

# DIAGNOSTICA



- ▶ Antiossidanti contro radicali liberi:  
la partita si gioca a livello cellulare.
- ▶ Cesare Lombroso e l'antropologia criminale.
- ▶ Due o tre noci al giorno... tolgono il medico di  
torno?





## ■ **DIAGNOSTICA DI LABORATORIO**

Direttore Tecnico

**Dott. ssa Cinzia Della Costanza**

### **ANALISI CLINICHE ESEGUITE CON METODICHE AD ALTA TECNOLOGIA**

- **Prelievi domiciliari**
- **Laboratorio di analisi in emergenza (DEAL) attivo 24h su 24h - 365 giorni l'anno** con referti disponibili di norma **entro 2 ore** dal ricevimento del campione presso la struttura

## ■ **DIAGNOSTICA PER IMMAGINI**

Direttore Tecnico

**Prof. Vincenzo Di Lella**

### **DIAGNOSTICA RADIOLOGICA \***

- **Radiologia generale tradizionale e digitale\***
- **Ortopanoramica dentale digitale\***
- **TC CONE BEAM**
- **Mammografia Digitale Convenzionale**
- **Mammografia in 3D** (Tomosintesi Mammaria)
- **Tc multistrato**
- **R.M.N. (Risonanza magnetica nucleare)**
- **Dentascan**
- **Mineralometria ossea computerizzata (M.O.C.)**

### **DIAGNOSTICA ECOGRAFICA**

- **Ecografia internistica:** singoli organi e addome completo
- **Diagnostica ecografica cardiologica e vascolare:** Ecocardiogramma, Ecocolordoppler
- **Ecografia ginecologica:** sovrapubica, endovaginale

- **Ecografia ostetrico-ginecologica in 3D e 4D di ultima generazione:**

- Translucenza nucale o plica nucale
- Ecografia morfologica
- Flussimetria

- **Ecografie pediatriche**

## ■ **DIAGNOSTICA SPECIALISTICA**

- **Allergologia**
- **Andrologia**
- **Angiologia**
- **Audiologia**
- **Cardiologia**
- **Dermatologia**
- **Diabetologia e malattie del ricambio**
- **Diagnostica specialistica pediatrica**
- **Dietologia**
- **Ematologia**
- **Endocrinologia**
- **Gastroenterologia**
- **Genetica medica - Diagnosi prenatale**
- **Ginecologia - Ostetricia**
- **Immunologia clinica**
- **Medicina dello Sport**
- **Medicina interna**
- **Nefrologia**
- **Neurologia**
- **Oculistica**
- **Odontoiatria**
- **Oncologia medica**
- **Ortopedia**
- **Ostetricia - Ginecologia**
- **Otorinolaringoiatria**
- **Pneumologia**
- **Psicologia clinica**

- **Reumatologia**

- **Urologia**

## ■ **CENTRI E SERVIZI MULTIDISCIPLINARI**

- **Check-up personalizzati**
  - **mirati:** sui principali fattori di rischio
  - **veloci:** nell'arco di una sola mattinata
  - **Convenzioni con le aziende**
- **Servizio diagnostica rapida con referti e diagnosi in 24-48 ore**
- **Centro Antitrombosi: monitoraggio e counseling del paziente in terapia antitrombotica**
- **Centro per la diagnosi e cura dell'ipertensione**
- **Centro per lo studio, la diagnosi e la cura del diabete**
- **Centro per lo studio delle cefalee**
- **Servizio di Medicina e Biologia della riproduzione:**
  - Studio dell'infertilità di coppia, fecondazione assistita di I livello
- **Servizio di diagnostica pre- e post-natale, Monitoraggio della gravidanza**
- **Servizio di andrologia e prevenzione delle malattie sessualmente trasmesse**
- **Servizio vaccinazioni**



## IL PUNTO

**Contro i tumori, per un controllo efficace del DNA sbagliato**  
*Giuseppe Luzi*

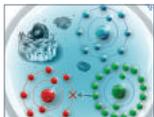
2



## STORIA DELLA MEDICINA

**Cesare Lombroso e l'antropologia criminale**  
*Fabio Ferro*

8



## DOSSIER

**La sindrome da di-stress ossidativo. Mito o realtà?**  
*Eugenio Luigi Iorio*

12



## Antiossidanti contro radicali liberi.

**La partita si gioca a livello cellulare. Come affrontarla**  
*Luigi Cuozzo*

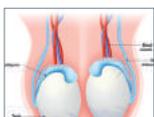
17



## NUTRIZIONE

**Due o tre noci al giorno... tolgono il medico di turno?**  
*Giorgio Pitzalis*

22



## UROLOGIA PEDIATRICA

**Le cisti dell'epididimo**  
*Fabio Ferro*

27



## PNEUMOLOGIA

**L'Ossido Nitrico nell'asma bronchiale allergico**  
*Francesco Mattioli*

29



## CARDIOLOGIA

**L'elettricità nella vita**  
*Giovanni Truscelli*

32



## FROM BENCH TO BEDSIDE

**a cura di *Maria Giuditta Valorani***

35

### Direttore Responsabile

*Fernando Patrizi*

### Direzione Scientifica

*Giuseppe Luzi*

### Segreteria di Redazione

*Gloria Maimone*

### Coordinamento Editoriale

*Licia Marti*

### Comitato Scientifico

*Armando Calzolari*

*Carla Candia*

*Vincenzo Di Lella*

*Francesco Leone*

*Giuseppe Luzi*

*Gilardo Novelli*

*Giovanni Peruzzi*

*Augusto Vellucci*

*Anneo Violante*

### Hanno collaborato a questo numero:

*Luigi Cuozzo, Fabio Ferro, Eugenio Luigi Iorio,*

*Giuseppe Luzi, Francesco Mattioli,*

*Giorgio Pitzalis, Giovanni Truscelli,*

*Maria Giuditta Valorani.*

La responsabilità delle affermazioni contenute negli articoli è dei singoli autori.

### Direzione, Redazione, Amministrazione

*BIOS S.p.A. Via D. Chelini, 39*

*00197 Roma Tel. 06 80964245*

*info@bios-spa.it*

### Grafica e Impaginazione

*Vinci&Partners srl*

### Impianti e Stampa

*TMB STAMPA srl*

*Viale Alexandre Gustave Eiffel 100*

*Commercity Isola M24*

*00148 Roma*

Edizioni BIOS S.p.A.

Autorizzazione del Tribunale di Roma:

n. 186 del 22/04/1996

In merito ai diritti di riproduzione la BIOS S.p.A. si dichiara disponibile per regolare eventuali spettanze relative alle immagini delle quali non sia stato possibile reperire la fonte.

Pubblicazione in distribuzione gratuita.

Finito di stampare nel mese di Aprile 2018

**BIOS S.p.A.**

Struttura Sanitaria Polispecialistica

Via D. Chelini, 39 - 00197 Roma

Dir. Sanitario: *dott. Francesco Leone*

**CUP 06 80 96 41**

*Un punto di forza per la vostra salute*

Gli utenti che, per chiarimenti o consulenza professionale, desiderano contattare gli autori degli articoli pubblicati sulla rivista Diagnostica Bios, possono telefonare direttamente alla sig.ra Pina

Buccigrossi al numero telefonico 06 809641.

# P

IL PUNTO

## **Contro i tumori, per un controllo efficace del DNA sbagliato.**

*Giuseppe Luzi - Prof. Ass. di Med. Interna, Spec. Allergologia e Imm. Clinica - Consulente Gruppo Bios SpA*

Nei paesi economicamente sviluppati nel corso di un secolo l'aspettativa di vita è sostanzialmente cambiata, passando dai 40 aa circa per gli uomini agli 80 anni attuali e dai circa 40 aa per il sesso femminile agli 84 anni dei nostri giorni. Cosa ha determinato questo passaggio? In generale il miglioramento della qualità della vita, che può essere definito da vari parametri. Questi sono riassumibili, in grandi linee, nei progressi delle condizioni igieniche ambientali con la diffusione dell'acqua potabile, il controllo delle malattie infettive mediante antibiotici, un'alimentazione completa e qualitativamente corretta.

Una condizione fondamentale nel combinato disposto che lega sviluppo economico a progresso nella gestione della salute per milioni di individui è stata la diffusione di vaccini contro vari agenti patogeni di numerose malattie infettive. Secondo alcune stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, calcolando il punto di partenza all'inizio del XXI secolo, gra-

zie al diffuso impiego dei vaccini saranno risparmiate circa 25 milioni di vite.

I progressi contro le malattie infettive e il controllo ambientale subiscono tuttavia cambiamenti continui che incidono profondamente nella nostra vita quotidiana: basti pensare alla contaminazione con plastica che sta sconvolgendo alcuni ecosistemi marini e al conseguente danno per la fauna ittica della quale ci nutriamo. Altre difficoltà nascono dalla resistenza microbica agli antibiotici con le implicazioni assistenziali che ne derivano e che sono ampiamente riportate nei vari mass-media. In questo contesto mutevole e per gran parte condizionato dal comportamento della nostra specie, la disponibilità dei vaccini non è solo un'arma storicamente acquisita contro le malattie infettive ma è un vero strumento di difesa in continua evoluzione grazie al parallelo sviluppo delle biotecnologie e delle tecnologie farmaceutiche.

Sappiamo bene che il vaccino è una preparazione



biologica che stimola la risposta immunitaria (la così detta immunità acquisita). La preparazione viene somministrata secondo varie modalità in un organismo per dare origine a una risposta specifica contro la malattia dalla quale ci si deve proteggere. In generale il preparato vaccinale contiene una struttura molecolare del tutto simile al microrganismo patogeno che causa la malattia. Le due “braccia” del sistema immunitario, l’immunità umorale (con produzione di anticorpi) e quella cellulare (con azione diretta sul bersaglio o produzione di citochine) vengono stimolate dal vaccino: così possono intervenire identificando il bersaglio come se fosse una vera minaccia alla salute. Grazie a questo riconoscimento “anticipato” il sistema immunitario si predispose a intervenire contro il microrganismo patogeno “vero” se questo aggredisce l’organismo. La forza del sistema immunitario risiede nella sua memoria, che si riattiva prontamente quando sollecitata dall’incontro con il bersaglio che deve essere eliminato.

### **La questione centrale**

È possibile utilizzare il criterio con il quale ven-

gono preparati i vaccini anti-microrganismi per contrastare o eliminare le cellule cancerose? *È possibile costruire un vaccino anti-tumore?* La risposta a queste domande è complessa e implica alcune premesse. In generale i vaccini possono prevenire le infezioni croniche da parte di agenti patogeni (per esempio alcuni virus) che causano l’insorgenza di neoplasie. Un’immediata esperienza riguarda il carcinoma del fegato. Questo tumore insorge dopo infezione da virus dell’epatite B (in circa l’80% dei casi). Dati epidemiologici dimostrano che la vaccinazione contro il virus dell’epatite B conferisce all’organismo una protezione totale per il tumore correlato. Un altro tipo di tumore indotto da virus è quello della cervice uterina: in questo caso l’agente patogeno è il virus del papilloma umano (HPV, Human Papilloma Virus). La vaccinazione contro il virus HPV protegge dal tumore correlato.

Quando parliamo di effetto protettivo anti-tumorale di un vaccino che svolge la sua funzione per contrastare infezioni che hanno potere oncogeno ovviamente ci troviamo di fronte a un risultato “indiretto”: viene controllata l’infezione e il microrganismo coinvolto nella patogenesi dei tumori non è in grado

di manifestare il suo potenziale danno “collaterale”. Ma l’approccio concettuale cambia quando prendiamo in esame la crescita neoplastica “spontanea”, cioè quella che si verifica in un organismo che non ha avuto infezioni con patogeni noti e comunque indipendentemente da fattori causali identificati. Per questo aspetto vanno considerati diversi parametri, che possono essere riassunti in alcuni punti base:

- a) condizioni che inducono la crescita neoplastica;
- b) sviluppo delle cellule cancerose e loro estensione locale e/o diffusione metastatica;
- c) sistemi di difesa messi in atto dal tumore durante la sua crescita per bloccare le risposte difensive dell’organismo;
- d) ruolo del sistema immunitario nei confronti della crescita neoplastica con riconoscimento specifico delle cellule tumorali;
- e) attuazione di controllo da parte dello stesso sistema immunitario per bloccare la crescita neoplastica o eliminare del tutto il tumore che si sta sviluppando.

In buona sostanza i vaccini contro i tumori che siano in grado di indurre una memoria immunitaria operativamente efficace contro la crescita neoplastica possono consentire una prevenzione *primaria* (azione contro microrganismi che facilitano e causano lo sviluppo di cancro) o *secondaria* (in questo caso la reazione del sistema immunitario agisce contro le anomalie che si osservano durante la trasformazione neoplastica iniziale delle cellule e possono inibire l’evoluzione di stadi pre-neoplastici). I vaccini anti-tumorali possono anche essere progettati per curare tumori che risultino già clinicamente diagnosticati e anatomopatologicamente caratterizzati ed è su questi che si basa l’attuale approccio.

### **Evoluzione di un’idea**

Il controllo della crescita neoplastica è uno dei temi centrali della ricerca biomedica e varie tappe sono state necessarie per arrivare al concetto di immunoterapia attiva. La terapia antitumorale dipende da numerosi fattori: la natura stessa della neoplasia, lo stato di evoluzione della massa neoplastica nei tu-

mori solidi, la sede anatomica e la vascolarizzazione. Sono noti gli approcci terapeutici classici per trattare il cancro: la chirurgia, le radiazioni, i farmaci. Nell’ambito farmacologico si utilizzano prodotti citotossici (la classica chemioterapia), ormoni e antiormoni (terapia endocrina), molecole a bersaglio specifico (*target therapy*), alcuni prodotti biologici e l’immunoterapia attiva quando possibile. Gli studi seguono varie strade ma è da tempo acquisito il concetto di ricorrere a terapie integrate che utilizzano i vari aspetti della crescita neoplastica per arrivare al suo contenimento o nei casi migliori al pieno successo con ablazione della massa tumorale stessa.

*Perché ricorrere all’immunoterapia attiva?* Il sistema immunitario ha un’azione selettiva contro le cellule neoplastiche ma non sempre la sorveglianza esercitata è efficace e risolutiva per attaccare il tumore e distruggerlo, quindi la ricerca si è orientata a identificare molecole in grado di ampliare la risposta immunitaria specifica per incrementare il potenziale terapeutico. Così nasce l’idea del vaccino antitumorale, basandosi sull’impiego di molecole capaci di attivare e/o stimolare una risposta specifica anti-tumorale.

Si usa l’espressione di immunoterapia attiva perché la finalità è quella di preparare vaccini in grado di stimolare una risposta immunitaria specifica. Parte di questa linea di intervento origina dalle conoscenze acquisite sulla struttura della cellula cancerosa: infatti le cellule del cancro presentano sulla loro superficie, oltre alle molecole del sistema maggiore di istocompatibilità [M.H.C.], strutture antigeniche che sono in grado di stimolare una risposta immunitaria diretta specificamente orientata proprio sul “bersaglio” tumore.

### **Cellule sane e cellule cancerose**

Le cellule sane e quelle mutate in evoluzione neoplastica presentano sulla loro superficie antigeni propri. In linea di massima se le cellule restano “sane”, il sistema immunitario le identifica come appartenenti allo stesso organismo e non le aggredisce. Le cellule cancerose acquisiscono invece sulla loro superficie molecole nuove o trasformate, che costituiscono il se-

gnale per attivare la risposta del sistema immunitario. È essenziale che la risposta immunitaria venga indirizzata con grande precisione sugli antigeni delle cellule cancerose. Ma spesso gli antigeni “mutati” hanno piccole varianti rispetto alla condizione di normalità. Questo carattere strutturale rende più difficile il loro riconoscimento con la conseguente inattività delle cellule immunocompetenti e perdita di efficacia.

Allo stato attuale delle conoscenze costruire un vaccino anticancro non ha lo scopo di evitare la malattia neoplastica o di bloccare il manifestarsi di una nuova crescita tumorale. L’approccio è quello dei vaccini “terapeutici” con la finalità di rendere più aggressivo il sistema immunitario, rinforzando la capacità di riconoscere gli antigeni tumorali espressi dalle cellule maligne già presenti nell’organismo. Le cellule che nel sistema immunitario hanno la funzione esecutiva di distruggere il tumore sono principalmente i linfociti T citotossici, il compito dei quali si associa a quello di altre cellule e anticorpi che legandosi sulla superficie della massa neoplastica ne favoriscono l’eliminazione. Non si tratta quindi di una prevenzione, ma di un vero e proprio trattamento.

Molti vaccini anticancro vengono preparati utilizzando le caratteristiche che il tumore stesso assume nei singoli malati. Si può realmente pensare a una forma di medicina personalizzata; infatti se due individui sono colpiti dallo stesso tipo istologico di tumore, questo non significa che gli antigeni siano gli stessi. È proprio utilizzando le differenti caratteristiche tumorali che si arriva ad avere un efficace vaccino anticancro.

### **La sorveglianza immunitaria contro i tumori**

Per ottenere una risposta antitumorale messa in atto dal sistema immunitario non possiamo prescindere dai parametri che regolano l’interazione ospite-tumore. Durante il processo di tumorigenesi nelle cellule si osservano fenomeni di derepressione e repressione genica, con alterazioni dei geni stessi che mutano. Il sistema immunitario funziona contro un tumore quando “vede” gli antigeni del tumore stesso come estranei, *non-self*. I linfociti T sono in grado di rico-

noscere diversi tipi di antigeni associati a tumori. In pratica la risposta più efficace la espletano i linfociti T CD8+ citotossici. Altre cellule coinvolte sono le *natural killer*, i macrofagi, le cellule che presentano l’antigene (Antigen Presenting Cell). L’intervento degli anticorpi, pur chiaramente dimostrato “in vitro”, non sembra avere una reale efficacia “in vivo”.

Se è vero che uno stato di deficit della risposta immunitaria è predisponente allo sviluppo del cancro è altrettanto evidente che la crescita neoplastica si osserva di solito in soggetti che non hanno manifesta immunodepressione. *C’è allora una contraddizione?* La risposta sta nel fatto che le cellule tumorali elaborano vari meccanismi di “fuga” dal controllo immunitario. Per contenere il fenomeno della fuga o, come ormai si usa dire, dell’*escape* tumorale, sono state proposte soluzioni che utilizzano la stessa natura dell’interazione ospite-tumore.

