

ABSTRACT 2003

Estratto del discorso del Pr. Luc MONTAGNIER il 26 Ottobre 2000 in occasione del lancio del FPP durante la conferenza di approccio nutrizionale contro l'invecchiamento e le malattie.

1. Effetti dell'FPP (Fermented Papaya Preparation) o Immun'Age® sulle capacità produttive di IFN negli esseri umani

A, Kishi; K. Uno; Y. Matsubara; J.A. Osato; T. Kishida
Journal of Interferon Research. Vol. 14 Supplement 1; 1994
ISSN: 0917-8357

2. Effetto dell'FPP (Prodotto fermentato estratto dalla Papaia) o Immun'Age® sulla Chemiotassi dei Macrofagi nella Gengivite spontanea dei ratti

M. Shinohara; Y. Morikawa; K. Ogata; J. Osato; K. Ohura
Abstracts 12th International Congress of Pharmacology; 24-29 Luglio 1994
Canadian Journal of Physiology and Pharmacological, Vol. 72 Supplement 1: 1994
ISSN: 0008-4212

3. Meccanismo di azione dei Radicali Liberi e Protezione con FPP (Prodotto fermentato estratto dalla Papaia) o Immun'Age® nel caso di Disordini cerebrali e sulla Funzionalità Autoimmune

J.A. Osato; L.A. Santiago; A. Mori
American Aging Association 24th Annual Meeting 14-18 Ottobre. 1994 p. 20

4. Effetto dell'Integrazione con FPP (Prodotto fermentato estratto dalla Papaia) o Immun'Age® nel caso di Danni Cardiaci da Riperfusione in seguito ad Ischemia sul Cuore dei Ratti

L. Packer; R. D'Anna; L. Yan; N. Haramaki; L. Marcocci
Oxidants and Antioxidants in Biology 22-24 Marzo, 1995 p. 92

5. Modulazione dello Stress Ossidativo sulla Neurotrasmissione con un Antiossidante a base di Papava Fermentata (Immun'Age®)

J.A. Osato; L.A. Santiago; K. Takamizawa
An International Conference in Collaboration with WHO Regional Office For Europe.
27 giugno - 2 luglio, 1995 p.66

6. Efficacia dei diversi Composti Naturali Standardizzati contro lo Stress Ossidativo

L. Marcocci; N. Haramaki; R. D'Anna; L.-J. Yan; H. Kobuchi; L. Packer
Final Program and Abstract Book International Workshop on Nutritional Approach to Aging and Disease 1-3 Agosto, 1995 p. 21

7. Effetto della Perdita di Peso nel caso di Pazienti affetti da Insufficienza Respiratoria Cronica provocata da Tubercolosi Polmonare. Un Trial Clinico Preliminare.

Y. Masahiro

Final Program and Abstract Book International Workshop on Nutritional Approach to Aging and Disease 1-3 Agosto, 1995 p.25

8. Stress ossidativo indotto dall'Astinenza migliorato con la somministrazione di FPP o Immun'Age® (Prodotto fermentato estratto dalla Papaia)

F. Marotta; I. Reizakovic; P. Safran; G. Barbi

Final Program and Abstract Book International Workshop on Nutritional Approach to Aging and Disease 1-2 Agosto, 1995 p.26

9. Studi sulle Proprietà antiossidanti dell'FPP (Prodotto fermentato estratto dalla Papaia) o Immun'Age®.

L. Packer; R. D'Anna; L. Yan; N. Haramaki; H.Kobuchi; R.A. Swanson; L. Marocci
Biological Oxidants and antioxidants 8-10 Febbraio, 1996 p. 80

10. Efficacia antiossidante dell'FPP (Prodotto fermentato estratto dalla Papaia) o Immun'Age®

L. Packer; R. D'Anna; L. Yan; N. Haramaki; H. Kobuchi; R.A. Swanson; L. Marocci
Conference on Oxidative Stress and Redox Regulation: Cellular Signaling, AIDS, Cancer and Other Diseases Institute Pasteur, Parigi. P.238; Maggio 21-24,1996

11. Effetti dell'FPP (Prodotto fermentato estratto dalla Papaia) o Immun'Age® da solo o in associazione con antitumorali su cellule cancerose. Uno studio Preliminare.

R. Ortega; M. Simonoff, J.A. Osato; L.A. Santiago

Conference on Oxidative Stress and Redox Regulation: Cellular Signaling, AIDS, Cancer and Other Diseases Institute Pasteur, Parigi. P. 230; Maggio 21-24, 1996

12. Regolazione delle Espressioni di Sintetasi dell'Ossido nitrico nei macrofagi trattati con IFN- γ con FPP (Prodotto fermentato estratto dalla Papaia) o Immun'Age®

H. Kobuchi; L. Packer

Oxidants and Antioxidants in Biology 5-8 Febbraio, 1998 pp. 128-129

13. FPP (Prodotto fermentato estratto dalla Papaia) o Immun'Age, un Nuovo Antiossidante Naturale che blocca la Lipoperossidazione indotta dall'astinenza negli Alcolisti Moderati

F. Marotta; P. Safra; H. Tajiri; I. Reizakovic

Oxidants and Antioxidants in Biology 5-8 Febbraio, 1998 p. 146

14. Approccio Nutrizionale alla Prevenzione della Progressione dell'HIV

J. Mimaya

The Development of Life Giving Guidance for Prevention of HIV Progression.

Supported by the Department of Health, Giappone, pp.30-35, 1998

15. Modalità di Azione di un Prodotto fermentato estratto dalla Papaia sulla Sintesi di NO e sulla Secrezione di TNF sulle cellule dei Macrofagi di Ratto RAW 264.7

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

Oxidants and Antioxidants in Biology. March 3-6,1999. Fess Parkerls Double Tree Resort, Santa Barbara, California. Pp.200-201

16. Effetto dell'FPP (Prodotto fermentato estratto dalla Papaia) o Immun'Age® sulla Produzione di Ossido Nitrico da parte del Ceppo Cellulare dei Macrofagi di Ratto RAW 264.7

H.Kobuchi and L. Packer

Estratto dal discorso del Professor Luc MONTAGNIER il 26 Ottobre 2000 in occasione del lancio dell'FPP nel corso della conferenza di approccio nutrizionale contro l'invecchiamento e le malattie.

