



**GLI ANTIOSSIDANTI NATURALI :
NUOVE FONTI E PROSPETTIVE PER UN APPLICAZIONE
CLINICA**

6 aprile 2008

Organizzato da S.I.FIT. Società Italiana di Fitoterapia

MOTIVAZIONI DEL CORSO

In ogni cellula del nostro organismo avvengono costantemente processi chimici di ossidazione che utilizzano l'ossigeno per "bruciare" il combustibile necessario per ottenere l'energia occorrente alle funzioni vitali. I radicali liberi sono sottoprodotti di queste reazioni: essi sono altamente instabili e reattivi e, proprio per questo, interagiscono rapidamente con le molecole che li circondano, creando nuovi e potenzialmente pericolosi radicali liberi e dando così inizio a reazioni a catena che finiscono col danneggiare irreversibilmente importanti strutture cellulari e molecole biologiche, come proteine, lipidi e DNA. Ormai è accertato che i danni provocati dai radicali liberi alle strutture vitali degli organismi viventi, sono coinvolti nel processo di invecchiamento e nello sviluppo di numerose patologie croniche e degenerative, incluse neoplasie, malattie cardiovascolari e perfino gravi malattie degenerative delle cellule nervose cerebrali come il morbo di Parkinson e il morbo di Alzheimer. Il medico ha oggi a disposizione un gran numero di prodotti ad attività antiossidante, la maggior parte dei quali di derivazione naturale. La conoscenza dei prodotti fitoterapici ad attività antiossidante è quindi condizione fondamentale per il medico per poter promuovere il giusto prodotto, conoscere le azioni e le controindicazioni dei derivati naturali, in modo da permettere un approccio terapeutico migliore. Il corso, inoltre, aggiorna e forma il farmacista, figura professionale a contatto diretto con l'utente, che si trova di fronte a molti prodotti ad azione antiossidante di libera vendita, ognuno dei quali con uno specifico profilo farmaco-chimico-tossicologico che non può essere ignorato o conosciuto in maniera incompleta.

OBIETTIVI DEL CORSO

Alla fine del Corso i partecipanti dovrebbero avere acquisito le nozioni per poter promuovere l'uso razionale dei medicinali antiossidanti ai fini dell'ottimizzazione dell'efficacia terapeutica e poter prevenire le reazioni avverse provocate dall'uso improprio e sconsiderato di prodotti di libera vendita.

Il corso si articola in 3 sessioni per un totale di circa 8 ore seguito da una valutazione finale di 45 min h per un totale complessivo di 8 ore e 45.

Le lezioni si svolgeranno in sessione plenaria.

Ciascuna sessione sarà così articolata:

1. Relazione o lettura magistrale sul tema
2. Confronto/dibattito tra pubblico ed esperto guidato da un conduttore (l'esperto risponde)

Alla fine del Corso:

Valutazione dell'apprendimento e valutazione del corso (45 min): a ciascun partecipante verrà fornito un questionario contenente domande relative agli argomenti trattati.

PARTECIPANTI, MODALITA' DI ISCRIZIONE E DI PARTECIPAZIONE AL CORSO

Segreteria Organizzativa:

Società Italiana di Fitoterapia, Via T. Pendola, 62, U. O. di Biologia Farmaceutica, Dip. Scienze Ambientali "G. Sarfatti", Università degli Studi di Siena.

Tel.: +390577233525

Fax: +390577233526

Il corso è riservato a **80** farmacisti e a **80** medici

Tassa di iscrizione: € 40 euro

Ciascun partecipante al Corso dovrà:

- ◆ Partecipare a tutte le sessioni del corso, attestando con firma l'entrata e l'uscita;
- ◆ Partecipare alle discussioni plenarie di modulo;
- ◆ Singolarmente fornire le risposte al questionario di apprendimento finale;
- ◆ Singolarmente fornire le risposte al questionario di valutazione del Corso.

