



La grande storia dei Polifenoli (e di Poliphenolia)

Marco Morra
Amministratore Delegato
Poliphenolia srl



POLIPHENOLIA SRL

via Valcastellana, 26 - 14037 Portacomaro (AT)

T 0141.202547 - F 0141.278832 - W poliphenolia.com - info@poliphenolia.com

P.IVA e C.F. 11413240018 - SEDE LEGALE via Giorgio Vecco, 39 - Rivoli (TO)

CAPITALE SOCIALE i.v. € 36,000.00 - Registro dell'Imprese di Torino al n. REA 1211597

La grande storia dei Polifenoli (e di Poliphenolia)

Introduzione

Poliphenolia non produce creme antiinvecchiamento: Poliphenolia, attraverso i suoi prodotti, racconta avventure, anzi, l'avventura piu' grande e incredibile che esista, quella della natura e della vita. Poliphenolia e' un viaggio magnifico e senza fine, che parte dalla dimensione infinita del cielo e del sole, passando per la scala estesa dei paesaggi, delle vigne, attraversa la dimensione del grappolo e dei suoi acini e arriva alla scala dell'immensamente piccolo delle molecole e delle forze che stanno alla base della vita e della natura.

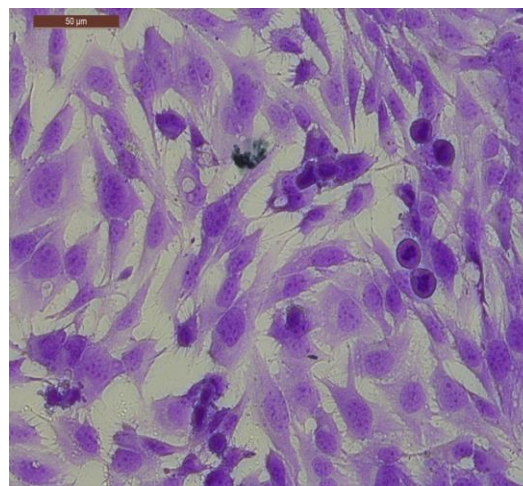


Figura 1: sole, natura, paesaggi, uva, sulla destra cellule animali osservate al microscopio ottico. Sono i protagonisti di questa storia

Il viaggio riparte dall'infinitamente piccolo, percorrendo i sentieri che guidano il cammino delle cellule dei tessuti, il loro continuo pulsare e rispondere agli stimoli esterni, per fare quello che noi siamo. Vogliamo raccontare questo viaggio, per il piacere di condividere tanta meraviglia, per provare e far provare lo stupore della bellezza della natura: quella visibile, con la magnificenza dei colori e delle forme, che richiede sensibilita' e suggerisce poesia; quella invisibile, con l'affascinante storia, che comincia nella notte dei tempi, dei mattoni che sono alla base dell'esistenza nostra e di tutto quello che ci sta intorno e che, combinandosi sulla base di visioni universali che chiamiamo leggi di natura, costruiscono quella cosa che chiamiamo vita.

I polifenoli

Per vivere questo viaggio meraviglioso ci servira' un po' di chimica, che utilizzeremo come per raccontare un quadro. I protagonisti del quadro sono molecole, naturalmente presenti in gran parte del mondo vegetale e vedremo il perche'. Queste molecole sono i polifenoli, a cui Poliphenolia deve il suo nome. Poliphenolia si occupa in particolare dei polifenoli contenuti nell'uva, che in parte vengono trasferiti nel vino durante la vinificazione e in parte rimangono nei residui di vinificazione, come bucce e semi.

Poliphenolia recupera queste molecole preziose dai residui di vinificazione e li utilizza per realizzare creme antiinvecchiamento. La descrizione chimica racconta che un tipico polifenolo dell'uva e' quello rappresentato sotto, in figura 2, si tratta in particolare di una molecola appartenente alla classe dei flavonoidi. Con un po' di pazienza, comprendiamo il modo in cui sono arrangiati gli atomi nella struttura, perche' e' su questo telaio che, come vedremo, si tesse la straordinaria avventura di cui abbiamo parlato. Il polifenolo e' costituito da quello che i chimici chiamano un "anello aromatico", cioe' la struttura esagonale, dove ogni vertice dell'esagono corrisponde a un atomo di carbonio, che vediamo in verde ed e' contenuto

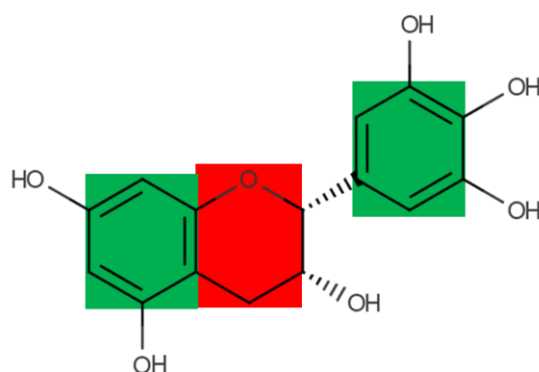


Figura 2: la struttura molecolare di un tipico polifenolo dell'uva, un capolavoro di architettura molecolare che, come tutte le molecole, deve alla sua struttura le sue proprieta' e i benefici per noi

