

La Malattia Genetica, l'Ipoascorbemia

Un Nuovo Approccio ad un' Antica Malattia
e Alcune sue Complicazioni Mediche

IRWIN STONE

(Traduzione a cura di Finali Michaela Monica)

Attualmente L-gulonolattone ossidase, un enzima del fegato, non è ampiamente conosciuto, nonostante sia coinvolto in quella che può essere definita la più grande catastrofe fisiologica e biochimica mai accaduta all'Uomo nel corso della sua Evoluzione. L' L-gulonolattone ossidase è l'ultimo di una serie di enzimi utilizzati dal fegato dei mammiferi per sintetizzare l'acido ascorbico dal glucosio. La biosintesi di acido ascorbico è un processo base vitale, che si verifica in quasi tutti gli esseri viventi siano essi animali o vegetali.

Nel corso dell'evoluzione un Primato, antenato dell'Uomo, ha subito una mutazione letale del gene, che regola la produzione enzimatica delle proteine (Gluecksohn-Waelsch, 1963), eliminando la sua capacità di produrre un enzima attivo. A causa di questa mutazione l'animale e tutta la sua progenie, caratterizzati dal gene difettoso, non furono più in grado di sintetizzare acido ascorbico e per riuscire a sopravvivere iniziarono a dipendere totalmente da generose fonti esterne di tale sostanza.

Nonostante nel corso di diversi milioni di anni l'Uomo, alla fine, si è evoluto dalla sua condizione biochimica iniziale di svantaggio; attualmente soffre ancora di questo difetto genetico (Stone, 1965). Per quel che ne sappiamo, l'intera razza umana porta con sé questo gene difettoso ereditario, per il quale l'Uomo è biochimicamente e fisiologicamente diverso da tutti gli altri mammiferi.

Negli ultimi cinquant'anni il fabbisogno dell'uomo di acido ascorbico è stato considerato come una necessità nutrizionale o dietetica di "vitamina C". Lo scorbuto, malattia letale derivante dalla totale mancanza di assunzione di acido ascorbico, è stato considerato come Malattia da Deficienza Dietetica o Avitaminosi. E' stato recentemente evidenziato che la necessità di assumere acido ascorbico da fonti esterne derivi dalla tipica sindrome genetica, dovuta alla mancanza ereditaria nel fegato umano dell'enzima attivo L-gulonolattone ossidase (Stone, 1966). Lo scorbuto è, dunque, la conseguenza ultima di questa anomalia metabolica ereditaria. Questa malattia è stata chiamata Ipoascorbemia. Il concetto di eziologia genetica dello scorbuto fornisce un nuovo punto di vista e prospettive più ampie sulla quantità di acido ascorbico necessarie per la fisiologia e biochimica umana; spunti completamente assenti nella vecchia ipotesi della "Vitamina C". Alcune delle implicazione mediche di questo nuovo approccio sono oggetto di dibattito in questo documento.

Gli unici mammiferi noti per essere incapaci di produrre autonomamente acido ascorbico nel proprio fegato sono l'Uomo, alcuni tipi di scimmie, i porcellini d'India e un pipistrello Indiano, la cui peculiarità è di cibarsi di sola frutta (*Pteropus medius*). Queste poche specie sono le uniche che possono contrarre lo scorbuto e morire di conseguenza, se privati di fonti esterne di acido ascorbico. Tutti gli altri mammiferi sintetizzano acido ascorbico in discrete quantità. L'incapacità del fegato umano di supportarne la secrezione biochimica attiva pone la chimica fisiologica dell'Uomo su di un livello nettamente inferiore a quello degli altri mammiferi. Quest'ultimi reagiscono a stress biochimici aumentando la produzione di acido ascorbico per far fronte a un fabbisogno maggiore, l'Uomo, invece, esaurisce le scorte di questo metabolita, peraltro già scarse. Un importante fattore nel mantenimento dell'omeostasi biochimica in questi mammiferi è la loro innata capacità di aumentare la produzione di acido ascorbico in condizioni di stress.

