



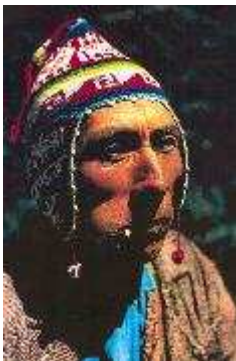
A ROUND TABLE ON SCIENCE ,
LETTER AND ART



NIC'S CORNER

FROM THE STARS TO THE MIND

INVECCHIAMENTO CEREBRALE, NEURO E PSICOPATIE: GENESI E SVILUPPO ALLA LUCE DELLA CHIMICA PATOLOGICA[1]



"...Naturaenimsimplexest..."

IsaacNewton,1687

Newton sviluppò i suoi studi sulle leggi fisiche, nella convinzione profonda dell'estrema semplicità della natura.

La biochimica e le scienze biologiche moderne confermano, come gli stessi criteri di semplicità siano anche alla base dei fenomeni della vita.

I sistemi biologici, perfino i più complessi, sono formati da sequenze di moduli semplici e simili, opportunamente collegati. Essi possono andare dalle unità meno differenziate di organismi primitivi come le spugne, a singoli organi del nostro corpo come il fegato e la milza, fino a strutture altamente specializzate come il cervello dei mammiferi. In tutti questi sistemi, dal più semplice al più complesso, i moduli posseggono struttura architettonica e sono formati da cellule.

Cellule le più disparate, la cui anatomia rispecchia diverse funzioni.

I nostri comportamenti obbediscono alle strutture del nostro cervello, il quale si rispecchia nella biochimica e biofisica dei neuroni, dai quali è composto.

Nonostante la loro diversità, le varie cellule nervose sono costruite seguendo le tracce di un singolo piano di base, il quale rispecchia un'architettura analoga a quella di altre cellule del corpo. I neuroni posseggono la capacità di comunicare tra di loro e con altre cellule, come quelle dei muscoli e delle ghiandole, con rapidità e precisione perfino a grande distanza.

Questi neuroni parlano tra di loro un linguaggio elettrochimico ed il pensiero cosciente, massima espressione dell'attività cerebrale, si realizza tramite una fittissima rete di collegamenti neuronali. Oltre cento miliardi di neuroni, forse non tutti operanti, tanti quante sono le stelle che brillano sopra di noi nella via lattea, pulsano nel nostro cervello e sono collegati tra loro e con le altre cellule, attraverso innumerevoli sinapsi e circuiti.

Di questo raffinato linguaggio noi conosciamo poche voci quanto mai elementari. Tra queste, i neurotrasmettitori responsabili delle comunicazioni intra ed intercellulari, come dopamina,

serotonina, noradrenalina, acetilcolina, GABA, ecc. Da questi scaturisce e prorompe una cascata impetuosa di reazioni chimiche ed informazioni; dall'attivazione di questi circuiti elettrochimici e dal loro buon o cattivo funzionamento derivano il pensiero e le emozioni, la tristezza, la gioia, l'ansia, l'angoscia, la paura, l'entusiasmo, l'amore ...

Ovunque si volgan gli occhi nel mondo degli esseri viventi od inanimati, avvengono reazioni chimiche. Le piante e certi batteri fissano l'energia solare, sintetizzando da materiali molto semplici sostanze organiche complesse e ad alto contenuto energetico. Altri organismi viventi decompongono in strutture più semplici questi materiali complessi, sfruttando l'energia in essi contenuta. Senza sosta, in ogni cellula vivente si alternano e susseguono processi chimici intensi: processi riduttivi, ossidativi, idrolitici, demolitivi, sintetici ed altri. La composizione chimica del pianeta è improntata alla massima semplicità: una novantina di elementi di cui solo pochi preponderanti; ancor più semplice è quella degli esseri viventi.

L'architettura biochimica del regno animale e vegetale è basata su pochi pilastri: il carbonio, l'ossigeno, l'idrogeno, l'azoto, un po' di zolfo, un po' di fosforo, di cloro, calcio, magnesio ed altri metalli e metalloidi in tracce infinitesimali.

Questo sparuto drappello si ramifica in una miriade di composti molecolari, svariati nella loro struttura eppur semplici nella loro composizione elementare: quelli a base di solo carbonio, idrogeno: gli idrocarburi; quelli a base di carbonio, idrogeno, ossigeno: i tetrosi (i più semplici tra i carboidrati), i pentosi, gli esosi, i saccaridi, i polisaccaridi, i grassi; quelli a base di carbonio, idrogeno, ossigeno, azoto: gli aminoacidi, i peptidi, i polipeptidi, le proteine, gli acidi nucleici e poi le lipoproteine, le fosfolipoproteine, gli alcaloidi, e così via.

Gli esseri viventi posseggono una caratteristica unica: quella della riproducibilità. Tutta la materia vivente vive in perenne agitazione, per cui le cellule e le molecole che la costituiscono vengono periodicamente demolite, eliminate e sostituite da nuove unità perfettamente identiche.

Un'altra delle caratteristiche più salienti di questa architettura è la specificità di azione delle singole strutture ed il ferreo rapporto tra struttura chimica ed attività. Vi sono composti dotati di attività biologica ben precisa, spesso riscontrabile in specie animali e vegetali collegate filogeneticamente. Basti pensare agli ormoni, ai polisaccaridi, alle proteine ed al loro ruolo essenziale in tutti gli esseri viventi.

La stupefacente varietà di forme viventi e l'individualità dei vari organismi possono venir ricondotte all'individualità di alcune macromolecole come le proteine. Eppur queste non sono che combinazioni e permutazioni di una ventina di aminoacidi (i mattoni della materia vivente): sempre gli stessi da svariati milioni di anni.

I protidi, i glicidi, i lipidi, le tre gran classi dei nostri alimenti, si trasformano in tutti gli organismi, attraverso poche reazioni, in anidride carbonica (CO₂) ed acqua (H₂O). Il meccanismo di produzione ed utilizzazione dell'energia da parte delle cellule è lo stesso nelle tante specie animali, dai protozoi fino ai mammiferi: "*natura enim simplex est*".

Nell'impiego dei vari idiomi umani, scritti e parlati, avvengono errori. Errori di grammatica, di sintassi, scambi di parole, errori ortografici o di pronuncia, i quali spesso snaturano il significato di scritti e discorsi.

Errori che possono trarre in inganno i più edotti. Nonostante la sapiente architettura, anche il

cervello è soggetto ad errori: errori di trasmissione, conduzione, trascrizione, codificazione, memorizzazione, errori di fissazione e di richiamo della memoria e tantissimi altri. A volte sbagli inconsciamente voluti per svariati e reconditi motivi, per far cader nell'oblio ricordi ed esperienze spiacevoli, per cancellare quanto non più desiderato. Avviene anche l'opposto: il cervello che per errore o per scelta dimentica quanto faticosamente appreso, il cervello che non riesce a ricordare, che precipita nei fondi baratri dell'amnesia, il cervello che inganna se stesso sotto la spinta delle sostanze tossiche alle quali lo sottoponiamo.

