

# INVESTIMENTO A COSTO ZERO



**UNICA AZIENDA  
DEL MERCATO CON  
5 ANNI DI GARANZIA**

## 2020

Iniziano i Nuovi incentivi!  
**Approfittane subito!**

**CREDITO  
D'IMPOSTA**



**AMMORTAMENTO  
ORDINARIO**



# 100%<sup>FINO</sup>

**RISPARMIO FISCALE**

# PERCHÉ MEDYBOX?

- GARANZIA 5 ANNI
- SERVIZIO TUTTO COMPRESO:
  - SOFTWARE GESTIONALE REMOTO
  - ASSISTENZA TELEFONICA
  - SUPPORTO SCELTA DEI PRODOTTI
  - ASSISTENZA PRATICHE BUROCRATICHE
- OLTRE 100 REFERENZE, LA MACCHINA PIÙ CAPIENTE DEL MERCATO
- CANALI RISERVATI PER CONSEGNA PRIVATA FUORI ORARIO
- DISPONIBILE IN VARIE MISURE E MODELLI
- ANCHE CON ALTEZZA RIDOTTA 169 CM



DISPONIBILE ANCHE CON

**PROFONDITÀ SPECIALE 48 CM**



**CONTATTACI SUBITO**

Tel. 02 66800554  
[direzione@asgbox.com](mailto:direzione@asgbox.com)





# L'AUTOFAGIA

## E IL RUOLO DEI LISOSOMI



di **Giulia Sanino**, farmacista

**D**al greco, "mangiare se stessi", è un processo di "autorisciclo" cellulare che il nostro organismo sfrutta per degradare il materiale intracellulare dannoso o riconosciuto come estraneo. Una sorta di "passaggio obbligato" per l'omeostasi cellulare: selezione naturale nei confronti di chi, invecchiando, deve rinnovarsi. Le proteine che necessitano di un turnover sono molto importanti per la fisiologia della cellula, dei tessuti e dell'organismo. In questo articolo vogliamo offrire un nuovo punto di vista, cercando di approfondire ambiti anche insoliti in cui collocare questo meccanismo "eco-cell-friendly", senza il quale il nostro organismo diventerebbe una città piena zeppa di rifiuti. Introduciamo infatti il concetto di "riciclo immunitario", vedendo l'autofagia come un sistema di autoriparazione adottato anche dal nostro sistema immunitario che è una sentinella attiva quando

ospiti non graditi aprono la porta del nostro organismo, senza averne ricevuto l'invito. Solo negli ultimi anni è stato infatti scoperto il ruolo dell'autofagia nella regolazione del sistema immunitario innato e adattativo. Alcuni virus usano infatti parti del meccanismo autofagico per la propria replicazione e, con il tempo, si sono affinati, sviluppando strategie che consentono loro di sfuggire alla degradazione. Sono stati condotti numerosi esperimenti su topi, privandoli dei geni correlati all'autofagia, notando numerose alterazioni immunologiche, tra le quali l'attivazione dei linfociti e delle cellule B. Se l'autofagia è bloccata, i macrofagi e i linfociti B sono bloccati nella presentazione dell'antigene virale, per cui il virus riesce maggiormente a farla franca. Comprendere questa intricata relazione aiuterà nello sviluppo di nuove vaccinazioni e strategie terapeutiche.

Il simbolo dell'uroboro, le cui origini risalgono all'antico Egitto, la rappresenta alla perfezione, il cerchio formato dal serpente/drago che si morde la coda rappresenta un ciclo che riparte dopo essersi concluso, ricorda il 'mangiare se stessi' tipico dell'autofagia.

Simbolo circolare, mandalico, rappresenta l'autogenerazione e racchiude il significato profondo che la sopravvivenza dipende dal singolo individuo, che mangia e si riproduce completamente da solo.

