

HIPÈRIC

Hypericum perforatum L.

[1753, Sp. Pl. : 785] $2n=16, 32, 36, 48$



Hypericum perforatum ssp. *perforatum*. Imtage de THOMÉ, OTTO WILHELM



H. perforatum



NOMS POPULARS

- Alemany:** Echtes Johanniskraut/Johanniskraut/Alfblut / Blutkraut / Frauenkraut / Gartheil / Gemeines Johanniskraut / Hartenaue / Hartheu / Hergottsblut / Jageteufel / Jesuswundenkraut / Johannisblut / Johanniswurz / Konradskraut / Kreuzkraut / Kristi kreuzblut / Mannskraft / Sonnenwendkraut / Teufelsflucht / Tüpfel-hartheu / Tüpfel-Johanniskraut / Unserer frauen bettstroh / Wundkraut
- Anglès:** St. John's wort/Amber /Aron's bread/Goatweed / Hardhay / Klamath weed / Perforate St. John's-wort/ Tipton's weed / Touch-and-heal/ Grace-of-God/ Balm of warrior
- Àrab:** نبتة سانت جونز/المنسية / حشيشة القلب / داذي رومي / عرن مثقوب / عشبة القديس يوحنا/عصبة القلب / هوفاريقون
- Aragonès:** hipericón, pericón, picón, trescalar, té de montaña, té pericón, yerba de San

Juan, yerba desinflamatoria, yerba gorodada, yerba sanjuanera, corazoncillo, flor amarilla, hierba de la sangre, hierba gorodada, hierba sanjuanera, hipericón, hipérico, pericón, picón, trescalar, yerba amarilla, yerba desinflamatoria

Armeni: Արևուրիկ սովորական

Bable/Asturià: centaurea, flor de San Xuan, flor de pericón, hipéricu, mestrantu, perico, pericote, pericu, pericón.

Basc/Euskera: San Juan belarra, Santio belar, asiki-belar, asiki-belarr, asiki-belarra, bioztxu, bioztxua, espai-bedarr, espai-bedarra, licurusna, likurusma, likurusna, milaxilo, milazilo, milazulo, milazuloa, milazuola, ostoargal, santio-belarra, te beltza

Castellà àrnica, cachapego, cachapero, cientoenrama, corazoncillo, corazón de ciervo, corión, espantadiablos, hierba de San Juan, hierba de la sangre, hierba de las heridas, hierba de las machacauras, hierba del agua, hierba del pericón, hierba militar, hierbo amarillo, hipérico del Roncal, hipérico horadado, hipericón, hipérico, lechuguilla amarilla, paticas de gallo, perforada, perforata, perico, pericote, pericón, pericón amarillo, pericón común, pericón silvestre, periquito, planta de San Juan, San Juan, sanjuanés, sanguinaria, sanjuanera, sanjuanines, te borde, trescalar, tresflorina, té, té pericón, àrnica, altamisa, altamisa, hierba del cantor, flor de la cólica, tila de campo, tila de monte, tila de tierra, joja de la malagana

Català: Sant Joan, àrnica, berbena de Sant Joan, berbenes de Sant Joan, centaurea groga, diablots, dragó, flor de cop, flor de Sant Joan, flor de Sant Pere, foradada, herba de San Joan, herba de cop, herba de fer oli de cop, herba de las ferides, herba de les bruixes, herba de l'oli de cop, herba de sant Joan, herba del cop, herba dels cops, herba dels pericó, herba dels set caps, herba foradada, hipericó, hipèric, hipèric foradat, inflabou, inflabous, milifulla groc, oli de cop, pericot, pericó, pericó foradat, pericó groc, periquet, santjoan, transflorina, trescalam, trescam, tresflorina, tresflorina vera, floreta de la Mare de Déu, floreta de sant Joan, herba Sant Joanera, herba militar, herbeta de sant Joan, perico, perico bord

Danès: Prikbladet perikum/Hekseurt / Johannesurt / Jordhumle / Kirsti blodstære / Mandeblood / Mandskraft / Perikon / Perikum / Prikket perikon / Prikket perikum / Prikbladet perikon

Eslovac: Ľubovník bodkovaný

Eslovè: Šentjanževka/Krčnica šentjanževka

Estonià: Liht-naistepuna

Finlandès: Mäkikuisma/Läpikuisma

Francès: Millepertuis perforé/Casse-diable / Herb de millepertuis / Herbe de la Saint-Jean / Herbe-à-mille-trous / Millepertuis

Gaèlic: Beathnua/Lus na maighdine muire

Gal·lès: Eurinllys trydwill/Candoll / Llysiau ioan / Tarfwgan / Y gynddal / Ysgol Crist / Ysgol fair

Gallec: abeloura, abelouro, corazoncillo, corazonciño, curanzociño, curazociño, erva-de-são-João, herba das feridas, herba de San Xoan, herba de San Xoán, herba de San Xuan, hiperico, hipericão, hipericão, hipericón, milfurada, pericon, pericón.

Grec: Βάλαμο/Αγιαννίτου / Βαλσαμόχορτο ή σπαθόχορτο / Βαλσαμόχορτον / Καραολόχορτον / Σουμάτζι / Τ' αη γιαννιού το βοτάνι / Υπερικό το διάτρητο

Hebreu: הפרע / הפריקום

Holandès: Sint Janskruid

Hongarès: Közönséges orbáncfű/orbáncfű / Likacsos orbáncfű / Lyukaslevelű orbáncfű

Islandès: Jóhannesarjurt/Doppugullrunni

Italià: Iperico/Erba di san Giovanni/ Scacciadiavoli

Japonès: セント・ジョーンズ・ワート/セイヨウオトギリソウ

Norueg:	Johannesurt/Prikkperikum / johannesurt / Prikkperikum
Persa/Farsi:	چای کوهی
Polonès:	Dziurawiec zwyczajny/Dziurawiec / Dziurawiec pospolity / Ruta polna / Świętojańskie ziele
Portuguès:	erva-de-são João, hipericão, hipérico, milfurada, capelas-de-S. João, herva de Sam Johaom, hipericão, hipericão fêmea, hipericão-bravo, iperico, ipericação, milfurada, milfurado, paparicação, pericão, piricação fêmea.
Rus:	Зверобой продырявленный/Зверобой/ Zverpboi Prodyriavliennyi
Serbi:	Кантарион/Богородичина трава / Крвавац
Serbi:	Kantarion/Bogorodičina trava / Krvavac
Suec:	Johannesört/Johannesblöda / Mansblod / Randpirk / Äkta mannablod / Äkta johannesört
Turc:	Sarı kantaron/Kılıç otu / Koyunkıran / Mayasıl otu
Тхес:	Тřезалка теčкованá
Ucrainès:	Звіробій звичайний
Xinès:	貫葉連翹/贯叶连翘/贯叶连翘 / 黑点叶金丝桃 / guan ye lian qiao

DESCIPCIÓ BOTÀNICA

La família de les Hipericàcies es distingeix per tenir les flors regulars, talamiflores, és a dir, amb els pètals i els estams inserits directament sobre el receptacle, sense adherir-se als sèpals; i pel calze persistent, amb 5 sèpals lliures o gairebé, 5 pètals lliures, sovint marcescents, cargolats dins la poncella; estams nombrosos reunits a la base en 3-5 grups; estils 3-5, lliures, estigmes inflats; ovari lliure; fruit en càpsula, dehiscent per 1-5 valves (rarament indehiscent), fulles enteres, oposades.

Dins la família de les Hipericàcies, el gènere *Hypericum* —que compta amb unes 470 espècies, agrupades en 36 seccions— es distingeix per tenir els sèpals ben iguals, els estams reunits en 3 fascicles almenys a la base, la càpsula que s'obre en valves fins la base, les tiges dures, i els pètals divaricats i sense glàndules petaloides.

Dins el gènere, *Hypericum perforatum* es distingeix per tenir glàndules vermelloses que a l'assecar-se la planta es tornen negres, als pètals, però no, o molt poc, als sèpals (de 4-8 mm lanceolats aguts, no ciliats); i per ser planta glabra; amb tiges cilíndriques, amb glàndules negres i amb 2 línies longitudinals sobresortints; i per les fulles sèssils no eixamplades en cor a la base, amb puntuacions transparents molt visibles a contrallum, i amb punts negres a la perifèria; i bràctees de 4-6 mm, linear-lanceolades, ben diferents de les fulles; pètals de 9-15 mm, asimètrics, el doble de llargs que els sèpals (4-8 mm); estams reunits a la base en 3 grups, més curts que els sèpals; càpsula oval, de 5-10 mm, el doble de llarga que el calze, rogenca, amb vesícules irregularment disposades en 2-3 bandes obliqües; llavors fosques de 0.8-1 mm.

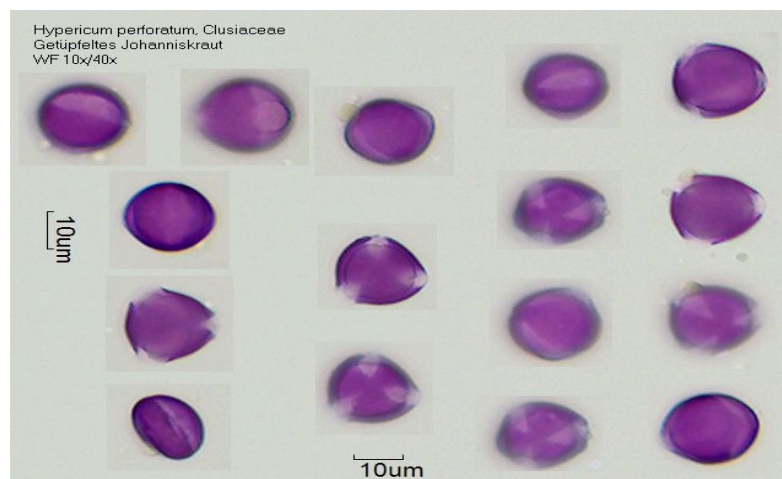
És planta polimorfa. Les flors solen ser d'un groc daurat fosc, però poden ser també de color crema quasi blanquinós, o d'un groc ataronjat. La subespècie típica té les fulles de 15-35 × 5-12 mm, planes. És planta de poc més de 110 cm, molt ramificada.

La ssp. *angustifolium* (DC.) A. Fröhlich [1911, *Sitzb. Kaiserl. Akad. Wiss., Math.-Naturwiss. Kl., Abt., 1*: 120] (2n=12,16) té les fulles de les tiges principals de 10-18 × 3-8 mm, una mica revolutes als marges. És planta de fins a 80 cm, poc ramificada. Es fa en indrets més secs que la subespècie típica o a cotes més baixes. Com antibiòtic és més potent que la ssp. típica.



Hypericum perforatum ssp.
angustifolium

Hypericum perforatum és, doncs, planta vivaç, glabra, una mica aromàtica, d'uns 50-90 cm d'alçària. Amb tiges de color verd clar marronós, buides per l'interior, ascendents, sòlides i ramificades, rodones o gairebé quadrangulars, en secció, amb dos voravis verticals una mica alats que van alternant de posició al passar d'un entrenús a un altre. Alguns tiges que no donen flors, són jacents a la base, a l'hivern, rodones en secció, i tenen fulles més menudes i una mica doblegades per la meitat, cap amunt. Les fulletes falten cap a la base de la tija florífera, més amunt són oposades, de fins a 3.5 cm, el·líptiques, obtuses, sèssils o peciolulades (les superiors), petites i farcides de punts transparents visibles al besllum, i amb altres punts més a les vores, negrosos, opacs. Hi ha un voraviu vermellós que uneix cada costat de les bases de les fulles connivents. Les flors són en general d'un groc daurat i estan a la zona del cim de la mata. Peduncles florals més curts que el calze. Pètals obovals de 2-3 x 0.5 cm, una mica dentats a la punta d'una banda, sempre amb un lleuger vorell vermellós (com de sang) que per dessecació es torna negre, enervats. Calze format per 5 lacínies estretes, agudes, més curtes que els pètals i doble llargues que l'ovari. Estams molt nombrosos (50-60) en 3 fascicles, amb anteres grogues també, però amb un puntet negrós, sent els filaments bastant llargs, gairebé com els pètals. Pistil amb 3 estils individualitzats. Càpsules de color marró vermellós, en forma gairebé cilíndrica, amb tendència a ser pentagonal, només dividit en tres compartiments i més ampla per dalt, amb porus que s'obren en temps sec per deixar anar llavors de color marró molt fosc, gairebé esfèriques, molt menudes. Els grans de pol·len fan 21-17 micres, són esfèroides i tricolporats



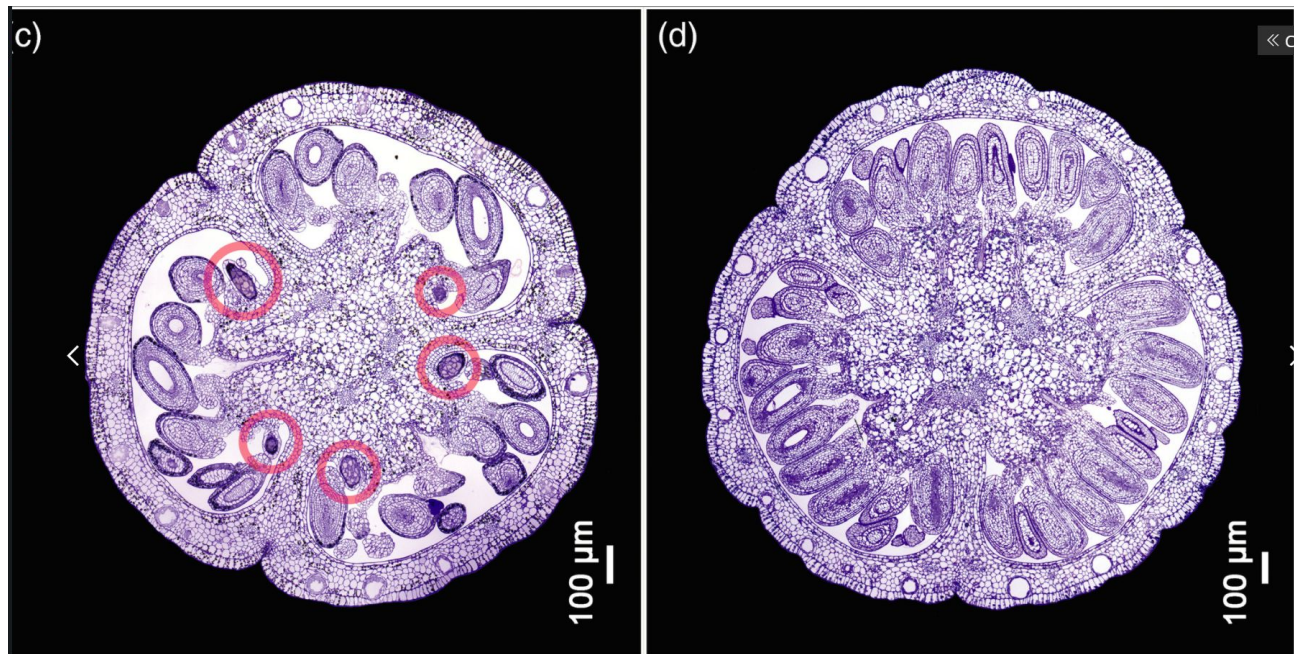
Grans de pol·len d'*Hypericum perforatum* [MediaWiki], d'unes 19 micres.

FONGS ENDOFÍTICS: *Acremonium sclerotigenum*, *Alternaria alternata*, *Epicoccum nigrum* (productors d'emodina i hipericina), *Fusarium oxysporum*, *Scedosporium apiospermum*, *Seimatosporium* (productor d'avenaciòlid), *Thielavia subthermophila* (productor d'hipericina i emodina).

RIZOSFERA: *Hepricibacter terrae*, *Hypericibacter adhaerens*.

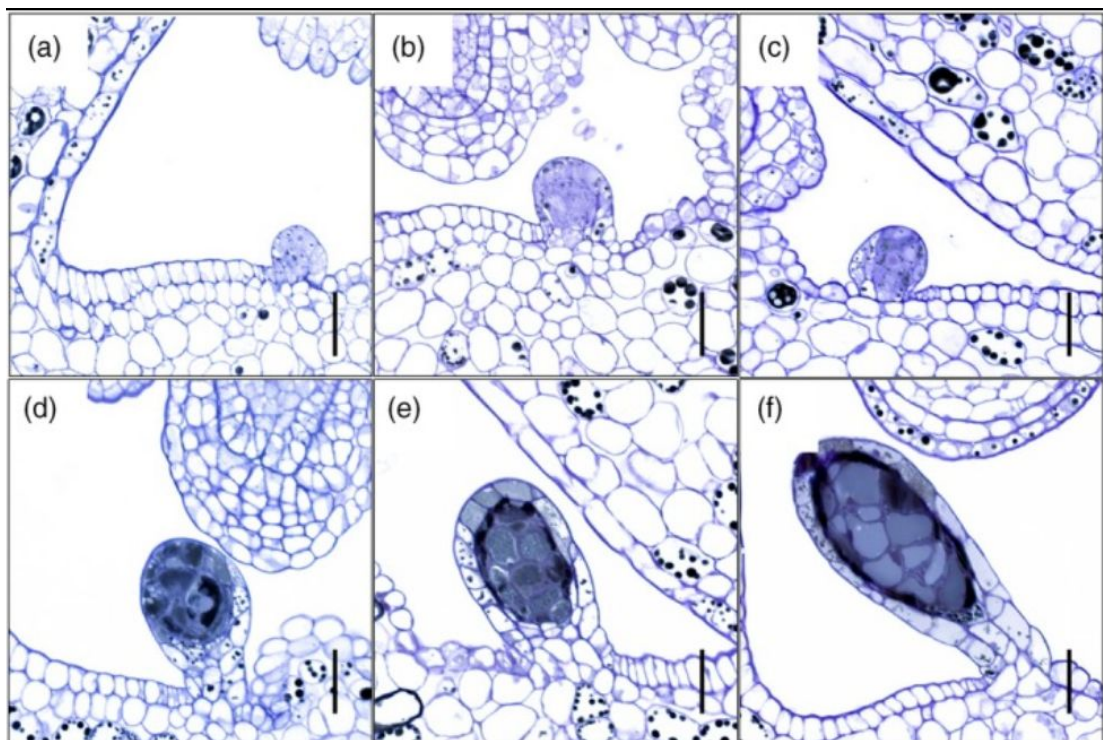
ENDOMICORRIZES: *Glomus constrictum*, *Glomus geosporum*, *Glomus intraradices*.

