



Eugenio Luigi Iorio

Presidente dell'Osservatorio Internazionale dello Stress Ossidativo



La classificazione degli antiossidanti e l'importanza di questo complesso sistema di difesa dell'organismo

Difesa ad oltranza

I radicali liberi e, in più in generale, gli agenti ossidanti, possono, in certe condizioni, diventare dannosi per gli stessi organismi che li producono. Per esempio, i leucociti polimorfonucleati rilasciano rilevanti quantità di perossido di idrogeno e, talvolta, di acido ipocloroso, per distruggere i batteri patogeni, ma se l'eccesso di questi ossidanti non viene prontamente eliminato esso può tradursi in un ulteriore insulto a carico dei tessuti infetti.

Per prevenire o controllare questi ed altri eventi indesiderati, legati ad un'esuberante attività ossidante, tutti i viventi, e, in particolare, l'uomo, hanno sviluppato – nel corso di millenni di evoluzione – un complesso sistema di difesa, costituito dall'insieme degli antiossidanti.

Ma cosa sono gli antiossidanti? Come agiscono? Dove si trovano? Proviamo a rispondere a queste domande partendo, come sempre, dalle evidenze scientifiche.

Gli antiossidanti costituiscono – per definizione – un insieme chimicamente eterogeneo di agenti chimici accomunati dalla capacità di contrastare o annullare l'azione ossidante dei radicali liberi e delle specie chimiche a questi correlati. Il numero crescente di principi antiossidanti individuati in natura rende indispensabile una loro classificazione, che faccia in qualche modo da guida per un loro corretto uso. A tal proposito può essere utile sottolineare che sulla

base della loro origine, gli antiossidanti possono essere suddivisi in endogeni o esogeni, a seconda che – rispettivamente – vengano prodotti dal nostro organismo o debbano essere introdotti dall'esterno, per esempio attraverso l'alimentazione.

Antiossidanti endogeni

Sono endogeni, anzitutto, i tre principali enzimi schierati contro l'eccesso dei radicali liberi dell'ossigeno – superossido-dismutasi (SOD), glutatione perossidasi (GPx), catalasi (CAT) – ed una serie di agenti idrosolubili o liposolubili distribuiti sia all'interno delle cellule che nei fluidi extracellulari, quali il glutatione, la lattoferrina, la transferrina, la ceruloplasmina, l'albumina, la bilirubina e l'acido urico.

Superossido-dismutasi (SOD)

Tra questi, la SOD catalizza la trasformazione dell'anione superossido, un radicale libero dell'ossigeno altamente istolesivo, in perossido di idrogeno, una specie chimica meno reattiva, quantunque ossidante. Alterazioni qualitative a carico di questo enzima assumono rilevante importanza nella patogenesi di numerose malattie. Per esempio, i soggetti affetti da sindrome di Down (trisomia 21) – una classica malattia associata a stress ossidativo – presentano un'aumentata

espressione dell'enzima, il cui gene è proprio situato sul cromosoma 21. Invece, i soggetti affetti da sclerosi laterale amiotrofica (SLA), presentano, almeno nei casi familiari, una SOD alterata che, precipitando all'interno dei neuroni, conduce questi rapidamente a morte, impedendo agli impulsi nervosi provenienti dalla corteccia cerebrale di raggiungere i muscoli, onde inesorabile paralisi progressiva, mortale; di qui i tentativi, tuttora in corso, di "trapiantare" il gene "sano" della SOD in questi pazienti.

Glutazione-perossidasi (GPx)

Non meno importante, appare il ruolo fisiologico della GPx, l'enzima deputato sostanzialmente a neutralizzare i perossidi (ROOH), marcatori ed amplificatori del danno ossidativo cellulare (vedi più avanti). Infatti, un recente studio ha dimostrato che soggetti con elevata attività glutazione-perossidasi presentano, a cinque anni, un minore rischio di mortalità da cause cardiovascolari rispetto agli individui che esprimono una bassa attività enzimatica, con ciò sottolineando il ruolo predittivo che oggi la biochimica clinica assegna ad alcuni marcatori biochimici di stress ossidativo.

