

PROF. DR. SC. KRESIMIR PAVELIC



LE ZEOLITI IN MEDICINA : DISINTOSSICAZIONE E ALTRI EFFETTI

Le zeoliti sono allumosilicati noti per le loro proprietà di scambio ionico. Le proprietà delle zeoliti, come lo scambio ionico, i pori inter-cristallini che discriminano tra molecole di diverse dimensioni, i forti siti acidi, e i serbatoi attivi per reazioni metallo-catalizzate hanno promosso il loro uso esteso e la ricerca fondamentale sulla zeolite è diventata un'area di grande interesse. Le zeoliti hanno una elevata selettività di scambio cationico, buona resistenza alla temperatura e radiazioni ionizzanti, ed eccellente compatibilità con l'ambiente, per cui sono state ampiamente usate in diverse tecnologie come adsorbenti selettivi, setacci molecolari, e, soprattutto, come catalizzatori. È ovvio che il setaccio di ioni e altre proprietà notevoli delle zeoliti saranno utilizzati nel prossimo futuro dalle industrie ambientali e sanitarie per diversi motivi: (a) le note proprietà biologiche accompagnate con la loro chimica a lungo termine e la stabilità biologica; (B) le zeoliti legano reversibilmente piccole molecole come l'ossigeno e l'ossido nitrico; (C) possiedono selettività per dimensioni e forme; (D) e la possibilità mimare metallo-enzimi. La zeolite utilizzata per applicazioni mediche negli animali e nell'uomo è la clinoptilolite. Per esempio il tipo di clinoptilolite PMA ha una struttura simile, ma più fine che rende la superficie attiva più grande rispetto alla naturale clinoptilolite micronizzata con tecnologie convenzionali o grezza. La PMA-zeolite è, per esempio, un efficace inorganico scambiatore cationico come molte altre zeoliti. Questo effetto è dovuto alla carica negativa della struttura dell'alluminosilicato che attrae cationi. Questi cationi di conseguenza si collocano all'interno degli spazi vuoti (pori e canali). Poiché questi spazi o gabbie sono grandi, possono ospitare facilmente grandi cationi quali Na^+ , K^+ , Br^+ e Ca^{2+} e anche relativamente grandi molecole e gruppi cationici come acqua, ammoniaca, ioni carbonato e ioni nitrato. La struttura di base della PMA è biologicamente neutra. Il processo di scambio ionico è reversibile, permettendo l'adsorbimento di ioni e molecole che lo rende utile nella rimozione di tossine dal corpo. Questo effetto sulla disintossicazione del corpo è già stato documentato in molti studi sull'integrazione alimentare di clinoptilolite nella produzione animale, vale a dire sui maiali

alimentati con clinoptilolite con guadagni di peso e meno sensibilità alla malattia confrontati con suini alimentati normalmente, il che può essere in parte attribuito ad un carico di tossine inferiore nel corpo dell'animale. Inoltre, l'aggiunta di clinoptilolite alla dieta in presenza di aflatossine riduce gli effetti negativi delle aflatossine. I metalli pesanti rilasciati nelle acque di scarico sono tra i problemi di inquinamento più preoccupanti a causa dei loro effetti cumulativi lungo la catena alimentare. Le zeoliti naturali del tipo clinoptilolite, phillipsite e cabasite si sono dimostrati particolarmente utili per eliminare selettivamente ammonio e metalli pesanti come Cd^{2+} , Pb^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} e, parzialmente, Cr^{3+} . Ad esempio, il mercurio è un veleno noto per la salute umana e animale, ma ancora ampiamente usato in molti processi industriali e prodotti (ad esempio, nella catalisi, pigmenti, batterie, lampadine a consumo ridotto) e anche in agricoltura (ad esempio negli antimicotici). Questo crea seri problemi ambientali, con l'inquinamento delle riserve d'acqua, che porta anche ad un accumulo di mercurio nel corpo umano. Notevoli sono le capacità di rimozione di mercurio da soluzioni acquose dei cristalli di heulandite pura pretrattata con NaCl e anche campioni di roccia clinoptilolite pretrattata dimostrano che i materiali zeolitici naturali possono essere utilizzati per rimuovere i metalli pesanti da soluzioni acquose. Lo stesso meccanismo si verifica nel corpo umano nella assunzione di PMA-zeolite. Si muove attraverso l'intestino ed elimina le tossine o metalli pesanti dal meccanismo di scambio ionico. Non è soggetta ad assorbimento intestinale ed è molto stabile. Questo prolunga i suoi effetti all'interno del corpo e rafforza la barriera intestinale, che come è noto, svolge un ruolo centrale nel sistema immunitario. Inoltre, la PMA-zeolite che è una zeolite clinoptilolite® doppiamente attivata, può avere effetti preventivi sulla intossicazione da avvelenamento di organo-fosfati come già dimostrato dal tufo di zeolite contenente il 61% di clinoptilolite nel caso di prevenzione ed eliminazione dell'avvelenamento da organo fosfati. La sostanza/veleno organo-fosfato può fortemente inibire l'enzima colinesterasi negli eritrociti, nello stomaco, cervello e nel fegato. Questo effetto può essere fortemente diminuito dopo il pretrattamento con zeolite (1 g / kg, 5 min prima della intossicazione). Il duodeno e il colon sono eccezioni, in cui l'attività della colinesterasi non viene significativamente ripristinata.