L'alcool, il fumo, il caffè, le droghe, gli inquinanti ambientali, i fumi dei gas di scarico dei motori a scoppio, delle ciminiere industriali, l'alimentazione incongrua ed infine i tanti farmaci assunti per motivi diversi nel corso degli anni contribuiranno all'involuzione del cervello ed all'insorgenza di varie psico e neuropatie: dal parkinsonismo, al morbo di Huntington, all'epilessia, alla miastenia grave, alla malattia maniaco-depressiva, alla schizofrenia, alle demenze, al morbo di Alzheimer, alla nuova demenza atipica (NAD, new atypical dementia), ecc.

"... La melanconia, il dolore morale, la sofferenza psichica sono da sempre attribuiti alle sfere più elevate dell'uomo: allo spirito al "cuore", all'anima. Ripugna alla nostra formazione umanistica, alle nostre concezioni idealizzate sull'individuo, il pensiero che la chimica (- sostanze presenti nel cervello o farmaci -) possa modificare la nostra visione del mondo, il nostro modo di essere" (Giovanni B. Cassano, 1993).

Eppure in svariati casi sono state trovate possibili correlazioni: nel morbo di Parkinson un deficit di dopamina e neuromelanina a livello *Substantia Nigra Zona Compacta* (SNZC), nella malattia maniaco-depressiva un deficit di serotonina, nella demenza tipo Alzheimer la formazione di precipitati di proteine betaamiloide abbinati a disturbi dei meccanismi di difesa antiossidativi e tanti altri verosimili collegamenti.

In questo saggio, verranno messe in evidenza le analogie strutturali e biogenetiche tra vari neurotrasmettitori sintetizzati nelle cellule nervose e svariati alcaloidi indolici ed isochinolinici psicoattivi. Gli uni metaboliti del mondo animale, gli altri di quello vegetale.

Origini e finalità differenti tra composti chimici simili strutturalmente seppur disgiunti da attività biologiche diverse. Due mondi, quello vegetale e quello animale, che si scontrano nel cervello dando luogo ad un esplosivo turbinio di effetti.

Nel saggio, verrà discussa la capacità del cervello di sintetizzare metaboliti aberranti di catecolamine, con formazione di composti psicoattivi, strutturalmente correlati ad alcaloidi ischinolinici ed indolici.

Verrà anche valutato l'effetto di questi metaboliti aberranti sul comportamento e sull'insorgenza di eventuali "malattie molecolari".

In questo studio viene anche formulata un'ipotesi chimica sulla genesi di alcune psico - e neuropatie e sull'insorgenza di forme demenziali atipiche (NAD, new atypical dementia).

Agenti chimici e fisici, provenienti dall'ambiente altamente inquinato nel quale viviamo, possono innescare nell'organismo, direttamente od indirettamente, reazioni chimiche anomale prevalentemente radicaliche. Da queste seguiranno a cascata processi degenerativi, a volte irreversibili, e di conseguenza varie forme di demenza, psico-neuropatie ed eventuali turbe del comportamento.

Alla luce delle attuali conoscenze, appare verosimile che l'interazione tra cervello ed agenti

chimico-fisici esogeni ed endogeni, possa determinare alterazioni della normale neurochimica, innescando reazioni chimiche abnormi e conseguenti modifiche delle funzioni dell'organo.

Ciò porta inevitabilmente a riconsiderare i limiti tra normalità e follia e quindi tra comportamenti accettabili e comportamenti rifiutati. Quei limiti tra il normale ed il patologico, i quali tendono a sfumarsi, alterando i classici schemi della psichiatria e le buone regole del vivere sociale tradizionale.

La sfumatura tra il normale ed il patologico, tra l'ordine e il disordine, tra il bene ed il male, ha la sua interfaccia a livello molecolare: un cervello brulicante di una miriade di molecole strutturalmente simili eppur dotate di funzioni biologiche a volte simili, a volte diverse, a volte addirittura opposte.

Un gruppo chetonico invece di un idrossile, un legame saturo al posto di uno insaturo, costituiscono l'enorme divario tra i sessi, tra femmina e maschio; un gruppo metilico, uno metossilico e qualche altro semplice costituente, quello tra follia e normalità.

Da queste considerazioni, emerge il quadro inquietante di un cervello mutevole e plastico, di un turbinio di neuroni e sinapsi in agitazione perenne tra passato e presente, in continuo movimento, adattamento, concatenamento: il quadro di un organo, soggetto a composizione perenne di nuovi sistemi e strutture. Un organo che si autoplasma senza sosta, creando il presente, immagazzinando il passato, prospettando il futuro.

Mentre l'uomo conosce da molto tempo le funzioni di buona parte degli organi del corpo umano ed animale, poco sa ancora del cervello e delle diverse parti di esso, nonostante i grandi sforzi degli ultimi 500 anni.

Ad esempio, sebbene oggi si conosca in via generale il comportamento del talamo, del corpo striato e del cervelletto, siamo ancora lontani dal comprenderli a fondo, così come non c'è sufficiente consenso sulle funzioni dell'ippocampo.

Maggior consenso è stato raggiunto sulla funzione dell'ipotalamo che rappresenta la principale ghiandola, dove i vari peptidi agiscono come releasing factors (fattori di rilascio) o inhibiting factors (fattori di inibizione) degli ormoni dell'ipofisi anteriore e sembra accertato che l'asse ipotalamo-ipofisi sovrintenda alle funzioni del sistema endocrino ed immunitario oltre che a quelle del sistema cardiovascolare, respiratorio, gastrointestinale ed ai sistemi che regolano l'equilibrio elettrolitico. L'analisi su quanto poco si sappia a tutt'oggi sull'organizzazione funzionale del cervello potrebbe continuare per molte pagine ma non rappresenta lo scopo di questo studio.

In questo complesso quadro neurofisiologico, agiscono una miriade di neurotrasmettitori chimici pre- e postsinaptici, come p.e. acetilcolina, dopamina, noradrenalina, glutammato, GABA, glicina, serotonina, altre ammine biogeniche, ecc.), messaggeri e molecole organiche complesse (come p.e., adenosinmonofosfato ciclico AMP, guanidinmonofosfato ciclico GMP, adenosintrifosfato ciclico ATP, ecc.). vari enzimi (come p.e., ciclasi, proteinkinasi ed altri enzimi specifici ed aspecifici), vari cationi ed anioni inorganici (come p.e., Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, Mg⁺⁺, Cl⁻, ecc.) in diretta od indiretta competizione con una moltitudine di ricettori. Le interazioni tra i singoli componenti ed ogni trasformazione dell'uno nell'altro vengono gestite in maniera mirabile da una folta schiera di enzimi specifici ed aspecifici. (Si stima che in ogni cellula convivano almeno 40.000 enzimi differenti).

Ogni reazione biochimica rispetta principi fondamentali della natura: basso consumo energetico,

sfruttamento totale delle risorse, riciclaggio delle scorie, reversibilità e velocità di reazione. Il cervello è l'organo del corpo con il maggiore consumo di ossigeno: ciononostante la quantità di energia trasformata in calore è minima ed il rendimento energetico espresso in termini di performance ossidativa è molto elevato (confronta lo spreco termico dei computers elettronici). Gran parte delle molecole utilizzate dal cervello per le sue funzioni viene sintetizzata in loco, sfruttando sostanze immagazzinate o trasportate dal sangue. La produzione di queste molecole è organizzata in cicli concatenati a cascata, secondo i quali i prodotti collaterali o di scarto vengono opportunamente riciclati e riutilizzati. Minime sono perciò le scorie ed i metaboliti da eliminare. Molte delle reazioni sono reversibili, possono procedere cioè nei due sensi ($A \rightleftharpoons B$) a seconda della bisogna. Nell'ambito di un ciclo di produzione, i composti dei singoli passaggi sono spesso dotati di funzioni biologiche specifiche sfruttate o sfruttabili secondo le necessità anche in altri cicli concatenati.

