

Conferenza di Martin Pall_ Roma_

“ Donnay [*dr. A. Donnay NDT*] e Ziem [*dr. Grace Ziem NDT*], hanno suggerito che le tre malattie CFS, Fibromialgia e Sensibilità Chimica Multipla (MCS) possano semplicemente riflettere diversi aspetti di uno stesso meccanismo comune e ci sono altre persone che dicono cose simili. Per la CFS e la Fibromialgia si ha una letteratura che indica che alcune persone guariscono completamente da queste malattie, pressappoco il 10%. Con il gruppo MCS tali guarigioni avvengono raramente, se avvengono. Perciò, in generale ci sono grandi problemi perché quasi tutte le persone che si ammalano rimangono ammalate per tutta la vita anche se possono, nel tempo, andare incontro a dei miglioramenti. Perciò questa conferenza si focalizzerà sulla MCS, nonostante un confronto con queste altre malattie multisistemiche sia utile e, a volte durante la mia relazione, mi riferirò ad alcune delle altre perché spesso il meccanismo che si riscontra nelle altre si riscontra anche nella MCS. Mi riferirò perciò a tutte e tre.

Uno dei grandi rompicapo riguardo alla MCS è come possano diversi agenti chimici, che sono coinvolti nell'insorgenza della MCS, produrre queste risposte specifiche di sensibilità. E praticamente lo stesso insieme di agenti chimici che sembrano essere coinvolti nell'insorgenza producono anche risposte di sensibilità in coloro che sono già sensibilizzati. Perciò abbiamo questo grande rompicapo riguardo a come ci ammaliamo e come ciò porti poi a questo alto livello di sensibilità. Alcuni degli scettici sulla MCS, compreso Ronald Gots, hanno sostenuto che non può esserci una risposta comune ad un così ampio gruppo di agenti chimici, e qui vi mostrerò che sbagliano.

Tra gli agenti chimici, che sono coinvolti nell'insorgenza dei casi di MCS, uno è un gruppo molto ampio di solventi organici e relativi composti, e ci sono così tre classi di pesticidi. Ci sono i pesticidi a base di organofosfati e di carbamati, pesticidi a base di cloro e piretroidi, e occasionalmente questi altri tre [*come in altri punti simili qui probabilmente indica le slides... NDT*] hanno un ruolo nell'insorgenza della malattia. Perciò la domanda è come possano questi grandi gruppi di agenti chimici produrre una risposta uguale nell'organismo. E, ciò che io ho proposto, è praticamente che essi agiscano lungo sequenze conosciute e che tutti loro finiscano per incrementare l'attività dell'NMDA [*-Metil-D-Aspartato, recettore postsinaptico dell'acido glutammico. NDT*]

Quindi abbiamo qui i solventi organici che pensiamo agiscano principalmente, ma non solamente, attraverso un recettore chiamato vanilloide TRPV1 che può incrementare l'attività dell'NMDA. Ci sono pesticidi a base di organofosfati e di carbamati che agiscono come inibitori della colinesterasi e che a loro volta producono un aumento dell'attività dell'NMDA; gli organoclorurati, compresi lindane e “chloridane” e diversi altri, agiscono come antagonisti del GABA [*acido gamma-amminobutirrico, recettore postsinaptico. NDT*] e ciò a sua volta incrementa l'attività dell'NMDA, e i piretroidi che agiscono aprendo i canali del sodio e ciò a sua volta porta ad un aumento dell'NMDA.

Perciò abbiamo tutte queste cose che agiscono attraverso differenti sequenze, ma producono una stessa risposta. Perciò già qui abbiamo un modello interessante, di come questi diversi agenti possano agire producendo una comune risposta nell'organismo.

Ok, ora lasciatemi dire soltanto un'altra cosa riguardo a questo ed è in realtà abbastanza importante: ci sono membri di ognuna di queste classi di agenti chimici che sono stati testati su modelli animali. Ed è stato dimostrato che, se si usa un antagonista dell'NMDA – se si usa un farmaco che riduce l'attività dell'NMDA- si può ridurre enormemente la tossicità di questi composti nell'organismo.

Perciò non solo sappiamo che si ha un aumento nell'attività dell'NMDA ma che questo aumento è molto importante per le risposte tossiche nell'organismo.

Ci sono proprietà simili per gli altri tre composti di cui ho parlato prima: acido solfidrico, monossido di carbonio e mercurio. Il mercurio agisce attraverso il suo derivato, metilmercurio. E ognuno di questi può produrre una iperattività dell'NMDA; usando un antagonista dell'NMDA si abbasserà la risposta tossica a tutti e tre. Ok?

Perciò noi abbiamo davvero una sbalorditiva convergenza del meccanismo di tutte queste classi di agenti chimici coinvolti nella MCS. Ciò indica fortemente che c'è correlazione con questo aumento dell'attività dell'NMDA.

Ci sono altri sei tipi di evidenze che coinvolgono l'attività dell'NMDA nella MCS, e non parlerò di queste nei dettagli perché abbiamo un tempo limitato; ciò che voglio dire qui è che alcune di queste coinvolgono l'iperattività dell'NMDA nell'insorgenza dei casi di MCS, compreso, per dire, il numero due, dove una modificazione genetica che produce un aumento dell'attività dell'NMDA è associata ad un aumento della prevalenza della MCS; ma anche che per gli agenti chimici che agiscono producendo risposte di sensibilizzazione nelle persone che sono già sensibili (come ad esempio nel numero 3) si possono ridurre le reazioni usando un antagonista dell'NMDA. E cosa fa ciò? Ciò indica che l'aumento dell'attività dell'NMDA ha un ruolo cruciale nella risposta agli agenti chimici in persone che sono già sensibili. Perciò è importante.

Abbiamo altri sei tipi di evidenze per il ruolo dell'iperattività dell'NMDA, ed io penso che sia una evidenza convincente per dimostrare una comune risposta tossicologica a tutti questi agenti chimici che sono qui implicati.

C'è un altro tipo di evidenza molto importante che dimostra che l'esposizione chimica è causale ed è coinvolta nei casi di insorgenza della MCS, ed è una evidenza genetica. Ci sono tre importanti studi che sono stati fatti sulla genetica. Uno è stato fatto da Haley e collaboratori con le persone affette da Sindrome della Guerra del Golfo [*o sindrome del Golfo. NDT*] ed un altro è stato condotto da McKay e Ison sui pazienti canadesi affetti da MCS; il terzo è stato condotto da Schnakenburg e collaboratori su pazienti MCS tedeschi. E ciò che hanno dimostrato è che un'intera serie di geni che hanno ruoli primari nel metabolismo di questi stessi composti, particolarmente i solventi organici e i pesticidi organofosfati, giocano un ruolo nel determinare se le persone sono particolarmente suscettibili ad ammalarsi di MCS. E così abbiamo cinque di questi geni dove c'è una evidenza abbastanza forte per questo e poi un sesto, l'ultimo, dove c'è una evidenza più debole.

