

M. COCCHI

Introduzione

PROGRESS IN NUTRITION
VOL. 10, N. 1, 35-39, 2008

Quando, con l'ing. Lucio Tonello, abbiamo intrapreso il percorso sperimentale che ci ha condotti ad evidenziare i risultati che leggerete in questo speciale, abbiamo cercato plausibili interpretazioni biologiche ai fenomeni evidenziati.

Non era plausibile non trovare conferma, seppur anche perseguita per altre strade, al nostro lavoro.

Di impegno ci siamo messi a cercare in letteratura, a posteriori, quanto non eravamo riusciti a trovare prima della sperimentazione.

Un difficile e complesso lavoro di ricerca bibliografica, finalmente, ci ha confortati del lavoro svolto e dei risultati ottenuti.

Sono emerse delle profonde relazioni fra i nostri dati e quanto una letteratura non recentissima, aveva evidenziato.

Ci rimaneva, comunque, la soddisfazione di avere dato consistenza matematica a quanto altri colleghi avevano trovato o supposto.

Nella ricerca scientifica ci si trova, normalmente, a confermare o a validare altre ricerche o a costruire tasselli che migliorano la comprensione dei fenomeni.

Non di frequente è possibile evidenziare dati originali che, per certi aspetti, possono modificare concettualmente l'approccio a fenomeni

consolidati nel tempo e difficilmente intaccabili.

Era troppo semplice leggere i nostri risultati, ottenuti da una, tutto sommato, banale indagine, alla luce di come una elaboratissima indagine matematica ce li presentava.

Abbiamo, quindi, iniziato un lungo percorso interpretativo che ci ha fortemente impegnati per circa 3 anni.

Non possiamo negare le difficoltà incontrate anche perché il nostro lavoro sovvertiva in parte le regole del gioco.

Per questo motivo ci siamo posti a giudizio di ricercatori di fama internazionale in Congressi internazionali e nazionali, con il riscontro positivo di chi aveva avuto la bontà di ascoltarci.

Abbiamo fatto di più, abbiamo inviato il data base della ricerca sulla cardiopatia ischemica a Kary Mullis, come è noto, Premio Nobel per la Chimica nel 1993 per avere scoperto la PCR, il quale pure lui incredulo, ha attentamente valutato il nostro lavoro sottoponendolo ai suoi collaboratori esperti di biochimica e di matematica.

Dalla Sua attenta e critica osservazione, alla fine di un lungo, difficile e serrato scambio di informazioni, domande e risposte, quasi una vera acquisizione, è scaturito quanto segue:

DIMORFIPA -
Alma Mater Studiorum -
Università di Bologna

Indirizzo per la corrispondenza:
Prof. Massimo Cocchi
E-mail: massimo.cocchi@unibo.it

Caro Massimo,

Lucio mi ha chiarito la situazione.

Io adesso capisco il vostro lavoro e concordo sul fatto che si tratta di un contributo, per il settore della diagnostica in cardiologia, che vale la pena perseguire. C'è stato un problema di comunicazione.

Non avevo capito che, dopo l'auto-organizzazione la mappa del programma aveva operato in un modo non supervisionato su tutti i dati di sani e pazienti a rischio, individuando ogni singolo set di valori per l'acido oleico, l'acido linoleico e l'acido arachidonico in una delle 400 caselle, secondo la somiglianza dei rapporti tra i loro componenti. Allora voi, sapendo quali erano i set (da considerazioni indipendenti) a rischio, avete "colorato" 400 caselle in base al "sano" o "a rischio".

Quel vostro input ha sostituito la procedura di informazione globale per cui essa ha trovato i valori originati dai pazienti sani e patologici, e una logica induzione vi consente di supporre che ogniquale volta i futuri valori rientrano in una di quelle categorie, saranno definiti.