«Sfortunatamente il nostro patrimonio genetico ci fa invecchiare e morire precocemente. Alla fine per fortuna cominciamo a capire questo patrimonio genetico. Esistono infatti alcuni tipi di organismi inferiori in cui è stato dimostrato che la soppressione dell'azione di taluni geni permette a questi organismi di vivere molto più a lungo. Per il momento non siamo ancora passati a fare questo tipo di esperienze nel caso dell'uomo, ma verrà un giorno in cui questa sarà la realtà dei fatti. In attesa di quel giorno credo che valga la pena di compensare e di combattere questo invecchiamento, e questo significa soprattutto lottare contro le **disfunzioni del sistema immunitario.** »

«Il sistema immunitario ci difende da tutte le possibili aggressioni comprese le aggressioni interne. Ma il sistema immunitario quando invecchia è meno efficace. E' come se si trattasse dell'AIDS lento che lascia la porta aperta a tutta una serie di organismi estranei che non aspettano altro che l'occasione propizia per moltiplicarsi »

«Di conseguenza, è importante avere a disposizione prodotti che da un lato permettano di lottare contro i radicali liberi e che al tempo stesso cerchino anche di lottare contro l'inefficienza del sistema immunitario, stimolandolo. E tra questi prodotti, per fortuna, c'è **Immun'Age** che è un prodotto estratto dalle piante. Va ricordato che le piante presentano molti meccanismi utili alla lotta contro i radicali liberi poiché esse hanno incontrato l'ossigeno molto prima che nel nostro caso»

« Le piante contengono anche sostanze che risultano particolarmente attive. Purtroppo molte di queste rimangono ancora non ben definite in questo estratto di Papaia costitutivo dell'FPP che gli permettono di **esercitare un'azione molto importante per quanto riguarda la stimolazione del sistema immunitario e nella lotta contro lo stress ossidativo.** »



1. Effetti dell’FPP (Fermented Papaya Preparation) o Immun’Age® sulle Capacità produttive di IFN negli Esseri Umani

A. Kishi, K.Uno, Y. Matsubara, J.A. Osato and T. Kishida

Institut Pasteur de Kyoto

Abbiamo studiato gli effetti della somministrazione orale per un mese di integratori dietetici quali *Labre*, *FPP* e *Spirulina A* sulle capacità produttive IFN del sangue intero di esseri umani. Il *Labre* è una specie di *Lactobacillus brevis* Coagulans recentemente isolato da sottaceti *suguki*. L’FPP è un nutraceutico prodotto dalla fermentazione di carica papaya. La *Spirulina A* è essenzialmente composta dall’alga *Spirulina*. La capacità IFN- α è stata determinata per biodosaggio e la capacità produttiva di IFN- γ per immunofluorodosaggio a tempo. Sono stati osservati aumenti dei livelli di produzione di IFN- α e di IFN- γ nel caso del gruppo a cui è stato somministrato *Labre* e del gruppo a cui è stato somministrato FPP, mentre non è stato osservato cambiamento alcuno nel caso del gruppo a cui è stata somministrata *Spirulina*. Le capacità produttive di IFN- α di IFN- γ sono considerate parametri particolarmente utili per determinare la funzionalità immunologica. Di conseguenza è possibile concludere che il miglioramento ed aumento di queste funzioni immunologiche migliora le condizioni generali della qualità di vita dei pazienti con immunocompetenza compromessa senza effetti collaterali.

2. Effetto dell’FPP (Prodotto fermentato estratto dalla Papaia) o Immun’Age® sulla Chemiotassi dei Macrofagi nella Gengivite spontanea dei ratti

M. Shinohara, Y. Morikawa, K. Ogata, A.J. Osato , and K. Ohura

Department of Pharmacology, Osaka Dental University , Osaka 540

Osato Research Institute, Gifu 500, Giappone

Il Bio-Catalizzatore (FPP, Sun International Inc., Giappone) è costituito da granuli enzimatici bianchi, dolci di diverse piante, prodotti dalla fermentazione di Carica papaia e da piante tropicali con cereali fermentati da alimenti tropicali e tradizionali giapponesi. FPP è uno scavenger dei radicali liberi, che inibisce la crescita batterica e l'azione dell’L-toxo-ormone. In questo studio, abbiamo esaminato gli effetti sulla chemiotassi dei macrofagi (Md) nelle gengiviti di ratto naturale (ODUS/Odu). Ai ratti ODUS/ODU è stato somministrato FPP al 2% per due mesi. Sono stati raccolti gli Md dei ratti quattro giorni dopo iniezione intraperitoneale di soluzione di glicogeno di ostrica all'1% diluita in soluzione fisiologica. La chemiotassi dei macrofagi è stata misurata con il metodo del filtraggio a membrana utilizzando camere per microchemiotassi su 48 pozzetti, siero attivati con zynosan in qualità di agente di chemio-attrazione. La chemiotassi dei macrofagi è risultata significativamente ridotta nel gruppo a cui è stato somministrato FPP rispetto al gruppo di controllo. Questo sembra suggerire che FPP abbia un ruolo immunologico essenziale nella difesa dell'host.

Dagli atti del XIIB International Congress of Pharmacology: Canadian Journal of Physiology and Pharmacology (Montreal, Canada, 24 - 29 Luglio, 1994)

3. Meccanismo di azione dei Radicali Liberi e Protezione con FPP (Prodotto fermentato estratto dalla Papaia) o Immun'Age® nel caso di Disordini cerebrali e sulla Funzionalità Autoimmune

L.A. Santiago, J.A. Osato, and A. Moril

Department of Neuroscience, Okayama University Medical School, Okayama 700 Giappone

Osato Research Institute, Gifu 500 Giappone

The United Graduate School of Agricultural Sciences, Gifu University, Gifu 500 Giappone