MALURES: S'ha introduït una plaga que deixa les poblacions invasores d'hipèric reduïdes a l'1% del que eren abans. Es tracta del petit escarabat negre *Chrysolina quadrigemina*. Els hemípters cicadèlids, per altra banda, solen afectar de manera natural les plantes d'hipèric o els tisanòpters del gènere *Thrips*. Fongs paràsits naturals: *Colletotrichum gloeosporioides*, *Diploceras hypericinum*, *Fusarium solani*, *Keissleriella ocellata*, *Microsphaera*, *Passalora hypirici*, *Scerotinia rolfsii*, *Seimatosporium hypericum*. A més, pot estar afectat per fitoplasmes.



secció transversal de dos pistils d'*Hypericum perforatum* en plena floració;
encerclades en vermell, glàndules fosques amb hipericina, sobre la placenta

[Imatges de «Journal of Plant Biotechnology: 2019 2299-2312: PARIDE RIZZO et al.]

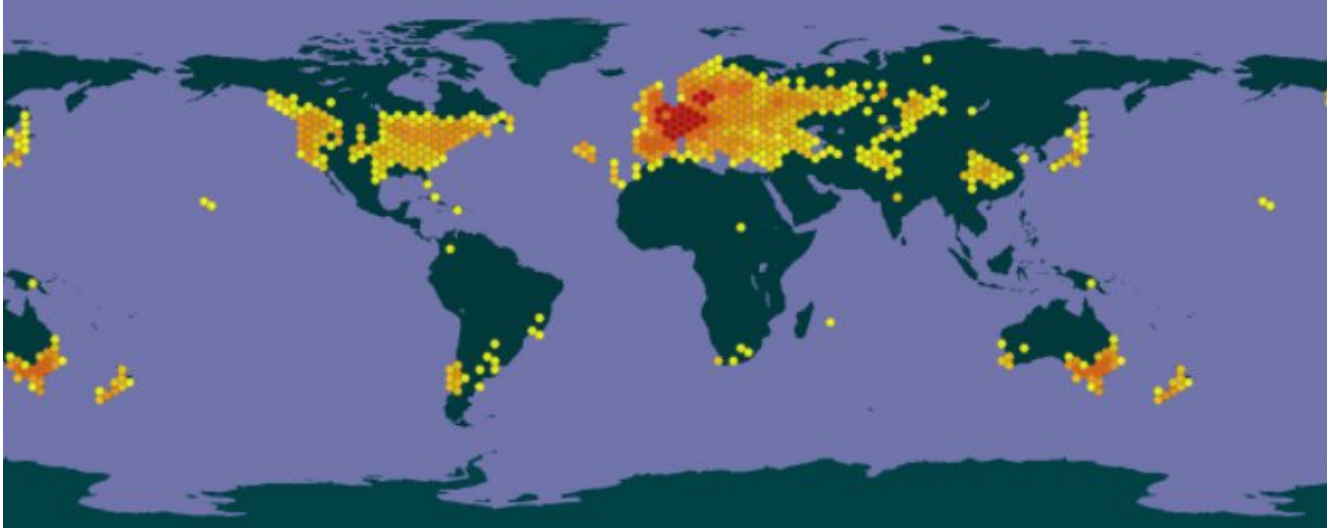


Glàndules fosques diferenciant-se de la placenta. **a)** primordi fosc en una poncella de 5 mm; **b)** glàndula fosca eixint de la placenta d'una poncella de 5.5 mm; **c)** ídem d'una poncella de 5.7 mm; **d)** ídem de 6.1 mm; **e)** ídem de 8.1 mm; **f)** glàndula fosca totalment diferenciada eixint del teixit de la placenta en una flor ja oberta [barra indicadora de 25 micres].

Les glàndules transparents contenen hiperforina i es troben als sèpals, pètals i fulles. Les glàndules fosques contenen hipericina i pseudo-hipericina i es troben als sèpals, pètals, estams, fulles i tiges.

HÀBITAT I DISTRIBUCIÓ GEOGRÀFICA

Es fa des de la terra baixa a l'estatge subalpí en herbassars nitrificats sobre terres remenades, marges de torrents, marges de boscs, marges de camps, pastures. Es fa a tot el món temperat, especialment a l'hemisferi Nord (Amèrica, Europa, Àsia), però també a la zona més meridional de les temperades de l'hemisferi Sud (Amèrica, Àfrica, Austràlia, Nova Zelanda).



Hypericum perforatum al món, segons GBIF

CULTIU

Llavor fàcil de germinar. Es fa el planter en caixes petites amb terra molt orgànica granulada, però sense deixar-lo créixer molt, ja que les arrels s'entortolligarien massa. Després es passa a el terreny, en fileres, deixant separacions de 20 x 40 cm.

ESOTERISME

Planta del signe del Lleó sota el domini del Sol. Hyperion era un tirà de la mitologia grega, fill d'Urà, déu dels Cels, i de Gea (dessea de la Terra). Del mateix matrimoni va neixer Tea, germana d'Hyperion i a la vegada muller seva, ja que entre els dos engendraren Helios, el sol, Selene, la lluna, i Eos, l'aurora. La majoria d'autors, però, fan derivar *Hypericum* de "hyper" + "eikon", és a dir, "per sobre la imatge". Per altra banda, no costa gaire d'imaginar el paral·lisme entre la decapitació de Sant Joan Baptista i la planta. Almenys per al gaèlic sant Columba, del segle VI, estava clar. Les gotetes transparents de la fulla semblen les gotes d'aigua baptismal. Les taques de color vermell fosc de les flors recorden les gotes de sang del màrtir, i més encara ho recorda el color que pren l'oli de macerar o bullir al bany-Maria la planta. També diuen que el 29 d'agost, quan varen decapitar sant Joan Evangelista, la planta traspua gotes de sang. Per altra banda, sant Joan Evangelista va escapar il·lès de la porta llatina de Roma després que li llencessin per sobre un barril d'oli bullint. Això ha fet que a la planta se la conegui també com un remei excel·lent contra les cremades. El cert és que fins i tot al món protestant, tan ontrari a la veneració dels sants, se la conegui com a "Saint-John's wort" (herba de Sant Joan).

MARIA TREBEN recull la creença que el color roig de la planta li ve de la sang de Jesucrist, que va impregnar un ram que duia a la ma Sant Joan Evangelista. També escriu que les noies se'n feien corones per ballar al voltant de la foguera de Sant Joan, o que llençaven a l'aigua algun ramet amb flors per veure si les flors reviscolaven i els donaven un bon auguri de cara a agafar xicot aquell any que venia. I, finalment, que els pagesos autríacs donaven al bestiar entre dues llesques de pa un ram d'hipèric en flor el dia de Sant Joan perquè tinguessin bona salut fins l'any següent.

L'hipèric espanta dimonis; tempestes i derrotes; i atrau l'amor. A l'Edat Mitjana era coneguda com una de les principals herbes *fuga-daemonium*.

Portat a sobre els divendres, manté allunyada la bogeria o la malenconia.

Sobre les finestres, protegeix la casa dels llamps, incendis i mals esperits. Millor collir-lo la nit de Sant Joan perquè protegeixi la casa la resta de l'any, i posar-lo a sobre al porta o finestra que miri cap a llevant.

Posat en el coixí, ens deixa conèixer en somnis els nostres propers amants.

Menjar les seves flors allunya fantasmes, dimonis i a la mateixa tristesa. El fum de cremar les llavors d'hipèric allunya els fantasmes de la casa i fa que deixin de fer sorolls estranys a la nit.

Abans era planta que els irlandesos creien que protegia el bestiar si la Nit de Sant Joan els practicaven un ritual amb oració ajudats d'un ram d'hipèric.

HISTÒRIA

HIPÒCRATES, TEOFRAST D'ÈRESOS, PLINI EL VELL i GALÈ tenien la planta com un remei antiinflamatori i vulnerari. Per a PLINI EL VELL (segle I), la llavor és diürètica i atura la diarrea, i beguda amb vi va bé contra els trastorns de la bufeta de l'orina. EUPATOR DIONISI MITRÍDATES (segle I a.C.) sembla que prenia com alexitèric o antídoto general hipèric entra altres plantes.

DIOSCÒRIDES (segle I), relacionava el líquid vermell que exsuda la planta al refregar-la entre els dits amb el nom «*androsaemum*», que significa sang d'home. La recomanava per fer orinar i per fer venir la regla, i, pres en vi, contra les febres periòdiques (malària); també la llavor, beguda 40 dies seguits, contra la ciàtica; i la planta granada en cataplasma contra les cremades.

PARACELS (segle XVI) la recomanava contra la tristesa i altres afeccions nervioses (psicosis). També contra paràsits, per guarir ferides. Al mateix segle XVI MIGUEL DE CERVANTES cita a la seva famosa novel·la El Quijote (segona part: XLVI) l'oli d'APARICIO DE ZUBIA, fet amb hipèric, trementina d'avet, vi blanc, blat, encens, valeriana i card sant.

“Quedó don Quijote acribillado el rostro y no muy sanas las narices, aunque muy despechado porque no le había dejado fenecer la batalla que tan trabada tenía con aquel malandrín encantador. Hicieron traer aceite de Aparicio, y la misma Altisidora, con sus blanquísimas manos, le puso unas vendas por todo lo herido”.

ANGELO SALA (segle XVII) la recomanava contra els mals esperits, melancolia, ansietat, depressió. Recomanava prendre el preparat fet amb la planta florida tendra i brandi.

NICHOLAS CULPEPER (segle XVII) el bullia en vi per tenir un bon remei contra ferides externes o internes. Macerat en oli tanca ferides i obre obstruccions. La decocció de la planta granada, i millor encara barrejada amb suc de *Polygonum aviculare*, va bé als que escupen o vomiten sang, i contra el verí de serps o altres bestioles que ens hagin mossegat, o per els que no poden pixar. Uns 8 grams de llavors d'hipèric triturades fins a fer-ne pols i begut amb una mica de caldo, això fa expulsar la bilis o la sang acumulada a l'estómac. Contra les febres periòdiques (tercianes o quartanes) va bé beure la decocció de la planta granada. Prendre l'aigua de les llavors durant 40 dies seguits va molt bé contra la ciàtica, l'epilèpsia i la feridura.

JOHN KING (segle XIX) tenia l'hipèric, planta introduïda als USA cap el segle XVIII, per astringent, diürètic, sedant; i un bon remei contra afeccions renals, diarrea, disenteria, icterícia, paràsits intestinals, dismenorrea, depressió nerviosa i hemorràgies. També remarcava que era un bon remei contra lesions de la medul·la espinal.

K. DANIEL a principis del segle XX la recomanava contra la depressió nerviosa a Alemanya. A finals del segle XX al mateix país en 25% de les receptes d'antidepressius eren d'*Hypericum perforatum*, que entrava ja al sistema de la seguretat social.

El 1986 el productor de cinema FRANCIS FORD COPPOLA va perdre un fill en un accident de vaixell pilotat per un actor de la pel·lícula que estaven rodant (*Gardens of Stone*). El productor va agafar una depressió que es va tractar amb èxit amb hipèric i això va donar molt d'impuls a la recomanació de fer servir hipèric contra dels depressions arreu del món.

PROPIETATS MEDICINALS DE L'HIPÈRIC

- abortiu
- activador de la glicoproteïna-P al fetge
- activador de la producció de melatonina
- alexetèric
- allarga la resistència nedant (en rates)
- analgèsic
- anestesiànt
- anodí
- antiasmàtic
- antibiòtic
- antiangiogènic
- anticancerigen
- antidepressiu
- antiespasmòdic
- antigalactagog (poc potent)
- antihelmíntic
- antihemorràgic
- antihiper glucèmic (extracte amb etil-acetat)
- antiinflamatori
- antimutagènic (extracte aquós)
- antioxidant
- antipànica
- antisèptic
- antitumoral
- antivíric
- aperitiu
- astringent
- bactericida
- balsàmic
- broncodilatador
- cicatritzant
- colagog
- colerètic
- contraresta el catabolisme del triptòfan per part de citokines
- contraresta l'efecte estimulant del moviment de la cafeïna
- cosmètic
- digestiu
- diürètic
- eleva la 5-HT (5-hidroxi-triptamina)
- eleva una mica el cortisol salivar (a petites dosi)
- emmenagog
- emol·lient
- estimula el CYP3A al fetge i ronyons
- estimula CYP2c al fetge
- estimulador de la via JAK-STAT
- estimulador (allarga la vida de la serotonina)
- expectorant
- frena l'ARNm del MDR1
- frena la MECLR (*mixed epithelial cell lymphocyte reaction*)
- hemostàtic
- hepàtic
- immunoestimulant/immunosupressor
- inhibidor de l'acetil-colinesterasa
- inhibidor de la COMT
- inhibidor de la fase lítica dels CD8+
- inhibidor de la LOX-5
- inhibidor de la MAO-A i de la MAO-B
- inhibidor de la mobilitat dels espermatozous (a 0.6mg/mL)
- inhibidor de la proliferació de les de PBMC (*peripheral blood mononuclear cells*)
- inhibidor de la PKC
- inhibidor de la succino-oxidasa
- inhibidor de la topo-isomerasa II-alfa
- inotrópic
- interfereix amb el citocrom P450-1A2 i el P450-3A4
- larvicida OE: mosquits
- millora (a la llarga) la memòria de l'espai
- mio-relaxant
- mucolític
- neuroprotector (de l'oxiplatí, de la H₂O₂, de la rotenona, de la manca de glucosa, del clorur d'Alumini, etc.)
- protector dels efectes col·laterals del CPT-1 (inhibidor de la topoisomerasa-I en contra càncer de còlon)
- protector intestinal de l'irinotecan
- protector pancreàtic
- protector pulmonar (del paraquat, etc.)
- protector de radiacions ionitzants
- protector renal en diabètics
- protector renal del cisplatí
- redueix la contractibilitat del vas deferent (testicles)
- reforça la membrana de les neurones
- regenerador epitelial
- resolutiu
- sedant
- sobre-expressa al cervell la IL-6
- sobre-expressa al fetge MRP2, GST-P, CYP1A2
- sobre-expressa als intestins P-gp, MDR1/ABCB1
- tònic uterí
- tòpic vulnerari antipùtrid
- vasodilatador coronari
- vermífug
- vulnerari

USOS MEDICINALS DE L'HIPÈRIC

- abscessos
- acne
- addició als opiacis
- agressivitat (p.p. hiperforina)
- *Agrobacterium tumefaciens*
- alcoholisme
- alopècia (p.p. astilbina)
- Alzheimer
- amenorrea
- anèmia
- anorèxia
- ansietat
- arteritis *obliterans*
- arterioesclerosi
- artritis
- asma
- *Aspergillus niger*
- atac de feridura (homeopatia)
- ateroesclosi
- *Bacillus cereus*
- berrugues
- bilirubina (icterícia)
- braços inflats
- bronquitis
- cabell que cau
- càlculs biliars
- càlculs renals d'oxalats
- cames inflades
- càncer de bufeta de l'orina (+ llum) T24, NBT-II
- càncer de còlon (+ manumicina)
- càncer d'estómac
- càncer de mama (adenocarcinoma) (p.p. proteïna HYP)
- càncer nasofaringi (+ llum)
- càncer d'ovari NuTu-19 (hipericina + llum làser)
- càncer de pàncreas (hipericina + llum làser)
- càncer de pell (hipericina + llum làser)
- càncer de pròstata (hipericina + llum làser)
- càncer de pulmó de no-cèl·lula petita
- càncer de tiroides anaplàstic (hipericina + llum làser)
- *Candida albicans*
- caquèxia
- càries infantil
- carn-esqueixats
- caspa
- catarro
- ciàtica
- cicatrius hipertròfiques REL/ hiperforina
- cistitis
- *Cladosporium cladosporioides*
- *Clostridium*
- coàguls
- colangitis
- colesterol elevat
- còlics nefrítics
- colitis ulcerosa
- còlon irritable
- congelacions
- congestió pulmonar
- contusions
- convulsions
- cops al cap
- Covid-19 ?
- *Corynebacterium diphtheriae*
- cremades
- cucs intestinals
- debilitat pulmonar
- debilitat renal
- depressió nerviosa
- depressió per immobilitat/ictus
- dermatitis atòpica
- dermatosis
- diabetis
- diarrea FRU
- diarrees sanguinolentes
- dislocacions
- disenteria
- dislipidèmia
- dismenorrea
- dispèpsies
- distensió de lligaments
- dolor als malucs
- dolors
- dolors a nervis que empitjoren abans de turmentes (homeopatia)
- èczemes infantils
- edemes
- ejaculació prematura
- encefalomièlitis autoimmune (p.p. hiperforina)
- endometritis
- enteritis
- *Enterobium*
- *Enterococcus faecalis*
- enuresis nocturna en infants
- epilèpsia (extracte aquós)
- eritroleucèmia K562
- *Escherichia coli*
- esclerosi múltiple
- esgotament nerviós (homeopatia)
- esofagitis
- espasmes musculars
- espasmes uterins

