverse, ai partecipanti è stata somministrata sempre la stessa dose effettiva di acido abscissico, modificando semplicemente la quantità di estratto necessaria a raggiungerla. In questo modo si sono fatti corrispondere i milligrammi di estratto di fico somministrati, ad una quantità di acido abscissico rispettivamente di 40 µg per la dose bassa e 80 µg per la dose alta, per entrambi gli estratti (FFE-10× e FFE-50×). Quindi ad ogni partecipante, in quattro sessioni diverse è stata somministrata una bevanda contenente glucosio ed estratto di fico mescolati, che corrispondeva a: 40 µg di ABA presenti nell'estratto FFE-50× (100 mg), 40 µg di ABA nell'estratto FFE-10× (600 mg), 80 µg di ABA presenti nell'estratto FFE-50× (200 mg), e 80 µg di ABA presenti nell'estratto FFE-10× (1200 mg). Tutto questo è stato fatto per riuscire a valutare come la somministrazione dell'acido abscissico presente nel *Ficus carica*, insieme alla somministrazione del glucosio, potesse influenzare l'assorbimento e il metabolismo di quest'ultimo a livello del nostro organismo.

In totale quindi un partecipante ha assunto 4 volte la bevanda di glucosio insieme all'estratto di fico nelle quattro diverse quantità, e tre volte la sola bevanda di glucosio (contenente i 50 g di carboidrati disponibili) per misurare la variazione della risposta glicemica in condizioni stabili, ossia di quanto varia naturalmente, anche da un giorno all'altro, la risposta nei confronti della glicemia (variabilità intra-individuale).

L'esperimento prevedeva sette sessioni di test per ogni partecipante separate da un giorno di distanza l'una dall'altra in cui, dopo un digiuno notturno, si eseguivano prelievi di sangue capillare dal polpastrello: due prima della somministrazione della bevanda (che sarebbe stato il valore di partenza) e poi uno dopo 15,30,45,60,90 e 120 minuti dall'assunzione. Così

nell'arco di circa due ore si sono ottenuti valori per costruire una curva di risposta glicemica e risposta insulinica post-prandiale.

La concentrazione di glucosio nel sangue è stata poi determinata attraverso il metodo enzimatico dell'esochinasi, un saggio a due fasi che misura la quantità di NADPH prodotta dalla reazione di ossidoriduzione dell'enzima glucosio-6-fosfato deidrogenasi: l'enzima esochinasi fosforila il glucosio presente nel campione trasformandolo in glucosio-6-fosfato, successivamente l'enzima glucosio-6-fosfato deidrogenasi ossida il glucosio-6-fosfato a 6-fosfogluconato riducendo il coenzima NADP⁺ ad NADPH. La concentrazione di insulina invece, è stata misurata grazie al saggio immunoenzimatico ELISA a sandwich, un test che misura la quantità di antigeni all'interno di campioni biologici sfruttando l'azione di due anticorpi che si legano a zone diverse dello stesso antigene.

Successivamente per ogni partecipante è stata calcolata e costruita l'area sotto la curva incrementale (iAUC) che indica la quantità di innalzamento di glucosio o insulina nel sangue rispetto al valore basale e da questo si è calcolato poi l'indice glicemico (GI) e l'indice insulinemico (II) di ciascuna bevanda utilizzata nell'esperimento; alla bevanda con solo glucosio è stato attribuito un valore di 100.

Tutti questi valori si sono confrontati attraverso ANOVA (Analisi della Varianza), una tecnica statistica che confronta le medie di più gruppi, e poi attraverso LSD (Minima Differenza Significativa) che confronta le medie dei diversi gruppi definendo quale tra questi ha una differenza significativa. Inoltre, è stata condotta un'analisi di regressione lineare per provare l'esistenza di una relazione dose-dipendente tra la quantità di acido abscissico somministrato e la diminuzione di GI e II.

3.4 Risultati

L'utilizzo dell'estratto di *Ficus carica* in aggiunta alla bevanda di glucosio ha prodotto diversi risultati significativi:

- 1- Riduzione dell'indice glicemico: in particolare ha avuto una diminuzione dose-dipendente rispetto alla sola bevanda di glucosio; solo alle dosi di 80 µg di acido abscissico ha raggiunto una significatività
- 2- Riduzione dell'indice insulinemico (II): qui invece tutte e quattro le dosi hanno diminuito l'indice rispetto al riferimento, questo significa che l'acido abscissico ha

un effetto più evidente e rilevabile sull'insulina rispetto che sulla glicemia (che ha bisogno invece di dosi più alte per manifestarsi).

La tabella rappresenta i valori dell'indice glicemico (GI) e dell'indice insulinemico (II) per le quattro bevande con l'estratto di ABALife™, relativi alla soluzione di riferimento a base di glucosio (GI e II =100)

Test Food	GI Value	Mean GI Difference ¹	II Value	Mean II Difference ¹
Reference food (glucose drink)	100	-	100	-
ABALife™ 50× (100 mg) + glucose drink	87 ± 6	-13	86 ± 5 #	-14
ABALife™ 50× (200 mg) + glucose drink	75 ± 6 *	-25	76 ± 6 *	-24
ABALife™ 10× (600 mg) + glucose drink	86 ± 5	-14	84 ± 6 **	-16
ABALife™ 10× (1200 mg) + glucose drink	77 ± 5 ‡	-24	76 ± 5 *	-24

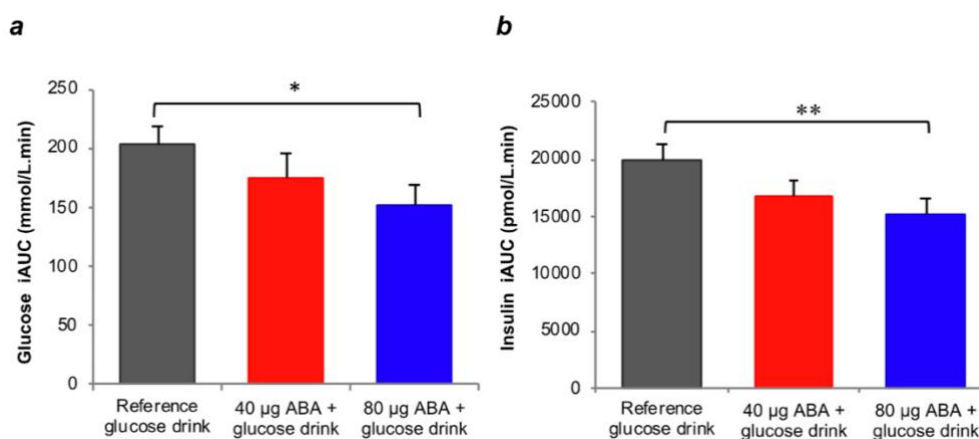
¹ Mean difference relative to the reference glucose drink. * $P = 0.001$ vs. reference drink; ‡ $P = 0.002$ vs. reference drink; ** $P = 0.022$ vs. reference drink; # $P = 0.046$ vs. reference drink.