Tutti hanno un ruolo, quindi, nel metabolismo di tali composti, e l'unica interpretazione per questa serie di dati è che questi sostanze chimiche agiscono come agenti tossici; i geni che influenzano la velocità del metabolismo di questi agenti chimici influenzeranno la suscettibilità delle persone a questi e la possibilità di ammalarsi di MCS.

Questa è, io penso, un'evidenza molto importante e fornisce davvero un argomento convincente sul fatto che questi agenti chimici stiano agendo come agenti tossici nei casi di insorgenza della MCS e abbiamo anche evidenza, come ho menzionato poco prima, che producano reazioni di sensibilizzazione in coloro che sono già sensibili.

Ora, una cosa che dovrete avere già notato è che i recettori per questi agenti chimici dei quali ho parlato non sono recettori olfattivi. Non sono i recettori che sono coinvolti nel percepire gli odori. Eppure ci sono persone che hanno parlato ancora di sensibilità agli odori. Io credo che il punto importante, che deve essere sottolineato qui, è che le persone con MCS sono sensibili agli agenti

chimici. Molti di questi agenti chimici hanno un odore ma ciò non significa che la sensibilità primaria sia data dagli odori.

Ciò non è come dire che le persone con MCS non hanno delle variazioni nei meccanismi olfattivi-alcuni di loro, io credo, le hanno- ma ciò non è un meccanismo primario della MCS.

Ora, ciò che accade quando si stimolano i recettori dell'NMDA è che ci sono canali, che sono parte del meccanismo del recettore, che permettono al calcio di fluire all'interno della cellula. Il calcio stimola questi due enzimi nNOS [*Ossido nitrico sintasi neuronale*] e eNOS [*ossido nitrico sintasi endoteliale*] che sono entrambi ossido nitrico sintasi. Sono entrambi enzimi che producono ossido nitrico e entrambi sono dipendenti dal calcio, cioè, devono avere calcio per essere attivi. Perciò, quando il calcio fluisce all'interno della cellula, si ha un aumento dell'ossido nitrico come conseguenza di questi e alcuni di essi reagiscono con un altro composto chiamato superossido per formare un composto chiamato perossinitrito, che è un potente ossidante. E così si sa che tutte queste cose avvengono in risposta all'iperattività dell'NMDA e, come penso vedrete, sembra che tutte queste risposte siano importanti nel meccanismo della MCS. Abbiamo perciò l'attività dell'NMDA, abbiamo il calcio, abbiamo queste forme di ossido nitrico sintasi, abbiamo ossido nitrico e abbiamo perossinitrito, tutte queste cose sono importanti e vi dimostrerò, penso, come esse siano coinvolte nel meccanismo che produce questa squisita sensibilità chimica.

La reazione chimica centrale, la sola di cui sto parlando, è questa reazione dell'ossido nitrico (che è questa struttura eNOS e che è un radicale libero) con il superossido (che è un altro radicale libero); questi due reagiscono tra loro in maniera estremamente rapida per formare il perossinitrito. Questo non è un radicale libero, ma è un potente ossidante e può scindersi per formare altri radicali liberi, producendo così una gran quantità di danni nell'organismo...e parleremo di alcuni di questi ma probabilmente non molto in dettaglio data la quantità di tempo che abbiamo a disposizione.

Così, in ognuna di queste malattie - qui c'è la MCS e ci sono i composti dei quali abbiamo parlato che possono far insorgere casi di MCS - ci sono anche una serie di stressori che possono far insorgere casi di sindrome da affaticamento cronico, fibromialgia e anche sindrome dello stress post-traumatico - che io sostengo faccia parte di questo gruppo. Perciò questi sono tutti, o quasi tutti, stressori a breve termine eppure possono dar inizio a queste malattie croniche.

Ci sono un totale di 17 differenti stressori a breve termine che sono mostrati in questa tavola qui, e ce ne possono essere ancora altri. Ma questi sono quelli meglio documentati in letteratura come stressori che possono far insorgere queste malattie. E così uno dei grandi rompicapo è come tutte queste cose producano una risposta simile nell'organismo e diano luogo ad una malattia cronica, e ciò che io sostengo è che tutte queste possano incrementare i livelli di ossido nitrico nel corpo. Alcuni di questi, come avete già visto, lo fanno attraverso i recettori dell'NMDA ma alcuni di questi lo fanno attraverso altri meccanismi, come agenti infettivi, infezioni virali e batteriche, questa infezione protozoica- la toxoplasmosi- esposizione alle radiazioni ionizzanti; tutti questi agiscono non attraverso i recettori dell'NMDA ma attraverso l'induzione dell'ossido nitrico sintasi che è spesso abbreviata come iNOS [*ossido nitrico sintasi inducibile*].

Perciò abbiamo meccanismi differenti, ma tutti producono una risposta dell'ossido nitrico. Ciò sembra essere la risposta comune per tutti. Ora, come ho detto prima, tutti quelli che sono coinvolti nella MCS agiscono attraverso l'NMDA, ed io ritengo che ci sia una ragione importante perché ciò avvenga, e ve lo mostrerò in breve.

Ma in generale, la capacità di far insorgere queste malattie croniche non è dipendente dai recettori dell'NMDA, sembra invece essere dipendente dall'ossido nitrico e, forse in modo più importante, dal perossinitrito, il suo prodotto ossidante.

Per questo ciò che propongo è che il modo nel quale l'ossido nitrico funziona sia attraverso il composto perossinitrito, e che questo agisca instaurando il complesso circolo vizioso qui, ed è quindi la causa della malattia.

Fondamentalmente ognuna di queste frecce qui [*sicuramente indica le slides NDT*] rappresenta uno o più meccanismi attraverso i quali una di queste cose aumenta la seconda. E mi piacerebbe entrare nel dettaglio di ognuna di queste con voi per darvi una qualche idea di come si connettano insieme. Ma penso che il punto che potete aver già notato da questa figura - da questo diagramma qui - sia che ci sono una serie di cicli che stanno interagendo....avete questo e quest'altro [*sta indicando il diagramma NDT*] e ne avete alcuni altri che arrivano da qui. Perciò fondamentalmente ciò che abbiamo è una serie di circoli viziosi che interagiscono e l'idea è che l'intero ciclo -che io chiamo ciclo NO/ONOO, basato sulla struttura dell'ossido nitrico e la struttura del perossinitrito, ma che ovviamente coinvolge anche un intero gruppo di altre cose – una volta attivatosi, sia esso la causa della malattia, e che la causa iniziale lo faccia partire.

Perciò abbiamo questi stressori a breve termine iniziali che fanno partire il ciclo e poi abbiamo il ciclo stesso che è la causa della malattia cronica. E si può quasi vedere perché sarebbe cronica, perché queste cose stanno continuando a scatenare risposte e perciò avrete tutte queste cose.