- esquerdes als mugrons
- esquizofrènia
- esteatosis hepàtica
- estelles clavades
- estomatitis per radioteràpia
- estrès nerviós per confinament o per sorolls
- excitació nerviosa
- *Exophiala dermatitidis*
- fatiga crònica
- febres periòdiques
- ferides (cesària, episiotomia, de bala, cirurgia cranial, etc.) (+ neem + calèndula)
- ferides que arriben fins l'os (+ neem)
- fetge congestionat
- fibrositis
- flebitis
- fractures
- *Fusarium oxysporum* (?)
- galindons
- galteres
- gangrena
- gasos digestius-timpanitis
- gastritis
- gastritis per fred extrem
- gastroenteritis
- glioblastoma U87 (+ fedratinib), LN299, [p.p. p38SJ]
- gonorrea
- gota
- hematèmesi (càpsules amb fruits)
- hematomes
- hemiplegia
- hemoptisis
- hemorràgies internes
- hemorroides
- hepatitis
- hepatomegàlia
- herpes simple
- herpes zòster
- hidrofòbia
- hiperacidesa gàstrica
- hipercolesterolèmia de la menopausa
- hipersensibilitat
- hipertensió
- hipotensió
- *Hymenolepis*
- icterícia
- ictus (homeopatia)
- impotència sexual
- incontinença seminal
- incontinença urinària
- indigestions
- infeccions genitourinàries
- infeccions infantils
- infeccions venèries
- inflamació de la pell
- inflamació dels pulmons
- insolació
- insomni
- insulinoma RINm5F (+ llum)
- isquèmia hepàtica
- isquèmia intestinal
- isquèmia renal
- *Kluyveromyces marxianus*
- *Lactobacillus* (càries infantil)
- *Leishmania donovani* (p.p. hipericina)
- *Leishmania panamensis* (extracte al 0.5% hipericina + llum 5J/cm² 15 min/2 a la setmana × 3 setmanes)
- lesions a la medul·la espinal
- lesions per nadar
- lesions al nervi òptic (+ ginkgo + ginseng)
- leucèmia K562, U937, HL-60 (in vitro)
- limfangitis (homeopatia)
- *Listeria monocytogenes* OE
- llúpies
- lumbago
- macadures
- mal de cap
- mal de coll
- mal de costat o inflamació de la melsa (fulles + sal)
- mal d'esquena
- mal d'estómac
- mal de panxa
- mal de queixal (?) i després de l'extracció
- mala circulació
- malaltia de Behçet
- malària
- malenconia
- mastàlgia (dolor a les mamelles)
- medul·la espinal (lesions)
- melanoma A375 (+ UVA)
- melenes (femta amb sang)
- memòria que falla
- menopausa (+ *Cimicifuga*)
- mesotelioma (+ llum)
- miàlgies
- micobacteris
- *Micrococcus luteus*
- *Microsporum canis*
- migranya
- miocarditis (fibrosis) autoimmune
- nafres
- nafres en procés de gangrena
- narcolèpsia
- nefropatia diabètica
- nervis lesionats (homeopatia)
- nerviosisme
- neuràlgia braquial

- neuràlgia del trigemin UI UE
- neurosis angoixant
- oligúria
- osteomielitis al peu de diabètics
- osteoporesis
- otitis mèdia
- ovari poliquístic (+ *Paeonia lactiflora* rel + regalèssia rel + canyella xinesa escorça)
- panadissos
- pancreatitis
- paràlisis
- paràlisis espàstica
- paràsits intestinals
- Parkinson
- pell encetada-seca
- *Penicillium funiculosum*
- perforació del timpà
- picades d'insectes
- *Pichia fermentans*
- poagre
- post-part
- *Propionibacterium acnes* (+ UVA)
- *Proteus mirabilis*
- *Proteus vulgaris*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Pseudomonas tolaasii*
- psoriasis
- pulmonia
- punxades amb punxes
- punxes clavades (i després tintura de lode)
- rampes a les cames
- refredat
- ressaca alcohòlica
- retenció de líquids
- reumatisme
- rigidesa a les cervicals
- *Salmonella enteritidis*
- *Salmonella typhimurinum*
- *Sarcina lutea*
- sida
- síndrome de fatiga crònica
- síndrome del tunel carpià
- síndrome metabòlica
- síndrome premenstrual
- somnambulisme
- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus mutans*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus sanguis*
- tabaquisme
- talls
- taquicàrdia
- tendons esberlats
- tètanus (homeopatia)
- torçades
- tos
- tos-ferina
- *Toxoplasma gondii*
- traqueïtis
- trastorn bipolar (+ SAME)
- trastorns obsessius-compulsius
- trastorns psicossomàtics
- traumatismes
- *Trichoderma viride*
- *Trichophyton rubrum*
- tristesa
- tumors cerebrals
- tumors superficials
- úlcera duodenal
- úlcera d'estómac
- úlceres per cisplati i radioteràpia (oli d'hipèric + oli de neem)
- úlceres als peus en diabètics (+ neem +, *Calendula*)
- úlceres varicoses
- úter infantil
- varius
- vertigen
- virus:
 - citomegalovirus de Davis
 - EBV (mononucleosis)
 - HBV (hepatitis)
 - HCV ?(hepatitis)
 - HIV-1 (?) (sida)
 - HV-1 (herpes)
 - HV-2 (herpes)
 - influenzavirus A2, B (grip)
 - parainfluenzavirus
 - retrovirus
 - Sindbis
 - virus d'anèmia de cavalls
 - virus de Friend
 - virus de la poliomièlitis
 - virus de la vesícula-estomatitis
 - virus de Rausher
 - virus Sendai
 - virus *vaccinia*
- voltadits

PREPARATS I BARREGES AMB HIPÈRIC

Per aprofitar al màxim les propietats de la planta caldria fer preparats barrejant plantes amb poncelles, flors ben obertes i plantes ja fructificades.

- Alcoholatur vulnerari francès: Hipèric + Sàlvia + Romaní + Espígol + Farigola + Orega
- Col·lutori (extracte alcohòlic) per evitar càries infantil
- Decocció al 6% en UE
- Extracte fluid: 5-10 gotes 3 cops al dia
- Extracte hidroalcohòlic: 1 g/dia
- Extracte sec nebulitzat (5:1) 300-900 mg al dia repartits en 3 preses.
- Gel cosmètic cicatritzant. Atache©
- Hidrolat/destil·lat aquós: no dona reacció a la pell per fotosensibilitat.
- Hipericinia: 0.4-0.7 mg/dia
- Infusió: 15 g/L o 3-4 tasses al dia
- Injectables: https://www.homoempatia.eu/product/hyperforat-nervohom-solucion-inyeccion.366016.html?language_code=es
- MS14©: *Penaeus latisulcatus* 90% [llagostí de l'Índic] + *Apium graveolens* 5% + *Hypericum perforatum* 5%. Redueix l'encefalomielitis i millora la qualitat de vida dels pacients amb esclerosi múltiple.
- Oli: UI 1 culleradeta 1-2 cops al dia fora dels menjars. Oli escalfat al bany-Maria UE (o deixat 40 dies a sol i serena), en general UE *ad libitum* (+fred/+calor).
- Oli 1 L + vi blanc 500 g + summitats florides d'hipèric 500 g. Es deixa macerar 3 dies. Després es bull al bany-Maria fins que el vi s'esgoti. Per xopar gasses en cremades, úlceres, neuràlgies. Millor repartir-lo en pots petits ben tapats. [HENRI LECLERC]
- Suc de la planta: 2 cullerades 3 cops al dia. Reduir la dosi a la meitat al cap de 15 dies.
- Teràpia fotodinàmica antimicrobiana: injecció local aquosa de fenotiazina 2% + extracte d'hipèric (en propilenglicol, DMSO o cromoglicat disòdic) + llum (10 min.)/fibra òptica / primer cada dia, després un cop per setmana per manteniment. Contra osteomielitis diabètica al peu, per evitar amputació.
- Tintura: 30 gotes/2-3 cops al dia

Flor de Bach: Contra la por a la foscor i contra els malsons.

Per les infeccions del ventre, amb la llengua bruta, sense gana, es fa bullir l'Herba de Cop (*Hypericum perforatum*) amb la planta de la Centaura, Herba Prima i 3 Pomes (amb pela). Es bull tot i, quan està quasi sense aigua, s'hi posa ¼ L de xarop de sidra, i s'hi afegeix sucre roig (3 cullerades). Es pren a cullerades. Ho diu la CECÍLIA CLOTA DE CAMPDEVÀNOL.

Ungüent antinflamatori (treu el foc del mal acabat de fer) per ferides (esgarrapades de bestiar, talls, etc.). Es fan bullir, a poc a poc, sense que vessi, en un tupí de terra nou, fins que pari el bull ell sol: 1 cullerada de greix de porc rentat 3 vegades (fins que quedi ben blanc) + 2 terrossos de pega + 1 ram gran d'Herba de Cop (*Hypericum perforatum*) i de Ruda (*Ruta graveolens*) + grans d'All pelats (en nombre sempre senar) + oli (només quan s'ha fos primer el llard). Recepta facilitada per MARIA BOSCH I CASADEMUNT, del Mas El Solé, de Vallfogona de Ripollès, segons va aprendre de sa mare.

Per evitar la formació de tendrums després de ferides o que es trenqui alguna part del cos, es fa oli de arrel de Cicuta (*Conium maculatum*) i d'Herba de Cop (*Hypericum perforatum*). Per fondre els tendrums, s'untan amb greix de gallina vella i arrel de Julivert (*Petroselinum sativum*). Ho diu l'ONOFRE VALLS, de Pardines.

Antinflamatori tòpic: *Hypericum perforatum*, (Herba de Cop) + *Lavandula angustifolia* (Espígol) + *Rosmarinus officinalis* (Romaní). Ho diu en RAMON COROMINAS, de Campdevànol.

Alcohol pels cops: *Arnica montana* + Romaní (*Rosmarinus officinalis*) + Sajulida (*Satureja montana*) + Hipèric (*Hypericum peforatum*) + grana de Ginebre (*Juniperus communis*). Ho diu l'ANTONI PICOLA I PUJOL, d'Ogassa.

Remei contra la gangrena. Greix rentat 3 vegades + pega negra + 1 raig d'oli + 3 grans d'All + 1 brot de Ruda + 1 brot de Flor d'Herba de l'Oli de Cop (*Hypericum perforatum*). Es fa bullir l'aigua i se'n fan compreses. Ho diu la MERCÈ BASAGAÑA, de Campdevàrol.

Ratafia de Sant Joan. 15 g d'hipèric i una llimona gran tallada a rodanxes en 1/2 L d'aiguardent. Es fica tot dins una ampolla de broc ample i es va sacsejant, ben tapat, cada dia uns instants, i al cap de 15 dies es cola i s'hi afegeixen 150 g de sucre, es sacseja bé i es guarda a les fosques, per prendre alguna copeta digestiva i estomacal de tant en tant. Ho recollia l'herboali JOSEP FERRAN COMAS.

Tisana contra la bronquitis: hipèric + *Glechoma hederacea* + rel d'*Inula helenium* [JEAN VALNET]

Tisana contra la depressió nerviosa: hipèric + ortiga + regalèssia + romaní. [herbolari JOSEP GUARRO]

Similasan ©: Arnica montana 4x + Calendula officinalis 4x + Hypericum perforatum 4x + Symphytum officinale 6x. Preparat homeopàtic en esprai per accelerar la cicatrització de petites ferides i talls.

Mepentol©: àcid linoleic + àcid gamma-linolènic + àcid oleic + àcid palmític + àcid esteàric + àcid palmitoleic + àcid araquidònic + àcid eicosanoic + extracte d'*Equisetum arvense* + extracte d'*Hypericum perforatum*. Molt emprat per prevenir o tractar úlceres per enllitament crònic.

Dynamiclear©: *Hypericum perforatum* 0.05% + *Calendula officinalis* 0.05% + CuSO₄·5H₂O 6.4% + Aloe vera + glicero + vitamina E + hidroxi-etil-cel·lulosa + polisobrat 80 + aigua purificada + tint blau + tint groc + benzoat sòdic + àcid cítric. Crema contra l'herpes labial produït pel HSV-1. Es ven sense recepta, i sembla que amb una sola aplicació és efectiu per reduir el dolor, la picor i la cremor de l'herpes labial.

Xingpi Kaiyu Fang©: *Panax quinquefolius* + *Curcuma longa* + *Acorus tatarinowii* + *Hypericum perforatum*. Preparat xinès contra la depressió.

POL-6©: *Bacopa monnieri*, *Hypericum perforatum*, *Centella asiatica*, *Withania somnifera*, *Camellia sinensis*, *Ocimum sanctum* (2:1:2:2:1:2). Preparat contra els efectes de l'abstinència en alcohòlics recalcitrants.

Shuganjiyeu©: càpsules amb *Eleuterococcus senticosus* i *Hypericum perforatum*. Als pacients deprimits millora la connectivitat entre el caudat ventral dret i el còrtex orbito-frontal esquerra i això queda revertit amb el tractament d'aquestes càpsules. També redueixen l'augment que la depressió causa en el volum del caudat dret. La millora cognitiva és concomitant amb el tractament.

VETERINÀRIA

Per als gossos, l'hipèric, la camamilla i la sàlvia són bons remeis contra malalties de la pell. En general l'hipèric és un bon remei per a ajudar a cicatritzar ferides, per exemple, de mossegades, i també contra la sarna, inflamacions, febre. En gossos en especial, és un bon remei a provar contra l'endocarditis. També es pot donar en homeopatia contra dolors d'accidents que han afectat algun nervi, ja sigui prenent-ne per la boca o en injeccions.

Per a molts animals l'hipèric, però, pot desencadenar una reacció al·lèrgica a les zones de mucoses descobertes exposades a la llum intensa del sol. També, almenys a les ovelles

per sobre de 2 mg d'hipericina/Kg de massa d'animal, els fa pujar la temperatura rectal. Aproximadament 1 g/Kg d'hipèric al dia millora la immunitat de pollastres contra la malaltia infecciosa del virus de la bursa IBDV BC-6/85. En esturions (acipensèrids) criats en piscifactories l'extracte d'hipèric cura les ferides més ràpidament que el tractament amb antibiòtics.

L'extracte d'hipèric ric en hiperforina inhibeix al *Paenibacillus larvae* que afecta les abelles. L'oli d'hipèric combinat amb oli de neem (*Azadirachta indica*) és un bon tractament contra miasis deguda a *Wohlfahrtia magnifica* en animals domèstics.

POSSIBLE TOXICITAT DE L'HIPÈRIC

A part l'efecte fotosensibilitzant (hipericisme) que pot provocar fortes reaccions al·lèrgies cutànies en algunes persones sensibles, especialment les de pell molt blanca, pot causar nàusees i debilitat, en ús intern. Quanta més hipericina dugui la plata més fototòxica serà i quanta més quercitrina dugui, menys ho serà. Alguna vegada s'ha intoxicat algú menjant la planta. La fotosensibilització es dona també en vaques, cavalls, conills i porcs. Els animals de pell clara tenen més problemes que els de pell fosca. Es poden presentar sequedat al morro, ampolles a les mucoses exposades al sol, intranquil·litat, convulsions epilèptiques, trontoll, hemòlisis, i coma. En principi, més val que ovelles, cabres o cavalls no en mengin. A les ovelles fa que baixin el nivell d'hemoglobina, el nombre de glòbuls rojos, la proteïna, la glucosa, el colesterol, els triglicèrids i l'activitat de la fosfatasa alcalina; i eleva el nivell a la sang de Nitrogen/urea, Na, K, bilirubina (total i directa), AST, ALT, LH, GGT. La dosis tolerada en vedells és de 3 g de planta seca/Kg de massa o 10 mg/Kg d'hipericina, si no són albins; si ho fossin aleshores seria de 3.5 mg/Kg. Tot i que el 80% de l'hipericina es perd amb l'assecat, el bestiar nota els efectes foto-sensibilitzants després d'alimentar-se amb hipèric sec. En conills pot causar cirrosi al fetge. L'extracte amb èter facilita o agreuja els atacs epilèptics. Si hi ha cirrosis hepàtica alcohòlica, l'hipèric pot no frenar l'evolució cap a un carcinoma hepato-cel·lular amb cèl·lules sincials gegants. S'ha donat almenys un cas de reacció amb febre persistent després de prendre hipèric. També s'ha donat algun cas que al prendre hipèric i ja havent patir trastorns psicològics greus abans, la planta ha desencadenat episodis de hipomania o de mania. Almenys s'ha descrit un cas de necrosis del moll de l'os concomitant amb candidiasis oral, anèmia normocítica, agranulocitosis i disfàgia, concomitant amb un tractament alb hipèric contra la depressió nerviosa en un jove de 22 anys a Turquia. Com que l'hipèric és un tònic uterí, més val que les embarassades, si no és al moment del part, no en prenguin pas. S'ha donat algun cas de taquicàrdia supraventricular possiblement deguda a l'hipèric, que ha remès al deixar de prendre'l.

La DL50 per a rates ve a ser de 5 g/Kg per via oral i de 1.8 g/Kg per via intraperitoneal. L'aplicació de radioteràpia junt a la quimioteràpia (vincristina, nitrosourea, temozolomida) podria donar lloc a amaurosis per neuropatia òptica si a més s'està prenent hipèric. S'ha donat almenys un cas d'epistaxis a continuació d'inhalació d'un esprai nasal amb hipèric. El nombre de fol·licles secundaris i terciaris als ovaris disminueix (en rates) prenent hipèric. D'aquí es pot concloure que les dones poc fèrtils més val que no prenguin hipèric si volen quedar embarassades. A més, l'hipèric provoca mutació al gen «BRCA1 exon» a l'esperma. A 0.6 mg/mL l'extracte d'hipèric fa que cap espermatozou penetri l'oòcit en condicions en les que normalment passaria. Algun estudi senyala que la hipericina redueix la transducció a la retina espatllant una mica l'epiteli pigmentari i afectant la funció de la retina. La hipericina pot lligar-se a l'alfa-cristal·lí, una proteïna de la lent ocular i els UVA podrien donar opacitat a la lent, ja que l'alfa-cristal·lí no es renova de manera natural. A més, cèl·lules epitelials de la lent ocular humana irradiades amb UVA i tractades amb hipericina perden alfa-cristal·lí i acumulen productes d'oxidació del triptòfan (N-formil-kinurenina). Degut a la fotosensibilització de la hipericina, aquestes cèl·lules acumulen al citoesquelet N-formil-kinurenina.