due volte nella molecola del caso specifico riportato. In questa raffigurazione, ogni atomo di carbonio dell'anello aromatico presenta un legame singolo (una sbarretta) e uno doppio (due sbarrette) con l'atomo di carbonio vicino. A uno o piu' atomi di carbonio dell'anello e' attaccato un atomo di ossigeno a cui e' legato un atomo di idrogeno, formando un gruppo -OH, detto ossidrile. L'insieme dell'anello aromatico e dell'ossidrile formano la struttura nota come "fenolo", le strutture che contengono piu' ossidrili sul medesimo anello aromatico sono chiamate polifenoli. Esistono pressoché infinite variazioni sul tema nel mondo vegetale, a seconda di quanti ossidrili sono legati agli anelli aromatici, dove sono posizionati, quali altri gruppi sono eventualmente presenti, quali sono i dettagli della struttura (in rosso) che, nel caso siano presenti due anelli, li congiunge, se eventualmente quella molecola e' legata a un'altra, e mille altre variabili. Inoltre, due o piu' molecole come quelle di figura si possono unire, come vagoni di un treno, formando strutture piu' grosse e aprendo ulteriori variabili. Giusto come indicazione di massima, in una bottiglia di vino rosso ci possono essere fino a circa 3 grammi di molecole di polifenoli, suddivise su piu' di 100 specie diverse. Abbandonando il nostro punto di vista umano, perche' ormai il viaggio sta per iniziare, e ponendoci dal punto di vista delle molecole, aggiungiamo che quei 3 grammi corrispondono all'incirca a 2×10^{21} molecole, cioe' 2 seguito da 21 zeri (ovvero duemila miliardi di miliardi di molecole, dentro quella bottiglia, e solo di polifenoli). In altre parole, in quella bottiglia da 750 millilitri ce ne sono un bel po', per i nostri standard, in fondo la fortuna di Bill Gates, che per molti di noi e' sicuramente immensa, e' solo 76

miliardi di dollari¹. Se trovassimo chi ci cambia tutta la fortuna di Bill Gates in biglietti da 1 dollaro avremmo un bel mucchietto, ma per ottenere il numero di molecole di polifenoli presenti in una bottiglia di vino rosso dovremmo ancora moltiplicarlo per poco meno di 30 miliardi di volte. Per converso, ognuna di esse ha dimensioni dell'ordine del miliardesimo di metro o meno, se prendessimo un millimetro dovremmo ancora suddividerlo un milione di volte per arrivare a quelle che per loro sono le misure tipiche, come per noi il metro. Tuffiamoci quindi in queste dimensioni inconsuete, per cominciare il viaggio basta guardare la figura 2 e porsi quella che l'ex campione del mondo di scacchi Garry Kasparov ha descritto come una delle domande piu' importanti²: perche'? Perche' quella molecola e' fatta a quel modo? Perche' queste molecole sono cosi diffuse nel mondo vegetale? Perche' mai quella molecola puo' far bene alle mie rughe?

L'infinita forza delle piccole cose

Per rispondere a questi perche' dobbiamo tornare indietro in quella che in genere chiamiamo la notte dei tempi, quando la materia iniziava a raffreddarsi e gli elementi a formarsi e combinarsi, nascevano le prime molecole. Tutte interessanti, nuove e belle, ma tra di esse una era destinata a far carriera e proiettarsi in un radioso futuro: la molecola dell'acqua. La formula H₂O che tutti conosciamo, semplice e chiara come acqua, racchiude uno dei piu' straordinari strumenti di comunicazione che esistano e che hanno consentito di formare la vita e il mondo: una piccola asimmetria. La molecola d'acqua e' riportata in figura 3, vista su un piano essa ha una forma a V, con l'atomo di ossigeno che occupa il vertice.

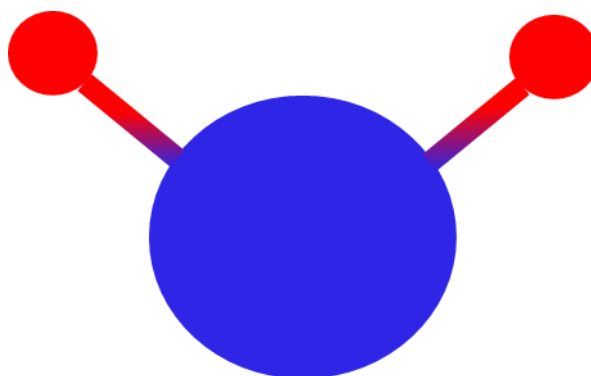


Figura 3: la molecola dell'acqua, una delle molecole piu' semplici, ma.....

La distanza tra l'atomo di ossigeno e quelli di idrogeno e' poco meno di 0,1 nanometri, cioe' poco meno di un decimiliardesimo di metro. Sappiamo che gli atomi sono elettricamente neutri e il loro nucleo e' circondato da elettroni. Nella molecola dell'acqua gli elettroni condivisi tra ossigeno e idrogeno passano statisticamente piu' tempo vicino all'atomo di ossigeno. Il legame tra ossigeno e idrogeno, pur se complessivamente neutro, assume quindi un carattere "polare": mediamente, l'atomo di ossigeno e' un po' piu' carico negativamente, quello di idrogeno un po' piu' positivamente. Cose del genere capitano in tanti

¹ <http://www.forbes.com/forbes-400/>

² G. Kasparov, Gli scacchi, la vita, Mondadori, 2007, p. 42

legami e tanti atomi, ma essendo l'atomo di idrogeno il piu' piccolo e semplice che esista, quel piccolo sbilanciamento di carica ripartito sul suo piccolo volume vuol dire tanto, si sente molto. Essendo la molecola d'acqua cosi' piccola e semplice, quel piccolo sbilanciamento sentito tanto da due dei suoi tre componenti, pesa tanto e ne determina le proprieta'. Una molecola semplice semplice e un piccolo sbilanciamento di carica: sembrano cose da niente, ma da questo viene fuori la nostra vita³. Infatti, due molecole d'acqua che stanno vicino non si possono disporre come vogliono, ma preferenzialmente l'atomo di idrogeno di una (con il suo piccolo surplus di carica positiva) si sentira' attratto dall'atomo di ossigeno dell'altra molecola, dove trovera' un gradevole sbilanciamento verso la carica negativa. Una cosa analoga fara' una terza molecola e cosi' via all'infinito. Le molecole d'acqua hanno quindi dei vincoli nel come posizionarsi, vincoli che derivano da una lieve disomogeneita' nella distribuzione della carica, che crea una forza che attrae una zona preferenzialmente positiva di una molecola verso una preferenzialmente negativa di un'altra. E' una forza che unisce!⁴ Questa lieve asimmetria di distribuzione di carica, con la direzione obbligata che le altre molecole simili dovevano assumere e la forza intermolecolare che ne deriva, aveva posto nella materia in formazione le basi uno strumento di crescita formidabile: ora esisteva un verso, una direzione, finalmente non tutti i punti dell'universo della materia erano uguali, qualcuno era sbilanciato verso la carica positiva, qualcuno verso quella negativa! Per andarsi a mettere tra due molecole d'acqua era necessario avere una forza piu' grande di quella che orientava l'atomo di idrogeno di una verso l'atomo di ossigeno dell'altra e porsi in un'orientazione giusta. Si parla spesso della perfezione della sfera, dovuta alla sua ineffabile isotropia, al non consentire l'esistenza di direzioni privilegiate. Se ci fossero state solo sfere perfette all'inizio dei tempi, come l'asino di Buridano⁵ non avremmo saputo che direzione scegliere per costruire la vita. Ma quella direzione, quella piccola asimmetria della molecola di acqua,