Per ottenere un vaccino, per esempio, è stato proposto di utilizzare le cellule dendritiche. Queste cellule inducono l’attivazione di linfociti T specifici, possono essere “rinforzate” con antigeni del tumore e usate come un vaccino vero e proprio diretto all’attivazione dei linfociti citotossici. In altri approcci si può utilizzare il DNA che codifica per l’antigene tumorale interessato. Per mezzo di un plasmide si può inserire nella cellula dendritica il codice genetico dell’antigene. Questo verrà poi espresso sulla superficie della cellula APC e presentato ai linfociti T. In alcuni casi le cellule tumorali non sono in grado di stimolare in modo efficace i linfociti T. Utilizzando direttamente le stesse cellule neoplastiche si inseriscono, per esempio, molecole di costimolazione sulla loro superficie. Quando la cellula tumorale “rinforzata” viene reintrodotta nell’organismo diventa più efficace la sua capacità di stimolare la risposta specifica T citotossica.

Le implicazioni cliniche e l’esperienza acquisita nei vari trial che hanno utilizzato l’immunoterapia attiva dimostrano sia l’efficacia potenziale di alcuni protocolli sia la complessità della gestione d’insieme nell’affrontare modalità e tempi di una terapia integrata. Per esempio, se confrontiamo l’approccio chemioterapico con quello di una stimolazione immuni-

taria vediamo subito le differenze da considerare: la chemioterapia ha in generale un'azione immediata, mentre una risposta immunomediata richiede tempo, anche mesi. Sebbene con una relativa selettività d'azione la chemioterapia ha un bersaglio definito mentre nell'evolvere della risposta immunitaria vanno prese in esame varie fasi e variabili effetti sul bersaglio. In buona sostanza i parametri di tossicità, dose ed efficacia terapeutica che possiamo considerare tipici di un trattamento chemioterapico non sono utilizzabili in immunoterapia attiva e la dose biologica ottimale spesso non è la dose massima tollerata.

### **Un esempio: contro il melanoma un segnale incoraggiante.**

Il melanoma cutaneo è un tumore che deriva dalla trasformazione tumorale dei melanociti, alcune delle cellule che formano gli strati della pelle. I melanociti fanno parte, insieme ai cheratinociti, dell'epidermide e hanno il compito di produrre melanina, un pigmento che protegge dagli **effetti dannosi dei raggi solari**. In condizioni normali i melanociti possono dar luogo ad agglomerati scuri visibili sulla superficie della pelle noti come **nevi**. L'età più colpita per il melanoma è attorno ai 45-50 anni, anche se l'età media alla diagnosi sembra essere più bassa secondo quanto segnalato nell'ultimo ventennio. I melanomi cutanei si sviluppano sia da cute integra sia da nevi pre-esistenti, che sono cioè presenti fin dalla nascita o dalla prima infanzia (congeniti) o compaiono durante il corso della vita (acquisiti).

Ai fini terapeutici e prognostici i melanomi cutanei sono di solito divisi in 4 stadi. In generale la prognosi è correlata allo spessore della lesione al momento della diagnosi: se il riscontro è inferiore a un mm la risposta è ottima, peggiorando progressivamente con l'aumentare dello spessore. Nel corso del 2017 due vaccini "personalizzati" si sono rivelati sicuri e hanno dato benefici clinici in pazienti analizzati in due differenti studi clinici di fase I descritti sulla rivista *Nature*. Lo studio si è focalizzato sulle mutazioni che si accumulano nelle cellule neoplastiche: queste nel corso del tempo formano proteine anomale, specifiche

nel singolo paziente, che sono poi in grado di essere attaccate dal sistema immunitario.

I vaccini anti-tumorali sono realizzati ricorrendo a cellule tumorali autologhe o allogeniche, utilizzando lisati cellulari, cellule dendritiche o APC, piccoli frammenti proteici o DNA. Di solito nella composizione si inseriscono anche sostanze chimiche adiuvanti che potenziano la risposta immunitaria. In conclusione lo scopo della vaccinoterapia è quello di stimolare una risposta efficace contro gli antigeni tumorali: si tratta ovviamente di una stimolazione in "presenza" della malattia neoplastica, quando il tumore si è già sviluppato nell'organismo.

### **Genetica e controllo della crescita neoplastica**

Le armi anti-cancro si vanno sempre più raffinando e, come prevedibile, l'approccio al controllo genetico della crescita neoplastica ha ottenuto progressi crescenti grazie a nuove biotecnologie. In questo ambito entrano in scena nuove e linguaggi di nicchia, ma a parte il grande lavoro svolto dai ricercatori, si tratta probabilmente di un futuro già iniziato. Vediamo come.

Sappiamo che l'informazione genetica contenuta nel DNA si concretizza nella sintesi di molecole che vengono assemblate per mezzo dell'acido ribonucleico, in sigla RNA. Sappiamo che la **trascrizione** dei geni avviene nel nucleo, dove viene sintetizzato l'mRNA. La **traduzione** dell'mRNA si verifica nel citoplasma. Se una mutazione nel DNA altera la cellula sana trasformandola in cellula neoplastica l'approccio vaccinale consiste, concettualmente, nel rinforzare la risposta del sistema immunitario contro il bersaglio potenzialmente mortale rappresentato da un tumore maligno in espansione.

Sostanzialmente tutto l'approccio medico-chirurgico si fonda sul criterio dell'eliminazione del tumore. Ma un'idea ancora migliore è quella di andare a correggere il DNA "sbagliato". In pratica riposizionando nel punto giusto quella parte di messaggio che ha danneggiato la cellula. In questo ambito i contributi della ricerca sono stati eccezionali e nel mese di febbraio 2018 altri successi fanno ben sperare. Ma come si fa ad andare dentro una molecola, prendere il pezzo sba-



gliato e introdurre il DNA giusto? La parola magica è CRISPR, un vero e proprio “taglia e incolla” genetico, un po’ come facciamo tutti al computer quando vogliamo ricomporre un pensiero e sistemarlo meglio nel testo, magari prendendo la fonte da altri archivi del sistema. **CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats, brevi ripetizioni palindrome raggruppate e separate a intervalli regolari)** è il nome che è stato dato a una famiglia di brevi sequenze ripetute di DNA. In pratica si utilizza un enzima che può tagliare il DNA che si associa al CRISPR. Ne esce un’altra sigla nota come Crispr-Cas9 molto “pubblicizzata” di recente per le sue specifiche qualità e per i progressi che sono stati fatti sul suo fun-

zionamento da gruppi di lavoro italiani. Ma andiamo per ordine: l’RNA intercetta la sequenza di DNA del gene che si vuole distruggere o sostituire. Agganciato in modo altamente selettivo il DNA sul quale si deve agire, entra in gioco l’enzima Cas9, che taglia il DNA. Accade però che se il riconoscimento RNA DNA è buono ma non ottimale l’enzima può danneggiare anche punti del DNA che si vogliono salvaguardare. La scoperta dei ricercatori consiste nell’aver “costruito” un Cas9 particolare, chiamato evo-Cas9, in grado di entrare in azione, di tagliare cioè il frammento di Dna (il gene) soltanto quando l’Rna lo identifica con una precisione assoluta. È un passo avanti sostanziale per le ovvie implicazioni che ne derivano.

# M

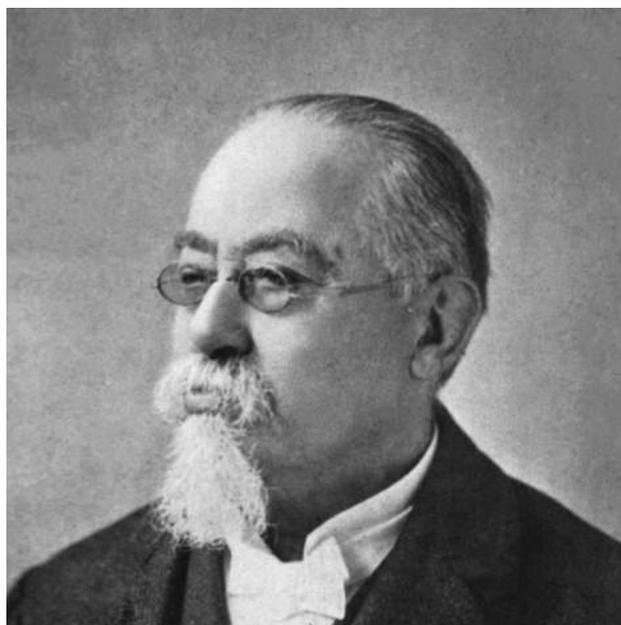
STORIA DELLA MEDICINA

## Cesare Lombroso e l'antropologia criminale.

*Fabio Ferro - Specialista in Andrologia e Urologia Pediatrica - Consulente Gruppo Bios SpA*

Nel numero di gennaio della rivista National Geographic Italia un articolo di Yudhijit Bhattacharjee, dal titolo “la Scienza del Bene e del Male” con il sottotitolo “Che cosa rende una persona particolarmente generosa o crudele?” si è ipotizzato, sulla base di ricerche effettuate con la risonanza magnetica nucleare, che l'uomo abbia in sé due istinti ancestrali legati, da un lato, alla necessità di collaborare nell'ambito di un gruppo sociale al fine di garantirne la sopravvivenza, e dall'altro alla competizione per le risorse che non può escludere anche il ricorso alla violenza.

Cesare Lombroso (1835-1909), figura emblematica dell'antropologia criminale, prima acclamato, poi controverso, discusso, criticato, infine addirittura radiato dalla Società Italiana di Antropologia ed Etnologia per le sue idee, che trasformò in teorie, aveva forse ragione? Ci sono voluti poco meno di 150 anni per conciliare questo paradosso antropologico-forense e, se non altro, si deve riconoscere a Lombroso il



merito di aver aperto la via a uno studio organizzato della criminalità.

Si allontanò presto dall'intransigente religione familiare. La scelta di essere spirito libero, laico e senza

pregiudizi, certamente influenzato dalle idee illuministe, dal positivismo francese e inglese, dal movimento risorgimentale, fu la base del percorso universitario di medico, antropologo, filosofo, sociologo e giurista. Ebbe in dote il culto della ragione, l'indipendenza del pensiero e un'impareggiabile curiosità. Iscritto nel 1853 alla facoltà di Medicina di Pavia, il percorso accademico lo condusse poi a Padova e a Vienna. Ebbe l'incarico d'insegnamento in Psichiatria e Antropologia e, come direttore del Manicomio di Pesaro e ordinario di Medicina Legale a Torino poté infine conciliare teoria e pratica.

È difficile, a posteriori, dire quando la prima abbia condizionato la seconda o viceversa. Certo è che ritenne fondamentale l'influenza della psiche nelle diverse patologie che riscontrava nei soggetti che aveva l'opportunità di esaminare, in una sorta di anticipazione di quello che sarà il pensiero freudiano. Lo studio antropologico dei "pazzi" e dei criminali si concretizzò in una serie di autopsie dove riscontrò una maggiore incidenza di alcune varianti anatomiche che ritenne determinanti nel condizionare il comportamento criminale: fusione congenita dell'occipite con l'atlante, la mancanza della cresta occipitale interna, e altre malformazioni delle ossa craniche. Da qui la convinzione che una particolarità, peraltro di normale reperto nei primati, potesse mettere in relazione un'alterata evoluzione embrionale e fetale con quella funzionale. Inevitabili quindi i riflessi medico-legali e sulla giurisprudenza.

L'uomo nasce quindi delinquente? È pertanto non responsabile delle sue azioni? In una visione illuminista accostò il genio alla follia avendo riscontrato quelli che definì "lampi di genialità" nei manicomi dove conduceva i suoi studi. Poi, vittima delle sue idee, che sfociarono in una sorta di fondamentalismo acritico, derivò verso errori che lo portarono, tra l'altro, a definire i meridionali come più propensi al crimine, senza pensare che siamo tutti, in qualche modo, meridionali di altri. Questo concetto di "razzismo scientifico" fu considerato, almeno in parte, responsabile dell'eugenetica che si sviluppò nella prima metà del secolo scorso con le note conseguenze. Non possiamo quindi

meravigliarci che le critiche al lavoro di Lombroso abbiano finito per cancellarne i non pochi meriti. In definitiva derivò verso quella visione prescientifica della fisionomia che ebbe dall'alba della civiltà un grande seguito.

La relazione tra fisionomia e carattere mirava, da un lato, a stabilire il prototipo dell'uomo "perfetto", nel corpo e nell'anima, e dall'altro a identificare il suo contrario, utile discriminazione per i "potenti" di allora che potevano così selezionare e avere prossimi coloro dei quali potersi fidare.

Giovan Battista Della Porta (1535-1615) aveva rivisitato l'uomo ponendo arbitrariamente delle etichette. Ecco la figura dell'uomo "forte", del "pusillanimo", del "magnanimo", dello "sfacciato", del "temperato". Era sceso poi nei particolari. Ad esempio i capelli, che possono essere "biondi, rossetti, rosseggianti, neri" e, se "rivolti al collo, nella cervice", a "vortice" avevano un preciso significato. Anche il petto, se "peloso o glabro", illustrava un certo carattere. E così via per ogni anatomica peculiarità, dalle ciglia, agli occhi. Questi, diversi nella forma, potevano essere "umidi e ridenti, aperti e secchi o di minaccevole aspetto". Della Porta aveva esteso lo studio fisiognomico anche agli animali e alle piante con una maniacalità che trovò ampio seguito e che fece dell'erudito napoletano uno scienziato famosissimo, apprezzato anche da Galileo, anche se tentò di attribuirsi l'invenzione del telescopio, da Keplero e da Bacone. Nonostante non fosse alieno da pratiche magiche, esoteriche, in difficile equilibrio sul filo di rasoio dell'inquisizione, il Della Porta è considerato uno dei fondatori e promotori del metodo sperimentale.

Tornando all'articolo di Bhattacharjee, si è ipotizzato, sulla base della risonanza magnetica nucleare praticata su detenuti e su controlli "normali", che l'uomo abbia in sé due istinti ancestrali legati, da un lato, alla necessità di collaborare nell'ambito di un gruppo sociale al fine di garantirne la sopravvivenza, e dall'altro alla competizione per le risorse, che non può escludere anche il ricorso alla violenza. Jean Decety, neuroscenziato di Chicago, afferma che siamo la specie più sociale del pianeta, ma anche la più

violenta, due caratteristiche entrambe funzionali alla sopravvivenza. All'epoca di Lombroso la valutazione di questi aspetti era confinata nell'ambito della filosofia e della religione. Oggi, dopo gli ultimi decenni di ricerca "scientifica" è possibile formulare l'ipotesi che bontà e malvagità, ovvero il bene e il male, possano essere ricondotte a un denominatore comune, l'empatia, definita come l'innata capacità di comprendere i sentimenti di un'altra persona.

Come si è arrivati a questa conclusione? Si stima che circa il 70% dei tratti psicopatici sia di origine genetica. Allora la cattiveria è nel DNA? La risposta non è probabilmente un "sì" o un "no" assoluti. Non possono essere sottovalutati gli aspetti psicologici indotti da eventi occasionali, i traumi infantili e gli aspetti sociali. Pensiamo alle guerre passate e ai numerosi conflitti di oggi. Questa ipotesi confermerebbe l'idea di Lombroso dell'*uomo delinquente*, non più su base intuitiva ma fondata su moderne tecniche di scansione cerebrale.

Questi studi hanno evidenziato le aree del cervello che si attivano quando si prova empatia tramite la misurazione della risposta cerebrale a domande che interessano i sentimenti altrui. La curva del quoziente empatico presenta alle due estremità gli individui incapaci di *empatia* e gli altruisti. Quindi il fattore cruciale sembra l'empatia il cui livello potrebbe essere determinato dall'*amigdala*, una struttura encefalica. Se più voluminosa della media presenterebbe una maggior attività neuronale, caratteristica degli altruisti, e viceversa quando ridotta sembrerebbe responsabile del contrario.

Kent Kiehl, neuroscenzito del Mind Research Network (University of New Mexico) ha sottoposto a RMN 4000 detenuti. Di questi uno su cinque mostrava chiari segni di psicopatologia mentre nella popolazione normale il rapporto è di 1 a 150. Da questo studio è emerso che i criminali psicopatici hanno una ridotta attività dell'*amigdala* con la conseguenza di un'alterazione del sistema cerebrale (*amigdala* e corteccia orbito-frontale, le strutture che servono a elaborare le emozioni, a controllare gli impulsi e a stabilire obiettivi). Inoltre hanno il 5-7% di materia grigia in meno.

Lo psicopatico deve anteporre un ragionamento per stabilire ciò che è giusto o sbagliato mentre il resto delle persone lo percepisce a livello emotivo. Mettere in relazione fisionomia e psiche è un errore metodologico che si fondava sul rapporto tra caratteri anatomici e delinquenza. L'osservazione era, infatti, diretta a una popolazione limitata, cioè agli internati e ai carcerati. Lombroso non si pose all'inizio la questione di quanti uomini "normali" potessero presentare le stesse caratteristiche anatomiche dei delinquenti. Forse per le montanti critiche ammise che una categoria di criminali, i cosiddetti "colletti bianchi", trovano frequentemente il modo di evitare la condanna e quindi non erano controllabili. Solo oggi possiamo affermare che Lombroso aveva di fatto ragione, anche se le strutture anatomiche che aveva individuato e considerate responsabili della deviazione criminale non erano tratti fisiognomici in senso stretto, né anomalie scheletriche evidenti, ma piuttosto modifiche anatomiche della struttura encefalica, legate a una patogenesi fetale che solo la RM ha potuto identificare.

Alla fine il risultato, almeno da un punto di vista forense, è il medesimo. Interessante, perché ci riconduce agli studi odierni, è il concetto del *delinquente occasionale*, che può essere considerato un primitivo prossimo ai primati. Questi può compiere azioni che un tempo erano ritenute legittime ma considerate un delitto dalla società contemporanea. Si torna quindi al dualismo "necessità di socializzare" e "protezione del gruppo sociale di appartenenza".

