

1 Sulla Eziologia Genetica della Scorbuto

1.1.1 Irwin Stone

E' ben noto che gli esseri umani privati dell'acido ascorbico svilupperanno lo scorbuto ed in pochi mesi ne moriranno. All'inizio degli anni '30, l'acido ascorbico fu identificato come il principio antiscorbutico nel cibo, che forniva la profilassi contro questa malattia fatale. Nelle due decadi prima della scoperta dell'acido ascorbico, il fattore antiscorbutico era considerato come una sconosciuta sostanza in tracce nei cibi chiamata «vitamina C». Per centinaia di anni in precedenza era empiricamente noto che qualche cosa nei vegetali freschi, nella carne o nel pesce preveniva o curava lo scorbuto.

Lo scorbuto è una malattia molto antica; era menzionata da Ippocrate (Hirsch, 1885) e gli egiziani avevano parecchi geroglifici per scrivere riguardo la malattia (Ebbell, 1938; Bourne, 1944). Nel lungo periodo della preistoria e della storia umana, lo scorbuto aveva causato molte morti, aveva creato più sofferenza umana ed aveva alterato il corso della storia più di ogni altra singola causa. Non appena l'Uomo, o i suoi antenati primitivi, lasciarono il loro ambiente tropicale o semi tropicale, e si spostarono verso i climi temperati dove i vegetali freschi non erano più disponibili per tutto l'anno, cominciarono ad avere guai. Quando l'uomo imparò a cucinare la carne ed il pesce, così riducendo il loro contenuto in instabile acido ascorbico, le loro difficoltà scorbutiche si aggravarono ulteriormente. Ogni anno, nel tardo inverno e primavera, l'intera popolazione, indebolita dai ricorrenti danni dello scorbuto, era decimata dalle invasive infezioni virulente secondarie e da altre malattie. In verità è un caso fortunato per noi, la popolazione umana al momento sopravvissuta, che le necessità di acido ascorbico per la mera sopravvivenza siano basse.

In sostanza, la causa dello scorbuto è la incapacità del fegato umano di sintetizzare l'acido ascorbico. Questa sintesi è comune a quasi tutte le forme di vita ed è realizzata nel fegato della maggior parte dei mammiferi (Chatterjee *et al.*, 1961). Questi mammiferi non possono normalmente contrarre lo scorbuto, non importa quanto poco acido ascorbico o vitamina C ci sia nella loro dieta. Essi fabbricano continuamente una provvista di questa importante sostanza fisiologica in quantità abbastanza grandi. Fino al 1907 lo scorbuto fu considerato primariamente una malattia umana perché nessun altro animale appariva suscettibile ad esso. In quell'anno si scoprì che i porcellini d'India potevano essere resi scorbutici (Holst and Frölich, 1907).

Il fegato dei mammiferi produce acido ascorbico a partire dal glucosio con una sintesi a passi, ciascun passo essendo controllato da un enzima specifico separato (Grollman and Lehninger, 1957; Burns, 1959). Questo completo sistema enzimatico è presente in tutti i mammiferi eccetto l'Uomo, qualche scimmia, i porcellini d'India ed un pipistrello indiano che mangia frutta, *Pteropus medius* (Chatterjee *et al.*, 1961). Queste poche eccezioni sono i soli mammiferi che svilupperanno lo scorbuto se privati di acido ascorbico nella loro dieta. La malattia è rapidamente fatale nei porcellini d'India, soccombono in circa 2-3 settimane.

Il fegato dell'Uomo è privo dell'ultimo enzima nella serie necessaria per convertire il glucosio in acido ascorbico. La mancanza di questo unico enzima, L-gulonolattone ossidase, blocca completamente la sintesi anche se il fegato umano contiene gli altri enzimi intermedi della serie (Chatterjee *et al.*, 1961). L'assenza di questo enzima è causata da una carenza o da un difetto ereditario nel gene necessario per la sua sintesi. Così la sindrome dello scorbuto è una tipica malattia genetica simile nell'eziologia ad altre riconosciute malattie genetiche come la fenilcheturia (PKU), la galattosemia, l'alcaptonuria e le molte altre di questa lista di anomalie metaboliche genetiche che aumenta con continuità. Queste malattie genetiche sono tutte causate da un difetto ereditario nel gene che controlla la sintesi dell'enzima particolare la cui assenza o mancanza di attività causa la specifica sindrome metabolica patologica.

