

La formazione eccessiva di radicali liberi è una fonte di danneggiamento del Dna



Lo stress determina una cattiva produzione di serotonina e dopamina

L'accumulo di radicali liberi determina nell'organismo il cosiddetto stress ossidativo

Rallentare il tempo

LO STRESS CI MANTIENE IN VITA. SE COMUNEMENTE IL TERMINE STRESS POSSIEDE CONNOTAZIONI NEGATIVE E

sempre più spesso viene assimilato a tensione, nervosismo o esaurimento, dal punto di vista biologico lo stress costituisce l'essenza della vita. La definizione medica è quella di Hans Selye che nel 1976 lo descrisse come l'insieme di diversi stimoli, biologici e psico-sociali e della complessa risposta fisiologica e psicologica del nostro corpo che li accompagna. Lo stress genera una reazione biologica benefica per la conservazione della specie e occorre far sì che funzioni a nostro favore. L'attivazione dei sistemi biologici, come conseguenza dei vari agenti stressogeni ambientali, infatti, migliora la plasticità dell'organismo e riduce il rischio di patologia. Tuttavia, è importantissimo che si verifichi il ciclo di attivazione/diattivazione dello stress in modo completo attraverso l'inattivazione finale dello stimolo.

Gli "agenti stressogeni", che quotidianamente determinano stress, possono essere classificati in:

- 1) endogeni**, generati dalla risposta nervosa. Dipendono dalla percezione del problema (ansia, conflitti lavorativi, affettivi, problemi economici), o da processi metabolici, quindi derivanti dalla produzione e accumulo di cataboliti;
- 2) esogeni**, ovvero provenienti dall'ambiente esterno: alimen-

Lo stress contenuto entro determinati limiti è estremamente utile. Il continuo accumularsi di stimoli stressogeni e l'incapacità di poterli fronteggiare porta però a un'attivazione fisiologica e psichica eccessiva, imponendo all'organismo sforzi esagerati e innaturali che producono danni da non sottovalutare per la psiche e l'organismo.

di Luc Montagnier - Medico virologo, presidente Fondazione mondiale ricerca e prevenzione Aids, Premio Nobel per la Medicina 2008
e Pierre Mantello - Biologo, direttore scientifico Osato research institute

ti, sostanze ambientali tossiche, microrganismi, farmaci, tabacco, alcool. L'agente stressogeno genera una reazione biologica determinando nell'organismo un aumento della secrezione di certi ormoni e l'inibizione di altri, causando cambiamenti sia al cervello che al corpo. Sostanze messaggere come la serotonina, la noradrenalina e la dopamina sono tra le prime sostanze che iniziano a funzionare male, in quanto, lo stress ne determina una cattiva produzione. L'accumulo ininterrotto di stress induce all'accumulo di sostanze nocive per l'organismo, tanto più nocive quanto più l'organismo ha difficoltà a metabolizzarle. Fra queste vi sono acido lattico, acido cloridrico, colesterolo, radicali liberi che, nel tempo, danno origine a svariati segni clinici.

LO STRESS OSSIDATIVO

Proprio l'accumulo dei radicali liberi, determina nell'organismo il cosiddetto "stress ossidativo". Stress ossidativo è un termine coniato dal ricercatore Helmut Sies, nel 1986, che lo definì "squilibrio che si determina quando l'esposizione agli ossidanti modifica lo stato dei sistemi antiossidanti biologici". Più semplicemente, lo stress ossidativo si verifica

quando il livello di radicali liberi prodotti dall'organismo risulta superiore alla capacità antiossidante dell'organismo stesso. I radicali liberi sono atomi, molecole o ioni che, per la rottura di un legame, conservano un solo elettrone; questa caratteristica li rende particolarmente instabili e reattivi. I radicali liberi vengono eliminati dal sistema antiossidante dell'organismo utilizzando le ben note sostanze antiossidanti: **vitamina A, C, E, alcuni minerali come selenio, zinco e numerosi enzimi** quali superossidodismutasi, glutatione perossidasi, catalasi, tioredosina, reduttasi. Nel corpo umano i radicali liberi vengono prodotti durante il normale funzionamento del metabolismo energetico cellulare e quando il sistema immunitario deve difendersi dall'attacco di virus e batteri. Diversi fattori esterni, cosiddetti "ossidanti", inoltre, contribuiscono alla formazione di radicali liberi.