Si sa come lo stress ossidativo abbia un ruolo essenziale nei disordini neurologici e nelle disfunzioni auto-immuni correlate con l'età. Di conseguenza lo sviluppo di antiossidanti efficaci che abbiano una significativa potenziale utilità clinica risulta essere di particolare importanza. L'FPP, un preparato nutraceutico granulare bianco fermentato da lievito estratto da *Carica papaya*, altre piante tropicali e cibi tipici giapponesi, ha dimostrato di svolgere un'azione antiossidante distruggendo i radicali idrossilici. L'FPP ha dimostrato inequivocabilmente di inibire la perossidazione lipidica in diversi modelli di epilessia post-traumatica, invecchiamento e conseguenze da riperfusione nel caso di ischemia cerebrale. Attraverso una micro-dialisi, è stato dimostrato che il preparato è in grado di inibire il rilascio eccitatorio della dopamina, della serotonina e dei loro metaboliti nel perfusato intrastriale nei ratti a cui è stato iniettato ferro. Ha la capacità di modulare l'L-aspartato e il GABA richiamato da un K alto e/o 2,2 azobis (2-amidinopropano) e un generatore di radicale perossilico idrosolubile a livello dell'ippocampo del topo. E' stato dimostrato che le attività SOD mitocondriale e cistosolica aumentano con l'età in varie regioni cerebrali dei ratti a cui è stato somministrato FPP. Di conseguenza è anche aumentata l'attività di ossidasi SOD, NADPH e la produzione di radicali superossidici nei macrofagi murini infiammati in seguito a somministrazione di FPP. La produzione di interferone è stata migliorata mentre le transaminasi epatiche (GOT & GPT) sono state soppresse nel siero ematico umano dopo somministrazione di FPP. Questi risultati permettono di sostenere la possibilità di un approccio nutrizionale utilizzando FPP nella gestione e prevenzione dei disturbi cerebrali e nelle disfunzioni autoimmuni.

Dagli atti del 24th Annual Meeting of American Aging Association and 9th Annual Meeting of American College of Clinical Gerontology (Washington, DC, 14 - 18 Ottobre 1994)

4. Effetto dell'Integrazione con FPP (Prodotto fermentato estratto dalla Papaia) o Immun'Age® nel caso di Danni Cardiaci da Riperfusione in seguito ad Ischemia sul Cuore dei Ratti

Nobuya Haramaki, Lucia Marcocci, Rosella D'Anna Liang-jun Yan and Lester Packer

Department of Molecular & Cell Biology, University of California, Berkeley, CA 94720-3200

L' FPP un prodotto derivato dalla fermentazione del lievito di *Carica papaya* Linn, *Pennisetum pupureum* Schum.e *Sechium edule* Swartz, è un nutraceutico in Giappone, di cui recentemente sembrano essere state dimostrate particolari proprietà antiossidanti. In questo studio, è stato

analizzato l'effetto dell'FPP sull'ischemia cardiaca e conseguente riperfusione sul cuore isolato di ratti. L'FPP è stato aggiunto all'acqua somministrata ai ratti ad una concentrazione pari a 0,1 (a/v) per 6 settimane ed il cuore è stato perfuso a livello dell'apparato di Langendorff. Durante la riperfusione successiva a 40 minuti di ischemia, sui cuori isolati degli animali trattati è stato rilevato un livello inferiore di perdita di deidrogenasi lattasica rispetto ai cuori dei ratti di controllo. Questo sembra suggerire che le membrane del tessuto cardiaco sono protette dal danno da ischemia-riperfusione. Per determinare meglio l'effetto protettivo dell'FPP, si è studiata la suscettibilità dell'omogenato di tessuto cardiaco allo stress da ossidasi generato dall'anionizzatore lipofilico del radicale perossilico, AMVN. Nei cuori di ratti alla cui dieta è stato aggiunto FPP rispetto ai cuori dei ratti di controllo è stato notato un valore significativamente ridotto del TBARS e del contenuto carbonilico proteico. Questo risultato sembra suggerire che l'integrazione di FPP nella dieta riduca la suscettibilità all'ossidazione lipidica e proteica tissutale. Di conseguenza, potrebbe essere chiamata in causa un'azione antiossidante per quanto riguarda la produzione dell'FPP contro i danni da ischemia e successiva riperfusione.

Dagli atti del Annual Meeting of Oxygen Society of California : Oxidants & Antioxidants in Biology (San Francisco, California, 22 - 24 Marzo, 1995)

5. Modulazione dello Stress Ossidativo sulla Neurotrasmissione con un Antiossidante a base di Papaya Fermentata (Immun'Age®)

J.A. Osato, L.A. Santiago, K. Takamizawa

Osato Research Institute

Okayama University Medical School, Department of Neuroscience, Giappone

The United Graduate School of Agricultural Science, Gifu University

Per determinare l'effetto dello stress antiossidante sul [3 H] GABA limitato su porzioni di ippocampo di topo, si è perfuso continuamente un flusso costante di generatore di radicale perossilico 2,2-azobis (2-amidinopropano) cloridrato (APPH) per indurre stress a livello dell'ippocampo stesso del topo. Utilizzando questo modello *in vitro* di neurotrasmissione inibitoria, è stato dimostrato che 10 mM AAPH in un tampone normale di Bicarbonato Krebs-Ringer è in grado di stimolare il rilascio di [3 H]GABA. Tuttavia, all'integrazione di ossidanti conosciuti ed agli scavenger dei radicali liberi come 10 mM di vitamina C, 10 mM di EPC-K (risultato del legame di estere di fosfato idrosolubile della vitamina C e della vitamina E) e come FPP allo 0,5% (un nutraceutico prodotto da Sun-0 International Inc., Gifu, Giappone) nel mezzo di perfusione, è stato significativamente inibito il rilascio eccitatorio di [3 H]GABA. Questa scoperta sembra suggerire che i radicali perossilici siano implicati nell'eccitazione presinaptica e nell'eccessiva depolarizzazione dei neuroni che può essere comunque interrotta dagli antiossidanti. Di conseguenza, gli ossidanti sembrano avere un ruolo fondamentale nella modulazione della neurotrasmissione.