L'effetto di detossicante della PMA-zeolite è quindi di grande importanza in pazienti soggetti ad avvelenamenti diversi, cioè di metalli organici, metalli pesanti o di farmaci tossici. In particolare, i pazienti sottoposti a terapia anti-infettiva con analoghi nucleosidici o chemioterapia sviluppano spesso neuropatie dolorose a causa di aumento dei livelli di tossine e radicali liberi nel corpo. Questa disfunzione simultanea dei nervi periferici del corpo non può essere curato in questo momento e questa condizione è trattata con approccio palliativo. La PMA-zeolite può essere utilizzata in questi casi come farmaco adiuvante sia per gli stati acuti come per le condizioni croniche in quanto potrebbe diminuire sostanzialmente il livello di tossine e radicali liberi impedendo così il danno dei nervi e /o aumentando la capacità naturale del corpo di riparare tessuti. In particolare, il dolore polineuropatico causato da ammoniacca è stata osservato in pazienti affetti da cancro. Ad esempio, le concentrazioni di ammoniacca / ammonio aumentano nella mucosa gastrica dovuta a infezioni da *H. pylori* e l'ammoniaca agisce come promotore in un modello murino di cancro gastrico indotto da N-metil-N-nitro-N-nitrosoguanidina (MNNG). Analogamente, il cancro del colon è stata associato con le diete ad alto contenuto proteico, povere