In una società perfetta è facile distinguere l'empatico da chi empatico non è. I recenti conflitti, come quello in Bosnia Erzegovina, e andando indietro con il genocidio africano tra huto e tutsi, con 800.000 vittime e i due conflitti mondiali, rappresentano un esempio di come possa crollare l'empatia a un livello che può coinvolgere un'intera popolazione. Oggi possiamo includere tra gli esempi le bande di giovani teppisti urbani inclini alla violenza di branco, motivati dall'emarginazione economica e sociale e il dilagante terrorismo. Se non mi proteggo, anche ricorrendo alla violenza omicida, saranno gli altri a fare lo stesso a me, alla mia famiglia, alla mia tribù, alla mia etnia e

a chi condivide la mia religione. Siamo pertanto in un instabile equilibrio tra empatia e il suo annullamento

a prescindere dalla genetica o dalla costituzionale predisposizione all'empatia.



L'*amigdala* (dal greco mandorla per la sua forma ovoidale) è considerata la "centrale delle emozioni". In realtà ne abbiamo due, situate nella regione rostromediale del lobo temporale, che sono in grado di valutare gli stimoli ancora prima della corteccia. Se questi sono di *pericolo-paura* partono segnali di allarme diretti a tutte le strutture cerebrali con il risultato di una cascata ormonale

(adrenalina, dopamina e noradrenalina) che è alla base della risposta *combattimento o fuga*. Inoltre l'amigdala è dotata di una memoria che gli consente una risposta immediata a un'esperienza vissuta.

Una sua disfunzione sembra essere responsabile dell'ansia, della depressione e della timidezza ma chi ne soffre non risponde ai farmaci antidepressivi.

Y Bhattacharjee. La scienza del bene e del male. National Geographic Italia, GEDI Gruppo Editoriale SpA, Gennaio 2018, pag 2.

Giovan Battista Della Porta. Della fisionomia dell'uomo. Prima Edizione. Longanesi 1971

C Ghirardelli. Cefalografia Fisionomica, In Bologna, presso Clemente Ferroni con licenza de' superiori, ad istanza de gli heredi di Euangelista Dozza, 1630

## La sindrome da *di-stress* ossidativo. Mito o realtà?

Eugenio Luigi Iorio - MD, PhD. Presidente dell'Osservatorio Internazionale dello Stress Ossidativo - Consulente Gruppo Bios SpA

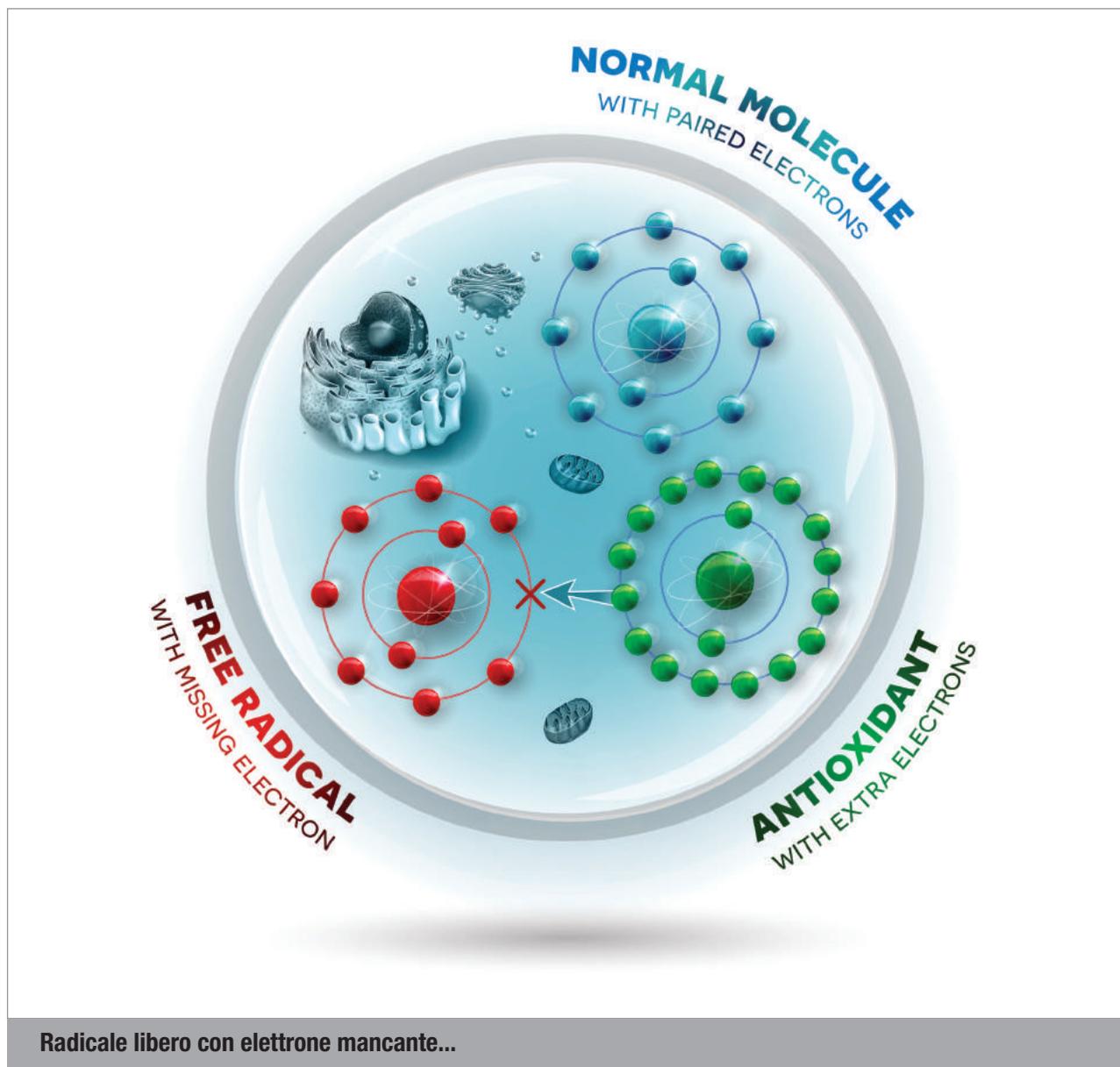
Le ricerche degli ultimi cinquanta anni nel campo dei radicali liberi e degli antiossidanti hanno portato all'identificazione di un vero e proprio network biochimico, chiamato sistema redox, il quale comprende:

- a) le specie chimiche a vario titolo coinvolte nei processi di trasferimento elettronico, di cui sono espressione, appunto, le reazioni di ossido-riduzione;
- b) il complesso dei catalizzatori, organici (enzimi della classe delle ossido-riduttasi) o inorganici (es. metalli di transizione), che, laddove previsto, nel corso di una reazione di ossido-riduzione, accelerano il raggiungimento delle condizioni di equilibrio chimico;
- c) l'insieme delle proteine e di eventuali altre sostanze la cui funzione è modulata attraverso variazioni dello stato redox (es. ossidazione reversibile di gruppi tiolici di residui di cisteine);
- d) le reazioni di ossido-riduzione scaturite dall'interazione

zione fra le diversi componenti del sistema redox, con particolare riferimento a quelle correlate con l'attivazione o l'inibizione di specifiche vie di segnale;

- e) i meccanismi che controllano, a vari livelli, il funzionamento dell'intera rete <sup>[1,14]</sup>.

L'ossidazione e la riduzione sono reazioni opposte ma reciproche e contemporanee - per l'appunto indicate cumulativamente come reazioni di ossido-riduzione o redox - sulle quali si basa la maggior parte dei processi biologici <sup>[1, 2]</sup>. Esse scaturiscono dall'interazione e, in pratica, dallo scambio di uno o più elettroni, tra due coppie di specie chimiche, ognuna delle quali può essere immaginata, per semplificare il discorso, come esistente in 2 forme, la ossidante o ridotta e la riducente o ossidata <sup>[1, 15]</sup>. Quando vengono raggiunte determinate condizioni (es. di temperatura, pH, forza ionica, etc.), la forma ossidante delle due che possie-



**Radicale libero con elettrone mancante...**

de potenziale di ossido-riduzione più elevato sottrarrà uno o più elettroni alla forma riducente dell'altra <sup>[1, 15]</sup>.

Dal punto di vista biologico, assumono rilevante importanza due tipi di reazioni di ossido-riduzione, quelle associate al trasferimento di elettroni in coppia (o bi-elettroniche) e quelle associate al trasferimento di elettroni singoli (o mono-elettroniche) <sup>[15]</sup>.

Le reazioni di trasferimento bi-elettronico sono correlate essenzialmente al metabolismo energetico cellulare e, come tali, sono tutte catalizzate da enzimi appartenenti alla classe delle ossido-reduttasi.

Le reazioni di trasferimento mono-elettronico, invece, sono correlate con il metabolismo di particolari

coppie di specie chimiche, le quali acquisiscono una particolare valenza quando interagiscono con i sistemi biologici, coincidendo l'elemento "ossidante" con la cosiddetta "specie reattiva" e il "riducente" con il cosiddetto antiossidante. Un classico esempio di reazione di trasferimento mono-elettronico è l'ossidazione del cloruro da parte del perossido d'idrogeno, con generazione di acido ipocloroso, catalizzata dall'enzima mieloperossidasi <sup>[16, 17]</sup>. Queste singolari reazioni, al contrario delle bi-elettroniche, richiedono concentrazioni bassissime di "substrati", non sono necessariamente catalizzate da enzimi, e decorrono generalmente in modo molto veloce <sup>[14, 16, 18, 19]</sup>.

Il loro ruolo, infatti, non è quello di entrare direttamente nel metabolismo cellulare ma di regolare una serie di attività biologiche, legate più al flusso d'informazione che a quello energetico, come verrà in seguito specificato [7, 11, 12].

Esistono forti analogie tra una reazione redox e una acido-base [20, 21]. Nella prima l'ossidante estrae elettroni (in coppia o isolati) al riducente, nella seconda, invece, è l'acido, comportandosi chimicamente da elettrofilo, a sottrarre una coppia di elettroni (lone pair) alla base, che assume il ruolo di nucleofilo. Pertanto, gli ossidanti possono essere considerati degli elettrofili e questo concetto è di estremo interesse, nel tentativo, in corso, di trovare un'ipotesi unitaria per spiegare gli effetti delle alterazioni dell'equilibrio redox e di quello acido-base [20, 22].

Il sistema redox [23] consente alle cellule di rispondere, attraverso modifiche dei flussi energetici e/o informativi mediati da trasferimenti elettronici, a una serie di "stressori" esogeni o endogeni (es. radiazioni ionizzanti, inquinanti, batteri), al fine di mantenere l'omeostasi dell'intero organismo [5, 7, 12, 24]. In altre parole, il sistema redox "gestisce" un tipo particolare di stress, del tutto fisiologico, che, essendo sotteso da reazioni di ossido-riduzione, può a ragione definirsi "eu-stress ossidativo".

Naturalmente, qualsiasi alterazione, congenita o acquisita, a carico di questo complesso sistema, può causare, attraverso l'inadeguata risposta ai vari "stressori" una serie di alterazioni molecolari su base ossidativa che, se non prontamente ed efficacemente corrette, possono alterare a tal punto i flussi energetici e/o informativi da danneggiare le cellule e a provocare persino la morte, per necrosi o apoptosi, configurando, quindi, il cosiddetto "di-stress ossidativo", il quale sembra essere alla base di una nuova sindrome, la "sindrome da di-stress ossidativo" (SDO).

Il termine "sindrome", in Medicina, è riservato a un insieme di sintomi e segni clinici riconducibili ad una medesima patogenesi, indipendentemente dalla causa. Per esempio, la sindrome di Cushing è l'insieme delle manifestazioni cliniche (es. astenia, osteopo-

rosi, obesità, ipertensione arteriosa, iperglicemia, etc.) riconducibili all'aumentato livello di ormoni glucocorticoidi in circolo e causate da neoplasie, farmaci, etc. Questa vecchia definizione rischia di divenire obsoleta da quando le nuove "omiche" e, in particolare, la metabolomica, stanno consentendo di accomunare malattie diverse sulla base di pattern simili di alterazioni molecolari. È questo il caso della SDO.

La SDO è una sindrome causata dal malfunzionamento del sistema redox. In conseguenza di questo malfunzionamento, le cellule di uno o più tessuti o organi, anche non correlati anatomicamente o funzionalmente, diventano incapaci, parzialmente o totalmente, di gestire la risposta adattativa a stressori fisici, chimici e/o biologici, endogeni o esogeni (eu-stress ossidativo), dando il via ad alterazioni delle vie metaboliche preposte al controllo dei flussi energetici e informativi e, quindi, dei processi reattivi e di disintossicazione, con esito in una vera e propria patologia molecolare proteiforme e potenzialmente ubiquitaria, **non associata ad alcun quadro clinico specifico**, ma rilevabile solo attraverso specifici marcatori biologici (*di-stress* ossidativo) [14].

La SDO può essere considerata come una "patologia molecolare di tipo reattivo". Essa, infatti, al contrario delle comuni malattie, ben inquadrabili sotto il profilo nosologico sulla base di ben precisi criteri (es. natura dell'agente eziologico, distretto anatomico colpito, quadro clinico, etc.), riconosce come elemento patogenetico distintivo non uno specifico danno d'organo ma un'alterazione biochimica e, quindi, molecolare che, per definizione, data la distribuzione ubiquitaria del sistema redox, è "trasversale" a tutte le cellule e a tutti i tessuti. Inoltre, la SDO esprime una condizione di "alterata reattività", ossia un'incapacità, parziale o totale, temporanea o persistente, da parte del sistema redox, di gestire lo stress ossidativo, comunque provocato [14].

Accomunano la SDO, oltre alla specifica patogenesi, una disfunzione "reattiva" del sistema redox:

- 1) l'eziologia multifattoriale (essa, cioè, può essere innescata dai più svariati agenti fisici, chimici e biologici, incluse le malattie tradizionalmente in-

- tese, es. l'epatite);
- 2) la capacità di “colpire” qualsiasi organo o tessuto, frequentemente, ma non esclusivamente, il sistema nervoso, l'apparato cardio-vascolare e la pelle, isolatamente o congiuntamente, contemporaneamente o sequenzialmente;
  - 3) l'assenza di un quadro clinico specifico di riferimento, perché essa si “nasconde” dietro ai sintomi e ai segni della patologia alla quale si associa (dall'invecchiamento precoce a condizioni morbose spesso a esordio subdolo e decorso cronico e progressivo, come le malattie neurodegenerative e il cancro) e di cui può essere causa o conseguenza;
  - 4) la diagnosi esclusivamente laboratoristica, basata sull'individuazione di specifici marcatori biochimici nei tessuti o nei liquidi biologici, completamente differenti da quelli convenzionali <sup>[14]</sup>.

Purtroppo, come si è detto in precedenza, la SDO non ha ancora ottenuto il riconoscimento di entità nosologica, e ciò va imputato non solo al suo carattere proteiforme (date le sue correlazioni con decine e decine di condizioni morbose differenti, è assimilabile più a un fattore di rischio che ad una malattia) ma anche ad una serie di limiti culturali (nonostante i circa 180.000 lavori recensiti sul data base PubMed cercando “oxidative stress”, lo stress ossidativo rimane un concetto ancora inafferrabile ai più) e di problemi oggettivi (i test biochimici impiegati per diagnosticarlo forniscono risultati non sempre affidabili, confrontabili, o predittivi).

Nel tentativo di superare quest'impasse e di assimilare la SDO a una sindrome clinica convenzionale, si potrebbe accostare concettualmente la disfunzione del sistema redox al processo reattivo per eccellenza, cioè l'infiammazione <sup>[25]</sup>. In altri termini, l'eu-stress ossidativo starebbe al “normale” processo infiammatorio come la SDO starebbe alla sindrome da infiammazione silente (o subclinica o di basso grado o meta-infiammazione). Anche quest'ultima, infatti, è una sindrome reattiva multifattoriale, proteiforme, associata all'invecchiamento precoce (*inflammaging*) e a diverse patologie cronico-degenerative.

Purtroppo, mentre l'infiammazione di basso grado richiama, comunque, alla mente, sintomi e segni clinici specifici (rubor, calor, dolor, tumor e functio laesa, quantunque assenti nella sindrome in questione) ed è oggettivamente evidenziabile con test di laboratorio (es. il dosaggio della proteina C reattiva ad alta sensibilità), lo stress ossidativo non è associabile ad alcun sintomo o segno clinico specifico e, soprattutto, non è rilevabile attraverso le comuni analisi di laboratorio, se non ricorrendo a metodiche specifiche, non sempre disponibili in tutti i laboratori, almeno nel nostro Paese, quali il d-ROMs test ed il BAP test, al momento raccomandati in Italia solo per il benessere animale <sup>[26]</sup>.

In realtà, in Paesi economicamente molto avanzati, quali la Corea del Sud, la valutazione del bilancio ossidativo sull'uomo per scopi preventivi attraverso questi test è rimborsata dal proprio sistema sanitario nazionale <sup>[27]</sup>. Il tutto in barba al fatto che, ancora più paradossalmente, l'infiammazione è solo un capitolo del grande libro dello stress ossidativo: infatti, può esistere una condizione di stress ossidativo senza infiammazione, ma non una infiammazione senza stress ossidativo.

In ogni caso, la SDO rappresenta una sfida particolarmente impegnativa per la moderna medicina molecolare perché è spesso misconosciuta e, quando diagnosticata correttamente, non è “curabile” nel senso convenzionale del termine, in quanto, non essendo inquadrabile attraverso criteri nosologici convenzionali, non è prevista da alcuna linea guida o protocollo validato. Tutto questo a fronte di evidenze sempre più importanti che associano in maniera predittiva il distress ossidativo alla riduzione dell'aspettativa di vita e, comunque, all'insorgenza o all'aggravamento delle più comuni e disabilitanti patologie del nostro tempo, dalle cardiopatie al cancro, come indicano molti studi epidemiologici <sup>[28, 31]</sup>.

A tal proposito, è incredibile che la prevenzione e il controllo di queste patologie, inclusa la senescenza precoce, prevedano interventi basati sullo stile di vita, quali l'alimentazione e l'esercizio fisico, talvolta “rinforzati” dalla nutraceutica, che agiscono proprio ottimizzando il funzionamento del sistema redox.