³ Che i dettagli di forze intermolecolari cosi' piccole siano di interesse anche su scala molto piu' grande e' evidente a chiunque abbia dimenticato una bottiglia di vetro piena d'acqua nel freezer: congelando, le molecole d'acqua che allo stato liquido sono orientate, ma hanno una certa possibilita' di fluttuare e muoversi, quando assumono l'ordine e la immobilita' richiesta dallo stato solido si devono posizionare in formazione precisa, seguendo le distanze e l'orientamento dettati dalla densita' di carica. Per questo motivo, l'acqua e' uno dei pochi liquidi che, congelando, aumenta di volume, provocando l'esplosione della bottiglia di vetro che la contiene. Poiche' non tutti i mali vengono per nuocere, il fatto che il ghiaccio occupi piu' volume (sia quindi meno denso e piu' leggero) dell'acqua liquida, comporta che il ghiaccio dei fiumi stia in superficie e i pesci e la vita che essi contengono possano continuare a procedere, nuotando in allegra discrezione nell'acqua liquida presente sotto la lastra di ghiaccio superficiale

⁴ A chi non si e' mai chiesto come mai l'acqua e' utilmente liquida nell'intervallo di temperatura della nostra vita e per passare allo stato gassoso richiede 100 gradi, mentre molecole triatomiche, quadriatomiche o pentaatomiche semplici come lei, come l'anidride carbonica CO_2 , l'ammoniaca NH_3 o il metano CH_4 sono dei gas, si puo' far notare che questo e' dovuto proprio alla necessita', per passare allo stato gassoso, di rompere la forza che unisce le molecole d'acqua allo stato liquido, che e' assente nell'anidride carbonica e nelle altre molecole citate

⁵ Secondo un apologo attribuito a Giovanni Buridano, filosofo, logico e rettore dell'Universita' di Parigi nella prima parte del 1300, un asino affamato e assetato accovacciato in modo equidistante da due mucchi di fieno con, vicino a ognuno, un secchio d'acqua, non ha nulla che lo determini ad andare da una parte piuttosto che dall'altra. Perciò, resta fermo e muore

citando uno che di liquidi se ne intendeva e sarebbe arrivato qualche miliardo di anni dopo, era il punto di appoggio su cui si stava per sollevare il mondo⁶.

Le molecole della vita

Ora si, che si poteva costruire! Una struttura con elevata densità di carica poteva disporsi liberamente nell'acqua, era idrofila, si scioglieva in essa (sale). Una molecola che non presentava asimmetrie o sbilanciamenti di carica che potessero andare a dialogare con quelli presenti sulla molecola d'acqua, se ne stava in disparte, era idrofoba (olio). Se si voleva costruire una struttura complessa, una nuova molecola, e orientarla in un certo modo, ora tutto era semplice. Un po' di densità di carica ben distribuita da una parte e quella si sarebbe orientata verso l'acqua, mentre se su quella stessa molecola esistevano delle porzioni idrofobe se ne sarebbero state lontane e si sarebbero associate a porzioni idrofobe di altre molecole. All'interno di queste porzioni potevano capitare cose diverse, si stava all'asciutto anche se la molecola era immersa nell'acqua, lei li non voleva saperne di entrare, avrebbe perso la gradevole interazione tra densità di cariche diverse. Molecole diverse potevano interagire tra loro a seconda che lo sbilanciamento di carica che qualche loro porzione presentava fosse favorevole o meno all'incontro, se valesse la pena di perdere l'abbraccio con l'acqua per averne uno ancora più forte. La forza dell'acqua trovava la complicità di un elemento straordinario, il carbonio, che sapeva costruire catene lunghissime e forme splendide, decorate qua' e la' grazie all'aiuto degli altri elementi della chimica organica, ossigeno, azoto, fosforo, zolfo, da quella densità di carica che faceva parlare le molecole tra loro e con l'acqua, le faceva abbracciarsi o respingersi. Su questi principi si poteva costruire di tutto, si formavano strutture complesse, acidi nucleici, zuccheri, proteine, enzimi, fosfolipidi che si assemblavano in membrane e organelli, che a loro volta si assemblavano in cellule. Questa sì che era vita!

La protezione

Tra le tante meraviglie architettoniche molecolari che si andavano formando, le possibilità offerte dal carbonio avevano portato alla realizzazione, tra le innumerevoli costruzioni, delle molecole dei polifenoli, come quelle di figura 2. Gli ossidrili di cui abbiamo parlato sono porzioni idrofile, che stanno volentieri a contatto con l'acqua e consentono dialoghi chimici con altre molecole. Gli anelli aromatici sono porzioni ad alta densità elettronica, buoni anche questi per tante cose. Una molecola come tante, all'inizio della storia, ma che presentava caratteristiche che le avrebbero fatto passare tutte le selezioni che la vita stava preparando, per farla diventare una delle principali protagoniste del mondo vegetale e con grandi effetti anche in quello animale. Si cominciava con la necessità di proteggere la crescente vita vegetale dalla luce ultravioletta del sole. Le prime forme di vita si erano sviluppate in acqua, che filtrava le radiazioni ultraviolette solari dannose alla vita, perché rompono i legami presenti nel DNA portando alterazioni genetiche, in un'epoca in cui non c'erano ancora atmosfera e lo strato protettivo di ozono. Fuori dall'acqua, però, c'era una terra da colonizzare, ma solo le forme vegetali con un'adeguata protezione dalle radiazioni UV potevano avventurarsi alla sua conquista. I dettagli della struttura dei polifenoli li rendono ottimi filtri