E così cosa sono queste cose? Abbiamo ossido nitrico qui, abbiamo superossido, abbiamo....essi reagiscono l'uno con l'altro per formare perossinitrito, e il perossinitrito è un potente ossidante che produce stress ossidativo, la qual cosa è uno squilibrio tra ossidanti e antiossidanti; questi due possono aumentare il livello del calcio intracellulare che a sua volta può attivare questi due ossido nitrico sintasi, e formare più ossido nitrico. Questo stress ossidativo, e in misura minore il calcio, può aumentare l'attività di questo. Questo è NF-kB [*fattore nucleare kappa B- regola l'espressione di circa 150 geni, specialmente quelli riguardanti i processi infiammatori e la risposta acuta allo stress. NDT.*] Questo è un fattore di trascrizione. E' una proteina che attiva certi geni nel nucleo della cellula. Perciò quando è attivato, l'NF-kB, eccita questi geni delle citochine infiammatorie e attiva anche questo gene dell'ossido nitrico sintasi inducibile- e le citochine a loro volta attivano iNOS.

Perciò si ha l'induzione dell'iNOS sia diretta, dall'NFkB, sia indiretta attraverso le citochine. E cosa produce ciò? Ciò produce più ossido nitrico. E così questo può girare un po' e agire qui. Ci sono anche una serie di meccanismi che ci si aspetta e, infatti, sono stati riscontrati aumentare i livelli di superossido, coinvolgendo perossinitrito e ossido nitrico, e non parlerò di ciò che sono, ma tutti questi sono stati sviscerati nel dettaglio nel mio libro- *Explaining "Unexplained Illnesses"* [*Spiegare le "malattie inspiegabili"*].

C'è un aumento, questa è la nostra attività dell'NMDA, e vi mostrerò come l'attività dell'NMDA possa essere aumentata in poco tempo.

E c'è un altro recettore qui, chiamato recettore vanilloide, che pensiamo abbia un ruolo, e infatti ci sono verosimilmente alcuni altri membri di questo gruppo di recettori, ai quali farò riferimento molto brevemente, ed hanno anch'essi un ruolo qui.

Questo è ciò che noi chiamiamo ciclo NO/ONOO e in realtà nonostante sia abbastanza complesso, ciò che produce è persino più complesso di questo, perciò chiedo scusa ma questo è ciò che è la scienza, qualche volta.

Ci sono due aspetti di questo ciclo che non sono ovviamente fuori dal ragionamento che vi ho fatto. Uno è che ci sono una serie di meccanismi attraverso i quali i mitocondri, e di conseguenza l'energia del metabolismo, si alterano. Come conseguenza si ha l'attacco del perossinitrito su una serie di componenti dei mitocondri come funzione del ruolo del superossido anche nei mitocondri, e anche dell'ossido nitrico; tutti e tre possono inibire o inattivare importanti componenti nei mitocondri portando così ad una disfunzione mitocondriale, ad una disfunzione del metabolismo energetico e una riduzione dell'ATP che, naturalmente, costituisce il valore dell'energia nella cellula.

Quindi questi meccanismi risultano essere importanti non solo perché hanno un ruolo nel produrre alcuni dei sintomi e dei segni, ma anche perché hanno un ruolo reale nel ciclo stesso. E vi parlerò un poco di un paio di parti nel ciclo, dove noi riteniamo che essi abbiano un ruolo importante.

C'è un altro insieme di meccanismi qui (e mi scuso di propinarvi tutta questa biochimica ma dovete averne un po' e devo dire che ho imparato io stesso un po' di biochimica mentre facevo queste ricerche)...Gli ossido nitrico sintasi hanno un cofattore, chiamato tetraidrobiopterina e comunemente abbreviato con BH4, che è essenziale perché producano ossido nitrico. Perciò abbiamo questa BH4 e quando si ha una carenza di tetraidrobiopterina allora alcuni degli ossido nitrico sintasi diventano ciò che è stato chiamato *disaccoppiati*. Cioè, non possono più produrre ossido nitrico e al suo posto cominciano a produrre superossido. Così producono superossido al posto di ossido nitrico. E, perciò, quando ci sono alcune cellule o tessuti che hanno livelli particolarmente alti di ossido nitrico sintasi e dove essi sono diventati parzialmente *disaccoppiati*, si possono avere, quindi, enzimi adiacenti, proprio vicini gli uni agli altri, uno che produce ossido nitrico, l'altro che produce superossido e questi reagiranno molto velocemente per formare più perossinitrito...e che produrrà questo?

Ciò che il perossinitrito fa è ossidare la tetraidrobiopterina e così fa continuare ad andare avanti questo parziale *disaccoppiamento*. E ciò che credo sia vero, e ci sono arrivato abbastanza recentemente, è che questo meccanismo qui è probabilmente il nocciolo del ciclo NO/ONOO. E una delle cose che è abbastanza interessante riguardo a questo è che, se si migliora questa parte, cioè, se si aumenta la disponibilità di tetraidrobiopterina, BH4, ciò che si fa è aumentare i livelli di ossido nitrico, ma si avrà anche un miglioramento clinico.

Perciò l'ossido nitrico non è soltanto il cattivo in questa cosa. In questo contesto in realtà aumentare l'ossido nitrico attraverso questo meccanismo, abbassando, disaccoppiando, dovrebbe essere utile piuttosto che pericoloso. Ok?

Questo è il nuovo ciclo NO/ONOO [*si riferisce alle slides*] che comprende tutte queste cose di cui ho parlato. E...qualche volta penso di non essere molto veloce in alcune di queste cose...mi ci sono voluti più o meno due anni per capire come fare il diagramma di questo.

Qui abbiamo perossinitrito, è abbreviato con PRN, e qui abbiamo BH4, e questo è ridotto, e qui abbiamo questa relazione reciproca tra PRN e BH4.

Così qui abbiamo questa relazione reciproca tra questi due, della quale ho parlato prima; io ritengo che questo possa essere in realtà il nocciolo del ciclo. E poi abbiamo la deplezione dell'ATP, la deplezione del metabolismo energetico, qui, e tutti hanno un ruolo importante, quindi, nel ciclo. E ho fatto il diagramma di questi, ma non parlerò di loro qui nel dettaglio.

E qui abbiamo alcune delle cose delle quali abbiamo parlato prima: ossido nitrico, superossido, stress ossidativo, NFkB, iNOS, gli altri ossido nitrico sintasi qui, calcio intracellulare, recettori NMDA, e ci sono questi recettori qui. Questo è il recettore vanilloide che ho menzionato prima come membro di questa famiglia di recettori ed io credo che in realtà ci siano alcuni altri membri di questa famiglia che hanno un ruolo qui e parlerò di uno o due di questi più avanti.

Abbiamo qui cinque principi che sono alla base di questo meccanismo del ciclo NO/ONOO. E questi sono importanti per almeno tre ragioni che ora vi illustrerò brevemente. Guardate questi principi. Del primo, dei primi due, ne abbiamo già parlato – quegli stressori a breve termine agiscono per far insorgere queste malattie aumentando sia l'ossido nitrico sia altri elementi del ciclo e così debbono iniziare, devono essere in grado di interagire con il ciclo. Questi aumenti quindi, particolarmente del perossinitrito, danno inizio a questo ciclo NO/ONOO che è poi la causa di queste malattie croniche. E una delle conseguenze e delle previsioni di questo è che ognuno degli elementi del ciclo verrà aumentato nella fase cronica della malattia. Ed è, ovviamente, testabile. E abbiamo dati sostanziali di questo, particolarmente con il gruppo CFS e Fibromialgia, ma anche con il gruppo MCS.

