

FOOD LIFESTYLE

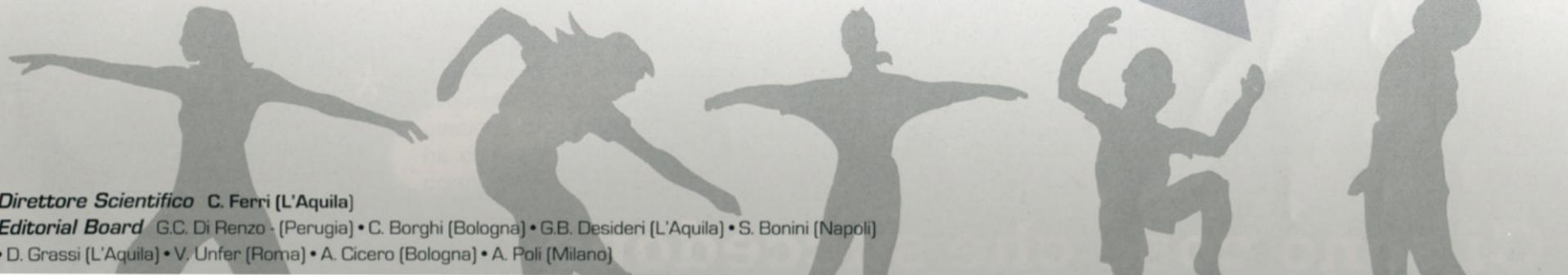
Alimentazione •

Stile

di vita e

HEALTH

Salute



Direttore Scientifico C. Ferri (L'Aquila)

Editorial Board G.C. Di Renzo (Perugia) • C. Borghi (Bologna) • G.B. Desideri (L'Aquila) • S. Bonini (Napoli)

• D. Grassi (L'Aquila) • V. Unfer (Roma) • A. Cicero (Bologna) • A. Poli (Milano)

LO ZAFFERANO: UNA SPERANZA PER LE MALATTIE NEURODEGENERATIVE RETINICHE



Silvia Bisti¹, Benedetto Falsini²

¹Università di l'Aquila

²Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

La neuro degenerazione è un tema comune a molte malattie che colpiscono il sistema nervoso, come l'Alzheimer, il Parkinson, la Sclerosi laterale amiotrofica (ALS), il trauma cerebrale, l'epilessia e lo stroke. La via finale comune di tutte queste patologie è la perdita delle cellule nervose che muoiono perché si attiva un programma genetico di autoeliminazione (apoptosi). Queste malattie sono devastanti e costose, con un costo annuo solo negli Stati Uniti di molte centinaia di milioni di dollari e inoltre gli attuali trattamenti non sono adeguati. A peggiorare la situazione c'è anche il fatto che l'incidenza di queste malattie sta crescendo rapidamente con l'aumentare dell'età media. Tra le malattie che colpiscono il sistema nervoso ci sono specifiche degenerazioni che colpiscono la parte nervosa dell'occhio, la retina.

La luce in segnali elettrici, segnali che, elaborati a livello delle reti neurali, danno origine alla percezione visiva. I fotorecettori sono cellule sofisticate ed esigenti, con caratteristiche metaboliche e funzionali estremamente delicate e peculiari che li rendono al tempo stesso un gioiello dal punto di vista funzionale ma fragile geneticamente. Il loro metabolismo è intenso e richiede moltissimo ossigeno. Con gli anni, però, il meccanismo tende a incepparsi e l'ossigeno da vitale che era può diventare tossico per queste cellule, fino a provocarne la morte. È quello che avviene in diverse forme di cecità senile, ma anche, a causa di difetti genetici, in maculopatie ereditarie come la retinite pigmentosa e la sindrome di Stargardt.

La DMLE colpisce specificamente la regione maculare della retina centrale, dove sia le cellule gangliari che i coni sono altamente concentrati. Nel *Framingham Eye Study*, per ci-



schio di DMLE. Al contrario una protezione viene attribuita da supplementi dietetici quali carotenoidi, luteina e zeaxantina che sono costituenti del pigmento maculare ed antiossidanti il cui ruolo sarebbe quello di contrastare le specie reattive del-

tano un ruolo dello zafferano (MacCarone et al. 2008), stigmi della pianta *Crocus Sativus*, come potenziale antiossidante/antinfiammatorio in grado di esercitare una neuroprotezione sui fotorecettori retinici sottoposti a stress ossidativo.