Hi ha molts estudis o propaganda contra l'*Hypericum perforatum*, i això per a alguns és bon senyal i està indicant que les companyies farmacèutiques que fabriquen antidepressius li tenen por per la competència al mercat. Als USA, per exemple el 2016, els productes amb *Hypericum perforatum*, es vengueren per un valor de 6 milions de \$. A part l'aparició d'ampolles a la pell al prendre el sol allà on s'ha aplicat la planta,— i això passa només a algunes poques persones —, hi ha un munt d'interferències amb altres medicaments. I és aquesta medicament i l'hipèric es relacionen amb el citocrom hepàtic P450-CYP3A4, i amb els CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 i amb la P-glucoproteïna. Per tant, cal molta prudència si s'està prenent medicació i a la vegada hipèric; o, millor, encara, no fer les dues coses a la vegada. La llista segurament incompleta dels medicaments incompatibles amb l'hipèric, o bé perquè s'anul·la el llur efecte o bé perquè la combinació és perillosa per excés d'efecte, seria:

- | | | |
|------------------------|-----------------------------|-------------------|
| • acenocumarol | • fenitoïna | • nelfinavir |
| • amitriptilina | • fenobarbital | • nevirapina |
| • anticoagulants orals | • fluoxetina | • omeprazol |
| • anticonceptius orals | • IMAOs | • paclitaxel |
| • anticonvulsius | • imatinib | • paroxetina |
| • antidepressius | • indinavir | • phenprocoumon |
| • atorvastatina (?) | • inhibidors de la proteasa | • ritonavir |
| • carbamazepina | • inhibidors de la | • rizatriptan |
| • ciclosporina | transcriptasa inversa (no | • saquinavir |
| • cisplatí (?) | nucleòsids) | • sertralina |
| • citalopram | • lopinavir | • simvastatina |
| • clozapina | • medicació anti-refús | • sumatriptan |
| • digoxina | d'òrgans implantats | • tacrolimús |
| • dolutegravir | • metotrexat | • teofil·lina (?) |
| • efavirenz | • midazolam | • triptans |
| • etravirina | • naratriptan | • warfarina |
| • everolimus | • nefazodona | • zolmitriptan |

Un pretractament amb hipèric potencia l'efecte hipnòtic del pentobarbital, i agreuja la disminució de reflexes causada pel diazepam; i eleva la concentració plasmàtica del paracetamol. Ja que una sola dosi de 500 mg/Kg o dosi repetides de 200 mg/Kg durant 3 dies d'extracte d'hipèric trenquen la PPI (*pre-pulse-inhibition*) en rates, cal tenir present que persones psicòtiques puguin alterar-se més amb estímuls repetitius (sorolls) enlloc d'acostumar-s'hi i deixar-se d'alterar. També en cas de malaltia de Huntington caldria prudència a l'hora de prendre hipèric, pel mateix motiu. A l'incrementar la transcripció del supressor 3 dels senyals de citokina l'hipèric disminueix la defensa immunitària contra el virus A/PR/8/34H1N1.

PRINCIPIS ACTIUS DE L'HIPERICUM PERFORATUM

- | | |
|---|--|
| (+)-epi-catequina, | 2,6-dimetoxi-4-hidroxi-benzil-alcohol-1- |
| (-)-epi-catequina | O-beta-D-glucopiranosid |
| 1-hexacosanol | (2R,3R,4S,6R)-6-metoxi-carbonil-3-metil- |
| 1-octacosanol | 4,6-di(3-metil-2-butenil)-2-(2- |
| 1-tetracosanol | metil-1-oxopropil)-3-(4-metil-3- |
| 1,3,6,7-tetrahidroxi-xantona | pentenil)ciclo-hexanona |
| (2R,3R,4S,6R)-3-metil-4,6-di(3-metil-2- | (2R,3R,4S,6S)-3-metil-4,6-di(3-metil-2- |
| butenil)-2-(2-metil-1-oxo-propil)-3- | butenil)-2-(2-metil-1-oxopropil)-3- |
| (4-metil-3-pentenil)-ciclohexanona | (4-metil-3-pentenil)ciclo-hexanona |
| 2-metil-decà | 3-metil-4,6-di (3- metil-2-butenil)- |
| 2-metil-octà | 3-(4- metil-3-pentenil)-2-(2-etil-1- |
| 2,6-dimetoxi-4-hidroquinona-I-O-beta-D- | oxo-butil)-ciclohexanona |
| glucopiranosid | 5-hidroxi-L-triptòfan |

6-metil-hept-5-èn-2-ona
 (6R,9S)-roseòsid
 (7E,6R,9S)-9-hidroxi-4,7-megastigma-
 dièn-3-ona
 acetofenona
 àcid 1,2-benzèn-dicarboxílic bis(1-metil-
 propil)-èster
 àcid 3-hidroxi-làuric
 àcid 4-hidroxi-benzoic
 àcid ascòrbic 1.300 ppm,
 àcid cafeic
 àcid cinàmic
 àcid clorogènic
 àcid esteàric,
 àcid ferúlic
 àcid gàl·lic
 àcid gentísic
 àcid indol-3-acètic
 àcid iso-ferúlic
 àcid iso-valeriànic
 àcid làuric
 àcid mirístic
 àcid nicotínic
 àcid p-cumàric
 àcid p-hidroxi-benzoic
 àcid palmític
 àcid palmític,
 àcid shikímic
 àcid tànic
 àcid vainílic
 adhiperforina 0.2-1.9% en extractes
 agents tànnics
 alcohol cerílic,
 alfa-amorfè
 alfa-camfolenol
 alfa-eudesmol
 alfa-terpenil-acetat
 alfa-terpinè
 alfa-terpineol
 amargants
 ar-curcumè
 astilbina
 benzocatequina,
 beta-amirina
 beta-burbonè
 beta-carotè
 beta-elemè
 beta-eudesmol
 beta-pinè
 beta-selinè
 beta-sitosterol
 biapigenina
 biciclo-elemè
 Cadmi
 Calci 500 ppm
 cariofil·lè

carotenoides:

- cis-trol·li-xantina
- epoxi-xantofil·les
- luteïna
- luteolina
- luteoxantina
- trol·li-cromona
- viloloxantina

cianidina

cisteïna

clorofil·la

colina,

dodecanol

(E)-beta-farnesè

(E)-ocimè

emodín-antranol,

epi-catequina,

escopoletina

estearina

éster de l'àcid iso-valeriànic,

esterol

fenchol

fenol,

fistosterols,

fitosterina

flavones: luteolina

flavonoides 3.2%:

- I3,Ii8-biapigenina 0.26 %
- amentoflavones
- catequines
- flavones
- flavonols
- hiperòsid 0.9%
- iso-quercetina
- iso-quercitrina 0.3%
- proantociandines
- quercetina,
- quercitrina,
- rutina 1.6%

flavonols: kaempferol, quercetina

flobafè

floroglucinol,

floroglucinols prenilats: hiperforina,
adhiperforina

fura-adhiperforina

furo-hiperforina

furo-hiperforina-isòmer

GABA (àcid gamma-amino-butíric)

glucòsids: hiperòsid, iso-quercitrina,
quercitrina, rutina

glutamina
grassa amb alcohol cerílic,
guaïol
gurjunè,
hidrocarburs cristal·litzables,
hiperescabrina B
hiperescabrina C

hipericina (0.05-0.3)(=4,5,7,4',5',7'-
hexahidroxi-2,2'-dimetil-naftodiantrona)
i anàlegs a l'hipericina (més presents a
la var. *angustifolium*):

- iso-hipericina,
- proto-hipericina,
- psedo-hipericina;

hiperforina 2-4.5% en extractes,
hiperina,
hiperòsid 0.9% (=quercetina-3-O-beta-D-
galactopiranosid)
hipodematina
hipoerico-hidroantrona,
humulè
HYP-1 (porteïna cristal·litzada amb
melatonina, amb activitat com
quinona-reductasa

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27242869/>

imanina
ishwarana
iso-hipericina,
iso-quercitrina 0.5%
kaempferol
kielcorina
L-triptòfan
leucina
leucocianidina
lisina
luteïna
luteoxantina
Magnesi 1000 ppm
mangiferina
mannitol 1.1-2 %,
miquelianina (= quercetina-3-O-beta-D-
glucuronopiranosid)
mircè
miricetina
miricetina-3-O-beta-D-glucòsid
n-decanal
n-nonà
n-octanal
n-octanol
n-undecà

nafto-diantrones (0.1%): hipericina,
pseudo-hipericina, proto-hipericina,
pseudo-proto-hipericina, iso-hipericina,
ciclo-pseudo-hipericina,

niacina
nicotinamida
Níquel
nonà
nonacosà
novoimanina

OLI ESSENCIAL (especialment a les flors) 0.1-0.35 %; la composició varia força segons origen. L'OE de la **Xina** conté força beta-pinè, alfa-pinè, 2-metil-octà, beta-cariofil·lè, germacrè D, i àcid hexadecanoic. L'OE de **França** conté força beta-pinè, alfa-pinè, 2-metil-octà, beta-cariofil·lè, espatulenol, cariofil·lè-òxid, nonà, decà, undecà, humulè, tetradecanol, beta-funebrè, dodecanol, gamma-murolè. L'OE d'**Alemanya** conté força alfa-pinè, 2-metil-octà. L'OE de **Grècia** conté força alfa-pinè, 2-metil-octà, germacrè D, beta-cariofil·lè. L'OE de l'**Iran** conté força beta-pinè, alfa-pinè, espatulenol, cariofil·lè-òxid, beta-cariofil·le, beta-selinè, alfa-selinè, àcid hexadecanoic, n-tetradecanol, timol, alfa-eudesmol, gamma-eudesmol, biciclo-germacrè, alfa-amorfè. L'OE d'**Itàlia** conté força alfa-pinè, 2-metil-octà, espatulenol, cariofil·lè-òxid, germacrè-D, 2,6-dimetil-octà, 2,6-dimetil-heptà. L'OE de **Lituània** conté força espatulenol, cariofil·lè-òxid, germacrè-D, beta-cariofil·lè, viridiflorol, tetradecanol. L'OE de **Portugal** conté força 2-metil-octà, germacrè D, beta-cariofil·lè, beta-selinè. L'OE de **Sèrbia** conté força beta-pinè, alfa-pinè, 2-metil-octà, germacrè D, beta-cariofil·le, alfa-bergamotè, (E)-anetol, beta-farnesè, (Z)-beta-farnesè; àcid bis-(2-etil)-1,2-benzè-dicarboxílic; n-eicosà, 1-tetradecanol; àcid palímtic; 10-metil-1-undecè. L'OE d'**Uzbekistan** conté força beta-cariofil·lè. Almenys l'OE de Samsun (**Turquia**) varia força la seva composició segons l'etapa de creixement de la planta de la qual s'ha extret. Així conté monoterpens no oxigenats en un 2.6 % als fruits tendres o un 1.2% a les fulles en plena floració; i de hidrocarburs oxigenats un 33% a les fulles al principi de la floració,

o un 13% a les flors totalment obertes o als fruits verds; i de monoterpens oxigenats un 4% a les flors del tot obertes o un 4.5% als fruits verds, i només un 0.8% a les fulles en plena floració; de sesquiterpens no oxigenats un 50% als fruits o un 40% a les flors del tot obertes, i un 26.5% a les fulles quan la planta no ha florit encara; i de sesquiterpens oxigenats n'hi ha un 40% a les fulles quan la planta està fructificant, i un 20% als fruits.

- 1-epi-cubenol
- 1,8-cineol
- 1,10-di-epi-cubenol
- 2-metil-decà
- 2-metil-dodecà 0.5%
- 2-metil-octà 0.5-**35%**
- 2-undecanona
- 3-ciclo-hex-1-enil-prop-2-enal
- 6-metil-5-heptèn-2-ona 0.5%
- àcid dodecanoic 0.5%
- àcid nonanoic
- alcans C₂₉H₆₀,
- alfa-acoradiè
- alfa-amorfè **12%**
- alfa-bisabolol 0.5%
- alfa-bisabolol-òxid
- alfa-butil-benzoat 0.5%
- alfa-cadinè
- alfa-cadinol 1%
- alfa-calacorè 0.5%
- alfa-cedrè
- alfa-copaè 1%
- alfa-cubebè 0.5%
- alfa-cofolenal
- alfa-eudesmol 0.5%
- alfa-farnesè
- alfa-fel·landrè
- alfa-gurujè
- alfa-himachalè (excepte en la ssp. *angustifolium*) 1%
- alfa-humulè 0.5%
- alfa-longipinè 2.5%
- alfa-murolè 4.5%
- alfa-murolol
- alfa-pinè 0.5-**12-25%**
- alfa-selinè **15.5%**
- alfa-terpinè
- alfa-terpineol 6%
- alfa-thujona
- alfa-ylangè 0.5-10%
- al·lo-aromadendrè 0.5%
- ar-curcumè **13%**
- aromadendrè
- benzaldehid

- benzèn-acetaldehid
- benzil-benzoat 0.5%
- benzofenona
- beta-bisabolol 2%
- beta-burbonè 0.5%
- beta-cariofil·lè 1-**28%**
- beta-cedrè 0.5%
- beta-copaè 0.5%
- beta-cubebè 0.5%
- beta-elemè
- beta-eudesmol
- beta-funebrè 0.5%
- beta-gurjunè 0.5%
- beta-himalachè (excepte en la ssp. *angustifolium*)
- beta-himachalè-òxid II 0.5%
- beta-longipinè
- beta-pinè 6-10%
- beta-selinè 6%
- beta-sesquifel·landrè 1%
- biciclo-germacrè 5.5%
- borneol
- bornil-acetat
- cadalè 1.5%
- cadinè
- calacorè
- camfè
- camfolenal
- càmfora
- cariofil·lè-epòxid
- cariofil·lè-òxid **14%**
- carvenona
- carvona
- carvona-òxid
- ciclo-sativè
- cineol,
- cis-beta-ocimè
- cis-cadín-4-èn-7-ol 0.5%
- cis-calamenè 2.5%
- cis-carveol 0.5%
- cis-gamma-cadinè 2%
- cis-linalool-òxid
- cis-murola-4(14),5-diè
- cis-p-ment-3-èn-1,2-diol 9%
- cis-verbenol
- cubenol 0.5%
- cumín-aldehid
- decanal
- delta-cadinè 5%
- dodecanol **12%**
- drima-7,9(11)-diè
- (E)-beta-damascenona
- (E)-beta-farnesè 7%
- (E)-beta-ionona 0.5%
- (E)-beta-ocimè 4-12%
- (E)-2-decenal 1%

- (E)-2-hexenal 1.5%
- (E)-2-hexenol 2%
- (E)-2-nonenal
- (E)-2-octenal 0.5%
- (E,E)-2,4-decadienal
- (E,E)-alfa-farnesè 1%
- elemol
- epi-alfa-muurolol 6%
- espatulenol **21%**
- eucaliptol
- farnesè
- gamma-amorfè 0.5%
- gamma-cadinè 3%
- gamma-curcumè 0.5%
- gamma-eudesmol
- gamma-muurole 7.5%
- gamma-terpinè
- geranial
- geranil-acetat
- geraniol
- germacrè D **37%**
- globulol
- guaïol 0.5%
- hexa-hidro-farnesil-acetona 0.5%
- hexenil-benzoat 0.5%
- himachalol 1%
- humulan-1,6-dièn-3-ol 1%
- humulè
- humulè-epòxid 0.5%
- humulè-òxid II 0.5%
- iso-amil-benzoat 1.5%
- iso-borneol
- iso-butyl-iso-butirat
- iso-cariofil·le
- iso-pentil-benzoat 0.5%
- linalool 0.5%
- llimonè
- llimonè-4-ol 3%
- metil-2-octà,
- metil-geraniat
- metil-salicilat
- mircè,
- mirtenol
- n-decanal,
- n-docosà
- n-eicosà 1%
- n-heptadecà
- n-heptanal
- n-hexadecà
- n-hexadecanol 1.5%
- n-nonà
- n-nonanal 0.5%
- n-nonè,
- n-octà 6.5%
- n-octanal

- n-octanol
- n-pentacosà 0.5%
- n-tetracosà
- n-tetradecanol 15%
- n-tricosà
- n-tridecà
- n-undecà
- neral
- nerol
- nerolidol 6.5%
- nonacosà
- octanol
- p-cimè
- p-cimèn-8-ol
- p-cimenè
- p-menta-1,5-dièn-8-ol 0.5%
- p-undecà
- pino-camfeol
- pino-carveneol
- resina
- sabinè 0.5%
- safranal
- selina-11-èn-6-a-ol 3.5%
- tau-cadinol 2%
- tau-muurolol 2%
- tau-terpinè
- terpinèn-4-ol 7.5%
- tetradecanol ramificat 9%
- trans-beta-ocimè
- trans-cadina-1(2)-4-diè
- trans-calamenè
- trans-carveol
- trans-linalool-òxid
- trans-nerolidol 1%
- trans-pino-carveol
- trimetil-pentadecanona 2.5%
- verbenona
- viridiflorol 0.5%
- (Z)-2-heptenal
- (Z)-2-nonenal(Z)-ocimè
- (Z)-3-hexenal-benzoat 0.5%
- (Z,E)-alfa-farnesè 7%

[↑ OLI ESSENCIAL ↑]

ornitina
p-cimè
pectina,
pinol
pirano[7,28-b]hiperforina
pirogolol,
Plom 6-18 ppm FUL,
polifenols

proantocianidines oligomèriques 12%:
catequina., epi-catequina, pro-cianidina

prolina
 proteïnes: HYP, p27SJ, p38SJ
 proto-hipericina,
 proto-pseudo-hipericina,
 provitamina A 130 ppm,
 pseudo-hipericina, 5000 ppm a la ssp.
 angustifolium/ 3000 ppm a la ssp.
 típica
 pseudo-hipèric-dihidro-antrona,
 quercetina
 quercetina-3-O-xilòsid
 quercitrina (=quercetina-3-O-beta-alfa-L-
 rhmanopiranosid)
 R-(-)-skyrin-6-O-beta-glucopiranosid
 R-2,3-dihidroxi-propil-3,4-dihidroxi-
 benzoat
 resina,
 resorcinol,
 rodà
 rutina 0.5% (no a la ssp. *angustifolium*)
 S-(+)-skyrin-6-O-beta-alfa-
 arabinofuranosid
 S-(+)-skyrin-6-O-beta-glucopiranosid
 S-(+)-skyrin-6-O-beta-xilopiranosid
 saponines
 seco-hiperforina
 selina-4,11-diè
 siringat-4-O-beta-glucopiranosid
 sitosterol,
 skyrin-6-O-beta-D-glucopiranosid
 tanins 5.1-9.2 %,
 tau-eudesmol
 taraxasterol
 terineol
 terpinolè
 trans-pinocamfona
 treonina
 triacontanol
 trol·licromona
 umbel·liferona
 undecà
 violoxantina
 xantona: 1,3,6,7-tetrahidroxi-xantona

[Flors]

I3-Ii8-biapigenina
 adhiperfolina
 agents tànnics
 amentoflavona
 cis-troxantina,
 flavonoides 11.7 %,
 hiperforina
 hipericina
 hiperina
 iso-quercetina

luteïna
 luteoxantina,
 melatonina
 pseudo-hipericina
 quercetina
 quercitrina
 rutina
 serotonina
 tanins 16.2 %,
 trol·licroma,
 violoxantina,

[Llavors/Fruits]

adhiperfolina
 agents tànnics
 beta-carotè
 carotè
 carotè 165 pm,
 grassa 32.8 %,
 hiperforina
 hipericina
 hiperòsid
 oli essencial
 oli essencial 0.33 %,
 proteïna
 proteïnes 18-21 %,
 resinasaponina
 saponines,
 vitamina C

[Rel]

2-deprenil-rheedia-xantona B
 5-O-metil-2-deprenil-rheedia-xantona B
 5-O-metil-iso-jacareubina
 àcid linoleic
 cadensina D
 calcino-xantona D
 Cadmi 0.25-1.25 ppm
 dimetoxi-garcinona B
 fitoesfingosina-1-fosfat
 hiperbifenils A, B
 iso-kielcorina
 kielcorina
 Lantà
 O-demetil-forbè-xantona
 Plom 4-5ppm,
xantones (a l'endodermis i a l'exodermis):
 tetrahidroxi-xantones; xantona-
 glucòsids; xantona-sulfonats; 1,3,6,7-
 tetrahidroxi-8-prenil-xantona; 1,3,6,7-
 tetrahidroxi-2-prenil-xantona; 1,3,7-
 trihidroxi-6-metoxi-8-prenil-xantona;
 paxantona

Acremonium sclerotigenum, un dels fongs endofítics d'*Hypericum perforatum*, produeix naftodiantrones, emodina, emodina.antrona, eskyrina i pseudo-hipericina.

