



Mattioli 1885

srl- Strada di Lodesana 649/sx
Loc. Vaio - 43036 Fidenza (Parma)
tel 0524/530383
fax 0524/82537
www.mattioli1885.com

Direzione Generale

Direttore Generale
Paolo Cioni
Vice Presidente e Direttore Scientifico
Federico Cioni

Direzione Editoriale

Editing Manager
Anna Scotti
Editing
Valeria Ceci
Foreign Rights
Nausicaa Cerioli

Marketing e Pubblicità

Direttore Commerciale
Marco Spina
Responsabile Area ECM
Simone Agnello
Project Manager
Natalie Cerioli
Massimo Radaelli
Responsabile Distribuzione
Massimiliano Franzoni

PROGRESS IN NUTRITION

Registrazione Tribunale di Parma
N. 4 del 21/1/1999

Spedizione in abbonamento postale
Abbonamento annuale euro 57

I dati sono stati trattati elettronicamente e utilizzati dall'editore Mattioli 1885 spa per la spedizione della presente pubblicazione e di altro materiale medico scientifico. Ai sensi dell'Art. 13 L. 675/96 è possibile in qualsiasi momento e gratuitamente consultare, modificare e cancellare i dati o semplicemente opporsi all'utilizzo scrivendo a: Mattioli 1885 srl - Casa Editrice, Strada della Lodesana 249/sx, Loc. Vaio, 43036 Fidenza (PR) o a direct@mattioli1885.com

Progress in Nutrition is indexed by: Science Citation Index Expanded (SciSearch®); Journal Citation Reports/Science Edition; Excerpta Medica/Embase, ISI Web of Science; Scopus

Impact Factor (released in June 2015): 0,143

Index

Volume 18 / Quaderno n.3

Settembre 2016

Original articles

- 3 *Agostino Serra, Luigi Maiolino, Salvatore Cocuzza, Paola Di Mauro*
Stress ossidativo ed ipoacusie neurosensoriali cocleari: ruolo protettivo di un composto ad elevato contenuto di cisteina e superossidodismutasi

Stress ossidativo ed ipoacusie neurosensoriali cocleari: ruolo protettivo di un composto ad elevato contenuto di cisteina e superossidodismutasi

Agostino Serra, Luigi Maiolino, Salvatore Cocuzza, Paola Di Mauro

Clinica Otorinolaringoiatrica - Università degli Studi di Catania - Direttore: Prof. Agostino Serra

Introduzione

Numerosi eventi lesivi - infezione, flogosi, apoptosi cellulare, danno neuronale, invecchiamento cellulare, stress ossidativo - possono indurre fenomeni di neurotossicità e di neurodegenerazione a carico di qualsiasi compartimento cellulare, soprattutto delle cellule nervose (Trovato A. e coll.; 2016).

Ruolo patogenetico preponderante in tale ambito è esercitato dal fenomeno dello "stress ossidativo", determinato dall'accumulo di radicali liberi dell'ossigeno che a livello cellulare inducono manifestazioni di perossidazione lipidica e proteica e modificazioni del DNA cellulare, tutti eventi che possono condurre alla degenerazione ed alla morte della cellula stessa (Calabrese V. e coll.; 2010; Calabrese V. e coll.; 2014).

La neurotossicità da "stress ossidativo" è in parte bilanciata da sistemi endogeni di neuroprotezione, tra i quali assume un ruolo cardine il glutatione, mediante il mantenimento di un equilibrio ossidoriduttivo, anche se è importante far notare che lo stress ossidativo può determinare un fenomeno di "riduzione" chimica del glutatione stesso, fenomeno che tende a ridurre le capacità difensive cellulari (Blair LJ. e coll.; 2015; Dattilo S. e coll.; 2015).

