

## Nuove frontiere nella riattivazione cellulare come approccio innovativo alla medicina rigenerativa

F. MANNA

### Introduzione

È noto che molte sostanze estranee al nostro organismo ne modificano l'omeostasi generando patologie di varia natura che lo danneggiano a volte in modo irreversibile dando origine anche a mutazioni cellulari che possono portare all'insorgenza di tumori.

La medicina rigenerativa sta avendo uno sviluppo notevole come via alternativa alla terapia farmacologica accompagnata, in genere, da reazioni avverse e caratterizzata da un costo sempre più elevato derivante dall'incremento dei consumi di farmaci dovuto all'invecchiamento della popolazione. Sarebbe infatti senz'altro preferibile riparare i danni biologici mediante l'uso di nuove cellule specifiche che danno una guarigione definitiva in quanto ripristinano la funzionalità di un organo, a differenza del farmaco che cerca di tenere sotto controllo il suo stato patologico mediante modificazioni biochimiche ed interazioni con strutture biologiche dalle quali derivano anche reazioni avverse di varia entità. In tale direzione numerosissime sono le ricerche che si stanno sviluppando e basterebbe citare come esempio gli studi sulle cellule staminali come potenziali fornitrici di tutti i tipi di cellule del nostro organismo.

Un nuovo approccio al problema potrebbe essere costituito da un intervento preventivo mirato all'eliminazione dall'organismo umano delle sostanze tossiche generate dal metabolismo ed ancora di più di quelle che quotidianamente vengono immesse dall'esterno attraverso la respirazione, il contatto con la cute, i cibi o gli stessi farmaci, responsabili dell'insorgenza di varie patologie. Questa strada consentirebbe di prevenirle ristabilendo l'omeostasi dell'organismo, una volta eliminate le cause dei danni, rigenerando così la funzionalità degli organi e ritardando anche l'invecchiamento.

Le maggiori difficoltà incontrate sono legate però alla necessità di dover utilizzare rimedi di natura diversa per le singole patologie. Molti prodotti di origine naturale, come ad esempio vitamine o sostanze antiossidanti contro i radicali liberi, chelanti di metalli o adsorbenti di tossine, sono attualmente disponibili in commercio, ma una terapia preventiva contro tutte le sostanze tossiche dovrebbe prevedere l'utilizzazione contemporanea di detti mezzi terapeutici. Inoltre non tutti questi prodotti sono innocui e ben tollerati da tutti i soggetti; le stesse vitamine E ed A, ad esempio, è stato dimostrato che, se somministrate in alte dosi, possono risultare tossiche.

Una nuova strada è stata aperta da studi sull'uso di sostanze polifunzionali di origine minerale costituite da particelle attive, ma non assorbibili, di zeolite clinoptilolite in grado di interagire nell'intestino con gli equilibri presenti nell'organismo, svolgendo così un'azione selettiva di eliminazione delle sostanze tossiche ("spazzino") attraverso le feci, senza modificare i componenti fisiologici.

### Zeoliti

Le zeoliti costituiscono una famiglia di alluminosilicati, minerali strutturalmente diversi dai normali silicati o alluminati (Harben, 1999). La prima zeolite è stata descritta nel 1756 da Cronstedt, uno studioso di minerali svedese, che coniò il nome da due parole greche che significano "pietre bollenti", derivante dalla capacità delle zeoliti di liberare vapore se riscaldate. Oggi sono noti circa 50 tipi di zeoliti naturali mentre ne sono state sintetizzate circa 150 per specifiche applicazioni. La clinoptilolite è una zeolite di origine naturale formata dalla conversione di materiali vulcanici vetrosi in struttura cristallina nelle acque dei laghi o dei mari milioni di anni fa ed è la più ricercata ed ampiamente utilizzata.