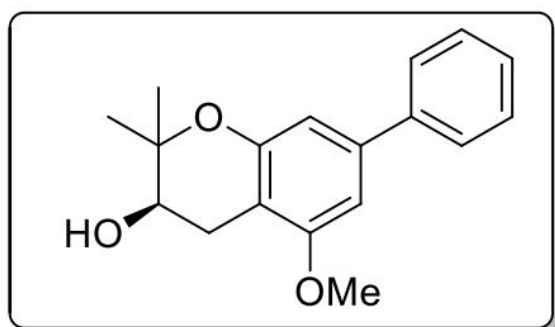
Altres fongs endofítics que es palesen en la planta ja una mica fermentada són:

Fusarium oxysporum

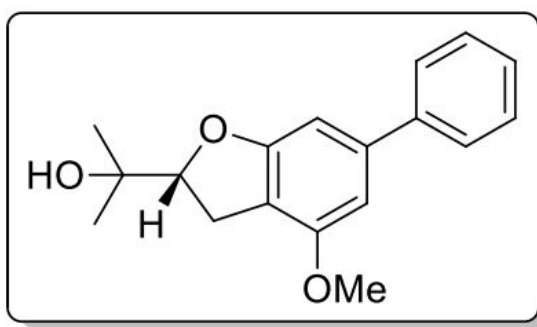
Plectosphaerella cucumerina

Scedosporium apiospermum

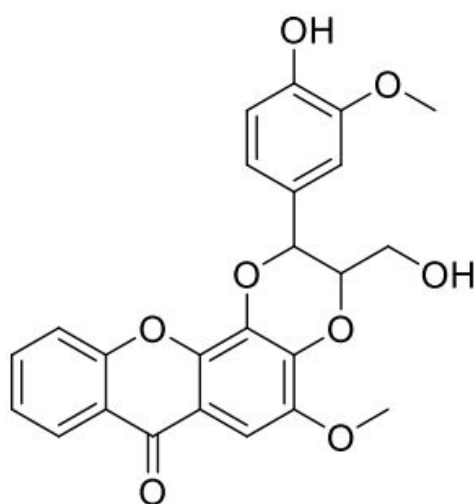
Produeixen petites quantitats d'emodina, hipericina i pseudo-hipericina.



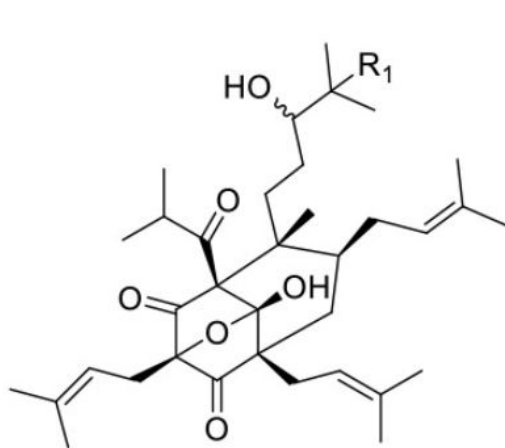
hiper-bifenil-A



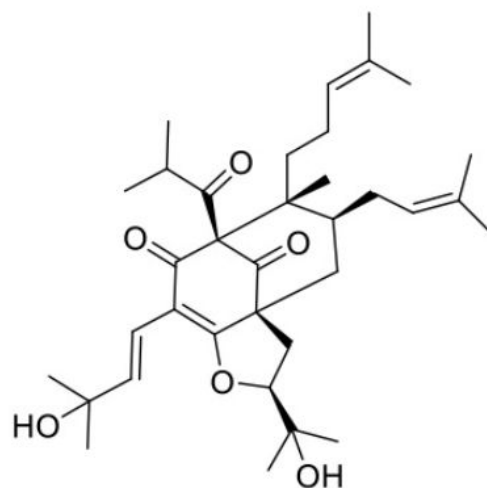
hiper-bifenil-B



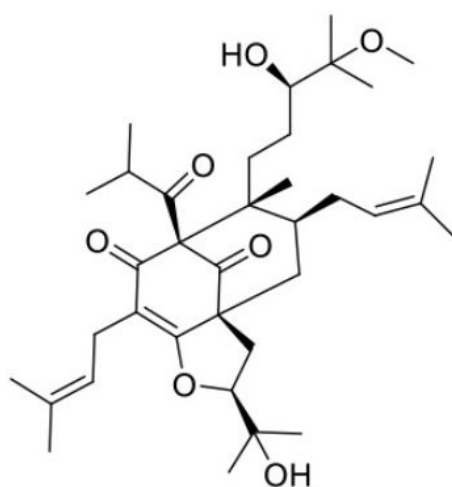
iso-kielcorina



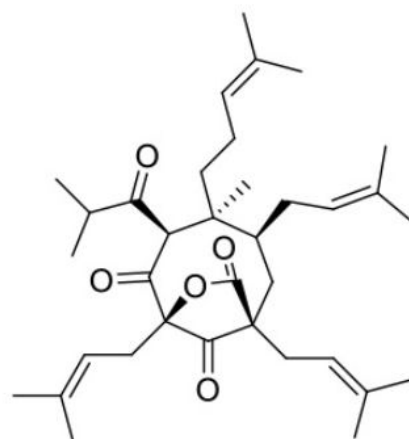
- 1** 31 *R* $R_1 = \text{OH}$
2 31 *S* $R_1 = \text{OH}$
3 31 *S* $R_1 = \text{OMe}$



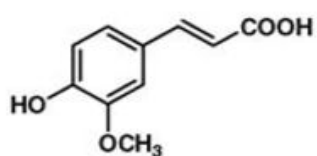
4



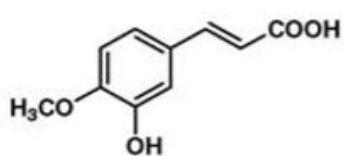
5



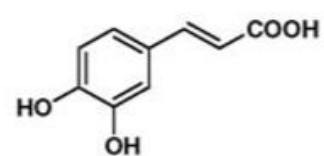
6



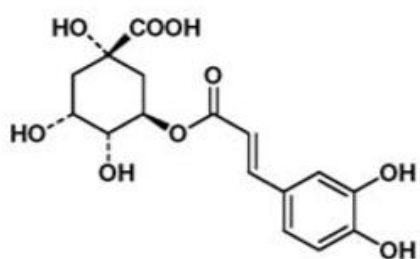
ferulic acid (**a**)



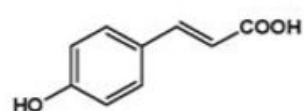
isoferulic acid (**b**)



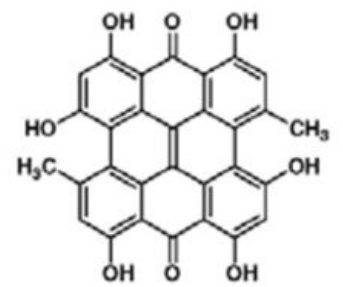
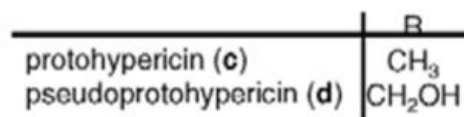
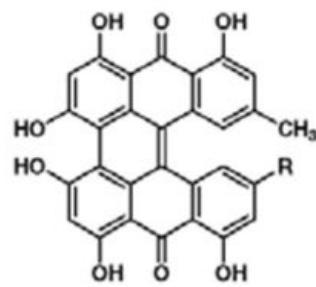
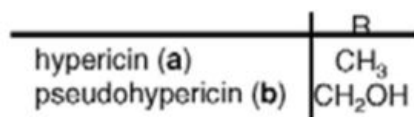
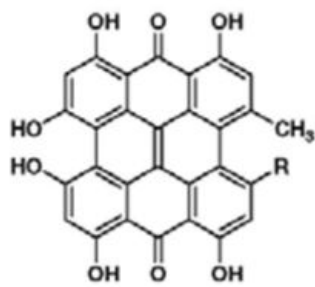
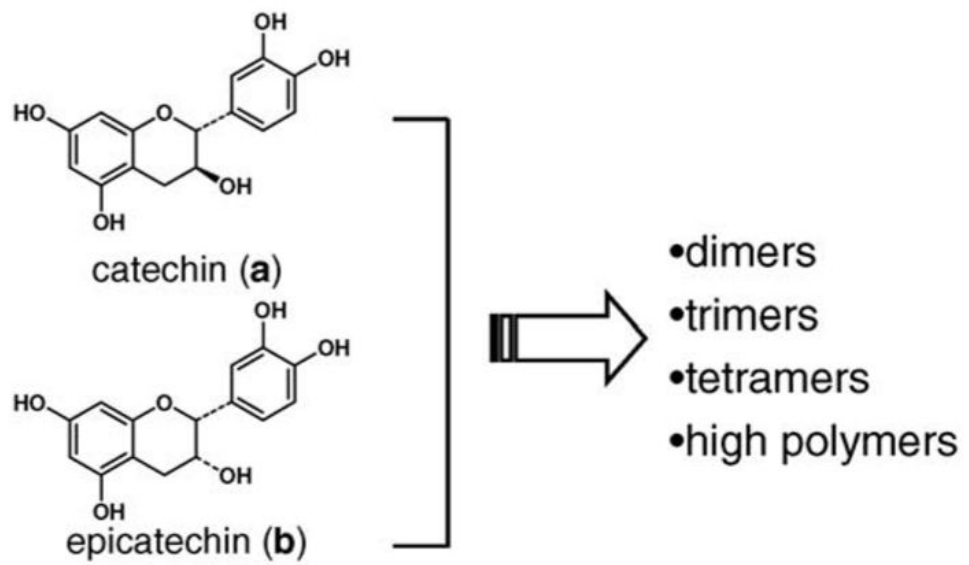
caffeic acid (**c**)



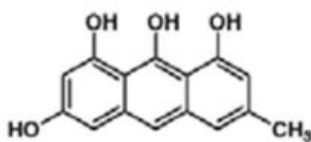
chlorogenic acid (**d**)



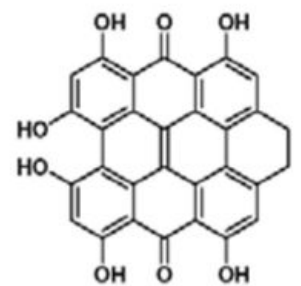
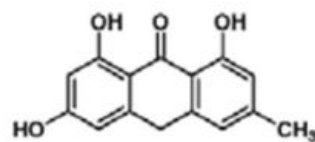
p-coumaric acid (**e**)



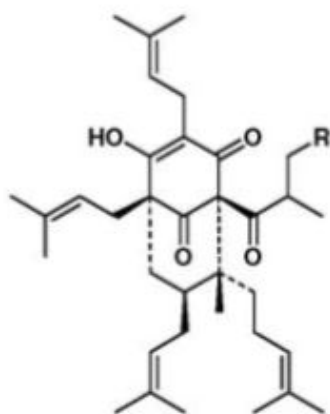
Isohypericin (e)



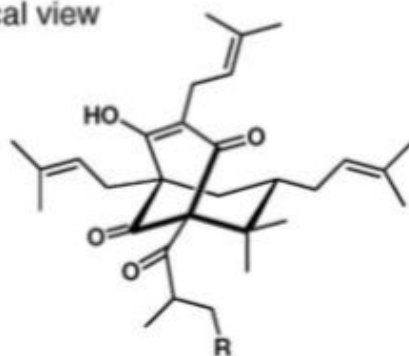
Emodianthranol (g)



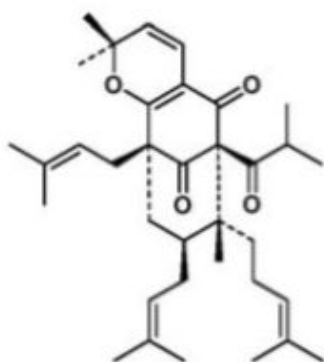
Cyclopseudohypericin (f)



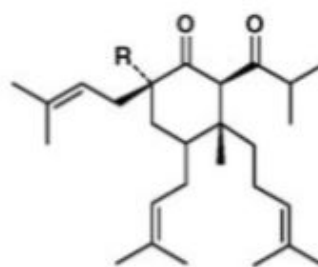
sterical view



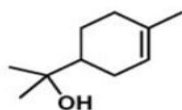
hyperforin (a) $R = H$
 adhyperforin (b) $R = CH_3$



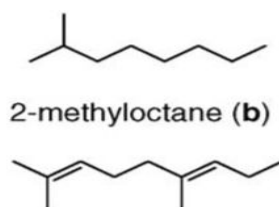
e



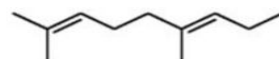
c $R = COOCH_3$
 d $R = H$



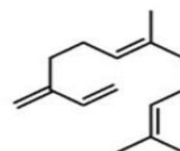
-terpineol (d)



2-methyloctane (b)



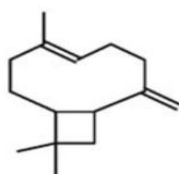
Geraniol (h)



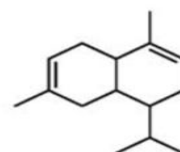
Farnesene (f)



-pinene (a)



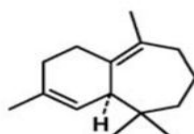
-caryophyllene (e)



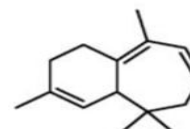
-cardinene (i)



-pinene (c)



-himachalene (g)



Humulene (j)

EFFECTES FISIOLÒGICS DE L'*HYPERICUM PERFORATUM*

La hipericina té un efecte antivíric i anticancerigen. La hiperforina és un derivat acetilat del floroglucinol i té efecte antibacterià i anti-depressiu. La hipericina i/o la hiperforina actuen sobre els neurotransmissors (però només de manera significativa sobre CRF-1, DA3):

- | | |
|---|---|
| • acetil-colina | • glutamat-NMDA (àcid N-metil-aspartic) |
| • adrenèrgics | • glutamat-PCP |
| • angiotensina-1 | • histamina |
| • benzodiazepines | • monoamines |
| • bradicinina-2 | • neurocinina-1 |
| • colecistocinina | • neuropèptid-Y |
| • CRF-1 (hipotàlem-pituitària-suprarenals) | • opioides-delta |
| • DA3 (sistema mesolímbic) | • opioides-kappa |
| • dopamina | • opioides-mu |
| • endotelina-A | • serotonina |
| • GABA-A | • sigma |
| • glucocorticoides | • vasopressió V1-3 |

La inhibició (IC50 en microM) sobre la recaptació/inutilització sinaptosòmica de 5-hidroxi-triptofan té lloc a concentracions poc superiors a 10 per part de: hipericina/pseudo-hipericina, miricetina; i en major grau a 0.3-0.2, adhiperforina i hiperforina. La inhibició de la recaptació sinaptosòmica de nor-epinefrina a valors poc per sobre 10 la fan: hipericina, hipericina/pseudo-hipericina, kaempferol, biapigenina, iso-quercitrina, miricetina; i a valors molt baixos: adhiperforina (0.7) i hiperforina (0.08). La inhibició de la recaptació sinaptosòmica de L-glutamina la fan a valors poc per sobre de 10 la hipericina, hipericina/pseudo-hipericina, kaempferol, iso-quercitrina, miricetina; i amb concentracions molt més baixes: adhiperforina (2.4) i hiperforina (0.14).

La hipericina té efecte antidepressiu, antineoplàsic, antitumoral, antivíric, i inhibeix les MAO, PKC, dopamina-beta-hidroxilasa, transcriptasa inversa, telomerasa i CYP i té un paper molt important quan se l'excita amb llum làser perquè allibera Oxigen monoatòmic que fulmina les cèl·lules canceroses.

La hipericina a 0.3 micrograms/mL a les cèl·lules càncer de pròstata (adenocarcinoma) activades de seguida amb làser redueix la malignitat i la metastasis. També aquest efecte fototòxic es palesa en càncer de bufeta de l'orina o en càncer de pàncreas, il·luminant-ho de seguida amb làser verd. Aquesta teràpia fotodinàmica també és exitosa en diversos tumors de cèl·lula esquamosa.

La hipericina indueix l'expressió de dos transportadors ABC: MRP-1 (*multidrug resistance-associated protein-1*) i BCRP (*breast cancer resistance protein*). La hipericina atenua l'efecte citotòxic del cisplatí sobre les cèl·lules A2780 (adenocarcinoma d'ovari) i A2780cis, i la de la mitoxantrona sobre les cèl·lules HL-60 (leucèmia promielocítica). Però la hipericina potencia l'efecte de la mitoxantrona a les cèl·lules cBCRP (*breast cancer resistant protein*). La hipericina, però, no restaura la capacitat proliferativa a les cèl·lules rescatades. I incrementa l'expressió del transportador MRP1 a les cèl·lules A2780 i A2780cis, i això indica que la hipericina impacta en alguns mecanismes de resistència. La hipericina, a més, pot ser substrat del transportador BCRP.