Una particolare "auto-pulizia", quella dell'autofagia, che ha come obiettivo quello di eliminare i componenti inutili: la cellula si pulisce e si autosostiene, si autoripara e, per farlo, di cosa si serve? Dei lisosomi, attraverso i quali ricicla materiale cellulare come proteine, organelli citoplasmatici che non servono più.

È molto importante che questo meccanismo sia sempre in equilibrio e questo perché se è troppo "attivo" si perdono troppe proteine ed organelli e si assiste all'atrofia, che, se persiste troppo, conduce alla morte (autocannibalismo). Dall'altra parte invece, quando l'autofagia si riduce in modo eccessivo, si formano proteine mal ripiegate o danneggiate, ciò comporta un aumento di stress energetico/metabolico/ossidativo che conduce alla degenerazione cellulare e alla morte.

L'autofagia è in grado di mantenere il controllo dell'accumulo di proteine tossiche, in eccesso, o che necessitano del "pre-pensionamento", pensiamo a disordini metabolici, obesità, malattie neurodegenerative quali Alzheimer, cancro e infezioni. Secondo recenti teorie, la diminuzione del processo autofagico, è causa dell'invecchiamento cellulare.

### **Quando abbiamo la necessità di autodigerire i costituenti delle nostre cellule?**

- Quando dobbiamo eliminare rapidamente ciò che lo stress ha danneggiato (aggregati proteici o organelli mal funzionanti), quando dobbiamo eliminare un eccesso di specie reattive dell'ossigeno (ROS), quando dobbiamo eliminare un accumulo di proteine (malattie neurodegenerative);
- quando dobbiamo riciclare il materiale ottenuto dalla degradazione per utilizzarlo risintetizza-

to dal nuovo in situazioni di emergenza (carenza di nutrienti o energia);

- quando dobbiamo rimuovere corpi estranei all'interno della cellula (contrastare le infezioni). L'autofagia consiste nell'intrappolare il materiale intra-citoplasmatico in vescicole che hanno una membrana doppia, chiamate autofagosomi. L'autofagosoma si fonde con un lisosoma formando l'autolisosoma, in cui sia il materiale che è stato intrappolato, che la membrana interna, sono eliminati grazie agli enzimi lisosomiali.

Negli ultimi anni si sono fatti notevoli passi avanti in quanto sono stati scoperti i geni che regolano l'autofagia, essi sono i geni ATG.

### **Se l'autofagia è un meccanismo inducibile, quali sono i fattori che riescono ad attivarla?**

- Carenza di nutrienti;
  - ormoni;
  - carenza di fattori di crescita;
  - stress: ipossia, patogeni intracellulari, danneggiamento intracellulare dovuto a chemioterapia.
- La via di segnale che controlla la regolazione dell'autofagia è quella di mTOR, una molecola chiave nella regolazione metabolica di tutte le nostre cellule, il principale regolatore di come e quando le cellule producono altre proteine, è il punto di connessione fra i segnali cellulari per controllare crescita, metabolismo e persino longevità nelle cellule sane.

Parlando di Sars Cov, la proteina del nucleocapside (N) interagisce anche con LARP1, coinvolta nell'inibizione di mTOR.

### **Ci sorge dunque una domanda, e se anche Sars cov 2 avesse come bersaglio la via di segnale che coinvolge mTor e PIP3K?**

Con uno studio finanziato anche da AIRC, pubblicato sulla rivista internazionale Nature Cell Biology, il gruppo di ricerca guidato da Francesco Cecconi dell'Università di Roma Tor Vergata e dell'IRCCS Fondazione Santa Lucia, ha scoperto che, quando la cellula è in buona salute, mTOR blocca ogni attività di risparmio energetico nella cellula regolando la sintesi della proteina Ambra1. Se invece la cellula è sottoposta a stress e i nutrienti scarseggiano, questo blocco è rimosso, mTOR smette di funzionare e Ambra1 si attiva promuovendo così l'autofagia come sistema di riequilibrio energetico.