⁶ La celebre frase attribuita a Archimede Pitagorico è più fedelmente: "datemi un punto d'appoggio e solleverò la Terra", ma poiché allora la Terra non c'era ancora, la possiamo accogliere nella sua forma più ampia, citata con altrettanta frequenza

della luce UV, esercitando un notevole effetto protettivo. Le prime forme di vita vegetale che uscirono dall'acqua, pare, si portarono dietro, nei canalicoli idratati dei loro organi, un buon bagaglio di polifenoli. Anche perché, se è vero che ci sono tante molecole che assorbono nell'UV e che sono filtri efficaci, quella costruzione di figura 2 aveva qualcosa di più. Uno dei motivi per cui le radiazioni UV sono dannose è che creano radicali liberi. Nei legami delle molecole gli elettroni sono accoppiati, cioè, ritornando all'acqua, nel legame OH l'atomo di ossigeno mette un elettrone e l'atomo di idrogeno ne mette un altro, formando la coppia di legame. Ci sono condizioni, come ad esempio certe radiazioni UV, che rompono un legame così che un atomo si trova con il suo elettrone senza compagno, a cui si dà il nome di radicale libero, e si getta su ogni cosa che trova per poter riacquistarlo. Un radicale libero è un pericolosissimo vampiro che gira barcollando, per piantare i suoi denti nel primo che capita, estrarne un atomo da appaiare al suo elettrone spaiato, trovando finalmente la pace, ma rendendo la sua vittima, a sua volta, un vampiro in cerca di vittime! E se chi incontra è DNA, proteine, membrane cellulari, molecole della vita in genere, il danno può essere letale, perché la vampirizzazione a catena che ne consegue le rende incapaci di svolgere la loro funzione. Strutture chimiche come quelle di figura 2 affrontano un radicale libero senza subire danni, perché la conseguenza del morso (un elettrone spaiato) viene delocalizzata sulla sequenza di anelli aromatici, dove gira tranquillo senza fare male. In pratica, il morso è poco più che solletico, e il pericoloso vampiro viene redento e trasformato in una molecola mansueta, senza ulteriori conseguenze. Bene, quelle molecole che erano così brave a assorbire pericolosa radiazione UV erano anche brave a neutralizzare i pericolosissimi radicali liberi. Valeva la pena di portarle con sé, mentre il mondo vegetale si addentrava negli intricati meandri dell'evoluzione.

Le tante funzioni

I meravigliosi colori di tanti fiori, frutti, foglie, i colori dell'uva e del vino sono dovuti in larga misura a una delle tante classi di cui si compongono i polifenoli, gli antociani. Ma perché hanno colori così belli? Ogni molecola assorbe luce: è come se la luce finisse in una scatola, e quanto più è lunga la scatola tanto più è lunga la lunghezza d'onda della luce assorbita. Moltissime molecole, da piccole scatole, assorbono, in modo più o meno efficace, le brevi lunghezze d'onda della luce UV, tra cui, come abbiamo visto, tutti i polifenoli. In una particolare classe di polifenoli nota come antociani, però, la sequenza di doppi legami coniugati (cioè alternati a legami singoli) "allunga" la scatola costruita dalla molecola di polifenolo fino a farla diventare in grado di assorbire anche le lunghezze d'onda del visibile. Nella figura 4 si vede la struttura

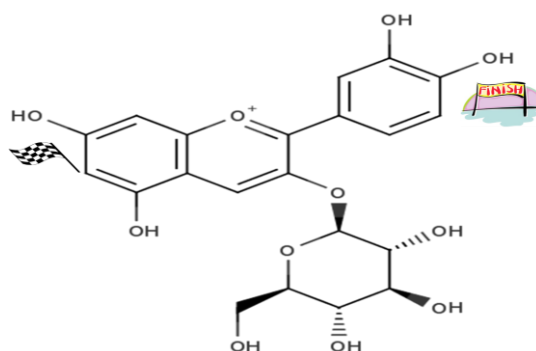


Figura 4: la struttura molecolare di un tipico antociano, una delle molecole a cui dobbiamo la bellezza dei colori dei fiori e dei frutti

molecolare di un tipico antociano, con una sequenza di legami coniugati che parte dall'anello aromatico di sinistra e arriva fino a quello di destra, come indicato in figura. Una sequenza così lunga di doppi legami coniugati assorbe lunghezze d'onda nel visibile, come riportato in figura 5, in cui si vede uno "spettro di assorbimento" di una miscela di polifenoli estratti da bucce di uva. La linea indica quanta luce viene assorbita dalla molecola a ogni lunghezza d'onda. Normalmente, la luce visibile è composta da tutte le lunghezze d'onda e viene scomposta nei suoi componenti, ad esempio, nel fenomeno dell'arcobaleno. Nel nostro spettro, nella parte sinistra della figura, si vede che viene assorbita tutta la luce nella zona del viola (è l'assorbimento dell'ultravioletto che protegge dalle radiazioni dannose di cui abbiamo parlato in precedenza), fino a parte del verde. Il colore che noi percepiamo è la miscela di ciò che resta, come indicato nella parte destra della figura, i toni caldi del rosso, del giallo, di quello che resta di verde, blu e viola.

