

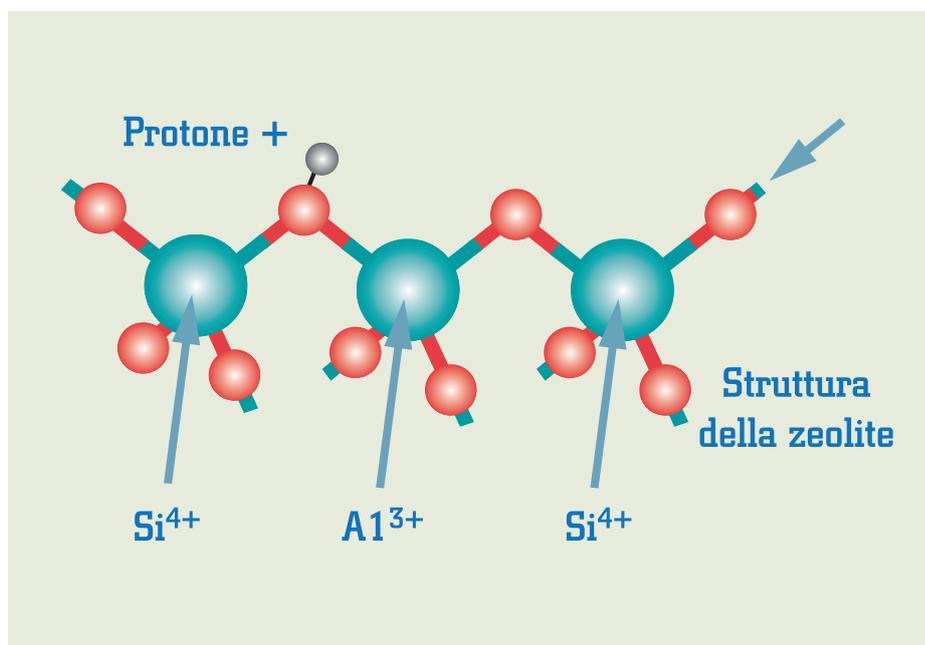
Nuove frontiere nella rigenerazione dell'omeostasi dell'organismo

Introduzione

È noto che molte sostanze estranee al nostro organismo ne modificano l'omeostasi generando patologie di varia natura che lo danneggiano a volte in modo irreversibile dando origine anche a mutazioni cellulari che possono portare all'insorgenza di tumori.

La medicina rigenerativa sta avendo uno sviluppo notevole come via alternativa alla terapia farmacologica che è in genere accompagnata da una serie di reazioni avverse ed è caratterizzata da un costo sempre più elevato derivante dall'incremento dei consumi di farmaci dovuto all'invecchiamento della popolazione legato all'allungamento della vita media. Sarebbe infatti senz'altro preferibile riparare i danni biologici mediante l'uso di cellule adatte che danno una guarigione definitiva perché funzionale, a differenza del farmaco che cerca di tenere sotto controllo lo stato patologico mediante modificazioni biochimiche ed interazioni con strutture biologiche ma che è in genere accompagnato da reazioni avverse di varia entità. In tale direzione numerosissime sono le ricerche che si stanno sviluppando e basterebbe citare come esempio gli studi sulle cellule staminali come potenziali fornitrici di tutti i tipi di cellule del nostro organismo.

Un'alternativa potrebbe essere rappresentata da un intervento preventivo mirato all'eliminazione dall'organismo umano delle sostanze tossiche generate dal metabolismo e ancora di più di quelle che quotidianamente vengono immesse dall'esterno attraverso



◆ Fig. 1 - composizione chimica: atomi in rosso ossigeno

la respirazione, il contatto con la cute, i cibi o gli stessi farmaci, responsabili dell'insorgenza di varie patologie. Questa strada consentirebbe di prevenirle ristabilendo l'omeostasi dell'organismo, una volta eliminate le cause dei danni, rigenerando così la funzionalità degli organi e ritardando anche l'invecchiamento.