## **AUTOFAGIA E IMMUNITÀ**

Parlando di immunità richiamiamo alla memoria i due tipi di immunità specifica che sono:

- immunità umorale: i cui "attori" sono gli anticorpi circolanti nel sangue
- immunità cellulo-mediata: i cui "attori" sono i linfociti CD4+(TH1/TH2), i quali secernono citochine e richiamano i leucociti, ed i linfociti CD8+citotossici (condannano a morte le cellule infettate, vengono attivate ma non sono in grado di subire proliferazione cellulare).

Esistono poi anche i linfociti T helper 17 (appartengono alla famiglia dei linfociti CD4+). Essi reclutano i neutrofili, che sono fortemente coinvolti nella patogenesi dell'infezione, e secernono IL-17.

Un altro tipo di cellule importanti è rappresentato da quelle della "memoria", popolazione di cellule silenziose che si riattivano, soltanto quando riconoscono un antigene che hanno già incontrato.

Inoltre molto importanti sono i linfociti T regolatori (Treg) che sopprimono fenomeni autoimmuni, attenuano reazioni allergiche, o il rigetto di un trapianto, ma inibiscono la risposta immunitaria contro agenti infettivi patogeni o tumori. Secondo un'analisi del professore Andrea Cossarizza (Analisi del Laboratorio dell'Università degli studi di Modena e Reggio Emilia), basata su Citofluorometria, i pazienti Covid-19 più gravi presentano un'alterazione significativa di queste popolazioni cellulari, a cui consegue quella famosa tempesta citochinica incontrollata. "Diversi tipi di cellule Treg sono aumentati nel sangue periferico dei pazienti Covid-19 e il loro plasma contiene elevate quantità di IL-10, citochina anti-infiammatoria prodotta da queste cellule" - afferma Andrea Cossarizza.

### **Perché la risposta all'infiammazione in Covid-19 non è sufficiente?**

Secondo la teoria del professore, le cellule che partono numerose si affaticano presto e concludono maldestramente lo show, andando incontro ad una massiccia attivazione iniziale seguita da un esaurimento (perdono efficacia) e senescenza (non riescono a replicarsi).

Ecco perché i pazienti Covid diventano linfopenici, ovvero si riduce drasticamente la conta delle cellule T.

Riprendendo in esame mTor, Sars Cov , e i linfociti T e Treg, è importante sottolineare il risultato di una ricerca che ha studiato la relazione che esiste tra l'inibizione mTOR della Rapamicina e gli effetti sui linfociti T convenzionali e sulle Treg. (Strauss et al., 2007; Procaccini et al., 2010). In breve, la Rapamicina inibisce la crescita cellulare dei linfociti T convenzionali, ed espande la proliferazione di Tregs. Pertanto, l'inibizione di mTOR da parte di farmaci - e, in particolare, l'inibizione mTORC1 - può anche affermare questo effetto in COVID-19: una riduzione della proliferazione dei linfociti T convenzionali, che potrebbe mitigare la tempesta di citochine e preservare la crescita di Treg, che potrebbe ridurre l'iper-reattività nella fase critica della malattia.

Ecco quindi che il virus potrebbe veramente andare a interagire con la via di segnale di mTor, perché in questo modo riuscirebbe a prendere due piccioni con una fava, eludendo l'autofagia, riuscirebbe a preservare se stesso dall'eliminazione e attraverso la deregolazione della popolazione di cellule T e Treg butterebbe benzina sul fuoco su quella tempesta citochinica tanto temuta in Covid-19.

Come dicevamo prima, i patogeni hanno sviluppato delle elaborate strategie per prevenire e neutralizzare l'autofagia, in modo da riuscire a sopravvivere più a lungo.

