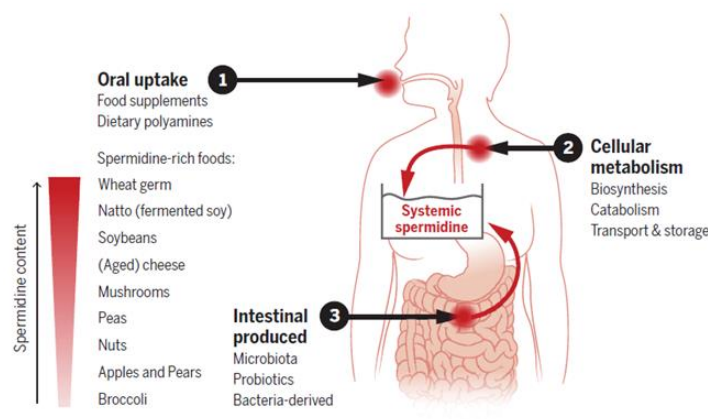




# SENOLITIC-S99®

La spermidina è un composto poliamminico presente in natura, contenuta in diversi alimenti [1] e generalmente abbondante nella dieta mediterranea [2]. Sono infatti ricchi in spermidina il germe di grano, i cereali integrali, i formaggi, i funghi, le pere e numerosi vegetali, quali broccoli, cavolfiori, peperoni verdi, soia fermentata e piselli [1]. È presente anche nel corpo umano, in particolare nello sperma, da cui è stata isolata per la prima volta e da cui deriva il suo particolare nome. Un'altra fonte di sintesi all'interno del corpo umano è rappresentata dal microbiota intestinale (Figura 1).



**Figura 1.** Fonti dietetiche ed endogene di spermidina.

La spermidina viene utilizzata come nutraceutico per sostenere la normale funzione immunitaria, la salute dei capelli e, più in generale, per rallentare il normale processo d'invecchiamento. Alcuni studi sull'uomo associano, infatti, un elevato apporto alimentare di spermidina ad un incremento della vita media [3].

## RUOLO FISILOGICO

La spermidina interviene nel controllo metabolico delle cellule, partecipando a numerose funzioni all'interno dell'organismo umano, tra cui [2]:

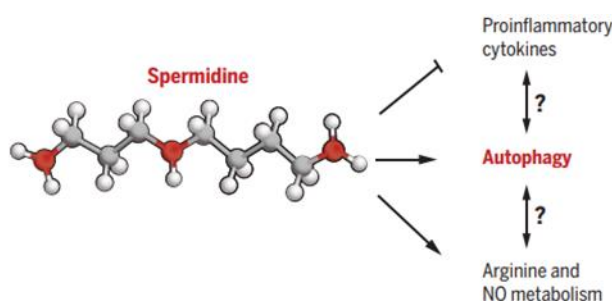
- la protezione dallo stress ossidativo;
- l'azione antinfiammatoria;
- la proteostasi, ovvero il mantenimento dei normali livelli funzionali delle proteine all'interno della cellula;
- l'omeostasi cellulare, regolando la crescita, la proliferazione e la morte delle cellule;
- la stabilizzazione del DNA e dell'RNA;
- la conservazione della funzione mitocondriale;
- la prevenzione della senescenza delle cellule staminali.

La spermidina sarebbe inoltre in grado di svolgere interessanti effetti cardioprotettivi e neuroprotettivi [2].

## SPERMIDINA E AUTOFAGIA

Alcune evidenze scientifiche mettono in luce la capacità della spermidina di attivare l'autofagia e di rallentare il declino correlato all'età [4].

L'autofagia è un processo auto-degradativo che induce la distruzione dei componenti intracellulari invecchiati, danneggiati o disfunzionali ad opera dei lisosomi. Di fatto, rappresenta un processo di rinnovamento cellulare, mediante il quale le cellule sviluppano una maggiore resistenza allo stress ossidativo e sono indotte a degradare proteine mal ripiegate e altri componenti cellulari disfunzionali, come per esempio i mitocondri invecchiati, che producono un eccesso di specie reattive dell'ossigeno, deleterie e pericolose per la salute della cellula stessa.