La clinoptilolite non è la miscela di due sali (silicato ed alluminio), ma ha una struttura cristallina costituita da due tetraedri di  $\text{SiO}_4$  ed  $\text{AlO}_4$  legati mediante ponti ossigeno (Fig. 1) che genera ampi spazi liberi e canali nei quali possono essere accolti cationi e molecole

"Sapienza" Università di Roma  
Facoltà di Farmacia  
Chimica Farmaceutica e Tossicologica  
Dipartimento di Chimica e Tecnologie del Farmaco  
© Copyright 2009, CIC Edizioni Internazionali, Roma

relativamente grandi (Mumpton, 1983) (Fig. 2). Infatti le posizioni di Al ed Si possono essere determinate applicando la regola di Lowenstein, che proibisce la presenza di un legame O-Al-O nella struttura.

Le cariche negative delle unità alluminato e silicato sono neutralizzate dalla presenza di cationi quali calcio, magnesio, sodio, potassio ed in alcuni casi ferro. Questi ioni possono essere facilmente sostituiti da altre sostanze quali metalli pesanti o ione ammonio (Semmens, 1983). Tale possibilità viene definita capacità di scambio cationico e rappresenta una delle caratteristiche preminenti della clinoptilolite. Inoltre la sua caratteristica struttura elettronica e le cariche negative presenti in essa la rendono particolarmente attiva nel neutralizzare i radicali liberi e nell'adsorbimento di tossine (funzione di setaccio molecolare).

## Applicazioni della clinoptilolite

La zeolite clinoptilolite (ZC) è assolutamente inerte ed uno studio condotto sulla patogenicità *in vitro* ed *in vivo* di quarzo, terre di diatomee, mordenite e clinoptilolite ha evidenziato che quest'ultima risulta assolutamente atossica, a differenza delle altre sostanze che sono citotossiche (Adamis Z. et al., 2000). Tali dati sono stati confermati dalle sperimentazioni eseguite da Pavelic K. et al. (nel 1998 e nel 2003) su topi e ratti con la zeolite clinoptilolite per periodi prolungati. Un'ulteriore conferma dell'assenza di tossicità è data dall'uso come additivo alimentare per le scrofe effettuata da Kyriakis S.C. et al. (2002).

Numerose sono le ricerche sull'utilizzo nutrizionale della ZC addizionata ai mangimi nell'allevamento dei maiali con positivi risultati derivanti dalla modificazione di alcuni parametri fisiologici dell'apparato intestinale, come ad esempio la diminuzione della produzione di  $\text{NH}_3$ . I risultati nettamente positivi di tali ricerche hanno consentito l'approvazione da parte della UE dell'uso della clinoptilolite di origine vulcanica nella classe dei "leganti, anti-agglutinanti e coagulanti" nei mangimi per maiali, conigli e pollame (Commission Regulation, 2001).

La prima applicazione della ZC nell'uomo è quella relativa all'Enterex® antidiarroico a base di clinoptilolite approvato dalla Cuban Drug Control Agency nel 1995 (Rodriguez-Fuentes, 1997) che ha dimostrato un'ottima tolleranza nei pazienti trattati e l'assenza di reazioni avverse, compresa l'eventuale insorgenza di allergie. Ulteriori sperimentazioni su varie patologie avevano dato risultati molto interessanti ma l'unico inconveniente derivava dalla quantità di polvere da somministrare piuttosto rilevante a causa delle dimensioni delle particelle. Sono stati svolti quindi studi per la realizzazione di apparecchiature che consentissero una micronizzazione delle particelle senza inquinare.

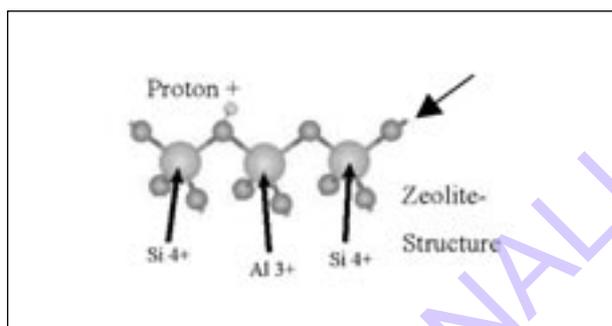


Fig. 1 - Composizione chimica: indicati dalla freccia O.