Alla luce di tali considerazioni è possibile ammettere che il fenomeno dello stress ossidativo può andare incontro a fenomeni di automantenimento, sostenuti da una parte dal meccanismo diretto dello stress ossidativo e dall'altra dalla sua ripercussione sui fenomeni

di protezione endogena (Esterbauer H. e coll.; 1991; Chen XQ e coll.; 2013; Peterson RR. e coll.; 2014).

Lo "stress ossidativo" nell'orecchio interno induce la formazione di prodotti di perossidazione dei fosfolipidi di membrana il cui accumulo all'interno delle cellule ciliate cocleari e dei neuroni del ganglio spirale può determinare un danno del DNA mitocondriale (Melki SJ. e coll.; 2010).

Le cellule ciliate dell'organo del Corti sono particolarmente sensibili allo stress ossidativo ed apposite ricerche hanno riscontrato, peraltro, che nell'orecchio interno tale condizione può provocare variazioni dello stato "attivo" del glutatione ed i due fenomeni, combinati tra loro, possono determinare lesioni irreversibili delle cellule ciliate dell'organo del Corti (Schreiber BE e coll.; 2010; Serra A. e coll.; 2016).

Scopo del presente studio è quello di individuare l'eventuale ruolo esercitato dallo stress ossidativo nella dinamica patogenetica dell'ipoacusia neurosensoriale cocleare e l'azione di protezione cellulare nei confronti delle cellule ciliate cocleari espletata da un composto ad elevato contenuto di cisteina e superossidodismutasi (Prother® SOD, Difass International, Italia).

Materiali e metodi

Lo studio è stato condotto su 30 pazienti, di entrambi i sessi, di età compresa tra i 20 ed i 60 anni, suddivisi in 2 gruppi, A e B.

I soggetti di entrambi i gruppi erano affetti da patologie uditive, variamente riconducibili ad un danno cocleare.

Il gruppo A era costituito da 15 pazienti affetti da ipoacusia neurosensoriale cocleare che sono stati sottoposti a trattamento con composto ad elevato contenuto di cisteina e superossidodismutasi, mentre il gruppo B, gruppo di controllo, era composto da 15 pazienti, anch'essi affetti da ipoacusia neurosensoriale cocleare, che non sono stati trattati con alcuna terapia specifica o aspecifica.

Costituivano criteri di esclusione dallo studio:

- età superiore a 60 anni
- malattie dell'apparato cardiocircolatorio
- malattie metaboliche e/o del ricambio
- patologie a carico dell'orecchio esterno e/o medio
- patologie uditive retrococleari
- pregresso e/o recente trattamento con farmaci antiossidanti o comunque attivi sul compartimento cocleare

La metodologia procedurale ha previsto l'effettuazione nella fase di arruolamento, fase T0, di:

- indagine anamnestica con somministrazione di apposito questionario per la valutazione dello stato emozionale e fisico del paziente
- esame obiettivo otorinolaringoiatrico
- esame audiometrico tonale liminare
- esame impedenzometrico
- esame audiometrico vocale.

Quanto sopra al fine di rilevare eventuali anomalie morfologiche e/o strutturali a carico delle vie aeree superiori, oltre che, mediante gli esami strumentali, definire l'entità dell'ipoacusia, la localizzazione del danno uditivo neurosensoriale ed il grado di intellegibilità verbale.

Ogni paziente del gruppo A e B è stato inoltre sottoposto a prelievo ematico per il dosaggio del tasso ematico e linfocitario di specifici marcatori dello stress ossidativo cellulare, protidico e lipidico, oltre che del glutazione, libero, ossidato e ridotto.

Le componenti proteiche sono state stimate tramite il metodo BCA protein assay.

Nei pazienti del gruppo A è stato somministrato un prodotto (Prother® SOD, Difass International, Italia), a base di sieroproteine del latte ad alto conte-

nuto di cisteina, utile come precursore del glutazione, e di superossidodismutasi, enzima a funzione protettiva cellulare, per valutarne gli effetti anti-ossidanti, di protezione nei confronti della degenerazione delle cellule ciliate dell'organo del Corti.

