

La sindrome da *di-stress* ossidativo. Mito o realtà?

Eugenio Luigi Iorio - MD, PhD. Presidente dell'Osservatorio Internazionale dello Stress Ossidativo - Consulente Gruppo Bios SpA

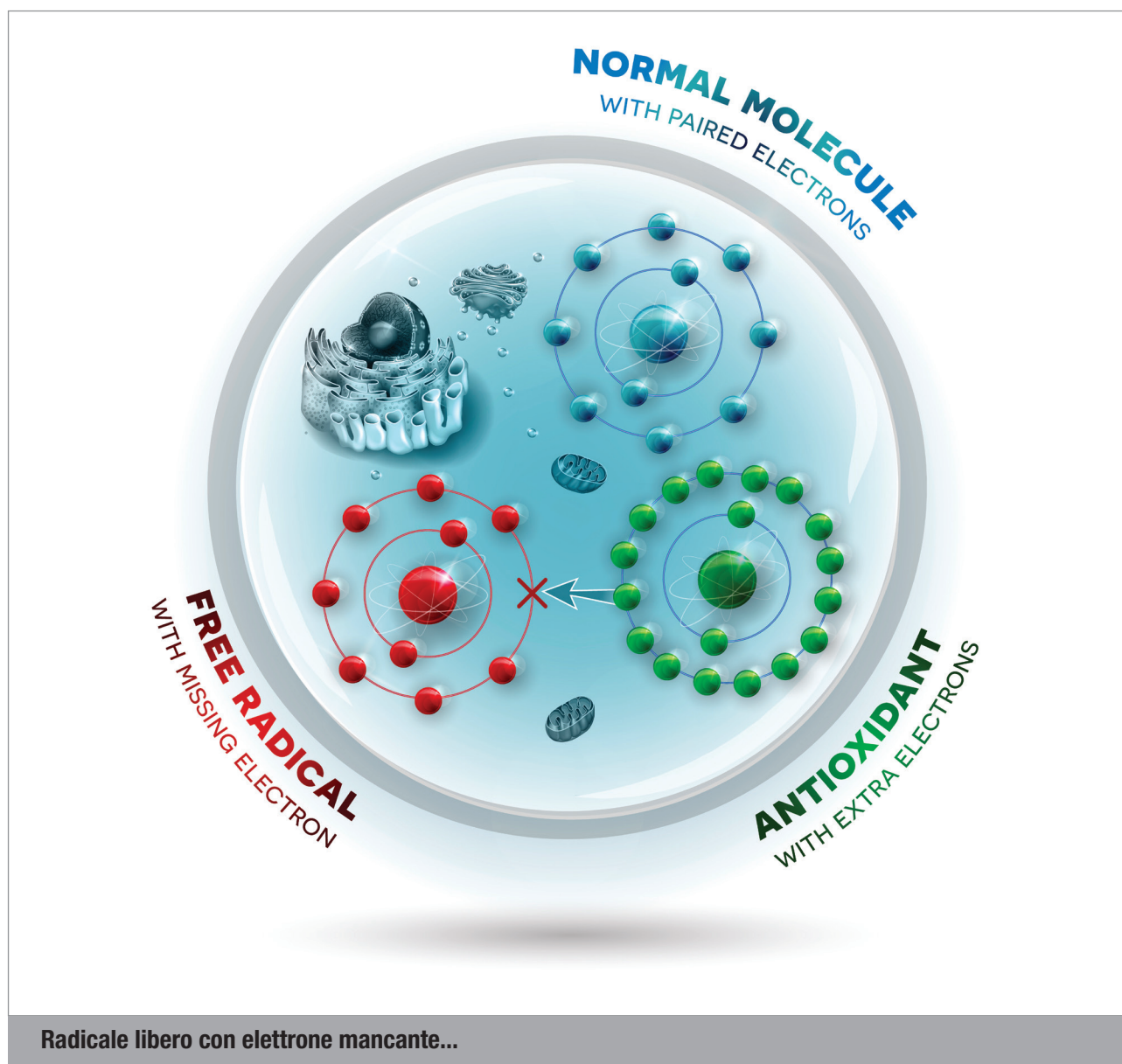
Le ricerche degli ultimi cinquanta anni nel campo dei radicali liberi e degli antiossidanti hanno portato all'identificazione di un vero e proprio network biochimico, chiamato sistema redox, il quale comprende:

- a) le specie chimiche a vario titolo coinvolte nei processi di trasferimento elettronico, di cui sono espressione, appunto, le reazioni di ossido-riduzione;
- b) il complesso dei catalizzatori, organici (enzimi della classe delle ossido-riduttasi) o inorganici (es. metalli di transizione), che, laddove previsto, nel corso di una reazione di ossido-riduzione, accelerano il raggiungimento delle condizioni di equilibrio chimico;
- c) l'insieme delle proteine e di eventuali altre sostanze la cui funzione è modulata attraverso variazioni dello stato redox (es. ossidazione reversibile di gruppi tiolici di residui di cisteine);
- d) le reazioni di ossido-riduzione scaturite dall'interazione

zione fra le diversi componenti del sistema redox, con particolare riferimento a quelle correlate con l'attivazione o l'inibizione di specifiche vie di segnale;

- e) i meccanismi che controllano, a vari livelli, il funzionamento dell'intera rete ^[1,14].

L'ossidazione e la riduzione sono reazioni opposte ma reciproche e contemporanee - per l'appunto indicate cumulativamente come reazioni di ossido-riduzione o redox - sulle quali si basa la maggior parte dei processi biologici ^[1, 2]. Esse scaturiscono dall'interazione e, in pratica, dallo scambio di uno o più elettroni, tra due coppie di specie chimiche, ognuna delle quali può essere immaginata, per semplificare il discorso, come esistente in 2 forme, la ossidante o ridotta e la riducente o ossidata ^[1, 15]. Quando vengono raggiunte determinate condizioni (es. di temperatura, pH, forza ionica, etc.), la forma ossidante delle due che possie-



de potenziale di ossido-riduzione più elevato sottrarrà uno o più elettroni alla forma riducente dell'altra ^[1, 15].

Dal punto di vista biologico, assumono rilevante importanza due tipi di reazioni di ossido-riduzione, quelle associate al trasferimento di elettroni in coppia (o bi-elettroniche) e quelle associate al trasferimento di elettroni singoli (o mono-elettroniche) ^[15].

Le reazioni di trasferimento bi-elettronico sono correlate essenzialmente al metabolismo energetico cellulare e, come tali, sono tutte catalizzate da enzimi appartenenti alla classe delle ossido-reduttasi.

Le reazioni di trasferimento mono-elettronico, invece, sono correlate con il metabolismo di particolari

coppie di specie chimiche, le quali acquisiscono una particolare valenza quando interagiscono con i sistemi biologici, coincidendo l'elemento "ossidante" con la cosiddetta "specie reattiva" e il "riducente" con il cosiddetto antiossidante. Un classico esempio di reazione di trasferimento mono-elettronico è l'ossidazione del cloruro da parte del perossido d'idrogeno, con generazione di acido ipocloroso, catalizzata dall'enzima mieloperossidasi ^[16, 17]. Queste singolari reazioni, al contrario delle bi-elettroniche, richiedono concentrazioni bassissime di "substrati", non sono necessariamente catalizzate da enzimi, e decorrono generalmente in modo molto veloce ^[14, 16, 18, 19].

Il loro ruolo, infatti, non è quello di entrare direttamente nel metabolismo cellulare ma di regolare una serie di attività biologiche, legate più al flusso d'informazione che a quello energetico, come verrà in seguito specificato [7, 11, 12].