A ciascun partecipante al Corso verrà fornito:

- ◆ copia cartacea del materiale didattico di ciascuna relazione di modulo (**prima dell'inizio del Corso**);
- ◆ attestato di partecipazione al Corso

PROGRAMMA

09.15 Verifica della registrazione dei partecipanti e introduzione ai lavori.

SESSIONE I: Antiossidanti di derivazione vegetale: classificazione e ottimizzazione della resa farmacologica

09.30-10.15 Il ruolo degli antiossidanti in fitoterapia: dove si trovano e come classificarli
D.ssa Rita Pecorari

10.15-10.30 Confronto/dibattito tra pubblico ed esperto, coordinato dalla Dr.ssa Rita Pecorari

SESSIONE II: Nuovi antiossidanti e fonti innovative

10.45-12.00 Antiossidanti nei germogli di grano, farro, mais e riso
Prof. Gian Luigi Gianfranceschi

12.00-12.45 Recenti acquisizioni sulle proprietà antiossidanti di alcuni succhi: *Morinda citrifolia*, *Aloe vera*, Melograno, *Echinacea purpurea*
Dott.ssa Rita Pecorari

12.45-13.30 Confronto/dibattito tra pubblico ed esperto, coordinato da Prof. Gian Luigi Gianfranceschi e Dr.ssa Rita Pecorari

Pausa pranzo

SESSIONE III: Prospettive di applicazioni cliniche degli antiossidanti

14.30-16.00 Influenza degli antiossidanti sul sistema immunitario
Dott. Rita Pecorari

16.00-18.00 Antiossidanti come possibile prevenzione e trattamento delle patologie cronico degerative
Prof. Gian Luigi Gianfranceschi

18.15-19.00 Confronto/dibattito tra pubblico ed esperto, coordinato da Prof. Gian Luigi Gianfranceschi e Dr.ssa Rita Pecorari

19.00-19.45 Verifica con questionario e valutazione del corso.

ABSTRACT DEGLI ARGOMENTI TRATTATI DURANTE IL CORSO

GLI ANTIOSSIDANTI VEGETALI

I Radicali Liberi sono composti chimici che si formano naturalmente all'interno dell'organismo quando l'ossigeno, tratto dall'ambiente tramite la respirazione, viene utilizzato per produrre energia per mezzo dei processi metabolici. In ogni cellula del nostro organismo, infatti, avvengono costantemente processi chimici di ossidazione che utilizzano l'ossigeno per "bruciare" il combustibile (nutrienti) che serve per ottenere l'energia necessaria alle funzioni vitali. I radicali liberi sono sottoprodotti di queste reazioni. Sono composti poco stabili e altamente reattivi che, proprio per questo, interagiscono velocemente con l'ambiente che li circonda, all'interno dell'organismo stesso, creando nuovi radicali liberi e dando così inizio a reazioni a catena che finiscono col danneggiare irreversibilmente strutture cellulari come le proteine, i lipidi, e lo stesso DNA.

Ormai è accertato che i danni provocati dai radicali liberi alle strutture vitali degli organismi viventi, sono coinvolti nel processo di invecchiamento e nello sviluppo di numerose patologie croniche e degenerative, incluse neoplasie, malattie cardiovascolari e perfino gravi malattie degenerative delle cellule nervose cerebrali (neuroni) come il Parkinson e l'Alzheimer.

Naturalmente il nostro organismo ha sviluppato nella sua evoluzione dei metodi di difesa molto complessi e delicati, ma queste difese non sono sempre efficaci al 100% nell'eliminare i radicali liberi dall'organismo; esistono infatti delle situazioni, patologiche e non, in cui la produzione di radicali liberi aumenta in modo tale che la "barriera" di difese antiossidanti non è più in grado di neutralizzarli: siamo allora in presenza di uno Stress Ossidativo.

Il perdurare del rischio ossidativo, dovuto a queste molecole altamente reattive, può determinare delle reazioni a carico delle strutture cellulari che innescano processi di invecchiamento di tutti i tessuti (e che generano, tra l'altro, invecchiamento della pelle, infiammazioni, perdita di elasticità dei vasi sanguigni, e persino tumori), non immediatamente visibili, ma che si manifesteranno nel corso del tempo. Proprio per questo motivo non è possibile individuare delle sintomatologie imputabili all'eccesso di radicali liberi secondo un classico schema di causa-effetto, con il rischio di sottovalutare l'intera problematica.