Il trattamento, somministrato nella misura di 40 grammi/die in 2 somministrazioni giornaliere, è stato proseguito per 60 giorni consecutivi, periodo dopo il quale, fase T1, è stata effettuata nei soggetti del gruppo A e B una rivalutazione dell'entità dello stress ossidativo e della funzionalità uditiva.

Il controllo, dopo 2 mesi, ha evidenziato nei soggetti in cui era stato somministrato il composto Prother® SOD una riduzione marcata dei livelli di stress ossidativo, oltre che un miglioramento del grado di comprensione verbale, rispetto a quanto rilevato in fase T0, all'inizio della terapia. Tali riscontri biochimici ed otofunzionali non si sono evidenziati nei pazienti ipoacusici del gruppo B a cui non era stato somministrato il Prother® SOD.

Risultati

L'analisi dei dati ha rilevato nei pazienti con ipoacusia neurosensoriale cocleare:

FASE T0 GRUPPO A e GRUPPO B

Esame del questionario: presenza in quasi tutti i soggetti di un coinvolgimento emotivo compendiabile in un fenomeno di "ansia sociale", riconducibile alla riduzione delle capacità di ascolto e del potere comunicativo.

Esami otofunzionali: presenza in tutti i soggetti all'esame impedenzometrico di normale elasticità del sistema timpanico ed ossiculare, all'esame audiometrico tonale liminare di ipoacusia neurosensoriale bilaterale, a localizzazione cocleare, più marcata per le alte frequenze. L'esame audiometrico vocale ha rilevato nella totalità dei pazienti di una riduzione, talora notevole, del grado di intellegibilità verbale.

Esami ematochimici: aumento dei tassi di perossidazione lipidica e proteica, segno della presenza di stress ossidativo, oltre che aumento della concentrazione di glutazione ossidato, cioè di glutazione "inatti-

vo”, fenomeno indicativo di una riduzione del grado di protezione cellulare.

FASE T1- GRUPPO A

Esame del questionario: miglioramento medio, rispetto alla fase T0, del grado di coinvolgimento emotivo, con maggiore performance integrativa e relazionale.

Esami otofunzionali: invariabilità in tutti i soggetti, rispetto alla fase T0, dei risultati dell'esame impedenzometrico e dell'esame audiometrico tonale liminare, mentre l'esame audiometrico vocale ha mostrato nella gran parte dei pazienti un miglioramento medio del grado di discriminazione verbale.

Esami ematochimici: riduzione dei tassi di perossidazione lipidica e proteica, segno di decremento dello stress ossidativo, ed aumento della concentrazione di glutazione ridotto, cioè di glutazione “attivo”, fenomeno indicante un aumento, rispetto alla fase precedente, del grado di protezione cellulare.

FASE T1- GRUPPO B

Esame del questionario: assenza di particolari modificazioni, rispetto alla fase T0, del grado di coinvolgimento emotivo, talora con evidenze peraltro di peggioramento della condizione di ansietà.

Esami otofunzionali: invariabilità in tutti i soggetti, rispetto alla fase T0, dei risultati dell'esame impedenzometrico, dell'esame audiometrico tonale liminare, oltre che dell'esame audiometrico vocale che ha mostrato sempre un coinvolgimento, talora particolarmente marcato, del grado di discriminazione verbale.

Esami ematochimici: sostanziale invariabilità, rispetto alla fase T0, dei tassi di perossidazione lipidica e proteica e di aumento della concentrazione di glutazione ossidato, cioè di glutazione “inattivo”.

Conclusioni

Numerosi fattori causali sono stati considerati nella patogenesi delle disfunzioni cocleari. Gli agenti eziologici, talora diversamente interagenti tra loro, oltre a condizionare il decorso clinico della patologia,

determinano un'interferenza nella normale funzione omeostatica delle strutture neurosensoriali dell'orecchio interno.