**Figura 2.** Schema dei principali meccanismi alla base degli effetti della spermidina.

La correlazione tra spermidina e attività autofagica è stata evidenziata anche grazie all'utilizzo di modelli animali geneticamente modificati con meccanismi autofagici silenziati, nei quali la spermidina non ha mostrato svolgere alcun effetto benefico [5, 6, 7].

L'autofagia sembra svolgere un ruolo importante nella prevenzione di malattie neurodegenerative e correlate a un precoce invecchiamento. Uno studio condotto su soggetti centenari ha evidenziato come questi individui possiedano geni che sovra-regolano in modo significativo le vie autofagiche-lisosomiali e che tale patrimonio genetico possa essere trasmesso alla prole [8].

Condizioni patologiche associate all'invecchiamento, come ad esempio la neurodegenerazione e le malattie cardiovascolari, sono direttamente collegate all'accumulo intracellulare di "detriti tossici". La rimozione dei rifiuti cellulari e delle componenti disfunzionali attraverso l'autofagia costituisce una via ben documentata per la prevenzione dell'invecchiamento e delle principali patologie ad esso correlate [9, 10, 11].

## **SPERMIDINA E LONGEVITA'**

Grazie alla sua capacità di regolare l'espressione genica, la spermidina potrebbe essere definita una vera e propria "molecola della longevità".

Alcuni studi preliminari, condotti sia *in vitro* che *in vivo* su animali, hanno messo in luce la capacità della spermidina di prolungare la durata della vita di alcuni organismi, come lieviti, nematodi, mosche e topi [12]. A seconda della specie, l'incremento è stato dal 15 al 25% ed ha coinvolto l'attivazione di processi di autofagia cellulare.

La spermidina riduce inoltre lo stress ossidativo e aiuta le cellule ad eliminare i componenti dannosi, ottimizzando i processi metabolici [13]. Alcuni ricercatori hanno quindi ipotizzato che potrebbe indurre tale attività anche negli esseri umani, ritardandone l'invecchiamento [12]. È emersa infatti una correlazione tra la spermidina e i vari marker dell'invecchiamento dal momento che i suoi livelli diminuiscono con l'avanzare dell'età.

Negli esseri umani, le diete ricche di spermidina sono state associate a una ridotta mortalità complessiva, sia cardiovascolare sia correlata al cancro [12, 14]. In questi studi, l'elevato apporto alimentare di spermidina ha fatto registrare una riduzione dell'incidenza di morte, anche dopo correzione con possibili fattori di confondimento, tra cui l'età, l'indice di massa corporea, il consumo di alcol, il diabete, la sindrome metabolica, l'attività fisica, il sesso, lo stato socioeconomico e le abitudini alimentari.

Questo supporta l'idea che la spermidina potrebbe effettivamente essere coinvolta nella riduzione di molti fattori implicati nelle morbidità e ne prospetta interessanti applicazioni preventive e salutistiche [3].