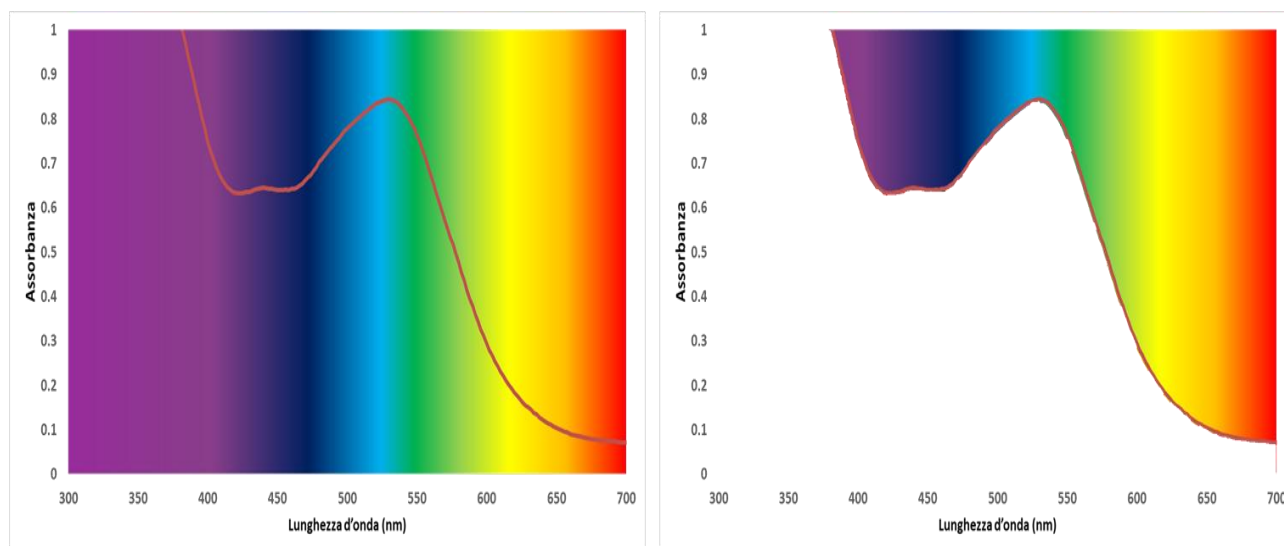


Figura 5: lo spettro di assorbimento della luce visibile di polifenoli da vino, sulla destra la luce che rimane dopo l'azione filtrante della molecola

Cambiando qualche dettaglio della molecola vengono assorbite più o meno le lunghezze d'onda responsabili dei vari colori, dando origine alla meravigliosa varietà della tonalità di colore che ci offrono i fiori, i frutti, le foglie in particolari momenti. Già, le foglie. La figura 5 ci va vedere che viene assorbito anche parte del colore verde, la luce a questa lunghezza d'onda è essenziale per la sintesi clorofilliana. Questa osservazione indica un altro significativo effetto protettivo degli antociani. In particolari momenti, troppa luce, troppo caldo, foglie ancora giovani, un eccesso di radiazione nel verde può portare a un "sovraccarico" della funzione clorofilliana, con perdita di efficienza e danneggiamento degli organelli preposti a questa funzione. Ancora una volta, grazie alla loro struttura molecolare, i polifenoli esercitano un'azione protettiva, filtrando l'eccesso di luce verde che potrebbe essere dannoso. In tanti giardini la siepe di Photinia viene usata come ornamento, per quelle belle foglie giovani di un meraviglioso rosso prima di assumere il verde della maturità. La fase rossa rappresenta un momento di attiva sintesi di molecole con azione di filtro della luce verde, con i nostri polifenoli che vengono in soccorso delle giovani e tenere foglie,

proteggendole dalla luce per loro eccessiva. Noi, in genere, diciamo semplicemente che sono foglie di un bel colore, e in realtà lo sono, ma sono inoltre una meraviglia di ingegneria molecolare, se le guardiamo anche con gli occhi degli straordinari meccanismi che ne regolano lo sviluppo e i rapporti con l'ambiente che le circonda.



Figura 6: le foglie giovani di Photinia, con i bellissimi colori dovuti agli antociani che le proteggono dalla luce eccessiva

Caspita che fortuna! Queste strutture molecolari che sono così brave a assorbire pericolosa radiazione UV, che sono brave anche a neutralizzare radicali liberi, sono anche brave a proteggere dalla luce eccessiva! Offrono un pacchetto di funzioni irrinunciabile. Se non ci fossero, bisognerebbe inventarle! Era un successo, ormai nessuna pianta poteva fare a meno di loro!

E tutte le altre funzioni

E così, una delle innumerevoli strutture molecolari partorite dalla forza modellante della molecola d'acqua e dall'ingegno della chimica del carbonio, concentrava in sé tante funzioni essenziali per la sopravvivenza delle piante diventandone un componente irrinunciabile e forgiandosi, pur mantenendo la propria identità

di base, in mille e mille variazioni sul tema per rispondere alle esigenze specifiche di un vegetale e per svolgere ancora piu' compiti. Oggi e' noto che i vegetali rispondono a quasi tutte le situazioni di stress biotico e abiotico (inclusi azione degli erbivori, patogeni fungini e virali, ferite, estremi di temperatura, luce eccessiva, radiazioni UV, sbilanciamento nei nutrienti minerali, siccita', salinita', mancanza di ossigeno, esposizione all'ozono, erbicidi) aumentando i propri livelli di antociani⁷. Non sono ancora completamente chiari i meccanismi del perche' questo capita, ma e' certamente correlato all'azione protettiva ad ampio spettro concentrata in queste molecole, a causa della loro struttura. Non sta bene richiamare, discutendo di effetti documentati da rigorosi studi scientifici e fondati su precise ragioni molecolari, il famoso "elisir contro tutti i mali" di tanti racconti fantastici, ma una pianta direbbe probabilmente che si tratta proprio di quello. E accanto a queste azioni fondamentali, nel corso delle ere la natura ha trovato nei dettagli delle infinite variazioni sul tema delle molecole di polifenoli, secondo schemi che strutturisti molecolari e botanici stanno cercando di comprendere completamente, il modo di appioppare loro numerosi altri compiti essenziali, tra i quali l'azione come segnali chimici di attrazione di insetti per l'impollinamento e la dispersione dei semi, la difesa contro microbi patogeni e molti altri ancora. Ce n'era a sufficienza per avere da fare per ere, ma il mondo si stava popolando anche di altre creature, che al contrario dei vegetali scorrazzavano per il pianeta, ma che come loro erano costituiti da molecole e sovrastrutture molecolari costruite sulla chimica dell'acqua e del carbonio. E una di queste creature non tardo' a scoprire l'utilita' di alcune classi di polifenoli per certi lavoretti....

