

IMMUN'AGE

FPP (Fermented Papaya Preparation)

I. UN APPROCCIO NUTRIZIONALE ALL'INVECCHIAMENTO

Gennaio 2003

OSATO RESEARCH INSTITUTE

**Osato Research Institute
1956 Inatomi Ono-cho Ibi-gun Gifu Japan
Tel : 81-585-34-3830 Fax : 81-585-34-3833
www.ori-japan.com**

**Osato USA, Inc.
777 S. Figueroa Street, Suite 2975, Los Angeles, CA 90017
Phone : (213) 688-9750 Fax : (213) 688-9752
www.osatousa.com**

INDICE DEI CONTENUTI

INTRODUZIONE

- Yuki Hayaschi, Presidente dell'Istituto di Ricerca di Osato
- Dr. Pierre Mantello, Direttore dell'Istituto di ricerca di Osato
- La lotta contro l'invecchiamento

II. COS'E' *Immun'Age*® (FPP)?

- Definizione e composizione
- Sicurezza
- Reazioni di adattamento

III. *Immun'Age*® (FPP) COME ALIMENTO FUNZIONALE

- Qualità di vita
- Priorità nel ripristinare la normale funzione cellulare
- Individualità delle dosi
- Vantaggi nell'utilizzo di *Immun'Age*® (FPP)
- Come funziona *Immun'Age*® (FPP)?

IV. *Immun'Age*® (FPP) E IL SISTEMA IMMUNITARIO

- Cos'è il sistema immunitario?
- Immunità naturale o non-specifica
- Immunità specifica o adattativa
- Equilibrio del sistema immunitario
- Prove di immunomodulazione da parte di *Immun'Age*® (FPP)

V. *Immun'Age*® (FPP) CONTRO I DANNI DA RADICALI LIBERI

- Cosa sono i radicali liberi?
- Ossido di azoto e sintesi dell'ossido di azoto (iNOS)
- Come si formano i radicali liberi?
- In che modo i radicali liberi provocano danni?
- Danni dei radicali liberi all'organismo
- Difesa e regolazione dei radicali liberi
- Prove di regolazione dei radicali liberi da parte di *Immun'Age*® (FPP)

VI. I RADICALI LIBERI E IL SISTEMA IMMUNITARIO

VII. CHELAZIONE DELLO IONE METALLICO

VIII. ALTRE INDICAZIONI CLINICHE DI *Immun'Age*® (FPP)

- Infezioni
- Tossicità indotta
- Tumore

IX. CONCLUSIONE

X. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

INTRODUZIONE

FPP significa Preparazione di Papaia Fermentata, un processo di elaborazione sviluppato dall'ISTITUTO DI RICERCA OSATO in Giappone. Questo processo è usato per la produzione di *Immun'Age*®, un integratore alimentare a base di CARICA PAPAIA, fermentata con un metodo tradizionale giapponese.

Nel 2001 l'Organizzazione Mondiale per la Sanità ha riportato che in Giappone troviamo la più lunga aspettativa di vita al mondo. 77,64 anni per gli uomini e 84,62 per le donne. Questo dato può essere dovuto al tipo di alimentazione giapponese, ricca di cibi fermentati.

La papaia è ben conosciuta in tutti i paesi tropicali come un sano alimento.

L'ISTITUTO DI RICERCA OSATO ha sviluppato *Immun'Age*® (**FPP**) per combinare questi due elementi fondamentali, la fermentazione e la Papaia, per un approccio naturale contro l'invecchiamento. L'ISTITUTO DI RICERCA OSATO porta sul mercato un prodotto totalmente naturale sviluppato secondo le rigide normative internazionali: **ISO 9001** per la produzione e il confezionamento e **ISO 14001** per le regole ambientali.

L'origine della frutta è certificata **NON-OGM** (Organismo Non Geneticamente Modificato).

Mr. Yuki Hayashi
Presidente

Istituto di Ricerca Osato e Osato International

INVECCHIARE SENZA DANNI

Per molti secoli la ricerca dell'eterna giovinezza da parte dell'uomo è stata una preoccupazione continua.

Il progresso scientifico del ventesimo secolo ha raddoppiato l'aspettativa di vita dell'uomo, fino a raggiungere quasi il livello programmato nei nostri genomi (tra i 100 e i 120 anni).

Tuttavia il progresso scientifico e tecnologico ha anche dato vita a nuove patologie con la trasformazione dell'ambiente (inquinamento, fattori esterni di stress, sostanze cancerogene, ecc.).

Diventa dunque problematico vivere 120 anni se la qualità della vita viene ridotta da malattie degenerative. Per questo, se il ventesimo secolo ci ha dato un'aspettativa di vita più lunga, il ventunesimo secolo ci darà un'aspettativa di vita più lunga, unitamente ad una buona salute.

Una migliore qualità della vita per tutti è l'obiettivo dell'Istituto di Ricerca Osato. *Immun'Age®* (FPP) è il frutto delle nostre ricerche contro l'invecchiamento.

Dr. Pierre Mantello

Biologo EC4

CES Batteriologia, Virologia, Parassitologia

Immunologia, Ematologia e Biochimica

Direttore

Istituto di Ricerca Osato

LA LOTTA CONTRO L'INVECCHIAMENTO

Le Tre Cause dell'invecchiamento

1) L'orologio molecolare

L'invecchiamento è registrato nel software del DNA dei nostri genomi. Recentemente abbiamo scoperto il **Telomero** che è il "contro-elemento" all'estremità del DNA delle nostre cellule. Le cellule umane normali hanno un numero limitato di divisioni cellulari e alla fine entrano in uno stato di non-divisibilità chiamato senilità ripetibile.

2) Declino Immunitario ed Endocrino

Il declino immunitario comprende un calo della capacità di difesa del sistema immunitario (contro infezioni, tumori, ecc.). Parallelamente vi è un declino endocrino con una diminuzione dei diversi ormoni prodotti dalle ghiandole adrenergiche, dell'ipofisi, dell'ipotalamo, della tiroide, del timo e della ghiandola pineale.

3) Stress Ossidativo

Vi sono diverse cause di "stress" presenti nell'ambiente in cui viviamo attualmente:

Inquinamento Fisico: Raggi UVA e UVB, rumore, radiazioni

Inquinamento atmosferico: gas nocivi di sigarette e tabacco, ozono, idrocarburi, CO, NO₂, tricloroetilene, formalina, solventi, cadmio, piombo tetraetile ecc. ecc.

Inquinamento alimentare: pesticidi, detergenti, acidi grassi ossidati, pirolisi degli aminoacidi

Inquinamento idrico: nitrati, metalli pesanti

Infezioni: batteri, virus, parassiti

Tutti questi agenti di stress producono molecole reattive nel nostro corpo : I **radicali liberi** ossigenati.

Normalmente, in condizioni di buona salute, i **radicali liberi sono disattivati da sostanze antiossidanti quali:**

Composti alimentari: Vitamine (A,C,E), selenio, zinco...ecc.

Enzimi: superossido-dismutasi, glutatione perossidasi, catalasi, tioredosina reductasi

I radicali liberi possono diventare nocivi quando sono in eccesso, attaccando le nostre cellule e mettendo fuori uso i nostri lipidi, le membrane cellulari e il nostro DNA.

L'incremento di questi attacchi induce codici errati nei genomi che comprendono cellule degenerative:

Invecchiamento cutaneo (rughe, perdita di elasticità, macchie..)

Invecchiamento periculare (cataratte, degenerazione maculare)

Invecchiamento cerebrale (Alzheimer, degenerazione cerebrale)

Invecchiamento generale (diabete, malattie cardiovascolari, arteriosclerosi, artrite reumatoide, degenerazione muscolare..)