Le varie reazioni vengono promosse e guidate da enzimi a temperatura fisiologica (37°C), ad alta diluizione e velocità ed ovviamente con gran specificità. La disponibilità di determinate sostanze in tempi rapidi (p.e. i neurotrasmettitori) può infatti essere cruciale per il buon funzionamento dell'organo e la sopravvivenza dell'individuo. Tipica delle reazioni enzimatiche, a differenza di quelle radicaliche, è la bassa energia di attivazione necessaria per innescare il processo.

Le sostanze che svolgono determinate funzioni biologiche sono altamente specifiche: minime alterazioni nella loro conformazione sterica o struttura chimica portano inevitabilmente ad un cattivo funzionamento dell'organo, a risposte aberranti, talvolta accompagnate da manifestazioni patologiche palesi (p.e. in alcune malattie genetiche).

Il cervello per portare a buon fine il complesso compito affidatogli dalla natura, necessita anzitutto di protezione dagli agenti esterni.

Ciò viene realizzato grazie ad una solida scatola cranica, ad una barriera ematoencefalica altamente selettiva, filtro invalicabile per la maggior parte delle sostanze presenti nel torrente sanguigno, ad un sistema enzimatico raffinato ed efficiente nel dirigere la complessa neurochimica, alla disponibilità in loco delle principali sostanze necessarie al metabolismo, ad una poderosa irrorazione sanguigna apportatrice di ossigeno.

La presenza di sufficiente ossigeno rappresenta il fattore limitante ad un buon funzionamento: ipossie anche di breve durata possono avere esito catastrofico per il cervello e l'individuo.

Solo recentemente, veniva riconosciuto che troppo ossigeno od ossigeno troppo attivato possono avere conseguenze nefaste.

INVECCHIAMENTO E RADICALI LIBERI

Nei paesi industrializzati, la principale causa di morte al di sopra dei trent'anni è rappresentata dalle patologie connesse all'invecchiamento e sarebbero, secondo la teoria dei radicali liberi (Free Radical Theory), proprio questi i veri responsabili delle alterazioni dell'invecchiamento.

Essa postula che l'invecchiamento e la morte fanno parte di un disegno universale, volto al sacrificio del singolo ed alla conservazione della specie, secondo un unico meccanismo ("Biological Clock", "l'Orologio Biologico") (Harman, 1993)[2].

L'invecchiamento viene interpretato come conseguenza di reazioni chimiche radicaliche, le quali insieme a circostanze ambientali e genetiche inducono nell'individuo alterazioni letali. Pertanto,

dovrebbe essere possibile prolungare l'aspettativa di vita del singolo individuo, rallentando l'innescò delle reazioni radicaliche o diminuendo la lunghezza delle reazioni a catena con conseguente diminuzione dello stress ossidativo (Cutler, 1992)[3], seppure varie critiche siano state sollevate contro questa ipotesi, ritenuta da molti tanto affascinante quanto semplicistica (Harman, 1992)[4]. Le reazioni radicaliche rappresentano un vasto capitolo della chimica organica, ampiamente esplorato da molti anni. È merito della biochimica l'aver riconosciuto che i radicali liberi si formano anche in natura, durante i normali processi metabolici, suggerendo un loro possibile ruolo nella genesi di varie condizioni patologiche. Reazioni radicaliche avvengono nei liquidi biologici, nelle cellule, nei tessuti in ambiente acquoso, a pH fisiologico, con predominanza delle reazioni ossidative. I radicali liberi derivano dopo esposizione a radiazioni ionizzanti, da normali reazioni enzimatiche e non enzimatiche. Grazie alla loro estrema reattività i radicali liberi tendono a reagire con una varietà di altre strutture chimiche (p.e. proteine, carboidrati, ecc.) presenti nell'organismo: da ciò deriva la loro pericolosità sia a livello mitocondriale che del patrimonio genetico (DNA). L'attacco alle proteine produce, come dimostrato da vari dati sperimentali, modifiche funzionali degli aminoacidi, frammentazione in polipeptidi, cross-linking con conseguenti modifiche della conformazione ed aumentata sensibilità agli enzimi proteolitici.

I prodotti di ossidazione delle proteine come i gruppi carbonilici, i legami incrociati (cross links) della ditirosina, i gruppi deaminati, i legami peptidici rotti, non vengono facilmente riparati, aumentando il pool di molecole danneggiate (accumulo) (Dean, 1992)[5].

Le reazioni a radicali liberi hanno svolto un ruolo decisivo nella chimica primordiale, spianando la strada alla comparsa della vita sulla terra, quando l'ambiente era più esposto alle radiazioni solari e l'atmosfera povera di ossigeno. Col progredire dell'evoluzione, gli organismi viventi dovettero sviluppare poi sistemi enzimatici di difesa dalle aggressioni radicaliche. Da questo punto di vista, le reazioni radicaliche appartengono alla preistoria della biochimica e sono state considerate un bagaglio che ci trascina dietro fin dai primordi. La melanina, il pigmento nero più diffuso, va considerata ad esempio un prodotto dell'era preenzimatica ove le radiazioni e la temperatura erano alla base di una serie di processi radicalici.

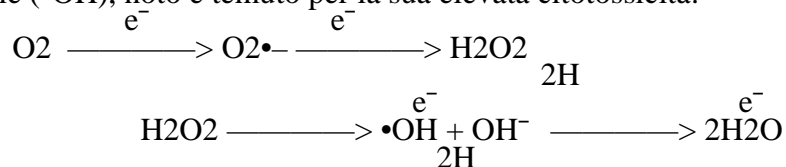
Le reazioni radicaliche hanno carattere ubiquitario, avvengono cioè un po'dovunque nell'organismo; anche se le parti più esposte alle radiazioni solari, come la pelle, sono la sede preferita.

Vi sono anche organi bersaglio, soggetti ad attacchi radicalici, con insorgenza di patologie a prognosi nefasta (p.e. fegato, reni, cuore, ecc.). Colpisce il fatto che certi organi interni più protetti dall'ambiente e lontani da radiazioni solari, ma ad altro turnover metabolico, siano oggetto di aggressioni radicaliche. In questi casi sembra verosimile che la formazione del radicale iniziale venga avviata da altre molecole attivate, formatesi in maniera abnorme nei tanti cicli metabolici. Una delle fonti principali di specie ossigenate reattive (ROS), responsabili di aggressioni radicaliche, sono sicuramente i mitocondri, deputati alla fosforilazione ossidativa dell'ATP (acido adenosintrifosforico), fonte principale dell'energia cellulare.

In questo processo, l'ossigeno molecolare (O_2) trasportato dal sangue, viene ridotto ad acqua (H_2O), tramite captazione di quattro elettroni e quattro atomi di idrogeno.