di fibre e carboidrati quando le proteine non digerite raggiungono il colon e vengono decomposte dalla microflora in composti tossici come composti fenolici, indoli, cresolo, ammine e l'ammoniaca. La PMA-zeolite elimina in modo molto efficiente ammoniaca dal processo di scambio ionico. Tale meccanismo potrebbe agire preventivamente e contribuire all'effetto terapeutico in tali pazienti. I meccanismi di azione finale della PMA in stati come le polineuropatie possono, quindi, coinvolgere gli effetti di disintossicazione diretti (si tratta di un 'tesoro' che ci libera da composti tossici e radicali liberi) e aumento delle capacità antiossidante cellulare, cioè l'attività dell'enzima superossido dismutasi (SOD). Infatti, è noto che le attività di SOD1 e SOD2 sono completamente dipendenti da minerali (Cu, Zn e Mn). Inoltre, la clinoptilolite PMA ha protetto le cellule da specie radicali di ossigeno (ROS) in test di morte cellulare indotta. Il meccanismo alla base di questo effetto include la riduzione della produzione di ROS mitocondriale dopo una stimolazione pro-ossidante. Infatti, si è osservato un aumento dell'attività degli enzimi SOD nell'ippocampo dei topi trattati coinvolti nello studio. Questo studio è importante perché conferma i dati precedenti sugli effetti di disintossicazione della PMA. Il meccanismo di disintossicazione comporta la riduzione dello stress ossidativo che consente la rigenerazione fisiologica di ogni cella e previene i danni delle strutture biologiche. Complessivamente, la PMA-zeolite influenza positivamente il metabolismo minerale, rinforza lo stato antiossidante delle cellule, riduce i livelli di ROS e aumentare l'attività dell'enzima SOD. Questo effetto contribuisce sinergicamente all'abbassamento del danno cellulare (i.e. quelli di cellule neurali) e di conseguenza previene e allevia il dolore neuropatico. La diminuzione dei livelli di ROS è stata documentata anche per la PMA e si è rivelata efficace per ridurre il danno neuronale in altre malattie, esempio nella malattia di Alzheimer. Infatti, su un modello di topi con induzione della patologia Alzheimer gli autori hanno osservato una riduzione dei livelli di amiloidosi e del carico di placche amiloidi negli animali trattati con PMA-zeolite confrontati con topi di controllo. Inoltre, la PMA ha effetti antimicrobici come riportato in precedenza. Questo effetto potrebbe essere attribuibile ad adsorbimento di microbi sulla superficie minerale. Si è dimostrato efficace per i vari pazienti urologici che necessitavano l'uso a lungo termine di catetere a palloncino per più bassa ostruzione delle vie urinarie e per la vescica neurogena. Inoltre, la PMA potrebbe avere un impatto positivo nei pazienti con diabete mellito. I nostri dati inediti mettono in evidenza i risultati dell'uso della PMA-zeolite su modelli di topi con diabete alloxan indotto. I risultati hanno dimostrato che la PMA zeolite potrebbe prevenire o alleviare alcune complicanze tardive del diabete, compreso lo sviluppo di polineuropatie. Anche se naturale, la clinoptilolite finemente macinata non ha diminuito in modo significativo i livelli di glucosio nel sangue negli animali studiati, ci sono alcune indicazioni che la clinoptilolite PMA è riuscita ad assorbire piccole quantità di glucosio, come è stato già dimostrato la clinoptilolite purificata termicamente trattata mediante l'uso di FeSO_4 , causa selettività per l'adsorbimento glucosio. La PMA-zeolite ha mostrato effetti positivi su molti sintomi del diabete. Ad esempio, nei topi diabetici non trattati hanno riscontrato $1.92 \text{ mM/L Ca}^{2+}$ nel siero, mentre nei topi diabetici trattati con clinoptilolite si è riscontrato una maggiore concentrazione di Ca^{2+} nel siero tra 2.15 to 2.3 mM/L . Inoltre, il Fe_2^+ -contenuto nella clinoptilolite naturale interagisce col glucosio formando un complesso ferro-glucosio nella clinoptilolite. Il meccanismo di azione della interazione Fe_2^+ -clinoptilolite-glucosio è dato da un forte adsorbimento governato dalle caratteristiche reattive del glucosio.

CURRICULUM VITAE PROF. KRESIMIR PAVELIC

Krešimir Pavelić (1952) medico, professore di biologia molecolare, Direttore del Dipartimento di Biotecnologie, Università di Rijeka, ex direttore e fondatore della Divisione di Medicina Molecolare, Ruder Bošković Institute, Segretario Generale della Conferenza europea di biologia molecolare (EMBC), membro EMBO, membro della Accademia croata delle Scienze e delle Arti e molti altre organizzazioni scientifiche internazionali, ex vice-presidente della Conferenza di biologia molecolare europea, CEBM, delegato di Accademia croata delle Scienze e delle Arti di Fondazione europea della scienza, Presidente del Consiglio scientifico nazionale, Repubblica della Croazia, ex membro del comitato parlamentare per i premi scientifici nazionali, esperto di medicina molecolare del partito Trans radicale nel Parlamento europeo. Krešimir Pavelić è ex officio membro del Consiglio del Laboratorio europeo di biologia molecolare. Ha pubblicato 282 articoli scientifici nelle migliori riviste scientifiche del mondo e numerosi articoli e capitoli su riviste prestigiose e libri pubblicati da editori americani ed europei. Ha contribuito significativamente alla comprensione della biologia della cellula trasformata.

(per la versione integrale del C.V. consultare la versione in inglese)

PER CONTATTARE IL RELATORE

Università di Rijeka,

Dipartimento di Biotecnologie,

Radmile Matejčić 2, 51000 Rijeka, Croazia

e-mail: pavelic@biotech.uniri.hr