Studi precedenti hanno evidenziato nelle ipoacusie neurosensoriali cocleari il deterioramento quantitativo, oltre che morfo-strutturale, delle cellule ciliate e delle cellule del ganglio spirale.

I risultati del nostro studio hanno rilevato che lo “stress ossidativo” cellulare, riscontrato nei soggetti in studio, affetti da ipoacusia neurosensoriale cocleare, può essere riequilibrato dal trattamento con un prodotto a base di sieroproteine del latte ad alto contenuto di cisteina, aminoacido che, precursore nella sintesi del glutatione, possiede un'attività di “pro-attivazione”, e di superossidodismutasi, enzima ad azione protettiva cellulare nei confronti dello stress ossidativo (Prother® SOD, Difass International, Italia), a cui consegue l'induzione di meccanismi di bioprotezione cellulare.

I dati in nostro possesso evidenziano che nel gruppo dei pazienti ipoacusici trattati la riduzione dei marcatori di stress ossidativo e l'aumento dei tassi di glutatione ridotto confermano l'effetto del trattamento come sistema di bioprotezione, atto a contrastare lo stato pro-ossidante cellulare.

Alla luce di quanto sopra riferito è possibile affermare che i pazienti affetti da ipoacusia neurosensoriale cocleare possono trovarsi in condizioni di “stress ossidativo” sistemico e che l'induzione di sistemi di protezione possono favorire il ripristino di un equilibrio biocellulare, fondamentale ai fini anche di un controllo dei processi evolutivi della patologia uditiva.

Il miglioramento dell'intelligibilità verbale, inoltre, pur rimanendo i livelli di ipoacusia invariati, è un fenomeno particolarmente importante per i pazienti affetti da ipoacusia in quanto consente loro un'ottimizzazione dei processi comunicativi e relazionali e quindi delle loro possibilità di interazione e socializzazione.

In ordine a quanto sopra appare quindi quanto mai opportuno nei soggetti affetti da ipoacusia neurosensoriale cocleare supportare i meccanismi di protezione delle cellule ciliate mediante apposite sostanze nutraceutiche opportunamente bilanciate, al fine di contribuire ad un'ottimizzazione della capacità prestazionale del paziente ipoacusico e quindi ad un miglioramento della sua qualità di vita.

Bibliografia

1. Calabrese V, Cornelius C, Maiolino L, Luca M, Chiaramonte R., Toscano MA, Serra A. Oxidative stress, redox homeostasis and cellular stress response in Ménière's disease: role of vitagenes. *Neurochem Res* 2010; 35, 2208-217.
2. Blair LJ, Baker JD, Sabbagh JJ, Dickey CA. The emerging role of peptidyl-prolylisomerase chaperones in tau oligomerization, amyloid processing and Alzheimer's disease. *J. Neurochem (Jan)* 2015.
3. Calabrese V, Cornelius C, Dinkova-Kostova AT, Trovato Salinaro A, Cornelius C, Koverech G, Koverech A, Scuto M, Lodato F, Fronte V, Muccilli V, Reibaldi M, Longo A, Uva MG. Cellular stress response, redox status, and vitagenes in glaucoma: a systemic oxidant disorder linked to Alzheimer's disease. *Front Pharmacol* 2014; 5: 129.
4. Chen XQ, Wu SH, Zhou Y, Tang YR. Lipoxin A4-induced heme oxygenase-1 protects cardiomyocytes against hypoxia/reoxygenation injury via p38 MAPK activation and Nrf2/ARE complex. *PLoS ONE* 2013; 8, e67120.
5. Dattilo S, Mancuso C, Koverech G, Di Mauro P, Ontario ML, Petralia CC, Petralia A, Maiolino L, Serra A, Calabrese EJ, Calabrese V. Heat Shock Protein and hormesis in the diagnosis and treatment of neurodegenerative disorders. *Immunity and ageing* 2015; 12: 1.
6. Melki SJ, Heddon CM, Frankel JK, Levitt AH, Momin SR, Alagramam KN, Megerian CA. Pharmacological protection of hearing loss in the mouse model of endolymphatic hydrops. *Laryngoscope* 2010; 120: 1637-45.
7. Paterson RR, Lima N. NF-kappa B: a crucial transcription factor for glial and neuronal cell function. *Trends Neurosci* 2014; 20: 252-368.
8. Schreiber BE, Agrup C, Haskard DO, Luxon LM. Sudden sensorineural hearing loss. *Lancet* 2010; 375: 1203-11.
9. Serra A, Cocuzza S, Maiolino L. Ipoacusie neurosensoriali: ruolo di un composto antiossidante ad alto contenuto di cisteina nativa. *Progress in Nutrition* 2016; 18; Quad. N. 1: 3-7.
10. Trovato A, Siracusa R, Di Paola R, Scuto M, Ontario ML, Bua O, Di Mauro P, Toscano MA, Petralia CC, Maiolino L, Serra A, Cuzzocrea S, Calabrese V. Redox modulation of cellular stress response and lipoxin A4 expression by *Hericium Erinaceus* in rat brain: relevance to Alzheimer's disease pathogenesis. *Immun Ageing* 2016; 9; 13:23.