Nel corso di infinite centinaia di anni, la fisiologia dell'Uomo si è adattata alle basse dosi di acido ascorbico poiché, anche in periodi di benessere, il cibo da solo non avrebbe mai fornito le quantità di acido ascorbico che il fegato dovrebbe sintetizzare e mettere in circolo nel sistema sanguigno. L'uomo fu fortunato nel riuscire a ottenere qualche milligrammo di acido ascorbico al giorno, quando, invece, la sintetizzazione di questa sostanza in mammiferi di stazza equivalente era di diversi grammi (Stone, 1966). È stato stimato che un gorilla adulto allo stato selvatico (che non ha modo di adattarsi alla peculiare dieta umana), consumando enormi quantità di vegetali freschi, assume circa 4,5 grammi di acido ascorbico al giorno (Bourne, 1949). Ergo, il gorilla presumibilmente soffre dello stesso difetto genetico dell'Uomo.

La carne e il pesce fresco, che nella dieta primordiale dell'uomo erano una ricca fonte esterna di acido ascorbico, persero gran parte di questa sostanza a causa della sua sensibilità all'ossidazione per calore, dovuta alla scoperta del fuoco e allo sviluppo dei diversi metodi di cottura del cibo. Inibizioni dietetiche portarono l'Uomo a privarsi di importanti fonti, costituite da insetti crudi e altri invertebrati. L'agricoltura primitiva, grazie alla facilità di conservazione dei raccolti di cereali, permetteva di avere a disposizione alimenti essenzialmente privi di acido ascorbico. Il fatto che l'Uomo fu in grado di sopravvivere con livelli così bassi di acido ascorbico, se paragonati alle quantità prodotte dagli altri mammiferi, è una testimonianza silenziosa della robustezza e dell'adattabilità dell'organismo umano. L'uomo riuscì a sopravvivere, ma a caro prezzo in termini di malattie, disgrazie e mortalità.

L'attuale fisiologia dell'Uomo ha fatto, quindi, un gran lavoro nell'adattarsi ai bassi livelli di assunzione di acido ascorbico, senza mostrare il minimo sintomo di scorbuto conclamato. Comunque ciò non significa che tutti i processi dipendenti dall'acido ascorbico funzionino a un regime di efficienza massimo, ottimale o perfino marginale. L'organismo umano è in grado di essere afflitto dallo scorbuto biochimico senza mostrare i sintomi clinici della malattia. Ci sono prove che livelli minimi di assunzione "non siano adeguati a mantenere uno stato di un'ottima salute per lunghi periodi di tempo o quando il corpo è colpito da comuni forme di stress" (National Research Council, 1964). E quando gli uomini non sono soggetti a stress?

È interessante, dunque, speculare (tutto ciò che possiamo fare in mancanza di informazioni disponibili nella letteratura medica) su come i vari aspetti della fisiologia dell'uomo reagirebbero alla completa correzione di questo antico difetto genetico. Il termine correzione è usato in modo approssimativo e con esso si intende la somministrazione di acido ascorbico a esseri umani per

lunghi periodi di tempo in quelle quantità che il fegato umano produrrebbe se non avesse subito mutazioni genetiche.

La completa “correzione” di questo difetto genetico è stata possibile solo negli ultimi trent’anni da quando l’acido ascorbico puro è diventato disponibile in grandi quantità. E’ impossibile ottenere la “correzione” completa dipendendo solo dal cibo, come fonte esterna di acido ascorbico, a causa delle scarse quantità presenti e delle limitazioni fisiche nel volume di cibo che si può ingerire. Nel corso di questi trent’anni nessuno ha intrapreso un programma per determinare gli effetti dell’assunzione a lungo termine di acido ascorbico sull’uomo, in quantità simili a quelle sintetizzate dai mammiferi in condizioni normali e di stress. Nei migliaia di documenti comparsi in questi tre decenni dalla scoperta dell’acido ascorbico, ci sono solo scarse informazioni riguardo alle quantità prodotte dal metabolismo dei mammiferi. Tutt’ora le opinioni relative agli approssimativi livelli ottimali di assunzione per l’Uomo differiscono di molto (Consiglio Nazionale delle Ricerche, 1964). D’altro canto, si è sviluppata una vasta letteratura alla ricerca di dosi minime di acido ascorbico necessarie a prevenire la comparsa dei sintomi dello scorbuto conclamato. Una sostanza come l’acido ascorbico, con ampie e vitali funzioni in così tanti processi biochimici vitali, sembrerebbe avere un ruolo più utile per l’ Uomo che non solo quello di prevenire lo scorbuto. Tutto quello che questa perdita di tempo nella ricerca scientifica ha ottenuto è stato di determinare quanto la fisiologia umana si sia ben adattata al basso livello di assunzione per un periodo così lungo.