I polifenoli e il mondo animale

La storia dell'incontro tra uomini e polifenoli e' probabilmente iniziata con l'alimentazione e l'ingestione di vegetali. Il tema del contributo dietario dei polifenoli e dei loro metaboliti e' ovviamente vastissimo e studiatissimo. E' interessante ricordare che ci sono evidenti e scientificamente associati effetti dei polifenoli sulla salute⁸, secondo meccanismi riconducibili ad alcune delle azioni protettive descritte in precedenza, a cominciare dal noto effetto sulla longevita' conseguente al moderato consumo di vino fino ai recenti studi sul ruolo dei polifenoli contenuti nel the verde sulla densita' ossea⁹. C'e' del meraviglioso nel pensare che una molecola del mondo vegetale abbia azioni specifiche su molecole e meccanismi molecolari del mondo animale. E' proprio perche' noi viventi siamo tutti costruiti sul medesimo alfabeto, che parte da quella piccola asimmetria di cui abbiamo discusso. E non c'e' barriera che tenga, tutte le molecole parlano il medesimo linguaggio universale, in una fratellanza amplissima e in un ristrettissimo intervallo di temperatura, di pressione e composizione atmosferica, che consente la vita nella forma che conosciamo. E dialoga oggi, dialoga domani, gli uomini non tardarono a scoprire che certi componenti vegetali avevano una grande azione sulle pelli degli animali, conciadole e rendendole immarcescibili e resistenti, utili per

⁷ Flavonoids : chemistry, biochemistry, and applications, edited by Ø. M. Andersen and K. R. Markham, CRC press, Taylor & Francis Group, ISBN 0-8493-2021-6, 2006, p. 408

⁸ A. Scalbert, I.T. Johnson, M. Saltmarsh "Polyphenols: antioxidants and beyond", Am J Clin Nutr 2005;81(suppl):215S–7S

⁹ Z. Chen, M. B. Pettinger, C. Ritenbaugh, A. Z. LaCroix, J. Robbins, B. J. Caan, D. H. Barad, I.A. Hakim (2003), "Habitual tea consumption and risk of osteoporosis: a prospective study in the women's health initiative observational cohort" Am. J. Epidemiol. 158, 772–781

vestiti e tende. Chi svolgeva questo lavoro venne in seguito chiamato tanner, da un termine germanico che significava corteccia, perché la concia richiedeva l'uso di certe cortecce. Più avanti, si capì che l'azione della corteccia era dovuta a certe molecole che essa conteneva, che non si poterono chiamare che tannini. E, ovviamente, queste molecole appartenevano alla classe dei polifenoli, i suoi ossidrili erano ideali per interagire con gruppi polari presenti sulle molecole di proteine (innanzitutto, collagene) di cui era fatta la pelle, e la struttura ampia, con gli anelli aromatici, costruiva un ponte robusto che univa e rinsaldava fibrille di collagene diverse. Questa funzione tecnologica dei polifenoli si rivelò di grande aiuto all'umanità, che continuò a progredire e sviluppare conoscenza. E man mano che la conoscenza aumentava, nuove e sorprendenti forme di dialogo tra polifenoli vegetali e proteine animali venivano scoperti. La biologia molecolare attuale ci spiega che tutto quello che capita nel nostro corpo, crescita, malattie, fatica, movimento, sonno, proprio proprio tutto, è mediato da molecole proteiche, che segnalano alle nostre cellule e tessuti cosa fare, cosa cambiare, dove orientarci, in processi a cascata incredibilmente complessi. Queste molecole-segnaie vengono prodotte quando gli eventi che ci capitano stimolano l'attività del gene che le produce. Alcuni geni, ad esempio, si attivano per innescare l'invecchiamento dei nostri tessuti. Bene, sfogliando le pagine del giornale di "Medicina ossidativa e longevità cellulare", si può leggere che un polifenolo dell'uva "acetila il gene Sirt3, che poi attiva FoxO3 portando all'attivazione del cammino PINK-1/PARKIN potenziando la fissione mitocondriale e la mitofagia"¹⁰. Detto così può sembrare un po' oscuro, ma la mitofagia è un meccanismo di riparazione cellulare intimamente legato all'invecchiamento, e questi studi, eseguiti su tessuti di topo, indicano in modo scientificamente rigoroso un effetto di antiinvecchiamento sul tessuto del cuore promosso dall'azione del polifenolo. Quel polifenolo mantiene il tessuto del cuore giovane, o almeno ne ritarda l'invecchiamento! È un risultato straordinario, è bellissimo, è una molecola miracolosa, ma....ma come può essere che il complesso cammino dei geni che presiedono all'antiinvecchiamento del cuore sia attivato da una molecola nata in un mondo senza cuore? (nel senso che, le forme di vita animali si sono sviluppate molto dopo rispetto alle piante). Non c'è risposta sicura a questa vertigine, se non quella (un po' vaga) che le interazioni tra molecole avvengono secondo il linguaggio universale che le ha forgiate agli inizi dei tempi. E che, se proprio andiamo a guardare bene, anche un granello di sabbia è stato generato ere prima rispetto all'ingranaggio in cui si andrà a infilare, e che nessun piccione è tenuto a sapere che l'auto lì sotto è stata appena lavata. Semplicemente, capita, e quando capita si realizza e ne prendiamo nota, mentre non sapremo mai dei milioni di volte in cui l'evento non si è realizzato! Insomma, non c'è risposta sicura, ma dobbiamo prendere atto, dati alla mano, che tra le tante molecole proteiche con cui scambiare due piacevoli interazioni, fortunatamente (?), alcuni polifenoli amano interagire in modo da inserirsi tra i dialoghi di Sirt3, FoxO3, PINK-1/PARKIN e ringiovanire il tessuto del cuore.

