



Alla scoperta del riso rosso fermentato

Paola Nezi

Mass Spectrometry Unit (MSU)
Fondazione Toscana Life
Sciences

Alcuni cenni storici

- Il RYR trova impiego sia come cibo che come rimedio medicamentoso dalla notte dei tempi.
- **800 A.C.** – testimonianze che riportano uso del riso rosso fermentato come conservante di cibi, colorante per cibi e bevande.
- **Dal 1200 D.C.**-si cominciano a trovare testimonianze scritte di usi come rimedi per indigestione, diarrea, stasi della circolazione sanguigna e come additivi per supplementare disfunzioni del fegato, della milza e dell'intestino.
- A partire dal **1500**- veri e propri compendi di trattamenti medici.
- Ben presto trova diffusione in tutto il mondo orientale oltrepassando i confini per trovare largo impiego in tutto il mondo.



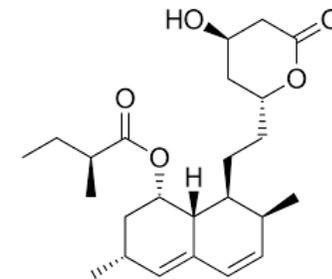
Riso Rosso Fermentato (RYR): Cos'è?

Il riso rosso fermentato (RYR) è una medicina popolare tradizionale cinese prodotta dalla fermentazione dei chicchi di riso cotti con una muffa delle Monascaceae, il *Monascus purpureus*, ed è stata a lungo utilizzata per trattare la stasi della circolazione sanguigna, l'indigestione, la diarrea e la debolezza degli arti nei paesi dell'Asia orientale.

Cosa ha contribuito alla diffusione del RYR?

La tradizione cinese e poi gli studi scientifici riportano che il RYR possiede numerose proprietà biologiche, come le attività antiaterosclerotiche e ipo-lipidemiche dovute alla presenza di una classe di molecole chiamate monacoline.

Il più abbondante di questa classe di composti è certamente la Monacolina K, un analogo strutturale della Lovastatina (prodotto per semisintesi o sintesi), un farmaco approvato dalla FDA dal 1987.



Monacolina K (MK)



Nel corso del tempo oltre alla **Monacolina K** sono state identificate altre molecole simili:
Monacolina J, L, X, M

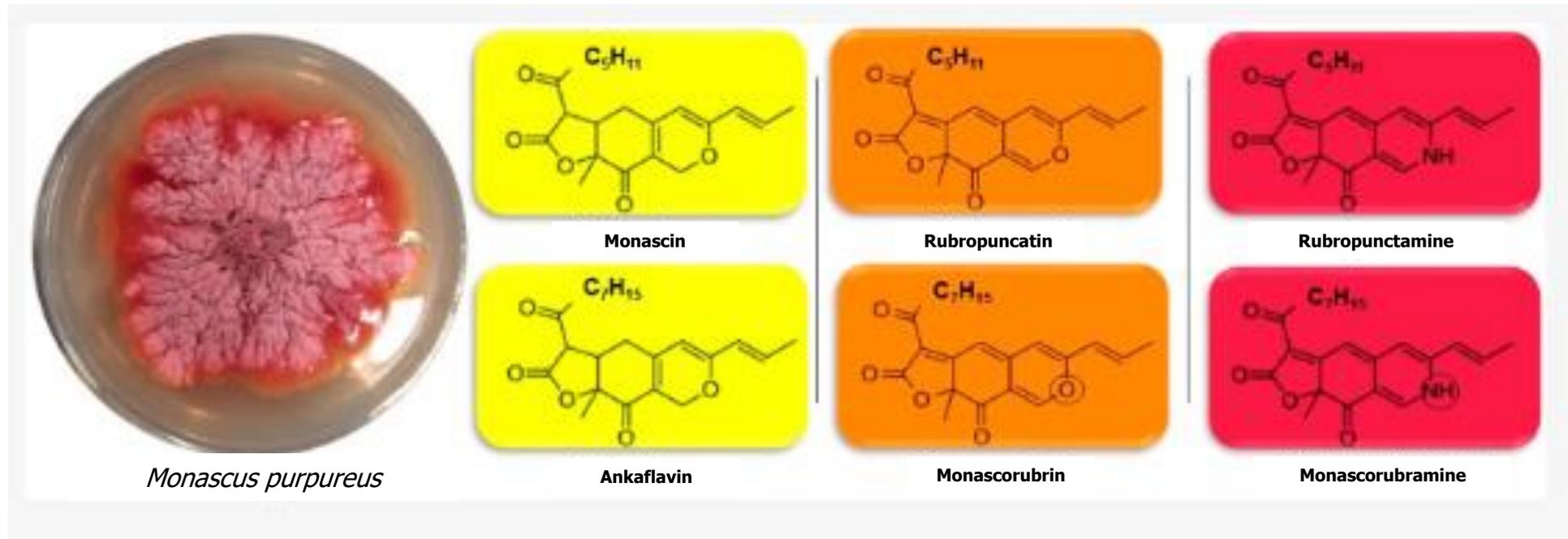
| Name | Type | Structure | Formula |
|-----------|------|-------------------|-------------------|
| Monacolin | K | | $C_{24}H_{36}O_5$ |
| | J | | $C_{19}H_{28}O_4$ |
| | L | | $C_{19}H_{28}O_3$ |
| | X | | $C_{24}H_{34}O_6$ |
| M | | $C_{23}H_{34}O_6$ | |

