

L'effetto della spermidina sui disturbi neurodegenerativi. Stato dell'arte.

Abstract

La spermidina, una poliammina presente in natura, ha attirato l'attenzione per le sue proprietà neuroprotettive, in particolare per il suo ruolo nella promozione dell'autofagia, nella riduzione della neuroinfiammazione e nel supporto della funzione mitocondriale. Questa revisione sintetizza gli attuali risultati preclinici e clinici sugli effetti della spermidina nei disturbi neurodegenerativi, con particolare attenzione al morbo di Alzheimer. Modelli sperimentali dimostrano che la spermidina riduce l'amiloide beta solubile, potenzia la fagocitosi microgliale e modula le vie infiammatorie. Studi sull'uomo, inclusi studi osservazionali e interventistici, indicano potenziali benefici cognitivi, specialmente nelle prime fasi del declino. Tuttavia, la variabilità nella biodisponibilità, nell'efficacia del dosaggio e nelle risposte individuali pone delle sfide. La doppia natura delle poliammine, protettive a livelli fisiologici ma potenzialmente dannose in caso di eccesso, sottolinea la necessità di un'attenta ottimizzazione del dosaggio. Studi farmacocinetici rivelano una rapida conversione della spermidina in spermina, complicandone l'applicazione terapeutica diretta. Nel complesso, mentre la spermidina si dimostra promettente come nutraceutico per la neuroprotezione e l'invecchiamento sano, sono essenziali ulteriori studi su larga scala per stabilirne l'efficacia, la sicurezza e le strategie di trattamento personalizzate.

Introduzione

La spermidina, una poliammina presente in natura, svolge un ruolo fondamentale nell'omeostasi cellulare, in particolare nei tessuti neuronali, dove il suo declino con l'età è collegato a una ridotta autofagia e a un aumento della neuroinfiammazione. Svolge un ruolo cruciale nella fisiologia cellulare di una vasta gamma di organismi, dai batteri agli esseri umani (Madeo et al., 2018; Zhang et al., 2025; Borsky et al., 2025; Chenna et al., 2025). Da un punto di vista biochimico, la spermidina, chimicamente indicata come N¹-(3-amminopropil)-butano-1,4-diammina, costituisce una poliammina alifatica ubiquitaria integrale alla fisiologia cellulare eucariotica, in particolare all'interno dei tessuti neurali dove modula le interazioni macromolecolari e i flussi metabolici. La sua biosintesi nei sistemi mammiferi inizia con la decarbossilazione dell'L-ornitina da parte dell'ornitina decarbossilasi (ODC, EC 4.1.1.17), che produce putrescina, la quale successivamente subisce un'ammino-propilazione tramite la spermidina sintasi (SRM, EC 2.5.1.16) utilizzando la S-adenosilmetionina decarbossilata (dcSAM) come donatore della frazione aminopropilica.

Questo percorso, conservato in tutti i vertebrati, mantiene le concentrazioni intracellulari di spermidina comprese tra 0,1 e 1 $\mu\text{mol/g}$ di tessuto nel cervello adulto, come quantificato mediante cromatografia liquida ad alta prestazione in campioni corticali umani post mortem (Shiwal et al., 2025).

La spermidina funge sia da precursore che da prodotto nella via di biosintesi delle poliammine, strettamente regolata, con ulteriore conversione in spermina catalizzata dalla spermidina sintasi. All'interno delle cellule, la spermidina contribuisce a numerosi processi fondamentali, tra cui la stabilizzazione degli acidi nucleici, la

modulazione dei canali ionici, mantenimento della funzione mitocondriale e regolazione dell'espressione genica (Yu et al., 2025).

Dal punto di vista meccanicistico, la spermidina induce l'autofagia inibendo l'EP300, un'istone acetiltransferasi che sopprime le proteine autofagiche chiave (Pietrocola et al., 2015). Promuove inoltre l'ipusinazione dell'eIF5A, migliorando così la traduzione delle proteine di risposta allo stress e delle proteine chaperone come HSP70 e HSP90, fondamentali per la proteostasi neuronale (Zhou et al., 2022). Questi percorsi biochimici sono alla base della capacità della spermidina di eliminare gli aggregati proteici tossici come l'amiloide beta ($A\beta$) e la tau iperfosforilata, segni distintivi della patologia dell'Alzheimer (Freitag et al., 2022; Madeo et al., 2018).

Studi preclinici su modelli murini transgenici, come APP/PS1 e 3xTg-AD, hanno dimostrato che l'integrazione cronica di spermidina riduce significativamente l' $A\beta$ 40/42 solubile senza alterare il carico di placche, mitiga la neuroinfiammazione e migliora l'attività fagocitaria della microglia. Ad esempio, nei topi APP/PS1, la somministrazione orale di spermidina ha portato a una riduzione del 40-49% dell' $A\beta$ solubile, insieme a una downregulation delle citochine pro-infiammatorie come IL-6 e TNF- α . Questi cambiamenti sono stati accompagnati da un miglioramento delle funzioni motorie e cognitive, una riduzione dei marcatori di stress ossidativo e un aumento della densità sinaptica nell'ippocampo (Freitag et al., 2022).

Studi osservazionali sull'uomo, compresi quelli basati sui dataset NHANES e UK Biobank, supportano questi risultati (Ma et al. 2025. Wu et al., 2022; Han et al., 2024). Un maggiore apporto alimentare o livelli plasmatici di spermidina sono correlati a migliori prestazioni cognitive, minore incidenza di demenza e rallentamento dell'invecchiamento cerebrale (Schwarz et al., 2022). Nello specifico, gli anziani con un maggiore apporto alimentare di spermidina hanno ottenuto punteggi superiori nelle valutazioni cognitive, mentre livelli plasmatici elevati sono stati associati a una riduzione dell'età cerebrale di oltre due anni. In studi interventistici, come gli studi SmartAge e Pekar, l'integrazione di spermidina ha migliorato la memoria e la fluidità verbale sia in individui con deficit cognitivi che affetti da demenza, sebbene l'efficacia sembrasse dipendere dalla dose e dalla durata (Pekar et al. 2020; Wortha et al., 2023; Wirth et al., 2019; Pekar et al., 2021).

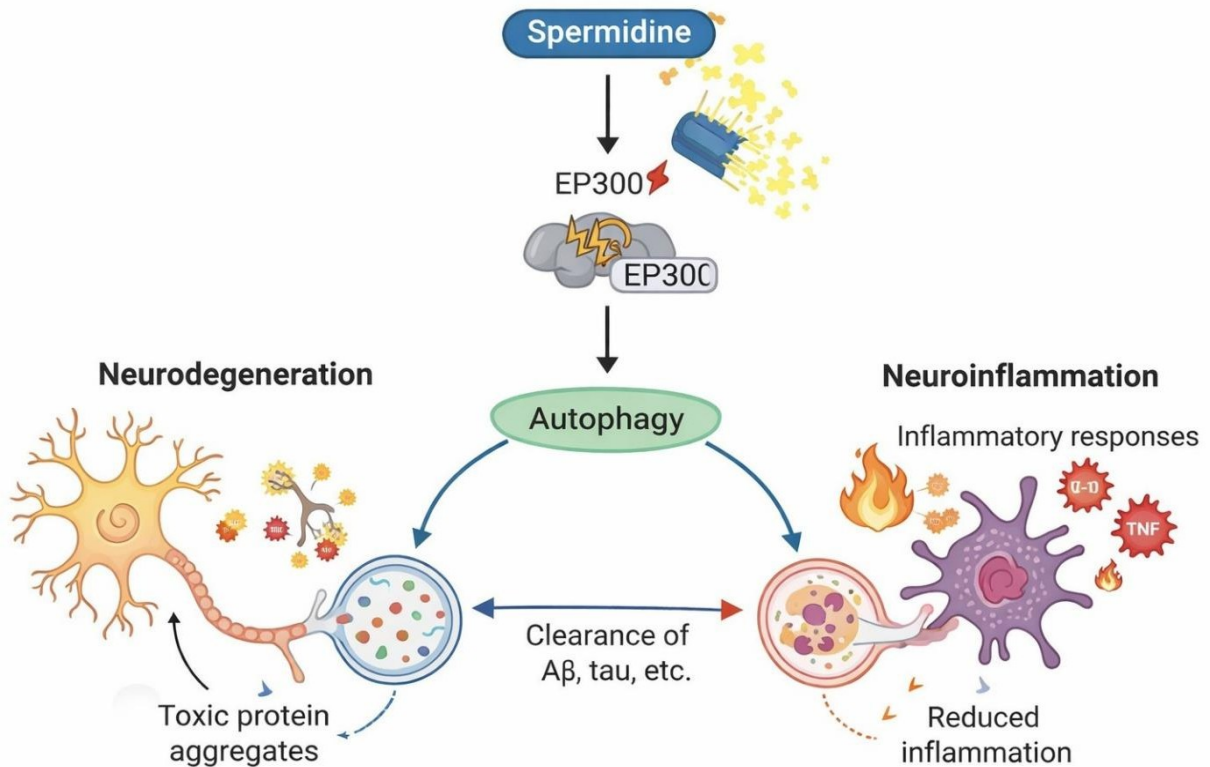
Questi studi sottolineano che i risultati ottimali si osservano con dosi superiori a 2 mg/giorno e durate del trattamento superiori a sei mesi, in particolare nei soggetti in fase prodromica o con deficit cognitivo lieve (Pekar et al., 2020; Pekar et al., 2021). I casi avanzati di Alzheimer hanno mostrato una ridotta reattività, in parte dovuta a fattori genetici come il trasporto di APOE ϵ 4, che è stato collegato a una ridotta risposta dell'autofagia e dell'ipusinazione (Parcon et al., 2018).

Gli effetti neuroprotettivi più ampi della spermidina includono il miglioramento della funzione mitocondriale, la stabilizzazione dell'integrità della barriera emato-encefalica, la modulazione della conduttanza del recettore NMDA per prevenire l'eccitotossicità e la riduzione dell'attività dell'inflammasoma tramite sequestro autofagico. Questi benefici multifattoriali sottolineano il suo potenziale come agente protettivo contro l'invecchiamento (Szabo et al., 2024; Xu et al., 2020). Le implicazioni politiche

suggeriscono che l'integrazione della spermidina nelle strategie di salute pubblica potrebbe ridurre l'incidenza della demenza e i costi sanitari, in particolare nelle popolazioni che invecchiano. Molti rapporti concludono con richieste di studi di fase III su larga scala e di adozione a livello politico, citando la sua conformità con gli obiettivi dell'OMS e dell'EMA per un invecchiamento sano (Fekete et al., 2022; Murillo-Cancho et al., 2025).

Inoltre, la spermidina è sempre più riconosciuta come una molecola chiave nel promuovere un invecchiamento sano (Yu et al., 2025). Essendo una poliammina presente in natura in molti alimenti di origine vegetale, la spermidina favorisce il rinnovamento cellulare grazie alla sua capacità di attivare l'autofagia, un processo fondamentale che elimina dalle cellule le proteine e gli organelli danneggiati. Questa funzione diventa particolarmente importante con l'avanzare dell'età, poiché i meccanismi di riparazione naturali dell'organismo rallentano e contribuiscono al declino della funzionalità e della resilienza dei tessuti. Migliorando l'autofagia e favorendo la salute dei mitocondri, la spermidina aiuta a mantenere l'equilibrio energetico cellulare, a ridurre l'infiammazione e a proteggere dai danni legati all'invecchiamento. Questi effetti sono in linea con gli obiettivi fondamentali di un invecchiamento sano: preservare le funzioni fisiche e cognitive, ridurre il peso delle malattie croniche e prolungare il periodo di vita trascorso in buona salute. A differenza di molti interventi farmaceutici, la spermidina ha il vantaggio di essere naturalmente presente nella dieta e ben tollerata, il che la rende un candidato pratico per un uso a lungo termine. I primi studi sull'uomo suggeriscono che un maggiore apporto di spermidina è associato a una migliore memoria, a una riduzione dei marcatori dell'invecchiamento cerebrale e a un miglioramento dei risultati complessivi di salute negli anziani. Con la crescente attenzione verso le strategie basate sullo stile di vita per un invecchiamento sano, la spermidina offre un approccio scientificamente fondato e accessibile per sostenere la longevità e la qualità della vita legata all'età.

La figura 1 riassume la capacità della spermidina di contrastare la neurodegenerazione e la neuroinfiammazione come effetti principali.