Esistono forti analogie tra una reazione redox e una acido-base [20, 21]. Nella prima l'ossidante estrae elettroni (in coppia o isolati) al riducente, nella seconda, invece, è l'acido, comportandosi chimicamente da elettrofilo, a sottrarre una coppia di elettroni (lone pair) alla base, che assume il ruolo di nucleofilo. Pertanto, gli ossidanti possono essere considerati degli elettrofili e questo concetto è di estremo interesse, nel tentativo, in corso, di trovare un'ipotesi unitaria per spiegare gli effetti delle alterazioni dell'equilibrio redox e di quello acido-base [20, 22].

Il sistema redox [23] consente alle cellule di rispondere, attraverso modifiche dei flussi energetici e/o informativi mediati da trasferimenti elettronici, a una serie di "stressori" esogeni o endogeni (es. radiazioni ionizzanti, inquinanti, batteri), al fine di mantenere l'omeostasi dell'intero organismo [5, 7, 12, 24]. In altre parole, il sistema redox "gestisce" un tipo particolare di stress, del tutto fisiologico, che, essendo sotteso da reazioni di ossido-riduzione, può a ragione definirsi "eu-stress ossidativo".

Naturalmente, qualsiasi alterazione, congenita o acquisita, a carico di questo complesso sistema, può causare, attraverso l'inadeguata risposta ai vari "stressori" una serie di alterazioni molecolari su base ossidativa che, se non prontamente ed efficacemente corrette, possono alterare a tal punto i flussi energetici e/o informativi da danneggiare le cellule e a provocare persino la morte, per necrosi o apoptosi, configurando, quindi, il cosiddetto "di-stress ossidativo", il quale sembra essere alla base di una nuova sindrome, la "sindrome da di-stress ossidativo" (SDO).

Il termine "sindrome", in Medicina, è riservato a un insieme di sintomi e segni clinici riconducibili ad una medesima patogenesi, indipendentemente dalla causa. Per esempio, la sindrome di Cushing è l'insieme delle manifestazioni cliniche (es. astenia, osteopo-

rosi, obesità, ipertensione arteriosa, iperglicemia, etc.) riconducibili all'aumentato livello di ormoni glucocorticoidi in circolo e causate da neoplasie, farmaci, etc. Questa vecchia definizione rischia di divenire obsoleta da quando le nuove "omiche" e, in particolare, la metabolomica, stanno consentendo di accomunare malattie diverse sulla base di pattern simili di alterazioni molecolari. È questo il caso della SDO.

La SDO è una sindrome causata dal malfunzionamento del sistema redox. In conseguenza di questo malfunzionamento, le cellule di uno o più tessuti o organi, anche non correlati anatomicamente o funzionalmente, diventano incapaci, parzialmente o totalmente, di gestire la risposta adattativa a stressori fisici, chimici e/o biologici, endogeni o esogeni (eu-stress ossidativo), dando il via ad alterazioni delle vie metaboliche preposte al controllo dei flussi energetici e informativi e, quindi, dei processi reattivi e di disintossicazione, con esito in una vera e propria patologia molecolare proteiforme e potenzialmente ubiquitaria, **non associata ad alcun quadro clinico specifico**, ma rilevabile solo attraverso specifici marcatori biologici (*di-stress* ossidativo) [14].

La SDO può essere considerata come una "patologia molecolare di tipo reattivo". Essa, infatti, al contrario delle comuni malattie, ben inquadrabili sotto il profilo nosologico sulla base di ben precisi criteri (es. natura dell'agente eziologico, distretto anatomico colpito, quadro clinico, etc.), riconosce come elemento patogenetico distintivo non uno specifico danno d'organo ma un'alterazione biochimica e, quindi, molecolare che, per definizione, data la distribuzione ubiquitaria del sistema redox, è "trasversale" a tutte le cellule e a tutti i tessuti. Inoltre, la SDO esprime una condizione di "alterata reattività", ossia un'incapacità, parziale o totale, temporanea o persistente, da parte del sistema redox, di gestire lo stress ossidativo, comunque provocato [14].