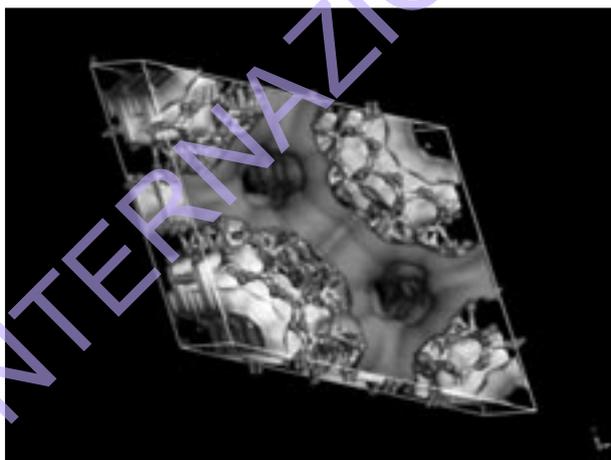


Fig. 2 - Struttura: evidenza dei canali presenti nella struttura della zeolite.

## Attivazione

Per attivazione si intende in genere l'applicazione di un procedimento chimico, chimico-fisico o fisico ad un materiale perché possa reagire più facilmente. Nel caso di particolari solidi caratterizzati dalla capacità di legare sostanze tossiche sulla loro superficie come il carbone, si cerca di incrementarne la porosità o di aumentarne la superficie attraverso la diminuzione delle dimensioni delle particelle. Ciò consente di avere a disposizione un maggior numero di canali capaci di legare le sostanze tossiche.

Recentemente è stato messo a punto un particolare processo di micronizzazione della zeolite clinoptilolite, oggetto di brevetto, realizzato sottoponendo il minerale ad un processo di collisione delle particelle fra di loro in mulini appositamente realizzati e brevettati, in modo che esse non venissero inquinate dai metalli. Il risultato è l'aumento del numero di particelle con dimensioni ridotte, un incremento della loro superficie ed un'attivazione strutturale che consente loro di legare più velocemente e più stabilmente tossine, radicali e metalli,

incrementandone l'attività. Infatti, partendo da una dimensione di circa 3 m<sup>2</sup>/g di ZC, dopo l'attivazione si raggiungono persino i 1.000 m<sup>2</sup>/g.

La ZC così attivata è stata sottoposta ad una serie di sperimentazioni biologiche che hanno portato alla registrazione da parte della Società austriaca PANACEO di diverse preparazioni che la contengono come Dispositivi Medici a Livello Europeo (DM - TUV CE 0197 del 2006), date la sue caratteristiche azioni di tipo fisico di scambiatore di cationi, di blocco dei radicali liberi e di setaccio molecolare.

Inoltre i prodotti composti di zeolite clinoptilolite attivata (ZCA) sono stati classificati dalla UE (codice GMDN) come: "sostanze ad uso orale adatte ad assorbire/chelare e rimuovere sostanze dannose e tossiche nel tratto gastrointestinale [ad esempio metalli pesanti, nitrosamine, ammonio, micotossine, cationi (radioattivi), pesticidi] riducendone l'assorbimento nel corpo. Possono anche funzionare come anti-ossidanti catturando radicali liberi e riducendo la formazione di ROS (reactive oxigen species). È tipicamente una zeolite attivata disponibile in polvere, capsule, compresse o in forma liquida".

## Radicali liberi

Le specie reattive dell'ossigeno, come H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e i radicali OH• e O<sub>2</sub>•, svolgono importanti funzioni fisiologiche ma possono anche causare un vasto danno cellulare. Il bilancio tra funzioni fisiologiche e danno è determinato dal relativo rapporto tra produzione e rimozione dei ROS. Normalmente, queste specie sono rapidamente rimosse prima che possano causare disfunzioni cellulari ed eventualmente morte della cellula.

Lo stress ossidativo, un disequilibrio tra la produzione di ROS e le capacità di difesa antiossidante della cellula (Sies, 1985), può colpire i principali componenti cellu-

lari come lipidi, proteine, carboidrati e DNA. Questo fenomeno è stato associato strettamente ad una serie di patologie umane come malattie cardiovascolari, diabete, cancro e malattie neurodegenerative (Halliwell and Cross, 1994; Bray, 1999; Forsberg et al., 2001). Tali patologie sembrano essere per lo più correlate con uno stress ossidativo di tipo cronico; comunque anche l'esposizione a livelli acuti di ROS sembra essere responsabile di varie patologie, come l'insorgere della cataratta (Spector et al., 1993) e di danni ai tessuti in seguito ad ischemia/riperfusion (I/R) in vari organi trapiantati come il fegato (Loguercio and Federico, 2003; Poli and Parola, 1997). Numerose evidenze sperimentali mettono in luce molti meccanismi fra loro correlati che, nel corso della patogenesi, aumentano la produzione di ROS o diminuiscono le difese antiossidanti nei confronti del danno (Figg. 3 e 4).