I sintomi e i segni delle malattie devono essere causati da elementi incrementati del ciclo NO/ONOO. Perciò, in altre parole, tutti i sintomi e i segni dovrebbero essere causati da alcune di queste cose: ossido nitrico, superossido, perossinitrito e NFkB, stress ossidativo etc. Perciò questi devono essere coinvolti nella produzione dei sintomi e dei segni perché questa sia una malattia del ciclo NO/ONOO.

Il quarto principio risulta essere molto interessante. Ed è che le reazioni biochimiche base di questo ciclo sono locali. Cosa voglio dire con questo? Ciò che voglio dire è che sarà presente [*il ciclo NDT*] in certi tessuti in particolari individui e in altri tessuti in altri individui. Cioè, è fondamentalmente un meccanismo locale. E la ragione per cui è locale è che i tre composti coinvolti (ossido nitrico, superossido e perossinitrito) hanno una breve emivita nei tessuti biologici. Perciò non possono andare molto lontano dal luogo dove sono stati prodotti inizialmente sino a dove saranno, tipicamente, distrutti. E i meccanismi del ciclo....tutte queste frecce di cui abbiamo parlato prima....agiscono a livello delle cellule individuali.

Perciò stiamo parlando di un meccanismo che sarà presente in certi tessuti in un individuo e in un differente insieme di tessuti in un altro individuo. E per questa ragione, si possono avere prima di tutto malattie multiple dovute allo stesso meccanismo, a seconda di dove si abbia il punto di impatto sui tessuti, e in secondo luogo si vedrà un'enorme quantità di variazioni nei sintomi e nei segni da individuo ad individuo. Persino in coloro che hanno avuto diagnosi di una particolare malattia. Perciò, ad esempio, con il gruppo CFS si vedono una gran quantità di variazioni, e così nel gruppo MCS. Questo è stato un gran rompicapo, perché si dice "come possono essere malattie reali se sono così variabili?". La risposta credo sia in verità molto semplice. La risposta è che il punto di impatto sui tessuti nei differenti individui è diverso e ciò fornisce una grande variazione nei sintomi e nei segni.

Il quinto principio è che la terapia dovrebbe focalizzarsi sulla downregulation [*riduzione NdR*] del ciclo NO/ONOO, cioè, dovremmo focalizzarci sul ridurre la causa piuttosto che alleviare i sintomi, perciò questo è, ovviamente, il principio più importante sia dal punto di vista dei malati sia dal punto di vista dei medici che stanno cercando di trattarli efficacemente.

Praticamente, ciò che ho detto è che queste malattie del ciclo NO/ONOO rappresentano ciò che io chiamo il decimo paradigma della malattia umana, cioè, ci sono nove ben accertati paradigmi che

ho elencato qui, delle malattie umane, ed io sto dicendo che questo è il decimo, ed in realtà potrebbe anche essere uno dei più importanti. Questo, secondo me, è abbastanza eccitante. E ci sono una serie di altre malattie, in aggiunta a quelle delle quali ho parlato, che potrebbero essere malattie del ciclo NO/ONOO. Penso che parlerò di alcune di queste più tardi se avremo tempo.

Tratterò di questo molto velocemente ma nel terzo capitolo del mio libro ho esaminato come una varietà di sintomi e segni differenti di questo gruppo di malattie (cose che sono condivise tra tutte e quattro) possano essere generati da meccanismi posti in essere da elementi specifici del ciclo NO/ONOO. E ciò che voglio dirvi qui, fondamentale, e giusto per segnalarvelo, è che questi meccanismi sono abbastanza ben documentati in letteratura. La domanda è: “Sono questi i meccanismi che si stanno verificando in queste malattie?”. E qui penso che nella maggior parte dei casi non abbiamo una gran evidenza di questo.

Ma ciò che è vero è che c'è una ampia varietà di differenti variazioni che possono essere prodotte da questi elementi del ciclo. La spoziatezza presumibilmente è causata dalla disfunzione del metabolismo energetico. Ci sono variazioni nella funzionalità immunitaria che possono essere prodotte dalle citochine infiammatorie, stress ossidativo, superossido, compresa la ridotta funzionalità delle cellule Natural Killer che è stata spesso riportata in questo gruppo di malattie. I problemi con la disfunzione dell'apprendimento e della memoria, problemi circolatori, particolarmente l'ipotensione ortostatica, il dolore... praticamente tutti gli elementi del ciclo possono essere coinvolti nella generazione del dolore nelle situazioni di iperalgesia. La depressione può essere prodotta dalle citochine infiammatorie e dall'aumento dell'ossido nitrico. Perciò una persona può avere sintomi psichiatrici, una può avere dolore, una può avere altri tipi di disfunzione cerebrale, disfunzione immunitaria, disfunzione circolatoria e così via. E le variazioni nel sonno, l'ansia... questa la ritengo particolarmente interessante perché ci sono modelli animali dove si può somministrare uno specifico agonista iniettandolo nell'amigdala di un animale e si avranno risposte di ansia e persino attacchi di panico semplicemente per aver fatto questo. Perciò presumibilmente un aumento locale nell'amigdala può essere in grado di produrre risposte ansiose. Scansioni PET e SPECT anomale e così via.

Così ci sono abbastanza cose che possono essere prodotte da questi elementi del ciclo. E ancora, questi sono meccanismi ben conosciuti ma se si possano riferire a questo gruppo di malattie non è ancora chiaro. Ok? Perciò io non sto dicendo che abbiamo provato che questi SIANO I meccanismi di queste malattie.

Noi abbiamo le quattro malattie e presumibilmente le differenze tra queste hanno a che fare con gli specifici tessuti che sono colpiti dal ciclo NO/ONOO, in una malattia rispetto ad un'altra. Perciò la domanda è: “Cosa sta succedendo con la MCS? E come le persone possono diventare così straordinariamente sensibili agli agenti chimici, come conseguenza di una precedente esposizione chimica?” E questo è forse il più importante gruppo di domande che si possano fare sulla MCS. Ed io ritengo, riguardo la MCS, che una persona abbia sensibilità che derivano dal sistema nervoso centrale e anche altre sensibilità che derivano dalle regioni periferiche del corpo. Parlerò di entrambe brevemente. Ma la parte centrale è probabilmente la cosa più caratteristica della MCS e forse la più importante da capire per noi.

Praticamente, ciò che sto andando a esaminare qui è il fatto che c'era un precedente modello di MCS che era stato sviluppato dalla dr.ssa Iris Bell dell'università della Arizona, USA, e lei ha sostenuto che era coinvolto un meccanismo di sensitizzazione neuronale, presumibilmente nell'ippocampo e in altre regioni correlate del cervello. Questa è la regione del cervello che è coinvolta nell'apprendimento e nella memoria. La sua tesi era che gli agenti chimici, in qualche

modo (e vi mostrerò come in breve, in effetti ve l'ho già mostrato in parte) possano produrre una grande sensitizzazione neurale dove le sinapsi tra neurone e neurone sono molto più attive di quello che dovrebbero essere normalmente, come conseguenza dell'esposizione agli agenti chimici.