Fortunatamente, l'identificazione, relativamente recente, di una serie di patologie genetiche chiaramente associate al *di-stress* ossidativo potrebbe far

finalmente riflettere sull'impellente necessità di dare dignità nosologica alla SDO <sup>[32,34]</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

- Lehninger DL, Cox MM. Principles of Biochemistry. 6th Edition. **2013**. Macmillan.
- Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radicals in biology and medicine. 2nd Edn, Clarendon Press, Oxford. **1989**.
- Delattre J. Introduction: from molecular oxygen to oxidative stress and radical biochemistry. *Ann Pharm Fr*. **2006**. 64 (6): 363.
- Nishida M, Kumagai Y, Ihara H, Fujii S, Motohashi H, et Al. Redox signaling regulated by electrophiles and reactive sulfur species. *J Clin Biochem Nutr*. **2016**. 58(2): 91-98.
- Rahal A, Kumar A, Singh V, Yadav B, Tiwari R, et Al. Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants. The interplay. *BioMed Res Internat*. **2014**. Article ID 761264, 19 pp.
- Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, et Al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*. **2007**. 39 (1): 44-84.
- Ray PD, Huang BW, Tsuji Y. Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling. *Cell Signal*. **2012**. 24(5): 981-990.
- Cadenas E, Packer L, Traber MG. Antioxidants, oxidants, and redox impacts on cell function - A tribute to Helmut Sies. *Arch Biochem Biophys*. **2016**. 595: 94-99.
- Espinosa-Diez C, Miguel V, Mennerich D, Kietzmann T, Sánchez-Pérez P, et Al. Antioxidant responses and cellular adjustments to oxidative stress. *Redox Biol*. **2015**. 6: 183-197.
- Machlin LJ, Bendich A. Free radical tissue damage: protective role of antioxidant nutrients. *FASEB J*. **1987**. 1(6): 441-445.
- Jones DP, Sies H. The redox code. *Antioxidants & Redox Signaling*. **2015**. 23 (9): doi: 10.1089/ars.2015.6247.
- Jones DP. Redox theory of aging. *Redox Biology*. **2015**. 5: 71-79.
- Egea J, Fabregat I, Frapart YM, Ghezzi P, Görlach A, et Al. European contribution to the study of ROS: A summary of the findings and prospects for the future from the COST action BM1203 (EU-ROS). *Redox Biol*. **2017**. 13: 94-162.
- Iorio EL. Free radicals, antioxidants and oxidative stress in Aesthetic Medicine and Dermatology. *EJAMED*. **2016**. 6(1): 9-47.
- Iorio EL. La modulation physiologique d'oxygène à la demande. Le dernier défi des alicaments. EDRA Eds. Milan (Italy). **2016**.
- Albrich JM, McCarthy CA, Hurst JK. Biological reactivity of hypochlorous acid: implications for microbicidal mechanisms of leukocyte myeloperoxidase. *Proc Natl Acad Sci USA*. **1981**. 78(1): 210-214.
- Nauseef WM. Myeloperoxidase in human neutrophil host defence. *Cell Microbiol*. **2014**. 16(8): 1146-1155.
- Sthijns MM, Weseler AR, Bast A, Haenen GR. Time in redox adaptation processes: from evolution to hormesis. *Int J Mol Sci*. **2016**. 17 (10). pii: E1649.
- Habib S, Ali A. Biochemistry of nitric oxide. *Indian J Clin Biochem*. **2011**. 26(1): 3-17.
- Lide DR. CRC Handbook of Chemistry and Physics. 87th Ed. **2006**. Boca Raton, Florida. CRC Press.
- Lewis GN. Valence and the structure of atoms and molecules. 1923.
- Arvi R, Hunt IR, Keay BA. Lewis acidity and basicity: an ab initio study of proton and BF<sub>3</sub> affinities of oxygen-containing organic compounds. *The Journal of Organic Chemistry*. 1994. 59 (22): 6808-6816.
- Iorio EL, Marin MG. Redoxomics. An integrated and practical approach to genomics, metabolomics and lipidomics to manage oxidative stress. **2008**. Gen-T. 2: 67.
- Jackson M. Evaluating the role of Hans Selye in the modern history of stress. In Cantor D, Ramsden E, Editors. Stress, shock, and adaptation in the Twentieth Century. Chapter 1. Rochester (NY). University of Rochester Press. **2014**.
- Biswas SK. Does the interdependence between oxidative stress and inflammation explain the antioxidant paradox? *Oxid Med Cell Longev*. **2016**. 2016: 5698931. doi: 10.1155/2016/5698931.
- Iorio EL, Balestrieri ML. The oxidative stress [original title "Lo stress ossidativo"]. *Trattato Italiano di Medicina di Laboratorio, di Angelo Burlina, Ed. Balestrieri C, Piccin, Padua, Italy*. **2009**. 533-549.
- Lee SN. New discovery on antioxidation and oxidative stress and palliative treatment cases of carotid atherosclerosis. *Proceedings 15th Oxidative Stress - Antioxidant Seminar*. **2017**. Wismerll Eds. Tokyo. 59-87.
- Vassalle C, Bianchi S, Battaglia D, Landi P, Bianchi F, Carpeggiani C. Elevated levels of oxidative stress as a prognostic predictor of major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *J Atheroscler Thromb*. **2012**. 19 (8): 712-717.
- Vassalle C, Bianchi S, Bianchi F, Landi P, Battaglia D, Carpeggiani C. Oxidative stress as a predictor of cardiovascular events in coronary artery disease patients. *Clin Chem Lab Med*. **2012**. 50 (8): 1463-1468.
- Vassalle C, Boni C, Di Cecco P, Landi P. Elevated hydroperoxide levels as a prognostic predictor of mortality in a cohort of patients with cardiovascular disease. *Int J Cardiol*. **2006**. 110 (3): 415-416.
- Aleksandrova K, Jenab M, Bueno-de-Mesquita HB, Fedirko V, Kaaks R, et Al. Biomarker patterns of inflammatory and metabolic pathways are associated with risk of colorectal cancer: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Eur J Epidemiol*. **2014**. 29(4): 261-275.
- O'Neill S, Brault J, Stasia MJ, Knaus UG. Genetic disorders coupled to ROS deficiency. *Redox Biol*. **2015**. 6: 135-156.
- Hayashi G, Cortopassi G. Oxidative stress in inherited mitochondrial diseases. *Free Radic Biol Med*. **2015**. 88(Pt A): 10-17.
- Ikawa M, Arakawa K, Hamano T, Nagata M, Nakamoto Y, Kuriyama M, Koga Y, Yoneda M. Evaluation of systemic redox states in patients carrying the MELAS A3243G mutation in mitochondrial DNA. *Eur Neurol*. **2012**. 67: 232-237.

## Antiossidanti contro radicali liberi: la partita si gioca a livello cellulare. Come affrontarla

*Luigi Cuozzo - Ingegnere chimico, consulente nel settore delle strategie di Medicina Predittiva*



Il contenuto di “antiossidanti” e, talvolta, la loro specifica natura chimica, sono ormai diventati il vantaggio salutistico più ampiamente pubblicizzato e sfruttato per promuovere la commercializzazione e l’uso di moltissimi integratori nutrizionali e alimenti **funzionali** proposti per migliorare il nostro benessere. Per avere un’idea di questo fenomeno, che sembra non conoscere crisi, basti pensare che il motore di ricerca Google associa al termine “antiossidante” quasi 3 milioni di pagine web!

Quali sono i motivi che sono alla base della così diligente e progressiva popolarità di queste sostanze?

Cosa sono realmente gli antiossidanti? A che servono? Perché se ne sente raccomandare l’assunzione anche da parte di molti scienziati? Sono sicuri?

La risposta più immediata a queste domande, sfogliando un giornale o navigando sul web, è che gli antiossidanti promettono di contrastare l’azione dei temibilissimi “radicali liberi dell’ossigeno”, ritenuti responsabili dell’invecchiamento precoce e di una serie di malattie, spesso a esordio subdolo e decorso cronico, incluso il cancro. Per questo dovrebbero essere assunti in quantità abbondante.

Tutto questo è solo parzialmente vero e, per capi-

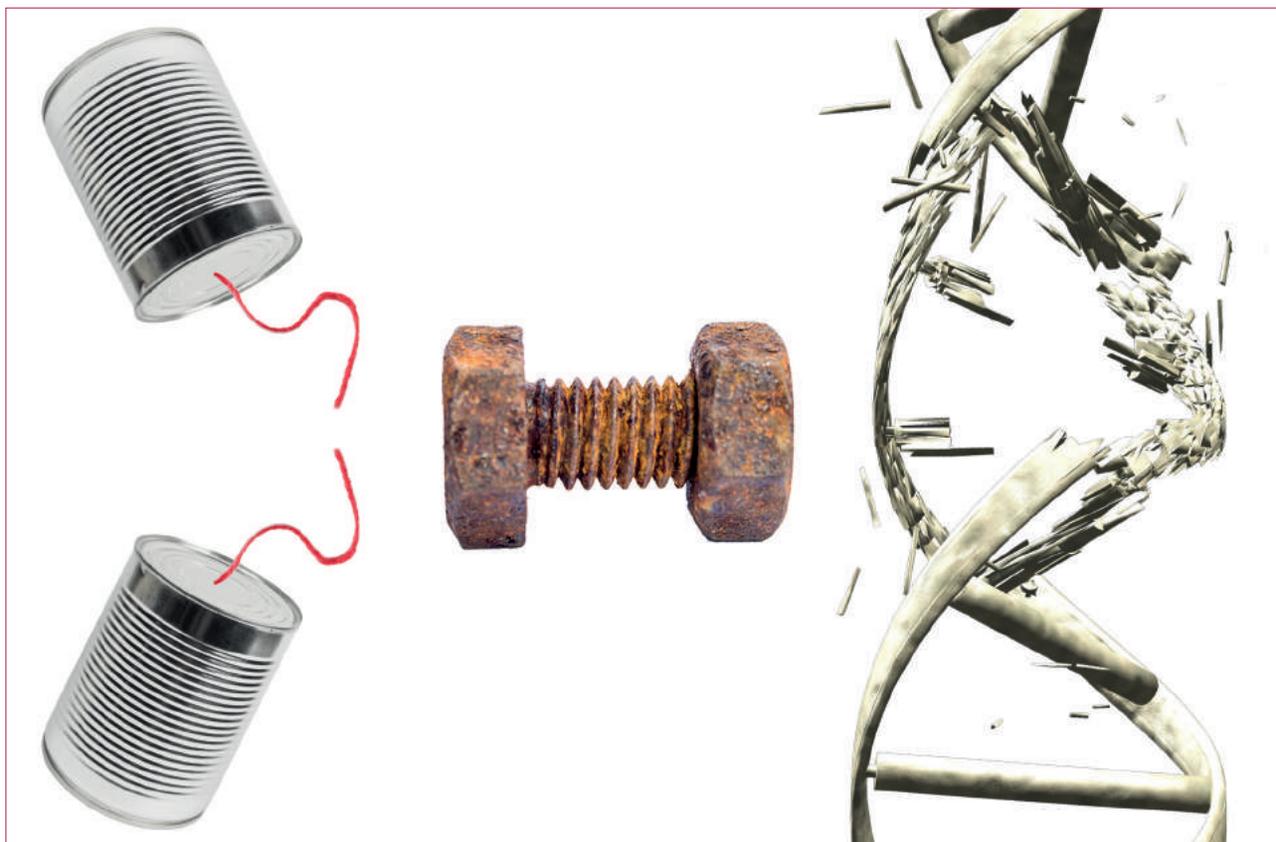
re come stanno realmente le cose, dovremmo risalire un po' a monte del problema, partendo dall'ossigeno, l'elemento che accomuna sia gli omonimi radicali sia gli antiossidanti.

Infatti, l'ossigeno che continuamente inspiriamo (circa 26.000 litri in una giornata!) viene utilizzato quasi per intero dalle nostre cellule per produrre – attraverso un processo noto come ossidazione – l'energia necessaria per svolgere tutte le funzioni “vitali” dell'organismo come, ad esempio, la contrazione del cuore, ovvero la memorizzazione di dati nel cervello. E quanto sia importante l'ossigeno lo dice l'esperienza quotidiana: si può stare senza mangiare per settimane o senza bere per giorni ma solo pochi minuti senza respirare!

In realtà, non tutto l'ossigeno che inspiriamo quotidianamente viene utilizzato come “combustibile”, ma una percentuale variabile di esso, calcolata in 1-2 molecole su 100, viene trasformata in “radicali liberi dell'ossigeno”. Contrariamente a quanto ci si potrebbe aspettare, questo fenomeno è normale, per-

ché i radicali liberi sono prodotti appositamente dalle nostre cellule per comunicare tra loro (sono veri e propri SMS molecolari!) e per difendersi dai batteri (sono tra i più potenti “antibiotici” naturali!). Ovviamente come periodicamente siamo costretti a cancellare messaggi dai nostri cellulari per non intasarne la memoria ovvero dobbiamo eliminare i residui di cibo dopo un pranzo, così gli antiossidanti rimuovono, come una sorta di “spazzini”, i radicali liberi o i loro prodotti dopo che essi hanno svolto il ruolo che la natura ha assegnato loro.

Alcuni antiossidanti sono prodotti direttamente dalle nostre cellule, altri, invece, quale ad esempio la vitamina C, dobbiamo assumerli attraverso l'alimentazione o gli integratori, quando indicato, perché non siamo in grado di sintetizzarli. Possiamo affermare, quindi, che radicali liberi dell'ossigeno da una parte e antiossidanti dall'altra cooperano insieme, integrandosi intimamente un po' come lo yin e lo yang del TAO orientale, al fine di garantire il nostro benessere. Infatti, non potremmo sopravvivere se le cellule non



scambiassero continuamente informazioni tra loro o non avessero strumenti efficaci per combattere le infezioni.

Un corretto stile di vita, un'alimentazione equilibrata, ricca in frutta e verdure, un regolare esercizio fisico, un controllo adeguato degli stati emotivi, un sonno sufficientemente lungo e ristoratore, il vivere in un ambiente **sano** e **naturale**, garantiscono il perfetto funzionamento del sistema radicali liberi-antiossidanti. Il sistema, al contrario, andrà in tilt ogni qualvolta esponiamo il nostro organismo a fattori "stressogeni", quali fumo di sigaretta, radiazioni, inquinanti ambientali, bevande alcoliche, farmaci, infezioni o, in generale, seguiamo un cattivo stile di vita.

La conseguenza sarà lo scatenamento di una reazione anomala del nostro corpo, lo "stress ossidativo". Questo è un fattore emergente di rischio per la nostra salute, sconosciuto fino a qualche decennio fa,

che **favorisce**, attraverso un processo chimico di ossidazione simile a quello della trasformazione del ferro in ruggine, la comparsa o l'aggravamento di almeno un centinaio di patologie, dall'invecchiamento precoce al diabete, dall'artrosi alla colite, dalla demenza di Alzheimer e al cancro.

In conclusione, un cattivo stile di vita, insieme a una serie di altri fattori interni o esterni all'organismo, può minare alla base il benessere delle nostre cellule lasciando fuori controllo i radicali liberi dell'ossigeno al punto da favorire l'invecchiamento precoce e numerose malattie; in questi casi, può essere utile rendere disponibili prodotti antiossidanti, per un più efficace controllo dello stress ossidativo, attraverso un'alimentazione più sana e, quando indicato, con opportuni integratori suggeriti o prescritti dal medico. Il "fai da te" in questi casi è assolutamente sconsigliabile!



... un'alimentazione equilibrata, ricca in frutta e verdure...



... un regolare esercizio fisico....

# SELECTA

## ***Illusioni terrestri***

Noi siamo come farfalle che battono le ali per un giorno pensando che sia l'eternità.

*Carl Sagan*

## ***Cosa avete fatto stamattina?***

La vita di una persona consiste in un insieme di avvenimenti di cui l'ultimo potrebbe anche cambiare il senso di tutto l'insieme.

*Italo Calvino*

## ***Questo succede a chi è poco intelligente***

Capisci che stai invecchiando quando le candeline costano più della torta.

*Bob Hope*

## ***Infatti...***

Coraggio, il meglio è passato.

*Ennio Flaiano*

## ***Problema non risolvibile***

Se l'universo si espande, perché non riesco mai a trovare un parcheggio?

*Woody Allen*

## L'IMMAGINE



Roma - Piazza San Cosimato - Trastevere

*Uno spazio gioioso... tra tante macerie culturali... (foto di Danilo Vinci)*

# N

NUTRIZIONE

## **Due o tre noci al giorno... tolgono il medico di turno?**

*Giorgio Pitzalis - Specialista in Gastroenterologia e Pediatria - Consulente Gruppo Bios SpA*



Noci e semi vengono consumati dall'uomo da migliaia di anni. Costituiscono una parte essenziale dell'alimentazione delle popolazioni primitive di cacciatori

e raccoglitori, ma continuano ad essere un alimento apprezzato per il loro alto potere nutrizionale e la semplicità di preparazione.

Sebbene quasi tutta la frutta fresca si possa essiccare, l'immaginario comune identifica in questa categoria soltanto gli alimenti più ricchi di grassi, come le nocciole, i pinoli, le arachidi, le mandorle, i pistacchi e le noci. La frutta secca si può suddividere in due categorie:

- quella glucidica, ricca di zuccheri e povera di grassi (come albicocche, ananas, mele, uva, banane, datteri, prugne, fichi, mirtilli, mango et al.), nota come frutta secca non oleosa (disidratata o candita);
- quella lipidica, oggetto di questo articolo, ricca di grassi e povera di zuccheri (come arachidi, mandorle, nocciole, noci, noce di cocco, pinoli, pistacchi, castagne). La frutta secca lipidica comprende sia frutti veri e propri ma anche i semi di alcune piante e i legumi (ad esempio le arachidi). Si parla inoltre di frutta secca (noci, nocciole, arachidi, etc.) e frutta essiccata (prugne, datteri, albicocche, etc.).

La frutta secca in guscio risulta essere largamente diffusa a livello mondiale, viene consumata direttamente come prodotto fresco, essiccato o tostato, ed in parte destinata alla trasformazione industriale per la produzione di snack, preparazioni dolciarie, burro, olio e margarina. Nella frutta secca gli acidi grassi insaturi prevalgono nettamente sui saturi riducendo così i rischi di contrarre aterosclerosi e malattie cardiovascolari, in quanto in grado di contrastare efficacemente gli innalzamenti ematici di trigliceridi e colesterolo.