Uno studio effettuato *in vivo* su topi da Sverko V. et al. (2002) aveva evidenziato l'attività antiossidante della ZCA, mentre Wolfgang Thoma e Claudia Gunzer dell'Ospedale Privato Villach (2002) hanno sviluppato una ricerca clinica con lo scopo di analizzarne la sua azione nell'organismo umano. Tutti i soggetti hanno dimostrato una concentrazione di idroperossidi più bassa nel sangue determinata mediante il metodo FRAS (*Free Radical Analytical System*).

Data la presenza dei radicali liberi in molte patologie Thoma ha svolto una successiva ricerca relativa all'osservazione clinica sull'uso della ZCA per un periodo di 15 mesi su numerosi soggetti affetti da un numero ampio di malattie che andava dai tumori maligni di differente origine (carcinoma del colon, carcinoma dei bronchi, mastocarcinoma, tumori delle ovaie, carcinoma pancreatico, carcinoma epato-cellulare) a poliartrite cronica, coliti ulcerative, sclerosi multipla, infezioni persistenti (ad esempio sinusiti) dermatiti, epatiti, cirrosi epatica e per applicazione topica nelle ulcere crurali, acne o anche bolle da scottature.

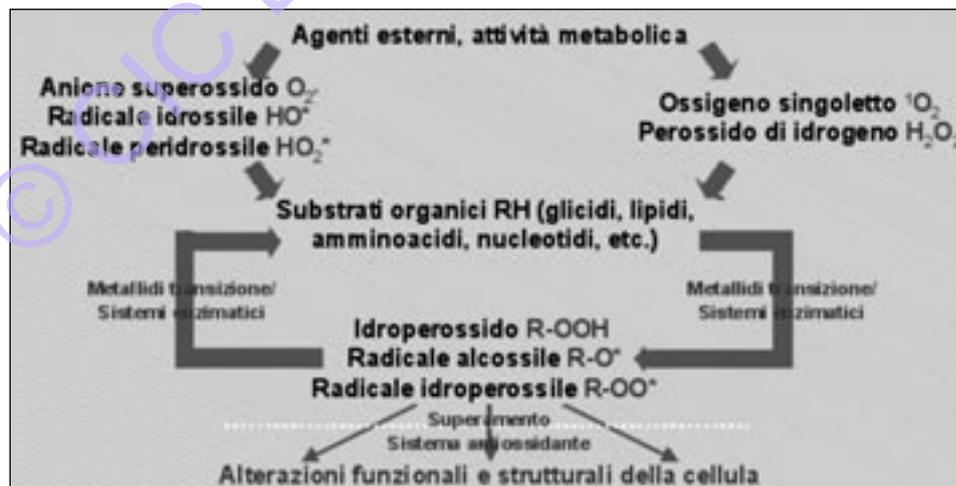


Fig. 3 - Danni biologici per produzione di radicali organici.