Praticamente l'idea qui è che questo processo di sensitizzazione neuronale, di cui si sa che è attivato su una base molto selettiva nei normali processi di apprendimento e di memoria, possa essere estremamente attivato nella MCS come conseguenza dell'esposizione agli agenti chimici. Questo è il suo modello base.

La cosa che voglio sottolineare qui è la seguente: il meccanismo principale per la sensitizzazione nervosa è qualcosa chiamato potenziamento a lungo termine, abbreviato con LTP. Si sa che il potenziamento a lungo termine è coinvolto nell'aumento dell'attività del recettore NMDA, ok? Perciò ecco i recettori NMDA ed io penso che la ragione per la quale tutti questi agenti chimici debbano agire attraverso i recettori NMDA sia fundamentalmente questa: ciò è essenziale per ottenere il potenziamento a lungo termine. E questo processo non coinvolge soltanto l'aumento dell'attività dell'NMDA ma coinvolge anche l'aumento del calcio intracellulare, l'aumento dell'ossido nitrico, e anche l'aumento del superossido. Perciò si può notare che una serie di elementi del ciclo NO/ONOO hanno un ruolo importante nella sensitizzazione neuronale. Perciò, di nuovo, ciò che stiamo dicendo è che l'esposizione agli agenti chimici di cui abbiamo parlato prima, che può incrementare tutte queste cose, può, molto plausibilmente, avere un notevole impatto sulla sensitizzazione neuronale, attraverso una varietà di diversi meccanismi.

Ho un diagramma estremamente semplificato di come alcuni di questi giochino un ruolo nella MCS, che ho chiamato ciclo della sensitizzazione neuronale. Praticamente qui c'è una cellula presinaptica e qui una cellula postsinaptica e ciò che avviene nella sensibilizzazione neuronale è che praticamente questa freccia diventa più attiva e si avrà una maggiore stimolazione dell'NMDA nella cellula postsinaptica. Ora quando la cellula postsinaptica è stimolata si può avere un aumento dell'ossido nitrico, come abbiamo già detto, perché quando si stimolano i recettori NMDA si ha un aumento dell'ossido nitrico.

Una delle cose che fa l'ossido nitrico in questo meccanismo è che agisce come ciò che è noto come un messaggero retrogrado. Cioè, può tornare alla cellula presinaptica e renderla più attiva nel rilascio del neurotrasmettitore e l'importante trasmettitore qui è il glutammato, che è qui il normale agonista dell'NMDA. Si può avere allora anche il perossinitrito come conseguenza dell'eccessivo ossido nitrico, e si può avere riduzione di energia.

E cosa produce la riduzione dell'energia? La riduzione dell'energia agisce in due modi per aumentare l'attività dell'NMDA. Una è che essa rende questi recettori più sensibili alla stimolazione, e l'altra è che ciò significa che il glutammato, che è rilasciato dalla cellula presinaptica, è realmente molto più attivo nella stimolazione. C'è un doppio effetto.

Immediatamente potete vedere come l'esposizione agli agenti chimici intervenendo e stimolando questi, possa portare, attraverso una serie di meccanismi diversi, a crearvi un aumento della sensitizzazione neuronale e, conseguentemente, un incremento nella sensibilità chimica.

Ora, abbiamo parlato di sette diversi meccanismi e, di nuovo, sono meccanismi ben noti ma il loro ruolo nella MCS è principalmente ipotetico a questo punto. Ma, nonostante ciò, ci sono tutti questi meccanismi che è previsto che siano stimolati come conseguenza di questo e ognuno di essi porterà ad un incremento della sensibilità chimica a diversi livelli. Perciò la tesi è che ognuno di questi è [...] qui la funzione del messaggero retrogrado, qui la funzione di aumento del ciclo NO/ONOO, e qui i due ruoli del metabolismo energetico di cui abbiamo appena parlato. Ma anche l'ossido nitrico

può inibire il metabolismo di questi agenti chimici attraverso questo meccanismo, il perossinitrito può portare ad un abbattimento della barriera emato-encefalica, che porterebbe quindi ad un aumento dell'accesso degli agenti chimici al cervello, che è un altro meccanismo. E lasciatemi dire soltanto che Kuklinski [*dr. Kuklinski B. NDT*] in Germania ha pubblicato alcuni studi che dimostrano che questo avviene nei pazienti MCS: questo particolare abbattimento della barriera emato-encefalica avviene nei pazienti MCS. Anche Abou-Donia [*dr. Abou-Donia M.B. NDT*] ha dimostrato questo in modelli animali.

E poi c'è un effetto sui recettori vanilloidi che potrebbe essere specifico probabilmente per i solventi organici. Abbiamo detto che i solventi organici operano principalmente attraverso questo recettore vanilloide, perciò se si aumenta questa attività si avrà un'eccessiva stimolazione da parte dei solventi organici.

Potete vedere facilmente come mutazioni relativamente piccole in ognuno di questi possano portare ad una grande variazione nella sensibilità chimica, perché stanno moltiplicandosi l'uno con l'altro. Quindi se avete un aumento di tre volte qui e uno di cinque volte qui e così via, e li moltiplicate l'uno con l'altro, potete vedere come si arriva a un aumento di centinaia di volte o persino di più nella sensibilità, basato su tutti questi diversi meccanismi. Praticamente io ritengo che questo sia ciò che avviene nella MCS e la ragione per la quale le persone con MCS siano così sensibili agli agenti chimici a livelli in cui le altre persone non hanno alcun problema con qualsiasi cosa. Questa è la spiegazione base per il fenomeno che si riscontra qui.

Praticamente io credo che alcuni dei meccanismi di sensibilità periferica siano gli stessi di quelli di cui abbiamo parlato prima, del sistema nervoso centrale. Ma ce ne possono essere anche altri che intervengono qui. E specificatamente Bill Meggs [*dr. William J. Meggs NDT*] e Gunnar Heuser hanno pubblicato ora evidenze sulla presenza di un fenomeno chiamato infiammazione neurogenica nelle sensibilità periferiche e anche l'attivazione dei mastociti ha un ruolo. E entrambi sono compatibili con i meccanismi dei cicli NO/ONOO e perciò questi potrebbero essere parte del ciclo NO/ONOO nei tessuti periferici.

Nella MCS si vede spesso sensibilità nelle vie nasali, nel tratto respiratorio superiore, nei bronchi, in coloro che, praticamente, hanno sintomi simili all'asma. Si ha sensibilità in aree della pelle, nel tratto gastrointestinale, e ci sono anche diversi altri tipi di tessuti che possono diventare sensibili. Quali tessuti siano colpiti varia da un paziente MCS ad un altro. Perciò non sono presenti sempre gli stessi sintomi, e infatti conoscevo una persona a Washington che aveva soltanto, per quanto abbia potuto riscontrare, sensibilità nel tratto respiratorio superiore, non aveva sensibilità cerebrale, non aveva sintomi simili all'asma, non aveva sensibilità cutanee...aveva solo la sensibilità nel tratto respiratorio superiore.