L'apporto proteico della frutta secca è piuttosto elevato ed è per questo una buona fonte di protidi vegetali, con contenuti che vanno da 31,9 g/100 grammi dei pinoli al 13,8% delle nocciole. Solo le mandorle e le arachidi sono deficienti in aminoacidi solforati (metionina + cisteina), mentre le altre tipologie di frutta secca contengono quantità soddisfacenti di tutti gli aminoacidi essenziali. Il livello dei carboidrati in 100 g di frutta secca va dai 4 g/100 grammi di pinoli a 8,5 g/100 g delle arachidi. Risultano costituiti essenzialmente da zuccheri semplici e fibra alimentare. I notevoli contenuti in fibra (4,5-12,7 g/100g), superiori a quelli di frutta fresca e verdure, possono risultare utili sia nella prevenzione che nel trattamento di numerose alterazioni, quali: malattie intestinali, diabete, ipercolesterolemia, patologie cardiache coronariche, alcune tipologie di neoplasie.

Riguardo ai minerali, i pinoli sono ricchi di potassio, zinco e magnesio, le mandorle lo sono soprattutto di calcio e manganese. Tranne che nelle arachidi, il sodio è scarso o del tutto assente; questa caratteristica rende il consumo di frutta secca adatto anche nell'ambito di diete iposodiche. Inoltre, nutrizionalmente interessanti appaiono gli elevati contenuti di calcio e potassio che, uniti al basso tenore di sodio, esercitano una azione positiva sui meccanismi regolatori della pressione sanguigna. Numerose vitamine sono contenute nella frutta secca.

Nelle arachidi spiccano folati e vitamina B3; le mandorle sono una ricca fonte di vitamina B2 e, soprattutto, di vitamina E ( $\alpha$ -tocoferolo), presente in rilevanti quantità anche nelle nocciole, nelle quali si segnalano buoni tenori di folati; discreti sono anche i contenuti in folati delle noci. I pistacchi hanno i più alti contenuti di vitamina B6, vitamina A e luteina + zeaxantina, mentre i pinoli costituiscono un'eccellente fonte di vitamina K. Altri composti interessanti della frutta secca sono i composti fitochimici come i fitosteroli, variabili tra 72 mg/100 g nelle noci a ben 214 mg/100 g nei pistacchi. Nella frutta secca sono inoltre presenti numerose sostanze ad attività antiossidante biologicamente attive, in grado di proteggere l'organismo dai danni ossidativi responsabili di numerose alterazioni e malattie cronico-degenerative.

Sostanze molto studiate sono lo squalene, di cui è particolarmente ricca la nocciole; i tocoferoli, con la loro duplice funzione vitaminica ed antiossidante; il selenio, che pur non essendo dotato di attività antiossidante diretta svolge un ruolo essenziale nella costruzione dei sistemi di difesa antiossidanti endogeni, proteggendo l'organismo da numerose alterazioni patologiche legate allo stress ossidativo. Altre importanti frazioni ad attività antiossidante della frutta secca sono rappresentati dai composti fenolici di varia natura (flavonoidi e fitoestrogeni, resveratrolo).

L'alto contenuto calorico (tab.1), dovuto all'elevato tenore lipidico, tradizionalmente ha condizionato e limitato il consumo di frutta secca; recenti studi hanno tuttavia accertato che un moderato consumo di questo alimento non provoca incrementi di peso corporeo ma,

al contrario, non solo stimola la sazietà, ed è perciò utile nelle diete a basso tenore in carboidrati mirate al controllo ed alla perdita di peso, ma apporta nel contempo numerosi benefici, tra i quali: riduzione del rischio di malattie cardiovascolari, varie tipologie di cancro, diabete di tipo 2, calcoli biliari, infiammazioni, resistenza all'insulina. Per questi motivi la frutta secca è oggi considerata un elemento importante nella moderna piramide alimentare sia statunitense sia mediterranea e, pertanto, suggerita nelle linee guida alimentari di numerosi Paesi all'interno di una alimentazione equilibrata e salutare; ne è riprova che la FDA degli Stati Uniti ha consentito l'uso nelle confezioni di frutta secca del seguente messaggio: "risultati scientifici suggeriscono, ma non provano, che il consumo di circa 42,5 g al giorno di gran parte della frutta secca, nell'ambito di una dieta povera di grassi saturi e colesterolo, può ridurre i rischi di malattie cardiache (*Food and Drug Administration - FDA*)".

#### Arachidi.

Le arachidi sono originarie del Brasile e sono coltivate per i semi commestibili, dai quali si ricavano altri prodotti alimentari (burro di arachidi). Spesso viene considerata una noce ma è un legume. È detta anche nocciolina, nocciolina americana o spagnoletta. In molti Paesi le arachidi accompagnano piatti di carne, pesce e il pollame, oppure sono usate in salse aromatiche. Le arachidi vengono consumate direttamente, tostate op-

pure vengono pressate per spremere l'olio. Infatti i semi di arachide contengono il 50% circa di olio (55% di acido oleico, 30% di acido linoleico e 15% di acidi grassi saturi) la cui qualità è intermedia fra quello di oliva e quello di altri oli di semi (girasole, mais ecc.). Le arachidi sono un prodotto semideperibile, che può essere mantenuto edule per 5 anni se posto in ottime condizioni di conservazione. Contrariamente, in ambienti di mantenimento inadatti, dopo un solo mese sono interessate da perdite di colore, sviluppo di odori estranei, marcescenza e rancidità, nonché attacchi da parte di muffe.

#### Mandorle.

Le mandorle sono tra i frutti meno calorici, più proteici e più ricchi di fibre. E sono anche quelli con il più alto contenuto di vitamina B3. Una sola manciata (30 g) carica di 7 g di proteine. Assumere una modesta quantità di mandorle la sera apporta una buona dose di magnesio, tranquillante naturale che regolarizza i battiti cardiaci e diminuisce i livelli di adrenalina. Inserendo tre manciate di frutta secca nel proprio menu si aumenta il livello di magnesio nel sangue, riducendo del 40% il rischio cardiovascolare. Le mandorle, come anche gli altri frutti ricchi in grassi, richiedono particolari attenzioni durante la conservazione, legate all'alto contenuto di lipidi polinsaturi, alla contaminazione da aflotossine e all'infestazione da insetti. Lo stoccaggio in guscio è tuttavia piuttosto agevole, in quanto il prodotto risulta

Tabella 1	Nocciole	Noci	Pinoli	Arachidi	Mandorle	Pistacchi
<b>Energia (kcal)</b>	655	<b>689</b>	595	598	603	608
<b>Carboidrati</b>	6,1 g	5,1 g	4,0 g	<b>8,5 g</b>	4,6 g	8,1 g
<b>Grassi</b>	64,1 g	<b>68,1 g</b>	50,3 g	50,0 g	55,3 g	56,1 g
<b>Proteine</b>	13,8 g	14,3 g	<b>31,9 g</b>	29,0 g	22,0 g	18,1 g
<b>Fibre</b>	8,1 g	6,2 g	4,5 g	10,9 g	<b>12,7 g</b>	10,6 g
<b>Vitamina E</b>	15,00 mg	4,0 mg	-	-	<b>26,0 mg</b>	4,0 mg
<b>Ferro</b>	3,3 mg	2,4 mg	2,0 mg	3,5 mg	3,0 mg	<b>7,3 mg</b>
<b>Calcio</b>	150 mg	61 mg	40 mg	64 mg	<b>240 mg</b>	131 mg
<b>Fosforo</b>	322 mg	300 mg	466 mg	283 mg	<b>550 mg</b>	500 mg
<b>Energia (kcal)</b>	466 mg	603 mg	-	680 mg	780 mg	<b>972 mg</b>

(Tabella di composizione degli alimenti, CREA)



efficacemente protetto dal contatto con agenti esterni. In tali condizioni normali, i semi possono conservarsi anche per un anno senza mostrare cambiamenti significativi. Se confezionate, le mandorle sgusciate e pelate presentano una shelf-life (data di scadenza) di 9 mesi.

### **Nocciole.**

Le nocciole non possono essere considerate una buona fonte proteica, poiché il rapporto tra proteine e grassi è troppo sbilanciato a favore di questi ultimi. In pratica per assumere una quantità sufficiente di proteine mangiando nocciole bisognerebbe assumere troppi grassi e quindi troppe calorie. Le nocciole sono, dopo le mandorle, la frutta secca che contiene la quantità maggiore di vitamina E. Sono un'ottima fonte di fitosteroli, sostanze ritenute importanti nella prevenzione delle malattie cardiovascolari e per ridurre i livelli di colesterolo LDL e trigliceridi. Ovviamente attenzione a non esagerare perché il fattore peso corporeo influisce in maniera più sfavorevole nei confronti delle malattie cardiovascolari. Anche la nocciola presenta le problematiche di conservazione tipiche della frutta secca, legate alla suscettibilità della componente grassa all'ossidazione e come per tutta la frutta secca, la contaminazione fungina vede in prima linea le muffe del genere *Aspergillus*. Le nocciole possono essere conservate con

o senza guscio, allo stato fresco o essiccato. Le nocciole in guscio possono essere conservate all'aria per 3-4 mesi a 3-5 °C ed a una umidità relativa del 50-70% o per 5-6 mesi nelle medesime condizioni di umidità, ma ad una temperatura inferiore (1-2 °C).

### **Noci.**

Le noci hanno una buona dose di proteine, quindi sono un buon alimento anche per chi desidera recuperare il tono muscolare dopo la palestra. La dose è di circa 7 noci al giorno. Le noci sono una delle rare fonti di acido alfa linolenico, un acido grasso essenziale (appartenente alla famiglia degli omega-3) che dobbiamo necessariamente assumere con l'alimentazione. È anche una buona fonte di omega-6. Le noci del Brasile sono un concentrato di selenio mentre le noci pecan (estetivamente molto simili alle noci comuni) sono il frutto a guscio in assoluto più ricco di antiossidanti. Le noci di macadamia sono il tipo di frutta secca lipidica con la quantità maggiore di grassi: ben il 67%, di cui il 71% è rappresentato da acidi grassi insaturi. Hanno un sapore particolare, dolce e delicato. Sono molto costose, poiché la produzione è piuttosto limitata. Il deterioramento ed il danneggiamento delle noci durante la raccolta, il trasporto e la conservazione, sono causati da insetti, funghi ed umidità e non devono essere mantenute per

lunghi periodi di tempo a temperature superiori a 10 °C. La conservazione di noci in guscio non essiccate, destinate al consumo fresco, viene effettuata in ambienti refrigerati a 8-10 °C per un periodo non superiore a 15 giorni, a bassa illuminazione e ponendo il prodotto in contenitori idonei (bin, casse, sacchetti, cartoni, ecc), puliti e privi di inquinanti che possano alterarne le caratteristiche organolettiche. Il mantenimento per un periodo di 6-12 mesi è assicurato da una temperatura di 8-10 °C ad una umidità relativa del 60-70%.

### **Pinoli.**

Circa 1/3 del peso edibile dei pinoli è costituito da proteine. Inoltre sono un'ottima fonte di fosforo. I pinoli presentano le stesse problematiche di conservazione già viste per l'altra frutta secca; essendo particolarmente ricchi in acidi grassi polinsaturi, sono fortemente sottoposti al rischio di irrancidimento ed al conseguente deterioramento della qualità organolettica. I pinoli possono essere conservati sia sgusciati che interi. La buona pratica di conservazione prevede lo stoccaggio in ambienti privi di odori estranei, al buio, ad una temperatura compresa tra 0 e 3 °C ed a una umidità relativa non superiore al 65%. In queste condizioni il prodotto sgusciato può essere conservato per un periodo di circa 12 mesi.

### **Pistacchi.**

I pistacchi contengono elevate quantità di fitosteroli, molecole vegetali che riducono il colesterolo cattivo (LDL-C). Infatti sono tra la frutta secca più ricca di antiossidanti: 30g di pistacchi secchi contengono 0.6 mg di vitamine E e 64 mg di fitosteroli. Sono inoltre un'ottima fonte di ferro e potassio nonché di rame e magnesio. Anche i pistacchi, se coltivati in condizioni che espongono la pianta a grandi stress e se malamente ripuliti dal mallo e/o conservati a temperature ed umidità non idonee, possono risultare contaminati da aflotossine. I pistacchi appena raccolti hanno un contenuto in acqua compreso tra il 40 ed il 50% e vengono essiccati fino ad un tenore di umidità del 5% al fine di incrementarne la shelf-life. Alla rimozione del guscio e del tegumento, una colorazione verde brillante del seme è indice di un

prodotto fresco e ben conservato. In ambiente ventilato e con umidità relativa del 65%, i pistacchi possono essere conservati per 12 mesi a 20 °C, 18 mesi a 10 °C e per 24 mesi a 0 °C, con deterioramenti minimi nella qualità.

In conclusione, poche noci, mandorle o arachidi a settimana possono ridurre di oltre 1/3 il rischio di cardiopatia legata al colesterolo, perché provocano un incremento del colesterolo HDL ed una riduzione dell'LDL-colesterolo. Anche la noce, una volta inserita stabilmente nella dieta, determinerebbe una riduzione delle patologie cardiovascolari, principalmente per la sua azione anti-aterosclerotica. Le noci apportano grassi omega-3 (ne hanno più del salmone) e antiossidanti come i polifenoli (ne hanno più del vino rosso). Inoltre, qualche noce al giorno sembra anche migliorare il tono dell'umore.

Uno studio ha rivelato che consumare grassi migliora i livelli di testosterone. Per questo, e per evitare di affaticare il sistema cardio-vascolare, è preferibile consumare acidi grassi monoinsaturi contenuti nel pesce e nella frutta secca (noci, mandorle e nocciole). D'altra parte la frutta essiccata può contenere additivi come l'acido sorbico (E200), che impedisce lo sviluppo di lieviti e muffe, ma potrebbe indurre reazioni allergiche (da contatto). Nella frutta secca si possono trovare anche il diossido di zolfo o anidride solforosa (E220) e i solfiti (E 221, E 222, E 223, E 224, E 226, E 227, E 228), che inibiscono lo sviluppo di microbi e impediscono l'imbrunimento per l'ossidazione, ma potrebbero, nelle persone sensibili (asmatiche, con orticaria cronica o intolleranti all'aspirina) scatenare reazioni allergiche. Se siete a rischio di sviluppare reazioni a queste sostanze, leggete bene l'etichetta prima dell'acquisto. Inoltre la frutta secca, se associata ad un frutto fresco, come una mela o un kiwi, rappresenta un ottimo spuntino ed un valido alleato per la nostra salute ed il nostro benessere quotidiano.

*“La frutta secca non fa ingrassare, anzi aiuta a dimagrire. Contiene importanti nutrienti e dà una mano a mantenere la salute e il peso entro i limiti normali”.*

*(Umberto Veronesi)*

# U

UROLOGIA  
PEDIATRICA

## Le cisti dell'epididimo

*Fabio Ferro - Specialista in Andrologia e Urologia Pediatrica - Consulente Gruppo Bios SpA*

Tra le tumefazioni scrotali benigne, frequente causa di consulto urologico, le cisti dell'epididimo hanno la maggiore prevalenza e sono considerate da recenti studi in progressivo aumento<sup>[1]</sup>. Localizzate di solito a livello del polo superiore della gonade, le cisti dell'epididimo possono essere multiple e bilaterali. Da un punto di vista eziopatogenetico sono considerate disontogenetiche, derivanti da residui vestigiali, oppure spermatoceeli. Il loro reperto è più spesso occasionale, in corso di una valutazione ecografica per altre cause o motivata dal dolore scrotale. La diagnosi differenziale è con le cisti semplici o dermoidi intra-testicolari, con la cisti della tunica albuginea, con il linfangioma e con il tumore adenomatoide dell'epididimo.

L'ecografia non consente di differenziare le cisti semplici dagli spermatoceeli e per la diagnosi dei secondi è quindi necessaria la presenza degli spermatozoi. Una tumefazione scrotale palpabile, sferica o ovoidale, liscia e non dolente deve fare sospettare una cisti dell'epididimo già all'esame clinico e l'ecografia è lo studio che può confermare la diagnosi. La patogenesi è ancora discussa. L'esposizione embrionaria al dietilstilbestrolo, frequentemente utilizzato come farmaco antiaborto fino all'inizio degli anni Settanta del XX secolo, è considerata un fattore patogenetico certo.

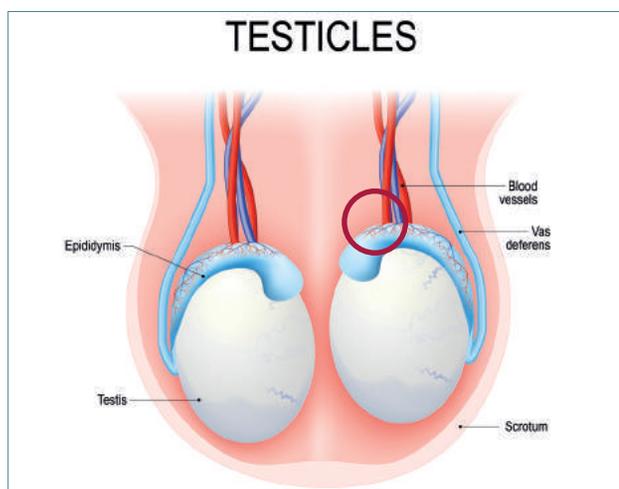


Fig.1 - Gonadi maschili.

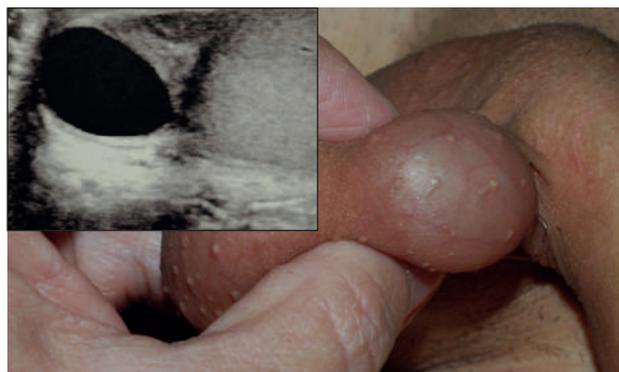


Fig.2 - La palpazione della cisti dell'epididimo e lo studio ecografico che conferma la natura liquida della tumefazione.

Si ritiene che gli “*endocrine disrupters*” ambientali siano responsabili, come preconizzato da Skakkebaek, dell’incremento delle anomalie dell’apparato genitale maschile, comprese le cisti dell’epididimo<sup>[3]</sup>.