- 3- Riduzione del picco glicemico: dopo trenta minuti dall'assunzione della bevanda sia la glicemia che l'insulinemia raggiungono il loro massimo (picco), per poi diminuire gradualmente fino a tornare ai valori normali (basali) in circa due ore. Con alte dosi di ABA, ossia con 200 mg di FFE-50X e 1200 mg di FFE-10X, il picco glicemico appare più basso rispetto al riferimento. Mentre il picco insulinemico appare più basso con tutte le dosi utilizzate. Ciò conferma lo stesso andamento di prima: l'effetto sull'insulina è più evidente e rilevabile anche a dosaggi minori rispetto che all'effetto sulla glicemia.
- 4- Relazione dose-risposta: grazie all'analisi di regressione lineare, che modella la relazione che c'è tra una variabile dipendente (l'effetto) e una o più variabili indipendenti (la causa) cioè calcola una retta che si adatta ai dati e consente di prevedere eventi futuri, si è confermata la relazione dose-risposta sia per il GI che per l'II. Infatti, più la dose di acido abscissico somministrata è alta, più tendono a diminuire i due parametri.
- 5- Grande tollerabilità: dal punto di vista della sicurezza le bevande contenenti l'estratto di *Ficus carica* non hanno provocato nessun evento avverso durante lo studio e venivano considerate gradevoli al gusto dai partecipanti.

Inoltre, per aumentare la sicurezza dell'analisi, i ricercatori hanno raggruppato i dati riguardanti le due bevande a dose di 80 µg di acido abscissico e li hanno confrontati con le tre somministrazioni di bevande di riferimento: si è ottenuta una riduzione significativa sia dell'iAUC glicemico (152 mmol/L x min con ABA vs 203 mmol/L x min con bevanda di

referimento), sia dell'iAUC insulinemico (15.157 pmol/L·min con ABA vs 19.983 pmol/L·min con bevanda di riferimento).

L'immagine rappresenta le aree sotto la curva incrementale (iAUC) nelle due ore successive all'assunzione delle bevande, calcolate raggruppando i dati delle dosi basse di ABA (40 µg) e delle dosi alte di ABA (80 µg), confrontate con la bevanda di solo glucosio. Il pannello A rappresenta la risposta della glicemia post-prandiale, il pannello B la risposta dell'insulina post-prandiale. L'asterisco singolo (*) indica una differenza significativa tra il gruppo a dose alta di ABA e il riferimento, nella risposta glicemica ($P = 0,042$). Il doppio asterisco (**) indica una differenza significativa tra il gruppo a dose alta di ABA e il riferimento, nella risposta insulinemica ($P = 0,021$).



3.5 Discussione risultati

I risultati ottenuti da questo studio dimostrano che l'acido abscissico contenuto nell'estratto di *Ficus carica* è in grado di modulare la risposta glicemica e insulinemica anche a dosi contenute (100-1200 mg di estratto). L'acido abscissico presente all'interno dell'estratto di fico ha raggiunto migliori risultati rispetto agli effetti ottenuti con altre fonti vegetali di ABA, come per esempio l'estratto ottenuto da foglie di gelso.

Grazie a studi precedenti, gli autori propongono che il meccanismo d'azione dell'acido abscissico sia il seguente: il suo recettore, responsabile dell'amplificazione del segnale all'interno delle cellule dei mammiferi, è il LANCL2, il cui legame innesca una cascata di segnali intracellulari che attivano l'enzima adenilato ciclasi, che produce AMP ciclico che attiva la PKA o protein chinasi A. Tutto ciò porta ad un aumento del calcio intracellulare che porta a diverse risposte biologiche a seconda delle cellule in cui avviene, come per esempio,

nelle cellule di ratto dove innesca la fuoriuscita di insulina. In più il LANCL2 interagisce con il complesso mTORC2 e fosforila la chinasi Akt [126]. L'attivazione di Akt, causa la traslocazione del trasportatore GLUT4 del glucosio dal citoplasma alla membrana, riuscendo a captare più glucosio e portarlo all'interno delle cellule muscolari [127].

Tutto questo rende l'estratto di fico, contenente ABA, un possibile trattamento nutrizionale promettente per la gestione della glicemia post-prandiale, venendo sfruttato anche come possibile coadiuvante nella gestione del prediabete e nella sindrome metabolica e potenzialmente anche nell'obesità e nel diabete.

Gli unici limiti dello studio sono il campione limitato di soggetti che hanno preso parte allo studio e il fatto che fossero sani e in assenza di particolari condizioni; un altro aspetto limitante è la durata breve dell'esperimento non avendo dati su effetti cronici.

Conclusioni

L'analisi condotta in questa tesi ha illustrato le numerose potenzialità terapeutiche del *Ficus carica* L., una pianta caratterizzata da una notevole complessità fitochimica grazie alla presenza di polifenoli, flavonoidi, cumarine, terpeni, fitosteroli e altri composti, in diverse parti di essa. Tutti questi composti bioattivi sono caratterizzati da diverse azioni biologiche che spaziano dall'attività antiossidante, alla antinfiammatoria, a quella epatoprotettiva, a quella immunomodulante, a quella ipolipemizzante e fino all'attività ipoglicemizzante.

Per quanto riguarda la potenziale attività gastroprotettiva del *Ficus carica* abbiamo analizzato studi che presentano risultati concordanti: l'estratto di lattice ha dimostrato una potente efficacia nel proteggere la mucosa gastrica da lesioni indotte da FANS, mentre l'estratto acquoso del siconio ha mostrato un'azione combinata su più livelli: agisce sulla motilità intestinale, sullo stress ossidativo e anche sull'integrità della mucosa in un modello di colite e stipsi.

In merito alla potenzialità sul controllo glicemico, studi preclinici hanno documentato una diminuzione della glicemia con una protezione delle cellule beta pancreatiche grazie a diversi meccanismi d'azione tra cui l'inibizione enzimatica, la diminuzione dello stress ossidativo e la modulazione della gluconeogenesi. L'unico studio condotto sull'uomo poi, ha dimostrato e confermato che si riesce ad ottenere una riduzione dose-dipendente dell'indice glicemico e dell'indice insulinemico post-prandiali.

Chiaramente, nonostante i numerosi risultati positivi analizzati, alcuni limiti rimangono in questi studi, uno tra questi è la provenienza delle evidenze scientifiche, ottenute quasi esclusivamente su modelli animali. L'EFSA non ha infatti ancora autorizzato alcuna indicazione specifica per insufficienza di dati.