Le maggiori difficoltà incontrate sono legate però alla necessità di dover utilizzare rimedi di natura diversa per le singole patologie. Molti prodotti di origine naturale, ad esempio vitamine o sostanze antiossidanti contro i radicali liberi, chelanti di metalli o adsorbenti di tossine, sono attualmente disponibili in commercio, ma una terapia preventiva contro tutte le sostanze tossi-

che dovrebbe prevedere l'utilizzazione contemporanea di detti mezzi terapeutici. Inoltre non tutti questi prodotti sono innocui e ben tollerati da tutti i soggetti; le stesse vitamine E ed A, ad esempio, è stato dimostrato che, se somministrate in alte dosi, possono risultare tossiche.

Una nuova strada è stata aperta da studi sull'uso di sostanze polifunzionali di origine minerale costituite da particelle attive, ma non assorbibili, di zeolite clinoptililoite in grado di interagire nell'intestino con gli equilibri presenti nell'organismo, svolgendo così un'azione selettiva di eliminazione delle sostanze tossiche ("spazzino") attraverso le feci, senza modificare i componenti fisiologici.

Zeoliti

Le Zeoliti costituiscono una famiglia di alluminosilicati minerali strutturalmente diversi dai normali silicati o alluminati (Harben, 1999). La prima zeolite è stata descritta nel 1756 da Cronstedt, uno studioso di minerali Svedese, che coniò il nome da due parole greche che significano “pietre bollenti”, derivate dalla capacità delle zeoliti di liberare vapore se riscaldate. Oggi sono note circa cinquanta tipi di zeolite naturale mentre ne sono state sintetizzate circa centocinquanta per specifiche applicazioni. La clinoptilolite è una zeolite di origine naturale formata dalla conversione di materiali vulcanici vetrosi in struttura cristallina nelle acque dei laghi o dei mari milioni di anni fa ed è la più ricercata ed ampiamente utilizzata. La clinoptilolite non è la miscela di due sali (silicato ed alluminio) ma ha una struttura cristallina costituita da due tetraedri di SiO_4 ed AlO_4 legati mediante ponti ossigeno (Fig. 1) che genera ampi spazi liberi e canali nei quali possono essere accolti cationi e molecole relativamente grandi (Mump-ton, 1983) (Fig. 2). Infatti le posizioni di Al ed Si possono essere determinate applicando la regola di Lowenstein che proibisce la presenza di un legame O-Al-O nella struttura. Le cariche negative delle unità alluminio e silicato sono neutralizzate dalla presenza di cationi quali calcio, magnesio, sodio, potassio ed in alcuni casi ferro. Questi ioni possono essere facilmente sostituiti da altre sostanze quali metalli pesanti o ione ammonio (Semmens, 1983). Tale possibilità viene definita capacità di scambio cationico e rappresenta una delle caratteristiche preminenti della clinoptilolite. Inoltre la sua caratteristica struttura elettronica e le cariche negative presenti in essa la rendono particolarmente attiva nel neutralizzare i radicali liberi e nell'adsorbimento di tossine (funzione di setaccio molecolare).