L’assunzione di fitoestrogeni con la dieta e l’uso di droghe ricreative, come la cannabis, sono tra i possibili fattori patogenetici delle cisti dell’epididimo, mentre Wollin suggerisce che possano formarsi dalla progressiva dilatazione di residui vestigiali che non comunicano con la via secretoria spermatica<sup>[4]</sup>. È logico pertanto ipotizzare due differenti meccanismi eziopatogenetici, anche se entrambi possono fare riferimento a un’anomalia congenita per la presenza di un residuo embrionario o per la mancata connessione di un cono efferente alla rete epididimaria con la sua progressiva dilatazione.

Anche un quadro infiammatorio (epididimite) può essere la causa di una ostruzione fibrotica post-flogistica delle vie seminferie. Le cisti dell’epididimo sono descritte in associazione con la fibrosi cistica, la sindrome di Von Hippel-Lindau, il rene policistico e il criptorchidismo ma non è possibile stabilire con certezza quanto tale rilievo sia solo dovuto alla maggiore frequenza del controllo ecografico diretto ai quadri sindromici.

È stato condotto uno studio di 2031 ecografie in 1765 pazienti pediatriche finalizzato a rilevare la prevalenza delle cisti dell’epididimo, la loro distribuzione per età e il rapporto tra il volume della cisti e quello della gonade. I casi sono stati divisi in gruppi con 5 anni di intervallo. La cisti dell’epididimo è stata scoperta in 254 pazienti (14.4%). Con l’aumentare dell’età la prevalenza aumenta dal 9% del gruppo più giovane a oltre il 50% di quello di oltre 15 anni. Circa l’80% dei casi sono stati reperti occasionali mentre solo nel 20% lo studio ecografico era diretto alla valutazione

di una tumefazione scrotale palpabile<sup>[5]</sup>. Diversi studi hanno dimostrato la completa regressione spontanea delle cisti dell’epididimo in percentuale significativa.

In 49 pazienti osservati per tumefazione scrotale o scrotoalgia o reperto occasionale e seguiti ecograficamente la cisti dell’epididimo ha subito la completa involuzione in 14 casi e la riduzione volumetrica in 2<sup>[6]</sup>. Si suggerisce di asportare solo le cisti che permangono voluminose dopo un intervallo di 6-12 mesi e quelle sintomatiche (dolore, emorragia intracistica, torsione) rassicurando pazienti e famiglie sulla loro benignità. Mentre nell’adulto, per l’idrocele e per le cisti dell’epididimo, è stato suggerito il trattamento mediante scleroterapia, evacuando per puntura il liquido cistico e introducendo alcool o polidocanolo, in età pediatrica, adolescenziale o nel giovane adulto, si preferisce l’asportazione chirurgica per il possibile estendersi della fibrosi dovuta all’agente sclerosante al parenchima epididimario con compromissione anatomica della fertilità<sup>[7]</sup>.

L’uso di mezzi d’ingrandimento ottico (loopes o microscopio) è importante per una chirurgia che rispetti la via seminifera così come sono da osservare alcuni principi chirurgici per evitare che una sutura compressiva dell’organo ne determini l’ostruzione meccanica. Il controllo ecografico di 26 pazienti con età media 19 anni (10-28 anni) operati all’età media di 12.2 anni (2-16 anni) per spermatocele<sup>[16]</sup> o cisti disontogenetica<sup>[10]</sup>, ha rivelato in 13 casi una o più cisti a carico dell’epididimo opposto e in 8 la presenza di cisti in entrambi gli epididimi. Un solo paziente presentava una voluminosa cisti con indicazione all’asportazione<sup>[8]</sup>.

Questa esperienza conferma l’opportunità di programmare la correzione solo delle cisti dell’epididimo voluminose o sintomatiche.

#### Bibliografia

1. K. Homayoon, C.D. Suhre, G.F. Steinhardt. Epididymal cysts in children: natural history. *J Urol* (2004) 171:1274
2. E.D. Whitehead and E. Letter. Genital abnormalities and abnormal semen analysis in male patients exposed to diethyl-stilbestrol in utero. *J Urol* (1981) 125:47
3. N.E. Skakkebaek, E. Rajpert-Demetys. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* (2001) 16
4. M. Wollin, F.F. Marshall, M.P. Fink, et Al. Aberrant epididymal tissue: a significant clinical entity. *J Urol* (1987) 138:1247
5. Z.Q. Posey, H.J. Ahn, J.J. Cen, G.F. Stenhardt. Epididymal cysts and testicular size: a sonographic survey of 1765 patients. *American Academy of Pediatrics, Conference Paper, October 2009*
6. V. Eriksi, M. Hosgor, N. Aksoy, et Al. Management of epididymal cysts in childhood. *J Pediatr Surg* (2013) 48:2153
7. T. Sigurdsson, J.E. Johansson, S. Jahnson, et Al. Polidocanol sclerotherapy for hydroclers and epididymal cysts. *J Urol* (1994) 151:898
8. F. Ferro, A. Lais, G. Ciprandi et Al. Cisti dell’epididimo nel bambino e nell’adolescente. *Andrologia’96 a cura di F. Menchini Fabris, P. Rossi, P. Turchi. Monduzzi Editori, Bologna, 1996, pag 633.*

P

PNEUMOLOGIA

## L'Ossido Nitrico nell'asma bronchiale allergico

*Francesco Mattioli - Specialista in Broncopneumologia, Allergologia e Immunologia Clinica - Consulente Gruppo Bios SpA*



L'**asma bronchiale** è una malattia cronica delle vie aeree, caratterizzata da ostruzione bronchiale, solitamente reversibile (spontaneamente o dopo terapia), da iperreattività bronchiale e da un accelerato declino della funzione respiratoria che può evolvere, in alcuni casi, in una ostruzione irreversibile delle vie aeree. Si manifesta clinicamente con tosse, espettorato sieromucoso, respiro sibilante e senso di costrizione toracica, in genere correlato all'entità dell'ostruzione bronchiale, ma non in maniera costante.

L'asma interessa circa 300 milioni di individui in tutto il mondo, con maggiore incidenza nei paesi industrializzati, dove la frequenza è aumentata negli ultimi 30 anni di pari passo con l'incremento dell'urbanizzazione. Più recentemente il trend dell'asma degli adulti sembra in fase di plateau in molte nazioni (Inghilterra, Svizzera, Italia, Australia e Messico), mentre quello dei bambini è in diminuzione.

Le ragioni sono da ricercare nel miglioramento dei trattamenti antiastmatici e nel raggiungimento della "saturation" dei soggetti suscettibili. I dati nazionali e internazionali dimostrano comunque un insufficiente controllo dell'asma, nonostante la diffusione delle Linee Guida, probabilmente per il fatto che solo una minoranza dei pazienti asmatici viene visitata dallo specialista o comunque da un medico, e correttamente trattato. Le manifestazioni cliniche dell'asma sono il risultato di una complessa interazione tra le caratteristiche genetiche dell'individuo, ancora in via di definizione, e l'ambiente che lo circonda.

L'**atopia** è il fattore principale di rischio geneticamente trasmissibile, che consente lo sviluppo di sensibilizzazione verso vari allergeni, ma anche le infezioni batteriche e virali e alcune esposizioni occupazionali possono essere importanti fattori di rischio. Le ripetute esposizioni nel tempo a tali stimoli possono favorire lo sviluppo di **iperreattività bronchiale** e la cronicizzazione delle manifestazioni cliniche e funzionali dell'asma. La diagnosi di asma bronchiale è relativamente semplice se il paziente viene osservato in corso di accesso asmatico, mentre è difficile da formulare nel caso di pazienti in fase di stato,

o comunque con sintomatologia di tipo discontinuo o lieve. In queste condizioni l'esame obiettivo e la spirometria possono risultare normali e la diagnosi è solo ipotizzabile, sulla base dei dati anamnestici e non con certezza. In realtà le osservazioni effettuate in broncoscopia con prelievo biotico e broncolavaggio [BAL] dimostrano la presenza di una flogosi persistente anche nei periodi intercritici.

Questa procedura diagnostica, sarebbe ottimale anche per la definizione dei diversi fenotipi, se non avesse il grosso limite dell'invasività. La flogosi delle vie aeree rappresenta il marker precoce dell'asma bronchiale, evidenziabile nelle forme precliniche e nei quadri di lieve entità. Le cellule maggiormente rappresentate sono gli eosinofili, presenti nella maggior parte delle forme di natura allergica, e i neutrofilo (asma neutrofilo), oltre ad altri vari tipi cellulari meno rappresentati.

Da queste considerazioni emerge pertanto la necessità, indicata dalla *Global Initiative for Asthma* di individuare "**markers di flogosi**" con tecniche non invasive, standardizzabili e ripetibili per il monitoraggio dell'infiammazione nell'adulto e soprattutto nel bambino, da utilizzare nella pratica clinica.

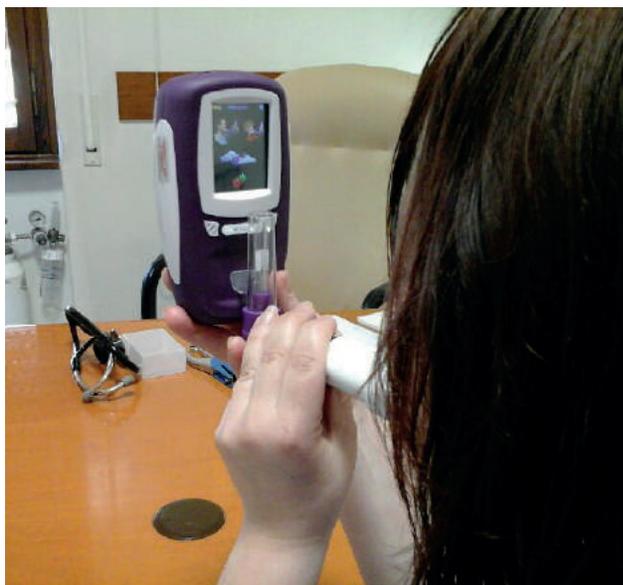
### **FeNO.**

Tale obiettivo è stato raggiunto recentemente con l'utilizzo di apparecchi capaci di misurare la concentrazione di **Ossido Nitrico (FeNO)** nel gas espirato (espressi in PPB ovvero parti per bilione). La sua concentrazione correla con il grado di infiammazione eosinofila delle vie aeree. Esso viene prodotto da sistemi enzimatici chiamati **ossido nitrico sintetasi (NOS)** e regola diverse funzioni dell'organismo (pressione arteriosa, respirazione, coagulazione, killing batterico, funzioni cerebrali etc).

La sintesi avviene a partire dalla L-arginina convertita in L-citrullina dalla NOS, presente in cinque forme di cui tre costitutive (eNOS endoteliale con gene sul cromosoma 7; nNOS neuronale con gene sul cromosoma 12, ed mtNOS mitocondriale) e due inducibili (mNOS macrofagico con gene sul cromosoma 17 ed OA NOS osteo-cartilagineo). Il processo

avviene in vari tessuti, ma soprattutto a livello polmonare, dove la NOS è presente nelle cellule epiteliali, nei macrofagi alveolari, e in altre cellule infiammatorie per svolgere la sua funzione di mediatore transcellulare in molti e differenti processi biologici.

### Misura del FeNO



Si esegue facendo ventilare il paziente, a partire da capacità polmonare totale (CPT), con un flusso espiratorio completo e costante di circa 50 ml/sec. “in un boccaglio” connesso con un restrittore, collegato all’analizzatore a chemiluminescenza. Il valore di FeNO va registrato quando si raggiunge un plateau di almeno tre secondi, e il valore finale si ottiene dalla media di almeno tre misurazioni ottimali. In tal modo i dati raccolti secondo le Linee Guida dimostrano che, nei soggetti non asmatici, le concentrazioni di FeNO sono inferiori a 12 PPB.

Nei soggetti asmatici invece, i valori di FeNO aumentano nelle esacerbazioni dell’asma atopico, si riducono con la terapia antiinfiammatoria e tornano a salire quando i dosaggi dei CSI vengono ridotti. Il loro livello correla con i valori di eosinofilia nell’espettorato indotto, con l’iperreattività bronchiale all’AMP, con l’esercizio fisico e sono aumentati anche nella fase tardiva della stimolazione con allergeni specifici. Possono pertanto discriminare i soggetti asmatici atopici sensibilizzati in buon controllo tera-

peutico (FeNO normale) da quelli non controllati (FeNO aumentato) con elevata sensibilità e specificità, anche rispetto ai test di funzionalità respiratoria. Al contrario, non è stata riscontrata correlazione con la sintomatologia nei soggetti non atopici.

### Correlazione con le PFR?

Non c’è correlazione con i test di funzionalità polmonare. Pertanto possiamo dire che i valori di FeNO correlano con il grado di infiammazione eosinofila delle vie aeree più che con il grado di ostruzione bronchiale, e da ciò si può comprendere il diverso significato di queste indagini che devono essere eseguite entrambe a completamento di un organico studio della malattia.

### Rapporto con la terapia anti-infiammatoria.

La terapia antinfiammatoria con steroidi per via orale o per via inalatoria, determina una rapida riduzione dei livelli di FeNO nei soggetti asmatici entro pochi giorni dall’inizio della terapia e risulta essere dose-dipendente. Comportamento analogo si può rilevare con l’utilizzo degli antagonisti recettoriali dei leucotrieni. Consensualmente alla riduzione delle posologie di tali farmaci, si può osservare un incremento dei livelli di FeNO suggerendo la possibilità che esso possa essere utilizzato come sistema di monitoraggio della terapia e di efficacia della stessa.

Non è stato osservato analogo comportamento durante terapia con beta2-agonisti.

**In conclusione** la misurazione del **FeNO** è un test semplice, non invasivo, ripetibile e validato, per il monitoraggio dell’infiammazione asmatica, delle ricacutizzazioni di malattia e degli effetti della terapia antiinfiammatoria. Può aiutare nella comprensione dei meccanismi patofisiologici che sono alla base della malattia e nella definizione dei suoi fenotipi. È necessario comunque proseguire con la ricerca di altri markers dell’asma bronchiale per poter giungere a una diagnosi di certezza in tempi brevi onde instaurare il più precocemente possibile una adeguata terapia antiinfiammatoria e broncodilatatrice.

# C

## CARDIOLOGIA

### L'elettricità nella vita. Passato e presente

*Giovanni Truscelli - Specialista in Malattie dell'Apparato Cardiovascolare - Consulente Gruppo Bios SpA*

La storia della Cardiologia percorre un cammino parallelo alla scoperta dell'elettricità.

Già alla fine del 1700, gli esperimenti in laboratorio di Luigi Galvani avevano messo in luce la presenza di una "elettricità interna" agli organismi animali.

Nel 1791 il frutto del suo lavoro fu pubblicato nel "*De viribus electricitatis in motu musculari*": i movimenti delle rane decapitate erano la conseguenza del collegamento metallico tra i nervi lombari e i muscoli delle cosce.

Partendo dai suoi esperimenti, Galvani intuì che in tutti gli esseri viventi gli stimoli elettrici originavano nel cervello e si propagavano ai muscoli tramite i nervi. Tuttavia, all'epoca non mancarono varie "querelle".

Alessandro Volta, noto professore di Fisica a Pisa, si oppose a questa teoria. Sostenne fortemente che l'elettricità non fosse interna ai viventi. Più in particolare, era il potenziale di contatto tra due conduttori metallici di specie diversa e l'animale morto a causare il movi-

mento anatomico in virtù del flusso elettrico propagato. Da queste evidenze, a distanza di anni, nacque la "pila" che portò in auge la figura di Volta in tutto il mondo.

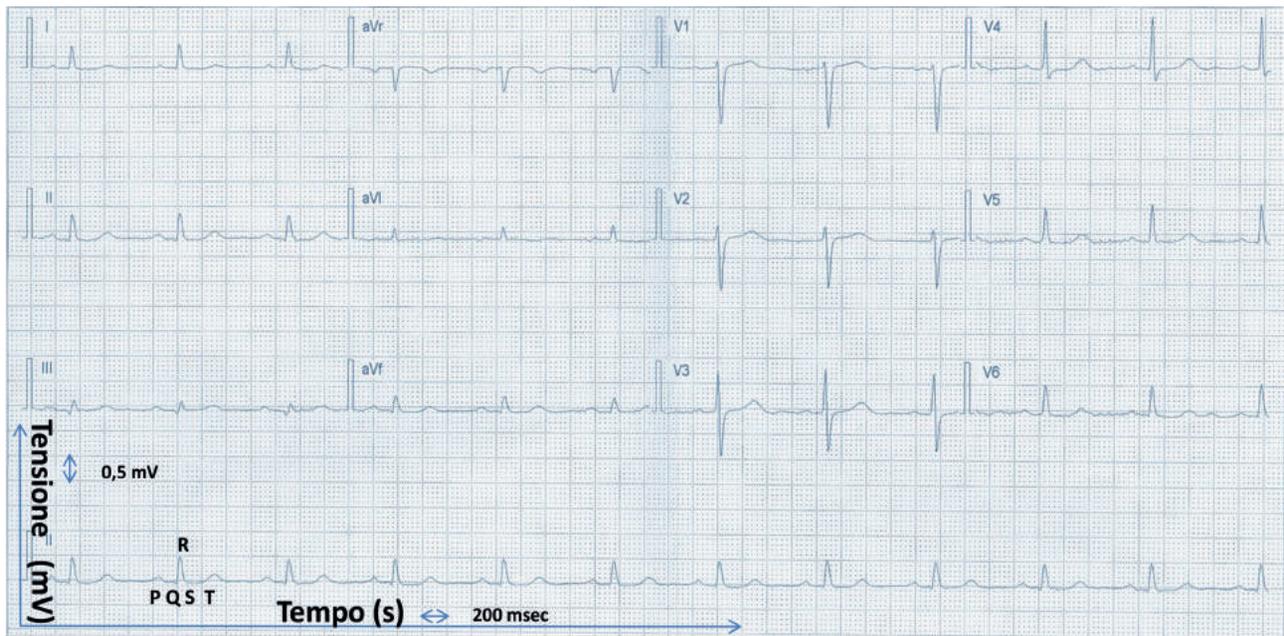
Galvani, al contrario, venne quasi dimenticato: morì povero e abbandonato.

In realtà, i due scienziati studiarono due aspetti diversi di uno stesso fenomeno.

Bisognerà aspettare il secolo successivo affinché il francese Augustus Desiré Waller e l'olandese Willem Einthoven confermino con i loro studi le intuizioni di Galvani: tutti gli organismi viventi possedevano una propria elettricità, sinonimo della loro "vitalità".