Il ripetersi di questi errori provoca la morte cellulare (apoptosi). Quanto più frequenti sono queste manifestazioni, tanto più accelerato risulta l'invecchiamento³³.

Due modi di combattere gli effetti dell'invecchiamento

La lotta contro il nostro orologio molecolare è impossibile, ma possiamo combattere l'invecchiamento in questo modo:

1) Lotta contro il declino del sistema immunitario ed endocrino:
Integratori endocrini (che possono essere non sicuri): DHEA, melatonina..
Composti che stimolano il sistema immunitario

2) Lotta contro lo stress ossidativo:
Migliorare lo stile di vita: ambiente (inquinamento), alimentazione (biologica)
Lotta contro un cattivo stile di vita (esposizione al sole, alcool, tabacco...)
Integratori antiossidanti:
A. Sintetici: vitamine (A,B,C,E), Selenio, Zinco
B. Naturali: verdure, frutta, uva (flavonoidi), papaya

***Immun'Age® (FPP)*, “.....ha eccellenti proprietà nella lotta contro lo stress ossidativo e nella stimolazione del sistema immunitario.”**

Professor Luc Montagnier
Scopritore del virus HIV e Presidente della Fondazione Mondiale contro l'AIDS
Ricerca e Prevenzione
Parigi, 26 Ottobre, 2000

“La Papaya è una delle maggiori fonti di antiossidanti e recentemente abbiamo appreso che gli antiossidanti svolgono un ruolo molto importante nella protezione dell'organismo... Abbiamo messo a confronto cinque diversi tipi di frutta e due diversi tipi di ortaggi e abbiamo rilevato che la Papaya, un frutto tropicale.... è una delle fonti più ricche di antiossidanti, venti volte più potente della Vitamina E.”

Dr. Mark E. Weksler
Specialista in Geriatria, New York Weill Cornell Medical Center
Professore, Cornell University

Numerosi studi internazionali hanno verificato queste proprietà e questo rende *Immun'Age®* un FONDAMENTALE alimento funzionale ANTI-INVECCHIAMENTO, efficace nei due tipi di lotta contro l'invecchiamento:

- Azione contro lo stress ossidativo**
- Miglioramento del sistema immunitario**

(Questi studi possono essere esaminati sul nostro sito Web: www.osatousa.com>Literature and Articles>Abstract)

I. COS'È *Immun'Age*® (FPP)?

Definizione e Composizione

Immun'Age® (FPP) è prodotto con un procedimento biotecnologico, secondo le normative internazionali di qualità ISO 9001 & 14001, attraverso la fermentazione del frutto tropicale della Papaya. *Immun'Age*® è il primo alimento funzionale in grado di controllare i radicali liberi attraverso la distruzione dei radicali idrossilici (i più pericolosi tra i radicali liberi), la vitalizzazione dell'attività del superossido-dismutasi (SOD) nel metabolismo corporeo² e il miglioramento dello stato immunitario³⁴ (attivazione dei macrofagi e miglioramento della sintesi dell'ossido nitrico).

Analisi dei composti presenti in 100g di *Immun'Age*® (FPP):

Carboidrati	90.7g	<u>Amminoacidi (HPLC)</u>	
Proteine	0.3g	Arginina	16mg
Grassi	Nessuno	Lysina	6mg
Fibre dietetiche	Nessuna	Histidina	5mg
Vitamina B6	17µg	Fenilalanina	11mg
Acido Folico B9	2µg	Tirosina	9mg
Niacina	240µg	Leucina	18mg
Ferro	0.29mg	Isoleucina	9mg
Calcio	2.5mg	Metionina	5mg
Potassio	16.9mg	Valina	13mg
Magnesio	4.6mg	Alanina	12mg
Rame	14µg	Acido glutammico	37mg
Zinco	75µg	Serina	11mg
		Treonina	8mg
		Acido aspartico	27mg
		Triptofano	2mg

Oltre a questi principi ci sono altre molecole complesse organiche che sono presenti in natura nella Papaya, che integrano le proprietà di *Immun'Age*®. Sono in corso analisi per determinare la composizione di queste sostanze.

SICUREZZA

Sono stati eseguiti i test necessari su *Immun'Age*® per confermare e convalidare la sua sicurezza per il consumo da parte dell'uomo che include quanto segue:

Determinazione della Dose Letale (DL50)

La dose letale media è la quantità prevista di una sostanza in grado di provocare la morte nel 50% della popolazione (cavie). La dose letale di *Immun'Age*® (FPP) somministrata per via orale è $34,135 \pm 1,337$ grammi per chilo di peso corporeo. Ci

vorrebbero circa 2560 grammi (853 volte la dose base) di *Immun'Age*® per uccidere un essere umano di 75 chili.

Test di Tossicità Acuta

Il pesce Himedaka, che è lungo in media 1.9 cm e pesa in media 0.2 g, è stato fatto nuotare in 1,000 ppm di *Immun'Age*®, equivalente a circa 1 litro di acqua misto a 1 g di *Immun'Age*®. Questo test ha riportato casi di mortalità dopo un periodo di 96 ore come nei test effettuati dalla Fondazione Centro Analisi di Pubblica Sicurezza della Prefettura di Gifu in Giappone.

Analisi dei Metalli Pesanti e Composti Nocivi

Il risultato delle analisi chimiche effettuate su *Immun'Age*® ha determinato quantità irrilevanti di metalli pesanti tossici e di composti nocivi. Ciò è stato determinato da rilevamenti effettuati presso la Fondazione Centro Analisi di Pubblica Sicurezza della Prefettura di Gifu in Giappone.

Sicurezza della Modulazione di Interferone nell'Uomo

Questo test è stato effettuato e pubblicato dall'Istituto Pasteur di Kyoto³ (Giappone).

La modulazione di *Immun'Age*® nella produzione di Interferone alfa e gamma nell'uomo, è stata dimostrata dopo averla confrontata con altri due alimenti funzionali: Labre e Spirulina A. *Immun'Age*® può essere utile per migliorare le condizioni generali di salute e la qualità della vita senza mostrare effetti collaterali anche in pazienti con ridotta attività immunitaria.

Effetti sul Metabolismo Epatico

Sono stati effettuati studi clinici presso l'Istituto Russo di Ematologia Pediatrica, l'Istituto Pasteur di Kyoto (ora Centro Louis Pasteur per la Ricerca Medica, Giappone) e il Centro Russo di Ricerca presso l'Accademia Russa di Scienze Mediche, tra gli altri, utilizzando parametri di tossicologia epatica (es. livelli SGOT e SGPT) che non hanno messo in evidenza **cambiamenti significativi nella funzionalità epatica**⁴.

Protezione radio e antiossidante nei bambini durante la conduzione di test clinici di mieloleucemia e linfocemia in fase acuta.

Questo studio è stato eseguito e pubblicato dall'Istituto Russo di Ematologia Pediatrica. L'esame sui bambini da parte di pediatri prima, durante e dopo il termine della radioterapia ha mostrato inequivocabilmente gli effetti di radioprotezione e antiossidanti di *Immun'Age*® in pazienti affetti da mielo- e linfocemia con **effetti collaterali tossici o reazioni avverse simili a quelle di tipo allergico**⁵.

Reazioni di adattamento

Le reazioni di adattamento sono osservazioni rare collegate all'uso di *Immun'Age*®. Queste possono aver luogo durante il processo di riparazione da parte di *Immun'Age*® su malattie pre-esistenti e sub-cliniche che altrimenti non manifestano sintomi. In casi rari si possono osservare alcune reazioni come infiammazioni, itterizia, malessere (specialmente in pazienti con problemi epatici), dolore in zone patologiche (come nella tossicità da piombo), alterazioni del colore dell'urina ed edema. In tali casi, la dose di mantenimento dovrebbe essere raddoppiata per alcuni giorni fino alla scomparsa dei sintomi.