La falsa nozione e l’ottuso concetto dell’ipotesi della “vitamina C”, considerata come la causa dietetica della sindrome dello scorbuto, ha dominato il pensiero medico per così tanto tempo che è stato vietato il perseguimento della ricerca clinica con il vigore e l’approfondimento richiesto. Per definizione il termine “vitamina” indica una traccia di sostanza nel cibo. Negli ultimi trent’anni molti ricercatori, indagando sulle applicazioni terapeutiche dell’acido ascorbico in terapie contro malattie diverse dallo scorbuto, l’hanno considerato come una traccia di sostanza vitaminica, i cui livelli minimi sono stati giudicati sufficienti per curare lo scorbuto. Non è mai stata provata la somministrazione di alti dosaggi, paragonabili a quelli che altri mammiferi avrebbero sintetizzato in simili condizioni di stress da patologie. Dopo un approfondito riesame della letteratura medica, durante la preparazione di un libro in materia, l’autore pensa che abbiamo a malapena intravisto le potenzialità dell’acido ascorbico in ambito terapeutico. La mancanza di chiari e consistenti risultati clinici in questi precedenti lavori è dovuta al fatto che gli investigatori si siano concentrati sul rilevamento di “carenze vitaminiche” a livelli di traccia di sostanza e abbiano tralasciato la somministrazione di alti dosaggi di acido ascorbico, necessari al mantenimento nel sangue dei livelli superiori alla soglia renale, che invece potrebbero essere terapeuticamente efficaci. Certamente essi non hanno tratto vantaggio dalla logica e dal fondamento razionale di queste grandi dosi, relative alla nuova teoria del difetto genetico. C’è, chiaramente, bisogno di molto altro lavoro clinico in questo campo, ma dovrebbe essere impostato su una teoria più ampia, secondo la quale l’Uomo è semplicemente un altro mammifero e i requisiti di acido ascorbico nella sua condizione biochimica e fisiologica ottimale sono simili a quelli di altri mammiferi.

Tutti gli attuali studi statistici sull’Uomo quali l’Aspettativa di Vita, l’Incidenza e la Frequenza delle Malattie, sono basati su dati ottenuti da studi sulla cosiddetta popolazione “normale”. Questa popolazione, comunque, nella sua totalità, ha sofferto di questo difetto genetico per tutta la propria

vita, così come i suoi genitori e i suoi avi. L'assunzione di acido ascorbico da parte di questa popolazione "normale" sarebbe molto inferiore rispetto al livello minimo marginale supportato dal concetto di malattia genetica e per gran parte della popolazione, in alcuni momenti della propria vita, sarebbe perfino inferiore ai livelli minimi secondo gli standard della "Vitamina C". E' risaputo che gli scorbutici hanno una minore resistenza alle infezioni. Dunque che cosa succederebbe alle statistiche sull'Incidenza, sulla Frequenza delle Malattie e sull'Aspettativa di Vita se fossero applicate a una popolazione in cui questo difetto genetico venisse "corretto" sin dall'infanzia? I nostri cosiddetti individui "normali" potrebbero risultare abbastanza "anormali" se comparati a una popolazione di individui completamente "corretti".

