

STUDIO DEL PROFESSOR LUCA ANTONIOLI ESEGUITO NEL LABORATORIO DI FARMACOLOGIA, DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA E SPERIMENTALE, UNIVERSITÀ DI PISA.

LO STRESS OSSIDATIVO COME RADICE COMUNE DI NUMEROSE PATOLOGIE

Lo stress ossidativo: quando “molto” può essere “troppo”

Il radicale superossido ($O_2^{\cdot-}$), il perossido di idrogeno (H_2O_2), il radicale idrossile ($\cdot OH$) e l'ossigeno singoletto (1O_2) sono comunemente definiti “specie reattive dell'ossigeno” (ROS), generati come sottoprodotti metabolici dai sistemi biologici. Numerosi processi, come la fosforilazione delle proteine, l'attivazione di diversi fattori di trascrizione, l'apoptosi, l'immunità e la differenziazione cellulare dipendono dalla produzione dei ROS e la loro presenza all'interno delle cellule deve essere mantenuta a basse concentrazioni.

Ad oggi, sono stati identificati due meccanismi attraverso i quali lo stress ossidativo contribuisce allo sviluppo di malattie. Il primo prevede la produzione di specie reattive attraverso stress ossidativo, che ossida direttamente le macromolecole, tra cui i lipidi di membrana, le proteine strutturali, gli enzimi e gli acidi nucleici, con una disregolazione della funzione e morte della cellula (Figura 1). Il secondo meccanismo legato alla disregolazione della segnalazione redox, in maggior parte indotta dalla produzione marcata di H_2O_2 da parte delle cellule immunitarie. Le cellule umane sono dotate di sistemi di difesa antiossidante basati in particolare su componenti enzimatiche, come la superossido dismutasi (SOD), la catalasi (CAT) e la glutazione perossidasi (GPx), e finalizzati a fornire una protezione nei confronti del danno cellulare indotto dai ROS. Qualora i livelli di radicali liberi siano

mantenuti a concentrazioni basse o moderate, è emerso che questi prodotti esplicano effetti benefici per l'organismo (Figura 1).