Accomunano la SDO, oltre alla specifica patogenesi, una disfunzione "reattiva" del sistema redox:

- 1) l'eziologia multifattoriale (essa, cioè, può essere innescata dai più svariati agenti fisici, chimici e biologici, incluse le malattie tradizionalmente in-

- tese, es. l'epatite);
- 2) la capacità di “colpire” qualsiasi organo o tessuto, frequentemente, ma non esclusivamente, il sistema nervoso, l'apparato cardio-vascolare e la pelle, isolatamente o congiuntamente, contemporaneamente o sequenzialmente;
 - 3) l'assenza di un quadro clinico specifico di riferimento, perché essa si “nasconde” dietro ai sintomi e ai segni della patologia alla quale si associa (dall'invecchiamento precoce a condizioni morbose spesso a esordio subdolo e decorso cronico e progressivo, come le malattie neurodegenerative e il cancro) e di cui può essere causa o conseguenza;
 - 4) la diagnosi esclusivamente laboratoristica, basata sull'individuazione di specifici marcatori biochimici nei tessuti o nei liquidi biologici, completamente differenti da quelli convenzionali ^[14].

Purtroppo, come si è detto in precedenza, la SDO non ha ancora ottenuto il riconoscimento di entità nosologica, e ciò va imputato non solo al suo carattere proteiforme (date le sue correlazioni con decine e decine di condizioni morbose differenti, è assimilabile più a un fattore di rischio che ad una malattia) ma anche ad una serie di limiti culturali (nonostante i circa 180.000 lavori recensiti sul data base PubMed cercando “oxidative stress”, lo stress ossidativo rimane un concetto ancora inafferrabile ai più) e di problemi oggettivi (i test biochimici impiegati per diagnosticarlo forniscono risultati non sempre affidabili, confrontabili, o predittivi).

Nel tentativo di superare quest'impasse e di assimilare la SDO a una sindrome clinica convenzionale, si potrebbe accostare concettualmente la disfunzione del sistema redox al processo reattivo per eccellenza, cioè l'infiammazione ^[25]. In altri termini, l'eu-stress ossidativo starebbe al “normale” processo infiammatorio come la SDO starebbe alla sindrome da infiammazione silente (o subclinica o di basso grado o meta-infiammazione). Anche quest'ultima, infatti, è una sindrome reattiva multifattoriale, proteiforme, associata all'invecchiamento precoce (*inflammaging*) e a diverse patologie cronico-degenerative.

Purtroppo, mentre l'infiammazione di basso grado richiama, comunque, alla mente, sintomi e segni clinici specifici (rubor, calor, dolor, tumor e functio laesa, quantunque assenti nella sindrome in questione) ed è oggettivamente evidenziabile con test di laboratorio (es. il dosaggio della proteina C reattiva ad alta sensibilità), lo stress ossidativo non è associabile ad alcun sintomo o segno clinico specifico e, soprattutto, non è rilevabile attraverso le comuni analisi di laboratorio, se non ricorrendo a metodiche specifiche, non sempre disponibili in tutti i laboratori, almeno nel nostro Paese, quali il d-ROMs test ed il BAP test, al momento raccomandati in Italia solo per il benessere animale ^[26].

In realtà, in Paesi economicamente molto avanzati, quali la Corea del Sud, la valutazione del bilancio ossidativo sull'uomo per scopi preventivi attraverso questi test è rimborsata dal proprio sistema sanitario nazionale ^[27]. Il tutto in barba al fatto che, ancora più paradossalmente, l'infiammazione è solo un capitolo del grande libro dello stress ossidativo: infatti, può esistere una condizione di stress ossidativo senza infiammazione, ma non una infiammazione senza stress ossidativo.