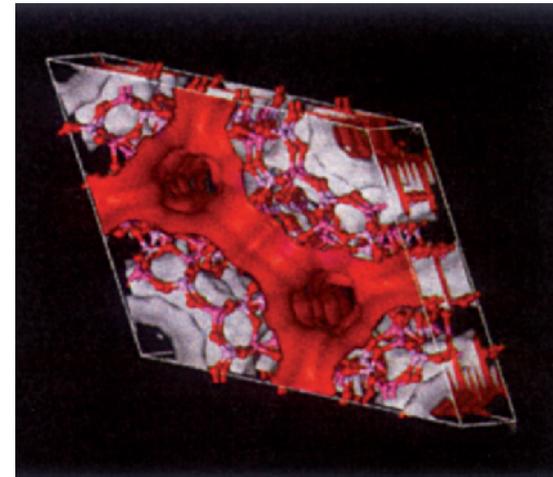
Applicazioni della clinoptilolite

La zeolite clinoptilolite (ZC) è assolutamente inerte e uno studio condotto

sulla patogenicità *in vitro* ed *in vivo* di quarzo, terre di diatomee, mordenite e clinoptilolite ha evidenziato che quest'ultima risulta assolutamente atossica a differenza delle altre sostanze che sono citotossiche (Adamis Z. et al, 2000). Tali dati sono stati confermati dalle sperimentazioni eseguite da Pavelic K. et al. nel 1998 e nel 2003 su topi e ratti con la zeolite clinoptilolite per periodi prolungati. Un ulteriore conferma dell'assenza di tossicità è data dall'uso come additivo alimentare per le scrofe effettuata da Kyriakis S.C. et al, 2002. Numerose sono le ricerche sull'utilizzo nutrizionale della ZC addizionata ai mangimi nell'allevamento dei maiali con positivi risultati derivanti dalla modificazione di alcuni parametri fisiologici dell'apparato intestinale, come ad esempio la diminuzione della produzione di NH_3 . I risultati nettamente positivi di tali ricerche hanno consentito l'approvazione da parte della EU dell'uso della clinoptilolite di origine vulcanica nella classe dei “Leganti, anti-agglutinanti e coagulanti” nei mangimi per maiali, conigli e polli (Commission Regulation 2001). La prima applicazione della ZC nell'uomo è quella relativa all'Enterex anti-diarroico a base di clinoptilolite approvato dalla Cuban Drug Control Agency nel 1995 (Rodriguez-Fuentes, 1997) che ha dimostrato un'ottima tolleranza nei pazienti trattati e l'assenza di reazioni avverse, compresa l'eventuale insorgenza di allergie. Ulteriori sperimentazioni su varie patologie avevano dato risultati molto interessanti ma l'unico inconveniente derivava dalla quantità di polvere da somministrare piuttosto rilevante a causa delle dimensioni delle particelle. Sono stati svolti quindi studi per la realizzazione di apparecchiature che consentissero una micronizzazione delle particelle senza inquinare.

Attivazione

Per attivazione si intende in genere l'applicazione di un procedimento chimico, chimico-fisico o fisico a un materiale perché possa reagire più facilmen-



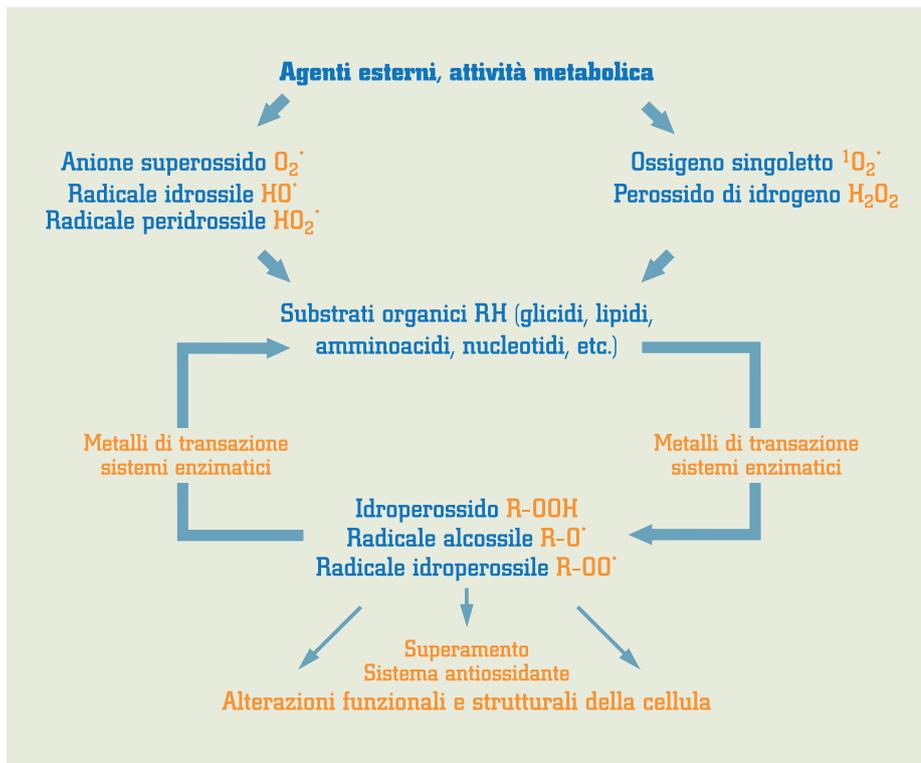
◆ Fig. 2 - struttura: atomi in rosso O ed in viola Al ed Si