Il sistema visivo è la modalità sensoriale che permette agli organismi di esplorare l'ambiente circostante. La qualità della visione è strettamente correlata alla qualità della vita e questo ha motivato nel tempo un'estesa ricerca di base e clinica, che ha reso il sistema visivo uno dei migliori strumenti per capire i principi generali dello sviluppo, della degenerazione e del recupero del sistema nervoso. Nonostante tutto, non ci sono a tutt'oggi cure efficaci per le **malattie degenerative della retina** quali la degenerazione maculare legata all'età (DMLE) e tutte le forme degenerative dovute a mutazioni genetiche.

La **DMLE** è la maggior causa di riduzione della visione e cecità nel Nord America ed in Europa nella popolazione oltre i 65 anni d'età. La prevalenza della malattia è destinata a crescere a causa dell'aumento dell'età media. La patogenesi della DMLE sembra essere il risultato dell'interazione tra mutazioni genetiche, stress metabolico dell'epitelio pigmentato retinico (EPR) e dei tessuti adiacenti e di fattori esogeni che determinano morte per apoptosi dei fotorecettori. I fotorecettori sono le cellule nervose che trasformano la

informazione in segnali elettrici. Partire solo da alcuni numerosi studi epidemiologici finora condotti, la prevalenza della DMLE è risultata dell'1,6% nella fascia di età compresa tra 52-64 anni, dell'11% nei soggetti di età compresa tra 65-74 anni e del 27,9% in quelli con più di 75 anni. Con metodi psicofisici ed elettrofisiologici è possibile mettere in evidenza anche piccole modificazioni della funzione visiva mediate da sub-popolazioni dei fotorecettori o neuroni post-recettoriali. Dati epidemiologici indicano che parecchi fattori possono diminuire o aumentare la probabilità di degenerazione e/o disfunzione dei fotorecettori nella DMLE. In quanto cellule nervose, i fotorecettori hanno a disposizione meccanismi complessi per riparare le loro membrane cellulari o il DNA nei loro cromosomi. La loro probabilità di sopravvivenza dipende dal corretto bilanciamento tra gli insulti del tempo e la loro capacità di autoprotettersi. Molti fattori di rischio sono di tipo ossidativo mentre molti fattori di protezione agiscono come antiossidanti. Il fumo, il sesso femminile e gli occhi azzurri associati ad una diminuita concentrazione retinica di antiossidanti aumenta il ri-

lascio di ossigeno risultanti dall'esposizione alla luce. Come è stato recentemente suggerito è possibile che aumentando il livello di protezione esercitata dagli antiossidanti retinici la funzione dei fotorecettori danneggiati ma ancora funzionanti possa migliorare. Numerose linee di evidenza, basate su studi pre-clinici e sperimentazioni cliniche controllate, supportano l'ipotesi che la supplementazione dietetica con sostanze ad azione antiossidante, come i carotenoidi luteina, zeaxantina ed astaxantina possa avere un ruolo terapeutico, agendo nelle fasi iniziali della malattia. Infatti, la supplementazione di questi antiossidanti ha mostrato che in pazienti affetti da drusen è possibile stabilizzare o anche migliorare significativamente la funzione visiva in generale, e quella maculare in particolare. Il miglioramento funzionale è stato dimostrato con tecniche elettrofisiologiche e psicofisiche, e suggerisce che l'azione delle sostanze antiossidanti sia quello di indurre una "rescue" funzionale del tessuto retinico che sta andando incontro a degenerazione anatomico-funzionale di tipo apoptotico.

