



il Naturalista campano

pubblicazione aperiodica

Uso alternativo delle essenze da fronda recisa: i fitoestratti di *Aucuba* (Aucubaceae). Contributo sulla agro-ecologia delle colture oggetto del progetto Co.Al.Ta.

Vicidomini Salvatore

Progetto *Co.Al.Ta./2*: C.R.A. I.S.T., sede di Scafati, Via Vitiello 108, 84018 Scafati (SA); e-mail: vicidomini@freeweb.org - salvatore.vicidomini@unina.it

Fondazione Iridia, Museo Naturalistico, Via Forese, 84080 Corleto Monforte (SA); e-mail: salvatore.vicidomini@tele2.it

Abstract

Aucuba species have been selected as alternative to *Nicotiana tabacum* in Southern Italy for floral composition. An alternative use of *Aucuba* species was outlined in this paper dealing some phytoextracts. A review of biological activity of iridoid glucoside (aucubine) extracts from *Aucuba* was the main aim of this contribute.

Introduzione

Gli studi sulle proprietà biologiche dei fito-estratti delle piante stanno diventando sempre più numerosi (Wood et al., 1970; Koul, 2005), portando talvolta a scoperte di rilevantissima importanza sia scientifica che socio-economica, come accaduto nel caso dei lattoni mono-ciclici sesquiterpenici estratti da *Artemisia annua*, che hanno rivelato notevoli proprietà antimalariche (Bhakuni et al., 2001; Vicidomini, 2007). Sovente, come accaduto per la stessa *A. annua*, le proprietà biologiche di tali fito-estratti, sono note da secoli, se non millenni, dalle locali popolazioni e solo in un secondo momento la scienza ne ha ri-scoperto tali preziose attività (Vicidomini, 2007). Insolite ed inaspettate proprietà biologiche sono state riscontrate anche nei fito-estratti dei tessuti delle piante del genere *Aucuba* (Aucubaceae) che attualmente, insieme a numerosi altri generi di piante da "fronda recisa", rientra negli interessi del progetto Co.Al.Ta. (Reg.CEE2182/02) in qualità di potenziale essenza sostitutiva delle colture di tabacco in

Italia. In Cina infatti già da molto tempo viene impiegata nella farmacopea tradizionale (Chang, 1998).

Aucuba è originaria di Giappone, Cina e regione Himalayana. La loro introduzione in Europa risale al 1783 quando il botanico John Goefer le importò dal Giappone. Le *Aucuba* sono piccoli arbusti dioici, sempreverdi, perenni a portamento eretto, dalla crescita molto lenta. Il genere annovera una decina circa di specie tra le quali la più nota è certamente *A. japonica* (specie oggetto del Co.Al.Ta.), diffusamente coltivata nei suoi numerosi ibridi e cultivar per le belle foglie striate, screziate, maculate e per le peculiari drupe rosse. Le principali varietà coltivate per scopi ornamentali sono le seguenti: *A. j. crassifolia* (foglie larghe verde scuro); *A. j. crotonifolia* (foglie con fitte strie di giallo-avorio); *A. j. fructo-albo* (bacche biancastre); *A. j. goldieana* (fillo-maculature grandi); *A. j. longifolia* (foglie strette e lunghe); *A. j. nana* (naniforme); *A. j. rotundifolia* (foglie ovaliforni e habitus nano); *A. j. salicifolia* (foglie come nel salice); *A. j. serratifolia* (foglie verdi e grosse drupe); *A. j. variegata* (foglie macchiate di giallo).

Metodiche

Oggetto della presente rassegna è quello di riunire le principali informazioni scientifiche in merito ai metaboliti secondari delle specie di *Aucuba*, particolarmente aucubina e derivati, e le relative attività biologiche.

Sono stati consultati i principali database bibliografici quali Biological Abstract, Entomology Abstract, Zoological Record, Current Content (sez. agraria e botanica), Review of Applied Entomology, Pubmed (NCBI), Science@direct, ed i principali motori di ricerca on-line. Inoltre sono stati usati gli accessi riservati delle seguenti istituzioni:

C.N.R., sede di Portici (<http://www.cnr.it/>)

Ente C.R.A., sede di Scafati (<http://www.entecra.it/>)

Stazione Zoologica Dohrn, sede di Napoli (<http://www.szn.it/>)

Università Federico II, sedi di Napoli e Portici (<http://www.unina.it/>).