Anche se il difetto genetico implicato nella sintesi umana dell'acido ascorbico sembra essere chiaramente definito nella genetica biochimica, l'acido ascorbico è ancora visto dalla Medicina come «vitamina C». Non mi è stato possibile trovare nessun riferimento che tenti di cambiare l'attuale classificazione dello scorbuto come un disturbo nutrizionale o avitaminosi per assegnargli la sua vera posizione di malattia genetica. A causa di questa mancanza di riconoscimento del suo status genetico propongo il nome di *Ipoascorbemia*, per la sindrome dello scorbuto, nel rispetto dei livelli generalmente abnormemente bassi di acido ascorbico nel sangue che possono esistere nei pochi mammiferi con questo difetto genetico. Lo scorbuto franco può quindi essere considerato come la estrema conseguenza della *Ipoascorbemia*.

La malattia genetica, *Ipoascorbemia*, ha eziologia simile a quella di riconosciute malattie genetiche quali la PKU e le molte altre, con una notevole differenza nell'incidenza. Le altre anomalie genetiche sono di una incidenza comparativamente bassa nella popolazione umana, mentre la *Ipoascorbemia* sembra affliggere l'intero genere umano. Pertanto abbiamo una malattia genetica grave e, finora, non riconosciuta, di apparente incidenza universale tra gli umani, che sembra essere stata solo marginalmente o sub-marginalmente "corretta" nel corso dell'intera storia dell'Uomo. La mancanza di una "completa correzione" di questa anomalia metabolica genetica potrebbe essere un fattore molto importante nella incidenza e morbilità delle malattie, nel processo di invecchiamento e nella estensione della vita umana. Il termine "correzione" significa fornire all'individuo acido ascorbico nelle quantità che verrebbero sintetizzate dal fegato se non ci fosse questo difetto genetico. Queste quantità "correttive" calcolate dagli scarsi dati disponibili sono indicate in parecchie volte quelle suggerite, come adeguate, dalla teoria della vitamina C.

La perdita del gene per la sintesi dell'enzima attivo, L-gulonolattone ossidase, probabilmente ebbe luogo in qualche Primate antenato dell'Uomo da una mutazione letale condizionale (Gluecksohn-Waelsch, 1963), forse circa 50 milioni di anni fa. Potrebbe essere possibile collocare meglio quando si è presentata questa mutazione se si seguisse il suggerimento dell'autore di esaminare vari membri dell'ordine dei Primati rispetto a questo sistema enzimatico (Stone, 1965). La ragione per cui questa mutazione sfavorevole non eradicò gli animali mutati risiedeva nella presenza di piccole quantità di acido ascorbico a disposizione nel loro cibo, adeguato per assicurare la loro sopravvivenza.

L'Uomo ha sofferto di questo difetto genetico per tutta la sua intera esistenza ed è stato assolutamente dipendente dal suo cibo per rifornirsi di quantità marginali di

questa sostanza fisiologica che il suo fegato manca di sintetizzare. Egli non è mai stato capace di ricavare dal suo cibo le quantità di acido ascorbico che sarebbero state prodotte dal suo fegato, se giudichiamo ciò dalle quantità sintetizzate da un altro mammifero, il ratto, fornito del sistema enzimatico completo. Il ratto normale non stressato sintetizza acido ascorbico alla velocità di 70 mg per kg di peso corporeo al giorno (Salomon and Stubbs, 1961) ed il ratto stressato aumenta la sintesi a 215 mg per kg al giorno (Conney *et al.*, 1961). Questo è equivalente alla produzione da 4.9 a 15.0 di acido ascorbico al giorno calcolato per il peso di 70 kg di un adulto umano. A causa dei magri ammontari dello instabile acido ascorbico nei cibi, è semplicemente impossibile ingerire abbastanza peso di materiale edibile da fornire queste quantità in grammi di acido ascorbico.

Questa non è la prima volta che è stata affrontata la possibile non adeguatezza dei cibi nel fornire livelli ottimi di acido ascorbico. Bourne, nel 1949, notò che per i nostri più vicini parenti mammiferi, i grandi primati, il loro cibo principe sono i vegetali. Egli stimò che un gorilla nel suo habitat naturale consuma circa 4.5 grammi di acido ascorbico al giorno. Anche il gorilla presumibilmente soffre dello stesso difetto genetico dell'Uomo. Bourne suggerì anche che le attuali dosi giornaliere raccomandate in mg potrebbero essere lontane dalle quantità ottime e forse avrebbero dovuto essere invece misurate in grammi al giorno. Egli dichiarò. "Forse è naturale per il nostro sangue ed i nostri tessuti di essere saturati di vitamina e che ci sia un grande flusso costante, attraverso il nostro sistema urinario, di grandi quantità e che siano escrete nel nostro sudore. Potremmo trovare che dosi continue di vitamina C a questo (alto) livello lungo un considerevole periodo di tempo potrebbero avere una pronunciata ed inequivocabile attività anti infettiva".