Certo, ora esaminando il programma che assegna le concentrazioni dei tre acidi grassi a particolari celle nel tuo programma, voi potreste sostituire il programma con una serie di "se poi", ma ho capito che i computer sono onnipresenti e poco costosi. Perché preoccuparsene? Inoltre, continuando ad aggiungere dati che sapete provenire da sani o malati, potreste raffinare le vostre mappe, se questo è richiesto.

Quindi, il mistero è risolto.

Mi dispiace di essere stato tanto in travaglio. Penso che se gli scienziati non rifiutassero di parlarsi l'uno con l'altro, tranne che in latino, certe incomprensioni non accadrebbero. Ma allora dovremmo tutti imparare il latino (anche gli italiani), e metterci d'accordo su come interpretarlo. Dai a Lucio tutto il mio meglio e assicuralo che ora ho capito cosa state facendo, grazie alla sua spiegazione.

Sono ansioso vederti il prossimo anno. I miei saluti a tutti.

Cordialmente,

Kary

Ricevuta il 17/12/2007

Cosa ci rimane da considerare?

Un po' di amarezza nell'acquisire che i lavori innovativi debbono soffrire, oggi come in passato, di enormi difficoltà prima di ottenere attenzione.

Amarezza peraltro compensata dalla gioia di un parere condiviso con molti ricercatori e amici, fra cui l'Editore di Progress in Nutrition, Federico Cioni, che ha deciso di dedicare uno speciale della rivista, che ho avuto l'onore ed il piacere di fondare nell'ormai lontano 1999, a questa tematica.

Deciderà il tempo se realmente abbiamo fatto un passo avanti nella comprensione dei fenomeni studiati. Davvero come mi ripeteva un grande Maestro, il Prof. Giovanni Moruzzi, non bisogna mollare mai.

In questo speciale non compare in-

tegralmente lo studio sulla Depressione Maggiore in quanto già pubblicato sul Journal of Biological Research (1).

Per la comprensione dei lavori, ritengo siano necessari due momenti di chiarezza, uno sul ruolo delle piastrine e uno sul significato della rete neurale utilizzata, cioè la Self Organizing Map (SOM).

Quanto riportato di seguito rappresenta uno stralcio dalla letteratura sulla: *Plausibilità biologica dei dati degli autori sul ruolo delle piastrine nella depressione e nella patologia cardiovascolare ischemica*

... È noto che le piastrine posseggono capacità metaboliche di sintesi degli acidi grassi e posseggono i recettori dei neurotrasmettitori. Queste caratteristiche rendono la piastrina, nella considerazione di molti ricercatori, un elemento affine al neurone. Con semplificazione scientifica un "frammento di cervello circolante" e differiscono sostanzialmente dagli eritrociti... (2).

... Le piastrine svolgono un ruolo importante non solo nell'emostasi ma anche nella fisiopatologia della malattia coronarica ischemica. Risultati recenti suggeriscono che le piastrine sono condizionate da diversi agenti di stress, inclusi quelli psicologici e che le piastrine offrono un rilevante vantaggio nella comprensione della neurofisiologia di vari disordini psichiatrici.

Sono descritte ricerche relative all'uso delle piastrine come terreno di indagine sui rapporti fra stress e patologia cardiovascolare oltre che nella ricerca psicofarmacologica. Ci sono evidenze per proporre le piastrine circolanti come modelli di neuroni bio-aminergici. Vi sono molte similitudini fra piastrine e neuroni relativamente al metabolismo della serotonina, ed è possibile estendere questo modello di ricerca ad altri neurotrasmettitori quali la Dopamina, il GABA, il Glutammato ecc. La ragione di tali similitudini può essere riconducibile alla comune origine embriogenetica delle due differenti cellule. Alcune modificazioni delle funzioni piastriniche sono state osservate nelle sindromi psichiatriche e il legame fra patologia coronarica, stress e funzione piastrinica è suggestivo per future ricerche. Altri studi potrebbero guardare agli eventi trombotici come lo Stroke e la Demenza Vascolare e la loro associazione ad agenti di stress utilizzando le piastrine come mezzo di ricerca o esaminare l'associazione di certi fattori di rischio di cardiopatia ischemica, con certi tratti della personalità, usando le piastrine come chiave variabile... (3).