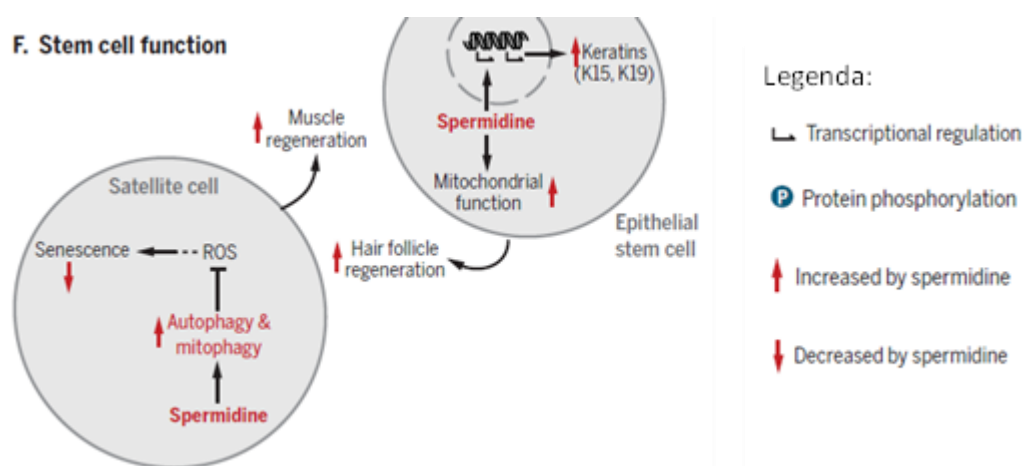
## **SALUTE DEI CAPELLI**

I potenziali effetti benefici della spermidina sui follicoli capillari erano già emersi in alcuni precedenti studi su modelli animali. Tali studi, condotti sia *in vitro* che *in vivo*, hanno mostrato la

capacità della spermidina di favorire sia l'allungamento del fusto del capello, sia di prolungare la sua fase di crescita (fase anagen), poiché in grado di stimolare le cellule staminali che portano alla crescita dei capelli [14].

In due recenti studi *in vitro* effettuati su colture cellulari di follicoli umani si è valutata l'efficacia della spermidina nel migliorare l'allungamento del fusto del capello e nel prolungare la fase anagen, aumentando la proliferazione dei cheratinociti epidermici nella matrice dermica [14]. Gli effetti anti-apoptotici e la promozione dell'anagen sono stati confermati, sempre *in vitro*, anche con l'utilizzo della N1-metilspermidina, un suo metabolita stabile [15].

L'esatto meccanismo con cui la spermidina esercita i suoi effetti benefici sul follicolo umano non sono ancora del tutto chiari. È stato dimostrato in precedenza che la spermidina può modulare il profilo di espressione genica dei follicoli, potenzialmente rilevanti per il ciclo di crescita dei capelli umani. Inoltre, il suo metabolita N1-metilspermidina esercita effetti antiossidanti ed antinfiammatori sui follicoli [14].



**Figura 3.** Meccanismi alla base degli effetti sui follicoli capillari della spermidina.

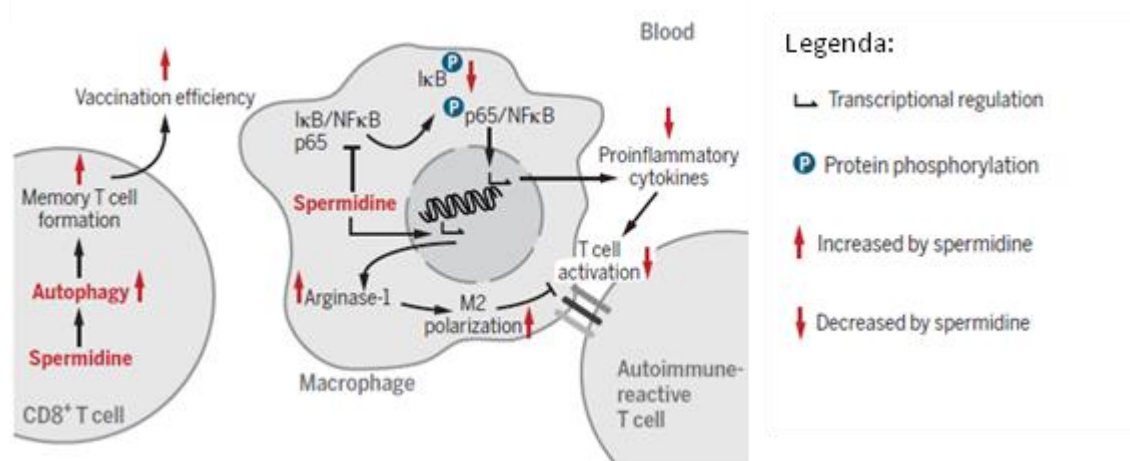
Uno studio clinico condotto su 100 persone sane ha dimostrato l'efficacia di un integratore alimentare a base di spermidina nel prolungare la fase "anagen", e nell'invertire il passaggio da questa alle fasi catagen e telogen. Questi effetti potrebbero essere attribuiti sia ad un aumento nella proliferazione, sia ad una riduzione dell'apoptosi delle cellule del bulbo pilifero, come emerso dalla determinazione dei livelli di Ki-67 (marker di proliferazione cellulare) e c-Kit (marker di apoptosi) [16].