...come la Monacolina K anche la J, L, X e M hanno le loro relative forme acide: MJA, MLA, MXA, MMA

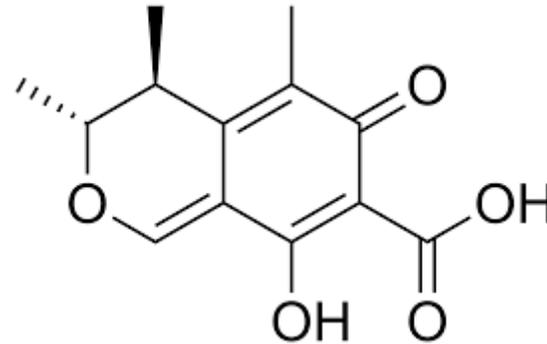
| | | |
|-------------|--|-------------------|
| K acid form | | $C_{24}H_{38}O_6$ |
| J acid form | | $C_{19}H_{30}O_5$ |
| L acid form | | $C_{19}H_{30}O_4$ |
| X acid form | | $C_{24}H_{36}O_7$ |
| M acid form | | $C_{23}H_{36}O_7$ |



Gli estratti presentano colorazione dall' arancio al rosso, dovuta alla presenza di **pigmenti** derivanti dalla fermentazione in presenza di muffe (*Monascus purpureus*)...le Monacoline infatti sono incolori!



Tra i componenti c'è un'altra molecola che viene monitorata negli estratti di RYR derivante dalla fermentazione:
la **Citrinina**



Citrinina



- E' un metabolita secondario prodotto da diverse specie di *Penicillium*, *Aspergillus* e *Monascus*
- Ha potere antibiotico contro Gram-negativi, ma ha azione tossica a carico del sistema renale¹
- Commission Regulation (EU) 2019/1901 del 7 Novembre 2019 ad integrazione del Regolamento (EC) No 1881/2006 limita il contenuto massimo di citrinina in RYR a **100 µg/kg**

RISO ROSSO FERMENTATO

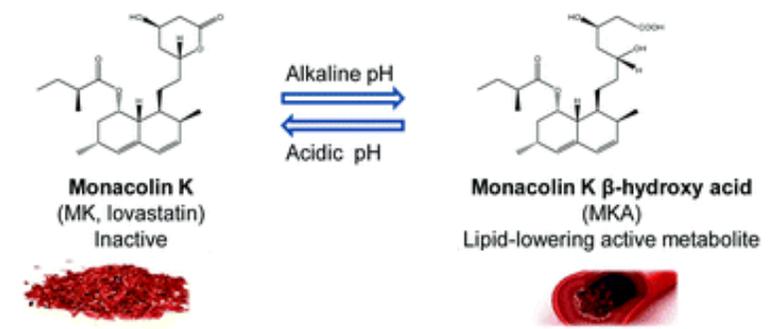
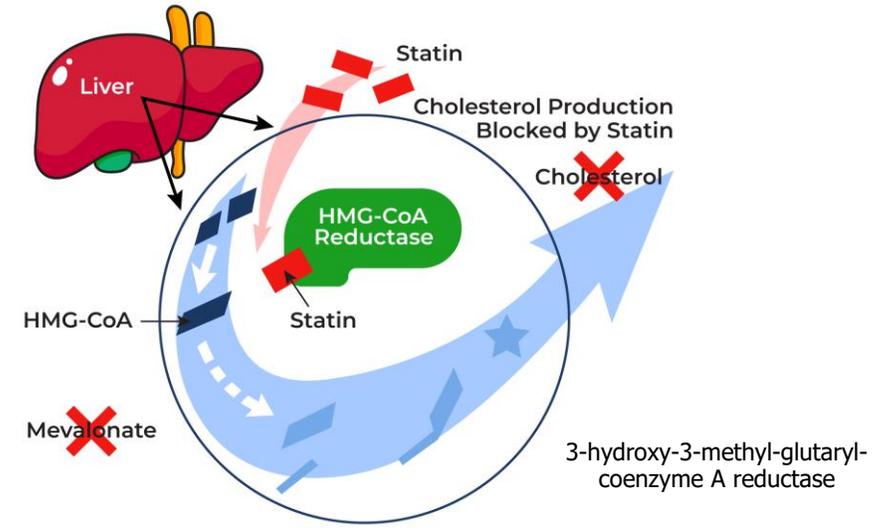
Meccanismo di azione