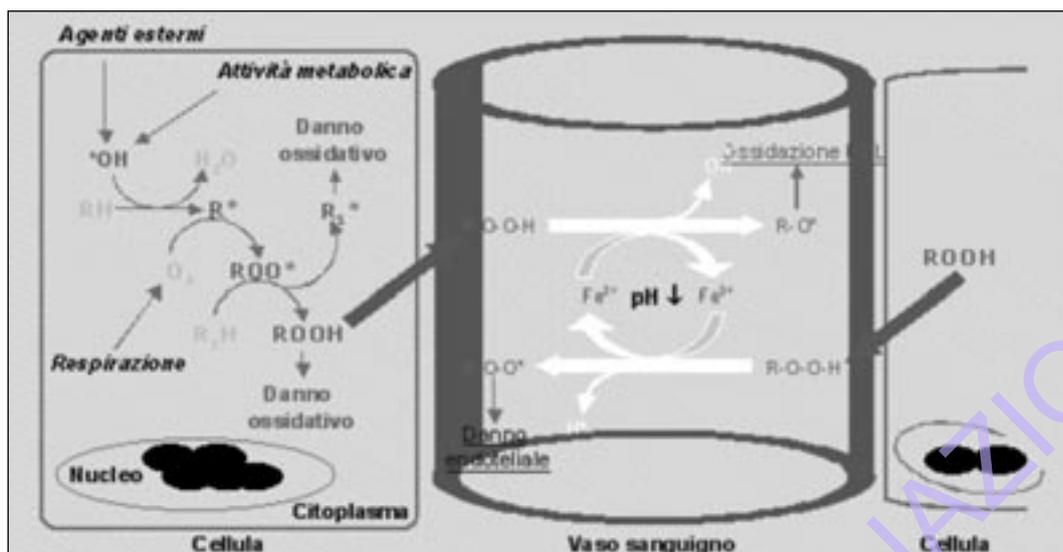


Fig. 4 - Esempio di danni alle arterie derivanti da radicali liberi.

Nell'arco di 7 giorni la vitalità, le condizioni generali e l'appetito della maggior parte dei pazienti (circa il 70%) sono nettamente migliorate. L'effetto risultava particolarmente evidente nei pazienti affetti da tumore sottoposti a chemioterapia e radioterapia che manifestavano un considerevole incremento della tollerabilità di queste terapie se trattati con zeolite. Inoltre la diminuzione di radicali liberi agevola anche la diminuzione di acido lattico e per questo la ZCA può essere utilizzata negli atleti, da sola, o in associazione con altri componenti organici.

La sperimentazione clinica aveva quindi evidenziato un'attività rilevante della clinoptilolite ma era necessario approfondirne il meccanismo di azione e Peter M. Abuja dell'Istituto di Ricerca di Biofisica e struttura ai raggi X (Graz, 2004) ha sviluppato una ricerca in tal senso utilizzando vari metodi di ossidazione in emulsione che simulano importanti processi di perossidazione lipidica (ossidazione di lipoproteine, emulsioni lipidiche, omogenati di carne), dimostrando che ogni mg di ZCA è in grado di ritardare del 120 % la perossidazione lipidica con radicali perossilici solubili in acqua, e del 100 % quella catalizzata da  $\text{Cu}^{2+}$ , e confermando che essa è in grado nell'intestino di spostare gli equilibri sistemici relativamente alla produzione di radicali liberi. Infatti i radicali solubili in acqua, prodotti in altre parti dell'organismo, possono migrare nell'intestino attraverso i fluidi biologici ed essere così neutralizzati dalla ZCA.

## Metalli pesanti

I danni derivanti dall'immissione nell'organismo di elevate concentrazioni di metalli tossici sono noti da tem-

po immemorabile ed esempi classici sono rappresentati dall'arsenico, utilizzato anche per commettere crimini, e dal piombo che provocava saturnismo negli operai delle miniere, mentre un esempio attuale è dato dall'allergia da nichel per contatto con monili che lo contengono.

Numerose sono le fonti di metalli come le vie di ingresso nell'organismo e comprendono anche utilizzazioni consolidate come l'amalgama di mercurio impiegata nell'otturazione delle carie dentali, che è stato dimostrato essere fonte di continuo rilascio di mercurio con relativi danni biologici. I meccanismi di tossicità sono di vario tipo: diretti, quali l'inibizione di enzimi particolarmente importanti per l'organismo e la sostituzione di cationi fisiologici come il calcio da parte del piombo nelle ossa, o indiretti come la capacità di catalizzare la formazione dei radicali liberi (ad esempio rame).

Molte sono le sostanze chelanti organiche, in genere di origine naturale, utilizzate per il loro allontanamento dall'organismo, spesso in associazione fra di loro, che possono però dare origine ad interferenze con la funzionalità dell'organismo a livello intestinale.