Questo concetto è ancora più importante se il rischio, relativo ad un eccesso di radicali liberi, riguarda i giovani; è emerso infatti da studi recenti che i giovani sono sempre più a rischio. Questo fatto si spiega forse col fatto che, se analizziamo lo stile di vita delle nuove generazioni, sono molti gli "errori" commessi dai giovani di oggi e molto si potrebbe fare per evitare l'aumento dei fisiologici livelli di radicali liberi. Il frequente consumo di alcolici e di cibi sofisticati, il fumo, i ritmi sempre più frenetici e stili di vita sregolati sono oggi elementi sempre più caratteristici della vita dei più giovani, ma allo stesso tempo sono tra le principali cause di aumento dei radicali liberi. Non è da sottovalutare inoltre l'effetto negativo dell'inquinamento, che tocca talvolta livelli molto alti, e delle prolungate esposizioni solari o alle lampade UV, per raggiungere l'agognata tintarella oggi tanto di moda.

Per ovviare a tutto ciò e per aiutare le moderne generazioni, e non solo loro, a contrastare in modo efficace l'eccesso e gli effetti dei radicali liberi è necessario adottare delle strategie integrate che possano prevedere anche l'impiego sinergico di composti ad azione antiossidante, per completare l'alimentazione che deve essere ricca di cibi con elevato contenuto di antiossidanti, senza rinunciare ad adeguati periodi di relax psico-fisico. Chi è troppo sedentario dovrà prevedere anche un'attività

fisica regolare, ma senza esagerare in quanto l'esercizio fisico troppo intenso può avere, soprattutto nei confronti degli "atleti della domenica", effetti peggiori della sedentarietà in termini di aumento dei radicali liberi.

Sono sempre più numerosi gli studi volti ad evidenziare le tecniche analitiche finalizzate alla determinazione del grado di stress ossidativo dell'organismo, attraverso la rilevazione della quantità di radicali liberi presenti nel sangue. Proprio da questi studi è emersa una stringente correlazione tra l'aumento di radicali liberi e la presenza di diversi fattori scatenanti quali il fumo di sigaretta, lo stress psico-fisico, l'inquinamento ambientale, l'assunzione di certi farmaci, malattie (allergie, infiammazioni, infezioni, ipertensione, diabete, ecc.), l'eccessiva esposizione solare, regimi alimentari non bilanciati e diete dimagranti drastiche, e anche un'attività fisica molto intensa. Inoltre l'uso della pillola contraccettiva e gli estrogeni utilizzati durante la menopausa. In tutti questi casi quindi si rende utile l'apporto esterno di agenti antiossidanti in grado di disattivare o stabilizzare i radicali liberi prima che attacchino la cellula, senza dimenticare che anche normali condizioni di salute non mettono completamente al riparo dallo stress ossidativo. Va anche sottolineato che l'efficienza del sistema antiossidante dell'organismo diminuisce fisiologicamente con l'età, e ciò conduce ad un aumento del rischio di patologie età-dipendenti.

Le sostanze vegetali rappresentano la principale fonte di sostanze antiossidanti, non solo per il loro contenuto vitaminico, ma soprattutto per la presenza di miscele complesse e uniche di composti chimici, come i flavonoidi e i polifenoli. Ci sono infatti numerose evidenze scientifiche che dimostrano come una dieta ricca di frutta e verdura possa ridurre il rischio di patologie croniche e degenerative, non tanto in relazione alle vitamine contenute, ma al fitocomplesso di antiossidanti e all'azione concertata di diversi composti chimici. Gli oligoelementi come Selenio, Zinco, Rame, eccetera, talvolta indicati come antiossidanti, non possiedono di per sé questa attività, ma sono tuttavia necessari per garantire la funzionalità dei sistemi antiossidanti dell'organismo.