Contemporaneamente, si formano il radicale superossido ($O_2^{\bullet-}$), acqua ossigenata (H_2O_2) e

l'attivissimo radicale idrossile ($\bullet\text{OH}$), noto e temuto per la sua elevata citotossicità:



A causa della grande reattività chimica, i radicali liberi hanno vita brevissima, a volte solo di frazioni di secondo. Ciò farebbe supporre che le reazioni susseguenti alla loro formazione debbano venir consumate in loco, là dove si sono formati e che non sia ipotizzabile una migrazione in massa di radicali liberi da un punto all'altro dell'organismo. (Per esempio dalla pelle, dove c'è modo che si formino in gran quantità sotto l'azione delle radiazioni solari, fino al cervello al cuore o al fegato, ecc.).

Questo aspetto inquietante dal punto di vista chimico, è stato alquanto trascurato nell'elaborazione della teoria radicalica dell'invecchiamento.

Tra le principali malattie ad esito spesso nefasto alle quali viene attribuita nella letteratura internazionale una genesi radicalica, citiamo:

- varie forme tumorali neoplastiche (azione mutagena dei radicali liberi sul DNA) (Burdon, 1992) [6],
- l'aterosclerosi (interazione di cellule endoteliali con lipoproteine a bassa densità LDL ossidate da radicali liberi) (Steinbrecher, 1990) [7],
- l'ipertensione essenziale (azione del radicale $\text{O}_2\bullet^-$ a livello dell'endotelio. L'azione pressurizzante delle catecolamine sarebbe dovuta al radicale $\text{O}_2\bullet^-$ formatosi durante la reazione di questi composti con O_2),
- l'amiloidosi (azione ossidativa radicalica su APP-amyloid precursor protein),
- l'immunodeficienza senile (diminuzione delle difese immunitarie per aggressione radicalica),
- il morbo di Parkinson (perossidazione dei lipidi di membrana con deficit dei neuroni dopaminergici a livello substantia nigra) (Adams, 1991) [8].

Patologie correlate all'azione di radicali liberi ossigenati
(secondo Halliwell 1991) [9]

Cervello e SNC

Malattia di Parkinson (PD)
Discinesia tardiva (TD)
Sclerosi amiotrofica laterale
Deficienza di vitamina E
Danno da neurotossine
Ossigeno iperbarico
Danni cerebrovascolari da ipertensione
Sovraccarico di alluminio
Encefalomieliti allergiche
Potenziamento di ferite traumatiche

Cuore e Sistema Cardiovascolare

Aterosclerosi
Cardiotossicità da adriamicina
Malattia di Keshan (deficienza di selenio)
Cardiomiopatia alcolica

Occhio

Cataratta
Degenerazione maculare

Organi riproduttivi	Fotoretinopatia Emorragia oculare Retinopatia dei prematuri
Reni	Cancro infantile Complicazioni ipertensive in gravidanza Mutazioni portanti a malformazioni congenite Anormalità dello sperma
Sistema gastrointestinale	Nefrotossicità da metalli Nefrotossicità da aminoglicosidi Sindromi nefrotiche autoimmuni
Polmoni	Lesioni da antinfiammatori nonsteroidi Avvelenamento da ferro Danni epatici da idrocarburi alogenati Pancreatite da acidi grassi liberi Danni da endotossine al fegato Azioni diabetogene da allossana
Cancro Malattie da alcoolismo Invecchiamento Danni da radiazioni Globuli rossi del sangue	Displasia broncopolmonare Pneumoconiosi da polveri minerali Tossicità da bleomicina Ipossia Danni da fumo di tabacco Enfisema Tossicità da inquinanti aerei (ozono, SO ₂ , NO ₂)
Inflammatione e disordini del sistema immunitario	Anemia di Fanconi Favismo Malaria Fotossidazione protoporfirinica Anemia drepanocitica
Lebbra Sovraccarico di ferro	Deficienze del sistema immunitario da invecchiamento Malattie autoimmuni Artrite reumatoide Glomerulo nefrite Vasculite da virus epatite B
Ischemia/Riperfusione	Deficienze nutrizionali Sovraccarico da dieta Emocromatosi idiopatica
Stress ossidativo da lavoro muscolare	Infarto del miocardio Trombosi cerebrale
<p>Dato che le reazioni radicaliche possono venir bloccate in laboratorio da composti ad azione antiossidante, è stato preconizzato l'impiego di varie sostanze idrofile (vitamina C, tiola, glutatione, acetilcisteina) e lipofile naturali (vitamina A, vitamina E, betacarotene) quali profilassi e terapia di queste malattie degenerative (Packer, 1992 - Kagan, 1992). A tutt'oggi l'utilità di questi prodotti in questa indicazione non è stata scientificamente provata, anche se i presupposti biochimici ad una possibile attività clinica siano razionali.</p> <p>Tra le varie specie di radicali liberi, quelle ossigenate vengono considerate le più reattive e pericolose per gli organismi viventi.</p> <p>Il radicale superossido sembra si formi dopo insulto ischemico del miocardio e/o cervello durante il</p>	

processo di riossigenazione dei tessuti. Esso sarebbe responsabile delle gravi lesioni tissutali e conseguenti danni invalidanti caratteristici di queste condizioni patologiche. L'aggressione del radicale anione superossido sugli acidi grassi polinsaturi delle membrane cellulari dà luogo alla formazione di perossidi e idroperossidi con successiva rottura della catena carbonio-carbonio. Ne derivano aldeidi che in presenza di aminoacidi formano pigmenti colorati (lipofuscine), spesso indicati come indice dell'invecchiamento dell'organismo.

Le membrane cellulari non sono normalmente permeabili all'anione superossido, mentre lo sono al perossido di idrogeno. E' verosimile che questo, una volta penetrato nella cellula, dia luogo a radicali idrossile $\bullet\text{OH}$ sotto la spinta catalitica del ferro e del rame.

L'azione tossica dei radicali liberi ossigenati viene potenziata dal ferro il quale dà luogo ad ulteriori radicali ossigenati o complessi sidero ossigenati (Fe/O_2) altamente reattivi: il binomio Fe/O_2 rappresenta una delle chiavi della vita, ma anche un pericoloso strumento di morte.

Gli organismi aerobici hanno sviluppato, nel corso dell'evoluzione, una serie di meccanismi di difesa contro queste aggressioni radical-ossidative: quella a base di superossidodismutasi (SOD), catalase e glutatione (GSH) perossidasi; l'altra, a base di 2-tocoferolo o vitamina E, GSH-perossidasi e fosfolipasi A2, volta a minimizzare la perossidazione delle membrane lipidiche; un'ulteriore estrema difesa con la ferritina, l'emosiderina, la lattoferrina ed altri sequestranti del ferro.

Particolarmente preoccupanti appaiono i sinergismi tra radicali liberi, ossigeno nelle sue forme attivate, ed inquinanti ambientali. Le conseguenze di queste perverse combinazioni sulla carcinogenesi sono inquietanti, come pure il fatto che solamente un numero molto limitato di inquinanti è stato studiato: nel nostro ambiente ed in particolare nell'aria urbana sono presenti migliaia e migliaia di sostanze chimiche di cui molte non identificate (p.e. spezzoni di idrocarburi insaturi ed aromatici generati dai motori a scoppio e dagli impianti di riscaldamento). Non conosciamo le proprietà biologiche di questo temibile "Cocktail chimico" mentre possiamo facilmente prevederne la potenziale genotossicità (Goldstein, 1992)[10].