...La comparazione delle proprietà delle piastrine umane e dei sinaptosomi serotoninergici può essere utile come modello per lo studio del trasporto, del metabolismo e del rilascio della serotonina da parte dei

neuroni serotoninergici del sistema nervoso centrale... (4).

...Una marcata riduzione dei livelli di Serotonina è stata trovata in pazienti con disordine depressivo maggiore ma non nei disordini distimici. Queste modificazioni possono rappresentare modificazioni biochimiche suggestive di disordini depressive maggiori e non possono essere attribuite al trattamento antidepressivo cronico... (5).

La riduzione dei livelli di serotonina nei pazienti depressi potrebbe essere riconducibile alla loro distinzione psicobiologica, che coinvolge un anormale metabolismo delle amine biogeniche nel cervello... (6).

L'identificazione di marker periferici per le patologie psichiatriche è importante se si desidera operare un miglioramento nella diagnosi e nel trattamento delle patologie. La risposta del Calcio intracellulare piastrinico conseguente a stimolazione neurotrasmettitoriale è stata usata come marker periferico della patologia psichiatrica. Vi è evidenza sull'opportunità di estendere l'uso delle piastrine come marker periferico. I pazienti depressi dimostrano un'elevazione dell'attivazione basale piastrinica al confronto con soggetti normali e una elevata suscettibilità all'attivazione piastrinica potrebbe essere il meccanismo che rende la Depressione un significativo fattore di rischio per la patologia cardio-vascolare e cerebro-vascolare...(7, 8).

... Acidi grassi diversi oltre gli omega 3 possono interagire con il metabolismo degli eicosanoidi e influenzare la funzione piastrinica. C'è evidenza, per esempio, che diete ricche in acidi grassi insaturi come l'acido Linoleico e Oleico possono ridurre la tendenza alla trombosi rimpiazzando l'acido Arachidonico nei fosfolipidi piastrinici, diminuendo la produzione, in vitro, dei trombossani A2 e l'aggregazione piastrinica. Comunque c'è scarsa evidenza che la funzione piastrinica, in vivo, sia condizionata da queste diete... (9).

Vi sono risultati che dimostrano che l'acido Linoleico della dieta non aumenta il livello di acido Arachidonico nel plasma e nelle piastrine oltre a non contribuire in modo persistente alla biosintesi prostaglandinica che è incrementata dall'assunzione di acido Arachidonico con la dieta occidentale... (10).

Un'elevata assunzione di acido Linoleico può essere ritenuta protettiva contro lo Stroke ischemico, possibilmente attraverso un potenziale meccanismo di diminuzione della pressione arteriosa, di riduzione dell'aggregazione piastrinica e di aumentata deformabilità degli eritrociti... (11).

...L'acido Oleico è stato dimostrato essere un potente inibitore dell'aggregazione piastrinica PAF indotta e della secrezione di serotonina. Conseguentemente, al fine di capire il meccanismo molecolare di

azione dell'acido Oleico sono stati ricercati gli effetti di questo acido grasso libero su molti eventi biochimici associati con l'aggregazione piastrinica indotta dal PAF.

... La diminuzione del livello di [32P] PIP e di [32P]PIP2 determinata dall'acido Oleico è stata associata con un'inibizione dell'aggregazione piastrinica indotta dal PAF. Questi risultati suggeriscono che l'inibizione della risposta del PAF da parte dell'acido Oleico possa essere una delle tappe nella trasduzione del segnale...

... Molti rapporti della letteratura suggeriscono che l'olio di oliva può inibire la funzione piastrinica. Questo possibile effetto è di interesse per due ragioni: può contribuire al ruolo apparentemente anti-aterogenico dell'olio di oliva e può invalidare l'uso dell'olio di oliva come placebo inerte negli studi sulla funzione piastrinica... (12).