¹⁰ S. Das, G. Mitrovsky, H. R. Vasanthi, and D. K. Das, "Antiaging Properties of a Grape-Derived Antioxidant Are Regulated by Mitochondrial Balance of Fusion and Fission Leading to Mitophagy Triggered by a Signaling Network of Sirt1-Sirt3-Foxo3-PINK1-PARKIN", *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, Volume 2014, Article ID 345105, 13 pages, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/345105>

I polifenoli e la pelle

Al di là dell'esempio citato, sono ormai numerose le evidenze scientifiche che indicano come il dialogo tra alcuni polifenoli e la pletera di molecole che governano il comportamento delle nostre cellule sia molto attivo e che porti, dal punto di vista nostro e dei nostri tessuti, a benefici spesso significativi. Allo stesso modo, è evidenza scientifica corrente il ruolo importante che i polifenoli esercitano in un meccanismo essenziale per la nostra vita, la difesa. Non bisogna infatti dimenticare che, se si dovesse rappresentare con un'immagine quello che capita ogni istante in molti distretti del nostro corpo, una scelta opportuna sarebbe quella della raffigurazione di un assedio in cui sia in corso una furiosa e cruenta battaglia tra assediati (i nostri sistemi di difesa, in primis le cellule del sistema immunitario) e assediati (batteri, radiazioni, virus, ogni cosa estranea al nostro funzionamento). Gli assediati sparano furiosamente per combattere gli assediati ed è a questa continua azione di difesa che dobbiamo la nostra sopravvivenza. Può però anche capitare che, nel furore di una battaglia che si combatte senza sosta, il volume di fuoco sia tale che non vengano solo colpiti gli assediati, ma anche i nostri stessi tessuti, che risultano così danneggiati dal fuoco amico. Può capitare che, per alcune lievissime anomalie a livello genetico presenti in qualche individuo, per l'età o per l'insorgere di affezioni, il delicato meccanismo che controlla il "fate fuoco" e il "cessate il fuoco" si sregoli. I nostri difensori assediati, sempre con le armi in spalla e pronti all'azione, attaccano al minimo segnale ma non sentono l'ordine di smettere, continuando a sparare all'impazzata, colpendo di tutto. Come in quelle risse da saloon di tanti film western, la lotta tra buoni e cattivi distrugge tutto il locale.

Esistono molte patologie riconducibili ad un eccesso di fuoco amico, in molti distretti, dal sistema cardiovascolare a quello scheletrico, ma il campo di battaglia che, a causa della sua visibilità, più di ogni altro ci evidenzia le conseguenze della continua lotta tra assediati e assediati è la pelle. Terra di confine per definizione, la nostra pelle è costantemente soggetta ad attacchi di ogni genere, interni e esterni che possono alterare la sua condizione e funzione, portando invecchiamento, fotoinvecchiamento, infiammazione, disfunzioni immunitarie. È curioso pensare come sotto l'apparente splendore di una pelle vellutata si celi una lotta continua e terribile, dove, a lungo andare, il fuoco delle armi nemiche e amiche distrugge i tessuti, ne limita l'elasticità, creando quelle fosse che chiamiamo rughe, generando le macchie, insomma, quei visibili danni di guerra che sono i segni del tempo.

Come Colt e Winchester erano le armi tipiche del far-west, le battaglie molecolari che si svolgono nel nostro corpo e sulla nostra pelle si identificano con un altro tipo di arma, prodotta in continuazione con meccanismi sofisticati dai nostri sistemi di difesa: i radicali liberi, in particolare presenti su molecole che contengono ossigeno, da cui l'acronimo ROS (Reactive Oxygen Species). Avevamo già incontrato questi pericolosi vampiri parlando dell'effetto delle radiazioni UV del sole. È curioso che nel regno vegetale e in quello animale le armi molecolari possano essere così simili, ma abbiamo visto che siamo tutti organizzati sulla medesima asimmetria, che ha evoluto strumenti comuni. I ROS sono l'arma prediletta dei nostri sistemi di difesa, efficaci e potenti contro ogni sorta di nemico, capaci di mirare dritti alla struttura molecolare, alla parete cellulare o al DNA di batteri e invasori in genere. Ma proprio perché così terribilmente efficaci e distruttivi, sono sempre da tenere sotto controllo. Una produzione eccessiva o sbilanciata, frequente conseguenza dell'età o di patologie, come abbiamo visto, si rivolge contro noi stessi, danneggia i componenti delle nostre stesse pareti cellulari, distrugge i nostri tessuti, portando perdita di funzione e alterazioni in cellule amiche, in un quadro di cieca follia autodistruttiva che ricorda da vicino la

celebre descrizione di Lucrezio, spesso invocata come prova della sua, di follia, sulle conseguenze dell'uso degli animali feroci in battaglia¹¹.

Lotta senza tregua alle innumerevoli minacce, perdita di controllo dei meccanismi di difesa e produzione eccessiva di radicali liberi con generazione di meccanismi di ossidazione, sono tutte cose che a lungo andare stancano e che hanno da sempre corrugato la pelle dei visi che si sono affacciati a questo mondo. Ma era ed e' quel medesimo mondo che, come abbiamo visto, dall'alba della vita ospitava le forme molecolari dei polifenoli che dovevano il loro successo, accanto a un mare di altre funzioni, anche alla capacita' di rendere innocui i radicali liberi, svolgendo un'azione antiossidante. Doveva succedere prima o poi, era inevitabile che si incontrassero. In qualche momento, su qualche faccia, qualcuno porto' quelle molecole del regno vegetale nel mezzo del campo di battaglia della pelle, con ROS che fischiavano da tutte le parti, i loro radicali liberi che piantavano i denti nel delicato collagene del viso, quella pelle che si afflosciava. Era almeno qualche centinaio di milioni di anni che di la', nel regno vegetale, i polifenoli si divertivano a cacciare i radicali liberi generati da ogni forma di stress, non sembrava loro vero avere questo nuovo interessante parco-giochi a disposizione. "Piccolo il mondo, vero?" pare abbia detto il primo polifenolo che, con l'abilita' inarrivabile dell'antica consuetudine, catturava e ammansiva il suo primo, sbigottito, radicale libero della pelle.