La hipericina és citotòxica a concentracions per sobre 160 micrograms/mL i genotòxica per sobre 120 micrograms/mL. Redueix la freqüència de lesions a l'ADN provocades per doxorubicina a concentracions entre 30 i 60 micrograms/mL o per metil-metè-sulfonat a 30 micrograms/mL; però no pot reduir el dany quan es troba amb etopòsid.

La hipericina i la hiperforina fan pujar el nivell plasmàtic de corticosterona, probablement per la via dels receptors 5-HT₂. L'extracte amb hiperforina i hipericina fa abaixar el nivell de prolactina, i ho fa per la via de la dopamina, i evita que pugi per efecte de l'haloperidol, per exemple. La hiperforina sola té el mateix efecte però molt més reduït.

La hipericina es concentra en el citoplasma al voltant del nucli, vora l'aparell de Golgi i on hi ha més REN. Fins i tot arriba a ficar-se a la membrana nuclear. També es troba a l'espai entre cèl·lules quan formen colònies denses, com a l'adenocarcinoma de còlon. Per a aquestes cèl·lules WiDr a 10 µM o menys la hipericina no els és tòxica, excepte si a més se les il·lumina amb llum taronja de 600 nm (6 mW/cm²) aleshores només amb 1 µM d'hipericina s'arriba a la DL50.

La hipericina prevé el dany a l'endoteli del cordó umbilical humà provocat per metilglicoxal. Hom pot suposar, doncs, que en aterosclerosi i en diabetis, la hipericina protegirà també les cèl·lules endotelials i els endotelis humans. La protecció pot venir de la inhibició de la PKC, l'estimulació de l'expressió del gen anti-apoptòtic Bcl-2 i la inhibició del pro-apoptòtic Bax, i també per la inhibició de l'activació de les MAPKs (p38, JNK, ERK1/2), i la inhibició de la formació d'AGEs.

La hipericina fotoactivada i la manumicina A (un inhibidor de la farnesil-transferasa) estimulen la resposta apoptòtica i antiproliferativa en cèl·lules d'adenocarcinoma de còlon HT-29. Aquest doble tractament incrementa la supressió del creixement clonogen, atura el cicle a la fase S, eleva l'activitat de les caspases 3 i 7 i el la fragmentació de la pro-caspasa 3 i la lamina B, i la fragmentació del p21Bax a p18Bax i la fragmentació massiva del PARP. Amb el tractament només amb hipericina el factor inductor de l'apoptosis es re-localitza al nucli. Tant la manumicina (extreta del *Streptomyces parvulus*) com la hipericina fotoactivada indueixen la reducció del nivell proteic total del Ras. La manumicina abaixa la quantitat de Ras farnesilat, però els dos remeis junts rebaixa molt el Ras farnesilat i com el no farnesilat.

La hipericina s'acumula sota la membrana citoplasmàtica de les cèl·lules de l'insulinoma RINm5F i amb foto-activació té efecte apoptòtic i hi disminueix la capacitat proliferativa, la qual cosa es palesa per una menor expressió de Ki-67 i per l'aturada del cicle cel·lular en G0/G1. L'efecte antiproliferatiu és degut a una frenada de la fosforilació de la JNK i de l'ERK. L'apoptosis té lloc amb l'activació de la caspasa-3 i la caspasa-9 i l'elevació del quocient Bax/Bcl-2.

La hipericina s'acumula als teixits necrosats i als cancerosos. I, amb la foto-activació, que produeix Oxigen monoatòmic, indueix apoptosis, necrosis i autofàgia a les cèl·lules canceroses. La mort cel·lular programada per apoptosis es palesa per un arrodoniment de la forma de la cèl·lula, que s'encongeix (picnòsis), i amb una condensació i fragmentació de la cromatina (cariòrèxis), butllofes a la membrana citoplasmàtica (que acaben evadint-se) i formació de cossos apoptòtics (fragments de la cèl·lula cadascun amb òrgans funcionals i una porció de material genètic) que acaben sent digerits per fagòcits, sense que es produeixi inflamació. En canvi, la necrosis es palesa per un augment del volum cel·lular que acaba provocant que la membrana citoplasmàtica peti i s'escampi pel voltant el contingut cel·lular provocant inflamació. Sol passar degut a una agressió exterior. Si és deguda a senyals interns (RIP1-serina/treonina-kinases) aleshores s'anomena necrosis apoptòtica i sol ser provocada per danys a l'ADN de les cèl·lules tumorals o per virus-vaccinia, i els detritus es formen ja dins els fagòcits o macròfags. L'autofàgia es palesa per una vacuolització massiva del citoplasma amb formació de doble membrana als vacúols, sense que es condensi la cromatina. Més informació a https://es.wikipedia.org/wiki/Muerte_celular Però la hipericina sense llum tot i no ser citotòxica té efecte contra metàstasis i contra l'angiogènesis. Però també pot

induir l'expressió d'alguns transportadors ABC, que podrien reduir l'efecte d'alguns tractaments quimioteràpics.

La hipericina a 2-10 microL/mL augmenta l'expressió de l'ADAMTS9 a les cèl·lules MCF7 de càncer de mama multiplicant-la per 1.8 i 3.6 respectivament. En canvi amb 50 microL/mL s'abaixa per 0.7. Quan la hipericina està per sobre 50 microL/mL hi ha mort cel·lular estesa en aquestes cèl·lules canceroses i evita la metàstasis.

La hipericina inactiva molt virus sempre que tinguin coberta lipídica, però no pot inactivar els que no tenen aquesta membrana. Sembla ser, però, que la hipericina sola, sense ajuda de la llum, tampoc té poder viricida. I amb presència d'antioxidants la capacitat queda reduïda. En tot cas, en condicions òptimes la hipericina actua contra HIV-1 (*human immunodeficiency virus-1*), HVS-1 (*herpesvirus-1*), HSV-2 (*herpesvirus-2*), influenza A V (*influenza virus type A*), para-3 V (*parainfluenza virus type 3*), RadLV (*radiation leukemia virus*), MoMuLV (*Moloney murine leukemia virus*), vaccinia V, FLV (*Friend leukemia virus*), VSV (*vesicular stomatitis virus*), MCMV (*murine cytomegalovirus*), Sendai V, SV (*Sindbis virus*), EIAV (*equine infectious anemia virus*), DHVB (*duck hepatitis B virus*), BIV (*bovine immunodeficiency virus*), HCMV (*human cytomegalovirus*), BVDV (*bovine viral diarrhoea virus*).

La hiperforina eleva la concentració de Na⁺ a les plaquetes i a les cèl·lules PC12 (feocromocitoma) quan cal. La hiperforina inhibeix ràpidament la recaptació de serotonina a les plaquetes a la vegada que hi augmenta els ions Na⁺ i Ca⁺⁺ a través de canals catiónics no selectius (NSCC) o de canals TRP (*transient receptor potential channel*). La pujada de calci intracel·lulars té lloc per l'activació del TRPC6, sense que intervinguin TRPC1, TRPC3, TRPC4, TRPC5, TRPC7. La hiperforina controla l'activitat dels canals de la membrana plasmàtica i mobilitza als cations de Ca i Zn des de les reserves internes. A les mitocòndries cerebrals la hiperforina col·lapsa el potencial de membrana, promou l'alliberament de Ca⁺⁺ i Zn⁺⁺ de les mitocòndries i ho fa per la via del transportador sensible al roig de Ruteni.

La biapigenina minva (en un 70%) la despolarització de la membrana mitocondrial induïda per ADP i incrementa la repolarització (en un 40%). Si hi ha biapigenina l'estat 3 estimulat per ADP de respiració és notable, però això no passa si hi ha inhibidors dels translocadors d'adenina-nucleòtid. La biapigenina redueix la retenció de Calci i ho fa incrementant el flux cap a fora. Però aquest efecte és bloquejat, per exemple, per ADP + oligomicina (un bloquejador de la permeabilitat de porus de la membrana mitocondrial). La biapigenina, doncs, modula l'obertura dels porus de la membrana mitocondrial contribuint al flux cap a fora de Calci, reduint la sobrecàrrega de Calci interna i protegint així les neurones contra la excitotoxicitat.

La hiperforina inhibeix la captació/inutilització de catecolamines i aminoàcids que depèn del Sodi cap a la post-sinapsis, i ho fa segurament interferint amb els mecanismes del concentració de Na⁺ a les sinapsis. En sinaptosomes del cervell de rates, la hiperforina inhibeix la captació/inutilització específica de colina amb una IC50 de 8.5 microM, mentre que la captació poc específica no queda afectada. La infusió localitzada d'hiperforina a 100 microM en sonda provoca una reducció retardada de l'alliberament d'acetil-colina i un increment concomitant dels nivells de colina. Per altra banda, una infusió de només 10 microM d'hiperforina incrementa a l'*striatum* l'alliberament d'acetil-colina i abaixa els nivells de colina. L'administració sistemàtica de 1-10 mg/Kg i.p. d'hiperforina provoca una pujada significativa d'acetil-colina a l'*striatum*. Ratolins tractats amb 10 mg/Kg d'hiperforina es mouen menys. En resum, dosi petites d'hiperforina estimulen l'alliberament d'acetil-colina a l'*striatum*, i dosi elevades inhibeixen la captació/inutilització de colina a la sinapsis i inhibeixen l'alliberament d'acetil-colina.

La hiperforina fa que pugi la concentració de catecolamines, serotonina i glutamat al *locus coeruleus* (de rates). Per altra banda, no altera la concentració d'àcid 5-hidroxi-indol-acètic, GABA, taurina, aspartat, serina, o arginina.

La hiperforina estinula la mobilització intracel·lular del Calci i estimula l'acidificació a les cèl·lules de la musculatura llisa DDT1-MF2. Això es palesa amb un efecte espasmolític.

La hiperforina bloqueja l'activació per part dels neutròfils de la MMP-9 i frena l'angiogènesis desencadenada per la inflamació i també frena la fibrosis pulmonar. Una sal d'hiperforina (diciclo-hexil-amònica) és capaç de inhibir la quimiotaxis i la quimio-invasió a IC50 de 1 microM. Aquest efecte s'associa amb una expressió reduïda de la molècula d'adhesió CD11b per neutròfils estimulats amb formil-Met-Leu-Fen i amb un bloqueig de l'activació desencadenada per l'elastasa leucocitària de la gelatinasa MMP-9. L'angiogènesis desencadenada pels neutròfils polimorfonuclears també és bloquejada per una injecció local o una administració i.p. de la sal en un model murí induït per IL-8. El tractament intraperitoneal amb la sal d'hiperforina redueix el reclutament de polimorfonuclears i estimula la resolució reduint la fibrosis en un model d'inflamació pulmonar produïda per bleomicina.

La hiperforina i.p. (4 mg/Kg) durant 4 setmanes estimula l'expressió dels canals TRPC6 i TrkB per la via de canals sensitius SKF-96365 que controlen el seguit de senyals que involucren al Ca^{++} , la PKA, CREB i p-CREB. In vivo, la hiperforina augmenta l'expressió de TrkB al còrtex cerebral però no a l'hipocamp, on la neurogènesis es manté inalterada. O sigui que l'extracte d'hipèric amb hiperforina actua sobre al via cortical BDNF/TrkB deixant l'hipocamp tranquil. El TrkB és el receptor del BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*).

La hiperforina inhibeix la LOX-5 i per tant, la síntesis de leucotriens. A 4 mg/Kg i.p. suprimeix pràcticament del tot la formació de LTB4 als exsudats pleurals amb proves amb carraghen com inflamatori. La inhibició de la LOX-5 per la hiperforina queda anul·lada en presència de fosfatidil-colina i molt reduïda pel domini semblant (amb la mutació W13A-W75A-W102A) a LOX-5-C2. La hiperforina destorba la interacció de la LOX-5 amb la proteïna semblant a la coactosina i anul·la la translocació de la membrana nuclear de la LOX-5 en neutròfils estimulats per ionomicina. Ambdós processos tenen lloc per la via del domini regulador similar al de la LOX-5-C2. La hiperforina es manifesta com un potent inhibidor de la LOX-5. La hiperforina també inhibeix la COX-1 en plaquetes estimulades per ionòfor o trombina amb una IC50 de 0.3-3 microM, respectivament. La hiperforina a concentracions similars suprimeix l'activitat de la COX-1 a les plaquetes en presència d'àcid araquidònic (20 microM) exogen. Però la hiperforina no interfereix amb la COX-2 i quasi no amb la LOX-12 o la LOX-15 en plaquetes o leucòcits, respectivament.

La hiperforina inhibeix la producció de IFN-gamma abaixant del T-box (marcador genètic de l'expressió de Th1) i apujant el GATA-3 (marcador genètic de TH2) en cèl·lules T activades per IL-2/PHA. La hiperforina, per altra banda, també frena molt l'expressió del receptor CXCR3 a les cèl·lules T activades. Això i la modulació de l'expressió de la MMP-9 pot conduir a la inhibició de la capacitat migratòria i de creuar la matriu cap el quimioatracient CXCL10 per part dels limfòcits activats. En encefalomièlitis al·lèrgica, una malaltia autoimmune mediada per Th1, la hiperforina atenua la severitat de la malaltia.

L'hiperòsid alleuja el dany neuronal provocat per l'epilèpsia i ho fa tot i estimulant els nivells d'antioxidants i reduint l'autofàgia. Això ho fa a la regió CA3 de l'hipocamp i suprimint la via PI3K/Akt i la via MAPK.

L'hiperòsid té activitat anticancerosa contra el càncer de pulmó de no cèl·lula petita amb la mutació T790M. L'hiperòsid hi inhibeix la proliferació i hi indueix l'apoptosis.

L'hiperòsid incrementa l'expressió de la proteïna FoxO1 i frena el nivell del CCAT1 (*colon cancer associated transcript*) d'ARN no codificant llarg. *In vivo* l'hiperòsid inhibeix el creixement d'aquests tumors implantats, inhibeix la proliferació i induïx l'apoptosis frenant la FoxO1 per la via CCAT-1. L'hiperòsid a 10-50-100 microM inhibeix en concret la viabilitat de les cèl·lules A549 i incrementa la fosforilació de la MAPK i la JNK, trenca la continuïtat de la membrana mitocondrial, fa que surti citocrom C de la mitocòndria, activa l'expressió de les caspases 3 i 9.

L'hiperòsid protegeix el fetge contra l'estrès oxidatiu *in vitro/ in vivo* i ho fa per la via PHLPP2-Akt-GSK-3beta. Per exemple, del CCl₄. Reverteix la baixada de SOD i reverteix la pujada de MDA, i regula la via de senyals esmentada al fetge tractat amb tert-butilhidroquinona. Redueix l'expressió de la «*pleckstrin homology (PH) domain leucine-rich repeat protein phosphatase 2 (PHLPP2)-protein kinase B (AKT)-glycogen synthase kinase 3β (GSK-3β)*», per tal d'activar la fosforilació de l'Akt, induir la fosforilació de la GSK-3beta i incrementar la translocació de Nrf2 (*nuclear factor erythroid-2-related factor 2*), reduir la translocació nuclear del Fyn, promoure l'expressió de la heme-oxigenasa-1 *in vivo/in vitro*.

La pseudo-hipericina, que és el doble d'abundant que la hipericina a l'*Hypericum perforatum*, amb fotoactivació té un efecte fototòxic envers les cèl·lules de leucèmia de Jurkat, i ho fa amb una IC50 de 200 nanograms/mL. La hipericina ho fa a 100 nanograms/mL. A l'apoptosis provocada l'acompanya un increment de la fragmentació de l'ADN.

La pseudo-hipericina és antagonista del receptor CRF1 (corticotropin-releasing factor-1).

La hiperforina modula la fluïdesa de la membrana cerebral. I inhibeix la recaptació/inutilització vesicular de monoamines (serotonina, dopamina, nor-adrenalina) induint el flux cap a fora de monoamines; i ho fa de manera no selectiva, a les neurones i als astròcits.

La hiperforina protegeix dels danys per isquèmia cerebral aguda i ho fa a través de la inhibició de l'activació de la microglia per part de la IL-17A. La hiperforina en injecció local de 0.5 micrograms després de la isquèmia (1-48 hores) redueix el volum de les àrees infartades, recupera les funcions neuronals i disminueix l'activació de la microglia, i facilita el pas de M1 a M2 al *striatum* al voltant de l'infart.

La hiperforina intervé en el reclutament coactivador i de transactivació per part del receptor esteroide X. Dit d'una altra manera, activa el receptor esteroide X.

La hiperforina promou l'apoptosis en la leucèmia limfocítica crònica de cèl·lules B. I això es palesa en apoptosis d'aquestes cèl·lules, externalització de fosfatidil-serina, fragmentació de l'ADN, disrupció del potencial de membrana mitocondrial, activació de la caspasa-3, i fragmentació del PARP-1. La hiperforina, a més, induïx la frenada de Bcl-2 i Mcl-1, que són dues proteïnes antiapoptòtiques que controlen la permeabilitat mitocondrial. També frena dues proteïnes que solen estar sobre-expressades en pacients amb aquest tipus de leucèmia, la p27Kip1 i la INOs. L'apoptosis que la hiperforina promou és sobre tot per la via de les caspases. Les cèl·lules B de donants sans no queden afectades no molt menys tant per la hiperforina. La hiperforina induïx l'apoptosis en cèl·lules de leucèmia limfocítica crònica a través de l'acceleració de la via Noxa (una proteïna BH3 de la família Bcl-2). La hiperforina induïx la interacció de Noxa amb Mcl-1 i la dissociació del complex Mcl-1/Bak.

La hiperforina pot activar les canals no selectius de cations TRPC6 (*transient receptor potential canonical-6*). La hiperforina estimula l'activitat del factor de transcripció AP-1

via TRPC6. L'activació del TRPC6 és perillosa en glomeruloesclerosi segmental o en alguns tumors.

La hiperforina atenua la producció de beta-amiloide induïda per Alumini i atenua la tau-fosforilació regulant la via Akt/GSK-3beta a les cèl·lules PC12. També protegeix les neurones del dany oxidatiu provocat pel maltolat d'Alumini i de l'apoptosis en les cèl·lules PC12 i en les SH-SY5Y.

L'extracte d'hipèric frena l'expressió de gens proinflamatoris (MAPK8), d'estrès oxidatiu (GPX3, GSTM3, SOD3) o relacionats amb l'Alzheimer (Snca, Apbb1ip).