## SISTEMA IMMUNITARIO

Alcune evidenze scientifiche ottenute mediante studi *in vivo* condotti su animali da laboratorio, hanno evidenziato l'efficacia della spermidina nella prevenzione dell'immunosenescenza, ovvero del processo di invecchiamento del sistema immunitario, e nella formazione dei linfociti T della memoria [17, 18].

Uno studio condotto su topi anziani ha messo in luce la capacità della spermidina di aumentare la produzione di anticorpi, in particolare i linfociti B, la cui funzionalità spesso è ridotta negli anziani [6].

La spermidina sembra inoltre in grado di migliorare la generazione e la funzionalità dei linfociti della memoria, analogamente a quanto noto per altre molecole capaci di indurre l'autofagia (come, ad esempio, la metformina e la rapamicina). In un altro studio condotto sempre su topi anziani, è emerso come la risposta dei linfociti T CD8+ alla vaccinazione antinfluenzale sia stata incrementata in seguito a trattamento orale con spermidina, in modo autofagia-dipendente, sottolineando l'importante ruolo di questo meccanismo alla base del processo di formazione delle cellule immunitarie di memoria [18].



**Figura 4.** Meccanismi alla base degli effetti immunomodulatori della spermidina.

Inoltre, ulteriori studi hanno riscontrato nella spermidina effetti antinfiammatori, anch'essi in parte legati alla stimolazione dell'autofagia in diversi contesti fisiopatologici. La supplementazione dietetica di spermidina nei topi ha infatti ridotto le concentrazioni plasmatiche del Fattore di Necrosi Tumorale-alfa (TNF- $\alpha$ ) e altre citochine pro-infiammatorie [6].

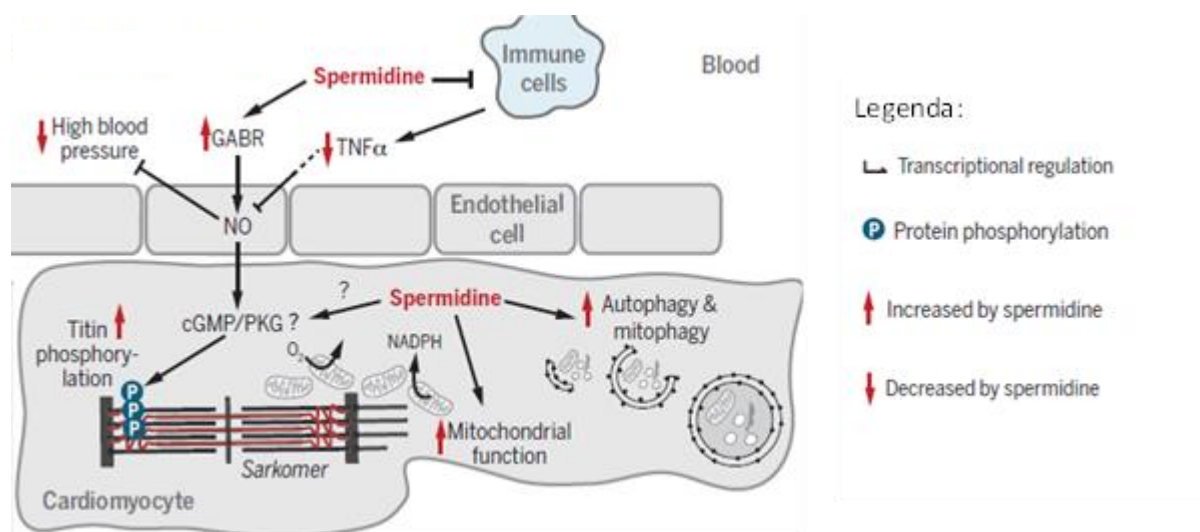
## SINDROME METABOLICA

In uno studio *in vivo* condotto su topi, l'assunzione orale di spermidina ha indotto una significativa riduzione dell'aumento di peso, del grasso viscerale, dell'intolleranza al glucosio e dell'insulino-resistenza rispetto al gruppo controllo, nonostante gli animali fossero alimentati con una dieta ricca di grassi [19].