Il nome latino del Noni è *Morinda Citrifolia*, appartiene al genere delle Rubiacee ma, popolarmente è noto con molti altri nomi, in base al luogo dove cresce e viene utilizzato, per cui potremo sentir parlare del Gelso Indiano (India), del Noni o Nonu (Hawaii), Nono (Tahiti e Raratonga), Frutto di Cespuglio Polinesiano, Albero Antidolorifico (Isole Caraibiche), Lada (Guam), Mengkudo (Malaysia), Nhau (Asia Sudorientale), Gran Morinda (Vietnam), Frutto Formaggio – Cheese fruit (Australia), Kura (Fiji) e Bumbo (Africa).

Tutte queste popolazioni utilizzano il Noni dalla notte dei tempi per le sue qualità terapeutiche. Per esempio, durante la dinastia degli Han in Cina, duemila anni orsono, diversi documenti scritti riportavano i benefici del Noni. Ma è soprattutto in Polinesia dove questa pianta veniva usata, e lo è tuttora, come il più importante rimedio per ripristinare la salute. Per più di 2000 anni, infatti, i guaritori Polinesiani hanno fatto uso di foglie, radici, cortecce, fiori e frutti del Noni per preparare rimedi efficaci contro diverse malattie che minacciavano la salute del loro popolo.

Questa pianta è tutta benefica, i semi venivano utilizzati per la loro azione purgativa, le foglie per combattere le infiammazioni esterne e per alleviare il dolore, la cortecchia, per le sue proprietà astringenti, veniva usata per curare la malaria, gli estratti della radice per abbassare la pressione sanguigna, le essenze del fiore per attenuare l'infiammazione agli occhi... tuttavia è il frutto, con le sue numerose azioni farmaceutiche, che è sempre stata considerata la parte più preziosa di questa pianta.

Il Noni **contiene vitamine, minerali, oligoelementi, enzimi, alcaloidi benefici, co-fattori e steroli**. Mentre le foglie e le radici **contengono l'intero spettro degli aminoacidi**, rendendo tutti i prodotti che ne derivano una perfetta e completa fonte proteica.

La *Morinda Citrifolia* è tecnicamente un cespuglio o arbusto sempreverde può crescere fino ad altezze da 4 ai 6 metri. Contiene rami ruvidi e rigidi che generano foglie scure, ovali e lucenti. Piccoli fiori bianchi e profumati sbocciano fuori di baccelli a forma di grappolo che producono un frutto dal colore bianco-crema. Questo frutto è carnoso e gelatinoso quando maturo. La polpa del frutto è tipicamente aspra e quando raggiunge la piena maturazione produce un caratteristico odore rancido. Il Noni racchiude semi che galleggiano per mesi in acqua. Il legno dell'albero *Morinda* è rinomato per la durezza, la resistenza al sale e per la venatura molto gradevole alla vista."

Il mondo occidentale venne a conoscenza dei numerosi benefici del Noni già nel 1950, grazie a Ralph Heinicke dottore e biochimico, vissuto alle Hawaii, le cui ricerche hanno riportato il succo del Noni all'attenzione del mondo scientifico. A lui cui si deve infatti la scoperta del principale alcaloide, pro-xeronina, capace di liberare nell'intestino xeronina grazie alla presenza di uno specifico enzima, pure contenuto nel succo del Noni. Secondo Heinecke la funzione principale della xeronina è quella di regolare la struttura e la forma di specifiche proteine (enzimi) implicate in importanti funzioni cellulari e anticorpali. La xeronina è fisiologicamente prodotta dall'organismo umano, ma questa capacità diminuisce con l'età: malattie, traumi e stress contribuiscono in particolare a ridurre la produzione. Gli esseri umani possono anche attingere la xeronina dagli alimenti, ma molti ricercatori, incluso il dottor Heinicke, sostengono che tale quantità non sia sufficiente perché questa possa espletare in toto le sue funzioni. **Una dieta povera o malsana, uno stile di vita stressante e l'invecchiamento cellulare possono determinare un aumento del fabbisogno nutrizionale, di conseguenza è facile incorrere in un'insufficiente assunzione di xeronina.** Per questo motivo l'integrazione alimentare con il Noni, grazie alla presenza di xeronina, aiuta l'organismo a normalizzare le strutture proteiche e le funzioni ad esse legate, in quanto migliora l'assorbimento degli aminoacidi, vitamine e minerali, e facilita il passaggio di tali sostanze attraverso le membrane cellulari. Il Dr. Heinicke si convinse che i componenti specifici al succo di frutta di Noni agiscono per riparare realmente le cellule danneggiate a livello molecolare, e questo grazie al fatto che il contenuto di proxeronina aumenta la produzione di xeronina.