Recenti **studi sperimentali** suppor-

In questi esperimenti condotti su un modello animale con neurodegenerazione indotta da esposizione a luce intensa, è stato possibile dimostrare che la dieta arricchita di zafferano mantiene la morfologia e la funzione (testata elettrofisiologicamente) riducendo marcatamente la morte cellulare dei fotorecettori. Utilizzando tecniche di analisi genetica (microarray) (Natoli et al. 2010) è stato possibile dimostrare che in queste retine lo zafferano induce modulazione nell'espressione di molti geni suggerendo vie di azione complesse. Per queste evidenze sperimentali l'utilizzo dello zafferano in pazienti con DMLE in fase iniziale è sembrata molto promettente. A questo scopo è stato utilizzato un **protocollo sperimentale** a doppio cieco ed il test utilizzato è stato la registrazione elettroretinografica (fERG) in risposta ad uno stimolo centrato sulla fovea (18° di angolo visivo) la cui luminanza, di profondità variabile, veniva modulata nel tempo a 41HZ. Abbiamo misurato l'ampiezza e la fase della risposta ed i risultati ottenuti (Falsini et al. 2010 vedi Fig. 1 e 2) dimostrano come una somministrazione per tre mesi di zafferano mi-

segue a pagina 15

segue da pagina 14

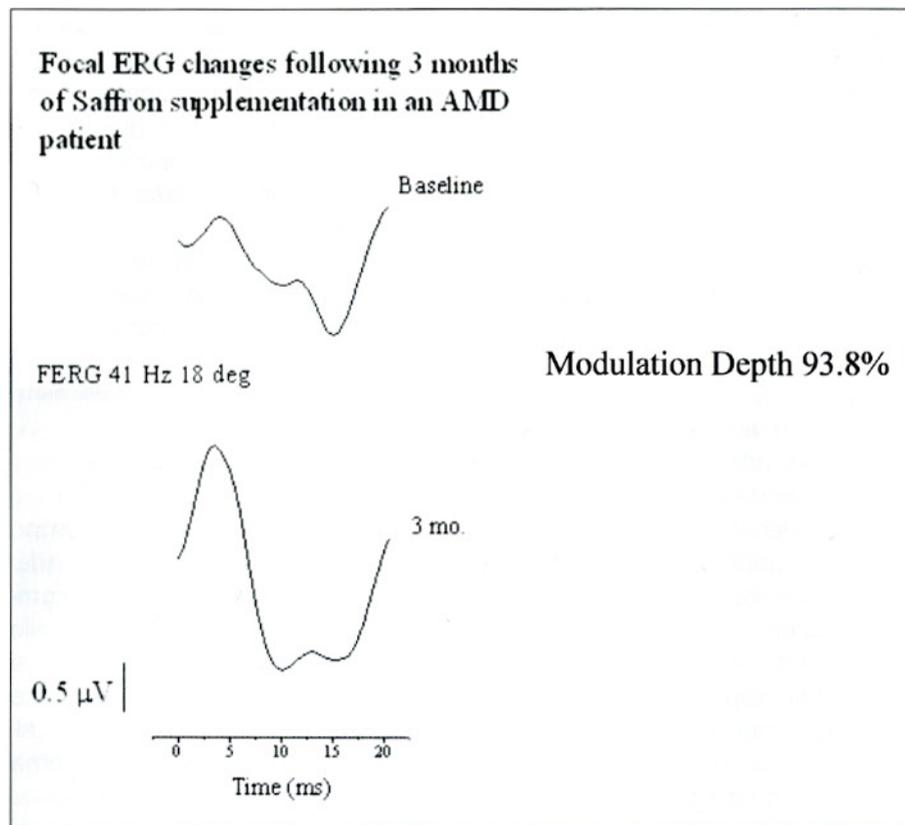


Figura 1 Regrazioni elettroretinografiche (fERG) in un paziente prima e dopo tre mesi di trattamento giornaliero di zafferano (20mg).