Risultati

Le sostanze attive estratte da *Aucuba* che interessano la presente rassegna, sono principalmente appartenenti alla classe dei monoterpeni glicosilati ovvero monoterpeni legati a molecole glucidiche; tali peculiari monoterpeni vengono definiti iridoidi e fanno parte integrante della via biosintetica isoprenoide dei metaboliti secondari di numerosissime specie, appartenenti ad oltre 50 famiglie botaniche differenti. Sono caratterizzate dallo scheletro molecolare dell'iridano, con chiusura di un ciclo-pentano mediante ponte etere. Le molecole più note nell'ambito delle specie di *Aucuba* sono: aucubina, e-phytol, phytone, bis-2-etilesil-ftalato, friedelin, acuboside, eucommiol, eucommioside II (Bernini et al., 1984).

I primi studi sull'aucubina (formula empirica: C₁₆H₂₂O₉) furono eseguiti da Bourquelot & Herissey (1905) e Herissey & Lebas (1910) che la identificarono e caratterizzarono in diversi generi di piante; mentre le principali attività biologiche dell'aucubina e molecole correlate furono per prime indagate da E.M. Osborne in una pubblicazione del 1943 su *Staphylococcus* (Brit. J. Exper. Pathol, vol.24) e possono essere classificate in biomedicali e agro-biologiche sulla base dell'eventuale campo di applicazione commerciale. Caratteristica generale dei glucosidi iridoidi e dell'aucubina nello specifico, è la non tolleranza di ambienti acidi; infatti l'emivita a pH 2.0 è 14.8 hr a 37 °C (Suh et al., 1991).

Proprietà biomedicali

Anti-spasmodico. - L'attività antispasmodica dell'aucubina viene riportata in diversi testi di sinno-etno-farmacopea e qualitativamente agisce in modo simile alla papaverina. L'aucubina ha un effetto inibitorio sul movimento extra-intra-cellulare del calcio, determinando pertanto il calo o assenza degli spasmi (Ortiz et al., 1994).

Antiflogosi. - L'aucubina è stata saggiata per le sue proprietà anti-flogistiche su modello sperimentale "edema dell'orecchio del topo" con sorprendenti risultati positivi e capacità di ridurre lo stato flogo-edematoso anche di oltre il 72% (Recio et al., 1994). Un saggio con aucubina e idrossi-aucubina è stato eseguito su linee cellulari RAW-264.7, dimostrando che OH-aucubina sopprimeva largamente la produzione di RNA messaggero e quindi la produzione proteica del Tumor Necrosis Factor *alfa*, inibendo pertanto sul nascere uno dei costituenti della reazione flogistica; inoltre si è scoperto che non aveva alcuna azione sul bilancio del fosforo energetico endocellulare, non interferendo con la via biosintetica del cAMP (Park & Chang, 2004). E' stato poi provato che l'aucubina inibisce il TNF- α e IL-6 con modalità dose-dipendente e specificamente per i mastociti; ciò spiegherebbe ulteriormente i benefici effetti riportati dalla medicina cinese tradizionale per la cura delle malattie croniche infiammatorie (Jeong et al., 2002). In una serie di saggi viene dimostrata la grande importanza della struttura fondamentale dei glicosidi iridoidi nel rilasciare funzioni antiflogistiche (Recio et al., 1994).

Detossificatore epatico. - L'aucubina si è dimostrata un potente detossificatore epatico nei confronti di due temibili classi di molecole biologiche altamente tossiche: le carbo-tetraclorine e le *alfa*-ammanitine derivanti dal fungo *Ammanita virosa*. Saggi sperimentali sono stati eseguiti sul modello fisiologico del *Canis lupus domesticus* razza beagle; tutti i soggetti che avevano ingerito il fungo o i suoi estratti acquosi sopravvivevano se veniva somministrato loro aucubina entro i 30 minuti dall'ingestione. Il campione trattato con aucubina non mostrava crolli nella biosintesi epatica di RNA invece esibiti dal campione di controllo non trattato; pertanto l'aucubina pare agire a livello trascrizionale, proteggendo la formazione di RNA o comunque proteggendo la sua stabilità citoplasmatica (Chang et al., 1983, 1984a, 1984b; Chang, 1998). Indagini