- Nel Sistema Nervoso Centrale la xeronina stimola la produzione di melatonina, la cui funzione **antiradicalica e immunostimolante** è ben nota.
- Incidendo sulla produzione di melatonina, si stimola, al contempo, la produzione di serotonina. Questa sostanza è spesso chiamata "l'ormone della felicità", in quanto la sua presenza determina la nostra capacità di percepire in modo positivo le situazioni della vita (il famoso esempio della bottiglia mezza piena o mezza vuota!). A bassi livelli di serotonina corrispondono ansia, bulimia, problemi del sonno, emicranie. Tutti disturbi che cessano, non appena vengono aumentati i livelli di serotonina. Ecco perché il Noni **apporta beneficio allo stato dell'umore.**
- Il Noni sembra agire anche sulla salute e sulla bellezza della pelle. Uno degli usi storici prevalenti del Noni, infatti, era in forma di poltiglia per **sanare le ferite, tagli, abrasioni, ustioni e contusioni**. La cute è fatta di proteine e risponde quindi molto bene alla presenza di xeronina. Quando la pelle è traumatizzata o screpolata la proxeronina s'infiltra nelle regioni affette dalle parti circostanti e la sintesi della xeronina successivamente s'innalza, dando luogo alla rigenerazione del tessuto. Le ustioni sono specialmente vulnerabili a questo processo biochimico. Il dottor Heinicke infatti scriveva: "Tutti i tessuti hanno cellule contenenti proteine con siti ricettori per l'assorbimento di xeronina. Alcuni di queste proteine sono forme inerti di enzimi che richiedono l'assorbimento di xeronina per poter diventare attivi. Questa xeronina,

convertendo il sistema di procollagenasi del corpo in una specifica peptidasi, rimuove tranquillamente e velocemente il tessuto morto dalle ustioni".

Accanto a questi effetti benefici però il Noni ne possiede molti altri: contiene, infatti, due dei migliori antiossidanti: la vitamina C e il selenio, oltre, ovviamente, alle diverse altre sostanze nutrizionali. Questi due elementi agiscono in modo particolare contro i radicali liberi, sostanze di rifiuto che irritano, infiammano e degenerano le cellule del corpo, evidenziando quindi le **proprietà antinfiammatorie** e **antiradicali** di questa pianta. Ma anche i componenti alcaloidi e metaboliti potrebbero essere collegate a questa azione antinfiammatoria. Gli steroli delle piante possono assistere durante l'inibizione del responso inibitorio, che causa il gonfiore ed il dolore. L'effetto antiossidante del Noni può inoltre agevolare a diminuire il danno dei radicali liberi nelle cellule delle giunture che possono esacerbare la sofferenza e la degenerazione.

L'olio di germe di grano contiene come principali componenti la vitamina E (essenzialmente, come alfa-tocoferolo); l'octacosanolo, un alcool lipidico a lunga catena; acidi grassi polinsaturi, rappresentati per il 55-60% da acido linoleico. Nel germe di grano sarebbe anche stato identificato un composto ad attività inibente l'amilasi salivare.

Le attività biologiche ed i più noti impieghi clinici descritti per l'olio di germe di grano sono da riferire al suo contenuto in vitamina E. La vitamina E è stata scoperta nel 1922 proprio nel germe di grano, ma è stata riconosciuta essenziale per l'uomo soltanto nel 1959. La vitamina E è presente in natura come tocoferolo; anche altri tocoferoli naturali si comportano come vitamine E, ma la loro attività biologica è minore. L' alfa-tocoferolo è un olio liquido di colore giallo pallido, insolubile in acqua, stabile al calore e agli alcali, ma sensibile ai raggi UV e agli agenti ossidanti.

