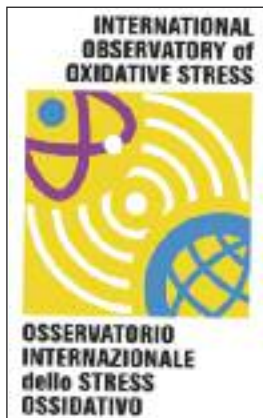




Eugenio Luigi Iorio

Presidente dell'Osservatorio Internazionale dello Stress Ossidativo



Nel nostro organismo esiste un delicato equilibrio fra la produzione e l'eliminazione dei cosiddetti radicali liberi dell'ossigeno. La rottura di questo equilibrio, indicata come stress ossidativo, provoca l'insorgenza di lesioni cellulari che, se gravi e protratte nel tempo, conducono ad un'accelerazione del processo dell'invecchiamento e all'insorgenza di numerose malattie. Oggi, è possibile valutare il bilancio ossidativo e, attraverso la genetica molecolare, definire un profilo di rischio individuale, dal quale far scaturire una strategia preventiva personalizzata. In questo e nei prossimi numeri parleremo di stress ossidativo e di integratori antiossidanti, in una rubrica curata da Eugenio Luigi Iorio, medico e biochimico, fondatore e Presidente dell'Osservatorio Internazionale dello Stress Ossidativo (www.osservatoriosstressossidativo.org). Scopo dell'Osservatorio è quello di trasferire nella pratica clinica i risultati degli studi della ricerca di base sui radicali liberi e gli antiossidanti. In qualità di Presidente della suddetta istituzione, Eugenio Luigi Iorio è stato diverse volte invited speaker a numerosi congressi scientifici internazionali. Intensa anche la sua attività di relatore a congressi ed eventi formativi in Italia.

Radicali liberi e stress ossidativo

Riflessioni sullo stress ossidativo, un fattore emergente di rischio per la salute

L'ossigeno molecolare (O₂) è stato da sempre considerato come l'elemento vitale per eccellenza, non essendo possibile immaginare l'esistenza di una qualsivoglia forma di vita – con le dovute eccezioni dei pochi organismi anaerobi – in sua totale assenza.

Purtroppo, la storia degli ultimi decenni ci ha dimostrato che l'ossigeno, in certe condizioni, può diventare un pericoloso killer, un po' come dietro al volto benevolo del dottor Jekyll si cela quella del temibile Mr Hyde. La prima evidenza in merito viene fatta risalire intorno agli anni '50, allorché si scoprì che

esisteva una diretta correlazione tra l'inalazione, nei primi attimi di vita, di ossigeno a "concentrazioni" superiori a quelle dell'aria atmosferica, e la comparsa, a distanza variabile di tempo, di una grave forma di cataratta neonatale, la cosiddetta fibroplasia retrolenticolare. Qualche anno dopo veniva dimostrato che questa terapia iperbarica "ante litteram" era in grado di determinare la produzione di specie chimiche reattive centrate sull'ossigeno (Reactive Oxygen Species, ROS), più comunemente chiamate radicali liberi, in definitiva responsabili dell'opacamento del



cristallino osservato nei neonati. Altre ricerche, intanto, in apparente contrasto con le precedenti, documentavano come alcuni radicali liberi dell'ossigeno, prodotti dai leucociti polimorfonucleati attivati, erano determinanti per la fagocitosi e, dunque, indispensabili nella difesa dell'organismo contro le infezioni da taluni germi patogeni. Da allora, i risultati di migliaia di studi sperimentali e clinici hanno portato alla conclusione che in qualsiasi organismo aerobio l'ossigeno non funge solo da accettore finale degli equivalenti riducenti estratti dai nutrienti – per produrre energia chimica di legame sotto forma di ATP – ma genera continuamente e “fisiologicamente” specie chimiche più o meno altamente reattive, di enorme importanza per il mantenimento dell'omeostasi su qualsiasi vivente. Queste ROS, infatti, insieme ad altre specie reattive controllano una serie di funzioni vitali, quali la difesa contro germi patogeni e cellule tumorali, la trasduzione di segnali biochimici, l'espressione di alcuni geni, il controllo del flusso

sanguigno e della pressione arteriosa e i processi reattivi.

Un equilibrio delicato

Appare altresì chiaro, oggi, che in qualsiasi organismo aerobio, quale l'Uomo, esiste, quale condizione eminentemente fisiologica, un delicato equilibrio fra la produzione e l'eliminazione dei radicali liberi. Tale equilibrio è normalmente spostato verso una condizione in grado di garantire la presenza di una determinata quantità di specie reattive, indispensabili per il corretto svolgimento della varie funzioni vitali ad esse legate. L'eventuale, ulteriore, eccesso di ossidanti, viene eliminato dal sistema di difesa antiossidante.

Se nell'organismo la quantità di ROS aumenta in maniera significativa, per un incremento della loro produzione e/o per una inefficienza delle difese antiossidanti, si viene a determinare una condizione patologica denominata stress ossidativo. Quest'ultimo, quindi, si configura come la diretta

e indesiderata conseguenza dell'accentuazione in senso pro-ossidante dei processi ossido-riduttivi che hanno luogo continuamente in ogni cellula, quale espressione fisiologica delle complesse trasformazioni biochimiche del metabolismo terminale.

Lo studio dello stress ossidativo ha grandissima rilevanza in Medicina e in Farmacologia. Ad esso, infatti, viene riconosciuto un ruolo chiave nell'accelerazione dell'invecchiamento e nello sviluppo di malattie croniche e degenerative, quali, ad esempio, l'aterosclerosi (con le sue due più temibili conseguenze, l'ictus cerebrale e l'infarto cardiaco), la malattia di Alzheimer, il morbo di Parkinson, il diabete mellito, e persino alcune forme di cancro.