La spermidina come molecola chiave nel fenotipo senescente

Contesto

Gli alimenti naturalmente ricchi di spermidina, spermina e altre poliammine si trovano in una vasta gamma di fonti vegetali, animali e fermentate. Tra le fonti più concentrate vi è il germe di grano, che presenta costantemente livelli elevati di spermidina (Muñoz-Esparza et al., 2019). Altri importanti contributori di origine vegetale includono i semi di soia e i prodotti a base di soia come il natto e il tofu, vari funghi tra cui shiitake e maitake, legumi come lenticchie, ceci e piselli, nonché verdure come broccoli, cavolfiori, peperoni verdi e spinaci. Anche gli alimenti fermentati sono particolarmente ricchi di poliammine a causa dell'attività microbica durante la fermentazione. Questo gruppo comprende formaggi stagionati come il parmigiano, prodotti a base di soia fermentata come il miso e il tempeh, i crauti e latticini fermentati come il kefir e alcuni yogurt, soprattutto se non pastorizzati (Atiya et al., 2011; Muñoz-Esparza et al., 2019; Kim et al., 2024).

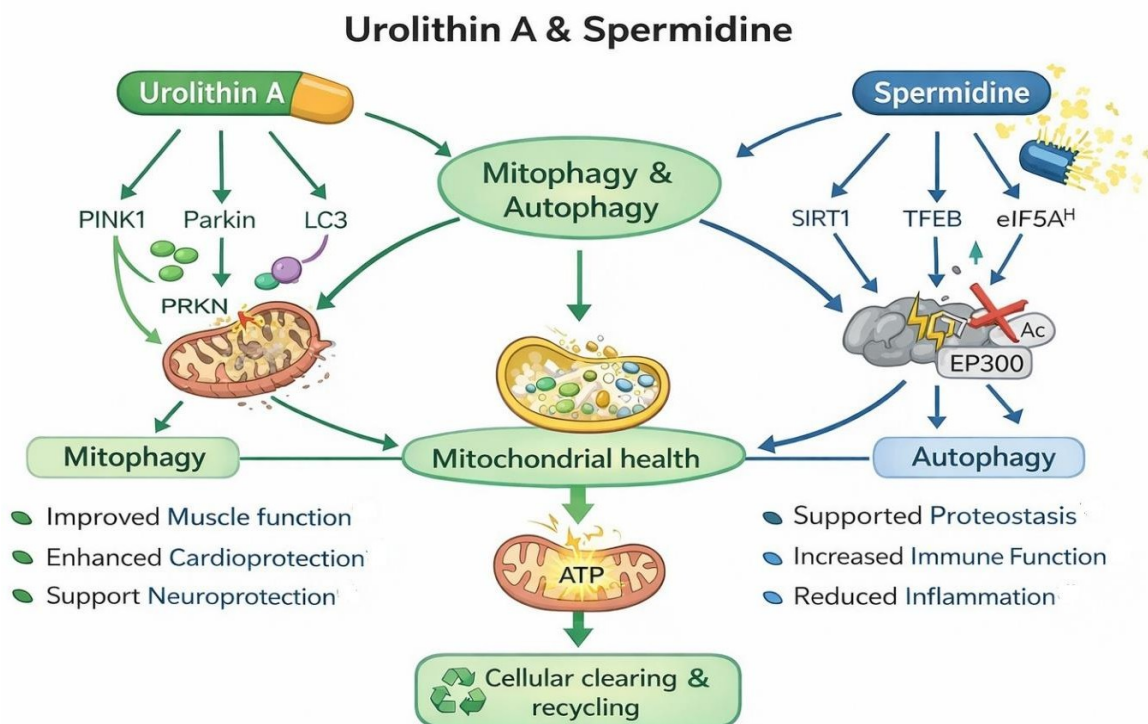
Gli alimenti di origine animale tendono ad essere più ricchi di spermina. Questi includono frattaglie come fegato e rognone, carni comuni come maiale e manzo, varie specie di pesce tra cui tonno, merluzzo e sgombero, e frutti di mare come i gamberetti. Anche le uova contribuiscono in modo significativo all'assunzione di spermina (Kalač, 2006).

I cereali integrali come l'orzo, l'avena e il grano saraceno, insieme ai semi come quelli di girasole e di zucca, forniscono livelli moderati di poliammine. Alcuni frutti, tra cui arance, banane e

Gli ananas ne contengono quantità inferiori, ma comunque significative. Anche bevande come il tè verde, il vino rosso e la birra, in particolare quelle fermentate, forniscono poliammine in quantità moderate (Kalač, 2014; . Nel complesso, la spermidina tende ad essere più abbondante negli alimenti di origine vegetale e fermentati, mentre la spermina è più diffusa nei tessuti animali. Includere una selezione variegata di questi alimenti nella dieta può aumentare naturalmente l'assunzione di poliammine, che è stata collegata a benefici per la salute cellulare, le funzioni cognitive e la longevità.

La spermidina si è affermata come un agente promettente nel contesto dell'invecchiamento sano, in particolare grazie alla sua capacità di migliorare il rinnovamento cellulare e regolare l'infiammazione (Ni et al., 2021).

L'urolitina A (UroA) e la spermidina (Figura 2) sono due composti promettenti che stanno attirando l'attenzione per il loro ruolo nella salute cellulare e nella longevità. L'UroA, derivata dagli ellagitannini, promuove la mitofagia attivando la via PINK1/Parkin, migliorando la funzione mitocondriale e la salute muscolare. La spermidina, una poliammina alimentare, induce l'autofagia tramite AMPK e sirtuina 1, sostenendo la salute cardiovascolare, cognitiva e metabolica. Sebbene entrambi i composti stimolino i processi legati all'autofagia, l'UroA agisce specificamente sulla salute mitocondriale attraverso la mitofagia, mentre la spermidina esercita effetti sistemici più ampi. Entrambi sono considerati sicuri, con meccanismi sovrapposti ma distinti, e il loro potenziale combinato può offrire strategie complementari per l'anti-invecchiamento e la prevenzione delle malattie attraverso un miglior mantenimento cellulare (Borsky et al., 2025).



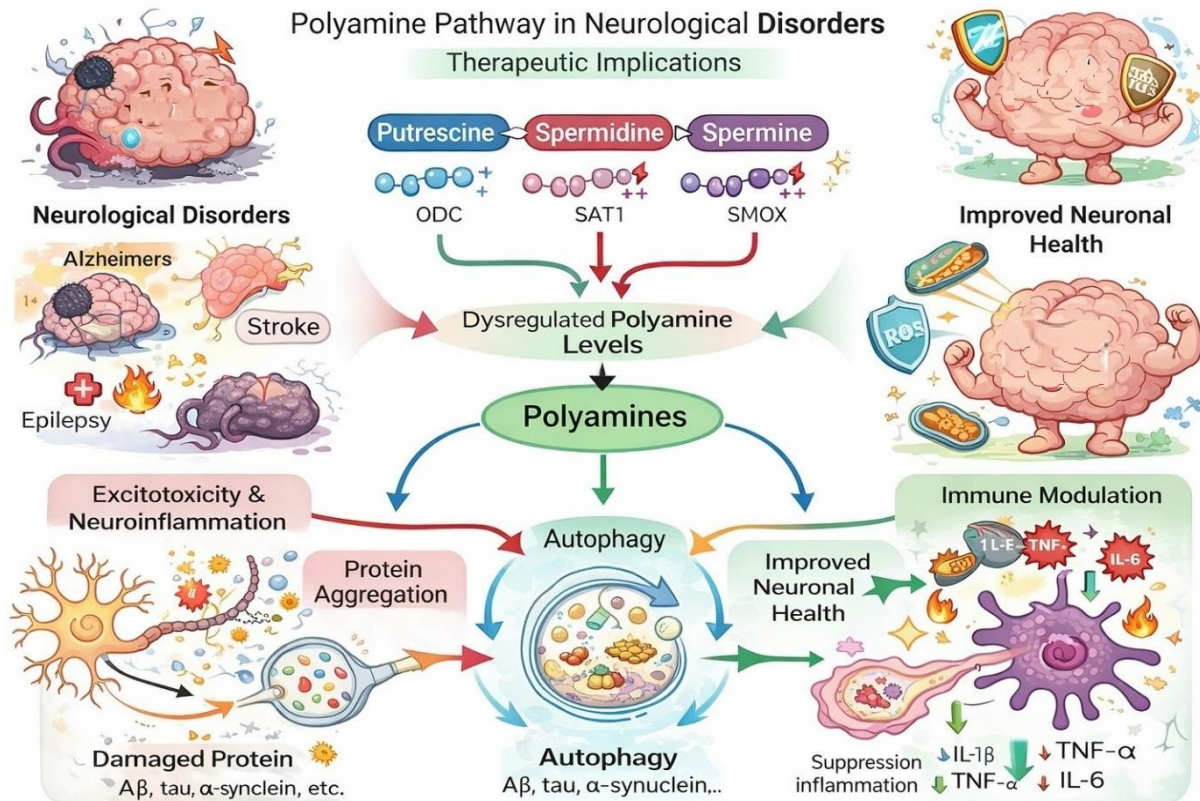
Per quanto riguarda la spermidina, una delle sue principali funzioni biologiche è l'attivazione dell'autofagia, un processo cellulare responsabile della degradazione e del riciclaggio delle proteine e degli organelli danneggiati. Questa funzione diventa sempre più importante con l'avanzare dell'età, poiché l'efficienza dell'autofagia tende a diminuire, contribuendo all'accumulo di aggregati proteici tossici e a risposte infiammatorie croniche, segni distintivi di molte condizioni neurodegenerative legate all'età. Dal punto di vista meccanicistico, la spermidina promuove l'autofagia attraverso l'inibizione dell'EP300, un'istone acetiltransferasi che regola negativamente le proteine autofagiche chiave. Bloccando l'attività dell'EP300, la spermidina ripristina il flusso autofagico e facilita l'eliminazione di proteine patologiche come l'amiloide beta e la tau (Madeo et al., 2019; Freitag et al., 2022; Satarker et al., 2024).

Queste proteine sono note per accumularsi nel cervello che invecchia e sono fortemente implicate nel declino cognitivo e nella neurodegenerazione. In questo contesto, la spermidina supporta la funzione mitocondriale e aiuta a mantenere l'omeostasi energetica cellulare, contribuendo alla salute e alla resilienza neuronale complessiva (Madeo et al., 2019).

Nel cervello che invecchia, un altro fattore critico è la neuroinfiammazione, causata in gran parte dalla disregolazione della microglia e degli astrociti. È stato dimostrato che la spermidina modula l'attività di queste cellule gliali, orientandole verso un fenotipo più antinfiammatorio e neuroprotettivo. Questa modulazione include la downregulation delle citochine pro-infiammatorie come IL-6 e TNF- α , portando a un ambiente neurale più stabile e meno tossico (Glowacka et al., 2024; Xu et al., 2025). Analisi molecolari hanno rivelato che la spermidina potenzia l'espressione dei geni coinvolti nella regolazione immunitaria, nella clearance proteica e nel mantenimento cellulare, rafforzando il suo ruolo di modulatore sistemico della salute del cervello. I benefici della spermidina vanno oltre i meccanismi molecolari, poiché studi su modelli animali hanno dimostrato miglioramenti nelle funzioni cognitive e motorie a seguito dell'integrazione. Questi effetti sono associati alla riduzione delle forme solubili di proteine tossiche e al miglioramento dell'attività fagocitaria delle cellule immunitarie nel cervello, senza necessariamente alterare il carico complessivo delle placche proteiche. Ciò suggerisce che puntare sugli aggregati solubili più bioattivi e sui percorsi infiammatori potrebbe essere una strategia valida per preservare la funzione cerebrale durante l'invecchiamento. Nel complesso, la spermidina rappresenta un composto multifunzionale con implicazioni significative per un invecchiamento sano. La sua capacità di promuovere contemporaneamente l'autofagia, ridurre l'infiammazione e sostenere l'integrità mitocondriale sottolinea il suo potenziale come intervento non farmaceutico volto a prolungare la durata della salute e a proteggere dal declino cognitivo legato all'età (Freitag et al., 2022; Schoeder et al., 2021; Yan et al., 2026).

Il ruolo delle poliamine

La spermidina è la poliammina più conosciuta e diffusa. Il percorso delle poliammine è emerso come un asse biologico fondamentale che influenza l'insorgenza, la progressione e il potenziale trattamento di un'ampia gamma di disturbi neurologici (Yan et al., 2026; Xuan et al., 2023). Recentemente, Yan e colleghi hanno esaminato il ruolo delle poliammine chiave, putrescina, spermidina e spermina, nel mantenimento della salute neuronale e le conseguenze della loro disregolazione in malattie come il morbo di Alzheimer (AD), morbo di Parkinson (PD), morbo di Huntington (HD), sclerosi laterale amiotrofica (ALS), sclerosi multipla (MS) ed eventi cerebrovascolari come l'ictus (Yan et al., 2026). La figura 3 riassume queste evidenze.