più approfondite hanno mostrato che l'aucubina incrementa di 1.4 volte l'escrezione dal fegato dell'*alfa*-ammanitina; inoltre si è confermato il ruolo protettivo della aucubina nei confronti dell'RNA, in quanto in linee cellulari in attiva RNA-biosintesi, l'aggiunta della tossina determinava un crollo delle molecole di RNA mentre se la tossina veniva aggiunta solo in seguito alla aucubina non venivano evidenziati cali nella produzione di RNA. Saggi spettro-fotometrici hanno mostrato che l'aucubina si lega effettivamente a vari siti sul DNA in trascrizione (Lee et al., 2001).

Per definire il meccanismo d'azione di protezione degli epatociti è stato usato un sistema microsomale in vitro con epatociti, addizionato con etossi-cumarina-O-deetilasi (ECOD), dimostrando che non tanto l'aucubina ma la sua versione agliconica detossifica efficacemente il sistema, con modalità e cinetiche molto simili a quella della glutraldeide (Bartholomaeus & Ahokas, 1995). Saggi della aucubina contro la D-galattosammina invece hanno dato esito negativo come epato-protettore; dosaggi di 1000 mg/d/Kg non hanno dato né morte né intossicazione sistemica e danni tissutali nel topo, dimostrandosi a-tossica (Chang et al., 1984c).

Anti-UVB stress. - Un'area molto promettente è relativa l'effetto protettivo contro cellule di pelle e derma danneggiate da raggi UVB. E' stato dimostrato che la continua e persistente irradiazione epidermica con UVB porta alla formazione di aggressivi radicali d'ossigeno che inducono la sintesi di metalloproteine di matrice, uno degli step fondamentali per il foto-invecchiamento cutaneo. A tale proposito è stata saggiata l'aucubina quale fattore protettivo contro i radicali liberi, usando come protocollo sperimentale i fibroblasti HS68. I campioni vennero pretrattati con aucubina e poi irradiati; questi, rispetto i controlli privi di aucubina, mostrarono una notevole diminuzione di metalloproteine e dei rispettivi mRNA quantificata in circa il 60%. Le stesse cellule trattate inoltre esibivano livelli di glutatione nettamente incrementati; pertanto una migliore comprensione dei meccanismi foto-protettivi dell'aucubina può elucidare sui naturali mezzi biomolecolari del derma per proteggersi dal foto-inquinamento (Ho et al., 2005a, 2005b).

Proprietà anti HBV

Da biosaggi eseguiti con aucubina su cellule umane infettate con virus HBV (Hepadnaviridae: *Orthohepadnavirus*) è stato addirittura riscontrato un potente effetto antivirale; in particolare la forma dell'aucubina agliconata agisce da soppressore della sintesi del DNA del virus epatitico (Chang, 1998). Infatti l'effetto anti-virale si esibisce quando l'aucubina è pre-incubata con una soluzione di beta-glucosidasi; inoltre aucubina e aucubina-gliconata non ha evidenziato alcuna cito-tossicità nei confronti delle cellule sperimentali usate (Chang, 1997).

Proprietà anti-carcinociti

Strettamente correlata alle precedenti attività, risulta essere la comprovata funzione carcinomo-protettiva svolta dall'aucubina ed in generale dagli iridoido-glucosidi. Tale attività è stata recentemente svelata nel suo meccanismo generale e pare

sia incentrata sulla capacità di interagire negativamente con la topoisomerasi I, ovvero con quell'enzima fondamentale nella fase replicativo-riparativa del DNA. E' stato dimostrato infatti che l'aucubina ed il geniposide si legano covalentemente alla topoisomerasi I ma non alla II abbattendo in pratica la vitalità delle cellule neoplastiche ed agendo quindi come fattori biomolecolari chemoprotettivi (Galvez et al., 2005).