Inoltre, in alcuni studi *in vitro* e *in vivo* su animali, la somministrazione di spermidina ha dimostrato svolgere effetti cardioprotettivi mediati da pathway complementari, quali l'autofagia, la riduzione della pressione sanguigna e dell'aterosclerosi (Figura 5) [6].

Allo stesso modo, un'elevata assunzione alimentare di spermidina è associata a una riduzione della pressione sanguigna e, di conseguenza, ad un minor rischio cardiovascolare [2]. La

spermidina, infatti, oltre a sopprimere l'espressione delle citochine pro-infiammatorie, aumenta la disponibilità di ossido nitrico (NO) a livello endoteliale e riduce i processi di ossidazione cellulare [20].



**Figura 5.** Meccanismi alla base degli effetti cardioprotettivi della spermidina.

## SPERMIDINA E COVID-19

In un rapporto preliminare, i virologi della *Berlin Charité* hanno individuato nella spermidina un possibile supporto utile a contrastare l'infezione da virus SARS-CoV-2, responsabile del COVID-19. In questo studio è emerso che i coronavirus sono in grado di inibire la sintesi della spermidina, al fine di evitare la propria degradazione e la formazione di risposte immunitarie innate. Di conseguenza, il meccanismo di difesa cellulare mediato dall'autofagia viene ridotto al minimo, favorendo la riproduzione del virus [21].

I test *in vitro* effettuati hanno riscontrato che la proliferazione del virus a infezione già avvenuta poteva essere ridotta dell'85% dopo l'aggiunta di spermidina. Inoltre, una precedente incubazione di cellule con spermidina e successiva infezione con SARS-CoV-2 ha ridotto la replicazione del virus del 70%.

In seguito a queste promettenti evidenze, se pur del tutto preliminari, a dicembre del 2020 è partito il progetto di ricerca europeo chiamato SPIN ("SPermidin and eugenol INtegrator for contrasting incidence of coronavirus in EU population") finanziato dall'*European Institute of Innovation & Technology*. Questo studio valuterà mediante test *in vitro* l'efficacia di un integratore a base di Spermidina e Olio essenziale di chiodi di garofano contenente Eugenolo, in funzione alla sua attività antivirale su diverse linee cellulari [22].



## SENOLITIC-S99®

La senescenza cellulare è un processo biologico in cui le cellule, a seguito di determinati stimoli, smettono di replicarsi e vanno incontro a caratteristiche trasformazioni nella forma e nella funzionalità. Si tratta sostanzialmente di un meccanismo di difesa cellulare dinamico ed eterogeneo nel quale vengono prodotte per lo più sostanze ad attività pro-infiammatoria che generano il rimodellamento tissutale e contribuiscono all'invecchiamento dell'intero organismo. Durante l'invecchiamento, però, le cellule senescenti si accumulano e la loro rimozione diventa sempre più complessa e difficoltosa da attuarsi: si crea così uno stato irreversibile da cui la cellula non può tornare indietro.

Recentemente la ricerca scientifica si è focalizzata sull'individuazione di una serie di sostanze, di origine naturale e/o sintetica, capaci di sopprimere le cellule senescenti e per questo denominate "senolitici". Tra queste troviamo la spermidina, in quanto capace di eliminare le cellule senescenti dall'organismo grazie ai meccanismi autofasici alla base della sua efficacia.

Senolitic-S99® è la spermidina triclorigrato di origine sintetica, con purezza minima garantita del 99%. Prodotta in Italia, si presenta sottoforma di polvere biancastra e, grazie anche alla sua buona solubilità in acqua, si prospetta essere un ingrediente nutrizionale ampiamente versatile e destinato ad essere inserito in formulazioni nutraceutiche solide quali compresse, capsule e bustine.

## STATUS REGOLATORIO E DOSAGGI CONSIGLIATI

La spermidina può essere utilizzata come ingrediente all'interno di integratori alimentari, in quanto è inclusa nell'elenco Ministeriale "ALTRI NUTRIENTI E ALTRE SOSTANZE AD EFFETTO NUTRITIVO O FISILOGICO".