Dagli atti dell'International Conference in Collaboration with World Health Organization (Regional Office for Europe): Society, Stress and Health Mosca, Russia, 27 Giugno - 2 Luglio, 1995

6. Efficacia dei diversi Composti Naturali Standardizzati contro lo Stress Ossidativo

Marcocci, N. Haramaki, R. D'Anna, IJ. Yan, H. Kobuchi, e L. Packer

Department of Molecular and Cell Biology, University of California , Berkeley , CA 94720-3200

Il nostro laboratorio ha utilizzato tutta una serie di sistemi di modelli biologici per quanto riguarda lo stress ossidativo per testare le proprietà antiossidanti di alcuni prodotti naturali. L'estratto di foglie di *Ginkgo biloba*, EGb 761 esercita la stessa funzione di un ripulitore chimico sull'ossido nitrico, sul superossido, sui radicali di idrossile e perossile *in vitro*. Inibisce anche l'attività dell'ossidasi della xantina e sopprime l'espansione delle ossidasi di ossido nitrico mRNA nei macrofagi dei topi. Nel corso di esperimenti *in vitro*, l'EGb 761 ha protetto la lipoproteina umana a bassa densità dalle modifiche ossidative indotte dai radicali del perossile o dal rame. La perfusione con EGb 761 nei cuori di ratto isolati a livello dell'apparato di Langendorff migliora il recupero meccanico cardiaco, sopprime le perdite di deidrogenasi lattasica e protegge dall'impoverimento di ascorbato durante la riperfusione. La perfusione con TJ-960, un estratto di nove diverse piante, ha permesso di migliorare la funzione contrattile a livello dei cuori di ratto isolati, di sopprimere le perdite di deidrogenasi lattasica ed ha permesso di evitare la formazione di derivati proteici tissutali del carbonile indotta dall'ischemia e successivo trattamento di riperfusione. L'aggiunta nell'alimentazione dei ratti di FPP, un nutraceutico preparato dalla fermentazione di lievito di piante, ha permesso di sopprimere la perdita di deidrogenasi lattasica nei cuori di ratto isolati esposti ad ischemia-riperfusione a livello dell'apparato di Langendorff ed ha protetto gli omogenati lipidici e proteici di cuore e reni dall'ossidazione indotta dai radicali di perossile generati da AMVN. Tuttavia, l'aggiunta ed integrazione di FPP non ha permesso di evitare il danno ossidativo a livello del fegato o del cervello. In conclusione, sono disponibili composti con proprietà antiossidanti che potrebbero rappresentare importanti agenti farmacologici per il trattamento o la prevenzione della patogenesi mediata dal danno ossidativo.

Dagli atti del International Workshop on Nutritional Approach to Aging and Disease: Final Program and Abstract Book Gifu , Giappone , 1 - 3 Agosto 1995

7. Effetto della Perdita di Peso nel caso di Pazienti affetti da Insufficienza Respiratoria Cronica provocata da Tuberculosis Polmonare. Un Trial Clinico Preliminare.

Y. Masahiro

Research Institute of Tuberculosis, Giappone Anti-tuberculosis Association, Clinical Research Division Tokyo, Giappone

Background: L'insufficienza respiratoria cronica (CRF) provocata dalla tubercolosi polmonare è caratterizzata da ricorrente esacerbazione e dal progressivo deterioramento delle condizioni generali dei pazienti. Molto spesso è richiesto un trattamento intensivo che prevede la ventilazione meccanica. La maggior parte dei pazienti affetti da CRF solitamente sono sotto peso e presentano basse prestazioni. Si è deciso di analizzare se la riduzione di peso fosse o meno utile alla gestione dei pazienti CRF tanto da evitare l'esacerbazione delle loro condizioni generali.

Metodi: Sono stati selezionati diciotto pazienti affetti da CRF (G-1: m=13, f=5, 67,4 anni, 45,1 kg) che sono o sono stati ricoverati presso un centro di terapia polmonare dal 1990 al 1993. Successivamente alla fase più grave ed acuta della malattia, i pazienti sono stati incoraggiati a ridurre il loro peso di circa il 10% rispetto al momento del ricovero, indipendentemente dagli indici antropometrici. Sono state esaminate le cartelle cliniche di 17 pazienti, del tutto simili per età e sesso a G-1 e che erano già stati ricoverati presso un altro centro di terapia polmonare negli ultimi 10 anni (G-2: m=12, f=5, 65,9 anni, 44,3 kg). Inoltre, sono stati selezionati 4 pazienti del gruppo G-1 e 7 CRF con ipossiemia (G-3- Cancro al polmone=2, fibrosi polmonare=2, micobatteriosi attiva=3) per poter esaminare gli effetti del FPP sui sintomi clinici.

Risultati: Nel G-1, dopo la dimissione, dodici pazienti sono stati gestiti in altro ambito clinico. 8 pazienti sono morti nel giro di 3 anni in seguito ad un peggioramento delle loro condizioni di salute, due erano stati ricoverati ancora più di una volta. Gli altri due pazienti sono vissuti invece a casa senza alcun peggioramento delle condizioni generali. Tutti gli altri 6 pazienti che hanno continuato a presentarsi al mio studio regolarmente hanno anche mostrato un notevole miglioramento dei sintomi polmonari, dei segni di PACO a vari livelli. Nessuno degli 8 pazienti che è diminuito di peso è più stato ricoverato in seguito a peggioramento delle condizioni generali da allora. Tre pazienti esterni del gruppo G-1 e sei del gruppo G-3 a cui è stato somministrato ininterrottamente FPP hanno mostrato un notevole miglioramento dei sintomi, soprattutto la sensazione di sconforto relativa alla dispnea e tosse intrattabile a causa della fibrosi e del cancro polmonare. Nel G-2, tutti i pazienti hanno mostrato diversi sintomi e segni polmonari, aumento di peso, edema periferico, l'aumento del livello di PACO, indice delle arterie polmonare e cardiaca aumentati sulla radiografia del torace e anomalie ECG, quando confrontati con i referti relativi alla precedente dimissione ad ogni ammissione. Nove pazienti sono morti dal 1994 a causa del peggioramento delle condizioni generali.

Conclusioni: Questi risultati suggeriscono che la riduzione del peso corporeo rappresenta un intervento sicuramente benefico per gestire pazienti affetti da CRF ed evitare un peggioramento delle loro condizioni generali e che l'FPP è in grado di migliorare a diversi livelli le manifestazioni polmonari dei pazienti affetti da CRF, soprattutto i pazienti affetti da ipossiemia.