... Dopo la supplementazione con olio di oliva l'aggregazione piastrinica e il rilascio del trombossano A2 erano diminuiti, il contenuto di acido Oleico era aumentato considerevolmente, e il contenuto di acido Arachidonico era diminuito significativamente. Questi dati suggeriscono che un eccesso di acido Oleico spiazza l'incorporazione dell'acido Arachidonico nei fosfolipidi piastrinici. ...si conclude che la supplementazione di olio di oliva esercita un effetto inibitore su vari aspetti della funzione piastrinica,

“un effetto che può ridurre il rischio di patologia cardiaca, sebbene anche l'assunzione di pesce possa esercitare effetto protettivo”... (13).

...Vi è rilevanza di un effetto negativo di bassi livelli plasmatici di acido Linoleico nella prognosi a lungo termine dopo infarto miocardico... (14).

... Gli acidi grassi polinsaturi e principalmente l'acido Linoleico possono avere un effetto sostanzialmente cardioprotettivo che si riflette sulla mortalità. La qualità dei lipidi dietetici sembra più importante della quantità nella riduzione della mortalità cardiovascolare nell'uomo... (15, 16).

Sul versante delle ricerche relative alla patologia cardiovascolare ischemica e, nello specifico, le evidenze del ruolo dell'acido stearico nei bambini, nei suini e nell'ischemia, si riportano le bibliografie (17-31).

Bibliografia

1. Cocchi M, Tonello L. Biochemical markers in major depression as interface between neuronal network and artificial neural network. *J Biol Res* 2006; LXXXI: 77-81.
2. Thompson P. Platelet and erythrocyte membrane and fluidity changes in alcohol dependent patients undergoing acute withdrawal. *Alcohol and Alcoholism* 1999; 34: 349-54.
3. Camacho A, Dimsdale JE. Platelets and Psychiatry: Lessons Learned From Old and New Studies. *Psychosomatic Medicine* 2000; 62: 326-36.
4. Thal SM. The human platelet. A diagnostic and research tool for the study of biogenic amines in psychiatric and

neurologic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1977; 34 (5): 509-16.

5. Kim HL, Plaisant O, Leboyer M, Gay C, Kamal L, Devynck MA. Reduction of platelet serotonin in major depression (endogenous depression). *C R Seances Acad Sci III* 1982; 295 (10): 619-22.
6. Takahashi S. Reduction of blood platelet serotonin levels in manic and depressed patients. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 1976; 30 (4): 475-86.
7. Musselman DL, Tomer A, Manatunga AK, et al. Exaggerated platelet reactivity in major depression. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1313-7.
8. Plein H, Berk M. The platelet as a peripheral marker in psychiatric illness. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental Volume 16, Issue 3, Pages 229-236* Published Online: 25 Apr 2001.
9. Hiroyasu I, Shinichi S, Umemura U, et al. Linoleic acid, other fatty acids, and the risk of stroke. *Stroke* 2002; 33 (8): 2086-3.
10. Adama O, Wolfram G, Zöllner N. Influence of dietary linoleic acid intake with different fat intakes on arachidonic acid concentrations in plasma and platelet lipids and eicosanoid biosynthesis in female volunteers. *Annals of Nutrition & Metabolism* 2003; 47: 31-6.
11. Barradas MA, et al. The Effect of olive oil supplementation on human platelet function, serum cholesterol-related variables and plasma fibrinogen concentrations: a pilot study. *Nutrition Research* 1190; 10 (4): 403-11.
12. Randon NL, Gandhi C, Siafaka-Kapadai A, Olson MS, Hanahan DJ. The inhibition of platelet-activating factor-induced platelet activation by oleic acid is associated with a decrease in polyphosphoinositide metabolism. *J Biol Chem* 1990; 265: 18330-8.
13. Kris-Etherton PM, Vikkie M, Janice AD. Effects of dietary stearic acid on plasma lipids and thrombosis. *Nutrition Today*, June, 93.