Nell'organismo umano la vitamina E si comporta come un potente antiossidante impedendo l'ossidazione di sostanze fortemente insature; per questo esercita una azione di risparmio nei confronti della vitamina A, degli acidi grassi poliinsaturi e della vitamina C. La vitamina E interviene anche nel metabolismo degli acidi nucleici e in diversi sistemi enzimatici basati su reazioni di ossidoriduzione (chinone-idrochinone, citocromi, etc).

L'assunzione giornaliera di vitamina E riduce l'ossidazione ed il potenziale aterogeno delle lipoproteine, inibisce l'aggregazione e l'adesione delle piastrine alla placca aterosclerotica e potenzia le difese immunitarie.

La vitamina E è caratterizzata da una forte attività antiossidante e, soprattutto, mantiene efficienti le reazioni di ossidoriduzione che inattivano i radicali liberi. I radicali liberi ("reactive oxygen species" o ROS) sono composti chimici altamente reattivi, che possono danneggiare o inattivare molecole di importanza biologica e compromettere la funzionalità di diversi organi o tessuti. I ROS sono coinvolti nella fisiopatologia di molte patologie nell'uomo e, pertanto, una terapia antiossidante trova un razionale in molti settori terapeutici.

In condizioni normali, i ROS formati nel corso di reazioni biochimiche o in risposta a stimoli esterni, sono inattivati da specifici enzimi e sistemi antiossidanti, specificamente deputati al controllo dello stato ossidativo dell'organismo. Dati sperimentali e clinici suggeriscono che uno stress ossidativo, conseguenza di uno sbilanciamento fra produzione di ROS e sistemi antiossidanti, può rappresentare la base fisiopatogenetica di molte malattie acute e croniche. E' stato ipotizzato che la produzione di ROS sia aumentata durante l'esercizio fisico, come risultato del consumo di ossigeno e del flusso di elettroni all'interno del mitocondrio e della conseguente perossidazione lipidica. La letteratura indica come un supplemento di antiossidanti dietetici faciliti la neutralizzazione e l'eliminazione dei perossidi prodotti durante l'esercizio fisico, prevenendo il danneggiamento della struttura muscolare.

Il germe di grano è utilizzato anche per la attività riequilibrante del metabolismo lipidico. In una sperimentazione clinica in soggetti con dislipidemia di tipo IIa (ipercolesterolemia) e IIb (ipercolesterolemia ed ipertrigliceridemia), il trattamento con germe di grano ha determinato, dopo 4 settimane, una riduzione del colesterolo totale e del colesterolo VLDL, rispettivamente, del 9 e

20%. Dopo 14 settimane, diventava evidente anche una riduzione dell'11% della trigliceridemia. Inoltre, secondo il Cambridge Heart Antioxidant Study la vitamina E ha un effetto protettivo sulla cardiopatia ischemica per una azione diretta sulla progressione dell'aterosclerosi. Alcuni AA sostengono anche che una interazione fra vitamina E ed acidi grassi poliinsaturi della serie 3 riduce la produzione di fattori proaggreganti piastrinici e vasocostrittori (TxA2 ed endoteline), aumenta quella di sostanze ad azione antiaggregante e vasodilatatoria (PGI2 e nitrossido) e, soprattutto, riduce l'espressione genica di molecole adesive di superficie (selectine P ed E), riducendo la progressione della placca aterosclerotica. Infine, un gruppo di ricercatori giapponesi ha proposto un prodotto basato su fitocomplessi ad attività antiossidante (germe di grano, soia e sesamo) per il trattamento di patologie da loro ritenute conseguente dello stress ossidativo, particolarmente evidente nelle grandi aree metropolitane: la cataratta, la dermatite atopica e l'infertilità maschile. I risultati del loro studio mostrerebbero un miglioramento nel 50% dei pazienti trattati. Uno schema posologico di 1.200 µg/die di vitamina E è ottimale. Il germe di grano è controindicato nei pazienti con morbo celiaco. Non sono noti dalla letteratura effetti collaterali o altre particolari precauzioni d'uso alle dosi raccomandate.