te. Nel caso di particolari solidi caratterizzati dalla capacità di legare sostanze tossiche sulla loro superficie come il carbone, si cerca di incrementarne la porosità o di aumentarne la superficie attraverso la diminuzione delle dimensioni delle particelle.

Ciò consente di avere a disposizione un maggior numero di canali capaci di legare le sostanze tossiche. Recentemente è stato messo a punto un particolare processo di micronizzazione della zeolite clinoptilolite, oggetto di brevetto, realizzato sottoponendo il minerale ad un processo di collisione delle particelle fra di loro in mulini appositamente realizzati e brevettati, in modo che esse non venissero inquinate dai metalli.

Il risultato è l'aumento del numero di particelle con dimensioni ridotte, un incremento della loro superficie ed un'attivazione strutturale che consente loro di legare più velocemente e più stabilmente tossine, radicali e metalli, incrementandone l'attività. Infatti, partendo da una dimensione di circa $3 \text{ m}^2/\text{g}$ di ZC, dopo l'attivazione si raggiungono persino i $1000 \text{ m}^2/\text{g}$.

La ZC così attivata è stata sottoposta a una serie di sperimentazioni biologiche che hanno portato alla registrazione da parte della Società austriaca PANACEO di diverse preparazioni che la contengono come Dispositivi Medici a Livello Europeo (DM - TUV CE 0197 del 2006) date la sue caratteristiche azioni di ti-



♦ Fig. 3 - danni biologici per produzione di radicali organici

po fisico di scambiatore di cationi, di blocco dei radicali liberi e di setaccio molecolare. Inoltre i prodotti composti di zeolite clinoptilolite attivata (ZCA) sono state classificate dalla EU (codice GMDN) come: “sostanze ad uso orale adatte ad assorbire/chelare e rimuovere sostanze dannose e tossiche nel tratto gastrointestinale (es. metalli pesanti, nitrosamine, ammonio, micotossine, cationi (radioattivi), pesticidi) riducendone l’assorbimento nel corpo.

Possono anche funzionare come anti-ossidanti catturando radicali liberi e riducendo la formazione di ROS (reactive oxygen species). È tipicamente una zeolite attivata disponibile in polvere, capsule, compresse o in forma liquida”.

Radicali liberi

Le specie reattive dell’ossigeno, come H_2O_2 , e i radicali OH^\bullet e O_2^\bullet , svolgono importanti funzioni fisiologiche ma possono anche causare un vasto danno cellulare. Il bilancio tra funzioni fisiologiche e danno è determinato dal relativo rapporto tra produzione e rimozione dei ROS.

Normalmente, queste specie sono rapidamente rimosse prima che possano causare disfunzioni cellulari ed eventualmente morte della cellula.

Lo stress ossidativo, un disequilibrio tra la produzione di ROS e le capacità di difesa antiossidanti della cellula [Sies (1985)], può colpire i principali componenti cellulari come lipidi, proteine, carboidrati e DNA. Questo fenomeno è stato associato strettamente a una serie di patologie umane come malattie cardiovascolari, diabete, cancro e malattie neurodegenerative [Halliwell and Cross (1994); Bray (1999); Forsberg et al. (2001)] (Figg. 3 e 4).