Infine, il *Ficus carica* si configura come un ottimo candidato fitoterapico, molto promettente ma che non ne consente ancora un impiego clinico poiché la sua efficacia richiede altre conferme scientifiche attraverso trial controllati su pazienti affetti da specifiche patologie. Ad oggi il *Ficus carica* può essere considerato un possibile coadiuvante nutraceutico, in linea con l'utilizzo tradizionale che questa pianta ha avuto nel corso dei secoli.

Bibliografia

1. De Bruno A., Mafrica R., Branca V., Piscopo A., Poiana M. (2024) Evaluation of total antioxidant activity and phenolic profiles of Calabrian breba figs: a detailed study of pulp and skin from 29 *Ficus carica* L. accessions, *Foods*, 13(24), 4035. <https://doi.org/10.3390/foods13244035>
2. Fazel M.F., Aljameel A.A., Alshammari G.M., Alzahrani A.M., Alshammari S.M., Alshammari N.A., Alshammari A.A. (2024) Physicochemistry, nutritional, and therapeutic potential of *Ficus carica*: a promising nutraceutical, *Drug Design, Development and Therapy*, 18, 1947-1974. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S436446>
3. Khalid M.U., Ahmad N., Hussain S., et al. (2025) Fig (*Ficus carica*) as a source of bioactive compounds: nutritional composition, phytochemistry and therapeutic potential, *International Journal of Food Science and Technology*, 60(2). <https://doi.org/10.1093/ijfst/vvaf231>
4. Lanzas T., Sharma A., Bakshi P., Sharma A., Thakur R., Shipra S., Khenrab S. (2025) Ethnopharmacological and therapeutic potential of fig (*Ficus carica* L.), *AATCC Review*, 13(3), 513-521. <https://doi.org/10.21276/AATCCReview.2025.13.03.513>
5. Rasool I.F., Rather M.A., Wani S.M., Mir S.A., Shafi W., Dar B.N., Gull A. (2023) Industrial application and health prospective of fig (*Ficus carica*) by-products: a review, *Molecules*, 28(3), 960. <https://doi.org/10.3390/molecules28030960>
6. Shamema A., Kumar K.P. (2025) Exploring the medicinal properties of *Ficus carica*: a pharmacognostic perspective, *Journal of Plant Science & Research*, 12(2), 284.
7. Shiraishi M., Oki Y., Takahashi T., et al. (2023) Fig leaves (*Ficus carica* L.): source of bioactive molecules, *Processes*, 11(4), 1179. <https://doi.org/10.3390/pr11041179>
8. Wang Y., Zhang X., Liu H., et al. (2024) Functions, accumulation, and biosynthesis of important secondary metabolites in *Ficus carica*, *Frontiers in Plant Science*, 15, 1397874. <https://doi.org/10.3389/fpls.2024.1397874>
9. Winanta A., Zulaekhah N., Haresmita P.P., Krisridwany A., Febriansah R., Aprissa I. (2025) The antioxidant and antiaging activity of fig (*Ficus carica* Linn) leaf ethanolic extract in vitro, *Thai Journal of Pharmaceutical Sciences*, 49(1). <https://doi.org/10.56808/3027-7922.2938>
10. Shady N.H., Hisham M., Abdullah H.S., Maher S.A., Albohy A., Elrehany M.A., Sayed A.M., Allehyani E.S., Khowdiary M.M., Shawky A.M., Abdelmohsen U.R. (2025)

Network pharmacology reveals *Ficus carica* L. latex as a potential therapeutic agent for gastric ulcers by modulating inflammation and promoting repair, PLOS ONE, 20(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0333777>

11. Badgujar S.B., Patel V.V., Bandivdekar A.H., Mahajan R.T. (2014) Traditional uses, phytochemistry and pharmacology of *Ficus carica*: a review, *Pharmaceutical Biology*, 52(11), 1487-1503. <https://doi.org/10.3109/13880209.2014.892515>
12. Hmimsa Y., Ramet A., Dubuisson C., El Fatehi S., Hossaert-McKey M., Kahi H., Munch J., Proffit M., Salpeteur M., Aumeeruddy-Thomas Y. (2024) Pollination of the Mediterranean fig tree, *Ficus carica* L.: caprification practices and social networks of exchange of caprifigs among Jbala farmers in northern Morocco, *Human Ecology*, 52, 289-302. <https://doi.org/10.1007/s10745-024-00493-6>
13. Carassale A., Littardi C., Naso I. (2016) Fichi.
14. Aumeeruddy-Thomas Y., Hossaert-McKey M. (2024) Fig trees and humans: *Ficus* ecology and mutualisms across cultures.
15. Zhou X., Qiao F. (2024) Outline the botanical traits and ecological adaptability of the common fig (*Ficus carica* L.), *International Journal of Horticulture*, 14(6), 368-380. <https://doi.org/10.5376/ijh.2024.14.0037>
16. Veberic R., Mikulic-Petkovsek M. (2016) Chapter 11 - Phytochemical composition of common fig (*Ficus carica* L.) cultivars, in *Nutritional Composition of Fruit Cultivars*, 235-255.
17. Castroviejo S., Romero Zarco C., Rico E., Crespo B.M., Devesa J.A., Buira A., Pérez C.A. *Flora Iberica*, Vol. XIX(II), Gramineae (partim), Real Jardín Botánico, CSIC, Moraceae, 252-254.
18. Barolo M.I., Ruiz Mostacero N., López S.N. (2014) *Ficus carica* L. (Moraceae): an ancient source of food and health, *Food Chemistry*, 164, 119-127.
19. Wojdyło A., Nowicka P., Carbonell-Barrachina A., Hernández F. (2016) Phenolic compounds, antioxidant and antidiabetic activity of different cultivars of *Ficus carica* L. fruits, *Journal of Functional Foods*, 25, 421-432.
20. Aljane F., Neily M.H., Msaddak A. (2020) Phytochemical characteristics and antioxidant activity of several fig (*Ficus carica* L.) ecotypes, *Italian Journal of Food Science*, 32, 755-768.