giori sensibilmente l'ampiezza della risposta lasciando invariata la fase e questo ha aperto una nuova via d'indagine perché l'efficacia dello zafferano va ben al di là di un normale trattamento con antiossidanti. Questi **risultati** oggettivi sono andati di pari passo con i riscontri soggettivi dei pazienti che hanno riportato miglioramenti nella loro acuità visiva e nella capacità di leggere. In questo momento si stanno analizzando i dati ottenuti in un "open follow-up" dove i pazienti sono

stati seguiti per 18 mesi con test ogni due mesi. I risultati confermano il miglioramento già documentato nella prima sperimentazione ed evidenziano come il medesimo si stabilizzi nel tempo. In aggiunta il profilo genetico del paziente sembra rilevante ai fini della risposta al trattamento e questo conferma i risultati ottenuti con i "microarray". Per approfondire quest'aspetto stiamo verificando sul modello animale l'attività di geni coinvolti sia in processi infiammatori che metabolici e

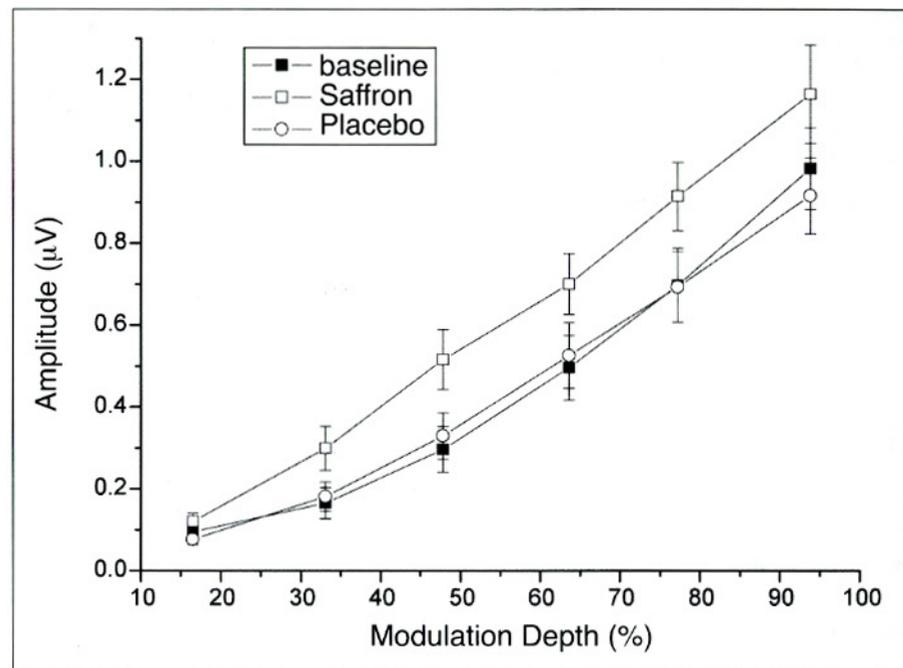


Figura 2 Ampiezza della risposta dell'elettroretinogramma focale ottenuta in funzione dell'ampiezza di modulazione: media(+/- s.e.) dei risultati ottenuti in 25 pazienti.

la cui espressione risulta essere modulata dal trattamento con zafferano. A questo punto diventa rilevante anche capire che zafferano stiamo utilizzando. La chimica dello zafferano è complessa ed esistono tantissimi tipi di zafferano, preparati

in modo differente e prodotti in tutto il mondo, e fino a questo momento tutta la ricerca è stata fatta con un particolare tipo di zafferano delle cui caratteristiche ed efficacia siamo sicuri. Ed è essenziale continuare con questa strategia. ●

Bibliografia

- Maccarone R., Di Marco S., and Bisti S. Saffron supplement maintains morphology and function after exposure to damaging light in mammalian retina. *Invest. Ophthalmol. Visual Sci.* 49(3):1254-61, 2008.
- Natoli R., Zhu Y., Valter K., Bisti S., Eells J., and Stone J. Gene and non-coding RNA regulation underlying photoreceptor protection: mi-

croarray study of dietary anti-oxidant saffron and photobiomodulation in rat retina. *Mol. Vis.* 16:1801-1822, 2010.

- Falsini B., Piccardi M., Minnella A., Savastano C., Capoluongo E., Fadda A., Balestrazzi E., Maccarone R., and Bisti S. Saffron supplementation improve retinal flicker sensitivity in early age-related macular de generation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 12 :6118-6124 2010.