

Titolo: Sull'eziologia genetica dello scorbuto - On the Genetic Etiology of Scurvy

Codice: ASC000

Autore: Stone I.

Data: 1966

Rivista: *Acta Geneticae Medicae et Gemellologiae* 15(4): 345-350

Argomento: acido ascorbico

Accesso libero: si

DOI: <https://doi.org/10.1017/S1120962300014931>

URL: <https://www.cambridge.org/core/journals/amg-acta-geneticae-medicae-et-gemellologiae-twin-research/article/on-the-genetic-etiology-of-scurvy>

BLOG: <https://www.metododibellaevidenzescientifiche.com/2024/04/22/irvin-stone-le-traduzioni-dei-suoi-lavori-piu-importanti/>

Parole chiave: vitamina c, scorbuto, ipoascorbemia, ascorbato, malattia genetica, L-gulonolattone ossidasi

Tumore: n/a

Traduzione: totale&fedele

Traduzione articolo

Riassunto

È stato dimostrato che lo scorbuto, ora considerato un disturbo nutrizionale dovuto alla mancanza di un costituente alimentare in traccia, la vitamina C, è il risultato finale di una tipica malattia genetica. Questa sindrome genetica è stata chiamata Ipoascorbemia. La sua causa principale è la mancanza ereditaria, o il difetto, del gene che controlla la sintesi dell'enzima L-gulonolattone ossidasi. Questo è un enzima epatico dei mammiferi, l'ultimo della serie per convertire il glucosio in acido ascorbico. L'uomo è uno dei pochi mammiferi a cui manca questo enzima e quindi non è in grado di sintetizzare il proprio acido ascorbico. Il difetto genetico si è verificato nel corso dell'evoluzione a causa di una mutazione letale. La sostituzione dell'attuale teoria della vitamina C riguardante l'eziologia dello scorbuto con questo concetto genetico offre nuovi importanti punti di vista sugli aspetti quantitativi dell'acido ascorbico nella fisiologia umana e fornisce anche nuove motivazioni per l'uso di alti livelli di acido ascorbico nella fisiologia normale e nella la terapia di entità cliniche diverse dallo scorbuto

È risaputo che gli esseri umani privati dell'acido ascorbico svilupperanno lo scorbuto e ne seguirà la morte in pochi mesi. All'inizio degli anni '30, l'acido ascorbico fu identificato come il principio antiscorbutico nei prodotti alimentari che fornivano la profilassi contro questa malattia mortale. Nei due decenni precedenti la scoperta dell'acido ascorbico, il fattore antiscorbutico era considerato una sostanza in tracce sconosciuta negli alimenti chiamata «vitamina C». Già da centinaia di anni si sapeva empiricamente che qualcosa nella vegetazione fresca, nella carne o nel pesce avrebbe prevenuto o curato lo scorbuto.

Lo scorbuto è una malattia antichissima; fu menzionata da Ippocrate (Hirsch, 1885) e gli egiziani

avevano diversi geroglifici per scrivere sulla malattia (Ebbell, 1938; Bourne, 1944). Nel lungo periodo della preistoria e della storia umana, lo scorbuto ha causato più morti, creato più miseria umana e ha alterato il corso della storia più di ogni altra singola causa. Non appena l'uomo o i suoi antenati primitivi lasciarono il loro ambiente tropicale o semitropicale originario e si trasferirono nei climi temperati dove la vegetazione fresca non era più disponibile tutto l'anno, si trovarono nei guai. Quando l'uomo imparò a cucinare la carne e il pesce, riducendone così il contenuto instabile di acido ascorbico, le sue difficoltà scorbutiche furono ulteriormente aggravate.

Ogni anno, alla fine dell'inverno e in primavera, l'intera popolazione, indebolita dalle devastazioni annuali dello scorbuto, veniva decimata dalle infezioni virulente secondarie e da altre malattie. È davvero una fortuna per noi, l'attuale popolazione umana sopravvissuta, che il fabbisogno di acido ascorbico per la mera sopravvivenza sia basso.