Perciò, almeno secondo alcune definizioni, non si poteva classificarla come MCS, ma io credo che praticamente il meccanismo che mostrava nel tratto respiratorio superiore fosse essenzialmente lo stesso che hanno le persone con MCS. Solo che lei non aveva altri tessuti colpiti.

Perciò potete facilmente vedere come la natura locale di questo possa intervenire e produrre una varietà di diversi sintomi da un individuo ad un altro. Ed è ovviamente importante in termini di comprensione di cosa succede qui.

Io credo che quello che stiamo facendo qui sia trascorrere un po' di tempo su questo e ora salterò alla terapia perché abbiamo un tempo limitato e voglio lasciare qualche momento alle domande.

Una delle ovvie grosse necessità nella MCS, ed in realtà in questo intero gruppo di malattie, è la necessità di biomarker specifici. Perché potete fare dei test ad un paziente che ha avuto una diagnosi di MCS solo per tentativi, e vi chiede: “esiste un test oggettivo che possa essere eseguito per confermare questa diagnosi?” Ed una delle cose che io trovo sorprendenti è che ci sono una serie di test che secondo me sono stati descritti in letteratura, che mi sembrano poter essere degli ottimi biomarker specifici. E un'altra delle cose che sono importanti in questa area è che nessuno di questi è stato in qualche modo riconosciuto come specifico test.

Voglio parlare principalmente di tre di questi, perché penso che tre di questi siano particolarmente interessanti come test potenziali che possano essere usati in una diagnosi clinica.[...] C'è stato un solo documento che è stato pubblicato da Kimata [*dr. Hajime Kimata NDT*] in Giappone nel quale riporta che c'erano variazioni in quattro cose (qui ne ho elencate solo due) che sono tutti praticamente marker infiammatori in risposta all'esposizione chimica nei pazienti MCS. Si prende un campione di sangue e si misura il Nerve Growth Factor [NGF] o l'istamina e ci sono anche altri due marker infiammatori che lui ha esaminato. E tutti questi aumentano in risposta all'esposizione chimica nel gruppo MCS, ma non in un gruppo normale e neanche in un altro gruppo che ha infiammazione cronica ma non sensibilità chimica. Perciò questo sembra essere specifico per la MCS.

Millqvist [*dr. Eva Millqvist NDT*] ed i suoi colleghi in Svezia hanno pubblicato un'intera serie di documenti. Penso che ce ne siano circa 8: lei ha studiato la risposta alla capsaicina [o capsicina]. La Capsaicina è ciò che dà il sapore forte ai peperoncini e ciò che Millqvist e i suoi colleghi hanno fatto è praticamente spruzzarla nelle alte vie respiratorie e misurare le risposte con attacchi di tosse. E ciò che hanno scoperto è che le persone con MCS tipicamente hanno risposte con attacchi di tosse a livelli molto bassi di capsaicina ai quali le persone normali non reagiscono affatto. Perciò si devono usare livelli molto più alti di capsaicina per scatenare una risposta con attacchi di tosse nelle persone normali.

Lasciatemi dire che credo che sia una risposta locale. Ok? Perciò le persone che non sono sensibili nel tratto respiratorio superiore probabilmente non reagiscono al modo in cui Millqvist ha misurato queste cose, ma almeno per quelle persone che hanno sensibilità locale proprio lì, questo potrebbe essere un efficace biomarker specifico.

E lasciatemi dire un'altra cosa su questo, la sequenza dell'azione della capsaicina nel produrre gli attacchi di tosse in risposta è esattamente la stessa sequenza di cui ho parlato prima per i solventi organici. Si produce una stimolazione del recettore vanilloide, e questo a sua volta incrementa l'attività dell'NMDA, e questa a sua volta produce la risposta con la tosse. E l'intera sequenza è quindi richiesta, perciò se si riduce l'attività dell'NMDA, si riduce la risposta con la tosse. Perciò penso che sia abbastanza interessante.

Ci sono alcune altre cose, e credo di aver già trascorso troppo tempo su questo probabilmente, ma c'è almeno un altro tipo di studio che coinvolge ciò che è chiamato lavaggio nasale, dove si misurano le variazioni dei marker infiammatori negli epitelii nasali in risposta ad una basso livello di esposizione chimica nelle persone con MCS. Di nuovo, stiamo parlando di una risposta locale negli epitelii nasali. E questa io credo abbia qualcosa di particolarmente carino ma non ho davvero tempo di parlare di questo.

Ok andiamo avanti e parliamo della terapia. Tutti, eccetto uno, dei rilevanti studi clinici sperimentali che sono stati compiuti su questo gruppo di malattie sono stati fatti con pazienti affetti da CFS e da Fibromialgia. Ce n'è solo uno che è stato eseguito su pazienti con MCS. Perciò parlerò

dei dati accumulati con i pazienti con CFS e FM perché ovviamente questi riflettono ciò che noi pensiamo sia il meccanismo generale qui coinvolto.

Ci sono una serie di studi nei quali gli antiossidanti si sono rivelati utili nel gruppo CFS e Fibromialgia. Questi includono alcuni flavanoidi. Essi comprendono Ecklonia cava [*Piper methysticum* NDT] questo è un estratto [.....] Comprendono (mi dispiace ho fatto un errore di spelling) ascorbato, vitamina C e questa è una dose alta di ascorbato e ne parlerò più avanti. E c'è evidenza che lo stress ossidativo abbia un ruolo causale in queste malattie. Dirò solo che ci sono alcuni dati discretamente ampi su modelli animali di CFS, dove ci sono anche dati che una serie di antiossidanti sono utili nel trattamento di questo modello animale.

Noi pensiamo che lo stress ossidativo abbia un ruolo. Ci sono abbastanza dati sull'uso di antagonisti dell'NMDA e di altri agenti che indirettamente riducono l'attività dell'NMDA, che sembrano essere utili particolarmente con il gruppo della Fibromialgia dove sono stati fatti molti studi su questo, ma anche sul gruppo CFS all'osservazione clinica. Perciò pensiamo che una eccessiva attività dell'NMDA abbia un ruolo importante.

Ci sono agenti che migliorano la funzionalità mitocondriale che si sono dimostrati utili, perciò pensiamo che la disfunzione mitocondriale abbia qui un ruolo. E così ciò che state vedendo qui sono diverse parti del ciclo NO/ONOO che sono implicate in maniera causale in queste malattie, semplicemente basandosi sui dati degli studi clinici. E ciò è, ovviamente, molto importante.