Als hepatòcits in vitro la pseudo-hipericina i els principals flavonoides de l'hipèric (hiperòsid, rutina, iso-quercitrina, quercitrina, I3li8-biapigenina) al cap de 4 hores d'estar en contacte baixen els llurs nivells una mica. L'efecte antagonista al receptor tipus 1 del factor alliberador de corticotropina (CRF-1) i la inhibició de la unió al transportador 5-HT queden atenuats durant el contacte metabòlic. Aquest efecte reductor lleuger és concomitant amb la davallada de pseudo-hipericina, que és un antagonista del CRF-1. La hiperforina és un potent lligam ($K_i=27\text{nM}$) per al receptor de pregnà-X, un receptor orfe nuclear que regula l'expressió de la mono-oxigenasa del citocrom P4503A4 al fetge. La hiperforina o l'extracte d'hipèric indueixen molt l'expressió del CYP3A4 als hepatòcits humans.

Els flavonols són antiinflamatoris i anti-ulcerogènics, anticancerígens i regeneradors de teixits.

Les xantones tenen acció antidepressiva, antivírica, diürètica i cordial o tònica cardíaca.

Els àcids fenol-carboxílics (cafeic, clorogènic, ferúlic, gentísic) són immunoestimulants.

Els carotenoides regeneren els teixits i són carringers de radicals lliures i reforcen el sistema immunitari.

Els derivats del floroglucinol tenen efecte antibiòtic/antibacterià, regenerador de ferides/vulnerari i antiinflamatori.

La proteïna p27^{SJ} té activitat com a fosfatasa. La seva expressió a les cèl·lules fa minvar el nivell de Erk1/2. Un tractament de les cèl·lules que expressen la proteïna p27^{SJ} amb àcid okadaic (un inhibidor de la fosfatasa) manté l'Erk1/2 en la seva forma fosforilada. Per tant, la desfosforilació de l'Erk1/2 en aquest cas està mediada per la proteïna. L'expressió d'aquesta proteïna afecta també les dianes reguladores que segueixen a l'Erk1/2: STAT3, CREB. A més, l'expressió de la ciclina A associada al ERK1/2 actiu i regulada pel CREB és moderada/reduïda a les cèl·lules amb p27^{SJ}. La ciclina A està molt reduïda en aquestes cèl·lules que expressen la proteïna p27^{SJ}, i el cicle cel·lular queda desregulat a G2/M. La proteïna p27^{SJ} suprimeix l'expressió del genoma del virus HIV-1.

La proteïna p38^{SJ} té molta activitat com a fosfatasa i pot afectar la fosforilació de kinases de les vies de senyals cel·lulars. Aquesta proteïna redueix la viabilitat de les cèl·lules del glioblastoma multiforme aturant el cicle a G0/G1. La inhibició implica la frenada de la ciclina E, Cdc2, i E2F-1.

Els components de l'oli essencial tenen acció antibacteriana i antivírica.

L'efecte antidepressiu es pot explicar per la inhibició de la hiperforina i l'adhiperofrina sobre la captació/inutilització de serotonina, dopamina, nor-adrenalina, GABA, L-glutamat. L'elevació de la concentració de cations de Na fa que s'inhibeixin les

neurotransmissors dependents de Na. Aquest increment de Na⁺ i el subseqüent de Ca⁺⁺ per l'activació dels canals NSCC o TRP és concomitant amb una alteració de la fluïdesa de la membrana. La hiperforina inhibeix, per altra banda, la captació/inutilització vesicular de monoamines i l'alliberament de monoamines des de les vesícules. Això ha d'anar seguit d'una reducció de la captació/inutilització presinàptica i un increment de diversos neurotransmissors i de llur concentració dins i fora les cèl·lules. La hiperforina millora la capacitat cognitiva i modula la producció de proteïna precursora de beta-amiloide.

L'extracte d'hipèric frena molt la degradació del triptòfan mitogen-activada i ho fa proporcionalment a la dosis. Això sembla basat en l'activitat supressora de cèl·lules immunocompetents, la qual cosa aboca a una disminució de la producció d'IFN-gamma. L'extracte també frena molt la síntesis de neopterina. La degradació del triptòfan és induïda per citokines a les cèl·lules mononucleades de la sang perifèrica humana. La neopterina, per altra banda, és un marcador de l'activació del sistema immune. Tot plegat, i en especial la disminució de la degradació del triptòfan, pot explicar una mica l'efecte antidepressiu de l'hipèric.

Els extractes d'hipèric actuen com antidepressius en models animals amb rates i ratolins. Els faciliten la capacitat d'aprenentatge i la consolidació de la memòria, modulen l'ansietat, redueixin l'alcoholisme i l'addició a la nicotina, inhibeixen la captació/inutilització de neurotransmissors i n'estimulen l'alliberament, actuen com antagonistes de canals iònics; modulen l'homeòstasis iònica intracel·lular, eleven la concentració de diversos neurotransmissors extracel·lulars al cervell; estimulen l'alliberament d'acetil-colina al *corpus striatum* i a l'hipocamp; i modulen el procés que condueix al beta-amiloide. L'extracte augmenta els nivells d'ARNm del receptor alfa de glucocorticoides i frena les nivells del beta.

L'extracte d'hipèric suprimeix la inflamació i la infiltració leucocitària en ratolins torturats amb carraghen i PGE1 injectats. La hipericina inhibeix *in vitro* l'activació del NF-kappa-B pel TNF. També inhibeix les GFRPK (*growth-factor-regulated protein kinsases*). I la producció/alliberament d'àcid araquidònic i de leucotriè B4. Per altra banda, la injecció intra-vítrea de 0.1 mL d'hipericina inhibeix la progressió de la vitro-retinopatia proliferativa en conills., i ho fa segurament inhibint la PKC. La hipericina i la pseudo-hipericina inhibeixen l'activitat de la 12-LOX. La hipericina inhibeix l'alliberament d'àcid araquidònic de la membrana de fosfolípids en granulòcits humans estimulats pel ionòfor de Calci A23187-TPA, amb una IC50 a 4 microM. Però aquest ionòfor no és l'únic inductor. També passa el mateix amb menys de 0.4 microM d'hipericina si hi ha 0.16-0.32 microM de TPA. Com a conseqüència d'aquesta inhibició, la hipericina inhibeix l'alliberament de LTB4 però no de PGE2. La hipericina també inhibeix la producció de IL-1beta en monòcits humans activats per LPS, i a més activa la producció de NO en leucòcits humans aïllats. La hipericina, doncs, inhibeix la via de senyals mediada per la PKC i això influeix en el metabolisme de l'àcid araquidònic i la producció de IL-1alfa, amb un efecte immunosupressor sobre el sistema immune de l'hoste.

L'amentoflavona té activitat antiinflamatòria, i, a més, anti-ulcerogènica. I inhibeix la cathepsina B humana.

En proves amb preadipòcits 3T3-L1 l'hipèric promou la diferenciació i incrementa l'expressió del PPARgamma, un receptor nuclear que regula la diferenciació dels adipòcits. També incrementa l'adiponectina, una adipokina antiinflamatòria. . L'hipèric també inhibeix l'activació del NF-kappaB, un factor de transcripció inflamatori. Si s'estimulen els adipòcits 3T-L1 amb TNF-alfa aleshores menja l'expressió de l'inhibidor IkappaB-alfa del NF-kappa-B. I s'incrementa la seva fosforilació. L'hipèric fa minvar l'expressió/fosforilació del IkappaBalfa perturbat pel NF-kappaB. El tractament amb hipèric fa minvar la pertorbació en l'expressió i fosforilació de l'IkappaBalfa induïdes pel

TNF-alfa. Això indica que l'hipèric intervé en la inhibició de l'activació del NF—kappa_B. L'hipèric també abaixa l'increment dels nivells d'ARNm de citokines pro-inflamatòries (IL-6, MCP-1) induït pel TNF-alfa. L'hipèric, doncs, pot promocionar la diferenciació dels adipòcits a través de la seva activitat antiinflamatòria, reduint així els perills de la síndrome metabòlica.

La pseudo-hipericina, l'amento-flavona, la quercetina i l'àcid clorogènic de l'extracte fet amb etanol de l'hipèric inhibeixen sinèrgicament la producció de PGE als macròfags induïda per LPS. I ho fan activant el supressor SOCS3 (*suppressor of cytokine signaling* 3). L'anul·lació del SOCS3 compromet la inhibició de la PGE2 i del NO per part dels quatre compostos, però no per part de l'extracte total d'hipèric. Els quatre compostos, i en canvi no l'extracte, fan davallar la IL-6 i el TNF-alfa. Tant ells com l'extracte total, però, fan davallar la IL-1beta. L'anul·lació del SOCS3 fa abaixar la IL-6 i el TNF-alfa. La pseudo-hipericina és la que més influeix a la inhibició de la PGE2 i del NO en cèl·lules tractades amb els quatre compostos. Ambdós tractaments no alteren l'expressió de la COX-2 ni de la INOS, però, això no obstant, l'activitat de la COX-2 minva per efecte de l'extracte i dels quatre compostos, i s'incrementa per efecte del SOCS3. És a dir, les quatre compostos inhibeixen la producció de PGE2 i de NO induïda per LPS mitjançant l'activació del SOCS3. La reducció de PGE2 en part es pot atribuir a l'activitat enzimàtica de la COX-2, que s'incrementa amb l'anul·lació de la del SOCS3. Per altra banda, altres compostos de l'extracte alleugen la resposta dels macròfags induïda per LPS i ho han de fer per mecanismes diferents i independents del SOCS3.

En cèl·lules epidèrmiques humanes incubades amb hiperforina la proliferació de cèl·lules T i de cèl·lules sanguínies mononucleades perifèriques en general queda paralitzada. La hiperforina penetra bé a la pell combinada amb etilè-glicol.

L'extracte d'hipèric amb força pro-antocianidines oligomèriques redueix l'efecte de la histamina i el KCl sobre el cor. L'hiperòsid protegeix el cor, en millora el rendiment, alleuja les deficiències de la hipertròfia cardíaca i l'aposecció de fibrina després d'un infart. L'hiperòsid pot augmentar l'autofàgia després d'un infart i la promoció del flux de l'autofàgia suprimeix la via inflamatòria NLRP1 desencadenada per l'infart de miocardi.

Pel que fa a l'efecte neuroprotector, la biapigenina afecta a les mitocondries l'energia i hi redueix la captació de Ca^{++} , mentre que la quercetina i el kaempferol actuen com antioxidants.

L'extracte d'hipèric protegeix l'hipocamp de la citotoxicitat del glutamat o de NMDA (àcid N-metil-aspartic). També inhibeix les citokines pro-inflamatòries dels macròfags i incrementa el creixement de neurites. I doble, respecte a la incubació només amb glutamat, el contingut intracel·lular de glutatió reduït.

L'extracte alcohòlic (etanol) d'hipèric suprimeix la secreció d'antígens HBsAg i HBeAg per part del virus de l'hepatitis B a les cèl·lules HepG2.2.15. També suprimeix l'ADN extracel·lular del virus HBV i inhibeix l'activitat del promotor del virus, el factor Fp. L'extracte, doncs, actua inhibint la transcripció del virus.

L'(-)-avenaciòlid del fong endofític *Seimatosporium* té acció antibiòtica contra la tuberculosi (*Mycobacterium tuberculosis*) i contra diversos fongs (*Candida*).

L'àcid 3-hidroxi-làuric actua contra el virus HIV-1. La proteïna p27SJ també.

Les procianidines de l'hipèric contraresten l'efecte vasoconstrictor de la histamina o de la PGF2-alfa a les coronàries. No poden gairebé contrarestar, però, l'efecte del KCl. Només ho pot fer la fracció oligomèrica més elevada.

L'*Hypericum perforatum* inhibeix l'expressió de la beta-defensina-2, la queratina-17, el transportador de glucosa-, el NF-kappa-B i el pSTAT3. Això interessa contra la psoriasis.

Al cervell de la rata, 30 minuts després d'administrar p.o. 50-200 mg/Kg extracte fet amb etanol d'*Hypericum perforatum*, s'abaixa el nivell de serotonina i del seu metabòlit àcid 5-hidroxi-indol-acètic a l'hipocamp, a l'hipotàlem, a l'striatum al pons de la medul·la i al còrtex frontal. Per altra banda, augmenta el nivell de nor-epinefrina i el seu metabòlit metil-hidroxi-fenil-glicol i la producció de nor-epinefrina a totes aquestes regions. El nivell de dopamina i el del seu metabòlit àcid dihidroxi-fenil-acètic, augmenta a l'hipotàlem a l'striatum i al còrtex frontal. La reducció de la serotonina té un efecte ansiolític, i l'augment de la dopamina i la nor-epinefrina té un efecte antidespressiu.

Al cervell de rata l'hipèric fa a la llarga s'incrementi en un 50% l'expressió dels receptors de 5-HT1A i 5-HT2A, mentre que els receptors serotoninèrgics es queden igual. Això passa també amb els antidepressius sintètics corrents (fluoxetina, etc.)

Tot i que ni la hipericina ni la hiperforina tenen un efecte excitant a l'hipocamp, l'extracte d'hipèric hidrosoluble, sí que el té a 10^{-6} - 10^{-4} g/L. Això es palesa per un fEPSP (*field excitatory postsynaptic potential*). A concentracions majors de 10^{-3} g/L l'extracte amb etanol redueix les respostes evocades, però l'extracte hidrosoluble les incrementa. L'efecte excitador de l'extracte aquós és amplificat pels antagonistes dels receptors GABA-A i GABA-B. Aquesta excitació, en canvi, no es pas contrarestada per l'antagonistes del receptor AMPA o per un bloquejador de canals de Ca^{++} del tipus L.

La fracció lipofílica de l'extracte d'hipèric inhibeix molt al SNC la unió als receptors mu-, delta-, kappa opioïdes i als receptors 5-HT6 i 5-HT7. La hipericina, la pseudo-hipericina i la hiperforina inhibeixen la unió als receptors opioïdes i als de serotonina a baixa concentració micromolar. La unió a l'estrogen és inhibida al 50% per la I3-Ii8-biapigenina també a concentració micromolar. La fracció lipofílica de l'extracte d'hipèric inhibeix amb menys força la unió al receptor de neurokinina-1, almenys comparant-ho amb la inhibició als altres receptors suara esmentats. I l'extracte amb etanol inhibeix força —com ho fan també la *Valeriana* i la *Passiflora*— la unió al GABA-A ja a 3 micrograms/mL. Per altra banda l'hipèric no afecta per res la unió a receptors d'histamina o de glutamat metabotrópic.

El 5-O-metil-2-deprenil-rheedia-xantona B de la rel d'hipèric és un potent inhibidor del MHC (complexe major d'histocompatibilitat).

En els afectats per la malaltia de Behçet els nivells de caspasa-3, caspasa-9, apoptosi, peroxidació lipídica i Ca^{++} lliure citosòlic són elevats, mentre que la viabilitat cel·lular, la GSH i la GSH-Px són reduïts. Amb el tractament amb hipèric baixen els nivells de calcions, caspasa-3, caspasa-9, i pugen els de GSH i GSH-Px.

L'extracte d'hipèric a 30-100 mg/Kg/dia *in vitro* fa que els limfòcits esplènics siguin més refractaris a l'apoptosi, que tinguin menys expressió de Fas-Ag i més de Bcl-2.

L'osteoporosis deguda al dèficit d'estrogen pot ser revertida per l'hipèric. L'hipèric incrementa la proliferació a cèl·lules MG-63 i fa pujar l'expressió d'ALP (fosfatasa alcalina), OC (osteocalcina), OPG (osteoprotegerina). L'hipèric té un efecte similar al de l'estrogen sobre l'os ja que minora la pèrdua de trabècules òssies. Per altra banda, l'astilbina prevé la progressió de l'osteoporosis i ho fa a través de la via TLR4/MD-2. L'astilbina prevé la degradació de la matriu extracel·lular induïda per lipo-polisacàrids i ho fa frenant la MMP13 i la ADAMTS5. L'astilbina a l'inhibir al formació del complex TLR4/MD-2/LPS bloqueja l'activació del seguit de senyals TLR4/NF-kappa-B activada pels LPS. L'astilbina protegeix els cartílags en models d'osteoartritis induïts quirúrgicament.

L'hipèric inhibeix l'activació de l'estradiol-17beta per part del CYP1A1. La hipericina, la pseudo-hipericina, la quercetina, el kaempferol, la miricetina inhibeixen molt el CYP1A1. L'extracte total d'hipèric és el que inhibeix més el tipus salvatge o CYP1A1.1. La variant CYP1A1.2 (Ile462Val) és inhibida pels principis actius purs abans esmentats. Els valors de IC50 per a la 2-hidroxilació per a aquest tipus és més del doble més baixa que per al tipus salvatge o per al tipus CYP1A1.4 (Thr461Asn).

Per tenir una imatge més precisa de la regió cardíaca afectada per un infart agut de miocardi es pot recorre a la hipericina-mono-Iode¹²³ per a obtenir una imatge SPECT (*single-photon-emission computed tomography*), ja que la hipericina té una gran afinitat per les cèl·lules necrosades.

La hipericina té una IC50 de 1.5 micrograms/mL respecte a les cèl·lules de glioblastoma U87 a les que provoca apoptosi. Hi ha un s312 gens expressats de manera diferent implicats. Hi ha factors de transcripció que se sobreposen al factor de transcripció de les cèl·lules mare del glioblastoma i modulen els gents. La hipericina pot afectar la infiltració de macròfags i de cèl·lules Treg in vivo.

La hiperforina de les flors d'hipèric pot transformar-se en la seva sal diciclo-hexil-amònica en laboratori. Aquesta sal és eficaç contra la leucèmia mieloide crònica K562. En canvi no té efecte sobre les cèl·lules HUVECs. L'apoptosi sobre les cèl·lules de leucèmia K562 es palesa per una fragmentació de l'ADN, condensació nuclear, increment del nombre de cèl·lules amb apoptosi primerenca i dissipació del potencial de membrana mitocondrial, alliberament al citoplasma de citocrom C, frenada de les proteïnes anti-apoptòtiques i augment de les pro-apoptòtiques, activació de les caspases 3, 8 i 9 i fragmentació del PARP, aturada del cicle cel·lular a G1, augment de l'expressió de p53 i p27 (Kip1).