Le poliammine sono piccole molecole caricate positivamente coinvolte in processi cellulari essenziali, tra cui la stabilizzazione del DNA e dell'RNA, il rimodellamento della cromatina, la modulazione dei canali ionici, la risposta allo stress ossidativo e la regolazione dell'autofagia (Rossi e Cervelli, 2024).

Nel sistema nervoso centrale (SNC), sono particolarmente importanti per il mantenimento della plasticità sinaptica, della neurogenesi e della sopravvivenza cellulare. La sintesi e la degradazione delle poliammine sono strettamente regolate da enzimi quali l'ornitina decarbossilasi (ODC), la spermidina/spermina N1-acetiltransferasi (SSAT) e la poliammina ossidasi (PAO). L'interruzione di questi percorsi metabolici, dovuta all'invecchiamento, a mutazioni genetiche o a stimoli patologici, può contribuire al danno neuronale e alla patogenesi della malattia (Liu et al., 2025; Arthur et al., 2024).

Le poliammine vengono trasportate nelle cellule, dove svolgono un ruolo fondamentale.

Fondamentalmente, il trasportatore di poliammine ATP13A2 è una ATPasi di tipo P endolisosomiale tardiva con elevata affinità per la spermina ed è stato geneticamente collegato a vari disturbi neurodegenerativi, tra cui il morbo di Parkinson. Questo trasportatore è espresso specificamente nei neuroni e non nelle cellule gliali, dove svolge un ruolo fondamentale nella regolazione del traffico intracellulare delle poliammine, in particolare all'interno del compartimento lisosomiale. La sua funzione è essenziale per mantenere l'omeostasi delle poliammine nel sistema endolisosomiale neuronale. Al contrario, le cellule gliali esprimono trasportatori diversi. Inizialmente, il trasportatore di poliammine a bassa affinità SLC22A3 è stato identificato negli astrociti (Sala-Rabanal et al., 2013). Più recentemente, è stato scoperto negli astrociti l'ATP13A4, un nuovo trasportatore di poliammine ad alta affinità, che modula la funzione gliale e la trasmissione sinaptica eccitatoria regolando l'accumulo intracellulare di spermidina e spermina. A differenza dell'ATP13A2, l'ATP13A4 è localizzato esclusivamente negli astrociti, non nei neuroni (Sim et al., 2021; van Veen et al., 2020; Tillinghast et al., 2021). Dal punto di vista funzionale, l'ATP13A2 opera attraverso un meccanismo di autofosforilazione che apre un gate del lume lisosomiale, consentendo agli ioni spermina di passare attraverso uno stretto canale. Quando l'ATP13A2 è carente o disfunzionale, l'esportazione lisosomiale delle poliammine è compromessa, con conseguente alterazione dell'omeostasi delle poliammine (Vrijsen et al., 2020). Questa alterazione contribuisce alla fisiopatologia delle malattie neurodegenerative come il morbo di Parkinson attraverso diversi meccanismi.

In primo luogo, la carenza di ATP13A2 ostacola il trasporto delle poliammine ai mitocondri. Poiché le poliammine fungono da scavenger delle specie reattive dell'ossigeno (ROS) mitocondriali, la loro carenza porta all'accumulo di ROS, al danno mitocondriale e all'aumento dello stress ossidativo (Vrijsen et al., 2020). In secondo luogo, la carenza di ATP13A2 causa una disfunzione lisosomiale, evidente dall'accumulo di autofagosomi LC3-positivi, che indica un blocco nella via di degradazione autofagica-lisosomiale (Usenovic et al., 2012). Ciò compromette la capacità delle cellule di eliminare le proteine e gli organelli danneggiati.

In terzo luogo, la ridotta capacità di degradazione lisosomiale provoca l'accumulo intracellulare di α -sinucleina, una caratteristica patologica fondamentale del morbo di Parkinson (Qiao et al., 2016). L'incapacità di degradare l' α -sinucleina ne esacerba gli effetti citotossici, contribuendo alla degenerazione neuronale. Infine, negli astrociti, la carenza di ATP13A2 compromette l'integrità della membrana lisosomiale, favorendo il rilascio di catepsina B, una proteasi che attiva l'inflammasoma NLRP3. Questa attivazione aumenta la produzione di interleuchina-1 β (IL-1 β), una potente citochina pro-infiammatoria, amplificando la neuroinfiammazione e contribuendo alla perdita dei neuroni dopaminergici.

In sintesi, ATP13A2 e ATP13A4 sono trasportatori di poliammine distinti ma funzionalmente significativi rispettivamente nei neuroni e negli astrociti. ATP13A2 è essenziale per la regolazione delle poliammine neuronali e la protezione mitocondriale, mentre ATP13A4 svolge un ruolo critico nell'omeostasi delle poliammine delle cellule gliali. La disregolazione di ATP13A2 porta a una cascata di eventi patogeni che coinvolgono stress ossidativo,

autofagia compromessa, accumulo di α -sinucleina e infiammazione, che contribuiscono tutti al processo neurodegenerativo (Mu et al., 2023; Fujii et al., 2023).

Poliammine nelle cellule gliali e nei neuroni

Le poliammine come la spermina e la spermidina mostrano modelli di distribuzione specifici per tipo di cellula all'interno del sistema nervoso centrale (SNC), con un notevole accumulo nelle cellule gliali come le cellule di Müller nella retina, la glia di Bergmann nel cervelletto e, in particolare, gli astrociti nella corteccia, nell'ippocampo e nel tronco cerebrale (Biedermann et al., 1998; Laube e Veh, 1997).

Nei neuroni, sono coinvolte in un'ampia gamma di processi cellulari quali la modulazione dei canali ionici, la stabilizzazione dell'RNA, la sintesi proteica e la regolazione della trasmissione sinaptica. La spermina e la spermidina, in particolare, modulano l'attività dei recettori NMDA e AMPA del glutammato, influenzando l'eccitabilità e la plasticità (Rao et al., 1990; Rao et al., 1991). I neuroni dipendono da una stretta regolazione dei livelli di poliammine attraverso la biosintesi, la degradazione e il trasporto, compreso il trasportatore ad alta affinità ATP13A2, che è localizzato nei lisosomi neuronali. L'ATP13A2 facilita l'esportazione lisosomiale delle poliammine, protegge dallo stress ossidativo e supporta la clearance autofagica, funzioni essenziali per la sopravvivenza neuronale. La disregolazione del metabolismo delle poliammine nei neuroni è stata implicata in disturbi neurodegenerativi come il morbo di Parkinson e il morbo di Alzheimer, in cui sono evidenti l'autofagia compromessa, lo stress ossidativo e l'aggregazione proteica. Pertanto, il mantenimento dell'equilibrio delle poliammine è essenziale per la resilienza neuronale e la salute a lungo termine del cervello (Zahedi et al., 2022).

Gli astrociti, le cellule gliali più abbondanti e morfologicamente diverse (Baldwin et al., 2024), svolgono un ruolo essenziale nell'omeostasi del SNC. La loro morfologia a forma di stella e la loro presenza diffusa nel cervello e nel midollo spinale supportano funzioni critiche, tra cui la regolazione del metabolismo energetico cerebrale, il mantenimento della struttura sinaptica e la modulazione della neuroinfiammazione attraverso il rilascio di citochine antinfiammatorie. Inoltre, gli astrociti aiutano a prevenire l'eccitotossicità eliminando efficacemente i neurotrasmettitori in eccesso, come il glutammato, dalla fessura sinaptica.

La disfunzione dell'attività degli astrociti è sempre più collegata all'insorgenza e alla progressione delle malattie neurodegenerative, principalmente attraverso una regolazione infiammatoria compromessa, una clearance dei neurotrasmettitori alterata e un supporto compromesso dei processi metabolici e sinaptici (Rose et al., 2018). Le poliammine sono particolarmente concentrate vicino alla membrana cellulare degli astrociti, con una forte concentrazione nelle giunzioni comunicanti formate dalla connessina 43 (Benedikt et al., 2012; Skatchkov et al., 2015). Qui, modulano il comportamento degli astrociti attraverso vie di segnalazione coinvolte nel controllo dell'infiammazione, nell'assorbimento dei neurotrasmettitori e nel metabolismo cellulare, offrendo potenziali vie terapeutiche per le condizioni neurodegenerative.

A livello molecolare, le poliamine agiscono attraverso diversi meccanismi chiave. Questi includono le loro vie di biosintesi e degradazione, il trasporto tramite il trasportatore neuronale ad alta affinità ATP13A2 e l'accumulo attraverso il trasportatore specifico degli astrociti ATP13A4. Quest'ultimo è funzionalmente e spazialmente distinto dall'ATP13A2, in quanto è localizzato esclusivamente negli astrociti e svolge un ruolo vitale nell'omeostasi delle poliamine delle cellule gliali. Nel complesso, l'interazione tra le poliamine, i loro trasportatori specializzati e la funzione delle cellule gliali è alla base della loro influenza sui meccanismi delle malattie neurodegenerative. Sono necessarie ulteriori ricerche per chiarire i percorsi molecolari dettagliati e il potenziale terapeutico del targeting della segnalazione delle poliamine nei disturbi del SNC.

Dati recenti provenienti da prove sperimentali

Freitag e colleghi hanno esaminato se la spermidina potesse modificare i processi patologici chiave nella malattia di Alzheimer. L'Alzheimer è caratterizzato dall'accumulo di peptidi beta-amiloidi e tau iperfosforilata, accompagnato da una persistente neuroinfiammazione guidata dalla glia. Prove sempre più numerose indicano anche che l'autofagia difettosa contribuisce alla progressione della malattia, suggerendo che il potenziamento dei meccanismi di clearance cellulare possa essere terapeutico. Nei topi transgenici APPS1, che sviluppano patologie amiloidi, il trattamento orale con spermidina ha ridotto significativamente i livelli di specie A β neurotossiche solubili e attenuato le risposte neuroinfiammatorie (Freitag et al., 2022). Il sequenziamento dell'RNA a nucleo singolo ha rivelato che la spermidina agisce principalmente sulla microglia associata alla malattia, aumentando l'espressione di AXL e di altri geni coinvolti nella migrazione e nella fagocitosi, promuovendo così la clearance dell'A β . L'analisi proteomica della microglia isolata ha confermato sia l'azione antinfiammatoria che il rimodellamento delle vie citoscheletriche (Freitag et al., 2022). Nella microglia e negli astrociti in coltura, l'autofagia indotta dalla spermidina ha attenuato la produzione di citochine guidata da TLR3 e TLR4, ha potenziato la fagocitosi dell'A β e ha migliorato la motilità cellulare. In particolare, la spermidina ha ridotto la segnalazione infiammatoria non solo a livello di espressione genica, ma anche interferendo con l'assemblaggio dell'inflammasoma, indicando una regolazione post-trascrizionale (Freitag et al., 2022). Nel complesso, questi risultati dimostrano che la spermidina potenzia l'autofagia, promuove la degradazione dell'A β solubile e sopprime la neuroinfiammazione mediata dalla glia. Ciò posiziona la spermidina come un candidato promettente per modificare la patologia del morbo di Alzheimer, agendo contemporaneamente sull'aggregazione proteica e sui meccanismi infiammatori.

Uno studio condotto da Sun e colleghi ha identificato la spermina ossidasi (SMOX), un enzima che degrada le poliammine e genera specie reattive dell'ossigeno (ROS), come fattore molecolare chiave che contribuisce alla maggiore vulnerabilità del cervello anziano alle lesioni cerebrali traumatiche (TBI) (Sun et al., 2025). Il TBI negli anziani spesso comporta esiti neurologici peggiori e un recupero prolungato, potenzialmente a causa dell'aumento dello stress ossidativo e della neuroinfiammazione cronica legati all'età. Utilizzando un modello murino di

impatto corticale controllato (CCI), i ricercatori hanno osservato una marcata sovraregolazione dell'espressione di SMOX nei cervelli anziani, in particolare nei neuroni e nella microglia. Questo aumento era correlato a una maggiore attivazione microgliale, livelli elevati di citochine pro-infiammatorie e una significativa degenerazione neuronale (Sun et al., 2025). Inoltre, la sovraespressione di SMOX ha interrotto il trasportatore astrocitico del glutammato GLT-1, compromettendo la clearance del glutammato e contribuendo all'eccitotossicità, un ulteriore meccanismo di danno neuronale. L'analisi dei tessuti cerebrali post mortem umani e dei dati trascrittomici ha confermato un aumento parallelo di SMOX associato all'età, sottolineandone la rilevanza per la patologia umana (Sun et al., 2025).