Proprietà anti-protozoi

L'attività dell'aucubina e dei suoi derivati sono stati saggiati con parziale successo anche contro protisti come *Leishmania*, *Trypanosoma* (Kinetoplastida: Trypanosomatida) (Tasdemir et al., 2005). Anche in tal caso, come già accaduto per la ben più nota artemisinina, la struttura di base dell'aucubina e quindi dei glicosidi iridoidi, potrebbe fungere da piattaforma molecolare sulla quale agire per potenziarne notevolmente gli effetti tossici e selettivi contro protozoi e cellule eucariotiche in generale (vedi in seguito).

Proprietà agro-biologiche

Anti-fitofago. - L'aucubina è stata testata anche su soggetti sperimentali di interesse agronomico al fine di indagare sui possibili risultati anti-fitofago. In un recentissimo studio è stata saggiata sulle larve del lepidottero *Spodoptera exigua* (Lepidoptera: Noctuidae) e addirittura sul micete patogeno *Diaporthe* (Ascomycota: Diaporthales). Il saggio in questo studio è stato basato sulla diversa concentrazione della pianta in aucubina; sono state infatti selezionate due linee che differivano di 3 volte nella fillo-concentrazione di aucubina. Attività anti-micotica è stata rilevata anche su *Penicillium* (Ascomycota: Eurotales). Le piante con elevata concentrazione di aucubina mostravano lesioni foliari molto ridotte rispetto al controllo, bassi tassi di crescita del micete e del nottuido, decremento sensibile nella produzione di spore fungine, basso tasso in prelievo foliare da parte del fitofago. E' stato scoperto che l'aucubina determina un potente effetto anti-feeding sulle larve di *S. exigua* riducendo il numero di atti di feeding e non determinando gastro-intossicazione (Biere et al., 2004). Sull'attività citotossica non è ancora ben chiara la modalità di azione, mentre l'attività anti-fagica è certamente causata dalla formazione di fitocomplessi iridoide-protidi delle piante che ne determinano un notevole decremento dell'appetibilità verso i fitofagi generalisti, come *S. exempta* e *Lymnantria* (Lepidoptera: Lymnantridae). Diversi risultati indicano che la catena aperta di tipo agliconica dell'aucubina forma una immina nucleofila non reversibile con la proteina, esibendo quindi effetti tossici (Dong et al., 2000).

Proprietà antibatteriche e anti-micotiche. - Aucubina e derivati sono stati saggiati con successo anche contro procarioti batterici (Rombouts & Links, 1956). In particolare questi ultimi, isolando e cristallizzando l'aucubina tramite cromatografia, hanno saggiato la molecola contro numerose specie di batteri e di miceti ottenendo che con concentrazione dell'1% l'aucubina esibiva funzione citostatica o antibiotica verso Enterobacteriales (*Escherichia*), Bacillales (*Bacillus*), Actinomycetales (*Micrococcus*,

Mycobacterium), e diversi eucarioti Micota quali *Ophiostoma* (Ascomycota: Ophiostomales), *Ustilago* (Basidiomycota: Ustilaginales), *Penicillium*. Incrementando la concentrazione al 3% si ottennero ulteriori specie target, eucariotiche: *Phytophthora* (Oomycota: Peronosporales), *Sclerotinia* (Ascomycota: Helotiales), *Diaporthe* e *Phoma* (Ascomycota: Diaporthales), *Septoria* (Ascomycota: Micospherellales), *Colletotrichum* (Ascomycota: Phyllacorales), *Fusarium*, *Trichoderma* (Ascomycota: Hypocreales), *Cercospora* (Ascomycota: Dothideales).

Analoghi risultati positivi per il trattamento di micoti parassiti sono stati ottenuti per *Fusarium* e *Diaporthe* da Marak et al. (2002a) con aucubina e catalpol e su batteri, micoti e muffe da Davini et al. (1986) con aucubigenina.

Marak et al. (2000) hanno effettuato prove di selezione al fine di misurare l'ereditabilità della produzione di glicosidi iridoidi quali aucubina e catalpol (un derivato dell'aucubina) in *Plantago lanceolata*, dimostrando innanzitutto che effettivamente esiste una elevata ereditabilità del carattere indagato; inoltre il carattere stesso è legato in modo complesso alla morfologia e biomassa della pianta, tale che incrementi selettivi della concentrazione di glicosidi iridoidi in linee selezionate appositamente, decrementa in modo sensibile la dimensione della pianta o di alcuni suoi organi. In Marak et al. (2002b) si conclude che la via biosintetica dei glicosidi iridoidi viene indotta nella pianta da attacchi apportati da artropodi fitofagi generalisti e patogeni quali funghi e batteri; pertanto una continuata serie di micro-infezioni da patogeni fungini e batterici potrebbe creare uno stato di costante allerta da parte della pianta, tale che gli attacchi condotti da artropodofauna diventino meno efficaci e quindi economicamente meno dannosi a causa del costantemente elevato tasso di produzione dei glicosidi iridoidi.