Tali patologie sembrano essere per lo più correlate con uno stress ossidativo di tipo cronico, comunque anche l’esposizione a livelli acuti di ROS sembra essere responsabile di varie patologie, come l’insorgere della cataratta [Spector et al. (1993)] e di danni ai tessuti in seguito a ischemia/riperfuisione (I/R) in vari organi trapiantati come il fegato [Loguercio and Federico (2003); Poli and Parola (1997)]. Numerose evidenze sperimentali mettono in

luce molti meccanismi fra loro correlati che, nel corso della patogenesi, aumentano la produzione di ROS o diminuiscono le difese antiossidanti nei confronti del danno.

Uno studio effettuato in vivo su topi da Sverko V. et al. (2002) aveva evidenziato l’attività antiossidante della ZCA mentre il Dr. Wolfgang Thoma e la Dr.ssa Claudia Gunzer dell’Ospedale Privato Villach (2002) hanno sviluppato una ricerca clinica con lo scopo di analizzarne la sua azione nell’organismo umano. Tutti i soggetti hanno dimostrato una concentrazione di idroperossidi più bassa nel sangue determinata mediante il metodo F.R.A.S. (Free Radical Analytical System).

Data la presenza dei radicali liberi in molte patologie il Dr. Thoma ha svolto una successiva ricerca relativa all’osservazione clinica sull’uso della ZCA per un periodo di 15 mesi su numerosi soggetti affetti da una vasta gamma di malattie che andavano dai tumori maligni di differente origine (carcinoma del colon, carcinoma dei bronchi, mastocarcinoma, tumori delle ovaie, carcinoma pancreatico, carcinoma epatocellulare) a poliartrite cronica, coliti ulcerative, sclerosi multipla, infezioni persistenti (es: sinusiti) dermatiti, epatiti, cirrosi epatica e per applicazione topica nelle ulcere crurali, acne o anche bolle da scottature.

Nell’arco di 7 giorni la vitalità, le condizioni generali e l’appetito della maggior parte dei pazienti (circa il 70%) erano nettamente migliorate.

L’effetto risultava particolarmente evidente nei pazienti affetti da tumore sottoposti a chemioterapia e radioterapia che manifestavano un considerevole incremento della tollerabilità di queste terapie se trattati con zeolite. Inoltre la diminuzione di radicali liberi agevola anche la diminuzione di acido lattico e per questo la ZCA viene utilizzata dagli atleti.

La sperimentazione clinica aveva quindi evidenziato un’attività rilevante della clinoptilolite ma era necessario approfondirne il meccanismo di azione e il

Dr. Peter M. Abuja dell'Istituto di Ricerca di Biofisica e struttura ai raggi X, Graz, (2004) ha sviluppato una ricerca in tal senso utilizzando vari metodi di ossidazione in emulsione che simulano importanti processi di perossidazione lipidica (ossidazione di lipoproteine, emulsioni lipidiche, omogenati di carne), dimostrando che ogni mg di ZCA è in grado di ritardare del 120% la perossidazione lipidica con radicali perossilici solubili in acqua, e del 100% quella catalizzata da Cu^{2+} , e confermando che essa è in grado nell'intestino di spostare gli equilibri sistemici relativamente alla produzione di radicali liberi. Infatti i radicali solubili in acqua, prodotti in altre parti dell'organismo, possono migrare nell'intestino attraverso i fluidi biologici ed essere così neutralizzati dalla ZCA in grado di fornire elettroni.