II. *Immun'Age*® (FPP) COME ALIMENTO FUNZIONALE

ImmunAge® stimola i sistemi di adattamento della regolazione ossidoriduttiva, l'immunomodulazione e la chelazione degli ioni metallici potenzialmente nocivi.

Qualità della vita

Immun'Age® migliora la qualità della vita alleviando il dolore e lo sconforto causati dalle malattie. Anche se non pretende di fornire una cura assoluta per gravi problemi di salute, le statistiche rilevano che le condizioni dei pazienti sono migliorate in modo rilevante, che la loro vita è stata prolungata e questo non lascia dubbi sul fatto che *Immun'Age*® può effettivamente essere di grande utilità. Inoltre *Immun'Age*® può essere assunto per mantenere una condizione ottimale di salute e per rallentare il processo di invecchiamento cellulare⁶.

Priorità nel ripristino delle normali funzioni cellulari

Mentre la medicina convenzionale agisce in generale per combattere specifici agenti patogeni e per curare sintomi specifici, la funzione primaria di *Immun'Age*® è la sua capacità fisiologica di ripristinare le normali funzioni cellulari lottando contro lo squilibrio dell'equilibrio redox, migliorando l'immunità generale.

Dosaggi individuali

La dose corretta di *Immun'Age*® è altamente flessibile. Il solo fatto di essere nella norma o in condizioni di grave patologia non significa che vi sia necessità di dosi elevate. Dipende dalla costituzione fisica e dalla condizione clinica individuale. Occorre iniziare con la dose di base di una bustina al giorno, aumentando se necessario. Normalmente una bustina è sufficiente. A volte, alcune situazioni richiedono 3 o 4 dosi al giorno. Occasionalmente può essere assunta una dose "d'attacco" per rinforzare il sistema immunitario.

Immun'Age® è assolutamente sicuro grazie alla sua bassissima tossicità come evidenziato dalla determinazione della DL50 condotta dall'Istituto Nazionale della Scienza e Tecnologia Giapponese⁷.

Vantaggi dell'utilizzo di *Immun'Age*®

Le malattie croniche e debilitanti epatiche, oncologiche, immunitarie (l'AIDS) ecc., riducono notevolmente le riserve immunitarie ed energetiche dell'organismo. *Immun'Age*® combatte le infezioni ma così facendo riduce gran parte dell'energia. Il risultato generale è debolezza e perdita di peso nel paziente. *Immun'Age*® restituisce le energie necessarie a rinvigorire i meccanismi di difesa dell'organismo, combattendo i sintomi associati a queste patologie.

L'uomo è soggetto ad uno stile di vita ricco di stress di tipo lavorativo e di carattere personale, di esposizione ad agenti chimici, farmaci, rumore e fumo. Lo stress costante esercita effetti tossici cumulativi dei radicali liberi che contribuiscono all'indebolimento generale dell'organismo che a sua volta riduce la risposta immunitaria. Questa

condizione può dare luogo a malattie. È stata osservata e documentata la capacità di *Immun'Age*® nel ridurre gli effetti dello stress ossidativo.

Come agisce *Immun'Age*®?

Risulta abbastanza chiaro ed evidente che, dopo varie ricerche cliniche effettuate da eminenti scienziati e ricercatori, *Immun'Age*® possiede proprietà di regolazione dell'ossidazione (redox)^{8,35}, degli oligoelementi, dell'immunomodulazione^{9,34} e della chelazione di ioni metallici^{10,35}. Queste indagini dimostrano nuove applicazioni terapeutiche di *Immun'Age*®.

Per una migliore comprensione delle proprietà di *Immun'Age*® e delle relative linee di ricerca, le prossime tre sezioni forniranno ulteriori informazioni sui concetti di base relativi al sistema immunitario e ai radicali liberi.

III. *Immun'Age*® (FPP) E SISTEMA IMMUNITARIO

Per la sopravvivenza di tutti gli organismi viventi è fondamentale che vi sia un sistema che sappia riconoscere **'ciò che gli appartiene'** e **'ciò che non gli appartiene'** (polvere, microrganismi, farmaci, agenti chimici, ecc..) e che difenda l'organismo da questi elementi estranei. Fortunatamente l'organismo possiede un sistema speciale per combattere gli elementi estranei, generalmente chiamato sistema immunitario. A volte però ci sono problemi di distinzione tra ciò che appartiene e ciò che è estraneo, problemi che portano il sistema immunitario ad auto-aggregarsi (come nelle malattie auto-immunitarie).

Cos'è il sistema immunitario?

Il sistema immunitario è un insieme complesso di meccanismi difensivi di strutture distribuite in tutto l'organismo. Le componenti del sistema immunitario, possono funzionare individualmente o essere coordinate tra loro in modo da riconoscere, controllare ed annientare con efficacia gli elementi estranei che riescono ad entrare nell'organismo. Ci sono due tipi di immunità, quella naturale (non specifica) e quella specifica.

Immunità Naturale o Non-Specifica

Questo tipo di immunità agisce nel momento del contatto iniziale con l'agente estraneo e non richiede la memoria di un incontro precedente per avere effetto e quindi dar luogo ad un'efficace risposta immunitaria. Questo tipo include i seguenti elementi:

Le Barriere Fisiologiche

Cute

La cute intatta è considerata la prima linea di difesa dato che fornisce una barriera protettiva contro una grande varietà di organismi.

Ghiandole

Nella cute le ghiandole forniscono degli enzimi che aiutano a mantenere l'acidità necessaria a prevenire la crescita batterica.

Membrane Mucose

Costituiscono il rivestimento interno del naso, della bocca e delle anse intestinali. Queste membrane sono dotate di un sistema muco-secernente che aiuta ad intrappolare e ad espellere gli organismi aggressori, prevenendo in tal modo l'inizio di infezioni.

Apparato Ciliare

I canali respiratori sono tappezzati da cellule dotate di piccoli 'peli' chiamati ciglia. Queste funzionano da spazzole che raccolgono polvere ed altri elementi estranei che possono causare irritazioni le quali a loro volta aiutano i microrganismi ad infestare i polmoni.

Il Sistema Fagocitario

Questo è composto da globuli bianchi chiamati leucociti neutrofilii, monociti e macrofagi, che possono annientare gli agenti estranei attraverso il processo di fagocitosi. I fagociti producono radicali liberi durante il processo ossidativo che avviene come parte della fagocitosi. I radicali liberi rilasciati dai fagociti distruggono quindi gli organismi invasori.

Il Sistema Reticolo-Endoteliale

Questo sistema è composto da fagociti mononucleati presenti nella linfa, nel fegato, nella milza, nel midollo osseo e nei polmoni. Questo sistema funziona come un filtro meccanico per i microrganismi invasori presenti a livello ematico e rende più efficace la fagocitosi.

Le cellule 'Natural Killer'

Queste sono grossi linfociti granulari distinti dalle cellule 'T' e 'B' (vedi sezione sull'Immunità Specifica o Adattiva) che possono distruggere varie cellule bersaglio senza stimolo precedente. Possono annientare le cellule che hanno subito trasformazioni maligne attraverso una reazione citotossica. Hanno un ruolo importante di sorveglianza immunologica contro le neoformazioni e le cellule infettate da virus rese più sensibili da fattori solubili quali l'interferone.

Il Sistema del Complemento

Questo sistema è composto da 20 proteine che si trovano con una maggiore concentrazione nel plasma come precursori enzimatici, che possono venire attivate per distruggere batteri e cellule tumorali. Esse inducono inoltre l'infiammazione attraverso la quale aumenta l'azione dei fagociti.