Abbiamo appena menzionato la "correzione" di questo difetto genetico a partire dall'infanzia, ma cosa succederebbe se questo difetto venisse corretto in età prenatale? E' ora riconosciuto che la gravidanza è uno stress biochimico che richiede una quantità di acido ascorbico maggiore; l'attuale teoria "vitaminica" raccomanda, in via cautelativa, un incremento della dose giornaliera che va dai 70 milligrammi ai 100 milligrammi (Consiglio Nazionale delle Ricerche, 1964). "Correggendo" completamente questo difetto genetico, somministrando a future mamme ampie quantità di acido ascorbico, paragonabili a quelle sintetizzate in simili condizioni di stress da gravidanza da parte di altri mammiferi, si potrebbero avere bambini più sani e forti, meno complicazioni durante il travaglio e probabilità di aborto più basse? E' noto da molto tempo che lo scorbutico, nelle cavie gravide, produce evidenti deterioramenti dell'embrione e dei tessuti materni, determinando un alto rateo di aborti (Harman e Gillum, 1937; Harmon e Warren, 1951; Ingier, 1915; Kramer, 1933). Anche in questo campo c'è molto spazio per nuove teorie e altrettanti test.

La sintesi di un'importante proteina dei tessuti, il collagene, è un processo che dipende dall'acido ascorbico; il collagene è un componente strutturale, che comprende almeno un terzo delle proteine dell'organismo. Lo squilibrio di questa sintesi biochimica vitale, in seguito alla privazione di acido ascorbico, causa alcune dei più allarmanti sintomi dello scorbutico. L'assunzione di acido ascorbico a livelli di poco inferiore ai minimi, comunque troppo alti per avere acute reazioni di scorbutico ma troppo bassi sul lungo periodo per garantire la sintesi del collagene a livelli ottimali, può essere la scintilla che scatena una serie di malattie legate al collagene quali artrosi, reumatismi e perfino i diversi processi di invecchiamento. Per l'Uomo sono tutte condizioni di stress biochimico, nelle quali all'aumento del fabbisogno di acido ascorbico ne corrisponde, invece, un livello sempre più basso. E' stato recentemente dimostrato (Steven, 1965) che la struttura del collagene nei tessuti reumatici è diversa dal collagene normale. La completa "correzione" del difetto genetico, ottenuta attraverso il mantenimento di livelli ottimali di sintesi e di riparazione del collagene, può dare origine a un organismo altamente resistente alle malattie reumatiche. Questo nuovo fondamento logico fornisce, anche, solide basi per l'utilizzo terapeutico di acido ascorbico in dosi di 25 o 50 grammi giornalieri, se non maggiori. Mentre negli ultimi trent'anni sono state condotte innumerevoli ricerche, senza alcun successo, sull'uso terapeutico dell'acido ascorbico, in qualità di "vitamina", per curare condizioni reumatiche, non ci pervengono studi medici in cui l'acido ascorbico è stato utilizzato in dosaggi prossimi a quelli necessari a "correggere" completamente questo difetto. L'acido ascorbico è stato utilizzato in dosaggi simili solamente nell'ambito di terapie volte a combattere malattie virali. Nonostante l'acido ascorbico fosse conosciuto da tempo come un potente agente virucida atossico (Amato, 1937; Holden e Molloy, 1937; Holden e Resnick, 1936; Jungeblut, 1935; Kligler e Bernkopf, 1937; Lojkin, 1936; Lominski, 1936; Martin, 1940), vennero

riportati successi clinici nel suo utilizzo solamente quando venne testato alle dosi prossime ai livelli “correttivi” (Greer, 1955; Klenner, 1949, 1951, 1952, 1953).