NEURO, PSICOPATIE E RADICALI LIBERI

Il cervello è caratterizzato da elevata concentrazione di lipidi, alto consumo di ossigeno e modesta presenza di enzimi antiossidanti. Esso contiene nella frazione lipidica acidi grassi non saturi, ottimi sostrati per una aggressione ossidativa da parte di specie radicaliche ossigenate, per non parlare delle catecolamine ed altre amine biogene (Bourre, 1992). I neuroni e le sinapsi, per la loro composizione chimica il miglior bersaglio dello stress ossidativo, sono localizzati nella corteccia cerebrale, piuttosto "lontani" dalla glia sede dei principali sistemi di difesa antiossidativa. Il cervello contiene una notevole quantità di ferro sotto forma di complessi proteici (ferritina, ecc.), che se liberato impropriamente può catalizzare la genesi di radicali liberi ossigenati, alla base dello stress ossidativo.

Nell'ambito di questo inquietante scenario, varie psico e neuropatie sono state correlate causalmente all'azione di radicali liberi ossigenati. Non sempre c'è dimostrazione significativa del rapporto di causa effetto; spesso permangono dubbi da fugare sperimentalmente. Ciononostante il quadro che risulta è più che stimolante.

Non è ancora chiaro cosa sia ad innescare la reazione radicalica primaria in un ambito così protetto dalle radiazioni solari e dalla penetrazione di inquinanti ambientali (barriera emato-encefalica): forse la penetrazione di neurotossine endogene formatesi sotto l'influsso di fattori esogeni con il complice aiuto catalitico di Ferro (Fe), Alluminio (Al) e Manganese (Mn).

"Neuro e psicopatie correlate all'azione di radicali liberi" (secondo Jesberger e Richardson 1991) [\[11\]](#)

1. Morbo di Parkinson
2. Demenze e morbo di Alzheimer
3. Trombosi cerebrale
4. Alcolismo
5. Convulsioni epilettiche
6. Traumi cranici
7. Danni della retina
8. Danni della colonna vertebrale
9. Sclerosi multipla (Demielinizzazione)
10. Schizofrenia
11. Sindrome di Down
12. Progeria
13. Sindrome di Werner
14. Sindrome da cocaina
15. Deficienza di vitamina E
16. Sindromi demenziali da AIDS (Infezione HIV)
17. Terapia inalatoria ossigenante
18. Shock
19. Edema cerebrale
20. Discinesia tardiva
21. Malattie infiammatorie
22. Danni cerebrali da shock da ossigeno iperbarico

ed iperossigenazione.

Il radicale superossido ed il perossido di idrogeno (H_2O_2) sono normali metaboliti presenti in vari processi fisiologici: in caso di sovrapproduzione, con l'aiuto di ioni ferro (Fe) o rame (Cu) come catalizzatori, essi possono generare il radicale idrossile ($\bullet OH$) tossico per vari tessuti.

Questo processo indesiderato sembra particolarmente frequente qualora la disponibilità di ferro aumenti a seguito di danno tissutale causato da ischemia o trauma.

Mentre l'alluminio (Al) non promuove la perossidazione dei lipidi di membrana, esso accelera quelle dipendenti dagli ioni Fe^{2+} . L'elevata concentrazione di Al che si trova nel cervello dei malati di Alzheimer può correlarsi con questa azione nociva del ferro, dovuta a duplice accumulo di Fe ed Al (Halliwell, 1992). Normalmente l'alluminio non passa in quantità significative la barriera ematoencefalica. Nell'Alzheimer modifiche patologiche di membrana possono favorire il passaggio di Al ed il suo accumulo nel cervello.

La discinesia tardiva (DT) è un disturbo dei movimenti caratterizzato da ipercinesia del corpo, da movimenti involontari ripetuti e privi di significato. Essa compare talvolta in pazienti psicotici trattati con neurolettici o spontaneamente in pazienti schizofrenici. E' stata anche descritta in popolazioni non psicotiche trattate con dopamino antagonisti come la metoclopramide.

L'eziologia esatta della DT non è conosciuta, seppure vari indizi indichino come probabile un danno radicalico dei sistemi catecolaminergico, con particolare referenza ai gangli basali, allo striato ed alla substantia nigra.

Gli acidi grassi essenziali sono indispensabili per l'architettura delle membrane neuronali e per il

buon funzionamento delle cellule nervose, tra le quali troviamo i ricettori dopaminergici: a causa della loro struttura chimica, gli acidi grassi insaturi sono facilmente ossidabili e particolarmente soggetti all'aggressione di specie radicaliche ossigenate.

La perossidazione lipidica da parte di radicali liberi gioca un ruolo importante nella genesi della discinesia tardiva, il cui decorso sembra venir favorevolmente influenzato dalla somministrazione di acido gamma-linolenico.

L'impiego degli antiossidanti alfa-tocoferolo (Vit. E) ed acido ascorbico (Vit. C) è stato preconizzato per la profilassi e terapia di DT (Vaddadi, 1992)[12].

La sindrome di Down (DS) rappresenta la malformazione genetica più frequente ed è caratterizzata dalla presenza in tutte le cellule del soggetto di tre cromosomi 21 invece di due. I malati mostrano ritardo mentale ed una sindrome neuropatologica simile a quella dei pazienti di Alzheimer (AD).

Tra i geni codificati nel cromosoma 21 c'è la CuZn superossidodismutase (SOD1), la quale è deputata ubiquitariamente alla dismutazione del superossido in perossido di idrogeno (H₂O₂) ed ossigeno (O₂).

A causa del gene in eccesso, l'attività SOD-1 è aumentata del 50% in tutte le cellule e perciò anche nei neuroni piramidali ippocampali, i quali nella malattia di Alzheimer sono soggetti alle ben note degenerazioni.

Sembra verosimile che l'eccessiva attività superossido dismutasica (SOD-1) con sovrapproduzione di perossido di idrogeno (H₂O₂) alla fine danneggi irrimediabilmente le cellule nervose (Sinet, 1992)[13].

La degenerazione dei neuroni dopaminergici nigrostriatali rappresenta la principale caratteristica biochimica della malattia di Parkinson, anche se non se ne conosca esattamente la causa.

Tra le varie ipotesi, ha preso piede quella che riconduce la malattia all'azione di un fattore neurotossico ancora sconosciuto di origine endogena od esogena. In appoggio ad essa si citano casi di Parkinsonismo permanente nell'animale e nell'uomo, dovuti all'azione di derivati della piridina, dotati di specifica tossicità per i neuroni dopaminergici nigrostriatali.

Nel cervello vi sono differenti gruppi e sottogruppi di neuroni dopaminergici con differenti proprietà morfologiche. Neuroni melanizzati sono raggruppati in vari posti, trovandosi in maggior quantità nella substantia nigra pars compacta fino a raggiungere concentrazioni minime nelle cellule grigie centrali, le quali contengono anche l'enzima tirosin-idrossilasi.

E' stato dimostrato da indagini post mortem su pazienti di Parkinson, che la degenerazione cellulare è più frequente nei neuroni ad alto contenuto di melanina che negli altri neuroni dopaminergici. (Disturbo della pompa dopamina/neuromelanina).