I DIVERSI OSSIDANTI

Ecco allora una sintesi dei fattori ossidanti:

- 1) fattori chimici:** alcuni i farmaci di sintesi chimica, le droghe, il fumo, l'alcool e tutte le sostanze inquinanti;
- 2) fattori fisici:** radiazioni da bassa frequenza, rumore, radiazioni ultraviolette e ionizzanti, campi elettromagnetici, radiofrequenze, microonde;



3) fattori biologici: parassitosi, patologie infettive;

4) fattori mentali: depressione, attacchi di panico, ansia, stress cronico;

5) fattori nutrizionali: disturbi alimentari, scorretta alimentazione.

Una giusta quota di radicali liberi nell'organismo è fisiologica e rappresenta, inoltre, un importante messaggio cellulare oltre a uno strumento di difesa da parte dei nostri macrofagi, che sono elementi importanti nelle difese del nostro organismo. Tuttavia, la formazione eccessiva di radicali liberi rappresenta una possibile fonte di danneggiamento dei lipidi, delle proteine e del Dna. **Numerose ricerche scientifiche hanno provato che il ruolo dei radicali liberi e dei meccanismi di ossidoriduzione è rilevante in molte situazioni cliniche:** patologie cardiovascolari, tumorali, neurodegenerative, cerebrali, metaboliche invecchiamento. I risultati degli studi svolti in numerosi centri di ricerca hanno dimostrato, per esempio, che i danni causati dai radicali liberi sono presenti in tutti i pazienti colpiti da morbo di Alzheimer o di Parkinson ed esiste, per certi versi, una correlazione temporale con il pro-

gredire di queste patologie, anche se non è chiara quale sia la causalità degli eventi. Se i danni determinati dal danno molecolare, prodotto dall'attacco dei radicali liberi, sono un imprescindibile fenomeno biologico connesso alla comparsa e all'evoluzione di molte patologie, **le terapie antiossidanti, mirate alla neutralizzazione dei danni ossidativi provocati dai radicali liberi, possono rappresentare un utile strumento nell'ambito di strategie antiossidanti/antinfiammatorie di molte patologie.**

STRESS E INVECCHIAMENTO

Già nel 1956, il ricercatore Denham Harman (Nobel per la medicina nel 1995) fu il primo a sostenere la teoria secondo la quale **l'invecchiamento è la conseguenza della produzione di radicali liberi.** Ipotizzò che lo squilibrio tra la produzione di radicali liberi e la loro distruzione (da parte del sistema antiossidante endogeno) contribuisce all'invecchiamento e alla comparsa di patologie legate all'età. Parecchie evidenze scientifiche suggeriscono che le terapie antiossidanti, con capacità di neutralizzare i danni cerebrali causati dai radicali liberi, potrebbero avere un ruolo nella prevenzione e nel trattamento delle patologie neurodegenerative. Questo è il punto di partenza per la formulazione di strategie di nutrizione e integrazione alimentare destinate a prevenire o rallentare

la progressione di queste malattie.

Il cervello è particolarmente esposto ai danni provocati dai radicali liberi per diversi motivi:

1) basso contenuto di composti antiossidanti

2) elevato metabolismo locale dell'ossigeno

3) elevato contenuto di acidi grassi polinsaturi nelle membrane neuronali che rappresentano potenziali target di danni ossidativi

4) limitata capacità di rigenerazione

accumulo di ferro in alcune regioni specifiche (nucleo rosso, substantia nigra, pars reticularis, globus pallidus).

Basti pensare che il cervello rappresenta soltanto il 2% del peso corporeo ma consuma circa il 20% di tutto l'ossigeno disponibile. Questa caratteristica, insieme alle caratteristiche fisiologiche prima elencate, lo rende particolarmente sensibile alle specie reattive dell'ossigeno. Per questo motivo, proprio alcune molecole, che caratterizzano lo stress ossidativo, rappresentano un indicatore precoce per i pazienti colpiti da patologie neurodegenerative, per le quali non esiste, a oggi, un trattamento consolidato per invertire o fermare la neurodegenerazione.