Poiché la lovastatina e la monacolina K (MK) sono strutturalmente identiche, entrambe inibiscono l'attività della 3-idrossi-3-metil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA) reduttasi

L'enzima HMG-CoA è coinvolto nella sintesi del colesterolo e quindi queste molecole vengono utilizzate per trattare l'ipercolesterolemia e mantenere i livelli normali nel sangue di colesterolo e LDL

La lovastatina e la MK sono rapidamente convertite in vivo dalla forma lattone alla forma idrossi-acida (forma attiva) a causa del pH basico

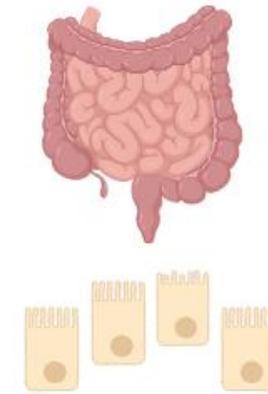
Nell'estratto di RYR, la MK è presente sia nella forma lattonica che in quella idrossiacida (MKA)



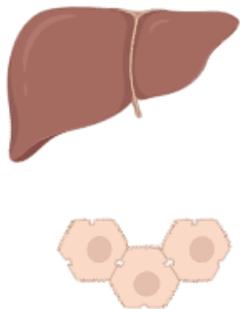
Effetti avversi lovastatina e riso rosso fermentato (RYR)

I prodotti RYR sono generalmente ben tollerati e gli eventi avversi sono molto rari o addirittura estremamente rari, a differenza delle statine nella quale gli effetti avversi sono da comuni a rari

Sintomi gastrointestinali come flatulenza, stitichezza, dolore addominale, diarrea, nausea



Elevazione persistente delle transaminasi: alanina aminotransferasi e aspartato aminotransferasi (AST e ALT, 3X) nel siero, **EPATITE** (casi rari)



Aumento della creatinina fosfochinasi (CK, 2X), mialgia, debolezza, crampi muscolari, **RABDOMIOLISI** (casi rari)





SCIENTIFIC OPINION

ADOPTED: 25 June 2018
doi: 10.2903/j.efsa.2018.5368

Scientific opinion on the safety of monacolins in red yeast rice

EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS),

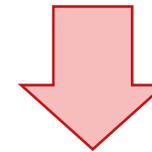
2.6.2022 IT Gazzetta ufficiale dell'Unione europea L 151/37

REGOLAMENTO (UE) 2022/860 DELLA COMMISSIONE
del 1° giugno 2022
che modifica l'allegato III del regolamento (CE) n. 1925/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda le monacoline da riso rosso fermentato
(Testo rilevante ai fini del SEE)





Regolamento (EU) 2022/860 a Giugno 2022 Annex III



Non è stato possibile stabilire un livello sicuro di assunzione giornaliera di monacoline e la loro esposizione potrebbe portare a gravi effetti avversi a livelli di assunzione fino a 3 mg/giorno



1. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS), Younes, M., Aggett, P., Aguilar, F., Crebelli, R., Dusemund, B., ... & Wright, M. (2018). Scientific opinion on the safety of monacolins in red yeast rice. EFSA Journal, 16(8), e05368.

2. Commission Regulation (EU) 2022/860 of June 1, 2022 amending Annex III to Regulation (EC) No 1925/2006 of the European Parliament and of the Council with regard to monacolins from fermented red rice



Fondazione Toscana Life Sciences
Via Fiorentina, 1 - 53100 Siena ITALY
www.toscanalifesciences.org