Nei processi di invecchiamento, il collagene è di primaria importanza. Essendo il principale tessuto proteico strutturale della pelle, del sistema vascolare, di quello scheletro-muscolare e delle variazioni molecolari indotte dall'avanzare dell'età, il collagene avrebbe svariati effetti sull'organismo. Nelle ricerche sulla biochimica e sulla fisica dell'invecchiamento, il collagene ha risposto con una regolarità e una forza uniche tra i vari tessuti dell'organismo umano. Con l'invecchiamento il collagene perde la capacità osmotica di dilatarsi, perdendo di conseguenza l'elasticità. La solubilità in acido del collagene diminuisce e con l'età aumenta la resistenza alla collagenase. Il più alto rateo di perdita di elasticità del collagene tendineo umano pare avvenire tra i trenta e i cinquant'anni, a maturità raggiunta. A causa dell'accorpamento delle molecole alla base dei tessuti, che genera maggior rigidità, i legami intermolecolari compromessi sono stati ritenuti responsabili dei cambiamenti da invecchiamento nel collagene. Sono ancora sconosciuti sia la natura dei legami incrociati del collagene che gli agenti che li accelerano. Si sospetta che il coenzima Q o Ubiquinone sia coinvolto nel processo (Bjorksten, 1962); un lungo processo naturale nel quale i derivati, sostituiti dell'O-Catecolo, darebbero origine agli agenti leganti durante l'ossidazione. Un'altra reazione nelle proteine è la formazione di legami incrociati di sulfido stabile sulle catene peptidiche, grazie a combinazioni ossidanti dei gruppi sulfidrilici contenuti in queste catene. In un individuo completamente “corretto” queste reazioni ossidanti sarebbero inibite dalla continua presenza nei tessuti di alti livelli di acido ascorbico, che ne rallenta notevolmente lo sviluppo, contrastandone l'invecchiamento. In un documento relativo a test clinici sulla prevenzione da parte dell'acido ascorbico delle smagliature addominali in gravidanza, grazie a una migliore produzione e conservazione del collagene, McCormick (1948) fa la seguente dichiarazione profetica sull'acido ascorbico: “le giovani donne di oggi saranno in grado di ricorrere a un genuino cosmetico interno, uno strumento dietetico, allo stesso tempo pratico e piacevole, per evitare di perdere elasticità nei loro tessuti ancora giovanili”. Un nuovo punto di vista sui processi di invecchiamento è ora fornito dalla teoria genetica, rendendo concreta la possibilità di intervenire. Per la prima volta in milioni di anni è possibile “correggere” completamente questo difetto genetico.

L'emorragia è stata considerata a lungo un sintomo patognomico dello scorbuto. Non è che un'altra conseguenza del disturbo del processo di sintesi del collagene, dipendente in tutto e per tutto dall'acido ascorbico, che causa un difetto strutturale nel tessuto delle proteine. La “correzione” completa dovrebbe dare origine a un Uomo i cui sistemi arteriosi, venosi e capillari non sono secondi a nessuno in termini di robustezza meccanica e resistenza allo stress fisico del flusso sanguigno, diventando meno soggetti a danni chimici, meccanici ed emorragie. La “correzione” sul lungo periodo di questo difetto genetico, attraverso la somministrazione di dosi necessariamente alte di acido ascorbico per tutta la vita, potrebbe avere sorprendenti effetti sull'incidenza di malattie cardiopatiche, condizioni cardiovascolari e infarti.

Nel cancro il mantenimento della sintesi del collagene a livelli ottimali potrebbe produrre tessuti robusti e resistenti attorno alle celle tumorali in crescita continua, in modo tale che, essendo quest'ultime saldamente ancorate, non possano staccarsi e creare metastasi (McCormick, 1954, 1959). Inoltre, l'acido ascorbico ha potenti capacità disintossicanti e inibirebbe definitivamente gli agenti cancerogeni sui tessuti, se somministrato agli alti dosaggi richiesti per “correggere” il difetto

genetico (Warren, 1943). Nei mammiferi la reazione all'esposizione ad agenti cancerogeni si manifesta in un incremento della sintesi di acido ascorbico (Boyland e Grover, 1961), mentre nell'Uomo lo stress provocato da un tumore porta a grandi carenze di acido ascorbico (Antes e Molo, 1939; Gaetgens, 1938; Griebel, 1939; Kudlac e Storck, 1938; Schneider, 1938; Spellberg e Keeton, 1939; Vogt, 1939). Risultati interessanti sull'uso dell'acido ascorbico contro il cancro sono stati ottenuti in numerosi test clinici, ma i ricercatori non hanno mai somministrato dosi superiori a un grammo o due al giorno. Anche se questa quantità sanerebbe una carenza "vitaminica", sarebbe di molto inferiore al livello richiesto per "correggere" il difetto genetico. Gli studiosi non hanno mai somministrato acido ascorbico in quantità prossime a quelle che i mammiferi avrebbero sintetizzato in condizioni equivalenti di stress e quindi non hanno mai riprodotto nei loro pazienti la reazione biochimica tipica dei mammiferi. La terapia anti tumorale è un altro campo in cui l'applicazione di questi nuovi concetti genetici dell'acido ascorbico forniscono chiare intuizioni e fondamenti logici per programmi di test clinici, che prevedono l'utilizzo di massicce dosi giornaliere.