21. Caliskan O. (2015) Chapter 56 - Mediterranean figs (*Ficus carica* L.): functional food properties, in *The Mediterranean Diet, an Evidence-Based Approach*, 629-637. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-407849-9.00056-7>
22. Jeong M.R., Kim H.Y., Cha J.D. (2009) Antimicrobial activity of methanol extract from *Ficus carica* leaves against oral bacteria, *Journal of Bacteriology and Virology*, 39(2), 97-102. <https://doi.org/10.4167/jbv.2009.39.2.97>
23. Li C., Yu M., Li S., Yang X., Qiao B., Shi S., Zhao C., Fu Y. (2021) Valorization of fig (*Ficus carica* L.) waste leaves: HPLC-QTOF-MS/MS-DPPH system for online screening and identification of antioxidant compounds, *Plants*, 10, 2532. <https://doi.org/10.3390/plants10112532>
24. Bayrak Ç., Birinci C., Kemal M., Kolaylı S. (2023) The phenolic composition and antioxidant properties of figs (*Ficus carica* L.) grown in the Black Sea region, *Plant Foods for Human Nutrition*, 78, 539-545. <https://doi.org/10.1007/s11130-023-01089-z>
25. Tikent A., Laaraj S., Marhri A., Taibi M., Elbouzidi A., Khalid I., Bouhrim M., Elfazazi K., Elamrani A., Addi M. (2023) The antioxidant and antimicrobial activities of two sun-dried fig varieties (*Ficus carica* L.) produced in eastern Morocco and the investigation of pomological, colorimetric, and phytochemical characteristics for improved valorization, *International Journal of Plant Biology*, 14, 845-863. <https://doi.org/10.3390/ijpb14030063>
26. Patil V.V., Bhangale S.C., Patil V.R. (2010) Studies on immunomodulatory activity of *Ficus carica*, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2, 97-99.
27. Vishnoi S.P., Jha T. (2004) Evaluation of anti-inflammatory activity of leaf extracts of *Ficus hispida*, *Indian Journal of Natural Products*, 20, 27-29.
28. Oktaviani D., Sudharmono U. (2019) The effectiveness of boiled figs leaf (*Ficus carica* L) and rosy periwinkle (*Catharantus roseus*) on SGOT and SGPT levels of male Wistar strain rats with hepatitis model, *Abstracts Proceeding International Scholars Conference*, 7, 850-859. <https://doi.org/10.35974/isc.v7i1.2190>
29. Rajesh B., Ramasubbualakshmi A., Gopalasatheeskumar K., et al. (2020) Phytochemical analysis and anti-arthritic activity of *Ficus carica* leaves, *Asian Journal of Research in Chemistry*, 13, 151. <https://doi.org/10.5958/0974-4150.2020.00030.9>
30. Bahadori S., Salamezadeh J., Kamalinejad M., et al. (2016) Study of the effect of an oral formulation of fig and olive on rheumatoid arthritis (RA) remission indicators: a randomized clinical trial, *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 15, 537-545.

31. Paula A., Mititelu-Tartau L., Mihai V.A., Koush A.A., Stan R.T., Moraru M., Popa C.G., Gavril L.C., Gavril R.F., Grauciuc D.V., Radulescu A.M., Stan C.L. (2025) Assessment of the anti-inflammatory effectiveness of diclofenac encapsulated in chitosan-coated lipid microvesicles in rats, *Pharmaceutics*, 17(5), 607. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17050607>
32. Eteraf-Oskouei T., Allahyari S., Akbarzadeh-Atashkhosrow A., et al. (2015) Methanolic extract of *Ficus carica* Linn. leaves exerts antiangiogenesis effects based on the rat air pouch model of inflammation, *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015, 1-9. <https://doi.org/10.1155/2015/760405>
33. Hou J., Gong H., Gong Z., Tan X., Qin X., Nie J., Zhu H., Zhong S. (2024) Structural characterization and anti-inflammatory activities of a purified polysaccharide from fruits remnants of *Alpinia zerumbet* (Pers.) Burt. et Smith, *International Journal of Biological Macromolecules*, 267, 131534. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.131534>
34. Pal I. (2020) A comprehensive review on *Ficus carica* L. - an unexplored medicinal plant, *International Journal of Advanced Research*, 8, 876-881. <https://doi.org/10.21474/IJAR01/12227>
35. Mustafa K., Qi T., Zaib S., Khan N.H., Marwat K., Song Y., Li Z. (2026) In-vivo and in-silico analysis of *Ficus carica*-based acetone extract against the DEN-induced hepatocellular carcinoma, *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 84(2), 212-226. <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2025.09.004>
36. Canal J.R., Torres M.D., Romero A., Perez C. (2000) A chloroform extract obtained from a decoction of *Ficus carica* leaves improves the cholesterolaemia of rats with streptozocin-induced diabetes, *Acta Physiologica Hungarica*, 87, 71-76.
37. Gond N.Y., Khadabadi S.S. (2008) Hepatoprotective activity of *Ficus carica* leaf extract on rifampicin-induced hepatic damage in rats, *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 70, 364-366.
38. Mujeeb M., Alam Khan S., Aeri V., Ali B. (2011) Hepatoprotective activity of the ethanolic extract of *Ficus carica* Linn. leaves in carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats, *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 10, 301-306.
39. Singab A.N.B., Ayoub N.A., Ali E.N., Mostafa N.M. (2010) Antioxidant and hepatoprotective activities of Egyptian moraceous plants against carbon tetrachloride-induced oxidative stress and liver damage in rats, *Pharmaceutical Biology*, 48, 1255-1264.

40. Subramaniam S.R., Ellis E.M. (2016) Umbelliferone and esculetin protect against N-nitrosodiethylamine-induced hepatotoxicity in rats, *Cell Biology International*, 40, 761-769.
41. Nawaz H., Rehman T., Shahzad H., Aslam M., Ahmad I., Fatima M., Ali A. (2024) Hepatoprotective activity of fruit and leaf extracts of *Ficus carica* and *Ficus benghalensis* in experimental rats, *Journal of Animal & Plant Sciences*, 34(1), 168-176. <https://doi.org/10.36899/JAPS.2024.1.0705>
42. Aghel N., Kalantari H., Rezazadeh S. (2011) Hepatoprotective effect of *Ficus carica* leaf extract on mice intoxicated with carbon tetrachloride, *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 10, 63.
43. Kebal L., Djebli N., Pokajewicz K., Mostefa N., Wieczorek P.P. (2024) Antioxidant activity and effectiveness of fig extract in counteracting carbon tetrachloride-induced oxidative damage in rats, *Molecules*, 29, 1997.
44. Nemiche S., Ait Hamadouche N., Nemmiche S., Fauconnier M.L., Tou A. (2022) Ameliorative or corrective effects of fig "*Ficus carica*" extract on nickel-induced hepatotoxicity in Wistar rats, *Toxicological Research*, 38, 311-321.
45. Wen H., Yang H.J., An Y.J., Kim J.M., Lee D.H., Jin X., et al., Park S. (2013) Enhanced phase II detoxification contributes to beneficial effects of dietary restriction as revealed by multi-platform metabolomics studies, *Molecular & Cellular Proteomics*, 12, 575-586.
46. Mustafa K., Yu S., Zhang W., Mohamed H., Naz T., Xiao H., Liu Y., Nazir Y., Fazili A.B.A., Nosheen S., Bai X., Song Y. (2021) Screening, characterization, and in vitro-ROS dependent cytotoxic potential of extract from *Ficus carica* against hepatocellular (HepG2) carcinoma cells, *South African Journal of Botany*, 138, 217-226.
47. Gabeili R., Kasimova T. (2005) Antimutagenic activity of *Armoracia rusticana*, *Zea mays* and *Ficus carica* plant extracts and their mixture, *Europe PMC*, 39, 75-79.
48. Gilani A.H., Mehmood M.H., Janbaz K.H., Khan A., Saeed S.A. (2008) Ethnopharmacological studies on antispasmodic and antiplatelet activities of *Ficus carica*, *Journal of Ethnopharmacology*, 119, 1-5.
49. Rubnov S., Kashman Y., Rabinowitz R., Schlesinger M., Mechoulam R. (2001) Suppressors of cancer cell proliferation from fig (*Ficus carica*) resin: isolation and structure elucidation, *Journal of Natural Products*, 64(7), 993-996. <https://doi.org/10.1021/np000592z>