Questi dati indicano come la neuromelanina può essere collegata direttamente od indirettamente allo sviluppo della malattia, correlando la presenza del pigmento alla vulnerabilità dei neuroni, con formazione graduale e concomitante di radicali liberi altamente reattivi. I neuroni dopaminergici contenenti neuromelanina sono stati ritrovati nei pazienti di Parkinson sempre accompagnati da assenza di tirosin idrossilasi e non nella substantia nigra dei controlli. Questi neuroni starebbero a rappresentare cellule in agonia dopo la deprivazione dell'enzima protettivo a seguito di insulto radicalico diretto od indiretto (Javoy-Agid, 1992)[14].

I traumi cranici da incidenti d'auto od altri mezzi di trasporto, rappresentano una delle principali cause di invalidità temporanea o permanente in molti paesi industrializzati ed emergenti. Il danno

sociale derivante da questa patologia è ingente e sono molte centinaia di migliaia le persone che ne soffrono ogni anno in tutto il mondo. Questa sindrome venne già riconosciuta da Ippocrate nell'antichità, pur restando del tutto sconosciuti i meccanismi alla base dell'infermità. Si tratta perciò di una malattia vecchia quanto l'uomo, probabilmente dai tempi di Caino e Abele!

Convulsioni epilettiche posttraumatiche sono frequenti in questa popolazione di pazienti e vengono correlate ad emorragia interna, rottura dei globuli rossi e diffusione di emoglobina nel sistema nervoso centrale (Emoglobina una proteina pericolosa; Halliwell, 1992)

Il ferro biologico è normalmente legato all'emoglobina ed alla transferrina in un complesso relativamente stabile. Una volta liberato, il ferro si trasforma in cationi solubili Fe^{2+}/Fe^{3+} , in grado di catalizzare la formazione di radicali liberi ossigenati. Il radicale idrossile $\bullet OH$ da una parte partecipa alla perossidazione delle membrane lipidiche cellulari, dall'altra favorisce nel cervello la sintesi di derivati guanidinici (metilguanidina, acido guanidino acetico) noti per la loro azione convulsivante. A questi fenomeni può affiancarsi la liberazione nel focus epilettico di neurotransmettitori inibitori ed eccitatori (Mori, 1992)[15].

L'assunzione smodata di alcool (alcolismo) rappresenta la causa più diffusa di intossicazione nella specie umana.

Per spiegare i danni causati dall'alcolismo sono stati ipotizzati vari meccanismi di azione, riconducibili a formazione di radicali liberi (Dormady, 1992)[16]:

- formazione del radicale etossi $C_2H_5O\bullet$ iniziatore di varie altre catene radicaliche;
- aumento della citocromo P450 nel fegato, fonte di altri radicali;
- accumulo di acetaldeide con conseguente ipossia e formazione di radicali;
- infiltrazione di cellule infiammatorie con formazione di varie specie di radicali ossigenati.

Quanto illustrato finora, porta alla conclusione che lo stress ossidativo svolga un ruolo cruciale nella eziopatogenesi e nel successivo decorso di alcune importanti patologie neurodegenerative.

Un'esame accurato dell'attuale stato dell'arte, porta d'altronde ad un atteggiamento necessariamente più cauto. Nell'affannosa ricerca di una causa possibilmente monofattoriale, l'interpretazione dei fatti potrebbe essere stata eccessivamente semplificata, generando un quadro ridotto, mascherante la complessità reale della problematica. In effetti, appar più verosimile che lo stress ossidativo rappresenti solo un evento, seppure cruciale, nell'inarrestabile corsa alla degenerazione cellulare.

Degenerazione alla quale sembra partecipino, in uguale misura, altri fenomeni come il danno mitocondriale, la eccitotossicità e la tossicità del calcio, per citarne solo alcuni.

Il ruolo del ferro nei processi neurodegenerativi è stato ampiamente enfatizzato, senza essere completamente sicuri che il suo accumulo in certi tessuti ed organi bersaglio, sia l'evento primario e non secondario.

Il drammatico calo del glutathione ridotto (GSH) in svariate condizioni, viene considerato di primaria importanza ai fini della neurodegenerazione, seppur dubbi siano emersi sulla reale significatività verso i controlli.

E' stato anche obiettato, che l'alto livello di perossidazione dei lipidi misurato in vari casi, potrebbe rappresentare un artefatto sperimentale di ossidazione avvenute post mortem, catalizzate dal ferro, durante l'omogeneizzazione dei tessuti (Olanow, 1994)[17].

Questi: alcuni esempi tra i tanti. Molti restan perciò i dubbi e le incertezze sulla monofattorialità

delle singole cause.

Permangono invece, in un'ottica olistica, le certezze sul ruolo dei singoli fattori endogeni/esogeni.

IL SEME ED IL FRUTTO DELLA FOLLIA

Una delle caratteristiche più salienti nella complessa architettura biochimica degli organismi viventi, consiste nella specificità di azione delle singole strutture e nella correlazione tra struttura chimica e proprietà biologiche. Vi sono composti chimici dotati di specifiche attività, spesso riscontrabili in varie specie animali e vegetali collegate filogeneticamente. Basti pensare ai polisaccaridi, alle proteine ed al loro ruolo essenziale laddove c'è vita. La calcitonina, un ormone paratiroideo polipeptidico con 32 aminoacidi, regola il metabolismo osteocalcico in più di 15 specie di mammiferi, uccelli, anfibi, pesci, ma si ritrova perfino in organismi monocellulari come l'*Escherichia coli*, la *Candida albicans* e l'*Aspergillus fumigatus* con funzioni collegate al metabolismo del calcio, elemento tossico per la cellula, se la sua concentrazione supera certi valori. A volte bastano minime modifiche strutturali, per alterare l'azione biologica di un composto chimico e trasformarlo in un composto ad azione biologica opposta o comunque differente qualitativamente o quantitativamente (esempio classico, l'ormone maschile testosterone e quello femminile progesterone).

Queste trasformazioni strutturali, di facile attuazione in laboratorio, sono anche possibili in natura, dove esistono enzimi in grado di svolgere qualsiasi reazione chimica. In situazioni normali, certe reazioni di trasformazione di un composto in un altro non avvengono, perchè il sistema è organizzato in maniera da prevenire reazioni aberranti, anche se possibili termodinamicamente: la natura segue strade preferenziali ad ovvia salvaguardia della specie. Quando reazioni abnormi si innescano, subentrano di regola sistemi enzimatici di difesa, i quali bloccano la reazione o neutralizzano i prodotti di reazione, riconoscendoli come aberranti. Per esempio, nel caso di mutazioni puntiformi causate sul DNA da agenti mutageni, vari sistemi enzimatici intervengono per eliminare la parte mutata della molecola, potenziale portatrice di mutazioni letali.

Tra i vari composti, deputati ad azioni biologiche fondamentali nel nostro sistema nervoso centrale, ve ne sono alcuni come la dopamina, la serotonina, l'epinefrina ed altri che sono strutturalmente vicini ad alcaloidi naturali, dotati di spiccate attività psicotrope. Le figure 1, 2, 3 illustrano a titolo esemplificativo e non limitativo alcuni di questi casi, che hanno in effetti dello stupefacente.