Fondamentalmente, l'inibizione farmacologica della SMOX mediante il composto JNJ-9350 nei topi anziani ha ridotto i marcatori dello stress ossidativo e della neuroinfiammazione, preservato l'integrità neuronale e portato a miglioramenti significativi nei comportamenti motori, cognitivi ed emotivi fino a 30 giorni dopo la lesione. Questi risultati posizionano SMOX come mediatore critico della vulnerabilità al trauma cranico correlato all'età e suggeriscono che il targeting di SMOX possa offrire una strategia terapeutica promettente per migliorare i risultati nei pazienti anziani affetti da trauma cerebrale (Sun et al., 2025).

La biologia delle poliammine è entrata in un ampio ambito di argomenti neurologici.

Il morbo di Parkinson (PD) è caratterizzato dall'aggregazione dell' α -sinucleina, dalla disfunzione mitocondriale e dalla neuroinfiammazione, che portano alla morte neuronale. L'aumento delle poliammine sieriche derivate dall'L-ornitina è stato collegato alla progressione del PD, anche se il loro ruolo meccanicistico rimane poco chiaro. In un modello di PD della *Drosophila*, la manipolazione degli enzimi di interconversione delle poliammine (PAIE) ha alterato in modo significativo la tossicità dell' α -sinucleina (Ranxhi et al., 2025). Il knockdown di ODC1, SRM e SMOX ha ridotto la neurodegenerazione, mentre la soppressione di SAT1 e SMS l'ha peggiorata. Al contrario, la sovraespressione di SAT1 o SMOX ha diminuito l'accumulo di α -sinucleina e la patologia correlata. Questi risultati suggeriscono che la modulazione del metabolismo delle poliammine può influenzare la progressione del PD e può fornire obiettivi promettenti per l'intervento terapeutico (Ranxhi et al., 2025).

Ancora una volta, la farmacoresistenza nell'epilessia, in particolare nell'epilessia del lobo temporale (TLE), rimane una sfida clinica importante. Uno studio di Yan et al. ha esplorato il legame tra neuroinfiammazione e ridotta efficacia dei farmaci antiepilettici (ASM) utilizzando modelli murini di kindling dell'ippocampo e TLE indotta dall'acido kainico (Yan et al., 2025). L'iniezione intra-ippocampale di lipopolisaccaride (LPS) ha aumentato le citochine infiammatorie e indotto resistenza agli ASM come fenitoina, carbamazepina e rufinamide. Le registrazioni elettrofisiologiche hanno mostrato che questi ASM non sono riusciti a inibire l'eccitabilità neuronale e le correnti di sodio nel tessuto ippocampale infiammato. Lo studio ha identificato che la neuroinfiammazione upregola la spermidina/spermina N(1)-acetiltransferasi (SSAT), promuovendo la degradazione della spermina, una poliammina essenziale per l'attività degli ASM sui canali del sodio. L'imitazione dell'attivazione della SSAT ha riprodotto il fenotipo di resistenza ai farmaci, mentre l'inibizione della SSAT ha ripristinato l'efficacia degli ASM

. In particolare, la supplementazione diretta di spermina ha invertito la resistenza ai farmaci e normalizzato la funzione dei canali del sodio (Yan et al., 2025). Questi risultati rivelano un nuovo meccanismo in cui la neuroinfiammazione compromette l'azione degli ASM attraverso la degradazione della spermina e suggeriscono di prendere di mira la via delle poliammine come strategia terapeutica per l'epilessia resistente ai farmaci.

È ampiamente noto che le poliammine, in particolare la spermidina e la spermina, sono piccole molecole naturali che svolgono un ruolo cruciale nella regolazione cellulare e il loro metabolismo è profondamente legato allo stress ossidativo, all'autofagia e alla segnalazione neuronale. Queste molecole funzionano come antiossidanti endogeni, riducendo lo stress ossidativo attraverso tre meccanismi principali: eliminazione diretta delle specie reattive dell'ossigeno (ROS), attivazione di enzimi antiossidanti come SOD e GPx tramite la segnalazione SIRT1 e stabilizzazione della funzione mitocondriale. Preservando il potenziale di membrana mitocondriale, riducendo l'apertura dei pori di transizione di permeabilità (mPTP) e promuovendo la mitofagia, le poliammine aiutano a ridurre la produzione di ROS alla fonte (Sakamoto et al., 2015).

Tuttavia, uno squilibrio nel metabolismo delle poliammine, ad esempio attraverso un catabolismo eccessivo, può indurre stress ossidativo (Jiang et al., 2018). Ad esempio, enzimi come la poliammina ossidasi (PAO) e la spermina ossidasi (SMOX) convertono le poliammine in sottoprodotti tossici come il perossido di idrogeno e l'acroleina, danneggiando le proteine e il DNA. Allo stesso modo, un'eccessiva attività dell'ornitina decarbossilasi 1 (ODC1) aumenta i livelli di putrescina, che compete con il glutatione, indebolendo le difese antiossidanti della cellula (Jiang et al., 2018).

Le poliammine regolano anche in modo significativo l'autofagia. La spermidina induce l'autofagia attraverso vie di segnalazione chiave, tra cui SIRT1-AMPK-mTOR e la soppressione di p53, essenziali per mantenere la proteostasi, il ringiovanimento cellulare e le funzioni di memoria nell'invecchiamento. La loro capacità di attivare l'autofagia è collegata a benefici neuroprotettivi e all'estensione della durata della vita, specialmente in condizioni che imitano la restrizione calorica (Hofer et al., 2024a; Hofer et al., 2024b).

Nel sistema nervoso, le poliammine modulano l'eccitabilità neuronale e la neurotrasmissione. Si legano direttamente ai canali ionici voltaggio-dipendenti e ai recettori NMDA, influenzando la durata del potenziale d'azione e la segnalazione sinaptica. Inoltre, in qualità di neuromodulatori, regolano la sintesi e la ricaptazione dei neurotrasmettitori, svolgendo un ruolo importante nell'umore, nella cognizione e nell'apprendimento. Gli intermedi metabolici come l'ornitina contribuiscono alla produzione di neurotrasmettitori chiave come la dopamina e la norepinefrina. Le poliammine influenzano anche le cascate di segnalazione intracellulare come la via cAMP/PKA e la via mTOR, influenzando la fosforilazione delle proteine, la sopravvivenza dei neuroni, la plasticità e la sintesi delle proteine legate alla memoria. Queste interazioni sottolineano il ruolo centrale delle poliammine nel mantenimento della funzione neurale e la loro disregolazione nelle condizioni neurodegenerative. Nel complesso, la rete delle poliammine, attraverso la difesa antiossidante, l'attivazione dell'autofagia e la neuromodulazione, emerge come un hub vitale nell'omeostasi cellulare

omeostasi cellulare, offrendo promettenti bersagli per strategie terapeutiche nelle malattie neurodegenerative e legate all'invecchiamento.

La spermidina nell'invecchiamento sano e nelle malattie neurodegenerative. Prove cliniche più recenti

La crescente prevalenza globale della demenza e del declino cognitivo nelle popolazioni anziane richiede strategie mirate che affrontino i meccanismi patologici fondamentali, quali la compromissione dell'autofagia, l'accumulo di beta-amiloide (A β) e la neuroinfiammazione cronica. La spermidina, una poliammina presente in natura, ha attirato l'attenzione per il suo potenziale neuroprotettivo grazie al suo ruolo nella promozione dell'autofagia, nella mitigazione dello stress ossidativo e nella conservazione della proteostasi. Considerando la previsione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità di oltre 150 milioni di casi di demenza entro il 2050, gli interventi non farmacologici come l'integrazione di spermidina sono sempre più studiati come complementi ai trattamenti tradizionali, in particolare nel contesto delle terapie modificanti la malattia limitate (Grembecka e Kaczorowska, 2025).

La spermidina attiva l'autofagia, in particolare inibendo l'EP300, portando a una maggiore degradazione delle proteine danneggiate come l'A β e la tau. Nei modelli murini della malattia di Alzheimer, la somministrazione cronica di spermidina ha portato a una significativa riduzione dell'A β 40 e dell'A β 42 solubili, senza alterare il carico complessivo delle placche. Ha anche sottoregolato le citochine pro-infiammatorie e modulato gli stati microgliali aumentando i marcatori fagocitari come l'AXL e i geni migratori, riducendo l'attivazione dell'inflammasoma NLRP3 e migliorando la proteostasi nei tessuti neuronali.

I dati relativi agli esseri umani confermano questi risultati. Nel NHANES (2011-2014), gli anziani con un maggiore apporto alimentare di spermidina hanno dimostrato un miglioramento delle funzioni esecutive, in particolare nei test di velocità visuomotoria. I dati della UK Biobank hanno inoltre associato un elevato consumo di spermidina a una riduzione del rischio di demenza di qualsiasi causa e di Alzheimer, in parte mediata da livelli più bassi di IGF-1, un fattore implicato nell'iperfosforilazione della tau. I livelli plasmatici di spermidina erano anche inversamente correlati alla differenza di età prevista dal cervello, in particolare in regioni come il lobo temporale.

Gli studi randomizzati offrono prove contrastanti ma incoraggianti. Lo studio SmartAge ha riportato un miglioramento della discriminazione della memoria negli anziani con declino cognitivo soggettivo dopo una breve integrazione con spermidina. Sebbene gli studi a lungo termine abbiano mostrato cambiamenti limitati nei risultati primari, analisi esplorative hanno suggerito possibili benefici nella memoria verbale e nei marcatori dell'infiammazione. Nei pazienti affetti da demenza, dosi più elevate di spermidina hanno portato a miglioramenti cognitivi modesti ma significativi, in particolare nei punteggi MMSE e nella fluidità verbale. Un'estensione di 1 anno ha confermato maggiori miglioramenti funzionali rispetto ai controlli. Una meta-regressione tra gli studi ha indicato benefici cognitivi moderati, in particolare in individui con funzioni cognitive di base inferiori.

Dal punto di vista meccanicistico, la spermidina migliora il flusso autofagico e l'attività fagocitaria microgliale, riducendo al contempo la segnalazione pro-infiammatoria. Modula inoltre la salute mitocondriale e previene la perossidazione lipidica attraverso la regolazione del metabolismo delle poliammine. L'inibizione di enzimi come la spermina ossidasi riduce lo stress ossidativo, preserva la plasticità sinaptica e potenzia il potenziamento a lungo termine nei tessuti neurali anziani. Questi effetti multifattoriali posizionano la spermidina come un composto promettente per preservare la salute del cervello e ritardare il declino cognitivo associato all'invecchiamento.

Ma et al. hanno analizzato i dati di 2.674 adulti statunitensi di età pari o superiore a 60 anni, utilizzando i dati NHANES 2011-2014 per esaminare la relazione tra l'assunzione di spermidina (SPD) nella dieta e le prestazioni cognitive. La funzione cognitiva è stata valutata attraverso quattro test standardizzati (IRT, DRT, AFT, DSST) e i risultati sono stati sintetizzati in un punteggio Z composito. Gli individui nel quartile più alto di assunzione di SPD hanno mostrato risultati cognitivi significativamente migliori in tutte le misure. L'analisi multivariabile ha confermato questa associazione, con l'effetto più forte osservato nel DSST (OR = 0,50). L'analisi dei sottogruppi ha mostrato maggiori benefici nei maschi, nei bianchi non ispanici e in quelli con BMI 25-30 o condizioni cardiometaboliche. Questi risultati suggeriscono che la spermidina può sostenere la salute cognitiva nelle popolazioni che invecchiano (Ma et al., 2025).

Lo studio condotto da Wortha et al. ha esaminato i dati relativi a 659 adulti di età compresa tra i 21 e gli 81 anni arruolati nella coorte SHIP-TREND per valutare la relazione tra i livelli plasmatici di spermidina e i marcatori dell'invecchiamento cerebrale. I ricercatori hanno misurato il volume dell'ippocampo, il punteggio della malattia di Alzheimer (AD), lo spessore corticale globale e le iperintensità della sostanza bianca (WMH). Livelli più elevati di spermidina erano significativamente correlati a una riduzione del volume dell'ippocampo, a un aumento dei punteggi AD e a una diminuzione dello spessore corticale, ciascuno dei quali indicativo di un accelerato invecchiamento cerebrale e di processi neurodegenerativi. Non è stata trovata alcuna associazione con le WMH. Questi risultati suggeriscono che, mentre l'integrazione di spermidina può favorire un invecchiamento sano, livelli elevati di spermidina endogena nel plasma potrebbero riflettere cambiamenti patologici precoci nell'AD o nella malattia cerebrale vascolare (Wortha et al., 2023).