14. Simpson HCR, Barker K, Carter RD, Cassels E, Mann JI. Low dietary intake of linoleic acid predisposes to myocardial infarction. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 285 (6343): 683-4.
15. Valek J, Hammer J, Kohout M, Grafnetter D, Vondra K, Topinka V. Serum linoleic acid and cardiovascular death in postinfarction middle-aged men. *Atherosclerosis* 1985; 54 (1): 111-8.
16. Laaksonen DE, Nyyssonen K, Niskanen L, Rissanen TH, Salonen JT. Prediction of cardiovascular mortality in middle-aged men by dietary and serum linoleic and polyunsaturated fatty acids. *Arch Intern Med* 2005; 165 (2): 193-9.
17. Kelly FD, Sinclair AJ, Mann NJ, Turner AH, Abedin L, Li D. Short-term diets enriched in stearic or palmitic acids do not alter plasma lipids, platelet aggregation or platelet activation status. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56 (6): 490-9.
18. Thijssen MA, Hornstra G, Mensink RP. Stearic, oleic, and linoleic acids have comparable effects on marker of thrombotic tendency in healthy human subjects. *J Nutr* 2005; 135 (12): 2805-11.
19. Smith RD, Kelly CN, Fielding BA, et al. Long-term monounsaturated fatty acid diets reduce platelet aggregation in healthy young subjects. *Br J Nutr* 2003; 90 (3): 597-606.
20. Silva KD, Kelly CN, Jones AE, et al. Chylomicron particle size and number, factor VII activation and dietary monounsaturated fatty acids. *Atherosclerosis* 2003; 166 (1): 73-84.
21. Schwab US, Maliranta HM, Sarkkinen ES, Savolainen MJ, Kesäniemi YA, Uusitupa MI. Different effects of palmitic and stearic acid-enriched diets on serum lipids and lipoproteins and plasma cholesteryl ester transfer protein activity in healthy young women. *Metabolism* 1996; 45 (2): 143-9.
22. Aro A, Jauhiainen M, Partanen R, Salminen I, Mutanen M. Stearic acid, trans fatty acids, and dairy fat: effects on serum and lipoprotein lipids, apolipoproteins, lipoprotein(a), and lipid transfer proteins in healthy subjects. *Am J Clin Nutr.* 1997; 65 (5): 1419-26.
23. Ding EL, Hutfless SM, Ding X, Girotra S. Chocolate and prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *Nutrition and Metabolism (London)* 2006; 3: 2
24. Hunter KA, Crosbie LC, Weir A, Miller GJ, Dutta-Roy AK. A residential study comparing the effects of diets rich in stearic acid, oleic acid, and linoleic acid on fasting blood lipids, hemostatic variables and platelets in young healthy men. *J Nutr Biochem* 2000; 11: 408-16.
25. Thomas A, Sanders B, Oakley FR, Cooper JA, Miller JA. Influence of a stearic acid-rich structured triacylglycerol on postprandial lipemia, factor VII concentrations, and fibrinolytic activity in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 715-21.
26. Thomas A, Sanders B, Sarah E, Berry E. Influence of a stearic acid-rich structured triacylglycerol on postprandial lipemia, factor VII concentrations, and fibrinolytic activity in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 715-21.
27. NIH Publication No. 01-3305, US Department of Health and Human Services, May, 2001.
28. Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1991; 121: 293-8.
29. Apostolov K, Barker W, Catovsky D, Goldman J, Matutes E. Reduction in the stearic to oleic acid ratio in leukemic cells - a possible chemical marker of malignancy. *Blut* 1985; 50 (6): 349-54.
30. Worman CP, Barker W, Apostolov K. Saturation index of blood cell membrane fatty acids before and after IFN treatment in hairy cell leukemia. *Leukemia* 1987; 1(4): 379-82.
31. Pandey M, Sharma LB, Singh S, Shukla VK. Erythrocyte membrane fatty acid profile and saturation index in gallbladder carcinogenesis: a case-control study. *World J Surg Oncol* 2003; 7; 1 (1): 5