L'attività cardiaca durante il suo funzionamento poteva essere finalmente registrata dalla superficie del corpo e riprodotta su carta mediante l'ideazione dell'elettrocardiografo.

Waller rimase il primo vero inventore dello strumento. Fu Einthoven, comunque, a perfezionarlo ulteriormen-



ECG di un uomo di 75 anni (edited by Truscelli G - all rights reserved)

- P:** attivazione elettrica atriale (depolarizzazione)
- PQ:** tratto isoelettrico, tempo tra l'attivazione elettrica atriale e quella ventricolare comprendente altresì l'attivazione del nodo atrio-ventricolare, del fascio di His, delle branche e del sistema specializzato di conduzione i cui voltaggi non sono percepibili sulla superficie corporea dai normali elettrocardiografi ma solo dalla elettrocardiografia intracardiaca
- QRS:** tempo della depolarizzazione (contrazione) ventricolare che essendo imponente maschera la ripolarizzazione (rilasciamento) dell'atrio
- ST:** tratto isoelettrico, tempo in cui tutte le cellule del ventricolo sono depolarizzate (contratte), pertanto non sono rilevabili movimenti elettrici
- T:** ripolarizzazione (rilasciamento) dei ventricoli
- QT:** tempo complessivo della contrazione e del rilasciamento ventricolare

te e a codificare le prime leggi in materia “vettoriale”<sup>[1]</sup> che permisero l'applicazione clinica dell'elettocardiografo ai malati.

Nacque così la cardiologia moderna che si avvaleva della elettrocardiografia. Fu proprio per questo che nel 1924 Einthoven ottenne il premio Nobel.

Nel XX secolo, l'analisi e lo studio elettrocardiografico rappresentano un importante strumento diagnostico capace di rilevare precocemente le malattie cardiologiche, a basso costo e senza effetti collaterali.

Il riscontro di “segni elettrocardiografici” suggestivi permette di diagnosticare sia alcune malattie genetiche sia quei difetti a carico delle camere cardiache che rappresentano una delle cause più comuni di **“morte improvvisa”**.

Con questo termine si identificano i decessi inaspettati in soggetti apparentemente in buono stato di salute, entro un'ora dall'insorgenza dei loro sintomi<sup>[2]</sup>.

Più in particolare, si stima che le malattie cardiovascolari siano responsabili a livello mondiale di 17 milioni di morti l'anno e che circa il 25 % di questi decessi<sup>[3]</sup> rappresentino morti improvvise “cardiache”<sup>[4][5][6]</sup>.

Queste sono legate:

- alla presenza di una patologia cardiaca congenita o acquisita, potenzialmente fatale;
- all'accertamento autoptico post-mortem di una precisa alterazione anatomica cardiaca o vascolare in grado di determinare l'evento;
- all'insorgenza di una aritmia fatale, nel caso in cui lo studio autoptico non abbia identificato cause letali di natura non cardiaca.

Il rischio di morte cardiaca improvvisa differisce tra i due sessi. È più alto negli uomini rispetto alle donne ed aumenta con l'età<sup>[7]</sup>.

Tra i giovani<sup>[8][9]</sup> le principali cause sono:

- le “canalopatie”: alterazioni genetiche dei canali io-

nici delle cellule cardiache;

- le “cardiomiopatie”: malattie del muscolo cardiaco, caratterizzate da un’alterazione anatomico-funzionale che riduce la capacità contrattile del cuore;
- le “miocarditi”: infiammazioni del muscolo cardiaco in genere associate ad infezioni virali, batteriche o fungine;
- le “sostanze da abuso”.

Negli adulti e nella popolazione anziana, al contrario, l’eziopatogenesi è rappresentata dalla “cardiopatía ischemica”, dalle “malattie valvolari” e dalla “insufficienza cardiaca”.

Per tali motivi, è raccomandata l’esecuzione di un ECG e di una visita cardiologica:

- nei primi mesi di vita del bambino;
- nei soggetti che praticano sport al fine di riconoscere precocemente eventuali segni suggestivi di patologie responsabili dell’arresto cardiaco;
- in tutti coloro che presentano uno o più fattori di rischio cardiovascolare (vasculopatia, diabete, ipertensione, forte abitudine tabagica, ecc.) come elemento indispensabile per una corretta valutazione globale ed individuale che potrà avvalersi anche di altre metodiche scelte, caso per caso, in base:

1) alla coesistenza o meno di una eventuale sintomatologia (affanno, dolore accentuato dagli sforzi, palpitazione, ecc...);

2) alla storia clinica;

3) all’esame obiettivo eseguito.

Per esempio, nel caso in cui il paziente riferisca “palpitazioni” verrà consigliato di eseguire un elettrocardiogramma delle 24 h (ECG sec Holter/24 h) al fine di individuare e classificare le aritmie responsabili della sintomatologia avvertita. Al contrario, in presenza di episodi di dolore toracico durante le quotidiane attività della vita (salire due rampe di scale, portare un peso, ecc...) sarà utile integrare la valutazione specialistica cardiologica con un ecocardiogramma transtoracico color-Doppler ed un ECG sotto sforzo al cicloergometro al fine di poter escludere la presenza di una coronaropatia.

Concludendo, una costante fonte di energia scorre dentro di noi. Da essa originano le nostre emozioni, il nostro movimento: la vita. “Prevenire” le malattie cardiovascolari, oggi, significa “fotografarla” mediante un semplice elettrocardiogramma. In questo nostro meraviglioso *viaggio terreno*, a distanza di anni, ogni esame elettrocardiografico parlerà di noi mostrandoci “*chi eravamo un tempo*” e “*chi siamo*”.

È solo conoscendo meglio quello “*che eravamo*” che possiamo comprendere più a fondo “*chi siamo*” con la certezza di poter insieme costruire un futuro migliore.

## Bibliografia

- 1 Einthoven W, Fahr G, De Waart A. On the direction and manifest size of the variations of potential in the human heart and on the influence of the position of the heart on the form of the electrocardiogram. *Am Heart J* 1950; 40(2): 163211.
- 2 Priori SG, Blomstrom m-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2015 Nov 1;36(41):2793-867.
- 3 Mendis SPP, Norrving B. *Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control*. Geneva: World Health Organization, 2011.
- 4 Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death - executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Eur Heart J* 2006;27: 2099-2140.
- 5 Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. Executive summary: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Europace* 2013;15: 1389- 1406.
- 6 Fishman GI, Chugh SS, Dimarco JP, et al. Sudden cardiac death prediction and prevention: report from a National Heart, Lung, and Blood Institute and Heart Rhythm Society Workshop. *Circulation* 2010; 122:2335- 2348.
- 7 Eckart RE, Shry EA, Burke AP, et al. Department of Defense Cardiovascular Death Registry Group. Sudden death in young adults: an autopsy-based series of a population undergoing active surveillance. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1254- 1261.
- 8 De Noronha SV, Behr ER, Papadakis M, Ohta-Ogo K, et al. The importance of specialist cardiac histopathological examination in the investigation of young sudden cardiac deaths. *Europace* 2014;16:899- 907.
- 9 Mazzanti A, O’Rourke S, Ng K, Miceli C, et al. The usual suspects in sudden cardiac death of the young: a focus on inherited arrhythmogenic diseases. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2014;12: 499- 519.



FROM BENCH TO BEDSIDE

## I BENEFICI CLINICI DELLA RICERCA: SELEZIONE DALLA LETTERATURA SCIENTIFICA

a cura di **Maria Giuditta Valorani** - PhD, Research Associate, Queen Mary University of London - UK

### ANALISI DI GENETICA MOLECOLARE E PEDIGREE PER EVIDENZIARE I GENI DELL'INTELLIGENZA

<https://www.nature.com/articles/s41380-017-0005-1.pdf>

Publicato sulla rivista *Molecular Psychiatry* un ampio studio di ricerca su l'analisi genomica di dati familiari che rivelano ulteriori effetti genetici su l'intelligenza e la personalità.

Coordinato dall'Università scozzese di Edimburgo e guidato dai professori David Hill e Ian Deary lo studio è stato basato sull'analisi del genoma di 24.090 persone, prendendo in analisi più di 500 geni, dieci volte in più di quanto si pensasse finora, distribuiti in 187 regioni del *DNA* umano.

Questi campioni sono stati raccolti, elaborati e archiviati utilizzando procedure standard presso la *Wellcome Trust Clinical Research Facility Genetics Core* di Edimburgo.

Il risultato promette di aprire la strada a futuri test dell'intelligenza basati sull'analisi del *DNA*. I ricercatori hanno poi confrontato i dati genetici, con i risultati relativi al quoziente intellettivo ottenuti da test verbali e numerici. Ciò ha permesso di identificare 538 geni che svolgono un ruolo nell'intelligenza, contro i 52 identificati finora. I geni legati all'intelligenza sembrano influenzare anche altri processi biologici: per esempio alcuni sono associati alla longevità, mentre la capacità di risolvere i problemi sembra legata alla migrazione delle cellule nervose da un'area all'altra del cervello.



## MITOCONDRI SANI POTREBBERO FERMARE L'ALZHEIMER

<https://www.nature.com/articles/nature25143>

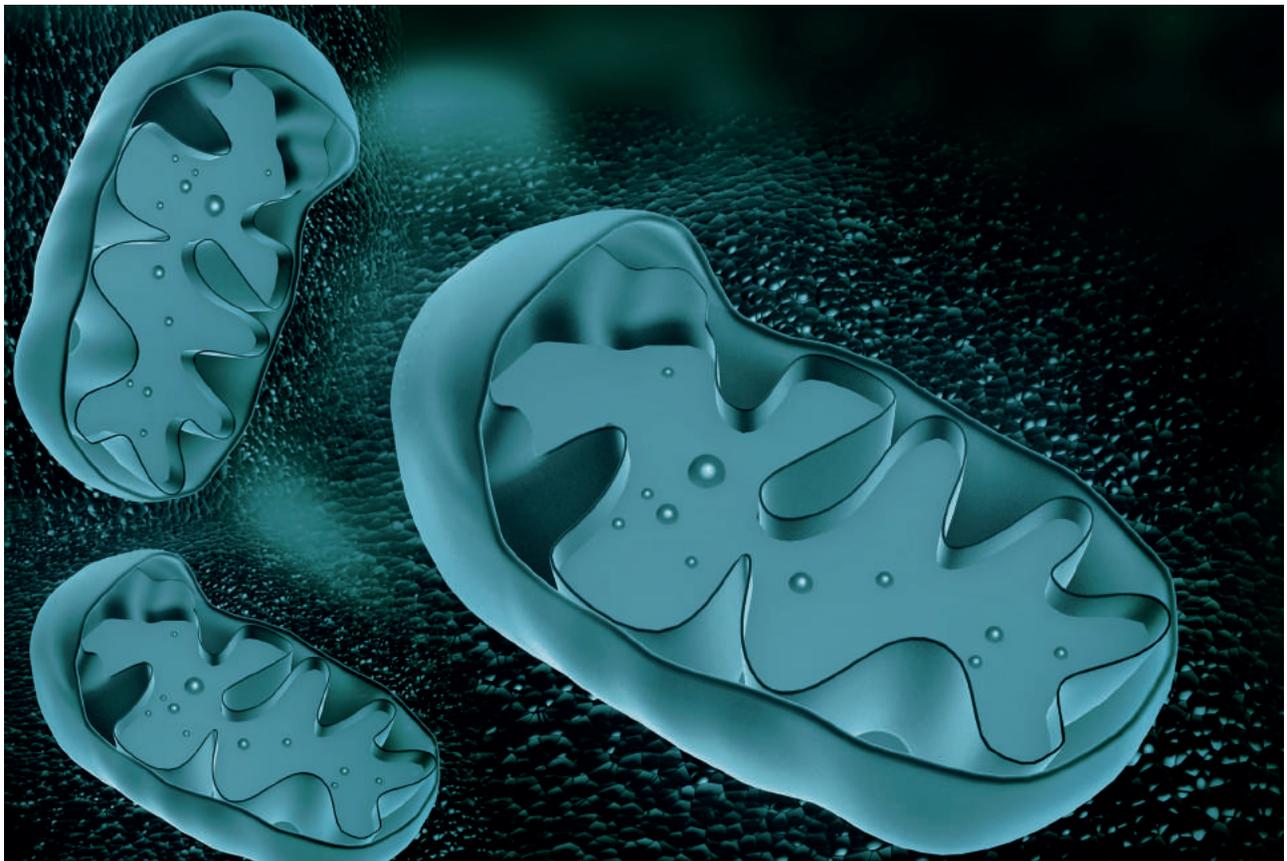
Un gruppo di ricercatori dell'*Ecole Polytechnique Fédérale di Lausanne (EPFL)* in Svizzera in collaborazione con ricercatori del *Department of Translational Science and Molecular Medicine della Michigan State University* in USA, hanno pubblicato il risultato della loro interessante ricerca su la prestigiosa rivista *Nature*: “L'aumento della proteostasi mitocondriale riduce la proteotossicità dell'amiloide-beta”.

La malattia di *Alzheimer* è una malattia comune e devastante caratterizzata dall'aggregazione del peptide *amiloide-β*. Tuttavia, sappiamo relativamente poco sui meccanismi molecolari sottostanti o su come trattare i pazienti con malattia di *Alzheimer*, che è la forma più comune di demenza e neurodegenerazione in tutto il mondo. Uno dei principali segni distintivi della malattia è l'accumulo di placche tossiche nel cervello, formate appunto dall'aggregazione anomala

di una proteina chiamata beta-amiloide all'interno dei neuroni. Ancora senza cura, l'*Alzheimer* rappresenta un onere significativo per i sistemi di sanità pubblica. La maggior parte dei trattamenti si concentra sulla riduzione della formazione di placche amiloidi, ma questi approcci sono stati inconcludenti. Di conseguenza, gli scienziati stanno ora cercando strategie di trattamento alternative, una delle quali è considerare l'*Alzheimer* come una malattia metabolica.

Seguendo questa linea di pensiero, il laboratorio del professor Johan Auwerx all'*EPFL* ha esaminato i mitocondri, che sono le centrali elettriche produttrici di energia delle cellule e quindi centrali nel metabolismo. Usando animali come vermi e topi, quali modelli di ricerca, hanno scoperto che l'aumento delle difese dei mitocondri contro una particolare forma di stress proteico, consente loro non solo di proteggersi, ma anche di ridurre la formazione di placche amiloidi.

Durante il normale invecchiamento e nelle malattie associate all'età come il morbo di *Alzheimer*, le



cellule subiscono danni crescenti e lottano per proteggere e sostituire i mitocondri disfunzionali. Poiché i mitocondri forniscono energia alle cellule cerebrali, lasciandoli non protetti, come nella malattia di *Alzheimer*, questo favorisce il danno cerebrale, dando luogo nel corso degli anni, a sintomi come la perdita di memoria.

Gli scienziati hanno identificato due meccanismi che controllano la qualità dei mitocondri: in primo luogo, la “risposta proteica dispiegata mitocondriale” - “mitochondrial unfolded protein response” (*UPR<sup>mt</sup>*), che protegge i mitocondri dagli stimoli di stress, il secondo, la “mitofagia” - “mitophagy”, un processo che ricicla i mitocondri difettosi. Entrambi questi meccanismi sono la chiave per ritardare o prevenire un eccessivo danno mitocondriale durante la malattia.

Mentre da un po' di tempo sappiamo che i mitocondri sono disfunzionali nel cervello dei malati di *Alzheimer*, questa è la prima prova che essi cercano effettivamente di combattere la malattia aumentando i percorsi di controllo della qualità. “Questi meccanismi di difesa e di riciclaggio dei mitocondri sono essenziali negli organismi, dal verme *C. elegans* fino all'uomo”, afferma il professor Vincenzo Sorrentino, primo autore dell'articolo. “Quindi abbiamo deciso di attivarli farmacologicamente.”

Il team ha iniziato testando composti consolidati, come la *doxiciclina antibiotica* e il *riboside di nicotinamide (NR)*, che può attivare i sistemi di difesa *UPR<sup>mt</sup>* e la *mitofagia* in un modello di verme (*C. elegans*) della malattia di *Alzheimer*. La salute, le prestazioni e la durata della vita dei vermi esposti ai farmaci aumentavano notevolmente rispetto ai vermi non trattati. Anche la formazione della placca è stata significativamente ridotta negli animali trattati.

E, cosa più significativa, gli scienziati hanno osservato miglioramenti simili quando hanno attivato le stesse vie di difesa mitocondriale in cellule neuronali umane coltivate, usando gli stessi farmaci.

I risultati incoraggianti hanno portato i ricercatori a testare il *riboside di nicotinamide* in un topo modello di malattia di *Alzheimer*. Proprio come nel verme *C. elegans*, i topi hanno visto un miglioramento si-

gnificativo della funzione mitocondriale e una riduzione del numero di placche amiloidi. Ma, cosa più importante, gli scienziati hanno osservato una sorprendente normalizzazione della funzione cognitiva nei topi. Questo ha enormi implicazioni dal punto di vista clinico.

Secondo il professor Johan Auwerx, affrontare l'*Alzheimer* attraverso i mitocondri potrebbe fare la differenza. “Finora, la malattia di *Alzheimer* è stata considerata principalmente la conseguenza dell'accumulo di placche di amiloide nel cervello”. Con questo studio “Abbiamo dimostrato che il ripristino della salute mitocondriale riduce la formazione della placca, ma soprattutto, migliora anche la funzione cerebrale, che è l'obiettivo ultimo di tutti i ricercatori e i pazienti di *Alzheimer*”. Questa strategia fornisce un nuovo approccio terapeutico per rallentare la progressione della neurodegenerazione nella malattia di *Alzheimer* e possibilmente, anche in altri disturbi come il morbo di *Parkinson*, che è caratterizzato anche da profondi difetti mitocondriali e metabolici.

Rimane da testare l'approccio nei pazienti umani, “Mirando ai mitocondri, il *riboside di nicotinamide (NR)* e altre molecole che stimolano i loro sistemi di “difesa e riciclaggio”, potrebbero forse riuscire dove tanti altri farmaci (la maggior parte dei quali mirano a ridurre la formazione della placca amiloide) hanno fallito”, afferma il prof. Vincenzo Sorrentino.