Le Citochine

Queste sono sostanze prodotte dalle cellule del sistema immunitario che agiscono sia sulla crescita sia sull'attività di altre cellule. Questi fattori accessori servono a regolare vari meccanismi immunitari senza i quali la lotta agli antigeni esterni potrebbe essere inefficace. Questi includono:

Interleuchine

Tra i numerosi fattori accessori, le interleuchine sono le più conosciute e meglio caratterizzate, con alcuni sottinsiemi prodotti da macrofagi, linfociti 'T' e altre cellule.

Esse stimolano la crescita di varie cellule del sistema immunitario, la differenziazione o la sintesi di prodotti specifici.

Interferoni

Gli interferoni (IFNs) (proteine combinate con un carboidrato) rilasciati da cellule infettate da virus, non possono agire da soli per distruggere i virus ma possono inviare dei segnali affinché altre cellule proliferino in presenza di infezioni virali. Vi sono tre tipi ben studiati di interferoni, alfa (α), beta (β) e gamma (γ). Gli interferoni sono prodotti da cellule diverse, gli alfa-IFN dai globuli bianchi, i beta-IFN dai tessuti connettivi fibrosi e i gamma-IFN da istiociti attivati e da linfociti "T". Gli alfa- e beta-IFN possono inibire la replicazione virale, mentre i gamma-IFN possono attivare macrofagi, le cellule 'natural killers' e altre cellule.

Immunità Specifica o Adattiva

Questa include gli anticorpi e le cellule che possono attaccare e distruggere gli agenti invasori specifici. Affinché questo tipo di risposta immunitaria possa raggiungere il maggior livello di attività, è necessaria una precedente esposizione all'agente estraneo. La risposta immunitaria è relativamente lenta ma l'immunità conferita è di lunga durata. La risposta immunitaria può essere mediata da anticorpi (umorale), mediata da cellule (cellulare) o da ambedue i fattori. Di solito l'incontro con antigeni esterni come batteri, virus e altri fattori esterni, dà luogo ad una complessa varietà di risposte. La capacità di rispondere a stimoli immunologici risiede principalmente nelle cellule linfoidi.

Ci sono 2 classi principali di linfociti, che sono:

Cellule "T"

Queste sono linfociti la cui maturazione richiede un'elaborazione da parte del timo. Esistono numerose sottoclassi con corrispondenti funzioni specifiche. La resistenza a molte infezioni microbiche deriva dal tipo di immunità cellulare che offrono. Inoltre forniscono una difesa contro parassiti, tumori e cellule provenienti da trapianti d'organo. Un esempio ben noto di questo processo sono le cellule "T helper" (che appartengono ad una sottoclasse di linfociti "T") le quali vengono soppresse in caso di AIDS con il risultato che infezioni e tumori non riescono ad essere eliminati.

Cellule "B"

Sono composte da linfociti che, a differenza delle cellule T, non richiedono la maturazione del timo. Si sviluppano invece nel tessuto linfatico periferico e nel midollo osseo. Sono la fonte di anticorpi e come tali costituiscono l'immunità umorale. Gli anticorpi attaccano in modo specifico le sostanze estranee, marcandole per essere poi distrutte da altri componenti del sistema immunitario. L'immunità mediata da anticorpo è importante nei disturbi causati da tossine, in alcune infezioni microbiche e nella resistenza ad alcuni tipi di infezioni virali.

Equilibrio del Sistema Immunitario

Il sistema immunitario nel suo complesso può essere considerato come una rete dinamica di elementi, ciascuno dei quali opera efficacemente in coordinamento con altri,

in modo da mantenere il giusto equilibrio con l'ambiente. La modificazione di questo equilibrio viene chiaramente evidenziata nelle patologie immunologiche (come le patologie auto-immuni da un lato e l'AIDS dall'altro), in cui il sistema immunitario può funzionare erroneamente a causa di difetti genetici o di attacchi distruttivi da parte ad esempio di agenti patogeni.

Prove di Immunomodulazione con *Immun'Age*® (FPP)

Dopo aver riassunto il funzionamento generale del sistema immunitario, le seguenti osservazioni vogliono dimostrare l'effetto benefico di *Immun'Age*® sul sistema immunitario.

Attivazione dei Macrofagi

Il professor Lester Packer ha mostrato³⁴ come *Immun'Age*® provochi un'attività immunomodulante e antiossidante nella linea cellulare dei macrofagi RAW 264.7.

Attraverso ricerche effettuate nel 1993 in Russia presso l'Istituto di Ricerca sulle Vitamine di Mosca, è stato evidenziato come *Immun'Age*® stimoli la produzione dell'anione superossido¹¹ nei leucociti neutrofili e nei macrofagi, radicale che viene riconosciuto come essenziale nella distruzione dei microrganismi invasori attraverso un processo di fagocitosi conosciuto come 'esplosione' ossidativa (vedi radicali superossidi).

Attivazione di cellule 'Natural Killer'

Alla Scuola di Medicina dell'Università di Ehime in Giappone è stata messa in evidenza come la somministrazione orale di *Immun'Age*® in roditori affetti da tumore abbia indotto un aumento significativo di cellule 'Natural Killer'¹². Questa evidenza sperimentale suggerisce come *Immun'Age*® potrebbe essere utile nella prevenzione in oncologia.

Attivazione di Interferoni

Un mese di somministrazione orale di *Immun'Age*® in soggetti volontari, ha evidenziato un incremento del tasso medio nella produzione di Interferone gamma. Questo è stato dimostrato in uno studio effettuato presso l'Istituto Pasteur di Kyoto¹³. Attraverso gli interferoni, *Immun'Age*® prepara il sistema immunitario a combattere meglio le infezioni e le malattie.

Attivazione di Linfociti

Tra le varie funzioni degli interferoni vi è il loro effetto stimolante sui linfociti. *Immun'Age*® può quindi indurre indirettamente l'attivazione delle cellule T e B attraverso la sua dimostrata azione sugli interferoni¹⁴.

Effetti sui fagociti polmonari, RBC e WBC in animali con affezioni polmonari indotte da cobalto e amianto

In uno studio condotto c/o il Laboratorio dell'Università Statale Russa di Medicina per Malattie Polmonari, la somministrazione di *Immun'Age*® a cavie sperimentali esposte a cobalto ed amianto, ha ridotto significativamente le infiammazioni attraverso la soppressione del processo distruttivo causato dalla perossidazione lipidica causata dai radicali di ossigeno dei fagociti polmonari. La somministrazione di *Immun'Age*® stimola inoltre le attività anti-ossidanti degli RBC e dei WBC¹⁵.

IV. Immun'Age® CONTRO I DANNI PROVOCATI DAI RADICALI LIBERI

L'organismo ha bisogno di ossigeno per sopravvivere. Tuttavia le cellule che lo utilizzano, producono una varietà di radicali liberi di ossigeno che fanno parte di migliaia di reazioni chimiche che accompagnano l'attività metabolica. Per esempio, i radicali superossido, derivano da un'attività di deidrogenasi mitocondriale, dei fagociti, della xantina e dell'alcool. Gli idrossi-radicali possono formarsi durante il metabolismo dell'acido arachidonico. Questi processi si verificano in tutte le cellule e tessuti e i loro livelli possono essere modulati dall'ambiente. La grande maggioranza dei radicali liberi fa parte del processo di manutenzione e di funzionamento dell'organismo, ad esempio il processo di fertilizzazione, la maturazione e il movimento delle cellule, la produzione di citochinine e l'eliminazione di tossine. Essi inoltre svolgono un ruolo di grande importanza nella difesa contro le invasioni microbiche e virali e contro le cellule tumorali. Queste sono alcune delle loro funzioni come radicali 'buoni'.