50. Pérez C., Canal J.R., Campillo J.E., et al. (1999) Hypotriglyceridaemic activity of *Ficus carica* leaves in experimental hypertriglyceridaemic rats, *Phytotherapy Research*, 13, 188-191.
51. Rassouli A., Ardestani F., Asadi F., et al. (2010) Effects of fig tree (*Ficus carica*) leaf extracts on serum and liver cholesterol levels in hyperlipidemic rats, *International Journal of Veterinary Research*, 4, 77-80.
52. Belguith-Hadriche O., Ammar S., Contreras M.D.M., et al. (2016) Antihyperlipidemic and antioxidant activities of edible Tunisian *Ficus carica* L. fruits in high fat diet-induced hyperlipidemic rats, *Plant Foods for Human Nutrition*, 71, 183-189. <https://doi.org/10.1007/s11130-016-0541-x>
53. Joerin L., Kauschka M., Bonnländer B., et al. (2014) *Ficus carica* leaf extract modulates the lipid profile of rats fed with a high-fat diet through an increase of HDL-C, *Phytotherapy Research*, 28, 261-267. <https://doi.org/10.1002/ptr.4994>
54. Perveen F., Khan F.A., Irum Z., et al. (2021) Anti-dyslipidemic effect of *Ficus carica* fruit (fig) on lipid profile of diet-induced hyperlipidemic rats, *Pakistan Journal of Medical & Health Sciences*, 15, 1709-1712. <https://doi.org/10.53350/pjmhs211571709>
55. Boukhalfa F., Kadri N., Bouchemel S., et al. (2018) Antioxidant activity and hypolipidemic effect of *Ficus carica* leaf and twig extracts in Triton WR-1339-induced hyperlipidemic mice, *Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism*, 11, 37-50. <https://doi.org/10.3233/mnm-17180>
56. Fatemi A., Rasouli A., Asadi F. (2007) Effect of fig (*Ficus carica*) leaf extract on the secretion and content of cholesterol in HepG2 cell, *American Journal of Animal and Veterinary Sciences*, 2, 104-107.
57. Salem T.G., Ameen A.A., Haggag M.H. (2022) The effect of dried figs (*Ficus carica* L.) on hypercholesterolemia in rats, *International Journal of Health Sciences*, 6, 637-655.
58. Sukowati Y.K., Johan A., Murwani R. (2019) Ethanol extracts of *Ficus carica* fruit and leaf normalize high serum lipid profile, TNF- α , and MDA due to high fat diet in Sprague Dawley rat, *Current Research in Nutrition and Food Science*, 7, 772-782. <https://doi.org/10.12944/crnfsj.7.3.16>
59. Warmke N., Platt F., Bruns A.F., et al. (2021) Pericyte insulin receptors modulate retinal vascular remodeling and endothelial angiopoietin signaling, *Endocrinology*, 162(11), bqab182. <https://doi.org/10.1210/endocr/bqab182>.

60. Perez C., Dominguez E., Ramiro J.M., Romero A., Campillo J.E., Torres M.D. (1996) A study on the glycaemic balance in streptozotocin-diabetic rats treated with an aqueous extract of *Ficus carica* (fig tree) leaves, *Phytotherapy Research*, 10(1), 82-83.
61. El-Shobaki F.A., El-Bahay A.M., Esmail R.S.A., El-Megeid A.A.A., Esmail N.S. (2010) Effect of figs fruit (*Ficus carica* L.) and its leaves on hyperglycemia in alloxan diabetic rats, *World Journal of Dairy & Food Sciences*, 5(1), 47-57.
62. Pasayeva L., Özalp B., Fatullayev H. (2020) Potential enzyme inhibitory properties of extracts and fractions from fruit latex of *Ficus carica* based on inhibition of α -amylase and α -glucosidase, *Journal of Food Measurement and Characterization*, 14, 2819-2827.
63. Mopuri R., Ganjavi M., Meriga B., Koorbanally N.A., Islam M.S. (2018) The effects of *Ficus carica* on the activity of enzymes related to metabolic syndrome, *Journal of Food and Drug Analysis*, 26(1), 201-210.
64. Irudayaraj S.S., Christudas S., Antony S., Duraipandiyan V., Abdullah A.D.N., Ignacimuthu S. (2017) Protective effects of *Ficus carica* leaves on glucose and lipids levels, carbohydrate metabolism enzymes and β -cells in type 2 diabetic rats, *Pharmaceutical Biology*, 55(1), 1074-1081.
65. Li Z., Yang Y., Liu M., Zhang C., Shao J., Hou X., Tian J., Cui Q. (2021) A comprehensive review on phytochemistry, bioactivities, toxicity studies, and clinical studies on *Ficus carica* Linn. leaves, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 137, 111393.
66. Eguchi N., Vaziri N.D., Dafoe D.C., Ichii H. (2021) The role of oxidative stress in pancreatic β cell dysfunction in diabetes, *International Journal of Molecular Sciences*, 22(3), 1509.
67. Yaribeygi H., Sathyapalan T., Atkin S.L., Sahebkar A. (2020) Molecular mechanisms linking oxidative stress and diabetes mellitus, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, e8609213.
68. Arafa E.A., Hassan W., Murtaza G., Buabeid M.A. (2020) *Ficus carica* and *Syzigium cumini* regulate glucose and lipid parameters in high-fat diet and streptozocin-induced rats, *Journal of Diabetes Research*, 2020, 6745873.
69. El Ghouizi A., Ousaaïd D., Laaroussi H., Bakour M., Aboulghazi A., Soutien R.S., Hano C., Lyoussi B. (2023) *Ficus carica* (Linn.) leaf and bud extracts and their combination attenuates type-1 diabetes and its complications via the inhibition of oxidative stress, *Foods*, 12(4), 759. <https://doi.org/10.3390/foods12040759>.