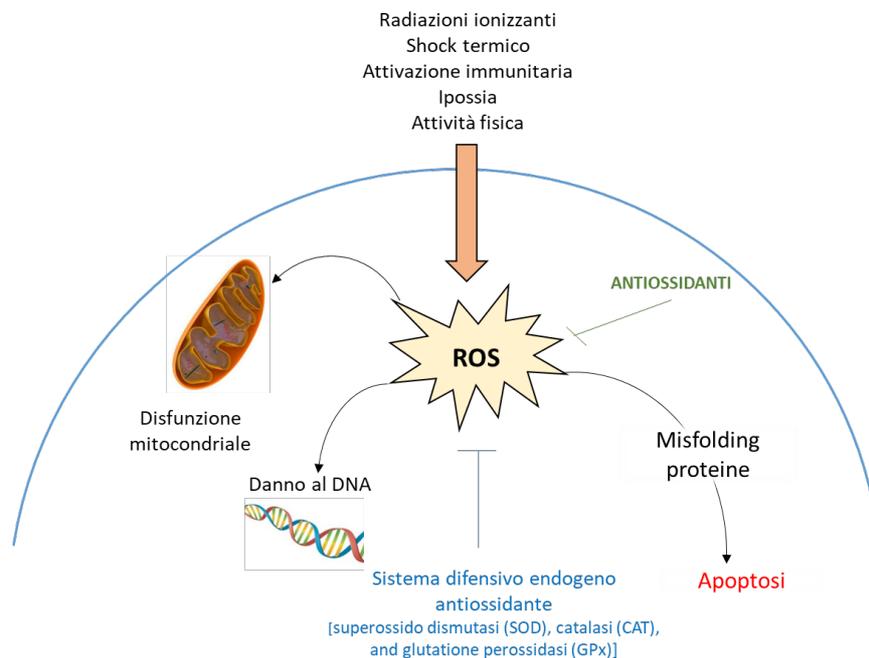


Figura 1 Principali eventi avversi correlati alla produzione di ROS

Tuttavia, quando prodotto in eccesso, lo stress ossidativo rappresenta un processo dannoso che può influire negativamente sulle strutture e sulle funzioni cellulari. Lo stress ossidativo emerge da uno squilibrio tra i processi che portano alla formazione di radicali liberi e la capacità detossificante delle cellule. Si ipotizza che questo sbilanciamento sia strettamente correlato al processo di invecchiamento. Infatti, sempre più evidenze indicano i ROS come uno dei determinanti primari del processo di invecchiamento (aging). A tal proposito, la “teoria dello stress ossidativo” sostiene che un progressivo e irreversibile accumulo di danno ossidativo ad opera dei ROS incida su aspetti cruciali del processo di invecchiamento, contribuendo a un’alterazione delle funzioni fisiologiche, ad un aumento dell’incidenza di malattie e una riduzione dell’aspettativa di vita.

Invecchiamento e Inflammaging. È risaputo che l’invecchiamento rappresenta un importante fattore di rischio per numerose patologie croniche e sindromi geriatriche [tra cui patologie cardiovascolari (CVD) e neurodegenerative, tumori, diabete mellito di tipo 2 (T2DM), artrite, patologie polmonari-

ostruttive croniche, sarcopenia, e fragilità ossea] e che influenza negativamente la longevità e la durata della vita.

A partire dagli anni 2000, il termine “*inflammaging*” è stato utilizzato per descrivere uno stato infiammatorio cronico di basso grado che si sviluppa nel corso degli anni e che può essere predittivo di patologie età-correlate.

Patologie età-correlate	Mediatori
Aterosclerosi	Rilascio di IL-1 β , IL-6 e IL-18
Patologie cardiovascolari	PCR e IL-6
Fragilità, sarcopenia	Patologie infiammatorie e rilascio di IL-6
Declino dell'immunità innata e adattativa	Immuno-senescenza
Diabete di tipo 2	IL-1 β
Osteoporosi	IL-1 β , IL-6, TNF
Patologie neurodegenerative	Infiltrazione di cellule immunitarie
Cancro	PCR, IL-6, immunosenescenza

Tabella 1 Principali patologie correlate all'*inflammaging*

Diversi meccanismi cellulari e molecolari sono coinvolti nell'*inflammaging*, tra cui senescenza cellulare, disfunzione mitocondriale, autofagia e mitofagia difettose, attivazione dell'inflammasoma, disregolazione del sistema ubiquitina-proteasoma, attivazione della risposta al danno del DNA e disbiosi.

Uno degli obiettivi principali della ricerca sull'invecchiamento è l'identificazione degli stimoli che alimentano il processo infiammatorio. Vari dati suggeriscono che, oltre alle infezioni virali persistenti (come il citomegalovirus) e batteriche (come la parodontite), i detriti cellulari, e le proteine ossidate sono i principali contributori all'infiammazione. Tale condizione infiammatoria porta ad un aumento dei livelli di ROS che possono indurre stress ossidativo.

Stress ossidativo indotto dall'esercizio fisico: amico o nemico?

La produzione di stress ossidativo è tipicamente associata anche ad eventi fisiologici. A tal riguardo, l'esercizio aerobico o anaerobico, così come l'esercizio cronico, promuovono la generazione di ROS i quali poi determinano eventi dannosi per la funzione muscolare, quali affaticamento e atrofia.

Lo stress ossidativo indotto dall'attività fisica, associato a un incremento della produzione di radicali liberi, è stato studiato per 40 anni, a partire dalla prima definizione ad opera di Dillard et al. nel 1978. È stato osservato che, durante l'esercizio fisico, vi è un incremento della richiesta di ossigeno, principalmente a livello del muscolo scheletrico, il che determina una riorganizzazione del flusso sanguigno diretto verso i vari organi. In più, il danno muscolare indotto dall'esercizio promuove l'infiltrazione dei fagociti (neutrofili e macrofagi) nel sito di danno tissutale. Tali cambiamenti, che avvengono nel corso di un esercizio acuto, incrementano la produzione di radicali liberi, contribuendo allo sviluppo di danno ossidativo a carico dei tessuti dell'organismo.