Nello studio Fluphagy (<https://cordis.europa.eu/project/id/623055/reporting>) si dimostra come l'influenza, in particolare, riesca ad alterare la macchina dell'autofagia, arrestando la fusione degli autofagosomi con i lisosomi in vitro. Nei macrofagi e nelle cellule dendritiche il blocco dell'autofagia porta a una migliore presentazione dell'antigene dovuta all'aumento dei livelli di superficie cellulare di MHC classe I.

Sono le cellule dendritiche le "sentinelle" che cercano continuamente materiali estranei o agenti patogeni per poi presentare l'antigene ai

# SCEGLI IL MEGLIO. SCEGLI IL LED.



Prodotti  
 su misura  
 Strumenti  
 di alta qualità



Progetto  
 tutto incluso  
 Noleggio  
 & leasing



Grafico  
 dedicato  
 Backup  
 dei contenuti



+600 vetrine  
 installate  
 Assistenza  
 h24/24

780

farmacie

39

negozi

25

attività

Schermi per vetrina  
 visibili in qualsiasi condizione  
 di luce o distanza,  
 personalizzabili per allestire  
 vetrine commerciali,  
 negozi e spazi espositivi.



**2 Gem**

Via Arno 108 - 50019  
 Sesto Fiorentino (FI)

info@2gem.it - www.2gem.it  
 Tel. 055.302.4394

# SONNO, STATI ANSIOSI E UMORE ALTERATO

# Le ultime novità Aboca.

Un assortimento sempre più completo per rispondere a **tre problematiche molto diffuse** e alla crescente richiesta delle persone in questo particolare periodo.

## DISTURBI DEL SONNO

Circa **37 Milioni** di Italiani\*

## STATI ANSIOSI

Circa **10 Milioni** di Italiani\*

## TONO DELL'UMORE ALTERATO

Circa **4 Milioni** di Italiani\*



- **NUOVA VESTE GRAFICA E NUOVA COMUNICAZIONE** per un posizionamento più chiaro e specifico
- **STESSE FORMULAZIONI COMPLETE, EFFICACI E SICURE**
- **PREZZO INVARIATO**

**PRODOTTI VERAMENTE 100% NATURALI E BIODEGRADABILI**  
nel rispetto di uomo e ambiente. Un consiglio di valore, **per la salute di oggi e di domani.**

\*Fonte: dati Interactive Dicembre 2019 compresi i soggetti sotto terapia medica

100%  
naturale

senza  
glutine  
gluten  
free

INTEGRATORI ALIMENTARI

CONTATTA L'AGENTE DI ZONA O L'UFFICIO COMMERCIALE E SCOPRI TUTTI I DETTAGLI  
(FRONTOFFICE@ABOCA.IT - 0575 746316)

Aboca S.p.A. Società Agricola Sansepolcro (AR) - [www.aboca.com](http://www.aboca.com)

MATERIALE AD ESCLUSIVO USO PROFESSIONALE

Aboca  
Innovazione per la salute

linfociti T. Esse prelevano l'antigene attraverso due meccanismi:

**1)** le proteine virali sono degradate in piccoli peptidi nel citoplasma e trasportate poi nel reticolo endoplasmatico, dopodichè vengono caricate nelle molecole del complesso di istocompatibilità di classe I (MHC I). I complessi MHC sono poi riconosciuti da cellule T CD8+ specifiche;

**2)** le proteine virali legate a MHC II sono poi degradate (fagocitosi).

Questi complessi MHC II sono invece riconosciuti da TCD4+, le quali fanno proliferare le cellule B nelle plasmacellule e producono anticorpi.

Un ulteriore approfondimento viene dal team dell'Istituto di Virologia dell'Università di Medicina della Charité di Berlino. Il team ha scoperto che il virus MERS-Coronavirus può replicarsi in modo efficiente solo se inibisce l'autofagia. I ricercatori hanno prima infettato le cellule con il virus Mers per seguire come viene alterato il processo di riciclaggio cellulare nelle cellule infettate dal virus, "dimostrando che l'agente patogeno beneficia di un'attenuazione del processo di riciclaggio cellulare", ha spiegato il capo progetto Marcel Müller. Hanno poi seguito un interruttore molecolare fino ad oggi sconosciuto che regola il processo di degradazione autofagica: la proteina SKP2. Hanno scoperto che il virus Mers attiva questo interruttore molecolare per rallentare i processi di autofagia ed evitare la degradazione.