Nel 2017 è stato anche autorizzato da parte della Commissione Europea il nuovo alimento "estratto di germi di frumento ricco di spermidina".

I dosaggi massimi consentiti sono di 6 mg di spermidina al giorno.

## BIBLIOGRAFIA

1. *Polyamines in foods: development of a food database*, Mohamed Atiya Ali, Eric Poortvliet, Roger Strömberg, Agneta Yngve;
2. *Spermidine in health and disease*, Frank Madeo, Tobias Eisenberg, Federico Pietrocola, Guido Kroemer;
3. *Higher spermidine intake is linked to lower mortality: a prospective population-based study*, Stefan Kiechl;
4. *Spermidine-triggered autophagy ameliorates memory during aging*, Stephan J Sigrist;
5. *Autophagy counteracts weight gain, lipotoxicity and pancreatic  $\beta$ -cell death upon hypercaloric pro-diabetic regimens*, Álvaro F Fernández;
6. *Cardioprotection and lifespan extension by the natural polyamine spermidine*. T. Eisenberg et al., *Nat. Med.* 22, 1428–1438 (2016);
7. *The mitochondrial pathway in yeast apoptosis*, Tobias Eisenberg;
8. *Transcriptome evidence reveals enhanced autophagy-lysosomal function in centenarians*, Fu-Hui Xiao;

9. *Autophagy and neurodegeneration*, Rebecca A. Frake;
10. *Autophagy in human health and disease*, Augustine M K Choi;
11. *Restoration of chaperone-mediated autophagy in aging liver improves cellular maintenance and hepatic function*, Cong Zhang;
12. *Spermidine: a physiological autophagy inducer acting as an anti-aging vitamin in humans?*, Frank Madeo;
13. *Spermidine: a novel autophagy inducer and longevity elixir*, Frank Madeo;
14. *Spermidine promotes human hair growth and is a novel modulator of human epithelial stem cell functions*. Ramot Y, Tiede S, Biro T, et al. *PLoS One*. 2011;6:e22564;
15. *N(1)-methylspermidine, a stable spermidine analog, prolongs anagen and regulates epithelial stem cell functions in human hair follicles*. Ramot Y, Marzani B, Pinto D, Kloepper JE, Paus R., *Arch Dermatol Res*. 2015;307:841-847;
16. *A spermidine-based nutritional supplement prolongs the anagen phase of hair follicles in humans: a randomized, placebo-controlled, double-blind study*, Fabio Rinaldi, Barbara Marzani, Daniela Pinto, Yuval Ramot;
17. *New roles for autophagy and spermidine in T cells*, D. J. Puleston;
18. *Autophagy is a critical regulator of memory CD8+ T cell formation*, Daniel J Puleston;
19. *Autophagy counteracts weight gain, lipotoxicity and pancreatic  $\beta$ -cell death upon hypercaloric pro-diabetic regimens*, Álvaro F Fernández;
20. *The autophagy enhancer spermidine reverses arterial aging*. T. J. LaRocca, R. A. Gioscia-Ryan, C. M. Hearon Jr., D. R. Seals, *Mech. Ageing Dev*. 134, 314–320 (2013).
21. *Analysis of SARS-CoV-2-controlled autophagy reveals spermidine, MK-2206, and niclosamide as putative antiviral therapeutics*, Gassen N. et al.
22. <https://magazine.unibo.it/archivio/2021/01/19/eugenolo-e-spermidina-nuovi-alleati-nella-lotta-al-coronavirus>

## DISCLAIMER

Le informazioni contenute nel presente documento sono, allo stato attuale, nostre conoscenze derivate dalla letteratura scientifica più accreditata, accuratamente redatte e destinate ai soli professionisti del settore. Tali contenuti sono divulgati senza alcuna garanzia riguardo a possibili errori presenti nella letteratura di provenienza e, in particolare, senza alcuna responsabilità da parte dell'azienda per ciò che attiene eventuali applicazioni e/o usi impropri.

Questo documento non rappresenta e non sostituisce il riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, né costituisce fonte di legittimazione in merito ai suoi impieghi.