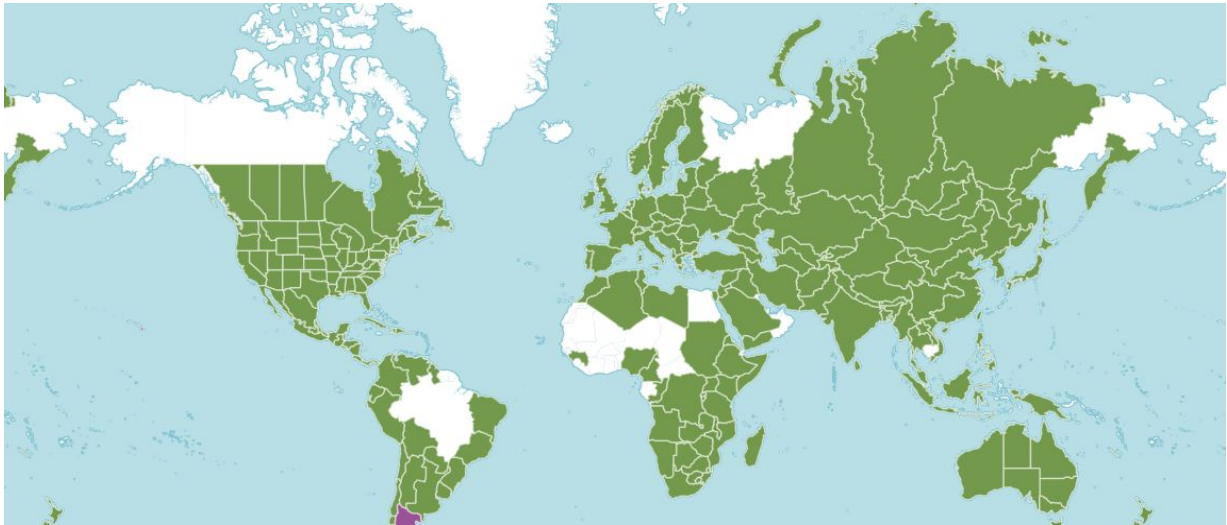
La hiperforina i la procianidina B2 inhibeixen el desenvolupament de les cèl·lules K562 i U937 de leucèmia, i les LN229 de glioblastoma cerebral i també els astròcits normals. Això a concentracions entre 15 i 20 microM. La procianidina B2 té més efecte sobre les K562 amb una IC50 del voltant de 12 microM i les U937 amb una IC50 del voltant de 100 microM. La hiperforina i la hipericina actuen amb sinergia inhibint les K562 i les U937. L'apoptosi es palesa per una pèrdua de asimetria fosfolipídica, externalització de fosfatidil-serina i canvis morfològics, de mida i de granulacions. A les cèl·lules U937 la hiperforina els incrementa la caspasa 9 i la caspasa 3, i a les K562 les caspases 3 i 8.

L'hipèric modula l'entrada de Ca⁺⁺ als neutròfils i pot modular la de calcions també als leucòcits en persones amb esclerosi múltiple. La peroxidació lipídica sèrica i als neutròfils així com l'apoptosi als neutròfils i els nivells de Ca⁺⁺ intracel·lular són més elevats en pacients amb esclerosi múltiple. L'hipèric reverteix aquestes pujades. L'hipèric fa pujar la GSH-Px als neutròfils, tot i que no altera els nivells de glutatió reduït, vitamina C i beta-carotè sèrics en persones no afectades.

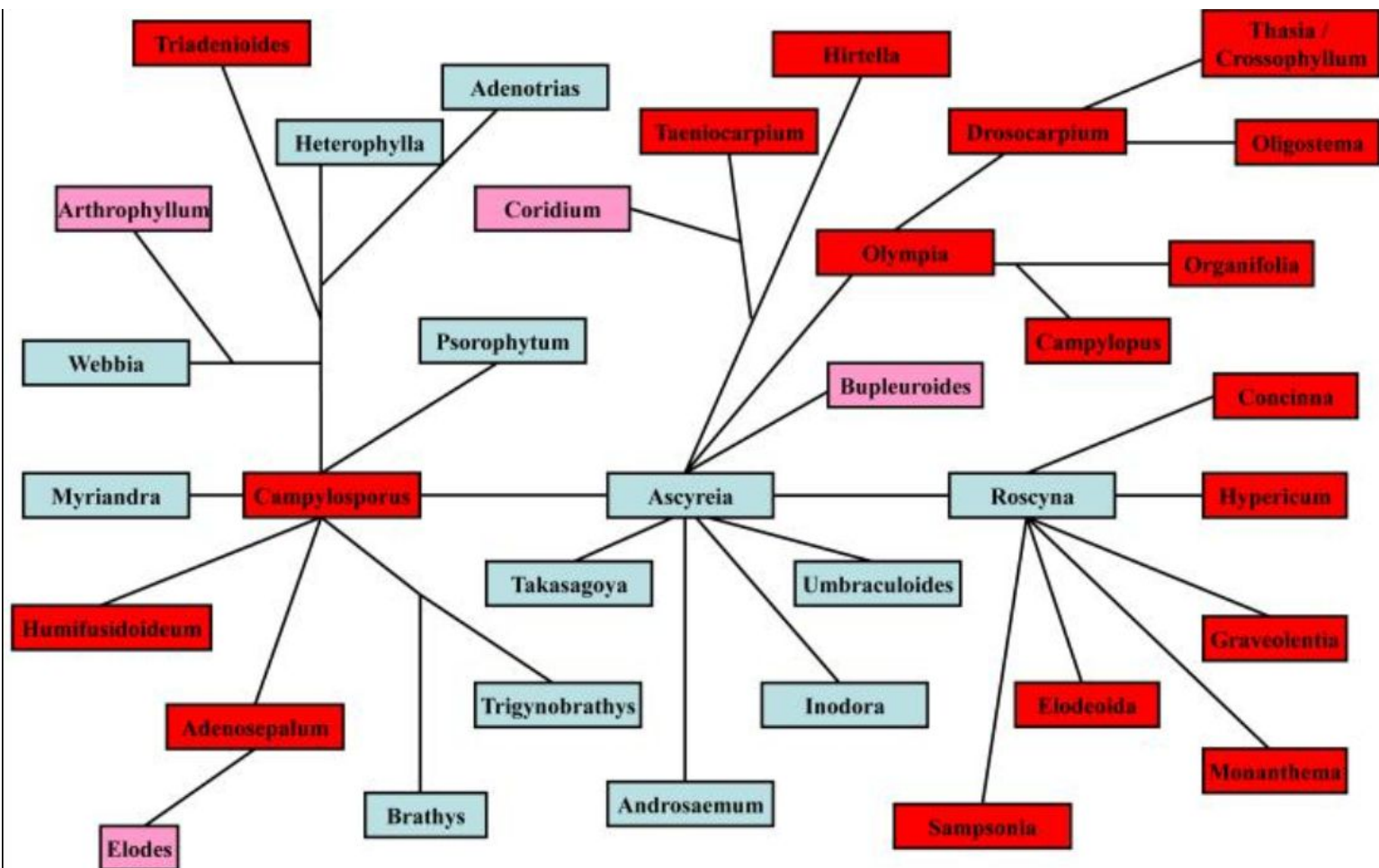
L'hipèric inhibeix l'epoxidació al CYP1A1 del (+/-)-trans-7,8-dihidro-7,8-dihidroxi-benzo(a)pirè. La reacció final donaria lloc a un producte cancerigen (diol-epòxid-2). La rutina no participà en aquesta acció anticancerígena en aquest cas. La hipericina a 0.5 microM, la pseudo-hipericina a 8 microM, la hiperforina a 1.2 microM i la quercetina a 1.5 microM sí, amb els valors esmentats per a la IC50. La quercetina inhibeix la NADPH-P450 reductasa amb una IC50 de 20 microM, els altres principis actius abans esmentats no. L'hipèric es pot dir que evita la producció a través del CYP1A1 de procancerigens.

ESPÈCIES SIMILARS

[N'hi ha unes 470 espècies majors, al món, d'*Hypericum*]



seccions del gènere *Hypericum*, segons ROBSON (2003): en blau les que no tenen naftodiantrones; en rosa, les que produeixen naftodiantrones en 1 òrgan; en vermell, les que produeixen naftodiantrones en 2 o més òrgans



-Hypericum acutum (=tetrapterum). Contra *Bacillus subtilis*.

-Hypericum adenotrichum. De l'Oest de Turquia. Contra càncer.

-Hypericum androsaemum.[*Todabuena*] De fulles molt grans (10 × 5 cm). Diürètic, estomacal, aperitiu, vulnerari en ferides o cremades, resolutiu, contra berrugues, mossegades de gossos, cucs intestinals (nematodes), per fer créixer el cabell.

-Hypericum ascyron. De la Xina. Contra abscessos, mal de cap, febre, nàusees, com regeneratiu i alexetèric.

-Hypericum balearicum. Mata alta de fins més de 1.5 m, densa i voluminosa. Fulles rígides, ondulades. Endemisme balear.

-Hypericum barbarum. Contra *Agrobacterium tumefaciens*, *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, *Micrococcus luteus*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas tolaasii*, *Salmonella enteritidis*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*.

-Hypericum calycinum. Contra càncer de còlon, *Bacillus subtilis*.

-Hypericum canariense. Arbustiu, de fins a 4 m d'alçària, de les illes centrals i occidentals de les Canàries. No té glàndules als marges de les fulles ni als sèpals i les fulles estretes, i la inflorescència amb moltes flors.

-Hypericum chinense.[Chin Ssu T'Ao]. Alteratiu, astringent. Contra mossegades de gossos o serps, diarrea, nàusees, infeccions. De la Xina.

-Hypericum cernuum. De l'Índia. Contra abscessos i per guarir ferides.

-Hypericum connatum. Tònic i vulnerari.

-Hypericum cordatum. Contra *Staphylococcus aureus*, *Cladosporium cladosporioides*, *Cladosporium sphaerospermum*.

-Hypericum crispum (=triquetrefolium). Desinfectant, tòxic, contra malària i tuberculosis. De Turquia i Grècia. Contra *Bacillus brevis*, *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*.

-Hypericum drummondii. D'Amèrica del Nord. Contra tuberculosis.

-Hypericum erectum. Del Japó. Fungicida, vulnerari, hemostàtic, contra el mal de coll. Hemostàtic. Contra càncer de mama.

Hypericum ericoides.[*Rompepiedras*, *Pinillo del Oro*, *Corazón de Peña*]. És arbust herbaci rígid, de les roques del llevant i de les illes Balears. Contra càlculs. L'OE conté n-octà 29%, alfa-pinè 11%, pulegona 7.5%, acetofenona 7%.

-Hypericum glandulosum. Arbust de fins a 2 m d'alçària, amb rames lignificades no perfectament rectes, amb fulles de fins a 3 cm, aromàtiques, una mica rígides, no perfectament planes. D'aspecte similar a una estepa. De les Canàries. Fulles curtament peciolades, glàndules als marges de les fulles i als sèpals.

Hypericum grandiflorum. Semblant a *H. androsaemum*, però amb fulles més estretes. De les Canàries. Té les fulles amples, ovals, la inflorescència amb 2-4 flors, i els marge sde les fulles i els sèpals sense glàndules.

-Hypericum heterophyllum. Contra *Rhizoctonia solani*, *Fusarium acuminatum*.

-Hypericum hircinum. De tota la conca mediterrània, excepte el SE. Molt laxament ramificat, i sense puntets negres a les hojals ni vermells a les flors. Contra infeccions i contra dismenorrea, inhibidor de l'alfa-glucosidasa.

-Hypericum hirsutum. Planta pubescent, flors en panícula esterta, fulles peciolulades, planta de fins a 1 m d'alçada. Europea. Contra *Agrobacterium tumefaciens*, *Bacillus aureus*, *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, *Micrococcus luteus*, *Pseudomonas tolaasii*, *Salmonella enteritidis*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*.

-Hypericum humifusum. Vulnerari, perca úlceres i èczemes.

-Hypericum hyssopifolium. Contra *Bacillus subtilis*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus hirae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Candida albicans*, *Candida kefyr*, *Fusarium acuminatum*, *Rhizoctonia solani*.

-Hypericum japonicum. De la Xina i el Japó. Cultivat aquí als jardins a la zona ombrívola. Alteratiu, astringent. Contra asma, mossegades de serps, càncer, refredat, hèrnia, disenteria, icterícia, seqüeles de l'extracció de dents, mal de queixal, sangoneres.

-Hypericum laxiusculum. Del Brasil. Antiespasmòdic, aromàtic, astringent, excitant.

-Hypericum linarioides. Contra *Rhizoctonia solani*, *Verticillium albo-atrum*.

-Hypericum lysimachioides. Contra *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Candida albicans*.

Hypericum maculatum. Antibiòtic contra *Agrobacterium tumefaciens*, *Aspergillus niger*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Klenssiella penomoniae*, *Micrococcus luteus*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas tolaasii*, *Salmonella enteritidis*, *Sarcina lutea*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*. Sol hostatjar el fong endofític *Plectosphaerella cucumerina*, productor per ell mateix de petites quantitats d'emodina, hipericina, i pseudo-hipericina.

-Hypericum mutilum. Dels Estats Units (USA). Contra tumors.

-Hypericum organifolium. De Grècia. Contra bultos a la pell.

-Hypericum patulum. De l'Indoxina. Per guarir mossegades de gossos, nafres, picades d'abilles. Estimulant.

-Hypericum pratense. De Mèxic. Contra càncer de matriu.

-Hypericum prolificum. D'Amèrica del Nord. Contra tuberculosi.

-Hypericum quadrangulum (=maculatum). Més de muntanya que l'espècie típica. Es fa en prats de pastura de muntanya, en racons humits però airejats. Es molt similar a *H. perforatum*. Té les fulles una mica més grans, sense puntets transparents. Tiges amb 4 voravis longitudinals, sèpals ovals.

-Hypericum richeri. Contra *Agrobacterium tumefaciens*, *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, *Micrococcus luteus*, *Pseudomonas tolaasii*, *Salmonella enteritidis*, *Sarcina lutea*, *Staphylococcus aureus*.

-Hypericum rumeliacum. Contra *Agrobacterium tumefaciens*, *Bacillus cereus*, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*,

Klebsiella penumoniae, *Micrococcus luteus*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas tolaasii*, *Salmonella enteritidis*, *Sarcina lutea*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*.

-Hypericum sampsoni. De l'Indoxina. Vulnerari, hemostàtic, anodí. Contra mal d'esquena, mossegades de serps, cremades, diarrea, disenteria, episatxis, hematemesis, infeccions, mastitis, galteres, erupcions, traumatismes, ferides, bultos.

-Hypericum scabroides. Contra *Bacillus brevis*, *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Candida albicans*.

-Hypericum scabrum. Contra *Bacillus brevis*, *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Candida albicans*. Insecticida contra: *Ephestia kuehniella*, *Sitophilus granarius*.

-Hypericum scrugli. Endemisme de Sardenya. Inhibidor de l'alfa-glucosidasa. Conté 3-geranil-1-(2'-metil-butanoil)-floroglucinol; i 3-geranil-1-(2'-metil-propanoil)-floroglucinol.

-Hypericum struthiolaefolium. De Veneçuela. Emmenagog.

-Hypericum teretiusculum. Del Brasil. Excitant, aromàtic, emmenagog. Contra dismenorrea i amenorrea.

-Hypericum uliginosum. De Mèxic i Perú. Contra diarrees.

-Hypericum virginicum. Dels Estats Units (USA). Contra tumors.

Algunes espècies contenen naftodiantrones potencialment antivíriques contra retrovirus:

H. androseamum, H. annulatum, H. barbatum, H. boissieri, H. elegans, H. hirsutum, H. hyssopifolium, H. humifusum, H. montanum, H. montbretii, H. triquetrifolium, H. richeri, H. rochelii, H. rumeliacum, H. thasium, H. patulum.

Dues altres espècies contenen hiperforina: **H. inodorum, H. moserarium.**

Altres espècies contenen derivats de l'acil-floroglucinol: **H. sampsonii, H. ascyron, H. foliosum, H. geminiflorum, H. scabrum**

MÉS INFORMACIÓ SOBRE *HYPERICUM PERFORATUM*

- “St. John’s Wort. The premier herb for relieving depression, healing wounds and easing nerve pain”. ROY UPTON. Keats Publ. Inc. Canaan, Connecticut (1997).
-
- “St. John’s Wort and its active principles in depression and anxiety”. Ed. W. E. Müller. Birkhäuser Verlag: Basel – Boston – Berlin (2005).
- “Hipérico, el antidepresivo del siglo XXI. Hierba de San Juan, la planta de la alegría y el optimismo”. MIQUEL PROS. Océano Grupo Editorial S.A. (2000)

- St. John's wort (*Hypericum perforatum* L.): a review of its chemistry, pharmacology and clinical properties". JOANNE BARNES, LINDA A ANDERSON, J DAVID PHILIPSON. Journal of Pharmacy and Pharmacology 53: 583-600 (2001).
- "Essential oil and volatile components of the genus *Hypericum* (Hypericaceae)". SARA L CROCKETT. Nat. Prod. Commun. (2010) 5(9): 1493-1506.
- "Morphogenetic changes in essential oil composition of *Hypericum perforatum* during the course of ontogenesis." ALESSANDRA BERTOLI, CÜNEYT CIRAK, MICHELE LEONARDI, FATİH SEYİS, LUISA PISTELLI. Pharmaceutical Biology. Vol 49, issue 7 (2011).
- "Composition des huiles essentielles de *Hypericum perforatum* L. du Sud-Est de la France". ISABELLE SCHWOB, JEAN-MARIE BESSIÈRE, JOSETTE VIANO. Comptes Rendus Biologies. Vol. 325, issue 7 (2002): 781-785.
- "*Hypericum perforatum* to improve post-operative pain outcome after monosegmental spinal microdiscectomy (HYPOS): a study protocol for randomised, double-blind, placebo-controlled trial". CHRISTA RAAK, WOLFRAM SCHABRODT, BETTINA BERGER, ARNDT BÜSSING, RENÉ GEISSEN, THOMAS OSTEMANN. (2028). Trials 19, 253.
<https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-018-2631-6>
- "Hypericin – the facts about a controversial agent". A KUBIN, F WIERRANI, U BURNER, G ALTH, W GRÜNBERGER. Current Pharmaceutical Design (2005): 233-253.