Dagli atti del **International Workshop on Nutritional Approach to Aging and Disease: Final Program and Abstract Book (Gifu, Giappone, 1 - 3 Agosto, 1995)**

8. Stress ossidativo indotto dall'Astinenza migliorato con la somministrazione di FPP o Immun'Age® (Prodotto fermentato estratto dalla Papaia)

F. Marotta, P. Safran, and J.A. Osato

IGI. Serv., S.Anna Hosp., Como, Italy Econum, Villeneuve d'Ascq, France Sun-0 Intl. Inc., Gifu, Giappone

Esistono pochi dati in letteratura sullo stress ossidativo dopo la sospensione dell'etanolo negli alcolisti di lunga data. Con questo studio si è cercato di analizzare il problema testando ulteriormente il FPP, un nutraceutico con proprietà antiossidanti. Dodici pazienti alcolisti, che per un periodo di almeno tre anni hanno ingerito 80g di etanolo, dopo aver smesso di bere, sospensione determinata efficacemente dagli esami del sangue, sono stati suddivisi a caso in due gruppi da sottoporre ad un trattamento di una settimana: A) somministrazione giornaliera di 9 g di FPP oralmente prima di coricarsi e B) 9g di placebo. I pazienti sono stati poi sottoposti ad una dieta

senza alcuna integrazione vitaminica. I pazienti sono stati sottoposti ad esami del sangue giornalieri per determinare TBARS, SOD, il rapporto tra gli isomeri dell'acido linoleico e la funzionalità epatica normale. I dati di base sono risultati confrontabili e del tutto sovrapponibili in entrambi i gruppi all'ammissione nello studio. Ad un aumento precoce >25% di TBARS nel gruppo B, è corrisposta una riduzione significativa nel gruppo A ($P < 0.01$) del TBARS e del rapporto CDWIO. Entrambi i valori sono rimasti più bassi per tutta la durata del periodo di studio. La SOD è aumentata precocemente nel gruppo A ($p < 0.05$ rispetto al gruppo B) tanto da normalizzarsi entro 1 settimana. Nessun cambiamento è stato rilevato negli esami di routine tra i due gruppi. Questi dati sottolineano la persistenza dello stress ossidativo dopo astinenza da etanolo. Inoltre l'FPP, un nutraceutico che sembra avere anche proprietà antiossidanti, quando somministrato oralmente, è in grado di velocizzare il processo di recupero precoce tanto da poter prevedere una potenziale applicazione clinica.

Dagli atti dell'International Workshop on Nutritional Approach to Aging and Disease: Final Program and Abstract Book (Gifu, Giappone, 1 - 3 Agosto 1995)

9. Studi sulle Proprietà antiossidanti dell'FPP (Prodotto fermentato estratto dalla Papaia) o Immun'Age®.

Marcocci, R. D'Anna, L.-J. Yan, N. Haramaki, H. Kobuchi, R.A. Swanson and L. Packer

Department of Molecular cell Biology, University of California , Berkeley , CA 94121

L'FPP, un mix di prodotti ottenuti dalla fermentazione di lievito in diverse piante è stato studiato per le sue proprietà antiossidanti. Per una migliore definizione della sua attività, si è analizzato l'effetto dell'FPP, somministrato oralmente a ratti per sei settimane, contro le conseguenze delle ripercussioni dopo ischemia indotte in cuori isolati di Langendorff e contro lo stress ossidativo indotto negli omogenati tissutali di ratto dai radicali di perossile generati *in vitro* da azo-iniziatori 2,21-azobis(2,4dimetil-valeronitrile) (AMVN) o 2,21-azobis(2-amidinopropano)-dicloruro (AAPH). E' stata anche valutata l'attività di soluzioni acquose di FPP sulla protezione di omogenati tissutali di ratti, la lipoproteina umana isolata a bassa densità (LDL) e la fitoeritrina contro l'azo-iniziatore sui danni ossidativi da rame. Inoltre, si è studiata l'efficacia di soluzioni di FPP nell'eliminazione del radicale ABTS⁺ (2,21 azinobis(3-etil-benzotiazolina 6 sulfonato) (N. Miller, C. Rice Evans collaboration) così come l'ossido nitrico. L'FPP somministrato oralmente ha permesso di sopprimere la perdita di deidrogenasi cardiaca lattasica indotta dalle conseguenze dell'ischemia da ripercussione ed ha permesso di proteggere gli omogenati di reni e cuore di ratti ma non di fegato o cervello contro l'ossidazione AMVN-dipendente dei lipidi, delle proteine e da un impoverimento del tocoferolo. L'FPP non ha protetto gli omogenati da danni AAPH-derivati. Le soluzioni acquose di FPP non hanno protetto gli omogenati tissutali di ratto o l'LDL contro danni ossidativi provocati da AMVN, AAPH o dal rame ma ha protetto la fitoeritrina dall'ossidazione indotta da AAPH. Le soluzioni di FPP non hanno eliminato l'ABTS⁺, il catione radicale. Tuttavia hanno ridotto la produzione di nitrito di sodio derivato dal nitroprussiato. Questi risultati hanno fornito un'ulteriore dimostrazione dell'attività antiossidante dell'FPP ma sottolineano anche la necessità di utilizzare tutta una serie di diversi sistemi metodologici per valutare l'attività antiossidante del mix complesso di prodotti naturali.

Dagli atti del Biological Oxidants and Antioxidants: Book of Abstracts (Santa Barbara , California , 8 - 10 Febbraio, 1996

10. Efficacia antiossidante dell'FPP (Prodotto fermentato estratto dalla Papaia) o Immun'Age®

Packer, R. D'Anna, L.-J. Yan, N. Haramaki, H. Kobuchi, R.A. Swanson, and L. Marcocci

Department of Molecular Cell Biology, University of California, Berkeley, CA 94720-3200
2Department of Neurology, VAMC and University of California, San Francisco, CA 94121