È interessante notare che Wirth e colleghi hanno riportato uno studio pilota di fase IIa randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, che ha studiato l'effetto dell'integrazione di spermidina sulle prestazioni della memoria in 30 anziani (di età compresa tra 60 e 80 anni) che presentavano un declino cognitivo soggettivo ma nessuna menomazione diagnosticata (Wirth et al., 2018). Per tre mesi, i partecipanti hanno ricevuto un estratto vegetale ricco di spermidina o un placebo. La memoria è stata valutata utilizzando il compito di similarità mnemonica al basale e dopo l'intervento. I risultati hanno mostrato un moderato miglioramento nel gruppo trattato con spermidina rispetto al placebo, con un effetto Cohen's d pari a 0,77 per le prestazioni mnemoniche complessive e 0,79 per la discriminazione mnemonica (Wirth et al., 2018). Nessun effetto comparabile è stato osservato nel gruppo placebo. Questi risultati suggeriscono che la spermidina può migliorare la memoria negli anziani a rischio, potenzialmente attraverso

meccanismi neuromodulatori. È in programma uno studio di fase IIb più ampio per confermare l'efficacia ed esplorare i percorsi neurofisiologici sottostanti (Wirth et al., 2018).

La poliammina naturale nota come spermidina ha dimostrato un potenziale promettente nella lotta contro il morbo di Alzheimer e altre malattie neurodegenerative. Il suo meccanismo principale consiste nel potenziare l'autofagia, favorendo così l'eliminazione di aggregati proteici tossici come l'amiloide beta e la proteina tau. Inoltre, la spermidina riduce la neuroinfiammazione, sostiene la funzione mitocondriale e modula l'attività microgliale verso un fenotipo neuroprotettivo. Sia gli studi preclinici che quelli clinici preliminari suggeriscono che l'integrazione di spermidina può migliorare la memoria e le funzioni cognitive, specialmente nelle prime fasi del declino. Questi risultati posizionano la spermidina come un candidato interessante per strategie preventive e terapeutiche mirate alla patologia alla base della neurodegenerazione.

Lo studio SmartAge di fase 2b (Schwarz et al., 2022) ha esaminato gli effetti dell'integrazione a lungo termine di spermidina sulla memoria e sui biomarcatori negli anziani con declino cognitivo soggettivo, una condizione considerata a rischio per il morbo di Alzheimer. Condotta in Germania dal 2017 al 2020, questo studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 12 mesi, ha coinvolto 100 individui cognitivamente integri di età compresa tra i 60 e i 90 anni. Ai partecipanti è stata somministrata una dose giornaliera di 0,9 mg di spermidina tramite estratto di germe di grano o un placebo. Il risultato primario era il cambiamento nella discriminazione mnemonica, valutato utilizzando il Mnemonic Similarity Task, una misura sensibile della memoria dipendente dall'ippocampo (Schwarz et al., 2022).

Alla fine dello studio, non sono state osservate differenze significative tra i gruppi in termini di risultati primari sulla memoria (differenza tra i gruppi: $-0,03$; IC al 95%: da $-0,11$ a $0,05$; $P = 0,47$), né nei marcatori neuropsicologici e fisiologici secondari. Nonostante i risultati primari nulli, le analisi esplorative hanno indicato tendenze verso un miglioramento della memoria verbale e effetti antinfiammatori nel gruppo trattato con spermidina, suggerendo una sottile attività biologica che potrebbe non essersi tradotta in miglioramenti cognitivi misurabili alla dose somministrata (Schwarz et al., 2022). L'intervento è risultato sicuro e ben tollerato, con tassi simili di eventi avversi in entrambi i gruppi. Questi risultati evidenziano che, sebbene 0,9 mg/giorno di spermidina per un anno non hanno prodotto benefici cognitivi significativi, studi futuri dovrebbero esplorare dosaggi più elevati o durate più lunghe per chiarire il potenziale della spermidina come agente preventivo nelle popolazioni a rischio neurodegenerativo (Schwarz et al., 2022).

Pekar e colleghi hanno condotto uno studio preliminare multicentrico in doppio cieco, valutando l'impatto dell'integrazione orale di spermidina sulle prestazioni cognitive in soggetti anziani affetti da demenza (Pekar et al., 2021). Con una prevalenza della demenza che dovrebbe aumentare da 35,6 milioni a 115 milioni a livello globale entro il 2050, la necessità di nuove strategie diagnostiche e terapeutiche è fondamentale. La spermidina ha mostrato risultati promettenti nei modelli preclinici per migliorare la memoria e indurre l'

autofagia, che aiuta a eliminare le placche beta-amiloidi, fattori chiave nella patologia del morbo di Alzheimer.

Lo studio ha coinvolto 85 partecipanti di età compresa tra i 60 e i 96 anni residenti in sei case di cura in Siria, Austria. I soggetti sono stati divisi in gruppi che hanno ricevuto dosi variabili di spermidina e le loro prestazioni cognitive sono state valutate utilizzando strumenti standardizzati, tra cui il Mini-Mental State Examination (MMSE) e test di fluidità fonematica. Sono stati analizzati campioni di sangue per determinare le concentrazioni di spermidina e valutare lo stato metabolico. I risultati hanno rivelato che i partecipanti con demenza da lieve a moderata che ricevevano dosi più elevate di spermidina mostravano miglioramenti cognitivi significativi. In particolare, il sottogruppo con demenza lieve ha mostrato un aumento medio del MMSE di 2,23 punti ($p = 0,026$) e un miglioramento di 1,99 punti nella fluidità fonematica ($p = 0,047$). Al contrario, i partecipanti del gruppo a basso dosaggio hanno mostrato prestazioni cognitive stabili o in declino. Questi risultati suggeriscono che l'integrazione di spermidina può offrire un promettente intervento dietetico per mitigare il declino cognitivo nella demenza, in particolare nelle sue fasi iniziali (Pekar et al., 2021).

Infine, un recente rapporto di Pan e colleghi ha studiato se i metaboliti del liquido cerebrospinale (CSF) potessero predire il delirio postoperatorio negli anziani senza demenza sottoposti a artroplastica elettiva dell'anca o del ginocchio (Pan et al., 2019). Il CSF preoperatorio di 54 pazienti è stato analizzato utilizzando la metabolomica quantitativa mirata, confrontando coloro che hanno sviluppato delirio con coloro che non lo hanno sviluppato. L'analisi multivariata ha distinto chiaramente i due gruppi, identificando la spermidina, la putrescina e la glutammina come metaboliti significativamente diversi. La spermidina e la putrescina hanno mostrato una forte performance diagnostica come biomarcatori del delirio, che è stata ulteriormente migliorata quando espressa come rapporto con l'amiloide- β 42 nel CSF. I livelli di spermidina erano anche correlati negativamente con l'amiloide- β 42 (Pan et al., 2019). Questi risultati suggeriscono che le alterazioni delle poliammine riflettono la vulnerabilità cerebrale sottostante e possono aiutare a identificare gli individui a maggior rischio di delirio postoperatorio (Pan et al., 2019).

Uno studio clinico pilota condotto da Bruno et al. ha valutato gli effetti dell'integrazione di spermidina derivata dall'estratto di germe di riso Miricell® sull'autofagia, la neuroprotezione e la salute cardiometabolica in dodici adulti sani per 56 giorni (Bruno et al., 2025). I partecipanti sono stati assegnati in modo casuale a ricevere 1,5 mg o 3,3 mg di spermidina al giorno. La dose più alta di 3,3 mg ha portato a notevoli aumenti dei biomarcatori chiave dell'autofagia, Beclin-1 del 7,3% e ULK1 del 13,4%, nonché a un aumento del 12,1% del fattore neurotrofico derivato dal cervello (BDNF), un marcatore di neuroprotezione. Inoltre, sono state osservate riduzioni significative dei marcatori cardiometabolici infiammatori e legati ai lipidi, tra cui una diminuzione del 20,8% dell'hs-CRP, del 20,1% del VLDL e del 26,9% dei trigliceridi (Bruno et al., 2025). La dose più bassa non ha prodotto effetti simili. Le valutazioni di sicurezza, compresi gli esami clinici e il monitoraggio degli eventi avversi, hanno confermato che la dose di 3,3 mg era ben tollerata. Questi risultati suggeriscono che la spermidina

da Miricell® può favorire l'autofagia e la salute sistemica negli esseri umani, giustificando la necessità di studi su scala più ampia per una conferma (Bruno et al., 2025).

Un altro studio pilota, uno studio pilota di aumento del dosaggio, ha esaminato l'assorbimento e gli effetti biologici di un nuovo integratore mimico del digiuno contenente spermidina, nicotinamide, palmitoiletanolamide (PEA) e oleoiletanolamide (OEA) in giovani uomini sani (Rhodes et al., 2024). I partecipanti hanno consumato una colazione standardizzata seguita da uno dei quattro trattamenti: controllo (farina di frumento) o dosi basse, medie o alte dell'integratore. I campioni di sangue prelevati fino a sei ore dopo il pasto sono stati analizzati per determinare le concentrazioni plasmatiche dei composti attivi mediante cromatografia liquida-spettrometria di massa. L'assunzione dell'integratore ha determinato un aumento significativo dei livelli plasmatici di 1-metilnicotinamide, PEA e OEA, mentre i livelli di spermidina sono rimasti stabili rispetto al calo registrato nel gruppo di controllo. I test funzionali hanno dimostrato che i macrofagi incubati con plasma post-integratore hanno prodotto meno fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α) e meno specie reattive dell'ossigeno (ROS), indicando effetti antinfiammatori e antiossidanti (Rhodes et al., 2024). È stata valutata anche la capacità di efflusso del colesterolo come marker della salute cardiovascolare. I risultati dimostrano che l'integratore combinato è biodisponibile, aumenta le concentrazioni plasmatiche in modo dose-dipendente e potenzia le funzioni antinfiammatorie e antiossidanti, sostenendo un'ulteriore esplorazione delle sue potenziali applicazioni terapeutiche (Rhodes et al., 2024).

La spermidina nell'invecchiamento sano e nella neurodegenerazione. Osservazioni future

La spermidina sta emergendo come nutraceutico non solo per le sue proprietà di potenziamento dell'autofagia, ma anche per il suo più ampio ruolo regolatorio nel metabolismo cellulare e nella segnalazione. Modula i percorsi chiave coinvolti nell'infiammazione, nell'equilibrio ossidativo e nell'espressione genica influenzando enzimi come EP300 e SIRT1. A differenza di molti integratori, la spermidina agisce sia sul sistema nervoso centrale che sui tessuti periferici, sostenendo la funzione sinaptica, la salute endoteliale e la modulazione immunitaria. Il suo impatto sul metabolismo delle poliammine aiuta a stabilizzare l'RNA, a regolare i canali ionici e a mantenere l'integrità cellulare in condizioni di stress. Questi effetti sistemici rendono la spermidina un composto unico con un potenziale preventivo nelle malattie legate all'età che va oltre la semplice neurodegenerazione.

Tuttavia, è necessario sottolineare anche alcune limitazioni.

Un recente studio clinico è stato il primo a valutare la sicurezza della spermidina triidrocloreuro ad alta purezza (hpSPD) negli esseri umani (Keohane et al., 2024). In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, 37 uomini sani di età compresa tra 50 e 70 anni hanno ricevuto 40 mg/giorno di hpSPD o placebo per 7 e 28 giorni. I risultati non hanno mostrato cambiamenti significativi nei parametri clinici, lipidici, ematologici o metabolici rispetto al placebo. Non sono stati segnalati eventi avversi e i livelli di poliammina nel siero e nelle urine sono rimasti stabili, indicando una stretta regolazione metabolica (Keohane et al., 2024). Questi risultati confermano che la spermidina ad alto dosaggio

spermidina ad alto dosaggio è sicura e ben tollerata, a sostegno di un'ulteriore esplorazione del suo potenziale terapeutico nell'invecchiamento e nelle malattie.

Un altro studio randomizzato, in triplo cieco, controllato con placebo e crossover ha esaminato per la prima volta la farmacocinetica dell'integrazione orale di spermidina negli esseri umani (Senekowitsch et al., 2023). Dodici partecipanti sani hanno ricevuto 15 mg/giorno di spermidina durante due fasi di intervento di 5 giorni, separate da un periodo di washout di 9 giorni. I campioni di sangue e saliva sono stati analizzati utilizzando LC-MS/MS e metabolomica NMR. I risultati hanno mostrato che, mentre i livelli plasmatici di spermina sono aumentati significativamente dopo l'assunzione di spermidina, i livelli di spermidina e putrescina sono rimasti invariati. Non sono stati osservati effetti nelle poliammine salivari. Questi risultati suggeriscono che la spermidina alimentare viene rapidamente convertita in spermina prima dell'assorbimento sistemico, il che implica che la spermina può mediare gli effetti biologici della spermidina (Senekowitsch et al., 2023).