Metalli pesanti

I danni derivanti dall'immissione nell'organismo di elevate concentrazioni di metalli tossici sono noti da tempo immemorabile ed esempi classici sono rappresentati dall'arsenico, utilizzato anche per commettere crimini, e dal piombo che dava saturnismo negli operai delle miniere, mentre un esempio at-

tuale è dato dall'allergia da nichel per contatto con monili che lo contengono. Numerose sono le fonti di metalli come le vie di ingresso nell'organismo e comprendono anche utilizzazioni consolidate come l'amalgama di mercurio impiegata nell'otturazione delle carie dentarie che è stato dimostrato essere fonte di continuo rilascio di mercurio con relativi danni biologici. I meccanismi di tossicità sono di vario tipo, diretti quali l'inibizione di enzimi particolarmente importanti per l'organismo e la sostituzione di cationi fisiologici come il calcio da parte del piombo nelle ossa o indiretti come la capacità di catalizzare la formazione dei radicali liberi (es. rame).

Molte sono le sostanze chelanti organiche, in genere di origine naturale, utilizzate per il loro allontanamento dall'organismo, spesso in associazione fra di loro, che possono però dare origine ad interferenze con la funzionalità dell'organismo a livello intestinale. La ZCA è l'unica sostanza inorganica, caratterizzata da una notevole capacità di scambio totale (0.64 - 0.98 mol/Kg), in grado di cedere i cationi liberi (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}) e legare al loro posto i metalli pesanti, ioni ammonio, radioisotopi o altri cationi (Cd^{2+} , NH_4^+ ,

Fe^{2+} , Pb^{2+} , Cu^{2+} , Cs^+ , Sr^{2+}), per i quali manifesta una grande selettività. Il vantaggio della ZCA è costituito dalla insolubilità delle particelle che passano inalterate nell'intestino ed adsorbono i metalli espellendoli insieme alle feci, non interferendo con alcuna funzione fisiologica intestinale.

Questo meccanismo consente inoltre di spostare l'equilibrio esistente fra l'intestino ed il resto dell'organismo con conseguente richiamo nel lume intestinale dei metalli dal resto dell'organismo comportando quindi una disintossicazione sistemica.

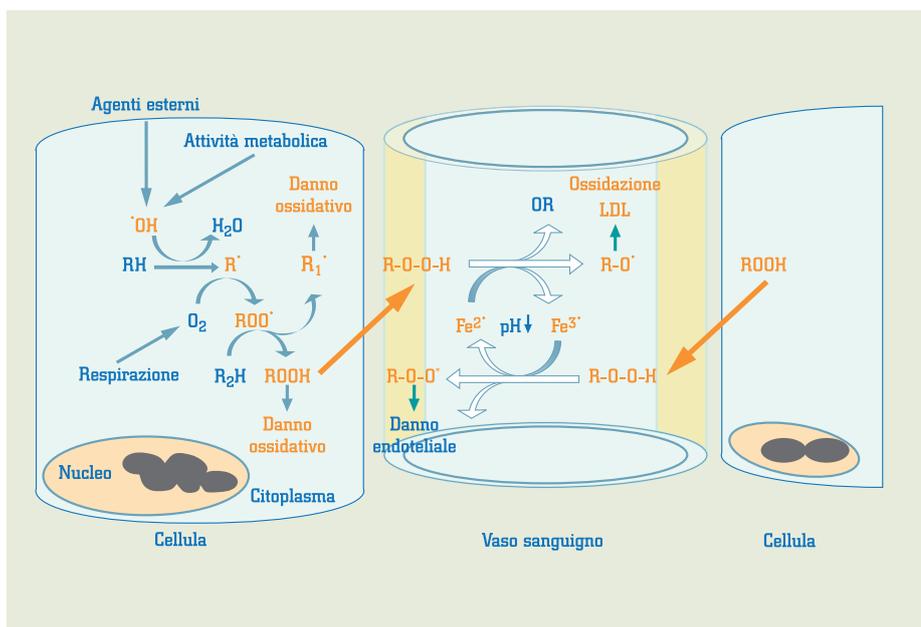
Una delle applicazioni della ZCA è stata infatti nel trattamento dei soggetti esposti alle radiazioni di Cernobil colpiti da stronzio e cesio radioattivi con risultati rilevanti.