Un set di studi pionieristici, volti all'individuazione dell'origine dei ROS e della produzione di radicali liberi durante l'esercizio fisico, ha mostrato che a riposo tra il 2 e il 5% dell'ossigeno consumato nei mitocondri è convertito a specie radicaliche superossido; in generale il consumo di ossigeno nei muscoli attivi risulta essere 100 volte maggiore rispetto a quello nei muscoli a riposo. Quindi, è stato ipotizzato che la fonte produttiva primaria di ROS e radicali liberi sia rappresentata dai mitocondri. Tuttavia, ulteriori evidenze hanno mostrato che altri enzimi ossidativi come la nicotinammide adenina dinucleotide fosfato ossidasi (NADPH) e la xantina ossidasi sono coinvolte nella produzione di ROS e radicali liberi durante l'esercizio fisico (Figura 2).

Inoltre, è stato riportato che, in parallelo a un focolaio ossidativo, il danno muscolare indotto dall'esercizio fisico negli esercizi di resistenza genera anche una serie di risposte infiammatorie nel tessuto muscolare, promuovendo così l'infiltrazione di fagociti quali neutrofili e macrofagi. Negli ultimi anni, sta emergendo in maniera sempre più evidente che, oltre a diversi tessuti, ivi compreso il

muscolo scheletrico, il sangue stesso rappresenta una fonte di produzione di radicali liberi, principalmente attraverso eritrociti e leucociti. Ad oggi le conseguenze dello stress ossidativo indotto dall'esercizio fisico continuano a rappresentare un tema controverso. In teoria, la produzione di ROS conseguente all'esercizio fisico potrebbe fungere da arma a doppio taglio. Infatti, nonostante durante l'esercizio fisico una produzione moderata di ROS promuova un adattamento fisiologico del muscolo scheletrico (attraverso biogenesi del mitocondrio, sintesi di enzimi antiossidanti e proteine da stress), una produzione elevata di ROS è stata osservata essere in grado di indurre danni strutturali a diverse macromolecole (proteine, lipidi e DNA).

Sulla base di queste premesse, è emerso quindi il concetto che l'inibizione dello stress ossidativo, come anche la riduzione dei mediatori infiammatori potrebbe migliorare la performance fisica nel corso dell'esercizio e contrastare il danno muscolare.



Figura 2 Esercizio fisico come fonte di stress ossidativo

L'acqua minerale San Carlo e le sue proprietà anti-ossidanti e anti-infiammatorie

Nel corso degli anni, un'attenzione crescente è stata rivolta ai presunti effetti benefici della crenoterapia nella gestione di patologie infiammatorie come quelle reumatologica, respiratorie e dermatologiche. In particolare, è stato riportato un effetto benefico delle acque termali sulle membrane cellulari e sul DNA genomico, in virtù delle loro proprietà anti-ossidanti e anti-infiammatorie.

Uno studio preclinico coordinato dal Prof. Antonioli ed eseguito nel laboratorio di Farmacologia (Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa) ha dimostrato che l'assunzione dell'acqua San Carlo, dotata di proprietà anti-ossidanti e anti-infiammatorie, ha determinato una significativa riduzione dei livelli sistemici di TNF, una marcata riduzione dello stress ossidativo *in situ* nella parete vascolare, con conseguente miglioramento della funzione vasodilatante endotelio-dipendente associata all'invecchiamento.

Le proprietà descritte indicano che l'acqua San Carlo potrebbe esplicare un effetto benefico anche in soggetti come gli atleti, caratterizzati da alti livelli di stress ossidativo.