Dall'altra parte possono essere considerati radicali 'cattivi' quando si uniscono ad agenti patogeni o contribuiscono alla produzione di cambiamenti non-specifici che possono risultare nel cattivo funzionamento dell'organismo, nell'invecchiamento precoce e nella morte.

Lo stato dei radicali liberi di un organismo può essere definito come somma totale dei cambiamenti, sia 'buoni' che 'cattivi', prodotti dalle reazioni in cui sono coinvolti i radicali liberi stessi.

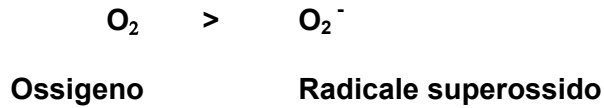
Cosa sono i Radicali Liberi?

I radicali liberi sono molecole chimiche particolari che hanno un numero dispari di elettroni negli orbitali esterni. Per questo sono molto instabili, altamente reattivi e potenzialmente pericolosi per il corpo, in particolare per le biomolecole come le proteine, i lipidi, i carboidrati e il DNA. I radicali liberi possono causare danni irreversibili nelle funzioni strutturali e metaboliche normali di queste sostanze. I più comuni radicali liberi sono i seguenti:

Radicali Superossido

I radicali superossido vengono prodotti durante il metabolismo energetico nella cellula come risultato di auto-ossidazione o per azione di enzimi come l'ossidasi. Si formano attraverso le seguenti reazioni:

Ossidasi



I radicali superossido vengono disattivati da un enzima chiamato superossido-dismutasi (SOD) così da formare perossido di idrogeno secondo queste reazioni:

SOD



Il radicale superossido ha due diversi meccanismi d'azione. È il maggior agente battericida dei fagociti attraverso il processo di 'esplosione' ossidativa. Allo stesso tempo può essere un mediatore nocivo nelle infiammazioni danneggiando anche i normali tessuti.

Radicali Idrossilici

I radicali idrossilici si formano in vari modi. Possono essere generati attraverso l'idrolisi o la scomposizione dell'acqua che produce radicali idrogeno e idrossile:

Idrolisi



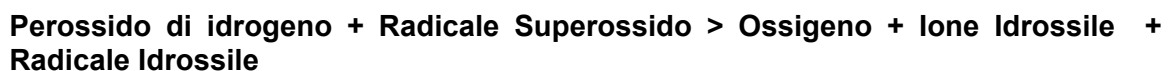
Possono essere anche prodotti dall'interazione di perossido di idrogeno con il ferro attraverso la reazione di Fenton:

Reazione di Fenton



Un altro sistema è la reazione di Haber-Weiss

Reazione Haber-Weiss



I Radicali Idrossilici sono i più reattivi tra i radicali liberi e i maggiori mediatori dei danni provocati da radicali liberi .

Ossido di Azoto e Sintesi di Ossido di Azoto (iNOS)

L'ossido di azoto (NO \cdot) è un radicale libero solubile che svolge un ruolo importante nella fisiopatologia cellulare. È un trasduttore chiave del messaggio vasodilatatore dall'endotelio al muscolo liscio, inoltre è un componente della trasmissione delle cellule nervose centrali e periferiche e partecipa attivamente alla difesa immunitaria. Quindi la modulazione della concentrazione cellulare ed extra cellulare di NO \cdot è di importanza fondamentale.

Studi 'in vitro' hanno mostrato le varie funzioni di regolazione di *Immun'Age*® sui livelli biologici di NO \cdot , quali la raccolta di NO \cdot e l'aumento della sua produzione in modo dose-dipendente da leucociti neutrofilii peritoneali e macrofagi murini; l'aumento della produzione di sintesi inducibile di ossido di azoto (iNOS); e ancora, lo stimolo degli effetti regolatori sullo stato di ossidoriduzione cellulare, specialmente nei casi in cui viene prodotto NO \cdot . Ciò potrebbe avere una rilevanza clinica nella distruzione di batteri infettivi o cellule tumorali nel processo di difesa dell'organismo ospite^{16,34}.

In uno studio clinico controllato randomizzato sull'uso di *Immun'Age*® in soggetti adulti affetti da diabete mellito e insulinodipendente, la somministrazione a breve termine di *Immun'Age*® ha portato ad un significativo miglioramento nelle condizioni cliniche dei pazienti e ha riportato a livelli normali la produzione di superossido, di NO \cdot e di glutatione (ridotto e ossidato) nei monociti sanguigni. Queste osservazioni suggeriscono che vi sia un legame tra lo stato dei radicali liberi e degli anti-ossidanti nella regolazione della circolazione del sangue nell'ipertensione associata a diabete e sono probabilmente alla base del notevole miglioramento del tono e della permeabilità vascolare per un rapido processo di guarigione con l'utilizzo di *Immun'Age*®¹⁷.

Come si formano i Radicali Liberi?

Vi sono diversi modi in cui si formano i radicali liberi. All'interno dell'organismo i radicali di ossigeno, come anche radicali idrossile, vengono generati durante la produzione di energia. Campi elettromagnetici, raggi ultravioletti, raggi x, onde ad ultrasuoni e irraggiamento producono radicali liberi nell'organismo. Sostanze chimiche o farmaci o altri elementi presenti nell'ambiente, inclusi il fumo e altre forme di inquinamento atmosferico possono inoltre portare alla formazione di radicali liberi.

Una volta formati, i radicali liberi danno luogo alle loro reazioni in cui gli elementi chimici con cui reagiscono sono a loro volta convertiti in radicali liberi.

Con la formazione di nuovi radicali liberi viene prodotta una reazione a catena che incrementa maggiormente i loro effetti potenzialmente nocivi.

Qual è il danno provocato dai Radicali Liberi?

Tra i maggiori effetti prodotti dai radicali liberi vi è la perossidazione della membrana lipidica, la formazione di legami disolfurici tra proteine e danni al DNA.

Perossidazione della membrana lipidica

Questo processo ha luogo quando i radicali liberi attaccano le membrane che circondano e proteggono le nostre cellule. I radicali liberi destabilizzano le membrane inducendo un accelerato deterioramento delle cellule e dei tessuti.

Formazione dagli agglomerati disolfuro

L'ossidazione dei tioli (R-SH) come il glutathione (GSH) produce radicali tiolici e di ossigeno. I radicali tiolici, anche se meno reattivi degli idrossi-radicali, potrebbero causare alcuni problemi biologici. Essi sono radicali di zolfo (RSH), la cui reazione di fissione omolitica (unione incrociata di molecole di zolfo) sulle proteine produce la formazione di agglomerati disolfurici. Questo destabilizza la struttura proteica e ne distrugge le loro funzioni metaboliche.

Danni al DNA

Il DNA può inoltre venir attaccato da idrossi-radicali durante l'esposizione di un individuo a raggi elettromagnetici, ultravioletti e raggi x. Quando la struttura del DNA viene alterata a causa dell'interazione di radicali liberi possono avvenire mutazioni e anche la morte della prole di un individuo che venga sottoposto a questi agenti.

Danni da radicali liberi all'organismo

I radicali liberi aumentano la resistenza corporea contro le malattie, attraverso la distruzione degli organismi invasori. Tuttavia quando vengono prodotti in eccesso, possono provocare danni in vari distretti dell'organismo. Vi è un numero crescente di malattie in cui sono coinvolti i radicali liberi. Queste patologie, indotte da radicali liberi, possono essere classificate in tre gruppi:

1. Geneticamente dipendenti (anemia di Fanconi, bloom syndrome)
2. Associate all'ambiente (malattie occupazionali, intossicazioni, infezioni virali e batteriche)
3. Sia genetiche, sia associate all'ambiente (asma bronchiale, diabete mellito, cancro, malattie cardiovascolari e molte altre)

Esempi di lesioni da radicali liberi nell'organismo sono:

Infiammazione

E' una reazione di difesa dell'organismo ad una ferita, infezione, irritazione, irraggiamento e a molti altri fattori. Durante l'infiammazione, vengono rilasciati radicali liberi derivati dall'ossigeno da parte dei leucociti, un processo che fondamentalmente è una risposta protettiva ma che, se non controllato, può essere potenzialmente nocivo.