In ogni caso, la SDO rappresenta una sfida particolarmente impegnativa per la moderna medicina molecolare perché è spesso misconosciuta e, quando diagnosticata correttamente, non è “curabile” nel senso convenzionale del termine, in quanto, non essendo inquadrabile attraverso criteri nosologici convenzionali, non è prevista da alcuna linea guida o protocollo validato. Tutto questo a fronte di evidenze sempre più importanti che associano in maniera predittiva il distress ossidativo alla riduzione dell'aspettativa di vita e, comunque, all'insorgenza o all'aggravamento delle più comuni e disabilitanti patologie del nostro tempo, dalle cardiopatie al cancro, come indicano molti studi epidemiologici ^[28, 31].

A tal proposito, è incredibile che la prevenzione e il controllo di queste patologie, inclusa la senescenza precoce, prevedano interventi basati sullo stile di vita, quali l'alimentazione e l'esercizio fisico, talvolta “rinforzati” dalla nutraceutica, che agiscono proprio ottimizzando il funzionamento del sistema redox.

Fortunatamente, l'identificazione, relativamente recente, di una serie di patologie genetiche chiaramente associate al *di-stress* ossidativo potrebbe far

finalmente riflettere sull'impellente necessità di dare dignità nosologica alla SDO [32,34].