70. Saghazadeh A. (2023) Exploring the pharmacological versatility of *Ficus carica*: modulating classical immunometabolism and beyond, *Pharmacological Research*, 198, 107010. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.107010>
71. Lu X., Wo G., Li B., Xu C., Wu J., Jiang C., Wei J. (2018) The anti-inflammatory NHE-06 restores antitumor immunity by targeting NF- κ B/IL-6/STAT3 signaling in hepatocellular carcinoma, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 102, 420-427.
72. Sharma S.H., Kumar J.S., Chellappan D.R., Nagarajan S. (2018) Molecular chemoprevention by morin - a plant flavonoid that targets nuclear factor kappa B in experimental colon cancer, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 100, 367-373.
73. Baohong L., Zhongyuan L., Ying T., Beibei Y., Wenting N., Yiming Y., Qinghua C., Qingjun Z. (2023) Latex derived from *Ficus carica* L. inhibited the growth of NSCLC by regulating the caspase/gasdermin/AKT signaling pathway, *Food & Function*, 14(4), 2239-2248.
74. Zou Q., Zhang X., Liu X., Li Y., Tan Q., Dan Q., Yuan T., Liu X., Liu R.H., Liu Z. (2020) *Ficus carica* polysaccharide attenuates DSS-induced ulcerative colitis in C57BL/6 mice, *Food & Function*, 11(7), 6666-6679.
75. Du J., Li J., Zhu J., Huang C., Bi S., Song L., Hu X., Yu R. (2018) Structural characterization and immunomodulatory activity of a novel polysaccharide from *Ficus carica*, *Food & Function*, 9(7), 3930-3943.
76. Tian J., Zhang Y., Yang X., Rui K., Tang X., Ma J., Chen J., Xu H., Lu L., Wang S. (2014) *Ficus carica* polysaccharides promote the maturation and function of dendritic cells, *International Journal of Molecular Sciences*, 15(7), 12469-12479.
77. Dai J., Xiang Y., Fu D., Xu L., Jiang J., Xu J. (2020) *Ficus carica* L. attenuates denervated skeletal muscle atrophy via PPAR α /NF- κ B pathway, *Frontiers in Physiology*, 11, 580223.
78. Jiang K., Shi J., Shi J. (2019) Morin alleviates vincristine-induced neuropathic pain via nerve protective effect and inhibition of NF- κ B pathway in rats, *Cellular and Molecular Neurobiology*, 39(6), 799-808.
79. Park Y.R., Eun J.S., Choi H.J., Nepal M., Kim D.K., Seo S.Y., Li R., Moon W.S., Cho N.P., Cho S.D., Bae T.S., Kim B.I., Soh Y. (2009) Hexane-soluble fraction of the common fig, *Ficus carica*, inhibits osteoclast differentiation in murine bone marrow-derived

macrophages and RAW 264.7 cells, Korean Journal of Physiology and Pharmacology, 13(6), 417-424.

80. Zhang Y., Li Y., Ma P., Chen J., Xie W. (2020) Ficus carica leaves extract inhibited pancreatic β -cell apoptosis by inhibiting AMPK/JNK/caspase-3 signaling pathway and antioxidation, Biomedicine & Pharmacotherapy, 122, 109689.

81. AlGhalban F.M., Khan A.A., Khattak M.N.K. (2021) Comparative anticancer activities of Ficus carica and Ficus salicifolia latex in MDA-MB-231 cells, Saudi Journal of Biological Sciences, 28(6), 3225-3234.

82. Ghambarali Z., Bidmeshkipouri A., Akrami H., Azadbakht M., Rabzia A. (2014) Ethanolic extract of Ficus carica leave suppresses angiogenesis by regulating VEGF-A and integrin β 3 mRNA expression in human umbilical vein endothelial cells, Indian Journal of Physiology and Pharmacology, 58(4), 407-415.

83. Tezcan G., Tunca B., Bekar A., Yalcin M., Sahin S., Budak F., Cecener G., Egeli U., Demir C., Guvenc G., Yilmaz G., Erkan L.G., Malyer H., Taskapilioglu M.O., Evrensel T., Bilir A. (2015) Ficus carica latex prevents invasion through induction of let-7d expression in GBM cell lines, Cellular and Molecular Neurobiology, 35(2), 175-187.

84. Yang X., Guo J.L., Ye J.Y., Zhang Y.X., Wang W. (2015) The effects of Ficus carica polysaccharide on immune response and expression of some immune-related genes in grass carp, Ctenopharyngodon idella, Fish and Shellfish Immunology, 42(1), 132-137.

85. Wang E., Chen X., Liu T., Wang K. (2022) Effect of dietary Ficus carica polysaccharides on the growth performance, innate immune response and survival of crucian carp against Aeromonas hydrophila infection, Fish and Shellfish Immunology, 120, 434-440.

86. Yang X.M., Yu W., Ou Z.P., Ma H.L., Liu W.M., Ji X.L. (2009) Antioxidant and immunity activity of water extract and crude polysaccharide from Ficus carica L. fruit, Plant Foods for Human Nutrition, 64(2), 167-173.

87. Abe T. (2020) Fig (Ficus carica L.) leaf tea suppresses allergy by acceleration disassembly of IgE-receptor complexes, Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 84(5), 1013-1022.

88. Abbasi S., Kamalinejad M., Babaie D., Shams S., Sadr Z., Gheysari M., Askari V.R., Rakhshandeh H. (2017) A new topical treatment of atopic dermatitis in pediatric patients

based on *Ficus carica* L. (fig): a randomized, placebo-controlled clinical trial, *Complementary Therapies in Medicine*, 35, 85-91.

89. Abe T., Koyama Y., Nishimura K., Okiura A., Takahashi T. (2022) Efficacy and safety of fig (*Ficus carica* L.) leaf tea in adults with mild atopic dermatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled preliminary trial, *Nutrients*, 14(21).

90. Ma Y.M., Liang X.A., Zhang H.C., Liu R. (2016) Cytotoxic and antibiotic cyclic pentapeptide from an endophytic *Aspergillus tamarii* of *Ficus carica*, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 64(19), 3789-3793.

91. Grace V.M.B., B L., Wilson D.D. (2021) The effect of Indian fig fruit extract on human papilloma virus containing cervical cancer cells (HeLa) by decreasing the HPV18 L1 gene load, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 22(3), 785-791.

92. Takahashi T., Okiura A., Saito K., Kohno M. (2014) Identification of phenylpropanoids in fig (*Ficus carica* L.) leaves, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 62, 10076-10083.

93. Ramadan M.F. (Ed.) (2023) *Fig (Ficus carica): production, processing, and properties*, Springer Nature. <https://doi.org/10.1007/978-3-031-16493-4>

94. Saini Y., Kaushik K., Choudhary M., Bamrah P.K., Choudhary N., Goyal A. (2025) Gastroprotective effect of ethanol extract of *Ficus virens* Aiton bark in ethanol induced in vivo ulcer model and exploring mechanism via molecular docking studies, *Nutrire*, 50, 42. <https://doi.org/10.1186/s41110-025-00341-7>

95. Ayoub L., Hassan F., Hamid S., et al. (2019) Phytochemical screening, antioxidant activity and inhibitory potential of *Ficus carica* and *Olea europaea* leaves, *Bioinformation*, 15, 226-232. <https://doi.org/10.6026/97320630015226>

96. Claude B., Morin P.H., Lafosse M., Andre P. (2004) Evaluation of apparent formation constants of pentacyclic triterpene acids complexes with derivatized β - and γ -cyclodextrin by reversed phase liquid chromatography, *Journal of Chromatography A*, 1049, 37-42.