In realtà, mentre la spermidina ha attirato l'attenzione come nutraceutico promettente per l'invecchiamento sano e la neuroprotezione, è necessario considerare attentamente diverse limitazioni e preoccupazioni relative alla sua assunzione, al dosaggio, alla biodisponibilità e ai potenziali effetti avversi (He et al., 2025). In primo luogo, nonostante numerosi studi preclinici dimostrino gli effetti benefici della spermidina sull'autofagia, sulla salute mitocondriale e sulle prestazioni cognitive, le prove cliniche sull'uomo rimangono limitate e incoerenti. La maggior parte degli studi condotti finora ha coinvolto campioni di piccole dimensioni, durate brevi o dosaggi non sufficientemente standardizzati, il che limita la generalizzabilità dei risultati e ostacola conclusioni solide sull'efficacia o la sicurezza a lungo termine.

Una sfida significativa è rappresentata dalla biodisponibilità limitata e variabile della spermidina orale. Dopo l'ingestione, la spermidina subisce un metabolismo di primo passaggio esteso e viene spesso convertita a livello presistemico in altre poliammine come la spermina. Questa conversione metabolica significa che la spermidina stessa potrebbe non raggiungere la circolazione sistemica in concentrazioni sufficienti per esercitare effetti diretti, in particolare a dosi più basse. Infatti, recenti studi farmacocinetici suggeriscono che dosi inferiori a 15 mg al giorno possono avere un impatto sistemico minimo a breve termine, mettendo in discussione l'efficacia di molti integratori commerciali che offrono dosi notevolmente inferiori. Inoltre, il grado di conversione e assorbimento può variare da individuo a individuo a seconda della composizione del microbiota intestinale, dell'attività degli enzimi intestinali e dei cambiamenti metabolici legati all'età, aggiungendo ulteriore variabilità ai risultati.

In termini di sicurezza, sebbene la spermidina sia un composto naturale presente in molti alimenti e generalmente considerato sicuro a livelli fisiologici, sorgono preoccupazioni quando si considera l'integrazione ad alte dosi. Livelli elevati di poliammine, compresa la spermidina, sono stati associati alla progressione tumorale e a una prognosi sfavorevole in alcuni tipi di cancro, a causa del loro ruolo nel sostenere la proliferazione cellulare e nel ridurre l'apoptosi. Sebbene non vi siano prove dirette che la spermidina alimentare causi o favorisca il cancro nell'uomo, la sua interazione con i processi oncogenici richiede cautela, soprattutto

in individui con neoplasie esistenti o ad alto rischio di cancro. Inoltre, un eccessivo catabolismo della spermidina può generare sottoprodotti tossici come il perossido di idrogeno e le aldeidi, contribuendo allo stress ossidativo se i sistemi antiossidanti sono sovraccarichi o disfunzionali.

Un altro limite risiede nella potenziale variabilità individuale nella risposta all'integrazione. L'età, il background genetico, lo stato di salute e le abitudini alimentari influenzano tutti i livelli di poliammina endogena e possono influire sulla risposta alla spermidina esogena. Inoltre, la mancanza di supervisione normativa e standardizzazione tra gli integratori di spermidina aggiunge incertezza circa la purezza, l'accuratezza del dosaggio e la sicurezza a lungo termine.

In conclusione, sebbene la spermidina sia molto promettente come composto neuroprotettivo e promotore della longevità, la sua applicazione clinica richiede un'attenta valutazione del dosaggio, della biodisponibilità, degli effetti metabolici e della sicurezza a lungo termine. Sono essenziali studi clinici su larga scala ben progettati per determinarne il valore terapeutico e chiarire i rischi associati all'integrazione cronica.

Conclusioni

La spermidina, una poliammina presente in natura, si è rivelata un promettente candidato nutraceutico nella lotta contro le malattie neurodegenerative e il declino cognitivo legato all'età. La sua attività biologica multiforme, in particolare la sua capacità di indurre l'autofagia, ridurre la neuroinfiammazione e sostenere la funzione mitocondriale, ne sostiene il potenziale neuroprotettivo. Sia i dati preclinici che quelli clinici evidenziano la sua capacità di ridurre i livelli di beta-amiloide solubile, modulare la funzione microgliale e migliorare la plasticità sinaptica. Questi effetti contribuiscono a migliorare le prestazioni della memoria e la resilienza cognitiva nelle popolazioni anziane, soprattutto se somministrati durante le fasi iniziali o prodromiche della neurodegenerazione.

Tuttavia, nonostante questi risultati incoraggianti, la traduzione dei benefici della spermidina in un uso clinico standardizzato rimane complessa. Gli studi clinici hanno rivelato una variabilità nei risultati in base alla dose, alla durata del trattamento e alle differenze biologiche individuali, come il genotipo APOE o la funzione cognitiva di base. Inoltre, gli studi farmacocinetici dimostrano una biodisponibilità limitata e una rapida conversione della spermidina in altri metaboliti come la spermina, sollevando interrogativi sulle strategie di dosaggio ottimali e sui meccanismi d'azione. È importante sottolineare che, sebbene l'integrazione di spermidina sembri sicura anche a dosi più elevate (ad esempio, 40 mg/giorno), mancano ancora dati sulla sicurezza a lungo termine e formulazioni standardizzate.

Un altro punto cruciale riguarda la doppia natura delle poliammine. Mentre promuovono la neuroprotezione e l'omeostasi cellulare in condizioni controllate, il metabolismo disregolato delle poliammine può esacerbare lo stress ossidativo e può persino favorire i percorsi oncogenici. Pertanto, è essenziale mantenere uno stretto controllo normativo quando si considera la spermidina come agente terapeutico.

Alla luce dell'invecchiamento della popolazione e dell'aumento dei casi di demenza, la spermidina rappresenta un'aggiunta interessante alle strategie basate sullo stile di vita volte a preservare la salute del cervello. Tuttavia, la ricerca futura dovrà concentrarsi su studi clinici su larga scala e ben strutturati per stabilirne l'efficacia, la sicurezza e le linee guida specifiche per i pazienti. I progressi nello sviluppo dei biomarcatori e nella medicina personalizzata potrebbero aiutare a determinare quali individui potrebbero trarre maggiori benefici dall'integrazione con spermidina. Nel complesso, pur non essendo una panacea, la spermidina offre uno strumento biologicamente plausibile, sicuro e accessibile nel quadro più ampio della prevenzione delle malattie neurodegenerative.

Un altro ruolo importante delle poliamine è la modulazione della neuroinfiammazione. La revisione delinea come la spermidina sopprima l'attivazione microgliale e astrocitica, portando a una diminuzione dell'espressione di citochine pro-infiammatorie come IL-1 β , TNF- α e IL-6. Attenuando la risposta neuroinfiammatoria, le poliamine contribuiscono a un microambiente neurale più stabile, riducendo il danno neuronale secondario. Inoltre, la spermidina sembra migliorare la funzione mitocondriale e limitare lo stress ossidativo, entrambi fattori cruciali per prevenire l'apoptosi neuronale e mantenere l'omeostasi energetica. In condizioni come l'ictus e il trauma cranico, la somministrazione esogena di poliamine ha dimostrato effetti benefici riducendo le dimensioni dell'infarto, preservando l'integrità della barriera emato-encefalica e migliorando i risultati comportamentali post-traumatici. Tuttavia, viene anche discussa la doppia natura delle poliamine

oggetto di discussione. Sebbene abbiano funzioni protettive a livello fisiologico, un accumulo eccessivo può essere deleterio, portando a eccitotossicità, sovraccarico mitocondriale e produzione di ROS. Pertanto, una stretta regolazione dei livelli di poliammine è essenziale per ottenere benefici terapeutici.

Studi traslazionali e primi studi clinici stanno iniziando a valutare la fattibilità della supplementazione di spermidina negli esseri umani. I risultati preliminari suggeriscono benefici cognitivi negli anziani e in coloro che soffrono di lieve deterioramento cognitivo. Tuttavia, permangono alcune sfide, tra cui l'ottimizzazione dei metodi di somministrazione, la determinazione della sicurezza a lungo termine e la comprensione della variabilità individuale nella risposta agli interventi con poliammine.

In sintesi, la via delle poliammine offre un bersaglio terapeutico multiforme per le malattie neurologiche. Modulando l'autofagia, l'infiammazione, la funzione mitocondriale e la clearance proteica, le poliammine, in particolare la spermidina, sono promettenti come parte di strategie non farmaceutiche volte a prolungare la durata della salute e a proteggere le funzioni cerebrali durante l'invecchiamento. Sono necessarie ulteriori ricerche sui meccanismi molecolari precisi, lo sviluppo di biomarcatori e studi clinici controllati per realizzare appieno il loro potenziale terapeutico.

Didascalie delle figure

Figura 1. Questa figura illustra il meccanismo neuroprotettivo della spermidina attraverso l'attivazione dell'autofagia. La spermidina inibisce l'EP300, un regolatore negativo dell'autofagia, promuovendo così i processi autofagici. L'autofagia potenziata facilita la clearance degli aggregati proteici tossici, come l'amiloide beta ($A\beta$) e la tau, che sono fondamentali nelle malattie neurodegenerative come l'Alzheimer. Sul lato sinistro, l'accumulo di questi aggregati nei neuroni è collegato alla neurodegenerazione, che viene contrastata dall'autofagia indotta dalla spermidina. Sul lato destro è raffigurata la neuroinfiammazione, guidata da citochine infiammatorie come il TNF e l'interleuchina α . Stimolando l'autofagia, la spermidina riduce le risposte infiammatorie nelle cellule gliali, portando a una diminuzione della neuroinfiammazione. La doppia azione della spermidina sulla neurodegenerazione e sulla neuroinfiammazione attraverso l'autofagia evidenzia il suo potenziale terapeutico nel mitigare i processi patologici alla base dei disturbi neurodegenerativi. Questa figura sottolinea il ruolo centrale dell'autofagia come meccanismo cellulare protettivo e posiziona la spermidina come agente promettente nelle malattie cerebrali legate all'invecchiamento.

Figura 2. Questa figura mette a confronto i meccanismi d'azione e i benefici di due composti naturali, l'urolitina A e la spermidina, entrambi noti per promuovere la salute cellulare attraverso la mitofagia e l'autofagia. A sinistra, l'urolitina A potenzia la mitofagia attivando regolatori chiave come PINK1, Parkin e LC3, portando all'eliminazione dei mitocondri disfunzionali attraverso vie mediate da PRKN. Ciò favorisce la salute mitocondriale e determina un miglioramento della funzione muscolare, della cardioprotezione e della

neuroprotezione. A destra, la spermidina promuove l'autofagia modulando diversi percorsi, tra cui SIRT1, TFEB ed eIF5AH. Inoltre inibisce l'EP300, un regolatore negativo dell'autofagia, migliorando ulteriormente il processo di riciclaggio cellulare. L'induzione dell'autofagia da parte della spermidina sostiene la proteostasi, potenzia la funzione immunitaria e riduce l'infiammazione. Entrambi i composti convergono nel migliorare la salute mitocondriale e la produzione di energia cellulare (ATP), che alimenta i processi di pulizia e riciclaggio cellulare. La figura evidenzia i meccanismi complementari ma distinti attraverso i quali l'urolitina A e la spermidina contribuiscono al mantenimento cellulare e al miglioramento della salute legato all'età.

Figura 3. Questa figura illustra il ruolo delle poliamine nei disturbi neurologici e le loro implicazioni terapeutiche. Il percorso inizia con la putrescina, che viene convertita enzimaticamente in spermidina e poi in spermina attraverso l'azione dell'ornitina decarbossilasi (ODC), della spermidina/spermina N1-acetiltransferasi (SAT1) e della spermina ossidasi (SMOX). La disregolazione dei livelli di poliamine è associata a disturbi neurologici come il morbo di Alzheimer, l'ictus e l'epilessia. Questi squilibri contribuiscono all'eccitotossicità, alla neuroinfiammazione e all'aggregazione proteica, portando a danni neuronali caratterizzati dall'accumulo di proteine tossiche come l'amiloide beta, la tau e l' α -sinucleina. Le poliamine, in particolare la spermidina, aiutano a ripristinare la salute neuronale attraverso diversi meccanismi. Promuovono l'autofagia, che elimina le proteine danneggiate e gli aggregati, migliorando così l'omeostasi proteica. Le poliamine supportano anche la funzione mitocondriale e riducono lo stress ossidativo (ROS), migliorando ulteriormente la resilienza neuronale. Inoltre, modulano la risposta immunitaria sopprimendo le citochine infiammatorie come IL-1 β , TNF- α e IL-6. Insieme, questi effetti contribuiscono al miglioramento della funzione cerebrale e alla protezione contro la neurodegenerazione, evidenziando il potenziale terapeutico del targeting dei percorsi delle poliamine nei disturbi cerebrali.