Le creme

E adesso tocca a noi, che e' tutta un'altra storia, piu' recente ma ugualmente appassionante. E' una grandissima fortuna far parte di questo viaggio nelle dimensioni e nel tempo e poter costruire sulla conoscenza che generazioni di ricercatori e migliaia di esperimenti hanno sviluppato. E che si continua a sviluppare e applicare in nuove direzioni: siamo stati tra i primi a utilizzare i polifenoli da bucce e semi di uva nei materiali per applicazioni in medicina, ascoltando il dialogo che ancora una volta si rinnovava tra queste molecole provenienti dal mondo vegetale e quelle che governano i nostri processi di guarigione, di riparazione dei nostri tessuti¹². Abbiamo imparato tanto da queste esperienze e abbiamo ancora una volta utilizzato il linguaggio delle molecole, dell'acqua, dell'architettura del carbonio, per realizzare creme che mettessero a disposizione della difesa della nostra pelle le caratteristiche che hanno fatto grande la storia dei polifenoli: l'interazione con il collagene, il ringiovanimento cellulare, l'efficacia dell'azione contro i radicali liberi. Le formulazioni sono studiate accuratamente riducendo al minimo tutto quello che non e'

¹¹ "Usarono a scopo di guerra anche i tori, e provarono a scagliare contro il nemico i cinghiali feroci. Alcuni misero in testa alle proprie forze i leoni, con domatori armati e addestratori crudeli capaci di frenarli e trattenerli con le catene; ma inutilmente, perché, imbizzarriti dalla strage confusa, scompigliavano senza nessuna distinzione le fila, scuotendo da tutte le parti le tremende criniere, e i cavalieri non riuscivano più a calmare i cavalli atterriti e ad indirizzarli col freno contro i nemici. Le leonesse infuriate balzavano da ogni parte, assaltando al volto chi le affrontava e colpendo alle spalle chi non sospettava, e stringendoli li rovesciavano a terra feriti e vinti, avvinghiate a loro coi morsi e con gli artigli ricurvi. I tori scavalcavano i guidatori, li calpestavano con gli zoccoli, e da sotto ferivano con le corna i fianchi e il ventre dei cavalli, sconvolgendo minacciosamente il terreno. I cinghiali mordevano coi forti denti anche gli alleati, tingendo furiosi col proprio sangue le lance spezzate, e compivano una strage confusa di cavalieri e di fanti"
Tito Lucrezio Caro, *De Rerum Natura*, Libro V vv. 1307-1327

¹² G. Iviglia, D. Bollati, C. Cassinelli, E. Torre, M. Morra: "Dreamer: An Innovative Bone Filler Paste For The Treatment Of Periodontitis" World Biomaterials Congress Montreal, 2016

essenziale e potrebbe interferire nell'azione dei polifenoli. La loro efficacia viene esaltata combinandole in modo studiato con un altro campione dei meccanismi molecolari che controllano la vita e la riparazione tissutale, l'acido ialuronico, anch'esso attore protagonista delle nuove applicazioni dei materiali in medicina e anch'esso attore protagonista di una storia altrettanto interessante e sconfinata che quella dei polifenoli, nel corso dell'evoluzione della vita animale¹³. A questa grande avventura scientifica si aggiunge l'enorme valore etico di andare a recuperare queste preziose molecole in miniere abbandonate, bucce e semi di uva al termine del processo di vinificazione. Una montagna di scarti, nella visione comune, una miniera di inestimabile valore se, come abbiamo cercato di sottolineare in questa storia, allarghiamo la nostra dimensione in un viaggio incredibile dall'infinitamente grande del tempo all'infinitamente piccolo delle molecole. Insegnandoci il valore enorme che grazie alla cultura riconosciamo in quelli che, senza di essa, chiameremmo scarti, crediamo fermamente che ancora una volta i polifenoli accompagnino un'evoluzione. Abbiamo fondato un'associazione per promuovere questi valori¹⁴. I nostri prodotti vengono sviluppati mediante progetti e collaborazioni con coltivatori di uva e produttori di vino che come noi condividono la visione dei tesori di natura e territorio, collaborando su aspetti diversi di un patrimonio comune. Selezioniamo i loro tesori, li analizziamo per capire qualità e quantità delle molecole presenti, li formuliamo per renderli disponibili per la pelle e la sua difesa. Realizziamo la visione di creme antiinvecchiamento dalla scienza e dal territorio. Nelle fasi di messa a punto, nei test di laboratorio vengono coltivate cellule della pelle, vengono messe a contatto con una sostanza che rilascia radicali liberi ed è sempre un'emozione grandissima quando si constata che in presenza dei polifenoli le cellule, che in assenza di essi vengono uccise dai radicali liberi, conservano la loro vitalità. E ci si immagina la faccia di quei poveri radicali liberi, che dopo aver patito i polifenoli nel mondo vegetale, dopo averli riincontrati in quello animale, se li ritrovano di fronte anche nel mondo in provetta dei test in vitro. Piccolo il mondo, vero?

Per tutti questi motivi, i nostri prodotti non sono solo bellezza, non sono solo creme. Sono natura, molecole, cellule, geografia, clima, personesono vita. E c'è del meraviglioso nell'essere tutti assieme dentro un vasetto: natura, cellule, molecole, meccanismi, geni, polifenoli, tempo, ere, paesaggi, produttori di uva, di vino, pelle, visi, sorrisi. C'è infinitamente tutto. E' bellissimo!

¹³ M. Morra "Engineering of Biomaterials Surfaces by Hyaluronan", *Biomacromolecules*, 2005, 6; 1205-1223

¹⁴ www.associazioneinnuva.it