**Alcuni virus come il SARS-CoV sembrano poter sfruttare il Reticolo Endoplasmatico dell'ospite per sintetizzare le proteine virali. Inoltre, virus come l'H1N1 possono bloccare il sistema autofagico antivirale, in che modo?**

Riducendo il numero di autofagosomi ed inibendo la loro fusione con i lisosomi. Questo può causare l'accumulo di aggregati proteici insolubili. Grazie a questa strategia, le proteine virali sono protette dalla degradazione, in quanto i principali autori, gli autofagosomi e lisosomi, sono bloccati. Questo, porta all'accumulo di aggregati proteici che potrebbe avere un impatto grave su pazienti anziani, affetti da malattie neu-

rodegenerative legate all'accumulo di proteine mal ripiegate, come il Parkinson.

Queste osservazioni suggeriscono che una conoscenza più approfondita dei meccanismi molecolari che collegano Parkinson e infezione virale aiuterebbe a sviluppare nuove terapie e regimi terapeutici, in particolare per pazienti anziani affetti da Parkinson che presentano una storia di infezione da SARS-CoV.

## **AUTOFAGIA E OBESITÀ**

L'autofagia ha un ruolo importante perché sa rifornire rapidamente carburante, energia e i mattoni fondamentali per il rinnovamento dei componenti di una cellula. In caso di tutte quelle situazioni di mancanza di cibo o altri tipi di stress, la cellula sacrifica alcuni elementi per sostenere alcune funzioni invece essenziali.

**Che relazione c'è tra autofagia, obesità e, aggiungerei, immunità?**

Secondo un interessante studio dell'Università di Melbourne alla base del grave eccesso di peso ci potrebbe essere una "differenza di genere", tra il sistema immunitario maschile e femminile.

Andiamo a vedere meglio come. I ricercatori hanno scoperto sorprendenti differenze nel numero e nella funzione di un gruppo di cellule Treg. L'adipe è infatti un deposito di energia ma è anche un organo endocrino con un ruolo importante nella regolazione dell'infiammazione. Sono state scoperte alcune cellule stromali dette di "connessione", in grado di comunicare con le cellule Treg, che si trovano nel tessuto adiposo maschile. Questo tipo di proteine, chiamate O3FAR1, sono presenti sulla superficie delle cellule intestinali ed epatociti, sono dei recettori che legano gli acidi grassi liberi insaturi, e sono in grado di regolare la risposta agli omega 3. Topi carenti di queste proteine, alimentati con una dieta ricca di grassi, sviluppavano infatti obesità e steatosi epatica, insulino-resistenza e maggiore infiammazione del tessuto adiposo. Il blocco nella risposta di questa proteina agli omega 3, aveva infatti un effetto simile ad un'alimentazione con scarso apporto di omega



3, aumentando il rischio di sviluppare obesità. Jeffrey DeLiulis dell'Ohio State University Columbus et al. hanno scoperto che un aumento del grasso viscerale portava ad una diminuzione nelle Treg. Il tessuto adiposo infatti secerne acidi grassi liberi, leptina, adiposina, complemento 3, IL-6, TNF-alfa, e angiotensinogeno.

Quando gli adipociti diventano troppi, si ha una condizione di super-infiammazione, in cui i macrofagi non riescono più ad eliminarli in modo sufficiente per garantire una situazione di equilibrio cellulare. Nel tessuto adiposo normale, ci sono macrofagi di due tipi, quelli "cattivi", M1, con funzione infiammatoria e autofagica, e quelli "buoni", M2, con funzioni antiinfiammatorie, che liberano IL-4, IL-12, IL-16, che riescono a rigenerare i tessuti danneggiati e permettono di stoppare il reclutamento di altre cellule infiammatorie incontrollate.