Acronimi. AD: Morbo di Alzheimer; PD: Morbo di Parkinson; ROS: Specie reattive dell'ossigeno; BBB: Barriera emato-encefalica; mTOR: Bersaglio meccanicistico della rapamicina; IGF-1: Fattore di crescita insulino-simile 1; MMSE: Mini-Mental State Examination; IL-1 β : Interleuchina-1 beta, TNF- α : Fattore di necrosi tumorale alfa, APP/PS1: Proteina precursore dell'amiloide / Presenilina 1 (un modello murino transgenico); NHANES: Indagine nazionale sulla salute e l'alimentazione; DSST: Test di sostituzione dei simboli numerici; RCT: Studio randomizzato controllato; LC-MS: Cromatografia liquida-spettrometria di massa; MRI: Risonanza magnetica; BDNF: Fattore neurotrofico derivato dal cervello; ULK1: Unc-51 Like Autophagy Activating Kinase 1; SOD: superossido dismutasi; GPx: glutatione perossidasi; ODC1: ornitina decarbossilasi 1; SMOX: spermina ossidasi; SAT1: spermidina/spermina N1-acetiltransferasi 1; TBI: trauma cranico; NLRP3: proteina recettoriale simile a NOD 3; ELISA:

saggio immunoassorbente legato all'enzima; MST: compito di similarità mnemonica; CRP: proteina C-reattiva; PEA: palmitoiletanolamide; OEA: oleoiletanolamide

Riferimenti

- Arthur R, Jamwal S, Kumar P (2024). Una revisione sulle poliamine come promettente terapia neuroprotettiva e anti-invecchiamento di nuova generazione. *Eur J Pharmacol.* 978:176804.
- Atiya Ali M, Poortvliet E, Strömberg R, Yngve A (2011). Poliamine negli alimenti: sviluppo di un database alimentare. *Food Nutr Res.* 14:55.
- Baldwin KT, Murai KK, Khakh BS (2024). Morfologia degli astrociti. *Trends Cell Biol.* 34(7):547-565.
- Benedikt J, Inyushin M, Kucheryavykh YV, Rivera Y, Kucheryavykh LY, Nichols CG, Eaton MJ, Skatchkov SN (2012). Le poliamine intracellulari migliorano l'accoppiamento astrocitico. *Neuroreport.* 23(17):1021-5.
- Biedermann B, Skatchkov SN, Brunk I, Bringmann A, Pannicke T, Bernstein HG, Faude F, Germer A, Veh R, Reichenbach A (1998). La spermina/spermidina è espressa dalle cellule gliali retiniche (di Müller) e controlla distinti canali K⁺ della loro membrana. *Glia.* 23(3):209-20.
- Borsky P, Holmannova D, Soukup O, Fiala Z, Maresova T, Hanzlova M, Philipp T, Borska L (2025). Ruoli distinti dell'urolitina A e della spermidina nella mitofagia e nell'autofagia: implicazioni per l'integrazione alimentare. *Nutr Res Rev.* 39:e8.
- Bruno G, La Monica M, Ziegenfuss TN (2025). Effetti dell'integratore a base di estratto di germe di riso ricco di spermidina sui biomarcatori dell'invecchiamento sano e dell'autofagia - Studio pilota di validazione del concetto. *Altern Ther Health Med.* 31(6):9-13.
- Chenna SS, Gajula SNR, Nalla LV (2025). Metabolismo delle poliammine nel cancro: fattori determinanti dell'evasione immunitaria, della ferroptosi e della resistenza alla terapia. *Expert Rev Mol Med.* 27:e39.
- Fekete M, Szarvas Z, Fazekas-Pongor V, Feher A, Csipo T, Forrai J, Dosa N, Peterfi A, Lehoczki A, Tarantini S, Varga JT (2022). Strategie nutrizionali che promuovono un invecchiamento sano: dal miglioramento della salute cardiovascolare e cerebrale alla prevenzione delle malattie associate all'età. *Nutrients.* 15(1):47.
- Freitag K, Sterczyk N, Wendlinger S, Obermayer B, Schulz J, Farztdinov V, Mülleder M, Ralser M, Houtman J, Fleck L, Braeuning C, Sansevrino R, Hoffmann C, Milovanovic D, Sigrist SJ, Conrad T, Beule D, Heppner FL, Jendrach M (2022). La spermidina riduce la neuroinfiammazione e l'amiloide beta solubile in un modello murino di malattia di Alzheimer. *J Neuroinflammation* 19(1):172.

- Fujii T, Nagamori S, Wiriyasermkul P, Zheng S, Yago A, Shimizu T, Tabuchi Y, Okumura T, Fujii T, Takeshima H, Sakai H (2023). L'ATP13A2/PARK9 associato al morbo di Parkinson funziona come una H⁺,K⁺-ATPasi lisosomiale. *Nat Commun.* 14(1):2174.
- Głowacka P, Oszajca K, Pudlarz A, Szemraj J, Witusik-Perkowska M (2024). I postbiotici come molecole che agiscono sugli eventi cellulari dell'invecchiamento cerebrale: il loro ruolo nella patogenesi, nella profilassi e nel trattamento delle malattie neurodegenerative. *Nutrients.* 16(14):2244.
- Grembecka B, Kaczorowska N (2025). Potencjał terapeutyczny spermidyny w chorobach neurodegeneracyjnych [Potenziale terapeutico della spermidina nelle malattie neurodegenerative]. *Postepy Biochem.* 71(1):50-60.
- Han S, Qian M, Zhang N, Zhang R, Liu M, Wang J, Li F, Zheng L, Sun Z (2024). L'associazione tra poliamine alimentari e mortalità e rischio di malattie cardiovascolari: uno studio prospettico condotto dalla UK Biobank. *Nutrients.* 16(24):4335.
- He Y, Jia Y, Liu Y, Chang X, Yang P, Shi M, Guo D, Peng Y, Chen J, Wang A, Xu T, He J, Zhang Y, Zhu Z (2025). Elevati livelli plasmatici di poliamine sono associati a un aumento del rischio di deterioramento cognitivo post-ictus: uno studio prospettico multicentrico condotto da CATIS. *J Am Heart Assoc.* 14(2):e037465.
- Hofer SJ, Daskalaki I, Bergmann M, Friščić J, Zimmermann A, Mueller MI, Abdellatif M, Nicastro R, Masser S, Durand S, Nartey A, Waltenstorfer M, Enzenhofer S, Faimann I, Gschiel V, Bajaj T, Niemeyer C, Gkikas I, Pein L, Cerrato G, Pan H, Liang Y, Tadic J, Jerkovic A, Aprahamian F, Robbins CE, Nirmalathan N, Habisch H, Annerer E, Dethloff F, Stumpe M, Grundler F, Wilhelmi de Toledo F, Heinz DE, Koppold DA, Rajput Khokhar A, Michalsen A, Tripolt NJ, Sourij H, Pieber TR, de Cabo R, McCormick MA, Magnes C, Kepp O, Dengjel J, Sigrist SJ, Gassen NC, Sedej S, Madl T, De Virgilio C, Stelzl U, Hoffmann MH, Eisenberg T, Tavernarakis N, Kroemer G, Madeo F (2024a). La spermidina è essenziale per l'autofagia mediata dal digiuno e la longevità. *Nat Cell Biol.* 26(9):1571-1584.
- Hofer SJ, Daskalaki I, Abdellatif M, Stelzl U, Sedej S, Tavernarakis N, Kroemer G, Madeo F (2024b). Un aumento della spermidina endogena è essenziale per l'autofagia indotta dalla rapamicina e la longevità. *Autofagia.* 20(12):2824-2826.
- Jiang F, Gao Y, Dong C, Xiong S (2018). L'ODC1 inibisce la risposta infiammatoria e l'apoptosi indotta dai ROS nei macrofagi. *Biochem Biophys Res Commun.* 504(4):734-741.
- Kalač P (2006). Poliamine biologicamente attive nella carne bovina, suina e nei prodotti a base di carne: una rassegna. *Meat Sci.* 73(1):1-11.
- Kalač P (2014). Effetti sulla salute e presenza di poliamine alimentari: una revisione per il periodo 2005-metà 2013. *Food Chem.* 161:27-39.

- Keohane P, Everett JR, Pereira R, Cook CM, Blonquist TM, Mah E (2024). L'integrazione di spermidina a 40 mg/giorno ha effetti minimi sulle poliamine circolanti: uno studio esplorativo in doppio cieco randomizzato controllato su uomini anziani. *Nutr Res.* 132:1-14.
- Kim J, Baek Y, Lee S (2024). L'assunzione di poliamine con la dieta riduce il rischio di mortalità per tutte le cause e per malattie cardiovascolari: follow-up dell'indagine nazionale coreana sulla salute e l'alimentazione 2007-2015. *Journal of Functional Foods.* 119, 106268,
- Laube G, Veh RW (1997). Gli astrociti, e non i neuroni, mostrano la colorazione più evidente per l'immunoreattività simile alla spermidina/spermina nel cervello dei ratti adulti. *Glia.* 19(2):171-9.
- Liu R, Cao L, Zhou Y, Li Y, Wang T, Meng Z, Yang T, Feng C, Yang Q, Liu X, Chen Y, Agostini M, Li P, Melino G, Wang Y, Shao C, Shi Y (2025). La spermidina potenzia le funzioni antinfiammatorie e rigenerative dei macrofagi migliorando la funzionalità mitocondriale. *Phytomedicine.* 148:157349.
- Ma Y, Qi L, Zhu F, Xiao M, Li M, Zhang X, Yuan X, Wang Y, Sun C, Wu H (2025). Associazione tra assunzione di spermidina nella dieta e prestazioni cognitive negli anziani: Indagine nazionale statunitense sulla salute e l'alimentazione, 2011-2014. *J Affect Disord.* 381:174-182.
- Madeo F, Eisenberg T, Pietrocola F, Kroemer G (2018). La spermidina nella salute e nella malattia. *Science.* 359(6374): ean2788.
- Madeo F, Bauer MA, Carmona-Gutierrez D, Kroemer G (2019). Spermidina: un induttore fisiologico dell'autofagia che agisce come vitamina anti-età negli esseri umani? *Autofagia.* 15(1):165-168.
- Mu J, Xue C, Fu L, Yu Z, Nie M, Wu M, Chen X, Liu K, Bu R, Huang Y, Yang B, Han J, Jiang Q, Chan KC, Zhou R, Li H, Huang A, Wang Y, Liu Z (2023). Ciclo conformazionale del trasportatore di poliammine umane ATP13A2. *Nat Commun.* 14(1):1978.
- Muñoz-Esparza NC, Latorre-Moratalla ML, Comas-Basté O, Toro-Funes N, Veciana-Nogués MT, Vidal-Carou MC (2019). Poliamine negli alimenti. *Front Nutr.* 6:108.
- Murillo-Cancho AF, Lozano-Paniagua D, Nieves-Soriano BJ (2025). Modulazione dietetica e farmacologica dei percorsi metabolici legati all'invecchiamento: approfondimenti molecolari, evidenze cliniche e un modello traslazionale. *Int J Mol Sci.* 26(19):9643.
- Ni YQ, Liu YS (2021). Nuove intuizioni sui ruoli e i meccanismi della spermidina nell'invecchiamento e nelle malattie legate all'età. *Aging Dis.* 12(8):1948-1963
- Pan X, Cunningham EL, Passmore AP, McGuinness B, McAuley DF, Beverland D, O'Brien S, Mawhinney T, Schott JM, Zetterberg H, Green BD (2019). La spermidina, la glutammina e la putrescina nel liquido cerebrospinale predicono il delirio postoperatorio dopo un intervento chirurgico ortopedico elettivo. *Sci Rep.* 9(1):4191.