La ZCA è l'unica sostanza inorganica, caratterizzata da una notevole capacità di scambio totale (0.64 – 0.98 mol/Kg), in grado di cedere i cationi liberi ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ) e legare al loro posto i metalli pesanti, ioni ammonio, radioisotopi o altri cationi ( $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{NH}_4^+$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Cs}^+$ ,  $\text{Sr}^{2+}$ ), per i quali manifesta una grande selettività. Il vantaggio della ZCA è costituito dalla insolubilità delle particelle che passano inalterate nell'intestino e adsorbono i metalli espellendoli insieme alle feci, non interferendo con alcuna funzione fisiologica intestinale.

Questo meccanismo consente inoltre di spostare l'equilibrio esistente fra l'intestino ed il resto dell'organi-

simo con conseguente richiamo nel lume intestinale dei metalli dal resto dell'organismo, comportando quindi una disintossicazione sistemica. Una delle applicazioni della ZCA è stata infatti nel trattamento dei soggetti esposti alle radiazioni di Chernobyl colpiti da stronzio e cesio radioattivi, con risultati rilevanti.

## **Ione ammonio**

Nell'ambito dell'attività di scambio cationico della ZCA, particolarmente rilevante risulta quella relativa all'ione ammonio (1,2-1,5 mol/Kg) rendendola particolarmente utile per la diminuzione dei livelli ematici di ammoniaca.

L'iperammoniemia derivante da deficienza degli enzimi del ciclo dell'urea o da danni epatici provoca disfunzioni cerebrali severe che comprendono edema cerebrale, convulsioni e coma, nei casi acuti. Valutazioni neurofisiologiche evidenziano che in queste patologie sono presenti caratteristiche alterazioni della morfologia degli astrociti, più marcate nei casi di iperammoniemia acuta e di astrocitosi Alzheimer di tipo II, nel caso di iperammoniemia cronica.

Il cervello non avendo un ciclo dell'urea, attiva la sintesi della glutamina per eliminare l'eccesso di ammoniaca e l'enzima responsabile, glutamina sintetasi, è presente in modo predominante negli astrociti. L'accumulo di ammoniaca a livello cerebrale comporta una modificazione del flusso sanguigno cerebrale e del metabolismo delle strutture corticali e subcorticali. Inoltre lo ione ammonio ha una diretta influenza sul sistema di trasmissione del segnale eccitante/inibente attraverso meccanismi diversi che coinvolgono l'estrusione di cloruri e la funzione dei recettori post-sinaptici.

La terapia applicata nell'iperammoniemia prevede una dieta a basso contenuto proteico con valori tali da non danneggiare la funzionalità muscolare, l'eliminazione dell'ammoniaca dall'intestino mediante l'uso di disaccaridi non assorbibili (lattulosio) o l'uso di antibiotici per diminuire la produzione di ammoniaca a livello intestinale e sono in sperimentazione sostanze in grado di stimolare la sintesi epatica di urea o la sintesi della glutamina a livello muscolare (Felipe V. et al., 2002).

Da quanto fin qui esposto risulta evidente la possibilità di utilizzare la ZCA nella terapia dell'iperammoniemia, confermata dalla sua dimostrata capacità nei suini di diminuire drasticamente la quantità di ammoniaca a livello intestinale. Una conferma della sua attività nell'uomo è data dalla sperimentazione effettuata da Thoma, precedentemente riportata, che ha evidenziato un netto miglioramento della lucidità e delle capacità cognitive di tutti i soggetti trattati ma in particolare di quelli affetti da patologie cerebrali, quali Alzheimer o morbo di Parkinson.

## **Setaccio molecolare**

La ZCA ha anche la capacità di svolgere la funzione di setaccio molecolare, bloccando nell'intestino tossine derivanti da infezioni locali o patologie e che possono essere presenti anche in alcuni alimenti inquinati. Questa sua caratteristica ha portato alla realizzazione di un brevetto sulla sua capacità di legare ed inattivare vari tipi di tossine (ad esempio micotossine) (DE 198 21 509 A1).