Conclusioni

Come si può facilmente evincere dalla presente rassegna sugli effetti biologici dei metaboliti secondari di *Aucuba*, particolarmente aucubina e derivati, vi sono diversi e notevoli punti di interesse che spingono verso un maggiore approfondimento di tali attività. I più promettenti certamente riguardano gli effetti fotoprotettivi ed anti-topoisomerasi I, che in ambedue i casi potrebbero portare ad interessanti applicazioni commerciali in proposito. Inoltre non trascurabile è il potenziale ruolo anti-feeding contro Noctuidae generalisti del genere *Spodoptera*, anche se il numero di tali sostanze è in crescita esponenziale (Koul, 2005) ma di difficile attuazione commerciale. Egualmente meritevoli di approfonditi saggi sono gli effetti anti-microbiologici mostrati, che potrebbero far pervenire a farmaci di estrazione naturale ed utilizzabile in agricoltura biologica, particolarmente contro svariate micosi economicamente dannose quali *Fusarium*, *Septoria*, *Phytophthora*, ecc e contro le tripanosomiasi. Ciò determina un notevole incremento dell'interesse nei confronti di tale specie da fronda, la quale non solo potrebbe essere in futuro coltivata per fornire foglie da fronda esteticamente perfette o quasi, ma, l'inevitabile scarto, fornirebbe materia prima per l'estrazione di

glicosidi iridoidi da impiegare nella agro-farma-industria, in programmi sperimentali di agricoltura biologica, trasformando in fonte di reddito le foglie danneggiate che invece rappresenterebbero solo perdita commerciale. Del resto con la integrazione e sofisticazione di numerose tecniche estrattive di laboratorio, si stanno ottenendo un numero crescente di molecole dai fitoestratti naturali, da impiegarsi direttamente nella farmaco-industria oppure da servire come piattaforma molecolare su cui agire con modificazioni chimiche, per affinare e/o esaltare le funzioni utili (Wolfender et al., 2006), come accaduto per artemisinina, oxi-sesquiterpene estratta da *Artemisia annua* (Asteraceae) e fisostigmina (= eserina) alcaloide tricyclico capostipite di tutti i carboammati, estratta dalla fava di Calabar, *Phisostigma venenosum* (Papilionaceae). La ricerca recentemente si è già mossa in tale direzione, con la modificazione della molecola di base dell'aucubina ottenendone proprietà antibiotiche esaltate (Mouries et al., 2005; Rakotondramasy et al., 2007).

Ringraziamenti

Si ringrazia il Direttore R. D'Amore (CRA-I.S.T., sede Scafati) per gli utili suggerimenti durante la revisione del lavoro ed il Dr. Raimo (CRA-I.S.T, sede Scafati) per il supporto logistico. Questo lavoro è parte del progetto CoAITa (Reg.CEE2182/02) fase II.

Bibliografia

- Bartholomaeus A., Ahokas J., 1995 - Inhibition of P-450 by aucubin: is the biological activity of aucubin due to its glutaraldehyde-like aglycone? -Toxicol. Lett., 80(1/3): 75-83.
- Bernini R., Iavarone C., Trogolo C., 1984 - 1-O-Beta-glucopyranosyleucommiol, an iridoid glucoside from *Aucuba japonica*. - Phytochem., 23(7): 1431-1433.
- Bhakuni R.S., Jain D.C., Sharma R.P., Kumar S., 2001. Secondary metabolites of *Artemisia annua* and their biological activity. Curr. Sci., 80(1): 35-48.
- Biere A., Marak H.B., van Damme J.M., 2004. Plant chemical defense against herbivores and pathogens: generalized defense or trade-offs? Oecologia, 140(3): 430-441.
- Bourquelot E., Herissey H., 1905 - Sur l'aucttbine, glucoside de l'Auctiuba japoiica. - Ann. Chim. (Phys.), 8(4): 289.
- Chang I.M., 1997 - Antiviral activity of aucubin against hepatitis B virus replication. - Phytother. Res., 11(3): 189-192
- Chang I.M., 1998. Liver-protective activities of aucubin derived from traditional oriental medicine. Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol., 102(2): 189-204.
- Chang I.M., Ryu J.C., Park Y.C., Yun H.S., Yang K.H., 1983 - Protective activities of aucubin against carbon tetra chloride induced liver damage in mice. - Drug Chem. Toxicol. Internat. J. Rapid Commun., 6(5): 443-454.