Distruzione Microbica

I microbi che hanno accesso all'organismo vengono distrutti e ingeriti dai fagolisosomi leucocitari. In questi casi vengono prodotti radicali superossido e idrossi-radicali attraverso scariche ossidative che durano millisecondi ma che sono potenzialmente tossiche e altamente dannose, se non controllate.

Tossicità dell'ossigeno e altri gas

L'esposizione ad alte concentrazioni di ossigeno ed altri gas può essere nociva per gli organismi viventi e, in alcuni casi, letale. Gli effetti dannosi dell'ossigeno sembrano essere dovuti all'ossidazione dei componenti essenziali delle cellule, come le membrane cellulari, causata da radicali liberi derivati dall'ossigeno o da altri intermedi dei radicali liberi.

Invecchiamento

Secondo la teoria dell'invecchiamento basata sui radicali liberi di Denham Harman, l'invecchiamento normale risulterebbe essere causato dall'accumulo di danni ai tessuti provocati dai radicali liberi prodotti durante il normale metabolismo aerobico. Ne deriva che una dieta bilanciata (antiossidante-ossidante) può minimizzare le reazioni dei radicali liberi.

Irraggiamento

I principali componenti delle cellule che vivono in acqua si trasformano in idrossiradicali quando sono esposti a ionizzazione (come nel caso di raggi x e gamma). Questi idrossiradicali sono responsabili per i danni al DNA o alle membrane cellulari.

Arteriosclerosi

La perossidazione delle lipoproteine a bassa densità fa parte della patogenesi dell'arteriosclerosi. Essa provoca la diminuzione del Lumen dei vasi sanguigni portando ad una crescita della pressione ematica a livello arterioso (ipertensione) e ad altre complicazioni cliniche che si manifestano come malattie.

Intossicazione alcolica

Il consumo di alcool provoca molti disturbi a causa dei radicali liberi: danni alle mucose gastroenteriche, anormalità nell'assorbimento di cobalamina (diminuzione dei fattori gastrici per l'assorbimento della vitamina B12), deterioramento ed emorragie di eritrociti (lipoperossidazione).

Difesa e Regolazione dei Radicali Liberi

Un sovraccarico di radicali liberi può essere pericoloso per il corpo umano. Altrimenti la loro reattività contribuisce molto a mantenere il corpo libero da malattie dato che aiutano a distruggere i microrganismi aggressori. I radicali liberi sono attentamente regolati grazie ai seguenti fattori:

Enzimi di raccolta dei radicali liberi

Superossido Dismutasi

Si trova in natura in una parte importante delle cellule umane (mitocondri) che converte i radicali superossido in perossido di idrogeno, che è una forma meno reattiva.

Catalasi

Si trova nei mitocondri cellulari (perossidasi) e scompone il perossido di idrogeno in molecole d'acqua per prevenire la formazione di idrossiradicali.

Glutazione Perossidasi

Catalizza la capacità di una minore quantità di glutazione (GSH) nel rilasciare idrogeno da –SH a un idrossiradicale oppure perossido di idrogeno per formare acqua.

Tioredoxina

La TRX ha un ruolo citoprotettivo contro varie forme di stress ossidativo grazie all'attività di raccolta dei radicali liberi. La TRX può proteggere le cellule da anticorpi, perossido di idrogeno, leucociti neutrofili attivati e ferite da riperfusione ischemica³⁹.

Molecole Anti-Ossidanti

Vitamine A, C ed E

È stato provato con studi *in vitro* e *in vivo* (Kinski) che gli antiossidanti come il beta-carotene, l'acido ascorbico, e l'alfa-tocoferolo, prevengono l'ossidazione causata dai radicali liberi. Idealmente questi 'antiossidanti dovrebbero provenire da fonti naturali come frutta e verdure piuttosto che da integratori...'18. La maggior parte degli integratori è preparata chimicamente, a differenza di *Immun'Age*®, che è prodotto in modo naturale. Inoltre l'assunzione di vitamine e integratori, specialmente a dosi alte, può dar luogo a reazioni tossiche.

Taurina, bilirubina e acido urico

Queste sono tre molecole antiossidanti conosciute che si trovano rispettivamente nel latte materno, nel fegato e nei reni. Anche loro possono prevenire la produzione di radicali liberi.

Prove di regolazione dei radicali liberi con *Immun'Age*®

Gli effetti dannosi dei radicali liberi e in particolare degli idrossiradicali, possono essere prevenuti o minimizzati¹⁹. L'obiettivo di ridurre i danni da radicali liberi e di regolare la produzione di radicali superossido attraverso un equilibrio tra effetti buoni e dannosi dei radicali liberi, continua ad essere perseguito in varie ricerche attualmente in corso²⁰.

Azione di neutralizzazione dei radicali liberi

Tra i vari studi di ricerca che sono stati effettuati su *Immun'Age*®, la scoperta delle sue proprietà di annientamento dei radicali liberi ha fornito le prime osservazioni scientifiche sui suoi effetti benefici in molte malattie. In questa ricerca effettuata presso la Scuola di Medicina dell'Università di Okayama in Giappone, è stato evidenziato come *Immun'Age*® svolga un'azione di neutralizzazione di idrossiradicali pari al 95%.

Inoltre, in un altro studio effettuato presso lo stesso Istituto, è stato dimostrato come l'azione di annientamento di *Immun'Age*® sia termostabile a 100°C e acido-resistente a pH 1.2. Per questo motivo la capacità di neutralizzazione dei radicali liberi da parte di *Immun'Age*® è evidenziata anche nel caso di condizioni estremamente variabili e, a volte, critiche.²¹

Per quanto riguarda gli alcolisti, è stato osservato come *Immun'Age*® riesca a far recuperare un assorbimento normale di cobalamina³⁷, a migliorare i danni provocati alla

mucosa gastrica³⁶ grazie ad un effetto antiossidante locale (diminuzione di MDA e ossidasi xantina) e a migliorare la sintesi di glutazione.

Prevenzione della perossidazione lipidica

Un gran numero di studi sperimentali effettuati presso la Scuola di Medicina dell'Università di Okayama, che prevedevano l'uso di cavie animali in condizioni estremamente variabili, hanno confermato studi precedenti sull'attività antiossidante di *Immun'Age*®²².

Come già accennato, i radicali liberi possono causare danni attaccando i lipidi di membrana causando perossidazione²³. Questo è evidente nell'incremento riscontrato nella misurazione delle sostanze reattive all'acido tiobarbiturico (TBARS) che sono il prodotto di reazioni perossidanti.

In studi sperimentali separati su invecchiamento, epilessia e lesioni epatiche, è stato dimostrato che la somministrazione di *Immun'Age*® riduce i livelli di TBARS, il che indica una riduzione della lipo-perossidazione. Gli stessi risultati sono stati osservati in uno studio sulla lesione cerebrale da ripercussione ischemica, questa volta utilizzando ratti.