## **Sperimentazioni ed applicazioni cliniche**

Le caratteristiche peculiari della ZCA prima descritte e la considerazione che una combinazione con entità variabili dei quattro tipi di sostanze tossiche prima riportate è stata rilevata nei tumori, nei quali esse possono svolgere la funzione di responsabili dirette nella loro insorgenza o di adiuvanti nella loro induzione hanno spinto Pavelic a svolgere ricerche *in vitro* per verificare la possibilità che l'eliminazione di questi induttori potesse influenzare la velocità di sviluppo dei tumori. La ricerca ha evidenziato un'azione inibitrice della ZCA nei confronti della crescita delle cellule tumorali variabile in funzione del dosaggio utilizzato e della tipologia di neoplasia. Ulteriori studi *in vivo*, effettuati trattando con ZCA topi e cani affetti da una varietà di tumori ha portato ad un miglioramento dello stato di salute, ad un prolungamento del tempo di sopravvivenza e ad una diminuzione delle dimensioni del tumore (Pavelic K. et al., 2000, 2001) (Katic M. et al., 2006). Inoltre, l'applicazione locale di ZCA su tumori della pelle ha diminuito la formazione del tumore stesso e la sua crescita. Numerose applicazioni cliniche hanno pienamente confermato tali attività ed il risultato finale è caratterizzato da migliori condizioni di vita dei pazienti trattati, con tempi di recupero funzionale molto breve dopo le applicazioni di chemio o radioterapia. Tali risultati sono confermati dai dati degli esami di laboratorio che evidenziano un incremento della emoglobina fino alla sua normalizzazione ed il netto miglioramento nel tempo della formula leucocitaria in genere drasticamente modificata dalla terapia. L'organismo è quindi in grado di reagire meglio nei confronti del tumore, rendendo più efficaci le terapie.

La ZCA è in grado di eliminare le infiammazioni delle mucose del tratto gastro-intestinale e di inibire i batteri patogeni a favore di quelli normalmente presenti nella flora batterica intestinale, come hanno dimostrato numerosi studi effettuati sui maiali e sull'uomo che hanno anche evidenziato una netta diminuzione di ammoniaca a livello intestinale. Queste caratteristiche hanno portato alla sua utilizzazione come additivo alimentare

per gli animali e al suo inserimento in un farmaco antidiarroico registrato a Cuba, come prima riportato.

Infine studi recenti hanno dimostrato che l'uso della ZCA negli allevamenti consente la drastica diminuzione dell'uso di antibiotici fino al loro allontanamento, con evidenti vantaggi sia per la qualità della carne che per l'insorgenza della chemioresistenza (dati non pubblicati).

La ZCA è anche in grado di indurre una modulazione della risposta immunitaria legata ad una diminuzione della perossidazione lipidica derivante dalla formazione di radicali liberi in eccesso e tale caratteristica ne consente l'applicazione in molti problemi immunitari e nelle allergie in associazione con la *Spirulina platensis*, con ottimi risultati anche nei bambini (Hecht K., 2005).

Lo stress ossidativo può essere responsabile anche di problemi del sonno e la ZCA ha dimostrato di essere di aiuto anche in questo caso, diminuendo nettamente i radicali liberi presenti nei soggetti e migliorando la qualità del sonno (Hecht K., 2005).

La capacità della zeolite clinoptilolite attivata di rigenerare in genere la funzionalità di vari organi si è dimostrata particolarmente importante anche sulla cute nel trattamento di ferite leggere, piaghe con essudato, arrossamenti della pelle, acne e psoriasi, con risultati molto interessanti oggetto di numerose ricerche (Hecht K. 2005).

## Conclusioni

Da quanto esposto risulta evidente l'apertura di una nuova frontiera nella rigenerazione e nella prevenzione utilizzando la ZCA esente da reazioni avverse ed associabile alle terapie tradizionali senza dare interazioni. Ciò consente anche la preparazione di miscele che la contengano con altre sostanze attive anche di origine naturale come realizzato dalla Panaceo.