Fondamentalmente, la causa dello scorbuto è l'incapacità del fegato umano di sintetizzare l'acido ascorbico. Questa sintesi è comune a quasi tutte le forme di vita e si realizza nel fegato della maggior parte dei mammiferi (Chatterjee et al., 1961). Questi mammiferi normalmente non possono contrarre lo scorbuto, non importa quanto poco acido ascorbico o vitamina C siano nella loro dieta. Producono continuamente una fornitura costante di questa importante sostanza fisiologica in quantità abbastanza grandi. Fino al 1907 lo scorbuto era considerato principalmente una malattia umana perché nessun altro animale sembrava esserne suscettibile. In quell'anno si scoprì che le cavie potevano essere rese scorbutiche (Hoist e Frolich, 1907).

Il fegato dei mammiferi produce acido ascorbico dal glucosio mediante una sintesi graduale, ciascuna fase essendo controllata da un enzima specifico separato (Grollman e Lehninger, 1957; Burns, 1959). Questo sistema enzimatico completo è presente in tutti i mammiferi tranne l'uomo, alcune scimmie, porcellini d'India e un pipistrello indiano mangiatore di frutta, *Pteropus medius* (Chatterjee et al., 1961). Queste poche eccezioni sono gli unici mammiferi che svilupperanno lo scorbuto se privati dell'acido ascorbico nella loro dieta. La malattia è rapidamente fatale nelle cavie; soccombono in circa due o tre settimane.

Nel fegato dell'uomo manca l'ultimo enzima della serie necessaria per convertire il glucosio in acido ascorbico. La mancanza di questo enzima, la L-gulonolattone ossidasi, ne blocca completamente la sintesi anche se il fegato umano contiene gli altri enzimi intermedi della serie (Chatterjee et al., 1961). L'assenza di questo enzima è causata dalla mancanza o dal difetto ereditario del gene necessario alla sua sintesi. La sindrome dello scorbuto è quindi una tipica malattia genetica simile nell'eziologia ad altre malattie genetiche riconosciute come la fenilchetonuria (PKU), la galattosemia, l'alcaptonuria e molte altre in questa lista in continua crescita di anomalie metaboliche genetiche. Queste malattie genetiche sono tutte causate da un difetto ereditario nel gene che controlla la sintesi di quel particolare enzima la cui assenza o mancanza di attività provoca la specifica sindrome metabolica patologica.

Mentre il difetto genetico coinvolto nella sintesi dell'acido ascorbico umano sembra essere chiaramente definito nella genetica biochimica, l'acido ascorbico è ancora considerato dalla medicina come "vitamina C". Non sono riuscito a trovare alcun riferimento che tenti di cambiare l'attuale classificazione dello scorbuto come disturbo nutrizionale o avitaminosi e assegnarlo alla sua vera posizione di malattia genetica. A causa di questa attuale mancanza di riconoscimento del suo status genetico, propongo il nome Ipoascorbemia per la sindrome scorbutica genetica, in riferimento ai livelli ematici generalmente anormalmente bassi di acido ascorbico che possono esistere nei pochi mammiferi con questo gene difettoso. Lo scorbuto franco può quindi essere considerato la conseguenza estrema dell'ipoascorbemia.

La malattia genetica, l'ipoascorbemia, ha un'eziologia simile a malattie genetiche riconosciute come la PKU e molte altre, con una notevole differenza nell'incidenza.

Le altre anomalie genetiche sono relativamente poco diffuse tra la popolazione umana, mentre l'ipoascorbemia sembra affliggere tutta l'umanità. Si tratta quindi di una malattia genetica grave e

finora non riconosciuta, di incidenza apparentemente universale tra gli esseri umani, che sembra essere stata “corretta” solo marginalmente o sub-marginalmente nel corso dell’intera storia dell’Uomo. La mancata “completa correzione” di questa anomalia genetica metabolica può rappresentare un fattore molto importante nell’incidenza e nella morbilità delle malattie, nel processo di invecchiamento e nell’estensione della durata della vita umana. Il termine “correzione” significa fornire all’individuo acido ascorbico nelle quantità che il fegato sintetizza se questo difetto genetico non fosse presente. Queste quantità “correttive” calcolate sulla base degli scarsi dati disponibili sono indicate essere molte volte quelle suggerite, come adeguate, dalla teoria della vitamina C.