L'FPP, un mix di prodotti generati dalla fermentazione del lievito su diverse piante, è stato proposto per la sua attività antiossidante. Per definire meglio le sue proprietà, abbiamo analizzato l'effetto del BN oralmente somministrato ai ratti per 6 settimane, contro le conseguenze della riperfusione in seguito ad ischemia indotta in cuori di Langendorff isolati e contro lo stress ossidativo indotto negli omogenati tissutali di ratto dai radicali del perossile generati *in vitro* a partire da azo-iniziatori 2,21-azobis(2,4dimetil-valeronitrile) (AMVN) oppure 2,21-azobis(2-amidinopropano)-dicloruro (AAPH). Si è anche valutata l'attività delle soluzioni acquose di FPP per proteggere gli omogenati tissutali di ratto, la lipoproteina umana isolata a bassa densità (LDL) oppure la fitoeritrina contro l'azo-iniziatore o il danno ossidativo provocato dal rame. Inoltre, si è studiata l'efficacia delle soluzioni di FPP per eliminare il catione radicale del (2,21 azinobis(3-etil benzotiazolina 6 sulfonato) (ABTS,) (N. Miller, C. Rice Evans collaboration) così come l'ossido nitrico. Il prodotto somministrato oralmente ha normalizzato la perdita cardiaca di deidrogenasi lattasica indotta dalle conseguenze della perfusione in seguito ad ischemia ed ha protetto gli omogenati renali e cardiaci ma non epatici o cerebrali dei ratti contro l'ossidazione AMVN-dipendente dei lipidi, delle proteine o contro l'impoverimento di tocoferolo. L'FPP non ha protetto gli omogenati contro il danno AAPH-derivato. Le soluzioni acquose di FPP non hanno protetto gli omogenati tissutali dei ratti oppure la LDL contro il danno ossidativo generato da AMVN, AAPH o dal rame ma hanno protetto la fitoeritrina dall'ossidazione APPH-indotta. Le soluzioni di BN non hanno eliminato l'ABTS, il catione radicale, tuttavia hanno ridotto la produzione di nitrito di sodio derivato da nitroprussiato. Questi risultati hanno dimostrato ancora una volta l'attività antiossidante dell'FPP ed hanno comunque evidenziato ancora una volta la necessità di utilizzare tutta una serie di metodologie diverse per valutare l'attività antiossidante del mix complesso derivato da prodotti naturali.

Dagli atti del Oxidative Stress and Redox Regulation: Cellular Signaling, Aids, Cancer and Other Diseases (Institut Pasteur, Parigi, Francia, 21 - 24 Maggio, 1996)

11. Effetti dell'FPP (Prodotto fermentato estratto dalla Papaia) o Immun'Age® da solo o in associazione con antitumorali su cellule cancerose. Uno studio Preliminare.

R. Ortega, M. Simonoff, J.A. Osato, and L.A. Santiago

CNRS URA 451, Centre d'Etudes Nucleaires de Bordeaux-Gradignan, 33175 Gradignan, Francia Osato Research Foundation, 12 Minami-machi Bairin, Gifu 500 Giappone

Studi clinici sperimentali hanno indicato come alcuni antiossidanti naturali aumentino il trattamento terapeutico dei carcinomi (German, 1995). Come i retinoidi ed i carotenoidi naturali abbiano inibito la crescita di diversi tumori *in vivo* in seguito all'aumento della velocità di

differenziazione delle cellule maligne (Cornic et al., 1994). Per tale ragione è stato utilizzato l'acido retinoico all-trans con successo nei trials clinici, che ha permesso la completa remissione di pazienti affetti da leucemia promielocitica acuta. Gli antiossidanti naturali come il d-limonene, beta-carotene, cantaxantina e beta-tocoferolo hanno permesso di ottenere la remissione dei tumori, con risposte antitumorali simili alle risposte che si ottengono con alcuni chemioterapici. Nonostante ciò, sono necessarie alte dosi di composti antiossidanti per ottenere un'attività citostatica *in vitro* e provocare effetti collaterali tossici *in vivo*. Di conseguenza, la ricerca di antiossidanti con bassa tossicità ed alta attività di riduzione dei radicali liberi è di notevole interesse. In questo studio, abbiamo analizzato l'azione biologica e la tossicità dello scavenger naturale dei radicali liberi FPP acquistato da Sun-0 International Inc. Gifu, Giappone (Santiago et al., 1991 et 1992, Bernas et al., 1993). Abbiamo esaminato se lo scavenger dei radicali liberi, l'FPP, fosse in grado di inibire *in vitro* la proliferazione delle cellule di carcinoma ovarico e modulare l'attività antitumorale di Cisplatino o Melfalan.

Dagli atti del Oxidative Stress and Redox Regulation: Cellular Signaling, Aids, Cancer and Other Diseases (Institut Pasteur, Parigi, Francia, 21 - 24 Maggio, 1996)

Bernas G.C. et al., 1993. Potenziale antigenotossico del Bio-Catalizzatore FPP (rispetto ad agenti genotossici somatici) Medical Science Research 21: 107-108, 1993.

Comic M. et al., 1994. Retinoidi e trattamento differenziato: una strategia per la terapia antitumorale. Anticancer Research 14:2339-2346,1994.

Gennan J.B., 1995. Macronutrienti e cancro: vitamine, antiossidanti e nutrienti nella prevenzione dei tumori. Nutrition and Cancer, ed. CERIN, Paris, p. 167-193, 1995

Santiago L.A. et al., 1991. Azione di eliminazione dei radicali liberi con FPP N. 11. Free Radical Bio Med. II: 379-383, 1991.

Santiago L.A. et al., 1992. Il Biocatalizzatore FPP N. 11, il Bio-Catalizzatore 2B, il BIO N. 66 hanno ridotto la produzione di radicali liberi ed inibito la perossidazione lipidica in foci epilettici ferro-indotti nei ratti. Radicali di ossigeno. K. Yagi et al., Elsevier, p. 405408,1992

12. Regolazione delle Espressioni di Sintetasi dell'Ossido nitrico nei macrofagi trattati con IFN- γ con FPP (Prodotto fermentato estratto dalla Papaia) o Immun'Age®

H. Kobuchi and L. Packer

Environmental Energy Technologies Division, Lawrence Berkeley National Laboratory, Membrane

Bioenergetics Group, 2Department of Molecular and Cell Biology, University of California ,

California 94720-3200 USA

E' stato riferito che l'FPP, un nutraceutico preparato a partire da *Carica papaya* abbia effetti terapeutici su tutta una serie di patologie umane. Recentemente abbiamo studiato la protezione di cuori isolati di ratto dalle conseguenze della ischemia da riperfusione e dall'effetto di un iniziatore del radicale perossilico in un trial di integrazione alimentare. Tuttavia, malgrado tutta una serie di