Chang I.M., Yun Y.S., Kim Y.S., Ahn J.W., 1984a - Aucubin potential antidote for alpha amanitin poisoning. - J. Toxicol. Clin. Toxicol., 22(1): 77-86.

Chang I.M., Yun Y.S., Kim Y.S., Ahn J.W., 1984b - Aucubin potential antidote for alpha amanitin poisoning. - Ann. Rep. Nat. Prod. Res. Inst., Seoul Nat. Univ., 23: 59-67.

Chang I.M., Yun H.S., Yang K.H., 1984c - Pharmacology and toxicology of aucubin. - Ann. Rep. Nat. Prod. Res. Inst., Seoul Nat. Univ., 23: 90-103.

Davini E., Javarone C., Trogolo C., Aureli P., Pasolini B., 1986 - The quantitative isolation and antimicrobial activity of the aglycone of aucubin. - Phytochem., 25(10): 2420-2422.

Dong H.K., Bok-Ryang K., Ji-Yeon K., Yo-Chan J., 2000 - Mechanism of covalent adduct formation of aucubin to proteins. - Toxicol. Lett., 114(1/3): 181-188.

Galvez M., Martin-Cordero C., Ayuso M.J., 2005. Iridoids as DNA topoisomerase I poisons. J. Enzyme Inhib. Med. Chem., 20(4): 389-392.

Herissey H., Lebas C., 1910 - Presence de l'aucubine dans plusieurs especes du genre *Gairya*. - J. Pharm. Chim., Paris, 7(2): 490.

Ho J.N., Lee Y.H., Lee Y.D., Jun W.J., Kim H.K., Hong B.S., Shin D.H., Cho H.Y., 2005a. Inhibitory effect of Aucubin isolated from *Eucommia ulmoides* against UVB-induced matrix metalloproteinase-1 production in human skin fibroblasts. Biosci Biotechnol Biochem., 69(11): 2227-2231.

Ho J.N., Lee Y.H., Park J.S., Jun W.J., Kim H.K., Hong B.S., Shin D.H., Cho H.Y., 2005b. Protective effects of aucubin isolated from *Eucommia ulmoides* against UVB-induced oxidative stress in human skin fibroblasts. Biol. Pharm. Bull., 28(7): 1244-1248.

Jeong H.J., Koo H.N., Na H.J., Kim M.S., Hong S.H., Eom J.W., Kim K.S., Shin T.Y., Kim H.M., 2002 - Inhibition of TNF-alpha and IL-6 production by Aucubin through blockade of NF-kappaB activation RBL-2H3 mast cells. - Cytokine, 18(5): 252-259.

Koul O., 2005. Insect antifeedants. CRC Press LLC.

Lee D.H., Cho I.G., Park M.S., Kim K.N., Chang I.M., Mar W., 2001. Studies on the possible mechanisms of protective activity against alpha-amanitin poisoning by aucubin. Arch. Pharm. Res., 24(1): 55-63.

Marak H.B., Biere A., VanDamme J.M.M., 2000. Direct and correlated responses to selection on iridoid glycosides in *Plantago lanceolata* L. J. Evol. Biol., 13: 985-996.

Marak H.B., Biere A., VanDamme J.M.M., 2002a. Two herbivore-deterrent iridoid glycosides reduce the in-vitro growth of a specialist but not of a generalist pathogenic fungus of *Plantago lanceolata* L. Chemoecol., 12: 185-192.