La serotonina (5-ossitriptamina) è costituita da un anello indolico, un ossidrilico fenolico, e una catena etilamminica. La serotonina se è metilata sull'azoto si trasforma in bufotenina una sostanza che si può estrarre dalla pelle di rospo ed è un allucinogeno. La metilazione e metossilazione della dopamina conduce invece alla mescalina. La mescalina è un potente allucinogeno estraibile dalle piante (*Cactus peyote*), classificato fra gli alcaloidi derivanti dalla feniletilammina ed usato da tempo nei riti religiosi dei messicani primitivi. La trasformazione di serotonina in bufotenina, di dopamina in mescalina e di epinefrina in adrenolutina è una operazione chimica che si può effettuare in laboratorio ma può avvenire anche in natura.

Abbiamo visto precedentemente come il nostro corpo sia sottoposto ad un continuo ed intensissimo bombardamento da parte di varie specie radicaliche e molecole patogene esogene e come il cervello

dell'adulto e dell'anziano sia sempre più vulnerabile all'azione devastante di radicali endogeni scarsamente tenuti a bada dai sistemi enzimatici naturali, preposti alla sua difesa.

Sorge pertanto spontaneo il sospetto che reazioni radicaliche aberranti, analoghe alla trasformazione di serotonina in bufotenina o dopamina in mescalina, possano aver luogo nel cervello, nelle condizioni abnormi nelle quali viviamo.

Formandosi in situ, questi prodotti sarebbero in grado di svolgere la loro azione biologica a dosaggi al di sotto di qualsiasi aspettativa, agendo direttamente sul ricettore.

In effetti macromolecole proteiche e/o lipoproteiche presenti nel cervello, contengono gruppi funzionali di loro componenti (serina, cisteina, tirosina, idrossitriptofano, doppi legami, etc.) facilmente radicalizzabili che possono reagire con molecole bersaglio, dando origine a prodotti di reazione aberranti. Queste macromolecole con radicali intrappolati rappresentano un ottimo supporto per l'attuazione di reazioni chimiche.

Tra gli alcaloidi a struttura isochinolinica od indolica si trovano svariati composti dotati di spiccate proprietà psicoattive. Alcuni di questi, qualora somministrati nell'individuo sano, producono quadri patologici (per esempio allucinazioni) simili a quelli di varie malattie neuropsichiatriche. Ciò portò all'ipotesi, poi abbandonata, che queste malattie potessero essere causate da metaboliti aberranti di alcuni principi biochimici fondamentali dell'organismo (Burger 1960)[18]. Si sarebbe trattato in questo caso di vere e proprie "malattie molecolari" da valutare e considerare nell'ambito di una nuova chimica patologica del cervello.

I motivi per i quali questa teoria venne abbandonata negli anni sessanta, furono di duplice natura: l'eccessivo riduzionismo della teoria molecolare si scontrò con l'atteggiamento olistico della psichiatria dominante, inoltre nonostante vari tentativi la dimostrazione sperimentale della teoria non ebbe successo: non si riuscì cioè a dimostrare che la sintesi casuale di alcaloidi nel cervello umano fosse più che una mera fantasia.

Secondo Robinson, Winterstein e Trier (Swan, 1967)[19], gli aminoacidi fenilalanina, tirosina e 3,4-diidrossifenilalanina sono i precursori chiave degli alcaloidi isochinolinici ed indolici. Da questi stessi precursori derivano dopamina e serotonina due importanti neurotrasmettitori sintetizzati nel nostro sistema nervoso centrale. La trasformazione biogenetica di questi precursori nei rispettivi alcaloidi avviene per decarbossilazione, ossidazione e metilazione ed altre semplici reazioni fondamentali, che avvengono in tutti gli organismi viventi, senza difficoltà.

Gli alcaloidi isochinolinici sono composti ciclici che comprendono svariati termini come la papaverina, la papaverolina, la tetraidropapaverina, la tetraidropapaverolina, la laudanosina, la laudanosinolina, ecc.

Le isochinoline si formano facilmente, in provetta o nel mondo vegetale, per condensazione e ciclizzazione non enzimatica di derivati della feniletilamina e perciò dell'aminoacido fenilalanina con composti aldeidici. La reazione di Pictet-Spengler avviene in condizioni fisiologiche.

Oggi sappiamo che questa stessa condensazione tipica del mondo delle piante può avvenire in determinate condizioni anche nel cervello umano. (Dietrich, 1980[20]; Mosca, 1998[21]): i derivati isochinolinici elencati nelle figure 6, 7 sono stati isolati dalle urine di individui sani (Sandler, 1973 [22]), da quelle di pazienti di Parkinson trattati con DOPA e dai cervelli di pazienti di Parkinson postmortem.

Resta pertanto dimostrato che la sintesi di alcaloidi isochinolinici, del tutto identici a quelli naturali

prodotti dalle piante, può avvenire anche nel cervello umano, per via nonenzimatica, sfuggendo alle barriere omeostatiche del nostro organismo.

Va ulteriormente sottolineata l'importanza teorica del fatto che, degli alcaloidi frutto del mondo vegetale, siano stati sintetizzati nell'ambito di un organo animale, senza alcuna finalizzazione.

Nel laboratorio chimico del cervello, una miriade di composti chimici, taluni altamente reattivi, vengono formati, trasformati, escreti senza sosta apparente. Il cervello è una fucina nella quale sostanze chimiche dalle strutture più disparate si avvicinano con finalità ben precise, tenute al guinzaglio da schiere di enzimi: un organo nel quale l'ordine regna sovrano.

Il cervello è però anche l'organo col più alto consumo di ossigeno e col più alto turnover di radicali liberi, fonte di reazioni improvvise ed inaspettate: a volte di metaboliti aberranti.

Sostanze semplici si trasformano in quelle complesse, seguendo schemi chimici disposti a cascata, dotati spesso di percorsi alternativi, la scelta dei quali può dipendere dal caso.

Il triptofano e la fenilalanina sono i precursori naturali di svariati alcaloidi indolici ed isochinolinici psicoattivi (figure 4, 5).

Reazioni analoghe possono aver luogo teoricamente anche nel cervello, con formazione di metaboliti aberranti: in alcuni casi ciò è stato confermato clinicamente (figure 6, 7).

* * *

Concludendo possiamo affermare che:

La biochimica e la biologia molecolare confermano, come gli stessi criteri di semplicità che governano i fenomeni fisici, siano anche alla base dei fenomeni della vita. Il laboratorio dell'uomo e quello della natura sono identici: tutto quello che si ottiene per sintesi in laboratorio si può trovare in natura e tutto quello che si trova in natura si può ottenere per sintesi in laboratorio.