Nella precedente stima della produzione di acido ascorbico basata sui dati del ratto, ci si rende conto che c'è una grande disparità tra la dimensione del corpo dei ratti e quella del corpo degli esseri umani, disparità che potrebbe influenzare la estrapolazione. Comunque questi sono gli unici dati disponibili oggi e pone nettamente in evidenza la necessità per molto più lavoro nella a lungo trascurata area della sintesi quantitativa di acido ascorbico nei grandi mammiferi. Se queste grandi cifre sono valide, allora l'Uomo attraverso la sua intera esistenza ha tirato avanti con quantità di acido ascorbico estremamente piccole in contrasto con gli altri mammiferi. Ciò solleva certamente il problema di che cosa è accaduto alla fisiologia dell'Uomo durante questo lungo periodo di tempo e se trarrebbe beneficio dall'essere rifornito di acido ascorbico in quantità comparabili a quelle prodotte da altri mammiferi. Ciò inoltre rivela bene la robustezza della fisiologia umana per essere stata capace di adattarsi a livelli di acido ascorbico così tanto inferiori a quelli degli altri mammiferi.

Lo scorbuto ci ha accompagnato fin dalla preistoria, ma il concetto di malattie genetiche o degli errori di metabolismo innati data solo dal 1908 (Garrod, 1908). Nel corso dei secoli c'è stata una stretta associazione dello scorbuto con la carenza di cibi freschi, così la professione medica ha a lungo guardato alla sindrome dello scorbuto meramente come ad un disturbo nutrizionale. Lo sviluppo delle scienze nutrizionali nell'ultima parte del diciannovesimo secolo e della teoria delle vitamine nelle prime decadi del ventesimo secolo hanno ulteriormente rafforzato la tenuta di questi errati concetti nutrizionali. Quando furono postulate, queste ipotesi sembravano essere una chiara e logica spiegazione dei fatti disponibili. Alla luce della nostra attuale conoscenza, comunque, non c'è ragione per continuare la insostenibile teoria della

vitamina C sulla eziologia dello scorbuto, la cui unica giustificazione è ora di natura storica. Se lo scorbuto fosse una malattia scoperta solo nell'ultima decina d'anni, non c'è dubbio che gli sarebbe stato assegnato il suo giusto posto di malattia genetica.

Le implicazioni del fatto che la sindrome scorbutica è una anomalia metabolica genetica piuttosto che un disturbo nutrizionale è molto più di un'ipotesi affascinante o di una mera questione di semantica. Il riconoscimento della eziologia genetica dello scorbuto ed il bisogno di fornire acido ascorbico ai livelli che sarebbero sintetizzati dal fegato avrebbero conseguenze estremamente importanti in medicina ed in terapia. Presentemente la medicina considera l'acido ascorbico non come un importante prodotto biochimico endogeno mancante, implicato praticamente in ogni processo fisiologico dell'organismo vivente, ma al contrario come vitamina C - meramente uno specifico nutriente esogeno che a livello di tracce previene o cura lo scorbuto.

L'intero campo dell'uso terapeutico dell'acido ascorbico in molte malattie diverse dallo scorbuto è ora accantonato a causa dei risultati clinici confusi ed in conflitto riportati nelle migliaia di articoli pubblicati negli ultimi trenta anni. L'applicazione di questi concetti genetici a questa vasta letteratura medica introduce una misura di ordine nel caos. La maggior parte dei ricercatori clinici che riferiscono in questi articoli sono stati allenati al pensiero che l'acido ascorbico sia la "vitamina C" e pertanto essi trattarono queste altre entità cliniche come se fossero lo scorbuto, dando solo dosaggi vitamin-simili nell'ordine dei milligrammi al giorno ed essi riportarono scarsi o indifferenti risultati clinici. Alcuni altri ricercatori che fortuitamente usavano l'acido ascorbico in dosi di parecchi grammi al giorno furono i soli capaci di riportare successi clinici e perfino cure drammatiche. Senza saperlo, questi ricercatori avevano usato l'acido ascorbico più vicino alla quantità che si presenta nella sintesi dei mammiferi e pertanto avevano superato la *Ipoascorbemia* dei loro pazienti. In tal modo essi mantenevano le risposte fisiologiche a livelli ottimi ed erano capaci di trarre vantaggio da molte delle capacità terapeutiche uniche dell'acido ascorbico. Ci siamo occupati della preparazione di una rivista comprensiva e critica del lavoro clinico sull'uso terapeutico dell'acido ascorbico in malattie diverse dallo scorbuto negli ultimi tre decenni (Stone, in preparazione). I risultati di tale indagine, finora, supportano la tesi esposta.