INVECCHIAMENTO: I NUMERI

Le ultime proiezioni demografiche indicano, per i prossimi decenni, un forte aumento nel numero delle persone anziane. **L'ultima edizione delle proiezioni demografiche delle Nazioni Unite stima, per il 2050, una popolazione mondiale di 9,2 miliardi di persone, rispetto agli attuali 6,7 miliardi:** un incremento

del 37%; in tutti i Paesi, entro tale data l'età media sarà sensibilmente più elevata. Il numero delle persone con età superiore a 60 anni dovrebbe superare, per la prima volta, il numero di quelle con età inferiore a 15 anni. **L'aumento dell'età media sarà marcato nelle regioni sviluppate, nelle quali la popolazione con un'età superiore ai 60 anni dovrebbe passare da 245 milioni a quasi 406 milioni.** In quasi tutti i Paesi dell'Europa l'età media è superiore ai 34 anni. Nell'intero continente, ben dodici Paesi hanno età medie superiori ai 40 anni. Il Giappone ha la popolazione più anziana al mondo, con un'età media (riferita al 2005) di quasi 43 anni. Secondo le stime medie, **il continuo invecchiamento della popolazione mondiale comporterà, nel 2050, che tutti i cittadini dei Paesi sviluppati avranno età medie superiori a 40 anni.**

Secondo il rapporto dell'Osservatorio della Sanità di Milano (Ufficio Politiche Sanitarie della Camera del lavoro di Milano), **la struttura della popolazione milanese è in linea con le tendenze della popolazione lombarda e italiana. L'unica differenza riguarda la minore presenza di abitanti al di sotto dei 14 anni: la popolazione milanese è più anziana del resto della Lombardia e dell'Italia.** A Milano i cittadini con più di 60 anni rappresentano il 23% del totale, mentre in Italia questa percentuale è del 19%. Malgrado questi dati, però, il rischio di morte per un cittadino milanese è più basso; vi è, infatti, più attenzione alla pre-



venzione e vengono adottati stili di vita più sani e programmi di screening per la diagnosi precoce.

AUMENTO DELL'ETÀ MEDIA

Conseguenza dell'invecchiamento della popolazione mondiale è l'aumento del numero di persone colpite da patologie legate all'età (patologie cardiovascolari, tumori e patologie neurodegenerative). I dati sono allarmanti: **circa il 15% della popolazione oltre i 65 anni è affetta dal morbo di Alzheimer**, percentuale che raggiunge il 40-50 % negli individui con oltre 85 anni, mentre l'1% della popolazione con più di 65 anni è affetta dal morbo di Parkinson. **La ricerca medica, negli ultimi anni, ha permesso di definire terapie che**

hanno sostenuto una riduzione delle patologie cardiovascolari e del cancro. Meno diffuse sono, invece, le ricerche sulle patologie neurodegenerative, in quanto la perdita di memoria associata all'età è sempre stata considerata normale, legata all'invecchiamento e semplicement

mente identificata come "demenza senile". Abbiamo visto che sono molteplici le condizioni che portano allo stress ossidativo. Un'importante prevenzione primaria, evidentemente, è quella di limitare l'esposizione ai fattori di rischio che determinano l'incremento dello stress ossidativo. Evidente, però, è anche il fatto che, **per i cittadini di una metropoli come Milano, è molto difficile limitare alcuni fattori di rischio, come l'esposizione ad ambienti inquinati e lo stesso carico di stress psichico.** È interessante, a tal riguardo, la recentissima osservazione del dottor Francesco Marotta che, esaminando un gruppo di persone sane e con dieta equilibrata ma sotto forte stress psichico lavorativo, ha riscontrato in loro un anormale livello di radicali liberi nel sangue e, dato ancor più preoccupante, una ridotta capacità di compensazione antiossidante. In questo studio pilota, l'integrazione della dieta con una specifica frazione brevettata della papaia fermentata (Fpp) ha dimostrato di poter significativamente migliorare i parametri dei pazienti esaminati senza variare lo stile di vita dei pazienti stessi. **I danni provocati dai radicali liberi in**

I radicali liberi sono atomi che, a causa della rottura di un legame, conservano un solo elettrone, diventando particolarmente instabili e dunque da eliminare. La loro presenza nell'organismo umano è comunque necessaria, ma se sopraggiungono fattori esterni che ne incrementano la quantità (tra cui lo stress), si rischia di provocare danni al nostro Dna.

pazienti affetti da neurodegenerazione sono un'evidenza e risulta importante valutare una valida integrazione di sostanze antiossidanti nella dieta.