Nell'obesità gli M2 sono sostituiti dagli M1, vi è una sorta di "switch", che impedisce una buona regolamentazione autofagica ed omeostatica, gli M1 rilasciano IL-6, TNF-alfa provocando superinfiammazione, resistenza insulinica e diabete.

Attualmente non esistono molti farmaci in grado di modulare questo sistema degradativo da poter utilizzare in clinica. Tuttavia, la regolazione dell'autofagia è influenzata dallo stile di vita.

Infatti, la dieta e l'attività fisica agiscono su vie di segnale che sono importanti per la longevità e che, allo stesso tempo, regolano l'espressione e l'attività di enzimi critici del sistema autofagico-lisosomiale.

Alla luce di tutti questi approfondimenti, siamo ora in grado di vedere l'autofagia sotto un'altra luce, se quell'idea iniziale infatti di "mangiare se stessi", poteva avere un'accezione quasi di pericolo, in realtà ora non fa più paura, anzi, ha un'importanza enorme in quanto è vista come un riciclo necessario che sa di "elisir" di lunga vita. Un sapersi arrangiare con ciò che si ha, e una sorta di "arte del riuso", impiegata dal nostro organismo quando si tratta di fare delle scelte importanti, di sopravvivenza.

Scelte mirate, in grado di conservare solo ciò che può servire ed eliminare il superfluo che

crea intasamento, infiammazione, e congestione (proteica), come nel caso delle malattie neurodegenerative, Parkinson ed Alzheimer, sempre in un'ottica di omeostasi, che riesca a vincere anche sulle subdole tattiche dei virus e dei batteri che spesso cercano di manomettere questo sistema equilibrato, evitandola o sfruttandola a loro beneficio. Recenti dati mettono in relazione il SARS-CoV-2 con proteine associate all'invecchiamento. Chissà dunque se l'infezione potrebbe, su lungo periodo, accelerare il processo dell'invecchiamento e/o andare a peggiorare quadri clinici di pazienti affetti da malattie neurodegenerative come il Parkinson.

**Chissà inoltre se, proprio l'autofagia, potrebbe essere quel fil rouge che collega Sars Cov 2 a mTor e al suo sistema di elusione silente. Una sorta di quiete prima della tempesta?**

Una stazione di riciclaggio, dove le tappe sono molte e i controllori giocano ciascuno la loro parte attiva, i vari vagoni fermano la loro corsa in queste fermate: sopravvivenza e salute delle cellule, mancanza di nutrimento e necessità di energia, risposta alle infezioni, cancro, invecchiamento, disturbi degenerativi, metabolismo.

Queste scoperte sono state accolte dai ricercatori di tutto il mondo, la cui sfida nei prossimi anni sarà quella di indagare i meccanismi che regolano l'attività dell'autofagia in tutte queste "stazioni", nell'ottica anche di generare dei farmaci che permettano sia di curare le patologie associate, che di prevenirle, nonché di promuovere un invecchiamento in salute.

#### Bibliografia

- <https://www.interris.it/primo-piano/dalla-sperimentazione-una-speranza-conto-il-covid-19/>
- <https://italiano.mercola.com/sites/articles/archive/2019/05/10/autofagia.aspx>
- <https://cordis.europa.eu/article/id/169588-what-regulates-regulatory-t-cells/it>
- <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.00043/full>
- <https://www.interris.it/primo-piano/dalla-sperimentazione-una-speranza-conto-il-covid-19/>
- <https://cordis.europa.eu/project/id/623055/reporting>
- <https://www.airc.it/traguardi-dei-ricercatori/scoperto-un-nuovo-mechanismo-di-controllo-del-metabolismo-cellulare>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2846630/>