Questo concetto genetico fornisce un nuovo razionale per l'uso terapeutico di alti livelli di acido ascorbico sia da solo che in combinazione con altri medicinali, ed apre prospettive di test clinici in molte aree restate incolte nelle tre decadi a partire dalla scoperta dell'acido ascorbico. Queste includono aree di fondamentale importanza per l'Uomo come le malattie infettive, le malattie del collagene, le condizioni cardiovascolari, il cancro ed il processo di invecchiamento. Si spera che la pubblicazione di questo articolo stimolerà ulteriore riflessione al riguardo e darà impulso all'inizio della necessaria ricerca clinica.

1.1.2 Sommario

Si è mostrato che lo scorbuto, ora considerato come un disturbo nutrizionale dovuto alla carenza un costituente in tracce del cibo, la vitamina C, è il prodotto finale di una malattia genetica tipica. Questa sindrome da malattia genetica è stata nominata *Ipoascorbemia*. La sua causa primaria è la mancanza ereditaria del - o di un difetto nel - gene che controlla la sintesi dell'enzima L-gulonolactone ossidase. Si tratta di un enzima del fegato dei mammiferi, l'ultimo della serie per convertire il glucosio in acido ascorbico. L'Uomo è uno dei pochi mammiferi che sono privi di questo enzima e che pertanto sono incapaci di sintetizzare il loro proprio acido ascorbico. Il difetto genetico si è presentato nel corso della evoluzione da una mutazione letale condizionale. La sostituzione, riguardo all'eziologia dello scorbuto, della attuale teoria della vitamina C con questo concetto genetico, fornisce importanti e nuovi punti di vista rispetto agli aspetti quantitativi dell'acido ascorbico nella fisiologia umana e fornisce anche nuovi razionali per l'uso di alte dosi di acido ascorbico nella normale fisiologia e nella clinica di entità diverse dallo scorbuto.

1.1.3 Riferimenti

- BOURNE G. H. (1944). Records in the older literature of tissue changes in Scurvy. *Proc. Royal Soc. Med.*, 37: 512-516.
- BOURNE G. H. (1949). Vitamin C and immunity. *Brit. J. Nutrit.*, 2: 341-346.
- BURNS J. J. (1959). Biosynthesis of L-ascorbic acid; basic defect in Scurvy. *Amer. J. Med.*, 26: 740-748.
- CHATTERJEE I. B. et al. (1961). Aspects of ascorbic acid biosynthesis in animals. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 92: Art. 1, 36-55.
- CONNEY A. H. et al. (1961). Metabolic interactions between ascorbic acid and drugs. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 92: 115-127.
- EBBELL B. (1938). *Alt Aegyptische Bezeichnungen für Krankheiten und Symptoms*. Oslo.
- GARROD A. E. (1908). Inborn errors of metabolism. *Lancet.*, II: 1-7, 73-79, 142-148, 214-220.
- GROLLMAN A. P., LEHNINGER A. L. (1957). Enzymatic synthesis of L-ascorbic acid in different animal species. *Arch. Biochem.*, 69: 458-467.
- GLUECKSOHN-WAELSCH S. (1963). Lethal genes and analysis of differentiation. *Science.*, 142: 1269-1276.
- HIRSCH A. (1885). *Handbook of Geographical and Historical Pathology*. Vol. II. The New Sydenham Society, London.
- HOLST A., FROHLICH T. (1907). Experimental studies relating to ship Beriberi and Scurvy. II. On the etiology of scurvy. *J. Hyg.*, 7: 634-671.
- SALOMON L. L., STUBBS D. W. (1961). Some aspects of the metabolism of ascorbic acid in rats. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 92: Art. 1, 128-140.
- STONE I. (1965). Studies of a mammalian enzyme system for producing evolutionary evidence on man. *Amer. J. Phys. Anthrop.*, 23: 83-86.

- In Preparation. The Application of Modern Concepts of Ascorbic Acid to Health and Therapy.

Indirizzo dell'autore: Dr. Irwin Stone, 208 Winchester Ave., Staten Island, N. Y. 10312, U.S.A.

Da “*Acta Geneticae Medicae et Gemellologiae*”, 1966, Volume 15, pp. 345-350

NB: *Eziologia: lo studio della causa o delle cause di una malattia.*