FINITO DI STAMPARE
NEL MESE DI SETTEMBRE 2016

PROGRESS IN NUTRITION

JOURNAL OF NUTRITIONAL AND INTERNAL MEDICINE

Organo Ufficiale della Società Italiana di Scienza dell'Alimentazione (S.I.S.A.)
Con il patrocinio dell'Associazione Ricercatori di Nutrizione e Alimenti (A.R.N.A.)

FONDATARE / FOUNDING EDITOR

Massimo Cocchi
Scottish Agricultural College, Edinburgh

DIRETTORE SCIENTIFICO / EDITOR

Leone Arsenio
Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma

COMITATO SCIENTIFICO / EXECUTIVE EDITORS

F. Arfini
Università di Parma
D. Atkinson
Scottish Agricultural College, Edinburgh
G. Ballarini
Università di Parma
S. Bernasconi
Università di Parma
G. Bertoni
Università di Piacenza
S.E. Carlson
Kansas City University
F. Di Lisa
Università di Padova
G. Fatati
Università di Terni
N.G. Frega
Università di Ancona
C. Galli
Università di Milano
C. Giacomini
Università di Parma
M. Gualerzi
Direttore Sanitario Terme di Salsomaggiore e Tabiano, Parma
G.M. Halpern
Hong Kong Polytechnic University

PRESIDENTE / PRESIDENT

Andrea Strata
Università di Parma

DIRETTORE RESPONSABILE / JOURNAL DIRECTOR

Federico Cioni

E.L. Iorio
Presidente Osservatorio Internazionale dello Stress Ossidativo, Salerno
T. Leighton
Berkeley University
M.C. Mancini
Università di Parma
R. Marchelli
Università di Parma
P. Migliaccio
Università Sapienza di Roma
A.L. Mordenti
Università di Bologna
K. Mullis
Premio Nobel per la Chimica 1993
S.M. Nabavi
Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tebran, Iran
F. Nicastrò
Università di Bari
R.C. Noble
Scottish Agricultural College of Edinburgh
G. Palmieri
Primario Emerito Medicina Interna, Azienda Ospedaliera Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano
G. Riccardi
Università di Napoli
C.M. Rotella
Università di Firenze



PUBLISHER

Mattioli 1885 srl Casa Editrice
Strada di Lodesana, 649/sx, Loc. Vaio
43036 Fidenza (PR), Italy
Tel. ++39 0524 530383
Fax ++39 0524 82537
E-mail: edit@mattioli1885.com
www.progressinnutrition.it