BIBLIOGRAFIA

1. Lehninger DL, Cox MM. Principles of Biochemistry. 6th Edition. **2013**. Macmillan.
2. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radicals in biology and medicine. 2nd Edn, Clarendon Press, Oxford. **1989**.
3. Delattre J. Introduction: from molecular oxygen to oxidative stress and radical biochemistry. *Ann Pharm Fr*. **2006**. 64 (6): 363.
4. Nishida M, Kumagai Y, Ihara H, Fujii S, Motohashi H, et Al. Redox signaling regulated by electrophiles and reactive sulfur species. *J Clin Biochem Nutr*. **2016**. 58(2): 91-98.
5. Rahal A, Kumar A, Singh V, Yadav B, Tiwari R, et Al. Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants. The interplay. *BioMed Res Internat*. **2014**. Article ID 761264, 19 pp.
6. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, et Al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*. **2007**. 39 (1): 44-84.
7. Ray PD, Huang BW, Tsuji Y. Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling. *Cell Signal*. **2012**. 24(5): 981-990.
8. Cadenas E, Packer L, Traber MG. Antioxidants, oxidants, and redox impacts on cell function - A tribute to Helmut Sies. *Arch Biochem Biophys*. **2016**. 595: 94-99.
9. Espinosa-Diez C, Miguel V, Mennerich D, Kietzmann T, Sánchez-Pérez P, et Al. Antioxidant responses and cellular adjustments to oxidative stress. *Redox Biol*. **2015**. 6: 183-197.
10. Machlin LJ, Bendich A. Free radical tissue damage: protective role of antioxidant nutrients. *FASEB J*. **1987**. 1(6): 441-445.
11. Jones DP, Sies H. The redox code. *Antioxidants & Redox Signaling*. **2015**. 23 (9): doi: 10.1089/ars.2015.6247.
12. Jones DP. Redox theory of aging. *Redox Biology*. **2015**. 5: 71-79.
13. Egea J, Fabregat I, Frapart YM, Ghezzi P, Görlach A, et Al. European contribution to the study of ROS: A summary of the findings and prospects for the future from the COST action BM1203 (EU-ROS). *Redox Biol*. **2017**. 13: 94-162.
14. Iorio EL. Free radicals, antioxidants and oxidative stress in Aesthetic Medicine and Dermatology. *EJAMED*. **2016**. 6(1): 9-47.
15. Iorio EL. La modulation physiologique d'oxygène à la demande. Le dernier défi des alicaments. EDRA Eds. Milan (Italy). **2016**.
16. Albrich JM, McCarthy CA, Hurst JK. Biological reactivity of hypochlorous acid: implications for microbicidal mechanisms of leukocyte myeloperoxidase. *Proc Natl Acad Sci USA*. **1981**. 78(1): 210-214.
17. Nauseef WM. Myeloperoxidase in human neutrophil host defence. *Cell Microbiol*. **2014**. 16(8): 1146-1155.
18. Sthijns MM, Weseler AR, Bast A, Haenen GR. Time in redox adaptation processes: from evolution to hormesis. *Int J Mol Sci*. **2016**. 17 (10). pii: E1649.
19. Habib S, Ali A. Biochemistry of nitric oxide. *Indian J Clin Biochem*. **2011**. 26(1): 3-17.
20. Lide DR. CRC Handbook of Chemistry and Physics. 87th Ed. **2006**. Boca Raton, Florida. CRC Press.
21. Lewis GN. Valence and the structure of atoms and molecules. 1923.
22. Arvi R, Hunt IR, Keay BA. Lewis acidity and basicity: an ab initio study of proton and BF₃ affinities of oxygen-containing organic compounds. *The Journal of Organic Chemistry*. 1994. 59 (22): 6808-6816.
23. Iorio EL, Marin MG. Redoxomics. An integrated and practical approach to genomics, metabolomics and lipidomics to manage oxidative stress. **2008**. Gen-T. 2: 67.
24. Jackson M. Evaluating the role of Hans Selye in the modern history of stress. In Cantor D, Ramsden E, Editors. Stress, shock, and adaptation in the Twentieth Century. Chapter 1. Rochester (NY). University of Rochester Press. **2014**.
25. Biswas SK. Does the interdependence between oxidative stress and inflammation explain the antioxidant paradox? *Oxid Med Cell Longev*. **2016**. 2016: 5698931. doi: 10.1155/2016/5698931.
26. Iorio EL, Balestrieri ML. The oxidative stress [original title "Lo stress ossidativo"]. *Trattato Italiano di Medicina di Laboratorio, di Angelo Burlina, Ed. Balestrieri C, Piccin, Padua, Italy*. **2009**. 533-549.
27. Lee SN. New discovery on antioxidation and oxidative stress and palliative treatment cases of carotid atherosclerosis. *Proceedings 15th Oxidative Stress - Antioxidant Seminar*. **2017**. Wismerll Eds. Tokyo. 59-87.
28. Vassalle C, Bianchi S, Battaglia D, Landi P, Bianchi F, Carpeggiani C. Elevated levels of oxidative stress as a prognostic predictor of major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *J Atheroscler Thromb*. **2012**. 19 (8): 712-717.
29. Vassalle C, Bianchi S, Bianchi F, Landi P, Battaglia D, Carpeggiani C. Oxidative stress as a predictor of cardiovascular events in coronary artery disease patients. *Clin Chem Lab Med*. **2012**. 50 (8): 1463-1468.
30. Vassalle C, Boni C, Di Cecco P, Landi P. Elevated hydroperoxide levels as a prognostic predictor of mortality in a cohort of patients with cardiovascular disease. *Int J Cardiol*. **2006**. 110 (3): 415-416.
31. Aleksandrova K, Jenab M, Bueno-de-Mesquita HB, Fedirko V, Kaaks R, et Al. Biomarker patterns of inflammatory and metabolic pathways are associated with risk of colorectal cancer: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Eur J Epidemiol*. **2014**. 29(4): 261-275.
32. O'Neill S, Brault J, Stasia MJ, Knaus UG. Genetic disorders coupled to ROS deficiency. *Redox Biol*. **2015**. 6: 135-156.
33. Hayashi G, Cortopassi G. Oxidative stress in inherited mitochondrial diseases. *Free Radic Biol Med*. **2015**. 88(Pt A): 10-17.
34. Ikawa M, Arakawa K, Hamano T, Nagata M, Nakamoto Y, Kuriyama M, Koga Y, Yoneda M. Evaluation of systemic redox states in patients carrying the MELAS A3243G mutation in mitochondrial DNA. *Eur Neurol*. **2012**. 67: 232-237.