studi riportati in letteratura sui vantaggi pratici dell'FPP, si sa molto poco dei meccanismi cellulari coinvolti nella sua attività. In questo studio, è stata analizzata l'influenza di FPP sulla produzione di ossido nitrico (NO) misurato come nitrito, oltre che favorire l'espressione della sintetasi nitrica inducibile (iNOS), in grado di modulare alcuni meccanismi immunitari. L'efficacia dell'FPP sulla produzione di NO è stata analizzata sia sul sistema chimico che sul sistema cellulare. L'FPP non è riuscito ad interagire con l'NO prodotto dal nitroprussiato di sodio. Le cellule dei macrofagi di ratti RAW 264.7 non hanno prodotto NO in maniera significativa né tanto meno è stata indotta alcuna produzione di NO dalla somministrazione del solo NO. Tuttavia, un aumento significativo della produzione di NO da parte dei macrofagi è stato osservato dopo la somministrazione di FPP più interferone (INF)- γ . Questo effetto dell'FPP è risultato essere dose dipendente. Inoltre la sua azione sulla produzione di NO non dipende dai cambiamenti di attività di iNOS. L'analisi delle reazioni a catena tra trascrittasi inversa e polimerasi, ha rilevato che l'aumento della produzione di NO corrispondeva ad un aumento del livello di accumulo di iNOS mRNA senza cambiamento alcuno sulla stabilità dell'mRNA. Inoltre, l'FPP ha aumentato l'espressione INF- γ dipendente dell'mRNA sia del TNF- α sia dell'interleuchina-1 che potrebbe essere anche implicata nel funzionamento del sistema immunitario. Questi risultati suggeriscono che l'FPP stesso non fornisce alcun segnale che stimoli l'induzione del processo NO ma sembrerebbe esplicitare un'interazione sinergica con l'INF- γ per indurre la sintesi dell'NO stesso. Queste proprietà dell'FPP potrebbero essere in parte responsabili della citata attività terapeutica contro alcune affezioni.

Dagli atti del Oxidants and Antioxidants in Biology (Santa Barbara, California, 5 - 8 Febbraio, 1998)

13. FPP (Prodotto fermentato estratto dalla Papaia) o Immun'Age, un Nuovo Antiossidante Naturale che blocca la Lipoperossidazione indotta dall'astinenza negli Alcolisti Moderati

F. Marotta, P. Safran, H. Tajiri, and Reizakovich

IGI service, Ospedale S. Anna, Como, Italia Econum Lab. Villeneuve d'Ascq., Francia

Natl. Cancer East, Chiba, Giappone Liver Unit, Ospedale Niguarda, Milano, Italia

Questo studio si proponeva di analizzare i fenomeni ossidativi che avvengono nella fase iniziale di recupero dopo sospensione dell'assunzione di alcolici. Inoltre, sono stati studiati anche gli effetti di FPP in quanto antiossidante in un contesto clinico analogo. 40 alcolisti (negativi per HBV e HCV) moderati (assunzione giornaliera di etanolo >80g - <120g) sono stati ammessi nello studio e divisi in due gruppi a cui sono stati somministrati rispettivamente un placebo oppure 9 grammi prima di coricarsi di FPP per os per una settimana. I pazienti hanno accettato di interrompere l'assunzione di alcolici e sono stati sottoposti agli esami del sangue giornalieri oltre che a controlli dei livelli plasmatici ed eritrocitari di MDA, SOD, GPX e di idroperossido. I gruppi sono risultati del tutto sovrapponibili per quanto riguarda i parametri epatochimici e gli antiossidanti standard (selenio, tocoferolo, acido ascorbico e GPX eritrocitario) così come avviene per il fumo. Due pazienti ammessi nel gruppo a cui è stato somministrato FPP sono stati successivamente esclusi per violazione del protocollo di studio. L'FPP ha evitato un precoce aumento del TBARS plasmatico osservato nel gruppo a cui è stato somministrato placebo permettendo di ottenere livelli quasi normali anche per quanto riguarda la MDA eritrocitaria già in quarta giornata. L'FPP ha anche evitato una riduzione significativa del GPX eritrocitario ed una riduzione transitoria del SOD plasmatico osservata invece nel gruppo a cui è stato somministrato il placebo. Malgrado la

sospensione dell'assunzione di alcolici, l'idroperossido lipidico plasmatico è rimasto significativamente alto nel gruppo a cui è stato somministrato il placebo mentre questo stesso fenomeno si è ridotto rapidamente nel gruppo a cui è stato somministrato FPP. Questi dati suggeriscono che una condizione pro-ossidativa si verifica con un aumentato consumo di SOD e di glutatione quando viene interrotta l'assunzione di alcolici mentre conferma l'aumentata suscettibilità allo stress ossidativo a causa dell'alterazione dei lipidi di membrana nei pazienti con disfunzioni epatiche conseguenti all'assunzione di alcolici. L'FPP ha contrastato l'azione di liperossidazione mediata dai radicali liberi in modo significativo subito dopo la sospensione dell'assunzione di alcolici velocizzando al tempo stesso i meccanismi di recupero. Gli alcolisti potrebbero quindi beneficiare dalla possibile integrazione dietetica di scavengers naturali altamente efficaci come FPP.

Dagli atti dell'Oxidants and Antioxidants in Biology (Santa Barbara, California, 5 - 8 Febbraio, 1998)

14. Approccio Nutrizionale alla Prevenzione della Progressione dell'HIV

J. Mimaya

Shizuoka Children's Hospital, Division of Hematology and Oncology

E' stato rilevato che i pazienti affetti da HIV mostrano una riduzione dei livelli serici e linfocitari di GSH che proliferano con l'espressione dell'HIV.

A sei pazienti affetti da HIV a causa di emofilia è stato somministrato FPP, un nutraceutico per un periodo superiore a tre anni per studiare gli effetti dell'FPP (Prodotto fermentato estratto dalla Papaia) sull'aumento del livello di GSH in seguito alla regolazione della redox, per prevenire lo sviluppo dell'AIDS insieme ad un farmaco anti-AIDS e per migliorare la QOL (Quality of Life) dei pazienti infettati. Nessuna differenza è stata rilevata tra il gruppo di pazienti a cui è stato somministrato FPP ed il gruppo di controllo con 6 pazienti non trattati, gruppi compatibili per quanto riguarda la fase dell'HIV e l'età dell'infezione, a livello dei diversi markers di follow-up dell'infezione da HIV e della funzione delle citochine.

Tuttavia, la conta delle cellule CD8 è aumentata nei pazienti a cui è stato somministrato FPP, e l'attività del siero intero 2-5 AS sembra tendenzialmente diminuire rispetto al gruppo non trattato. Il risultato mostra che non sono stati riferiti effetti collaterali e in quattro dei sei casi è stato rilevato un indice QOL pari a 8 o superiore dopo l'assunzione di FPP, e questi pazienti conducono attualmente una vita normale. In seguito, si studierà il dosaggio ottimale dell'FPP.