Si ritiene che sia i radicali liberi che la diminuzione dell'attività e del livello di superossido dismutasi (SOD) siano coinvolti nel processo di invecchiamento. L'uso di antiossidanti per l'inibizione dei radicali liberi come strategia di prevenzione e rallentamento dell'invecchiamento ha generato grande interesse. Si è dimostrato come *Immun'Age*® inibisca la perossidazione lipidica, aumentando i livelli di SOD. Sembra quindi che l'uso di *Immun'Age*® come regime anti-invecchiamento abbia basi solide.²⁴

Regolazione dei radicali liberi

È importante ricordare che i radicali liberi non sono sempre dannosi. Le sintesi di specie reattive dell'ossigeno sono indispensabili sul piano immunitario. Ad esempio, l'anione superossido è una specie reattiva dell'ossigeno che svolge un ruolo importante nella distruzione dei batteri durante la fagocitosi. Nello studio condotto presso l'Istituto di Ricerca sulle Vitamine in Russia, è stato evidenziato che *Immun'Age*® stimola piuttosto che inibire la produzione di superossido da parte dei fagociti come i leucociti neutrofili e gli istiociti. Al contrario, inibisce la produzione di idrossiradicali tossici. Tutti questi rilevamenti suggeriscono che *Immun'Age*® non è semplicemente un neutralizzatore di radicali liberi, ma un regolatore di radicali liberi.²⁵

V. RADICALI LIBERI E SISTEMA IMMUNITARIO

Il declino delle funzioni del sistema immunitario nei soggetti anziani e in pazienti oncologici può essere attribuito a livelli crescenti di radicali liberi. Secondo studi recenti il processo di invecchiamento è la somma delle azioni deleterie dei radicali liberi che hanno luogo in cellule, tessuti ed organi²⁶. Ne deriva che l'aspettativa di vita è in gran parte determinata dal tasso di degradazione cellulare provocata dai radicali liberi.

Inoltre si è dimostrato che alcuni antiossidanti possono aumentare le risposte immunitarie sia umorali che cellulari in soggetti anziani, indicando che alcuni processi endogeni dei radicali liberi hanno effetti dannosi sul sistema immunitario. Oltre a questo essi agiscono sui metaboliti cellulari che fanno parte del sistema immunitario. È ragionevole aspettarsi che la depressione del sistema immunitario causata dall'età e dai tumori possa essere ridotta.

Analogamente si possono ridurre un buon numero di patologie collegate all'invecchiamento e all'azione dei radicali liberi. Per quanto riguarda i soggetti sani è possibile aumentare l'aspettativa di vita attiva attraverso una dieta selezionata e integratori regolatori dei radicali liberi.

VI. CHELAZIONE DELLO IONE METALLICO

1. Una semplice miscela di sale di ferro e perossido di idrogeno, che può reagire con molte molecole organiche, provoca una serie di reazioni dei radicali liberi. *Immun'Age*® può "trattenere" i sali di ferro, neutralizzare il perossido di idrogeno bloccando in tal modo l'ulteriore formazione di idrossiradicali.²⁷
2. Le iniezioni intratracheali di solfato di cobalto in roditori inducono un'inflammazione i cui effetti sono stati contrastati da *Immun'Age*®. Anzi, è stato dimostrato come *Immun'Age*® abbia aumentato il tasso di sopravvivenza ed accresciuto la quantità di antiossidanti endogeni come il glutatione e il superossido-dismutasi sia negli eritrociti che nei leucociti.²⁸
3. *Immun'Age*® ha manifestato un'azione di riduzione degli effetti tossici del cisplatino legandosi al metallo ed eliminandolo dall'organismo, in modo tale da minimizzarne le reazioni avverse e gli effetti collaterali.²⁹
4. *Immun'Age*® ha aumentato il rilascio di piombo accumulato sulle ossa di lavoratori addetti alla rimozione delle scorie nucleari a Chernobyl, diminuendo statisticamente in modo significativo i principali indicatori biochimici di tossicità da piombo.³⁰

VII. ALTRE INDICAZIONI SCIENTIFICHE DI *Immun'Age*®

I numerosi studi di ricerca che riportano gli effetti di *Immun'Age*® su coloro che lo hanno utilizzato sono ben documentati. Nell'insieme confermano gli effetti positivi di *Immun'Age*®. Da questi studi ne consegue che *Immun'Age*® è utile nella lotta contro le infezioni, i danni tissutali ed anche in oncologia.

Infezioni

Nelle sezioni precedenti è stato dimostrato come *Immun'Age*® abbia rinforzato il sistema immunitario. Inoltre *Immun'Age*® presenta alcuni vantaggi come supporto agli antibiotici convenzionali. Le sue proprietà nelle infezioni sembrano essere più 'fisiologiche' o meglio collegate ai processi naturali dell'organismo.

Uno studio effettuato dalla NIZO (Ede Olanda) dimostra un significativo livello di protezione del fegato in topi affetti da salmonella³¹.

Oncologia

Immun'Age® sembra mostrare effetti interessanti e addirittura sorprendenti su soggetti affetti da tumori. Sembra che la terapia oncologica possa essere efficacemente coadiuvata dall'uso di *Immun'Age*®. I risultati sono molto promettenti. Al momento il meccanismo esatto con cui valutare l'efficacia complessiva di *Immun'Age*® nelle patologie degenerative non è stato completamente evidenziato. Però alcuni studi già terminati possono fornire delle risposte iniziali.

Sono stati studiati molti casi per documentare in modo scientifico gli effetti positivi di *Immun'Age*® nelle patologie degenerative. I risultati in effetti suggeriscono una potenziale azione di neutralizzazione cellulare. Questa proprietà di *Immun'Age*® può essere attribuita alla sua azione di stimolo sulle naturali difese corporee (cellule Natural Killer), come viene stabilito in uno studio condotto dalla Scuola di Medicina dell'Università di Ehime in Giappone³². Queste cellule NK hanno la capacità di distruggere direttamente le cellule tumorali.

Molto spesso i pazienti affetti da tumore sono gravemente deperiti a causa della mancanza di appetito. Il toxo-ormone L, una sostanza che si riscontra nei tumori, può sopprimere significativamente l'assunzione di cibo e acqua o idrolizzare e ridurre le quantità dei grassi corporei portando a significative perdite di peso. In uno studio condotto all'Università di Ehime in Giappone, è stato evidenziato come *Immun'Age*® inibisca gli effetti del toxo-ormone suggerendo quindi che potrebbe far prevenire la perdita di peso in pazienti affetti da cancro in fase cachettica. Questo può in parte spiegare l'osservazione di un aumentato appetito nei soggetti trattati con *Immun'Age*®.

Vi potrebbe essere anche un ulteriore ruolo di *Immun'Age*® nella prevenzione dei tumori. Infatti esso ha dimostrato di avere un potenziale anti-genotossico in uno studio controllato effettuato presso il Centro Ricerche per le Scienze Naturali a UST. In questo modo è stato possibile prevenire le mutazioni grazie alla riduzione o all'inibizione della distruzione dei cromosomi causata da sostanze cancerogene.

VIII. CONCLUSIONE

Il degrado ambientale è oggi una triste realtà e il suo ritmo è accelerato da agenti nocivi quali gli agenti chimici e patogeni responsabili di molte malattie. Per rimanere sano l'organismo dovrebbe essere dotato di meccanismi di difesa naturali che forniscano protezione contro le aggressioni fisiche. Basandoci sulle valutazioni precedenti possiamo concludere che in effetti *Immun'Age*® apporta miglioramenti al sistema immunitario e aiuta a migliorare le patologie provocate dai radicali liberi

Nonostante siano stati conclusi numerosi studi di ricerca e siano ora disponibili per supportare queste affermazioni, l'Istituto di Ricerca Osato continua ad effettuare ulteriori studi nella speranza di fare ancora più luce sulla capacità di *Immun'Age*® di accrescere la qualità della vita per tutti.