Ione ammonio

Nell'ambito dell'attività di scambio cationico della ZCA particolarmente rilevante risulta quella relativa allo ione ammonio (1,2 - 1,5 mol/Kg) rendendola particolarmente utile per la diminuzione dei livelli ematici di ammoniaca. L'iperammoniemia derivante da deficienza degli enzimi del ciclo dell'urea o da danni epatici provoca disfunzioni cerebrali severe che comprendono edema cerebrale, convulsioni e coma, nei casi acuti.

Valutazioni neurofisiologiche evidenziano che in queste patologie sono presenti caratteristiche alterazioni della morfologia degli astrociti più marcate nei casi di iperammoniemia acuta e di astrosi di Alzheimer di tipo II in quella cronica. Non avendo il cervello un ciclo dell'urea, attiva la sintesi della glutamina per eliminare l'eccesso di ammoniaca e, l'enzima responsabile glutamina sintetasi, è presente in modo predominante negli astrociti.

L'accumulo di ammoniaca a livello cerebrale comporta una modificazione del flusso sanguigno cerebrale e del metabolismo dalle strutture corticali a quelle subcorticali. Inoltre lo ione ammonio ha una diretta influenza sul sistema di trasmissione del segnale eccitante/ini-



♦ Fig. 4 - esempio di danni alle arterie derivanti da radicali liberi

bente attraverso meccanismi diversi che coinvolgono l'estrusione di cloruri e la funzione dei recettori post-sinaptici. La terapia applicata nell'iperammoniemia prevede una dieta a basso contenuto proteico con valori tali da non danneggiare la funzionalità muscolare, l'eliminazione dell'ammoniaca dall'intestino mediante l'uso di disaccaridi non assorbibili (lattulosio) o l'uso di antibiotici per diminuire la produzione di ammoniaca a livello intestinale e sono in sperimentazione sostanze in grado di stimolare la sintesi epatica di urea o la sintesi della glutammica a livello muscolare (V. Felipe et al 2002).

Da quanto fin qui esposto risulta evidente la possibilità di utilizzare la ZCA nella terapia dell'iperammoniemia, confermata dalla sua dimostrata capacità nei suini di diminuire drasticamente la quantità di ammoniaca a livello intestinale.

Una conferma della sua attività nell'uomo è data dalla sperimentazione effettuata dal Dr. Thoma, precedentemente riportata, che ha evidenziato un netto miglioramento della lucidità e delle ca-

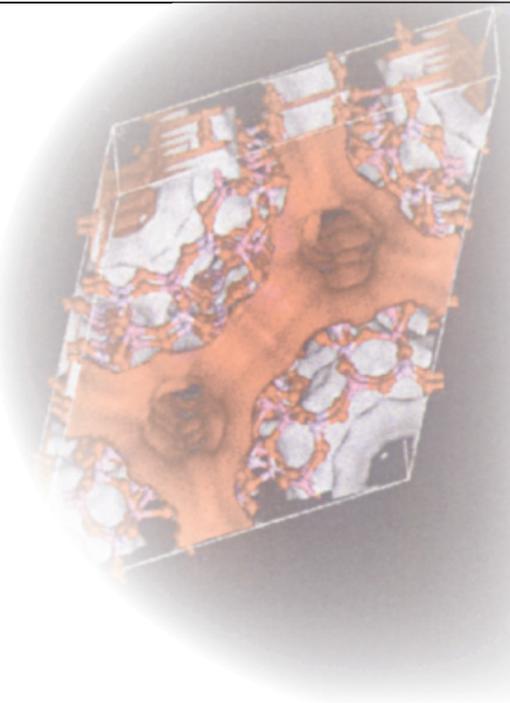
pacità cognitive di tutti i soggetti trattati ma in particolare di quelli affetti da patologie cerebrali quali Alzheimer o il morbo di Parkinson.