- Parcon PA, Balasubramaniam M, Ayyadevara S, Jones RA, Liu L, Shmookler Reis RJ, Barger SW, Mrak RE, Griffin WST (2018). L'apolipoproteina E4 inibisce i prodotti genici dell'autofagia attraverso il legame diretto e specifico con i motivi CLEAR. *Alzheimers Dement.* 14(2):230-242.
- Pekar T, Wendzel A, Flak W, Kremer A, Pauschenwein-Frantsich S, Gschaider A, Wantke F, Jarisch R (2020). Spermidina nella demenza: relazione con l'età e le prestazioni della memoria. *Wien Klin Wochenschr.* 132(1-2):42-46.
- Pekar T, Bruckner K, Pauschenwein-Frantsich S, Gschaider A, Oppliger M, Willesberger J, Ungersbäck P, Wendzel A, Kremer A, Flak W, Wantke F, Jarisch R (2021). L'effetto positivo della spermidina negli anziani affetti da demenza: primi risultati di uno studio della durata di 3 mesi. *Wien Klin Wochenschr.* 133(9-10):484-491.
- Pietrocola F, Lachkar S, Enot DP, Niso-Santano M, Bravo-San Pedro JM, Sica V, Izzo V, Maiuri MC, Madeo F, Mariño G, Kroemer G (2015). La spermidina induce l'autofagia inibendo l'acetiltransferasi EP300. *Cell Death Differ.* 22(3):509-16.
- Ranxhi B, Bangash ZR, Chbihi ZM, Qadri Z, Islam NN, Todi SV, LeWitt PA, Tsou WL (2025). La regolazione degli enzimi di interconversione delle poliammine influisce sui livelli e sulla tossicità dell' α -sinucleina in un modello di *Drosophila* della malattia di Parkinson. *NPJ Parkinsons Dis.* 11(1):231.
- Rao TS, Cler JA, Oei EJ, Emmett MR, Mick SJ, Iyengar S, Wood PL (1990). Le poliammine, la spermina e la spermidina, modulano negativamente le risposte mediate dai recettori N-metil-D-aspartato (NMDA) e quisqualato in vivo: misurazioni del GMP ciclico cerebellare. *Neurochem Int.* 16(2):199-206.
- Rao TS, Cler JA, Mick SJ, Iyengar S, Wood PL (1991). Le poliammine modulano gli eventi mediati dal complesso recettoriale N-metil-D-aspartato (NMDA) attraverso una via insensibile all'ifenprodil: misurazioni in vivo del GMP ciclico nel cervelletto. *Neuropharmacology.* 30(6):567-73.
- Rhodes CH, Hong BV, Tang X, Weng CY, Kang JW, Agus JK, Lebrilla CB, Zivkovic AM (2024). Effetti di assorbimento, antinfiammatori, antiossidanti e cardioprotettivi di un nuovo mimico del digiuno contenente spermidina, nicotinamide, palmitoiletanolamide e oleoiletanolamide: uno studio pilota di aumento del dosaggio in giovani adulti sani. *Nutr Res.* 132:125-135.
- Rose CR, Felix L, Zeug A, Dietrich D, Reiner A, Henneberger C (2018). Segnalazione e assorbimento del glutammato astrogliale nell'ippocampo. *Front Mol Neurosci.* 10:451.
- Rossi MN, Cervelli M (2024). Metabolismo e funzioni delle poliammine: ruoli chiave nella salute e nelle malattie cellulari. *Biomolecules.* 14(12):1570.
- Sakamoto A, Terui Y, Yoshida T, Yamamoto T, Suzuki H, Yamamoto K, Ishihama A, Igarashi K, Kashiwagi K (2015). Tre membri del modulone delle poliammine in condizioni di stress ossidativo:

- due fattori di trascrizione (SoxR ed EmrR) e un enzima sintetizzatore del glutatione (GshA). *PLoS One*. 10(4):e0124883.
- Sala-Rabanal M, Li DC, Dake GR, Kurata HT, Inyushin M, Skatchkov SN, Nichols CG (2013). Trasporto delle poliammine da parte dei trasportatori poliespecifici di cationi organici OCT1, OCT2 e OCT3. *Mol Pharm*. 10(4):1450-8.
- Satarker S, Wilson J, Kolathur KK, Mudgal J, Lewis SA, Arora D, Nampoothiri M (2024). La spermidina come regolatore epigenetico dell'autofagia nei disturbi neurodegenerativi. *Eur J Pharmacol*. 979:176823.
- Schroeder S, Hofer SJ, Zimmermann A, Pechlaner R, Dammbrueck C, Pendl T, Marcello GM, Pogatschnigg V, Bergmann M, Müller M, Gschiel V, Ristic S, Tadic J, Iwata K, Richter G, Farzi A, Üçal M, Schäfer U, Poglitsch M, Royer P, Mekis R, Agreiter M, Tölle RC, Sótonyi P, Willeit J, Mairhofer B, Niederkofler H, Pallhuber I, Rungger G, Tilg H, Defrancesco M, Marksteiner J, Sinner F, Magnes C, Pieber TR, Holzer P, Kroemer G, Carmona-Gutierrez D, Scorrano L, Dengjel J, Madl T, Sedej S, Sigrist SJ, Rácz B, Kiechl S, Eisenberg T, Madeo F (2021). La spermidina alimentare migliora le funzioni cognitive. *Cell Rep*. 35(2):108985.
- Schwarz C, Benson GS, Horn N, Wurdack K, Grittner U, Schilling R, Märschenz S, Köbe T, Hofer SJ, Magnes C, Stekovic S, Eisenberg T, Sigrist SJ, Schmitz D, Wirth M, Madeo F, Flöel A (2022). Effetti dell'integrazione di spermidina sulla cognizione e sui biomarcatori negli anziani con declino cognitivo soggettivo: uno studio clinico randomizzato. *JAMA Netw Open*. 5(5):e2213875.
- Senekowitsch S, Wietkamp E, Grimm M, Schmelter F, Schick P, Kordowski A, Sina C, Otzen H, Weitschies W, Smollich M (2023). L'integrazione con dosi elevate di spermidina non aumenta i livelli di spermidina nel plasma sanguigno e nella saliva di adulti sani: uno studio farmacocinetico e metabolomico randomizzato controllato con placebo. *Nutrients*. 15(8):1852.
- Shiwal A, Nibrad D, Tadas M, Katariya R, Kale M, Wankhede N, Kotagale N, Umekar M, Taksande B (2025). Via di segnalazione delle poliammine: un elemento chiave per svelare i meccanismi molecolari alla base della malattia di Huntington. *Neuroscience*. 570:213-224.
- Skatchkov SN, Bukauskas FF, Benedikt J, Inyushin M, Kucheryavykh YV (2015). La spermina intracellulare previene il disaccoppiamento indotto dall'acido dei canali di giunzione gap Cx43. *Neuroreport*. 26(9):528-32.
- Sim SI, von Bülow S, Hummer G, Park E (2021). Basi strutturali del trasporto delle poliammine da parte dell'ATP13A2 umano (PARK9). *Mol Cell*. 81(22):4635-4649.e8.

- Sun JM, Jan JS, Yen TL, Chen YH, Teng RD, Yang CH, Hsieh CT (2025). Targeting della spermina ossidasi per mitigare la patologia del trauma cranico nel cervello che invecchia. *Antiossidanti* (Basilea). 14(6):709.
- Szabo L, Lejri I, Grimm A, Eckert A (2024). La spermidina migliora la bioenergetica mitocondriale nei neuroni derivati da cellule staminali pluripotenti indotte umane giovani e anziane. *Antioxidants* (Basilea). 13(12):1482.
- Tillinghast J, Drury S, Bowser D, Benn A, Lee KPK (2021). Meccanismi strutturali per il gating e la selettività ionica del trasportatore di poliammine umane ATP13A2. *Mol Cell*. 81(22):4650-4662.e4.
- Usenovic M, Tresse E, Mazzulli JR, Taylor JP, Krainc D (2012). La carenza di ATP13A2 porta a disfunzione lisosomiale, accumulo di α -sinucleina e neurotossicità. *J Neurosci*. 32(12):4240-6.
- van Veen S, Martin S, Van den Haute C, Benoy V, Lyons J, Vanhoutte R, Kahler JP, Decuypere JP, Gelders G, Lambie E, Zielich J, Swinnen JV, Annaert W, Agostinis P, Ghesquière B, Verhelst S, Baekelandt V, Eggermont J, Vangheluwe P (2020). La carenza di ATP13A2 interrompe l'esportazione lisosomiale delle poliammine. *Nature*. 578(7795):419-424.
- Vrijisen S, Besora-Casals L, van Veen S, Zielich J, Van den Haute C, Hamouda NN, Fischer C, Ghesquière B, Tournev I, Agostinis P, Baekelandt V, Eggermont J, Lambie E, Martin S, Vangheluwe P (2020). L'esportazione endolisosomiale delle poliammine mediata dall'ATP13A2 contrasta lo stress ossidativo mitocondriale. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 117(49):31198-31207.
- Wirth M, Benson G, Schwarz C, Köbe T, Grittner U, Schmitz D, Sigrist SJ, Bohlken J, Stekovic S, Madeo F, Flöel A (2018). L'effetto della spermidina sulle prestazioni della memoria negli anziani a rischio di demenza: uno studio randomizzato controllato. *Cortex*. 109:181-188.
- Wirth M, Schwarz C, Benson G, Horn N, Buchert R, Lange C, Köbe T, Hetzer S, Maglione M, Michael E, Märtsch S, Mai K, Kopp U, Schmitz D, Grittner U, Sigrist SJ, Stekovic S, Madeo F, Flöel A (2019). Effetti dell'integrazione di spermidina sulla cognizione e sui biomarcatori negli anziani con declino cognitivo soggettivo (SmartAge) - protocollo di studio per una sperimentazione controllata randomizzata. *Alzheimers Res Ther*. 11(1):36.
- Wortha SM, Frenzel S, Bahls M, Habes M, Wittfeld K, Van der Auwera S, Bülow R, Zylla S, Friedrich N, Nauck M, Völzke H, Grabe HJ, Schwarz C, Flöel A (2023). Associazione tra i livelli plasmatici di spermidina e l'invecchiamento cerebrale in uno studio basato sulla popolazione. *Alzheimers Dement*. 19(5):1832-1840.
- Wu H, Wang J, Jiang H, Liu X, Sun X, Chen Y, Hu C, Wang Z, Han T, Sun C, Wei W, Jiang W (2022). L'associazione tra la spermidina alimentare e la mortalità per tutte le cause e la mortalità per CVD:

- Indagine nazionale statunitense sulla salute e l'alimentazione, dal 2003 al 2014. *Front Public Health*. 10:949170.
- Xu TT, Li H, Dai Z, Lau GK, Li BY, Zhu WL, Liu XQ, Liu HF, Cai WW, Huang SQ, Wang Q, Zhang SJ (2020). La spermidina e la spermina ritardano l'invecchiamento cerebrale inducendo l'autofagia nei topi SAMP8. *Aging (Albany NY)*. 12(7):6401-6414.
- Xu X, Pang Y, Fan X (2025). I mitocondri nello stress ossidativo, nell'infiammazione e nell'invecchiamento: dai meccanismi ai progressi terapeutici. *Signal Transduct Target Ther*. 10(1):190.
- Yan MQ, Qiu XY, Zhang S, Yu XM, Sun MJ, Yang YZ, Gong YW, Zou S, Li MH, Fei F, Du Y, Wang Y, Tang YY, Chen Z, Xu CL (2025). La neuroinfiammazione porta alla farmacoresistenza nell'epilessia del lobo temporale attraverso la promozione della degradazione della spermina. *Acta Pharmacol Sin*. 46(11):2908-2923.
- Yan M, Tang Y, Zhang S, Yu L, Xu C (2026). Il percorso delle poliammine nei disturbi neurologici: potenziali implicazioni terapeutiche basate sulle prove attuali. *Brain Res Bull*. 234:111711.
- Yu L, Li B, Li N, Ye KX, Lim KX, Khoo ALY, Han B, Lu G, Song M, Ma W, Kennedy BK, Maier AB, Feng L (2025). Spermidina per l'invecchiamento cognitivo: approfondimenti su studi osservazionali e interventistici. *Gen Psychiatr*. 38(5):e101723.
- Zahedi K, Barone S, Soleimani M (2022). Poliammine e loro metabolismo: dal mantenimento dell'omeostasi fisiologica alla mediazione delle malattie. *Med Sci (Basilea)*. 10(3):38.
- Zhang J, Cai C, Zhang Y, Luo C, Huo S, Wang K, Shi C, Liu J, Xu G (2025). I ruoli funzionali e i meccanismi delle poliammine nelle malattie ossee legate all'età. *Cell Mol Life Sci*. 23 dicembre 2025. doi: 10.1007/s00018-025-06001-3.
- Zhou J, Pang J, Tripathi M, Ho JP, Widjaja AA, Shekeran SG, Cook SA, Suzuki A, Diehl AM, Petretto E, Singh BK, Yen PM (2022). L'ipusinazione mediata dalla spermidina del fattore di traduzione EIF5A migliora l'ossidazione degli acidi grassi mitocondriali e previene la progressione della steatoepatite non alcolica. *Nat Commun*. 13(1):5202.