C'è uno "scavenger" [*spazzino NdR*] dell'ossido nitrico che è l'idrossicobalamina. Questa è una forma di vitamina B12 che si è dimostrata utile nel trattamento del gruppo CFS. Stiamo parlando qui di livelli abbastanza alti di questa, che sono necessari per avere una ripulitura efficiente dall'ossido nitrico. Livelli che sono in grado di fornire molta vitamina B12 poiché la semplice funzionalità della vitamina B non è adeguata a produrre questa risposta, che è uno dei tipi di evidenza. E ci sono altri tipi di evidenza che indicano che sta agendo come scavenger dell'ossido nitrico e non semplicemente per sopperire ad una carenza di vitamina B12. Cosa che è, ovviamente, importante.

Anche l'olio di pesce si è rivelato utile con, credo, sia il gruppo CFS sia quello Fibromialgico e questo [l'olio di pesce] ha importanti proprietà antinfiammatorie. Perciò pensiamo che ci sia almeno qualche evidenza che l'infiammazione abbia un ruolo. Ho menzionato prima le citochine infiammatorie; molta della biochimica del ciclo NO/ONOO è una biochimica infiammatoria. Perciò il dato che gli antinfiammatori possano essere utili è perfettamente compatibile con il meccanismo del ciclo NO/ONOO.

Ci sono state sperimentazioni cliniche fatte su alte dosi di ascorbato e anche acido folico, entrambi i quali aiutano a ristabilire i livelli di tetraidrobiopterina e ne parlerò un po' più avanti. Ma, basandoci su questa informazione, noi pensiamo che la riduzione della tetraidrobiopterina abbia probabilmente un ruolo. In effetti ci sono alcune altre evidenze, che non esaminerò qui, sul fatto che ciò sia vero.

Praticamente abbiamo evidenza, basata semplicemente sui dati delle sperimentazioni cliniche sui gruppi CFS e Fibromialgia, che ognuna delle parti importanti del ciclo NO/ONOO sembra avere un ruolo causale nel generare queste malattie e, inoltre, migliorando queste si possono avere risposte cliniche misurabili in questi pazienti.

Il solo di questi che sia stato mai misurato, da ciò che posso dedurre, sulla MCS sono le alte dosi di ascorbato, e ne parlerò un pochino, più avanti. Ma Hueser, e uno dei suoi colleghi, hanno pubblicato uno studio clinico su questo [composto] usato sul gruppo MCS.

Nel mio libro *Explaining "Unexplained Illnesses"*, ho esaminato cinque diversi protocolli che sono stati sviluppati da medici e scienziati diversi per trattare questo gruppo di malattie, e sono protocolli complessi. E tutti questi coinvolgono da 14 a 18 differenti agenti o classi di agenti che io prevedo che possano agire per una downregulation di differenti aspetti del ciclo NO/ONOO. Sono protocolli complessi e direi che la ragione per cui le persone sviluppano questi protocolli che coinvolgono così tanti agenti che si prevede consentano una downregulation del ciclo NO/ONOO, è che probabilmente non è una coincidenza e quindi un'ulteriore evidenza che il ciclo, infatti, abbia un ruolo di causa.

Nello sviluppo di uno di questi ho lavorato anche io. Ho lavorato con la dr.ssa Grace Ziem e questo è l'unico dei cinque che sia stato provato su pazienti con sensibilità chimica, e la descrizione delle risposte di questi pazienti è nel capitolo 15 del mio libro, perciò non cercherò di trattarla qui.

Successivamente ho sviluppato un altro protocollo. E' interamente basato su medicinali da banco, basati su supplementi nutrizionali. Contiene 22 diversi agenti che dovrebbero "downregolare" diversi aspetti della biochimica del ciclo NO/ONOO. Non so se il numero qui sia così importante, ma forse lo è il fatto che stiamo provando ad usare varie parti del ciclo, a "downregolare" diverse parti del ciclo, per cercare di ottenere migliori risposte cliniche.

Ciò che sto per descrivervi è basato semplicemente su osservazioni non pubblicate, la maggior parte di esse mi sono state comunicate dai medici, tratte dalle loro osservazioni cliniche. Perciò queste sono osservazioni cliniche e racconti aneddotici; così praticamente si dovrebbe conservare, ovviamente, un alto livello di scetticismo riguardo ad esse. Ma queste sono un po' le mie percezioni di quale sia stata la risposta a questo approccio. E lasciatemi dire questo, il protocollo è disponibile in Europa, così come in Canada e negli USA.

Ciò che stiamo vedendo, pressappoco, è... e lasciatemi dire che io sono un ricercatore e non un medico, ok? voglio soltanto sottolinearlo, e che niente di ciò che dico deve essere visto come un consiglio medico. Comunque...circa l'80/85% dei pazienti sembra rispondere positivamente al protocollo. E questa percentuale è abbastanza simile nella CFS, nella Fibromialgia e nella MCS. Non sembrano esserci grandi differenze tra loro. Cosa che è abbastanza sorprendente perché, come sapete, la percezione è stata che la MCS sia la più dura da trattare tra queste, e ancora, parlando approssimativamente, i pazienti MCS sembra stiano rispondendo quasi altrettanto bene a questo trattamento.

Ora, ovviamente, c'è una percentuale che non risponde positivamente. Parlerò brevemente anche di questo. Ma generalmente si vedono miglioramenti che si mantengono nel tempo per coloro che continuano il protocollo. Le ricadute sono rare, ok? Perciò la prima cosa è che se avete un paziente che risponde bene al protocollo, tende a continuare a rispondere bene ad esso. E ciò è forse sorprendente. Ciò nonostante queste persone sono ancora sensibili agli stressori, perciò le persone chimicamente sensibili reagiscono agli agenti chimici con un peggioramento dei sintomi. Molte di queste persone reagiscono a infezioni e altri stressori. E parlerei per un poco di alcuni degli altri stressori che intervengono. Perciò loro non sono asintomatici. E vi dirò alcuni dei modi in cui noi vediamo ciò.

L'ampiezza del miglioramento varia molto tra i pazienti. Alcuni di essi rispondono estremamente bene in un breve periodo di tempo. In settimane. E questi comprendono, cosa interessante, persone che sono state malate per due decenni o di più, in alcuni casi. C'è chi risponde in poche settimane a questo protocollo e in alcuni casi è realmente sorprendente che ciò sia vero. La persona con la quale sono in contatto che è stata malata per più tempo, dichiara di essere stata chimicamente sensibile

per oltre 50 anni, voglio dire praticamente la sua intera vita cosciente, e ha risposto sorprendentemente bene a questa terapia. E forse potremo parlare un pochino di questo.

Una cosa che sembra essere vera è che le persone che hanno alti livelli di mercurio nel corpo non tollerano questo protocollo.

Il protocollo consiste di sette diverse pastiglie che le persone devono assumere. E 4 di queste contengono acido alfa-lipoico che è un importante antiossidante ma ha una proprietà: può mobilizzare il mercurio nell'organismo. Perciò noi crediamo che probabilmente ciò che succede è che le persone con alti livelli di mercurio debbano sottoporsi alla detossificazione prima di poter tollerare questo protocollo. È un gruppo relativamente piccolo, ma ovviamente per loro è molto importante. Perciò questo è un gruppo con il quale non funziona bene, almeno finché essi hanno alti livelli di mercurio.