Mr. Yuki Hayashi
President

Dr. Pierre Mantello
Director

Istituto di Ricerca Osato

IX. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Free Radical Scavenging Action of Fermented Papaya Preparation (*Immun'Age*) and it's by-product
Santiago, L.A., Osato, J.A., Hiramatsu, M., Edamatsu, R., Mori, A.,
Free Radical Biology and Medecine, Volume 11 Number 4, 1991; pp. 379-383.
2. Age-related Increases in Superoxide Dismutase Activity and Thiobarbituric Acid-reactive Substances : Effect of Fermented Papaya Preparation (*Immun'Age*) in Aged Rat Brain
Santiago, L.A., Osato, J.A., Liu, J., Mori, A.,
Neurochemical Research, Volume 18 Number 6, 1993; pp. 711-717
3. Effects of Dietary Supplement on IFN Producing Capacity in Humans
A, Kishi; K. Uno; Y. Matsubara; J.A. Osato; T. Kishida
Journal of Interferon Research. Vol. 14 Supplement 1; 1994 ISSN: 0917-8357
4. A Randomized Double-Blind-Placebo-Controlled Clinical Trial on the Effect of Fermented Papaya Preparation (*Immun'Age*) on Liver Cirrhosis
Samar-Sy, O.M., Espiritu, A .C., Osato, J.A.
Philippine Journal of Internal Medecine, Volume 25 Number 4, 1997 ; pp. 189-194
5. Redox Immune-modulators (RIMs) for Natural Products May Mitigate Delocalized Free Radical Damage for Opportunistic Infections in the AIDS-related Complex : A Initial Clinical Glimpse Using Fermented Papaya Preparation (*Immun'Age*)
Marietta Corpio-Baccay and others
(unpublished data)

6. Regulation of Inducible Nitric Oxide Synthase Expression in IFN- γ treated Macrophages by Fermented Papaya Preparation (*Immun'Age*)
H. Kobuchi; L. Packer
Oxidants and Antioxidants in Biology 5-8 Feb., 1998 pp. 128-129

7. Studies on the Biological Activities of Fermented Papaya Preparation (*Immun'Age*)
Okuda, H., Ohmionami, H., Zhou, A., Matsuura, Y., Osato, J.A., Santiago, L.A.
Clinical report, Volume 27 Number 11, 1993; pp 47-56

8. Effects of *Immun'Age* (Fermented Papaya Preparation) of IFN Producing Capacity in Humans
Kishi, K. Uno, Y. Matsubara, J.A. Osato and T. Kishida (I.Pasteur Kyoto)
 Journal of Interferon Research, Volume 14, Supplement 1, 1994
9. Effects of *Immun'Age* (Fermented Papaya Preparation) on Serum Components and Immunological Functions in Humans
Santiago, L.A., Uno, K., Kishida, T., Miagawa, F., Osato, J.A., Mori, A.
 Neurosciences Volume 20 (Supplement) 1994; pp.149-159
10. Preventions, Healing with Vitamins, **Alice Feinstein**, Pennsylvania: Rodale Press, Inc, 1996
 p4
11. Free Radical Scavenging Action of Fermented Papaya Preparation (*Immun'Age*) and its byproduct
Santiago, L.A., Osato, J.A., Hiramatsu, M., Edamatsu, R., Mori, A.,
 Free Radical Biology and Medicine, Volume 11 Number 4, 1991; pp. 379-383.
12. Fermented Papaya Preparation (*Immun'Age*) Quenched Free Radicals and Inhibited Lipids Peroxidation in Iron- induced Epileptic Focus in Rats
Santiago, L.A., Osato, J.A., Hiramatsu, M., Mori, A.
 Oxygen Radicals, 1992; pp 405-408
13. Decrease Release of Monoamine Metabolites in Iron-induced Epileptic Focus in Rat following administration of Fermented Papaya Preparation (*Immun'Age*)
Santiago, L.A., Osato, J.A., Kabuto, H., Mori, A.
 Medical Science Research Volume 21 Number 4, 1992; pp 139-141
14. Age-related Increase in Superoxide Dismutase Activity and Thiobarbituric Acid Reactive Substances: Effect of Fermented Papaya Preparation in Aged Rat Brain
Santiago, L.A., Osato, J.A., Liu, J., Mori, A.
 Neurochemical Research, Volume 18 Number 6, 1993; pp 711-717
15. Free Radicals in Biology and Medicine
Halliwel Barry and Gutteridge John
 2nd Edition New York: Oxford University Press Inc, 1996 ; pp 454-455
16. Fermented Papaya Preparation (*Immun'Age*) Quenched Free Radicals and Inhibited Lipids Peroxidation in Iron- induced Epileptic Focus in Rats
Santiago, L.A., Osato, J.A., Hiramatsu, M., Mori, A.
 Oxygen Radicals, 1992; pp 405-408
17. Effects of Fermented Papaya Preparation (*Immun'Age*) Alone or in Combination with Anticancer Drugs on Cancer Cells: A preliminary study
Ortega, R., Simonoff, M., Osato, J.A., Santiago, L.A.
 Conference on Oxidative Stress and Redox Regulation I Pasteur Paris May 21-24, 1996; p 230.

18. Effect of Fermented Papaya Preparation on the Resistance of Rats against Infection of Salmonella

NIZO Food Research Netherlands

NIZO-Rapport E 2000/72 pp 1-24

19. Studies on the Biological Activities of Fermented Papaya Preparation (*Immun'Age*)

Okuda, H., Ohmionami, H., Zhou, A., Matsuura, Y., Osato, J.A., Santiago, L.A.

Clinical report, Volume 27 Number 11, 1993; pp 47-56

20. Analysis of Free Radicals in Biological Systems

Favier A.E., Cadet, J., Kalyanaraman, B., Fontecave, M., Pierre, J-L.

Berlin Birkhäuser, 1995

21. Mode of Action of a Fermented Papaya Preparation (*Immun'Age*) on NO synthesis and

TNF- α Secretion in the Mouse Macrophage Cell Line RAW 264.7

G. Rimbach Y.C. Park; Q. Guo; L. Packer and coll.

Life Science 67 (2000); pp 679-694

22. Ferric Nitrilotriacetate Induced DNA and Protein Damage: Inhibitory Effect of a Fermented

Papaya Preparation (*Immun'Age*)

G.Rimbach, Qiong Guo, Takashi Akiyama, Seiichi Matsugo, Hadi Moini, Fabio

Virgili and Lester Packer

Anticancer Research 20: 2907-2914 (2000)

23. Ethanol-Related Gastric Mucosal Damage: Evidence of a Free Radical-Mediated Mechanism

and Beneficial Effect of Oral Supplementation with Fermented Papaya Preparation

(*Immun'Age*), a Novel Natural Antioxidant

F. Marotta, H. Tajiri, P. Safran, E. Fesce, G. Ideo

Digestion 1999; 60: 538-543

24. Cyanocobalamin Absorption Abnormality in Alcoholics is Improved by Oral Supplementation with a Fermented Papaya-derived Antioxidant (*Immun'Age*)

F. Marotta, H. Tajiri, R. Barreto, P. Brasca, GM Ideo, L Mondazzi, P. Safran, J Bobadilla, G. Ideo

Hepato-Gastroenterology 2000; 47:pp 1189-1194

25. Improvement of Hemorheological Abnormalities in Alcoholics by an Oral Antioxidant

F. Marotta, P. Safran, H. Tajiri, G. Princess, H. Anzulovic, GM Ideo, A Rouge, MG

Seal, G. Ideo

Hepato-Gastroenterology 2001; 48: pp 511-517

26. Redox Regulation of Gene Expression and Transcription Factors in Response to

Environmental Oxidants

**Hiroshi Masutani, Akira Nishiyama, Yong-Won Kwon, Yong-Chul Kim,
Hajime
Nakamura, Junji Yodoi**
Environmental Stressors in Health and Disease. Chap 6 ; pp 115-134
2001 by Marcel Dekker Inc.