Queste sono solo alcune delle numerose possibilità derivate dal concetto di eziologia genetica dello scorbuto e dal fabbisogno umano di acido ascorbico per il mantenimento dell'omeostasi biochimica. La discussione è stata limitata solamente a uno dei sistemi biochimici nel quale l'acido ascorbico è profondamente coinvolto. Questo studio è stato necessariamente breve perchè il presente articolo è solo un sondaggio, scritto principalmente per stimolare il pensiero a partire da queste linee. L'autore tratterà queste e altre malattie in maniera più approfondita in un libro che, attualmente, è in fase di stesura.

In tutti i test clinici proposti su queste dosi "correttive", c'è un ulteriore elemento che andrebbe menzionato; queste dosi possono essere somministrate ai partecipanti senza alcun effetto collaterale. L'acido ascorbico è probabilmente la sostanza meno tossica tra quelle conosciute con simili capacità fisiologiche (Abt e Farmer, 1938; Cass, 1954; Demole, 1934; Kieckebush, 1963; Lamden e Schweiker, 1955; Lowry, 1952). Le dosi dovrebbero essere somministrate più volte e in diversi momenti della giornata in modo tale da simulare il più possibile la sua continua sintesi nel fegato dei mammiferi. Può essere somministrata sia oralmente che per via endovenosa (neutralizzata al corretto pH). C'è un buona ragione evolutiva alla base di questa mancanza di tossicità; sin dalla notte dei tempi gli organismi viventi sono stati soggetti ad alti livelli di acido ascorbico, ammesso che si valuti la sua alta diffusione in tutte le attuali forme di vita dalle più semplici alle più complesse. Se l'acido ascorbico fosse stato in qualche modo tossico sarebbe stato dannoso alla salute e sarebbe stato eliminato da molto tempo dai processi evolutivi.

E' auspicabile che la pubblicazione di questo documento dia il via a più ampi e approfonditi ragionamenti su questa e altre aree della Medicina. In particolare il riconoscere che la comune reazione dei mammiferi necessaria a mantenere l'omeostasi in condizioni di stress biochimico, ovvero l'aumento della disponibilità di acido ascorbico, è applicabile anche all'Uomo. L'acido ascorbico assunto da fonti esterne non dovrebbe essere inteso semplicemente come un farmaco nutrizionale, strettamente correlato ai livelli di traccia di sostanza e volto a sconfiggere lo scorbuto. Il mantenimento a lungo termine dell'efficienza ottimale nelle reazioni biochimiche della fisiologia umana può richiedere acido ascorbico in grandi quantità, le stesse prodotte da altri mammiferi.

Note

L'autore ha ingerito almeno dai 3 ai 5 grammi di acido ascorbico al giorno negli ultimi 10 anni (la stima della quantità che il fegato di un umano sintetizzerebbe in condizioni normali). In condizioni di stress (gravi ferite derivanti da un incidente stradale quasi mortale) le quantità aumentarono fino a 20/40 grammi al giorno per diversi mesi. Durante questo decennio l'autore non ha sofferto di altre malattie (nemmeno un raffreddore) e altresì ha potuto godere di un ottimo stato di salute.