Dagli atti del Report on Research Project: The Development of Life Living Guidance for Prevention on HIV Progression (Department of Health, Giappone, 1998)

15. Modalità di Azione di un Prodotto fermentato estratto dalla Papaia sulla Sintesi di NO e sulla Secrezione di TNF sulle cellule dei Macrofagi di Ratto RAW 264.7

Y. C. Park, Q. Guo, G. Rimbach, and L. Packer

Department of Molecular and Cell -Biology, University of California , Berkeley , CA 94720-3200

Recentemente è stato riferito come l' FPP, un nutraceutico estratto dalla *Carica papaya* utilizzato come integratore alimentare, influenzi la produzione di ossido nitrico (NO) e di H₂O₂, a livello di macrofagi e neutrofili, rispettivamente. Si sa poco di quali siano i componenti specifici dell'FPP che mediano la sua attività cellulare. In questo studio abbiamo analizzato se frazioni a basso (LBN) o alto (HBN) peso molecolare dell'FPP hanno una diversa modalità di azione rispetto alla sintesi del NO ed alla secrezione del tumor necrosis factor- α (TNF- α) sulle cellule dei macrofagi di ratto RAW 264.7.

Le frazioni di LBN e HBN di FPP sono state ottenute per ultrafiltrazione di una soluzione di FPP attraverso una membrana anisotropica (cut-off 3000 MW). L'efficacia dell'FPP sulla sintesi di NO è stata misurata per accumulo di nitrito nel mezzo attraverso una reazione Griess. E' stata dosata la formazione del radicale NO in tempo reale attraverso una EPR utilizzando il ferro N-metil-D-glucamina di sodio(MGD)-Fe, come spin trap. Il quantitativo di TNF- α secreto dai macrofagi è stato determinato con ELISA per cattura. Le LBN e HBN sono state testate per il lipopolissaccaride (LPS) utilizzando il dosaggio colorimetrico del lisato con amebocita *Limulus*.

I macrofagi non attivati di ratti RAW 264.7 non hanno prodotto né NO e né TNF- α in maniera sostanziale. Tuttavia, è stato osservato un aumento significativo dell'accumulo di NO nel mezzo alla presenza di IFN- γ (10 U/ml) dopo trattamento sia con LBN che con HBN. Invece, le LBN da sole non hanno indotto alcuna secrezione del TNF- α nel mezzo da parte dei macrofagi. Mentre, gli HBN da soli hanno indotto la secrezione di TNF- α simile all'effetto della LPS. Inoltre LBN e HBN hanno mostrato una cinetica diversa per quanto riguarda la formazione del radicale NO monitorato dopo 8, 12 e 24 ore di simulazione. Le HBN contenevano quantitativi considerevoli di materiale reagente alle LPS, tuttavia non è stata rilevata la presenza di LPS nelle LBN.

In conclusione, i risultati mostrano chiaramente che il BN influenza la sintesi di NO e la secrezione di TNF- α citochinica pro-infiammatoria nei macrofagi. Possibilmente l'attività cellulare degli LBN è mediata a causa della sua alta concentrazione di glucosio, mentre le HBN potrebbero parzialmente mediare la sintesi di NO e la secrezione del TNF- α a causa della LPS. Ulteriori studi garantirebbero maggiore chiarezza per meglio capire l'effetto di LBN e HBN sull'attività enzimatica INOS e sull'espressione genica.

In the proceedings of the 1999 World Congress of Oxygen Club of California : Oxidants and Antioxidants in Biology (Santa Barbara, California, 3 - 6 Marzo, 1999)

16. Effetto dell'FPP (Prodotto fermentato estratto dalla Papaia) o Immun'Age® sulla Produzione di Ossido Nitrico da parte del Ceppo Cellulare dei Macrofagi di Ratto RAW 264.7

H. Kobuchi and L. Packer

Energy and Environment Division, Lawrence Berkeley National Laboratory, University of California Berkeley, California 94720

L'FPP, un nutraceutico estratto dalla *Carica papaya* e da altre piante officinali è stato recentemente somministrato terapeuticamente in Giappone, dimostrando di essere un potente immunomodulatore. Tuttavia, malgrado i dati accumulati sui vantaggi pratici connessi alla somministrazione di BN (FPP), poco si sa per quanto riguarda i meccanismi molecolari implicati nella sua azione. In questo studio, è stato analizzato se il BN fosse in grado di influenzare la produzione di ossido nitrico (NO) e l'espressione della sintetasi inducibile dell'ossido nitrico (INOS), in grado di attivare tutta una serie di meccanismi di risposta immunitaria. Sono state misurate le specie reattive all'azoto (RNS) prodotte dalle cellule dei macrofagi di ratto RAW 264.7 come indice di produzione di NO utilizzando la reazione Griess. I macrofagi non hanno prodotto alcuna RNS costitutivamente né tanto meno alcuna RNS è stata prodotta in seguito unicamente alla somministrazione di BN. Tuttavia, un aumento significativo della RNS prodotta dai macrofagi è stata osservata dopo il trattamento con BN più interferone (IFN)- γ , ma nessun lipopolisaccaride che potrebbe indurre la produzione di RNS nei macrofagi. Questo effetto del BN risulta essere dose-dipendente. L'analisi della reazione a catena trascrittasi inversa-polimerasi (RT-PCR) ha dimostrato che i livelli di INOS MRNA sono aumentati in seguito al trattamento cellulare di FPP più IFN- γ . Questo aumento è del tutto in linea con i risultati relativi alla produzione di RNS da parte di macrofagi e suggerisce che l'FPP potrebbe regolare l'espressione genica di INOS a livello di transcriptasi. Inoltre, l'FPP ha aumentato l'espressione IFN- γ -dipendente dall' MRNA sia a livello del tumor necrosis factor- α (TNF α) sia a livello delle interleuchine 1 e 3, che potrebbero essere direttamente coinvolte nelle reazioni immunitarie. Questi dati suggeriscono che l'FPP potrebbe agire in maniera sinergica con l' IFN- γ nella produzione di RNS di conseguenza che l'FPP potrebbe avere una potenziale applicazione terapeutica nel caso di disfunzioni che richiedono un aumento dell'attività del sistema immunitario.