Marak H.B., Biere A., VanDamme J.M.M., 2002b. Systemic, genotype-specific induction of two herbivore-deterrent iridoid glycosides in *Plantago lanceolata* L. in

response to fungal infection by *Diaporthe adunca* (Rob.) Niessel. J. Chem. Ecol., 28(12): 2429-2448.

Mouries C., Rakotondramasy V.C., Libot F., Koch M., Tillequin F., Deguin B., 2005 - Synthesis and cytotoxicity of a novel iridoid glucoside derived from aucubin. - Chem Biodivers., 2(5): 695-703.

Ortiz U.A.V., Martin M.L., Fernandez B., San Roman L., Cubillo L., 1994 - In vitro antispasmodic activity of peracetylated penstemnoside, aucubin and catalpol. - Planta Medica, 60(6): 512-515.

Park K.S., Chang I.M., 2004. Anti-inflammatory activity of aucubin by inhibition of tumor necrosis factor-alpha production in RAW 264.7 cells. Planta Med., 70(8): 778-779.

Rakotondramasy V.C., Laschiazza R., Lecso-Bornet M., Koch M., Tillequin F., Deguin B., 2007 - Regioselective and stereospecific amination of iridoids: conversion of aucubin into aminoside antibiotic analogues. - J Nat Prod. 2007 Jan;70(1):19-23.

Recio MC, Giner RM, Manez S, Rios JL., 1994. Structural considerations on the iridoids as anti-inflammatory agents. Planta Med., 60(3): 232-234.

Rombouts J., Links J., 1956. The chemical nature of the antibacterial substances present in *Aucuba japonica* Thunbg. Experientia, 12(2): 78-80.

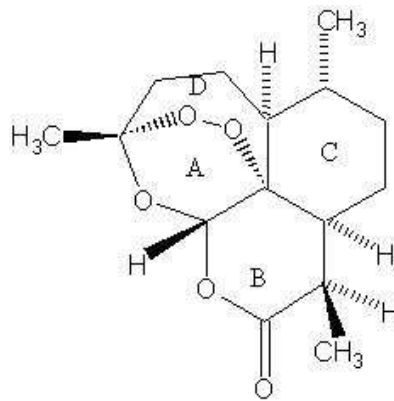
Suh N.J., Shim C.K., Lee M.H., Kim S.K., Chang I.M., 1991. Pharmacokinetic study of an iridoid glucoside: aucubin. Pharm. Res., 8(8): 1059-1063.

Tasdemir D., Guner N.D., Perozzo R., Brun R., Donmez A.A., Calis I., Ruedi P., 2005. Anti-protozoal and plasmodial FabI enzyme inhibiting metabolites of *Scrophularia lepidota* roots. Phytochemistry, 66(3): 355-362.

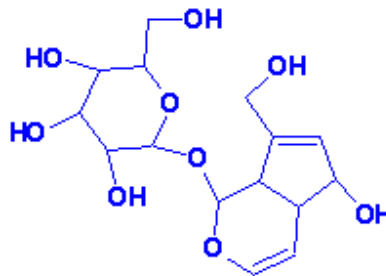
Vicidomini S., Raimo F., 2007. Dati preliminari bibliografici sugli effetti entomoe zoo tossici dei fitoestratti di *Artemisia* (Asteraceae). - XXI Congr. Naz. Ital. Entomol., Università del Molise, Campobasso, 11-16 giugno 2007: in stampa.

Wood D.L., Silverstein R.M., Naraima M., 1970. Control of Insect behaviour by natural products. Academic Press, London, U.K.

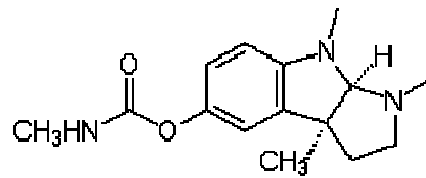
Wolfender J.L., Queiroz E.F., Hostettmann K., 2006 - The importance of hyphenated techniques in the discovery of new lead compounds from nature. - Exp. Opin. Drug Discov., 1(3): 237-260.



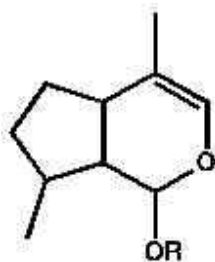
ARTEMISINA



AUCUBINA



FISOSTIGMINA



IRIDOIDE-STRUTTURA