## OMS E OBESITÀ INFANTILE: INTERVENIRE IN TUTTE LE FASI DELLA VITA

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>

La Commissione dell'*Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)* che si occupa del problema dell'obesità infantile, ha individuato dopo due anni di lavoro sei aree per intervenire su l'epidemia di obesità infantile. I suggerimenti: si può fermare lavorando su sei diversi fronti. Promuovendo l'assunzione di cibi sani e l'attività fisica, prevenendo i chili di troppo già prima del concepimento e in gravidanza, ponendo attenzione a dieta e attività fisica nei primi anni di vita e poi in età scolare, e infine con servizi per la gestione e cura dei

bambini obesi. A livello globale, il numero di bambini obesi o in sovrappeso sotto i 5 anni di età è passato da 31 milioni nel 1990 a 41 milioni nel 2014, con un aumento della prevalenza dal 4,8% al 6,1%. Una crescita concentrata soprattutto nei Paesi a basso e medio reddito. Dal lavoro fatto dalla Commissione, emerge che la lotta all'obesità infantile non può essere affrontata con singoli interventi, ma con un approccio che abbracci tutte le fasi della vita, a partire dal pre-concepimento. Ad influire negativamente, secondo la Commissione, c'è "un ambiente fortemente obesogenico", sempre più diffuso nella società moderna, legato ad abitudini alimentari non corrette e alla diffusione di comportamenti sedentari. Tra le raccomandazioni elaborate per promuovere il consumo di cibi sani, la Commissione indica di applicare tasse sulle bevande zuccherate, invita a ridurre il marketing di cibi non sani, a promuovere l'allattamento al seno, a limitare nella prima infanzia il consumo di cibi ad alto contenuto di grassi, zucchero e sale, ad assicurare la disponibilità di cibi sani e promuovere l'attività fisica nei luoghi frequentati da bambini. In età scolare è poi importante definire gli standard per i pasti scolastici, bandire la vendita di alimenti e bevande non sani, e rafforzare l'educazione fisica nelle scuole.

## IL 35% DEI TUMORI CAUSATO DA UN'ALIMENTAZIONE ERRATA. PREVENIRE È VIVERE !

<https://www.instagram.com/p/BgbpYMklpiq/?tagged=giocadanticipo>

La *LILT*, la *Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori* informa che il 35% dei tumori dipende dall'errata alimentazione, e questo dato è destinato a crescere per effetto dell'invecchiamento della popolazione. La *LILT* ha organizzato nel mese di marzo la Settimana Nazionale per la Prevenzione Oncologica, che per questa edizione ha visto in campo una vera e propria "squadra della prevenzione". La campagna di quest'anno utilizza l'hashtag #*giocadanticipo*, al centro del messaggio che rivolgono al grande pubblico i cinque testimonial: Joe Bastianich, la coppia composta da Chiara Maci, una delle più famose e apprezzate food blogger italiane, e Filippo La Mantia, "oste e cuoco" siciliano, e ancora Paolo Ruffini, per concludere con l'apneista Alessia Zecchini, che nel 2017 ha raggiunto il record mondiale. "Oggi sappiamo che il 35% dei tumori è dovuto a un'alimentazione errata", sottolinea il Presidente Nazionale *LILT* Francesco Schittulli, ed è quindi decisivo oggi più che mai "giocare d'anticipo": alimentarsi in modo sano, non fu-



mare e praticare regolare attività fisica sono le prime regole per prevenire l'insorgenza di tumori”.

Per la campagna 400 centri di prevenzione e le 106 sedi provinciali *LILT* sono state aperte per poter effettuare visite di controllo. In tutte le principali piazze delle città italiane si sono trovati i gazebo *LILT*, dove i volontari hanno fornito consigli e informazioni sulle regole della prevenzione. Anche il campionato di Serie A è sceso in campo, e in occasione della 29esima giornata nei dieci stadi in cui si sono giocati i match del massimo campionato, l'iniziativa è stata presentata con l'esposizione di uno striscione al centro del campo prima dell'inizio delle partite e attraverso la lettura di un breve messaggio da parte dello speaker dello stadio.

### 30.000 GIOVANI IN ITALIA FRA 11 E 20 ANNI DI ETÀ SONO “RITIRATI SOCIALI”

[http://www.policlinicogemelli.it/Poliniclinico\\_Gemelli.aspx?p=BF433A84-36BD-4E74-9E8D-2B8C1F-D64F9C&](http://www.policlinicogemelli.it/Poliniclinico_Gemelli.aspx?p=BF433A84-36BD-4E74-9E8D-2B8C1F-D64F9C&)

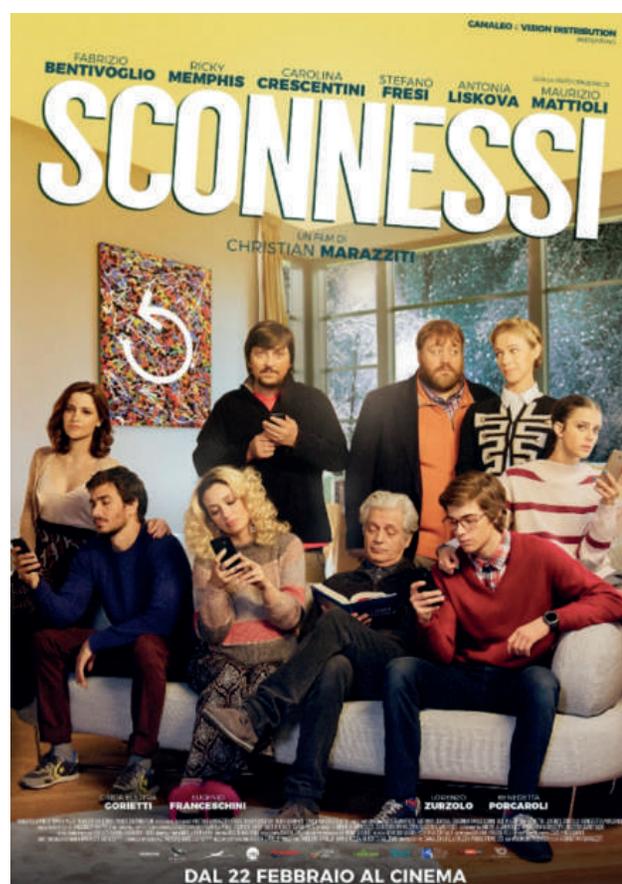
Il dr. David Martinelli, medico del *Centro Pediatrico Interdipartimentale Psicopatologia da web* della *Fondazione Policlinico Gemelli* di Roma, è stato tra i relatori della conferenza di presentazione dell'appello per la prima Giornata interazione della S-connessione al Ministero della Salute.

Quasi tutto il tempo trascorso in casa, con *Internet* come unico “appiglio” per connettersi con l'esterno: si stima che siano intorno ai 30.000 i ragazzi “ritirati sociali” in Italia. Un dato che sembra anche sottostimato. Si tratta di giovani, dagli 11 ai 20 anni di età, prevalentemente, che non escono di casa, hanno rinunciato alla scuola o ci vanno irregolarmente, non hanno una rete di amicizie significative e trascorrono quasi tutto il loro tempo in casa con *Internet* che diventa l'unico modo per rimanere connessi all'esterno.

“I genitori se ne accorgono però non sanno cosa fare. Le azioni portate avanti risultano inefficaci perché di fronte a un ragazzo che afferma di non voler più andare a scuola, lo puoi anche portare di peso ma si ottiene poco spiega lo specialista”. Spesso a noi si

rivolgono soprattutto i genitori, che si rendono conto che la situazione non è più tollerabile e non riescono a trovare uno strumento efficace. Il primo contatto che abbiamo più frequentemente è con i genitori perché molti ragazzi si rifiutano di venire”.

La proposta al Ministero della Salute, è di istituire una giornata di “sconnessione” dal web il 22 febbraio di ogni anno chiamandola “*S-connessiday*”, per guardarsi e parlare e per far riflettere sull'importanza di disconnettersi dai device e “riconnettersi” con la vita reale. Magari ricordando di farlo un'ora al giorno, tutti i giorni. Questa proposta nasce dalla sinergia tra *Consulcesi Club*, network impegnato nella formazione dei medici, e gli attori e il regista del film “*Sconnessi*”, film di Christian Marazziti, con la promozione di una campagna social e la Pagina *Facebook*.



“Con *Sconnessi* ho voluto sottolineare il paradosso del contesto attuale, nel quale abbiamo sempre la possibilità di essere prossimi a qualcuno, grazie a messaggi, social network, senza tuttavia stare mai vicini a nessuno”, evidenzia Marazziti. “Siamo tra i primi a credere nella tecnologia, sottolinea Massimo

Tortorella, presidente di *Consulcesi* e CEO di *Falcon Production*, che ha co-prodotto il film “*Sconnessi*”, ma riteniamo che si debba intervenire per regolamentare l’abuso di *Internet* e *smartphone*. È ormai scientificamente dimostrato che questo ha conseguenze sulla nostra salute, siamo di fronte a vere patologie su cui i medici sono chiamati a formarsi. “La nuova generazione, che viene definita dei “*nativi digitali*”, spiega il dr. David Martinelli, del *Centro Pediatrico Interdipartimentale Psicopatologia da Web* della *Fondazione “Policlinico Gemelli”*, ha sviluppato un modo di vedere la realtà che è diverso dalla generazione precedente. *Internet* è un mezzo, quindi in sé né buono né cattivo, però è fondamentale che la generazione degli adulti, dei genitori, degli educatori e soprattutto dei medici sia consapevole di questo nuovo modo di vedere la realtà, per potersi relazionare correttamente con i giovani. Concordare con i ragazzi un periodo di “*disconnessione*”, almeno per un’ora al giorno, osserva, consente loro di riappropriarsi di relazioni e rapporti personali”.

“Il tema delle dipendenze dalle tecnologie, che è un nuovo mondo di dipendenze che si affaccia nella nostra realtà, non è da sottovalutare”. A dirlo è il ministro della Salute Beatrice Lorenzin, in un video inviato in occasione della presentazione di “*S-connessiday*” giornata dedicata alla “*sconessione*”.

## **METTERE LE CELLULE “A DIETA” PER NUOVE TERAPIE CONTRO IL CANCRO**

<https://www.nature.com/articles/s41588-017-0026-3>  
<https://www.usi.ch/en/comunicati-stampa/6896>

Per anni sono stati fatti tentativi per comprendere il meccanismo alla base della proliferazione delle cellule tumorali: hanno bisogno di metaboliti per crescere e proliferare, tanto quanto un veicolo ha bisogno di benzina o elettricità per muoversi. Tuttavia, fino ad ora non era noto quali metaboliti fossero effettivamente necessari alle cellule tumorali. Un team di ricercatori dell’*Istituto di Ricerca Oncologica (IOR)* dell’*Università della Svizzera Italiana (USI)*, Facoltà

di Scienze Biomediche, guidato dal professor Andrea Alimonti, ha identificato uno dei meccanismi alla base di questo processo, come pubblicato in un recente articolo nella importante rivista *Nature Genetics*: “*Compartmentalized activities of the pyruvate dehydrogenase complex sustain lipogenesis in prostate cancer*”.

Da una teoria risalente agli inizi del XX° secolo dal premio Nobel professor Otto Warburg, si è creduto che, al fine di sostenere la loro crescita, le cellule tumorali avessero bisogno di aumentare il loro consumo di glucosio, senza usare il metabolismo mitocondriale. Il mitocondrio è un organello che produce l’energia necessaria per la sopravvivenza cellulare, operando come una sorta di centrale elettrica. “Contrariamente a quanto si credeva da quasi un secolo - afferma il prof. Alimonti - abbiamo scoperto che le cellule nel cancro alla prostata hanno bisogno del mitocondrio, non per produrre energia, piuttosto per regolare uno specifico processo metabolico. Nello specifico, il mitocondrio è in grado di regolare la sintesi del grasso (lipidi) attraverso un complesso enzimatico chiamato *Complesso Piruvato Deidrogenasi (PDC)*.”

Lo studio del gruppo del prof. Alimonti pubblicato nel gennaio del 2018 dimostra che senza la capacità di produrre efficientemente i lipidi, le cellule del cancro alla prostata non sono in grado di crescere e metastatizzare, anche in presenza di una maggiore glicolisi. “Abbiamo notato - continua Alimonti - che nelle cellule del cancro alla prostata l’attività del complesso enzimatico *PDC* è 10 volte superiore a quella di una normale cellula proliferante, e che di conseguenza le cellule accumulano diversi lipidi”.

Nell’articolo gli Autori scrivono: “I meccanismi con i quali il metabolismo mitocondriale supporta l’anabolismo del cancro rimangono poco chiari. In questo studio abbiamo trovato che l’inattivazione genetica e farmacologica della *piruvato deidrogenasi A1 (PDHA1)*, una subunità del *complesso piruvato deidrogenasi (PDC)*, inibisce lo sviluppo del cancro alla prostata nei topi e nei modelli di tumore con *xenoinnesto* umano, influenzando la biosintesi dei lipi-

di. Meccanicamente, dimostriamo che nel carcinoma della prostata, *PDC* si localizza sia nei mitocondri che nel nucleo. Mentre la *PDC* nucleare controlla l'espressione dei geni bersaglio del fattore di trascrizione degli elementi regolatori degli enzimi *Sterol regulatory element-binding transcription factor (SREBF)*, mediante la mediazione dell'acetilazione dell'istone, la *PDC* mitocondriale fornisce citrato citosolico per la sintesi lipidica in modo coordinato, sostenendo in tal modo l'anabolismo. Inoltre, abbiamo trovato che *PDHAI* e l'attivatore *PDC piruvato deidrogenasi fosfatasi 1 (PDPI)* sono spesso amplificati e sovraespressi a livello sia genico sia proteico nei tumori della prostata. Insieme, questi risultati dimostrano che sia il *PDC* mitocondriale che quello nucleare sostengono la tumorigenesi della prostata controllando la biosintesi dei lipidi, suggerendo così questo complesso come potenziale bersaglio per la terapia del cancro".

È noto che una dieta ricca di grassi può aumentare il rischio di sviluppare il cancro alla prostata e che le persone obese sono più inclini a sviluppare questo tipo di tumore. Tuttavia, il fatto che il metabolismo

dei lipidi agisca da combustibile per sostenere il tumore non è mai stato chiarito in dettaglio e questa scoperta apre nuovi e inaspettati scenari nella terapia del cancro.

“Abbiamo identificato un numero di composti farmaceutici che inibiscono selettivamente - in diversi modelli sperimentali - l'enzima mitocondriale responsabile della crescita del tumore, limitando così la sintesi dei grassi e senza danneggiare le cellule normali”. “Vorrei sottolineare, tuttavia - conclude Alimonti - che la nostra scoperta non implica che i pazienti oncologici debbano sottoporsi a un rigoroso regime alimentare, che potrebbe in effetti danneggiarli: una riduzione del grasso nelle cellule tumorali può essere ottenuta solo bloccando il metabolismo delle cellule tumorali attraverso farmaci specifici “.

La ricerca è stata resa possibile grazie al contributo del dott. Jinging Chen (*IOR*) - primo autore dell'articolo pubblicato su *Nature Genetics* - e dott. Andrea Cavalli dell'*Istituto per la Ricerca in Biomedicina (IRB, USI Faculty of Biomedical Sciences)*, in collaborazione con altri Centri di ricerca svizzeri, spagnoli ed inglesi. ■



COLLABORAZIONI

## Hanno collaborato a questo numero

- Luigi Cuzzo** *Ingegnere chimico, consulente nel settore delle strategie di Medicina Predittiva*
- Fabio Ferro** *Medico Chirurgo. Specialista in Andrologia e Urologia Pediatrica*
- Eugenio Luigi Iorio** *MD, PhD. Presidente dell'Osservatorio Internazionale dello Stress Ossidativo*
- Giuseppe Luzi** *Medico Chirurgo. Prof. Ass. di Med. Interna, Spec. Allergologia e Imm. Clinica e Oncologia*
- Francesco Mattioli** *Medico Chirurgo. Specialista in Broncopneumologia, Allergologia e Imm. Clinica*
- Giorgio Pitzalis** *Medico Chirurgo. Specialista in Gastroenterologia e Pediatria*
- Giovanni Truscelli** *Medico Chirurgo. Specialista in Malattie dell'Apparato Cardiovascolare*
- Maria Giuditta Valorani** *PhD, Research Associate, Queen Mary University of London - UK*

# LA BIOS PRESENTA LA NUOVA TC



## ***QUESTO SIGNIFICA:***

- ▶ **EMISSIONI DI RADIAZIONI ESTREMAMENTE RIDOTTE RISPETTO ALTRE TC (TAC)**

## ***ANCORA PIÙ PERFORMANTE PER:***

- ▶ **PREVENZIONE DELL'INFARTO DEL MIOCARDIO**
- ▶ **DIAGNOSI PRECOCE DEL TUMORE AL POLMONE**
- ▶ **DIAGNOSI STRUMENTALE DEDICATA AI BAMBINI**



**C DI ULTIMISSIMA GENERAZIONE!**

**· · BIO SPA**

**UN PUNTO DI FORZA  
PER LA VOSTRA SALUTE**



**80 96 41**

**pediatrico.roma.it**



## UN TEAM DI SPECIALISTI A FIANCO DEL **VOSTRO PEDIATRA**

### DIAGNOSTICA SPECIALISTICA PEDIATRICA

#### DIAGNOSTICA DI LABORATORIO

- ANALISI CLINICHE  
*(TUTTI I BAMBINI HANNO ACCESSO  
PREFERENZIALE E BOX DEDICATO)*

#### DIAGNOSTICA SPECIALISTICA

- ALLERGOLOGIA
- ANDROLOGIA  
DELL'ETÀ PEDIATRICA
- CARDIOLOGIA
- DERMATOLOGIA

- DIETOLOGIA
- ENDOCRINOLOGIA/AUXOLOGIA
- GASTROENTEROLOGIA
- GINECOLOGIA DELL'ADOLESCENZA
- IMMUNOLOGIA CLINICA
- MEDICINA DELLO SPORT
- NEUROLOGIA
- NEUROPEDIATRIA PSICOLOGIA  
CLINICA DELL'ETÀ EVOLUTIVA
- ODONTOIATRIA
- OFTALMOLOGIA

- ORTOPEDIA
- OTORINOLARINGOIATRIA
- UROLOGIA

#### DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

- ECOGRAFIA
- RADIOLOGIA
- RMN  
RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE
- TC - TOMOGRAFIA  
COMPUTERIZZATA PEDIATRICA