97. Guo S., Duan J.A., Tang Y.P., Qian D.W., Su S.L., Shang E.X. (2010) Characterization of triterpenic acids in fruits of *Ziziphus* species by HPLC-ELSD-MS, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58, 6285-6289.

98. Li H., Qu B., Wu J., Sun M., Xue Y., Li T., Tan C., Wang S., Ning C., Guo C. (2026) The chemical structures, neuroprotective effects, structure-activity relationships, and

applications of flavonoids, phenolic acids, terpenoids, and sterols in dandelion: a review, *Food Science & Nutrition*, 14(6), e71943. <https://doi.org/10.1002/fsn3.71943>

99. Palassarou M., Melliou E., Liouni M., Michaelakis A., Balayiannis G., Magiatis P. (2017) Volatile profile of Greek dried white figs (*Ficus carica* L.) and investigation of the role of β -damascenone in aroma formation in fig liquors, *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 97, 5254-5270. <https://doi.org/10.1002/jsfa.8410>

100. Jeong W.S., Lachance P.A. (2001) Phytosterols and fatty acids in fig (*Ficus carica*, var. Mission) fruit and tree components, *Journal of Food Science*, 66, 278-281. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2621.2001.tb11332.x>

101. Harzallah A., Bhourri A.M., Amri Z., Soltana H., Hammami M. (2016) Phytochemical content and antioxidant activity of different fruit parts juices of three figs (*Ficus carica* L.) varieties grown in Tunisia, *Industrial Crops and Products*, 83, 255-267. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2015.12.043>

102. Mahmoudi S., Khali M., Benkhaled A., Boucetta I., Dahmani Y., Attallah Z., Belbraouet S. (2018) Fresh figs (*Ficus carica* L.): pomological characteristics, nutritional value, and phytochemical properties, *European Journal of Horticultural Science*, 83(2), 104-113

103. Oliveira A.P., Baptista P., Andrade P.B., Martins F., Pereira J.A., Silva B.M., Valentão P. (2012) Characterization of *Ficus carica* L. cultivars by DNA and secondary metabolite analysis: is genetic diversity reflected in the chemical composition?, *Food Research International*, 49, 710-719. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2012.09.019>

104. Rouaiguia-Bouakkaz S., Amira-Guebailia H., Rivière C., Delaunay J.C., Waffo-Tégou P., Mérillon J.M. (2013) Identification and quantification of furanocoumarins in stem bark and wood of eight Algerian varieties of *Ficus carica* by RP-HPLC-DAD and RP-HPLC-DAD-MS, *Natural Product Communications*, 8, 1934578X1300800. <https://doi.org/10.1177/1934578X1300800420>

105. Li J., Tian Y.Z., Sun B.Y., Yang D., Chen J.P., Men Q.M. (2011) Analysis on volatile constituents in leaves and fruits of *Ficus carica* by GC-MS, *Chinese Herbal Medicines*, 4, 63-69.

106. Martianto D., Bararah A., Andarwulan N., Średnicka-Tober D. (2021) Cross-sectional study of plant sterols intake as a basis for designing appropriate plant sterol-enriched food in Indonesia, *Nutrients*, 13, 452. <https://doi.org/10.3390/nu13020452>

107. Han J.H., Yang Y.X., Feng M.Y. (2008) Contents of phytosterols in vegetables and fruits commonly consumed in China, *Biomedical and Environmental Sciences*, 21, 449-453.
[https://doi.org/10.1016/S0895-3988\(09\)60001-5](https://doi.org/10.1016/S0895-3988(09)60001-5)
108. Oliveira A.P., Silva L.R., Ferreres F., Guedes de Pinho P., Valentão P., Silva B.M., Pereira J.A., Andrade P.B. (2010) Chemical assessment and in vitro antioxidant capacity of *Ficus carica* latex, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58, 3393-3398.
<https://doi.org/10.1021/jf9039759>
109. Troncoso F.D., Sánchez D.A., Ferreira M.L. (2022) Production of plant proteases and new biotechnological applications: an updated review, *ChemistryOpen*, 11, e202200017.
110. Yang Y., Shen D., Long Y., Xie Z., Zhang H. (2017) Intrinsic peroxidase-like activity of ficin, *Scientific Reports*, 7, 43141.
111. Walti A. (1938) Crystalline ficin, *Journal of the American Chemical Society*, 60, 493.
112. Zare H., Moosavi-Movahedi A.A., Salami M., Mirzaei M., Saboury A.A., Sheibani N. (2013) Purification and autolysis of the ficin isoforms from fig (*Ficus carica* cv. Sabz) latex, *Phytochemistry*, 87, 16-22.
113. Shabani R., Shahidi S.A., Rafe A. (2018) Rheological and structural properties of enzyme induced gelation of milk proteins by ficin and *Polyporus badius*, *Food Science & Nutrition*, 13, 287-294.
114. Bornaz S., Guizani N., Feilah N., Sahli A., Ben Slama M., Attia H. (2010) Effect of plant originated coagulants and chymosin on ovine milk coagulation, *International Journal of Food Properties*, 13, 10-22.
115. Balakireva A.V., Kuznetsova N.V., Petushkova A.I., Savvateeva L.V., Zamyatnin A.A. Jr. (2019) Trends and prospects of plant proteases in therapeutics, *Current Medicinal Chemistry*, 26, 465-486.
116. Stepek G., Lowe A.E., Buttle D.J., Duce I.R., Behnke J.M. (2007) In vitro anthelmintic effects of cysteine proteinases from plants against intestinal helminths of rodents, *Journal of Helminthology*, 81, 353-360.
117. Behnke J.M., Buttle D.J., Stepek G., Lowe A., Duce I.R. (2008) Developing novel anthelmintics from plant cysteine proteinases, *Parasites & Vectors*, 1, 29.