Agenti chimici e fisici, provenienti dall'ambiente altamente inquinato nel quale viviamo, possono innescare nell'organismo direttamente od indirettamente, reazioni chimiche anomale prevalentemente radicaliche. Da queste seguiranno a cascata processi degenerativi, a volta irreversibili, e di conseguenza varie forme di demenza, psico-neuropatie ed eventuali turbe del comportamento. L'alcool, il fumo, il caffè, le droghe, gli inquinanti ambientali, i fumi dei gas di scarico dei motori a scoppio, delle ciminiere industriali, l'alimentazione incongrua ed i tanti farmaci assunti per motivi diversi nel corso degli anni, contribuiranno all'involutione del cervello ed alla insorgenza di varie psico- e neuropatie: dal parkinsonismo, al morbo di Huntington, all'epilessia, alla miastenia grave, alla malattia maniaco-depressiva, alla schizofrenia, alle demenze, al morbo di Alzheimer, alla nuova demenza atipica (NAD, new atypical dementia), alle malattie molecolari. Nelle piante gli alcaloidi (p.e. atropina, morfina, cocaina, mescalina, efedrina, lobelina, scopolamina, papaverina, ecc.) si formano in condizioni fisiologiche (soluzione acquosa, pH neutro, temperatura ambiente) da semplici componenti, per reazione casuale non enzimatica. La biosintesi di alcaloidi identici a quelli naturali prodotti dalle piante, può avvenire anche nel cervello umano per via nonenzimatica, casuale. Sono stati isolati i seguenti metaboliti aberranti della dopamina: tetraidropapaverolina, laudanosinolina, salsolinolo, apomorfina, dalle urine di individui sani, da quelle di pazienti trattati con DOPA e dai cervelli di pazienti di parkinson postmortem. La conferma clinica che in condizioni abnormi, nel nostro cervello si possono formare pericolosi metaboliti aberranti, ripropone la teoria sull'insorgenza delle malattie molecolari. Andrebbe verificato

sperimentalmente se in individui colti da improvvisi irrefrenabili raptus di violenza omicida (amokläufer) non siano rilevabili nelle urine, nel plasma, nel cervello postmortem, alcaloidi allucinogeni derivanti da metabolismo aberrante delle catecolamine. In caso affermativo si tratterebbe, secondo la nostra ipotesi, di pazienti affetti da malattie molecolari.

- [1] Bruno J.R. Nicolaus "Il seme ed il frutto della follia" in stampa.
Bruno J.R. Nicolaus "La cultura dell'inganno" Accademia Pontaniana quaderno 21 (1997).
Bruno J.R. Nicolaus - Rodolfo A. Nicolaus "L'aggressione dell'ambiente al cervello dell'uomo" Accademia Pontaniana quaderno 14 (1992).
- [2] Harman D. "Free radical theory of aging: history in free radicals and aging"; Emerit I. and Chance B. (Eds.); - Birkhäuser Verlag Basel (1993).
- [3] Cutler R.G. "Oxidative stress state in aging and longevity mechanisms" in "Free radicals: from basic science to medicine; MCBU, molecular and cell biology updates" - Poli G., Albano E., Dianzani M.U. (Eds.); Birkhäuser Verlag Basel (1992).
- [4] Harman D. "Free radical theory of aging" in "Free radicals: from basic science to medicine; MCBU, molecular and cell biology updates" - Poli G., Albano E., Dianzani M.U. (Eds.); Birkhäuser Verlag Basel (1992).
- [5] Dean R.T., Gieseg S.P., Simpson J.A. "Marker or mechanism: possible pro-oxidant reactions of radical-damaged proteins in aging and atherosclerosis, an age-related disease" in "Free Radicals: from basic science to medicine; MCBU, molecular and cell biology updates" - Poli G., Albano E., Dianzani M.U. (Eds.); Birkhäuser Verlag Basel (1992).
- [6] Burdon Roy H. "Carcinogenesis and free radicals" in "Free radicals: from basic science to medicine; MCBU, molecular and cell biology updates" - Poli G., Albano E., Dianzani M.U. (Eds.) Birkhäuser Verlag Basel (1992).
- [7] Steinbrecher Ü.P., Zhang H., Longheed M.; Free Rad. Biol. Med. 9, 115-168 (1990).
- [8] Adams J.D., Odunze I.N; Biochem. Pharmacol. 41, 1099-1105 (1991).
- [9] Halliwell B. et al. "Free radicals and degenerative disease of the nervous system"; Nippon Ronen Igakfai Zasshi 27, 171 (1990).
- [10] Goldstein B.D. "Free radicals and active states of oxygen in human cancer due to environmental pollutants: public health optimism and scientific skepticism" in "Free radicals: from basic science to medicine; MCBU, molecular and cell biology updates" - Poli G., Albano E., Dianzani M.U. (Eds.); Birkhäuser Verlag Basel (1992).
- [11] Jesberger J.A., Richardson J.S. "Review of oxygen free radicals and brain dysfunction"; Intern. Journ. of Neuroscience 57, 1-17 (1991).
- [12] Vaddadi K.S. "Essential fatty acids and alpha-tocopherol supplementation in tardive dyskinesia" in "Free radicals in the brain - aging, neurological and mental disorders" - Packer L., Prilipko L., Christen Y. (Eds.); Springer Verlag Berlin (1992).
- [13] Sinet P.M., Ceballos-Picot I. "Role of free radicals in Alzheimer's disease and Down's syndrome" in "Free radicals in the brain - aging, neurological and mental disorders" - Packer L., Prilipko L., Christen Y. (Eds.); Springer Verlag Berlin (1992).
- [14] Javoy-Agid F. "Dopaminergic cell death in Parkinson's disease" in "Free radicals in the brain - aging, neurological and mental disorders" - Packer L., Prilipko L., Christen Y. (Eds.); Springer Verlag Berlin (1992).
- [15] Mori A., Hiramatsu M., Yokoi I. "Posttraumatic epilepsy, free radicals and antioxidant therapy" in "Free radicals in the brain - aging, neurological and mental disorders" - Packer L., Prilipko L., Christen Y. (Eds.); Springer Verlag Berlin (1992).
- [16] Dormandy T.L. "Free radical activity in chronic ethanol intoxication in humans" in "Free radicals in the brain - aging, neurological and mental disorders" - Packer L., Prilipko L., Christen Y. (Eds.); Springer Verlag Berlin (1992).
- [17] Olanow Warren C. and Arendash Gary W. "Metals and free radicals in neurodegeneration" Current opinion in neurology (1994), 7, 548-558.
- [18] Burger Alfred "Medicinal Chemistry" II Edn. Interscience publishers Inc., New York (1960), 397.

[19] Swan G.A. "An introduction to the alkaloids" Blackivell Scie. Pub., Oxford and Edinburgh (1967).

[20] Dietrich R., Erwin V. "Biogenic amine aldehydes condensation products:

Tetrahydropapaverolines and tryptolines" Annu rev. Pharm. Toxicol. 20, 55-80, (1980).

[21] Mosca L., Blarzino C., Coccia R., Foppoli C., Rosei A.M. "Melanins from tetrahydro isoquinolines: spectroscopic characteristics, scavenging activity and redox transfer properties" free radical biology and medicine Vol. 24,161-167 (1998).

[22] Sandler M., Carter S.B., Hunter K.K., Stensa G.M. "Tiq alcaloids: in vivo metabolites of L-DOPA in man with Parkinsonism and in DOPA treated Parkinsonians" Nature 241, 439-443 (1973).

BRUNO J.R.NICOLAUS : <<INVECCHIAMENTO CEREBRALE, NEURO E PSICOPATIE: GENESI E SVILUPPO ALLA LUCE DELLA CHIMICA PATOLOGICA>>, ATTI DELL A ACCADEMIA PONTANIANA,NAPOLI VOL. XLVII (1998), PP. 245-271); FOR INQUIRIES AND REPRINTS PLEASE ADDRESS INFO@BRUNONIC.ORG