Ci sono alcuni altri che praticamente non rispondono né negativamente né positivamente, e non siamo sicuri del perché ma posso pensare ad alcune possibilità che potrebbero spiegarlo. Praticamente ciò che ho fatto è stato di suggerire che con queste sette diverse combinazioni di supplementi [*si faccia così NDT*]: le persone ne assumono uno per tre giorni e vedono se lo tollerano bene, poi ne prendono un altro per tre giorni e così via. Se un particolare integratore non è tollerato può essere rimosso dal protocollo e le persone possono andare avanti con gli altri.

Mi sono persino imbattuto in una persona che disse “io riesco a tollerare solo uno dei sette”. Lei sta ancora ottenendo risposte positive con quello, sorprendentemente. Ma io non so perché. Generalmente, come ci si può aspettare, le persone con MCS hanno maggiori problemi a tollerarne alcuni piuttosto che altri, ma molti del gruppo MCS tollerano bene l'intero gruppo di sostanze. Ed è sorprendente.

In termini di approccio generale alla terapia, ciò di cui avete bisogno, io credo, non è solo usare agenti che “downregolino” il ciclo, ma dovete anche evitare di “upregolare” il ciclo. E ci sono una serie di diversi stressori che “upregoleranno” il ciclo: il più ovvio dei quali è l'esposizione chimica, nel caso del gruppo MCS, perché noi abbiamo parlato di come questa avviene. Ma penso che la stessa cosa sia vera, per esempio, con lo sforzo per il gruppo CFS; è vero per l'esposizione agli allergeni, compresi allergeni alimentari, poiché - credo sappiate- i problemi di allergie alimentari sono molto comuni con questo gruppo e quindi ce ne potrebbero essere anche alcuni altri. Anche lo stress psicologico può influire.

Credo che in generale sia importante evitare gli stressori che “upregolino” il ciclo, così come usare gli agenti che noi usiamo che “downregolino” il ciclo. Lo sapete, una delle cose che come scienziati si deve fare è continuare ad essere il proprio critico peggiore. E mi sembra, se abbiamo capito abbastanza bene questo meccanismo, che dovremmo essere in grado di cominciare a curare le persone. Non siamo a questo punto. E perciò la domanda che mi faccio è – come possiamo migliorare questo sino al punto di cominciare a intravedere le cure e non soltanto miglioramenti clinici?

Ovviamente ci sono diverse ragioni del perché non potremmo arrivare a fare le cure. Una di esse è che forse non abbiamo capito questo meccanismo abbastanza bene. L'altra potrebbe essere che l'intero ciclo NO/ONOO sia un insieme di “nonsense” e non sia corretto. Ovviamente non sono d'accordo su questo!

Una terza potrebbe essere che c'è qualche importante aspetto di questo che noi semplicemente non stiamo trattando abbastanza bene. Perciò vorrei considerare questo terzo aspetto con voi. Il nocciolo

reale del ciclo di cui abbiamo parlato prima è la relazione tra perossinitrito e riduzione della tetraidrobiopterina. Ok? il perossinitrito ossida la tetraidrobiopterina e questa a sua volta vi lascia queste sintasi disaccoppiate che producono più perossinitrito.

Perciò questo è probabilmente il nocciolo vero del ciclo, e, poiché è così, è particolarmente importante che lo trattiamo bene. Che lo riduciamo efficacemente. E se questo è vero, perché non lo stiamo già trattando per bene?

Ci sono una serie di agenti qui che sono scavenger del perossinitrito e abbiamo anche alcuni agenti, e ne ho parlato brevemente prima, che aiuteranno a ristabilire gli insiemi di tetraidrobiopterina. Ma non è del tutto chiaro, nelle condizioni in cui li stiamo usando, se ognuno di essi funzioni davvero bene. Perciò si potrebbe mettere il caso che questo distico, questo distico centrale del ciclo, non lo si stia trattando efficacemente. Quindi la domanda ovvia che ci si può fare è: “come possiamo trattarlo in modo migliore? Quali agenti o gruppo di agenti potremmo usare per ridurre questo distico centrale?”. Il mio candidato è qualcosa che vi sorprenderà davvero, e sono alte dosi di acido ascorbico, alte dosi di vitamina C, per via endovenosa.

Perché io ritengo che sia un buon candidato? Stiamo parlando di alte dosi di ascorbato somministrato endovena e perché io penso che sia importante.

Prima di tutto, l'ascorbato è uno scavenger del perossinitrito. E' chiaro. Ma non è chiaro che funziona molto bene ai livelli normali che abbiamo nel sangue. In effetti non è chiaro che funzionano molto bene ai livelli normali che abbiamo nel sangue persino i dosaggi che si possono assumere da integratori orali. Perciò la tesi è che quando usate ascorbato endovena ottenete livelli che sono 30 volte, ma persino 70 volte, più alti dei normali livelli che potete ottenere. E a questi livelli molto alti si potrebbe prevedere che l'ascorbato endovena potrebbe, deve, dovrebbe essere molto più efficace come scavenger del perossinitrito. Ok, questo è il numero uno.

Il numero due è che quando il perossinitrito ossida la tetraidrobiopterina, così si ha qui la BH4, il primo prodotto dell'ossidazione è il BH3, per coloro che ricordano la chimica, è il prodotto dell'ossidazione che ha perso un elettrone. Il BH3 può essere di nuovo ridotto in BH4 attraverso l'ascorbato, la vitamina C.

Così la vitamina C è un agente di riduzione che può riconvertire il BH3 in BH4. Il problema è che il Bh3 è instabile di per sé e così tende ad ossidarsi ulteriormente, e questa potrebbe essere la ragione per cui si ha bisogno di livelli molto alti di ascorbato per ottenere questa riduzione, perché questo elemento non sta in giro molto a lungo e perciò si ha una finestra di tempo breve per ridurlo nuovamente. Perciò potrebbe essere utile avere molto ascorbato per riconvertire il Bh3 in BH4.

Il terzo meccanismo che ritengo sia importante è che si sa che alte dosi di ascorbato nel corpo generano perossido d'idrogeno. E il perossido di idrogeno indurrà il primo enzima, che è questo enzima GTP cicloidrolasi, nella sequenza per la sintesi della tetraidrobiopterina. Questo è ciò che viene chiamato De Novo Pathway per la sintesi della BH4. E così, inducendo questo che cosa stiamo per fare? Si ha una maggiore produzione di BH4. Ora lasciatemi dire che il perossido di idrogeno, anche se induce questo enzima, non ossida il BH4, a differenza del perossinitrito che lo fa, il perossido di idrogeno non lo fa. Perciò non distrugge il BH4 ma indurrà un grosso aumento della sintesi. E quindi è un'altra attività che potrebbe essere utile.

Perciò io ritengo che sia finita qui; abbiamo circa una mezz'ora per le domande e spero che se ci fossero domande in italiano, potremmo trovare qualcuno che le traduca in modo che io possa rispondere”