La perdita del gene per la sintesi dell’enzima attivo, la L-gulonolattone ossidasi, ebbe probabilmente luogo in qualche remoto antenato primate dell’uomo a causa di una mutazione letale condizionale (Gluecksohn-Waelsch, 1963), forse circa cinquanta milioni di anni fa. Potrebbe essere possibile individuare meglio dove nel tempo si è verificata questa mutazione se si seguisse il suggerimento dell’autore di esaminare vari membri dell’ordine dei Primati per questo sistema enzimatico (Stone, 1965). La ragione per cui questa mutazione sfavorevole non sradicò gli animali mutati fu la presenza di piccole quantità di acido ascorbico nei loro alimenti disponibili, sufficienti ad assicurarne la sopravvivenza.

L’uomo ha sofferto di questo difetto genetico per tutta la sua esistenza ed è stato assolutamente dipendente dal cibo per procurarsi quantità marginali di questa importante sostanza fisiologica che il suo fegato non riesce a sintetizzare. Non riuscì mai ad ottenere dai suoi cibi la quantità di acido ascorbico che il suo fegato avrebbe dovuto produrre, se giudichiamo ciò dalle quantità sintetizzate da un altro mammifero, il ratto, dotato del sistema enzimatico completo. Il ratto normale non stressato sintetizza acido ascorbico alla velocità di 70 mg per Kg di peso corporeo al giorno (Salomon e Stubbs, 1961) e il ratto stressato lo aumenta a 215 mg al Kg al giorno (Conney et al, 1961). Ciò equivale alla produzione da 4,9 a 15,0 gr di acido ascorbico al giorno calcolato ai 70 Kg di peso di un essere umano adulto. A causa delle quantità esigue di acido ascorbico instabile negli alimenti, è fisicamente impossibile ingerire una quantità di materiale alimentare sufficiente a fornire queste quantità di grammi di acido ascorbico.

Questa non è la prima volta che viene messa in discussione la possibile inadeguatezza degli alimenti nel fornire livelli ottimali di acido ascorbico. Bourne, nel 1949, notò che per i nostri parenti più stretti tra i mammiferi, le grandi scimmie, la loro principale fonte alimentare è la vegetazione. Ha stimato che un gorilla nel suo habitat naturale consuma circa 4,5 grammi di acido ascorbico al giorno. Presumibilmente anche il gorilla soffre dello stesso difetto genetico dell’uomo. Bourne ha anche suggerito che ciò che attualmente viene raccomandato per le assunzioni giornaliere, in mg, può essere molto diverso dalle quantità ottimali che dovrebbero essere invece misurate in grammi, non milligrammi, al giorno. Egli ha dichiarato: “Forse è normale che il nostro sangue e i nostri tessuti siano sempre saturi di vitamina e che grandi quantità scorrano costantemente attraverso il nostro sistema urinario ed espulse con il sudore. Potremmo scoprire che dosi continue di vitamina C a questo (alto) livello per un periodo di tempo considerevole possono avere un’azione antinfettiva pronunciata e inequivocabile”.

Nella stima di cui sopra della produzione di acido ascorbico basata su dati sui ratti, si comprende che esiste una grande disparità nelle dimensioni corporee dei ratti e degli esseri umani che può influenzare l’extrapolazione. Tuttavia, questi sono gli unici dati attualmente disponibili e sottolineano chiaramente la necessità di molto più lavoro nell’area a lungo trascurata della sintesi quantitativa dell’acido ascorbico da parte dei mammiferi più grandi. Se queste cifre elevate sono valide, allora l’uomo, per tutta la sua esistenza, a differenza degli altri mammiferi, si è nutrito di quantità estremamente basse di acido ascorbico. Certamente solleva interrogativi su cosa sia successo alla fisiologia dell’uomo durante questo lungo periodo di tempo e se trarrebbe beneficio dal rifornimento di acido ascorbico in quantità paragonabili a quelle prodotte da altri mammiferi. Il

fatto di essere stata in grado di adattarsi a livelli di acido ascorbico così inferiori a quelli degli altri mammiferi rivela bene anche la robustezza della fisiologia umana.