Sommario

E' stato recentemente dimostrato che il fabbisogno umano di acido ascorbico da fonti esterne e lo scorbuto sono la conseguenza di una tipica sindrome da disfunzione genetica, causata da un difetto nel gene che controlla la sintesi della proteina enzimatica, L-gulonolattone ossidasi. La mancanza di questo enzima attivo nel fegato umano impedisce all'uomo di produrre autonomamente acido ascorbico; una sintesi svolta regolarmente da quasi tutti gli altri mammiferi. Il difetto genetico è stato chiamato Ipoascorbemia. Questo nuovo concetto eziologico dello scorbuto fornisce un punto di vista molto più ampio e introduce prospettive molto più ampie, che sono mancate nella teoria nutrizionale degli ultimi cinquant'anni. La "correzione" di questo difetto genetico nell'Uomo è ora possibile grazie alla disponibilità di acido ascorbico in grandi quantità. Con il termine "correzione" si intende la somministrazione per lungo tempo di acido ascorbico in dosi elevate; dosi che il fegato umano sintetizzerebbe se non fosse affetto da questo difetto genetico. In condizioni di stress i mammiferi hanno per molto tempo utilizzato l'accresciuta biosintesi di acido ascorbico per mantenere l'omeostasi. Il difetto genetico impedisce all'Uomo di utilizzare questo importante meccanismo biochimico protettivo per mammiferi. Somministrare acido ascorbico da fonti esterne, in adeguati alti dosaggi necessari per "correggere" completamente il difetto, equivale semplicemente a riprodurre la normale reazione dei mammiferi. Si discute sulle implicazioni della "correzione" completa di questo difetto genetico e si estrapolano, dagli scarsi dati a disposizione nella letteratura medica, le speculazioni sugli effetti della "correzione" nelle malattie reumatiche, cardiovascolari, infarti, tumori e processi di invecchiamento. Questo documento è principalmente un appello per ulteriori teorie riguardo alle possibilità mediche introdotte da questo nuovo concetto e per altri test clinici basati su fondamenti logici derivanti dalla teoria del difetto genetico.

BIBLIOGRAFIA

ABT A. F., FARMER C. J. (1938). Vitamin C — pharmacology and therapeutics. J. Amer. Med. Ass., 111: 1555.

AMATO G. (1937). Action of ascorbic acid on rabies virus and tetanus toxin. G. Batt. Virol. Immun., 19: 843.

ANTES S., MOLO C. (1939). The C balance in tumor disease. Schweiz. Med. Wschr., 69: 619.

- BJORKSTEN J. (1962). Present status of our chemical knowledge. *J. Amer. Geriat. Soc.*, 10: 125.
- BOURNE G. H. (1949). Vitamin C and immunity. *Brit. J. Nutr.*, 2: 341.
- BOYLAND E., GROVER P. L. (1961). Stimulation of ascorbic acid synthesis and excretion by carcinogenic and other foreign compounds. *Biochem. J.*, 81: 163.
- CASS L. J. et al. (1954). Chronic disease and vitamin C. *Geriatrics*, 9: 375.
- DEMOLE V. (1934). On the physiological action of ascorbic acid and some related compounds. *Biochem. J.*, 28: 770.
- GAEHTGENS G. (1938). Vitamin C deficit in gynecological cancer. *Zbl. Gynack.*, 62: 1874.
- GLUECKSOHN-WAELSCH S. (1963). Lethal genes and analysis of differentiation. *Science*, 142: 1269.
- GREER E. (1955). Vitamin C in acute poliomyelitis. *Med. Times*, 83: 1160.
- GRIEBEL G. R. (1939). Vitamine C im Krankheitsgeschehen. *Hals. Arzt.*, 30: 275.
- HARMAN M. T., GILLUM I. (1937). Further observations on reproduction in guinea pigs fed vitamin C at different levels. *Trans. Kansas Acad. Sci.*, 40: 369.
- WARREN L. E. (1951). Some embryological aspects of vitamin C deficiency in the guinea pig. *Trans. Kansas Acad. Sci.*, 54: 42.
- HOLDEN M., MOLLOY E. (1937). Further experiments on inactivation of herpes virus by vitamin C. *J. Immun.*, 33: 251.
- RESNICK R. J. (1936). In vitro action of synthetic vitamin C on herpes virus. *J. Immun.*, 31: 455.
- INGIER A. (1915). A study of Barlow's disease experimentally produced in fetal and new born guinea pigs. *J. Exp. Med.*, 24: 525.
- JUNGEBLUT C. W. (1935). Inactivation of polio virus in vitro by crystalline vitamin C. *J. Exp. Med.*, 62: 517.
- KIECKBUSCH, W. et al. (1963). Investigation on the chronic toxicity of ascorbic acid in the rat. *Z. Ernaehrungswiss.*, 4: 5.
- KLENNER F. R. (1949). The treatment of poliomyelitis and other virus diseases with vitamin C. *Southern Med. Surg.*, 111: 209.
- (1951). Massive doses of vitamin C and the virus diseases. *Southern Med. Surg.*, 113: 101
- (1952). The vitamin and massage treatment for acute poliomyelitis. *Southern Med. Surg.*, 114: 194.
- (1953). The use of vitamin C as an antibiotic. *J. Appl. Nutr.*, 6: 274.