Setaccio molecolare

La ZCA ha inoltre la capacità di svolgere la funzione di setaccio molecolare bloccando nell'intestino tossine derivanti da infezioni locali o patologiche e che possono essere presenti anche in alcuni alimenti inquinati. Questa sua caratteristica ha portato alla realizzazione di un brevetto sulla sua capacità di legare ed inattivare vari tipi di tossine (es. micotossine) (DE 198 21 509 A1).

Applicazioni dermatologiche

La capacità della zeolite clinoptilolite attivata di rigenerare in genere la funzionalità di vari organi si è dimostrata particolarmente importante anche sulla cute nel trattamento di ferite leggere, piaghe con essudato, arrossamenti della pelle, acne e psoriasi con risultati molto interessanti oggetto di numerose ricerche attualmente in corso.



Da quanto esposto risulta evidente l'apertura di una nuova frontiera nella rigenerazione e nella prevenzione utilizzando la ZCA senza reazioni avverse e con la possibilità di associarla alle terapie tradizionali senza interferenze. Ciò consente anche la preparazione di miscele che la contengano con altre sostanze attive anche di origine naturale come realizzato dalla PANACEO. ■

Bibliografia

- ★ Adamis Z., Tatrai E., Honma K, Six E., Ungvary G., In vitro and in vivo tests for determination of the pathogenicity of quartz, diatomaceous earth, mordenite and clinoptilolite, *Annals of Occupational Hygiene*, 44, 67 (2000).
- ★ Bray, T.M. Antioxidants and oxidative stress in health and disease: introduction. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 222, 195 (1999).
- ★ Forsberg, L., et al. Oxidative stress, human genetic variation and disease. *Arch. Biochem. Biophys.* 389, 84-93 (2001).
- ★ Halliwell, B. and Cross, C.E. Oxygen-derived species: their relation to human disease and environmental stress. *Environ. Health Perspect.* 102, 5-12 (1994).
- ★ Harben, P.W., *The Industrial Minerals Handbook*, 3rd Edition (1999)
- ★ Kyriakis S.C., Papaioannou D.S., Alexopoulos C., Polizopoulou Z., Tzika E.D., Kyriakis C.S., Experimental studies on safety and efficacy of dietary use of clinoptilolite-rich tuff in sows: a review of recent research in Greece, *Microporous and Mesoporous Materials*, 51, 65 (2002).
- ★ Kyriakis s., Giannacopoulos A., Pserveni-Gousi A., Alexopoulos K., Papaioannou D., Kyriakis K., Formulation and composition of a zeolite-vitamin E-enriched premix aiming to the

improvement of the health status the welfare of pigs, as well as to the production of pork with upgraded quality, Greek (2002) Patent.

- ★ Loguercio, C. and Federico, A. Oxidative stress in viral and alcoholic hepatitis. *Free Radic Biol Med* 34, 1-10 (2003).
- ★ Mumpton, F.A., *The Role of Natural Zeolites in Agriculture and Aquaculture in Zeo-Agriculture: Use of Natural Zeolites in Agriculture and Aquaculture by Pond W.G. and Mumpton, F.A. (Eds). Westview Press, Boulder, Colorado (1983).*
- ★ Poli, G. and Parola, M. Oxidative damage and fibrogenesis. *Free Radic. Biol. Med.* 22, 287-305 (1997).
- ★ Semmens, M.J., *Cation-Exchange Properties of Natural Zeolites*, in Pond W.G. and Mumpton, F.A. (Eds): *Zeo-Agriculture: Use of Natural Zeolites in Agriculture and Aquaculture by Pond W.G. and Mumpton, F.A. (Eds). Westview Press, Boulder, Colorado (1983).*
- ★ Sies, H. Oxidative stress: introductory remarks. In *Oxidative Stress*, Sies, H. ed., Academic Press, London, 1-9 (1985).
- ★ Felino V. Butterworth R. F., *Neurobiology of ammonia*. *Progress in neurobiology* 67, 259 (2002)
- ★ PANACEO, International Active Mineral Production GmbH, Austria – Ecobiogroup srl Divisione Ecobiopharma – Via Valverde 3, 37122 Verona