La ZCA può quindi essere utilizzata come adiuvante di tutti i tipi di terapie, tradizionali e non, migliorandone l'attività a causa della riattivazione della funzionalità cellulare che essa produce. In assenza di patologie, e quindi delle rispettive terapie farmacologiche, è in grado di controllare lo stress ossidativo derivante dal tipo di vita condotto ma anche di eliminare altre sostanze tossiche che possono comportare la produzione di un eccesso di radicali liberi derivante dalla loro azione catalitica, come i metalli pesanti quale il rame. Inoltre è in grado di allontanare le eventuali tossine presenti nell'intestino. Il risultato è un'azione preventiva rispetto all'insorgenza di numerose patologie e di un miglioramento della qualità di vita in termini di lucidità mentale, maggior resistenza fisica e migliore recupero dopo eventuali sforzi.

## Bibliografia

- ADAMIS Z, TATRAI E, HONMA K, SIX E, UNGVARY G. In vitro and in vivo tests for determination of the pathogenicity of quartz, diatomaceous earth, mordenite and clinoptilolite. *Annals of Occupational Hygiene* 2000; 44, 67.
- BRAY TM. *Antioxidants and oxidative stress in health and disease: introduction*. Proc Soc Exp Biol Med 222, 195.
- FELIPO V, BUTTERWORTH R F. *Neurobiology of ammonia*. Progress in neurobiology 2002;67, 259.
- FORSBERG L et al. *Oxidative stress, human genetic variation and disease*. Arch. Biochem. Biophys 2001; 389, 84-93.
- HALLIWELL B, CROSS, CE. *Oxygen-derived species: their relation to human disease and environmental stress*. Environ. Health Perspect 1994; 102, 5-12.
- HARBEN P W. *The Industrial Minerals Handbook*, 3<sup>rd</sup> Edition, 1999.
- HECHT K, HECHT-SAVOLEY E. *Natur-Mineralien, Regulation und Gesundheit*. Schibri-Verlag, Berlin / Milow 2005.
- KATIC M, BOSNJAK B, GALL-TROSELJ K, DIKIC I., PAVELIC K. *A clinoptilolite effect on cell media and consequent effect on tumor cells in vitro*. Frontiers in Bioscience 2006; 11, 1722.
- KYRIAKIS SC, PAPAIOANNOU DS, ALEXOPOULOS C, POLIZOPOULOU Z, TZIKA ED, KYRIAKIS CS. *Experimental studies on safety and efficacy of dietary use of clinoptilolite-rich tuff in sows: a review of recent research in Greece*. Microporous and Mesoporous Materials 2002; 51, 65.
- KYRIAKIS S, GIANNACOPOULOS A, PSERVENI-GOULSI A, ALEXOPOULOS K, PAPAIOANNOU D, KYRIAKIS K. *Formulation and composition of a zeolite-vitamin E-enriched premix aiming to the improvement of the health status the welfare of pigs, as well as to the production of pork with upgraded quality*. Greek (2002) Patent.
- LOGUERCIO C, FEDERICO A. *Oxidative stress in viral and alcoholic hepatitis*. Free Radic Biol Med 2003;34, 1-10.
- MUMPTON FA. *The Role of Natural Zeolites in Agriculture and Aquaculture in Zeo-Agriculture: Use of Natural Zeolites in Agriculture and Aquaculture by Pond W.G. and Mumpton, F.A. (Eds)*. Westview Press, Boulder, Colorado, 1983.
- PAVELIC K, COLIC M. *Journal of Molecular Medicine* 2000; 78, 333.
- PAVELIC K, COLIC M. *Journal of Molecular Medicine* 2001; 12, 708.
- POLI G, PAROLA M. *Oxidative damage and fibrogenesis*. Free Radic Biol Med 1997; 22, 287-305.
- SEMMENS MJ. *Cation-Exchange Properties of Natural Zeolites, in Pond W.G. and Mumpton, F.A. (Eds): Zeo-Agriculture: Use of Natural Zeolites in Agriculture and Aquaculture by Pond W.G. and Mumpton, F.A. (Eds)*. Westview Press, Boulder, Colorado, 1983.
- SIES H. *Oxidative stress: introductory remarks*. In Oxidative Stress, Sies, H. ed., Academic Press, London, 1-9, 1985.
- PANACEO, *International Active Mineral Production GmbH, Austria – Ecobiogroup srl Divisione Ecobiopharma – Via Valverde 3, 37122 Verona*.