- KLIGLER I. J., BERNKOPF H. (1937). Inactivation of vaccinia virus by ascorbic acid and glutathione. *Nature*, 199: 965.
- KOHN R. R. (1963). Human aging and disease. *J. Chronic Dis.*, 16: 5.
- KRAMER M. M. et al. (1933). Disturbances of reproduction and ovarian changes in the guinea pig in relation to vitamin C deficiency. *Amer. J. Physiol.*, 106: 61 I.
- KUDLAC O., STORCH O. (1938). Über Chemische und Klinische Untersuchungen mit Redoxon. *Wien Med. Wschr.*, 13: 363.
- LAMDEN M. P., SCHWEIKER G. E. (1955). Effects of prolonged massive administration of ascorbic acid to guinea pigs. *Fed. Proc.*, 14: 439.
- LANGENBECK W., ENDERLING A. (1937). Einfluss der Vitamine C auf das Virus der maul- und klauenseuche. *Zbl. Bakt.*, 190: 112.
- LOJKIN M. (1936). Tobacco mosaic virus. *Contrib. Boyce Thompson Inst.*, 8: 4.
- LOMINSKI I. (1936). Inactivation du bacteriophage par l'acide ascorbique. *Compl. Rond. Soc. Biol.*, 122: 766.
- LOWRY O. H. et al. (1952). Effects of prolonged high dosage with ascorbic acid. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 80: 361.
- MARTIN L. F. (1940). Tobacco mosaic virus. *Proc. Third Internat. Congr. Microbiol.*, New York.
- McCORMICK W. J. (1948). Les vergetures de la grossesse et l'avitaminose C. *Un. Med. Canada*, 77: 916.
- (1954). Cancer: The preconditioning factor in pathogenesis. *Arch. Pediat.*, 7: 313.
- (1959). Cancer: A collagen disease, secondary to a nutritional deficiency? *Arch. Pediat.*, 76: 166.
- NATIONAL RESEARCH COUNCIL (1964a). Recommended Dietary Allowances. Sixth Revised Edition, Publ. No. 1146, Washington, D. C., page 24.
- (1964b). *Ibid.*, page VII.
- SCHNEIDER E., (1938). Die Rückwirkung der Krebskrankheit auf den Vitaminhaushalt. *Arch. Klin. Chir.*, 192: 462.
- SPELLBERG M. A., KEETON R. W. (1939). Excretion of ascorbic acid in relation to Saturation and utilization. *Arch. Int. Med.*, 63: 1095.
- STEVEN F. S. (1965). Evidence for the chemical modification of collagen in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 24: 473.
- STONE I. (1965). Studies of a mammalian enzyme system for producing evolutionary evidence on Man. *Amer. J. Phys. Anthrop.*, 23: 83.
- (1966). On the genetic etiology of scurvy. *A. Ge. Me. Ge.*, XV: 3.

VOGT A. (1939). Vitamin C utilization in tumor patients and in patients suffering from lymphogranuloma. *Strahlentherapie*, 65: 616.

WARREN F. L. (1943). Aerobic oxidation of aromatic hydrocarbons in the presence of ascorbic acid. The reaction with anthracene and 3:4-benzpyrene. *Biochem. J.*, 37: 3311.

ricevuta il 14-08-1966

Da *Acta et Geneticae Medicae Gemellologiae*, Volume 16, Numero 1, 1967, pp 52-60

HTML Rivisto 30 aprile, 2007.

Correzioni e la formattazione © 1999-2003 AscorbateWeb