Una terapia antiossidante, quindi, può svolgere un ruolo importante nella prevenzione e nel trattamento delle patologie neurodegenerative. In vari studi, a pazienti affetti da neurodegenerazione sono state somministrate sostanze antiossidanti in grado di inibire la generazione di radicali liberi e si è osservato un ritardo nella comparsa di varie manifestazioni cliniche (ricovero in istituto di lunga degenza, incapacità di svolgere attività quotidiane, grave demenza, morte).

LA PAPAIA FERMENTATA

Studi recenti hanno individuato dei markers dello stress ossidativo che rappresentano un indicatore precoce per i neuroni colpiti nelle patologie neurodegenerative. La modificazione di questi markers molto spesso si manifesta prima che la patologia venga scoperta e aprono una strada terapeutica promettente agli antiossidanti.

A tal proposito, visto che le specie reattive di ossigeno e di azoto, generate dai neutrofili infiltrati in organi distanti, agiscono come agenti tossici nei confronti delle strutture molecolari, aumentando così i processi infiammatori e influenzando di conseguenza la vitalità delle cellule, i radicali liberi sono diventati potenziale bersaglio terapeutico degli agenti naturali pre-

Dall'osservazione di un gruppo di persone sane e con dieta equilibrata ma sottoposte a un forte stress, si sono riscontrati aumenti significativi del livello di radicali liberi presenti nel sangue e una ridotta capacità di compensazione antiossidante. In questi casi si è rivelato decisivo il contributo di alimenti come la papaya fermentata.



ventivi. Tra questi, certamente la papaya fermentata (Fpp) ha dimostrato una significativa efficacia validata da studi in vitro, in vivo e studi clinici pilota come quello sopramenzionato.

A questo proposito le ricerche della professoressa Paola Migliore, genetista clinica in forze all'Università di Pisa, hanno stabilito un legame potenziale tra i danni ossidativi del Dna e i disordini cognitivi. Questo permette di utilizzare la valutazione dei danni del Dna come marker biologico per testare la capacità della papaya fermentata di modulare i disturbi cognitivi lievi nel morbo di Alzheimer. Peraltro, le premesse sperimentali partono da un solido razionale come quello pubblicato sulla rivista Bio-

factors, nel quale il biochimico americano Okezie I. Aruoma e collaboratori hanno dimostrato che la papaya fermentata è in grado di modulare i danni ossidativi al Dna, suggerendo un potenziale di prevenzione delle patologie neurodegenerative e in particolare delle patologie con infiammazione attiva. L'interesse delle ricerche attuali, quin-

di, si focalizza sulla scoperta di neuroprotettori e di stimolanti della funzione cognitiva con applicazioni benefiche per la salute pubblica. Questo è particolarmente vero nel caso della già citata preparazione a base di papaya fermentata: lo scopo degli studi in corso è di stabilire la sua capacità nel ridurre la neurodegenerazione, agendo il più precocemente possibile, vista la delusione delle aspettative delle varie proposte farmacologiche attuali volte esclusivamente alla terapia della patologia oramai conclamata. Questo presuppone un'attenzione maggiore alla precocità di diagnosi e la possibilità di una "profilazione" di rischio di patologie cronico-degenerative, opportunità offerte dalle moderne indagini genomiche.

Essendo difficile dare dei consigli alimentari generici validi per qualunque individuo, una soluzione razionale consisterebbe nel sottoporsi regolarmente, presso centri specializzati, a test di valutazione dello stress ossidativo e dello stato redox, affinché il medico curante possa attuare le dovute correzioni alimentari e/o valutare l'integrazione.