Lo stress ossidativo

Lo stress ossidativo è una condizione patologica conseguente al danno indotto – sul nostro organismo in toto o in alcuni suoi distretti – da quantità elevate di radicali liberi. Questi ultimi sono atomi o raggruppamenti di atomi nei quali almeno uno degli orbitali ospita un elettrone spaiato. In realtà, contrariamente a quanto i più affermano, responsabili dello stress ossidativo non sono solo i cosiddetti radicali liberi dell'ossigeno ma una serie di specie chimiche accomunate dalla capacità di ossidare, ossia di sottrarre atomi di idrogeno e/o elettroni a molecole “bersaglio”. Rientra fra queste specie, per esempio, l'ipoclorito che non ha elettroni spaiati e deve al cloro, e non all'ossigeno, la sua reattività.

Il nostro organismo, già in condizioni normali, produce una determinata quota di radicali liberi, per

effetto del fisiologico metabolismo cellulare. Infatti, la sintesi di alcuni ormoni (catecolammine), la difesa contro germi patogeni (fagocitosi) e la modulazione stessa di funzioni indispensabili per la sopravvivenza (es. controllo della pressione arteriosa) comportano la generazione di specie chimiche ossidanti (come acqua ossigenata, ossido nitrico). È dunque un errore ritenere che i radicali liberi siano specie chimiche dannose di per sé: essi sono insostituibili compagni di viaggio della vita cellulare e diventano una minaccia per la nostra salute solo quando aumentano di livello in uno o più organi od apparati.

Gli antiossidanti

A difendere il nostro organismo dall'effetto di esuberanti quantità di radicali liberi sono preposti gli antiossidanti. Alcuni di questi (es. superossidodismutasi, glutazione perossidasi e catalasi) sono endogeni, cioè vengono prodotti dal nostro organismo, di cui sono parte integrante. Altri, invece, quali ad esempio le vitamine C ed E, ed alcune sostanze colorate presenti nella frutta e nelle verdure (es. flavonoidi) o negli oli (polifenoli) sono esogeni, cioè devono essere introdotti dall'esterno, attraverso l'alimentazione.

Lo stress ossidativo può essere causato da un aumento della produzione di radicali liberi e/o da una riduzione di efficienza delle difese antiossidanti. Provocano un aumento dei radicali liberi svariati agenti, di natura fisica (radiazioni X ed UV), chimica (alcool, farmaci, xenobiotici) o biologica (infezioni, infiammazioni); riducono le difese contro di essi, invece, una ridotta assunzione e/o una ridotta biodi-

sponibilità e/o un aumentato consumo di antiossidanti. Stili di vita non salutari (alimentazione squilibrata, sovrappeso, esercizio fisico incongruo, fumo di sigaretta) sono considerati pericolosi fattori di rischio per lo stress ossidativo.

Qualunque ne sia la causa, quando aumentano di livello in determinati distretti, es. quello vascolare, i radicali liberi, come l'idrossile, per riempire il proprio "orbitale" strappano un elettrone a qualsiasi molecola organica con cui entrano in contatto, sia essa glucidica, lipidica o proteica, danneggiandola (fenomeno della ossidazione).

È con questo meccanismo, per esempio, che il colesterolo circolante, una volta ossidato, infarisce le pareti arteriose attivando una serie di fenomeni reattivi che sono alla base del processo aterosclerotico. Ecco perché sarebbe opportuno definire "cattivo" solo il colesterolo ossidato, indipendentemente dalla sua appartenenza alle HDL o alle LDL.

Diagnosi e trattamento dello stress ossidativo

Purtroppo, lo stress ossidativo, essendo una condizione squisitamente biochimica, non dà luogo a sintomi e segni propri, ma si nasconde dietro al quadro clinico delle patologie – almeno un centinaio, dall'ipertensione arteriosa all'aterosclerosi, dall'obesità al diabete mellito, dalla colite all'artrite reumatoide, dal morbo di Parkinson ad alcuni tumori – alle quale esso è associato. Dinanzi ad una qualunque di queste malattie e, comunque, in presenza di fattori eziologici di stress ossidativo, è compito del medico e del farmacista invitare il paziente a rischio a sottoporsi ad una valutazione bio-



chimica del bilancio ossidativo. Effettuata generalmente su sangue (talvolta su urine o altro materiale biologico), questa comprende, di norma, almeno un test per valutare il livello di ossidanti (es. d-ROMs test, MDA) ed almeno un test per verificare l'efficienza delle difese antiossidanti (es. TAS, BAP test): l'aumento dei valori del primo e/o una riduzione dei valori del secondo, rispetto al range normale, indicherà una condizione di stress ossidativo.

Il trattamento di quest'ultimo presuppone l'individuazione delle cause e dei meccanismi che, presumibilmente, lo hanno determinato. Se alla sua base vi è un aumento della produzione dei radicali liberi, occorrerà individuare la fonte metabolica primaria che ne è responsabile e cercare di tenerla sotto controllo (es. ridurre l'infiammazione, migliorare la perfusione dei tessuti, abbattere il carico di "tossine", etc.). Se, invece, sono le difese antiossidanti ad essere ridotte, bisognerà tentare di ricostituirle attraverso un idoneo stile di vita (alimentazione, esercizio fisico) e, laddove, necessario, con l'ausilio di integratori. In tale contesto il ruolo del farmacista può essere davvero determinante nell'evitare il più comune degli errori, ossia assumere antiossidanti "alla cieca", cioè senza che un test biochimico – oggi ne sono disponibili diversi, anche in farmacia – abbia evidenziato specificamente un'alterazione del bilancio ossidativo. 