Lo scorbuto ci accompagna fin dalla preistoria, ma il concetto di malattie genetiche o errori congeniti del metabolismo risale solo al 1908 (Garrod, 1908). Nel corso dei secoli lo scorbuto è stato strettamente associato alla mancanza di cibi freschi, per questo motivo la professione medica ha a lungo considerato la sindrome scorbutica semplicemente come un disturbo nutrizionale. Lo sviluppo delle scienze della nutrizione nell'ultima parte del XIX secolo e della teoria delle vitamine nei primi decenni del XX secolo rafforzò ulteriormente la presa di questi concetti nutrizionali errati. Quando furono postulate, queste ipotesi sembravano essere una spiegazione chiara e logica dei fatti disponibili. Alla luce delle nostre attuali conoscenze, tuttavia, non vi è alcuna ragione per continuare l'insostenibile teoria della vitamina C sull'eziologia dello scorbuto, la cui unica giustificazione ora è storica. Se lo scorbuto fosse una malattia scoperta solo nell'ultimo decennio non c'è dubbio che gli sarebbe stato assegnato il posto che le spetta come malattia genetica.

Le implicazioni del fatto che la sindrome scorbutica sia un'anomalia genetica metabolica piuttosto che un disturbo nutrizionale sono molto più di un'ipotesi affascinante o di una mera questione semantica. Il riconoscimento dell'eziologia genetica dello scorbuto e la necessità di fornire acido ascorbico ai livelli che il fegato umano dovrebbe sintetizzare avrebbero conseguenze estremamente importanti nella medicina e nella terapia. Attualmente la medicina generalmente considera l'acido ascorbico non come un importante prodotto biochimico endogeno mancante che è coinvolto praticamente in ogni processo fisiologico dell'organismo vivente, ma piuttosto come la vitamina C semplicemente un nutriente esogeno specifico che in tracce previene o cura lo scorbuto.

L'intero campo dell'uso terapeutico dell'acido ascorbico in molte malattie diverse dallo scorbuto è ora abbandonato a causa dei risultati clinici confusi e contrastanti nelle migliaia di articoli pubblicati negli ultimi trent'anni. L'applicazione di questi concetti genetici a questa vasta letteratura medica porta un po' di ordine fuori dal caos. La maggior parte dei ricercatori clinici che riportano in questi articoli erano addestrati a pensare all'acido ascorbico come alla "vitamina C" e quindi trattavano queste altre entità cliniche come se fossero scorbuto, somministrando solo dosaggi vitaminici di mg al giorno e riportavano risultati clinici scarsi o indifferenti. Alcuni altri lavoratori usarono fortuitamente acido ascorbico in dosi di molti grammi al giorno furono quelli che poterono riferire di successi clinici e addirittura di guarigioni drammatiche. Inconsapevolmente, questi ricercatori avevano utilizzato l'acido ascorbico più vicino al range che si verifica nella sintesi dei mammiferi e quindi avevano superato l'ipoascorbemia nei loro pazienti. In questo modo hanno mantenuto le risposte fisiologiche a livelli ottimali e sono stati in grado di sfruttare molte delle proprietà terapeutiche uniche dell'acido ascorbico. Siamo stati impegnati nella preparazione di una revisione completa e critica del lavoro clinico sull'uso terapeutico dell'acido ascorbico in malattie diverse dallo scorbuto negli ultimi tre decenni (Stone, in preparazione). I risultati di questa indagine, ad oggi, supportano la tesi di cui sopra.

Questo concetto genetico fornisce una nuova logica per l'uso terapeutico di alti livelli di acido ascorbico da solo o in combinazione con altri farmaci, e apre prospettive di test clinici in molte aree rimaste incolte nei tre decenni successivi alla scoperta dell'acido ascorbico. Tra questi rientrano ambiti di fondamentale importanza per l'uomo come le malattie infettive, le malattie del collagene, le patologie cardiovascolari, il cancro e il processo di invecchiamento. Si spera che la pubblicazione di questo articolo stimoli ulteriori riflessioni su questo argomento e dia slancio verso l'avvio della ricerca clinica necessaria.