118. Cho U.M., Choi D.H., Yoo D.S., Park S.J., Hwang H.S. (2019) Inhibitory effect of ficin derived from fig latex on inflammation and melanin production in skin cells, *Biotechnology and Bioprocess Engineering*, 24, 288-297.
119. Hamed M.B., El-Badry M.O., Kandil E.I., Borai I.H., Sahmy A.S. (2020) A contradictory action of procoagulant ficin by a fibrinolytic serine protease from Egyptian *Ficus carica* latex, *Biotechnology Reports*, 27, e00492.
120. Sun Y., Jiang W., Zhang M., Zhang L., Shen Y., Huang S., Li M., Qiu W., Pan Y., Zhou L., Zhang K. (2021) The inhibitory effects of ficin on *Streptococcus mutans* biofilm formation, *BioMed Research International*, 2021, 6692328.
121. Rtibi K., Grami D., Wannes D., Selmi S., Amri M., Sebai H., Marzouki L. (2018) *Ficus carica* aqueous extract alleviates delayed gastric emptying and recovers ulcerative colitis-enhanced acute functional gastrointestinal disorders in rats, *Journal of Ethnopharmacology*, 224, 242-249.
122. Chmarkhi A., El Fatehi S., El Khatib K., Benziane W., Dihaz N., Aumeeruddy-Thomas Y., Hmimsa Y. (2025) Phenological study of *Ficus carica* L. in northern Morocco: synchronization of fruiting periods and interannual climatic influence, *Applied Fruit Science*, 67, 321. <https://doi.org/10.1007/s10341-025-01539-9>
123. Atkinson F.S., Villar A., Mulà A., Zangara A., Risco E., Smidt C.R., Hontecillas R., Leber A., Bassaganya-Riera J. (2019) Absciscic acid standardized fig (*Ficus carica*) extracts ameliorate postprandial glycemic and insulinemic responses in healthy adults, *Nutrients*, 11(8), 1757. <https://doi.org/10.3390/nu11081757>
124. Guri A.J., Hontecillas R., Si H., Liu D., Bassaganya-Riera J. (2007) Dietary absciscic acid ameliorates glucose tolerance and obesity-related inflammation in db/db mice fed high-fat diets, *Clinical Nutrition*, 26, 107-116. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2006.07.008>
125. Bruzzone S., Bodrato N., Usai C., Guida L., Moreschi I., Nano R., Antonioli B., Fruscione F., Magnone M., Scarfi S., et al. (2008) Absciscic acid is an endogenous stimulator of insulin release from human pancreatic islets with cyclic ADP ribose as second messenger, *Journal of Biological Chemistry*, 283, 32188-32197. <https://doi.org/10.1074/jbc.M802603200>
126. Zeng M., Van Der Donk W.A., Chen J. (2014) Lanthionine synthetase C-like protein 2 (LanCL2) is a novel regulator of Akt, *Molecular Biology of the Cell*, 25, 3954-3961. <https://doi.org/10.1091/mbc.E14-01-0004>

127. Sato M., Dehvari N., Dallner O.S., Olsen J.M., Csikasz R.I., Summers R.J., Hutchinson D.S., Bengtsson T., Öberg A.I., Sandström A.L. (2014) Improving type 2 diabetes through a distinct adrenergic signaling pathway involving mTORC2 that mediates glucose uptake in skeletal muscle, *Diabetes*, 63, 4115-4129. <https://doi.org/10.2337/db13-1860>
128. Yang Q., Guo Y., Zhu H., Jiang Y., Yang B. (2024) Bioactive compound composition and cellular antioxidant activity of fig (*Ficus carica* L.), *Journal of Science of Food and Agriculture*, 104(6), 3275-3293. <https://doi.org/10.1002/jsfa.13214>

Sitografia

129. World Flora Online (WFO) (2026). *Ficus carica* L. disponibile su <https://www.worldfloraonline.org/taxon/wfo-0000687690> (Accesso: 03/07/2026)
130. Acta Plantarum, Forum (discussione n. 8540). disponibile su <https://www.actaplantarum.org/forum/viewtopic.php?t=8540>
131. Della Giovampaola F. (2023). Fico, albero della conoscenza. disponibile su <https://www.boscodiogigia.it/foodforest/fico-albero> (Accesso: 03/07/2026)
132. Roselli M. (2025). Il fico, ultimo regalo dell'estate. disponibile su <https://www.casentino2000.it/il-fico-ultimo-regalo-dellestate/> (Accesso: 03/07/2026)
133. Enecta (s.d.). Terpeni: che cosa sono e a cosa servono. disponibile su <https://www.enecta.it/blogs/news/terpeni-a-cosa-servono-e-cosa-sono> (Accesso: 03/07/2026)
134. Brinckmann J., Brendler T. (2020). Il fico (*Ficus carica* L.): vecchi miti e nuove prospettive in campo salutistico [trad. it. da HerbalGram n. 127]. disponibile su <https://farmaimpresa.com/it/il-fico-ficus-carica-l-vecchi-miti-e-nuove-prospettive-in-campo-salutistico/> (Accesso: 03/07/2026)
135. EFSA - Autorità europea per la sicurezza alimentare (2025). Prodotti botanici. disponibile su <https://www.efsa.europa.eu/it/topics/topic/botanicals> (Accesso: 03/07/2026)
136. Redazione di chimica-online (s.d.). Auxine. disponibile su <https://www.chimica-online.it/biologia/auxine.htm> (Accesso: 03/07/2026)
137. Organic Noal (2025). Ficus Carica Gemmoderivato. disponibile su <https://www.organicnoal.com/prodotti-alimentari-biologici/integratori-alimentari/ficus-carica-gemmoderivato/> (Accesso: 03/07/2026)

138. ViaFarmaciaOnline / Farmacia Zanotti (s.d.). LDF Fico (Ficus Carica) Macerato Glicerico 50 ml. disponibile su <https://www.viafarmaciaonline.it/ldf-fico-ficus-carica-macerato-glicerico-50-ml.html> (Accesso: 03/07/2026)
139. Walfish A.E., Ching Companioni R.A. (2026). Colite ulcerosa. Manuale MSD, versione per professionisti. disponibile su <https://www.msmanuals.com/it/professionale/disturbi-gastrointestinali/malattia-infiammatoria-intestinale/colite-ulcerosa> (Accesso: 03/07/2026)
140. Humanitas (2025). Colite ulcerosa: sintomi e cure. disponibile su <https://www.humanitas.it/malattie/rettocolite-ulcerosa/> (Accesso: 03/07/2026)
141. Brutsaert E.F. (2026). Panoramica sul diabete mellito. Manuale MSD, versione per professionisti. disponibile su <https://www.msmanuals.com/it/professionale/malattie-endocrine-e-metaboliche/diabete-mellito-e-ipoglicemia/panoramica-sul-diabete-mellito> (Accesso: 03/07/2026)
142. Humanitas (2026). Prediabete: la giusta alimentazione per prevenire il diabete. disponibile su <https://www.humanitas.it/news/prediabete-la-giusta-alimentazione-per-prevenire-il-diabete/> (Accesso: 03/07/2026)
143. Food Times (s.d.). Il progetto. disponibile su <https://www.foodtimes.eu/it/il-progetto/> (Accesso: 03/07/2026)
144. Manca dell'Arca A. (2000) Agricoltura di Sardegna [ed. orig. 1780], a cura di Ortu G.G., Ilisso, Nuoro, 326 pp. disponibile su <https://www.editoriasarda.it/scheda.asp?id=978-88-87825-16-9&ver=it> (Accesso: 03/07/2026)