Lattoferrina e transferrina

Questi agenti presenti, rispettivamente nelle secrezioni (es. saliva) e nel sangue, svolgono un ruolo fondamentale di antiossidanti preventivi. Infatti, chelando il ferro, impediscono che esso, una volta libero, reagendo con i perossidi, trasformi questi in radicali liberi altamente lesivi, quali gli alcossili e i perossili (reazione di Fenton). È anche per tale ragione che i soggetti affetti da anemie di tipo emolitico, proprio quando trasfusi,

vanno incontro a gravi danni tissutali (es. emocromatosi), in passato genericamente ascritti al "sovraccarico di ferro" ma che oggi più correttamente attribuiamo ad una condizione di stress ossidativo. In questi casi l'uso di chelanti di sintesi può risultare particolarmente utile, in quanto "mima" gli effetti di proteine fisiologicamente deputate a "bloccare" i metalli di transizione. Analogo ruolo protettivo svolge – per la sua capacità di chelare il rame – la ceruloplasmina.

Acido urico e bilirubina

Fra gli altri antiossidanti endogeni, l'acido urico e la bilirubina realizzano un efficace sistema di difesa antiossidante a livello del plasma. Non deve sorprendere che l'organismo sfrutti sostanze tradizionalmente considerate "scorie metaboliche" per proteggerci dagli insulti ossidativi. Infatti, è ampiamente noto che l'acido urico esibisce capacità chelanti nei confronti dei metalli di transizione ed agisce da "scavenger", ossia da "spazzino" nei confronti di alcuni radicali liberi dell'ossigeno. Anche la bilirubina svolge un ruolo analogo, che diventa cruciale proprio al momento del parto. Infatti, taluni considerano il cosiddetto "ittero fisiologico" l'espressione di un meccanismo di difesa del nascituro, costretto in pochi giorni a passare dall'ambiente relativamente ipossico dell'utero materno a quello, altamente "ossidante", dell'atmosfera terrestre.

Antiossidanti esogeni

Agli antiossidanti endogeni fin qui passati rapidamente in rassegna vanno aggiunti quelli "esogeni", ossia introdotti dall'esterno attra-

verso l'alimentazione o l'assunzione di integratori. Una classificazione concettualmente molto valida li suddivide in 3 gruppi principali, preventivi, scavenger e chain-breaker, ciascuno in grado di intervenire a uno dei livelli della sequenza indesiderata di eventi che – innescata da agenti esogeni (fisici, chimici o biologici) e/o endogeni (attività metabolica) – conduce all'evento morboso associato allo stress ossidativo (invecchiamento precoce e/o malattie), bloccandola.

In particolare, gli antiossidanti preventivi sono agenti che, attraverso vari meccanismi, quali la chelazione dei metalli di transizione (es. EDTA, penicillamina) o il "quenching" dell'ossigeno singoletto (es. carotenoidi) impediscono a monte la generazione di SCO; in questo modo la sequenza delle reazioni radicaliche a catena non viene proprio innescata.

Gli scavenger ed i chain breaker – funzionalmente assimilabili tra loro – sono sostanze chimicamente eterogenee, alcune idrosolubili, altre liposolubili, generalmente a basso peso molecolare, che formano, a sostegno della prima linea di difesa, estremamente specifica, costituita dagli enzimi (SOD, GPx e CAT), una seconda barriera difensiva, più aspecifica, ma non per questo poco efficiente, nei confronti delle SCO.

Antiossidanti scavenger

In particolare, gli scavenger riducono la concentrazione di radicali liberi rimuovendoli dal mezzo in cui si trovano, grazie alla loro capacità di interagire direttamente con essi, e, quindi, di inattivarli. Una tale proprietà è esibita, per esempio, dal coenzima Q10.

Ha suscitato molto scalpore, qualche anno fa, la scoperta che al-

cune statine, bloccando la sintesi del colesterolo, inibiscono anche la sintesi della catena laterale di questo prezioso elemento della catena respiratoria, favorendo, in tal modo, la cosiddetta “rabdomiolisi” ascrivita proprio agli inibitori della sintesi dell’HMGC_oA riduttasi.

Una buona misura precauzionale, per prevenire o limitare questo evento indesiderato, sarebbe quella di garantire sempre un apporto adeguato di coenzima Q10 (fabbisogno giornaliero stimato intorno a 10 mg).

Antiossidanti chain breaker

I chain breaker (lett. “che spezzano la catena”), invece, sono agenti in grado di bloccare la propagazione delle reazioni radicaliche a catena. Tra questi sono da citare i carotenoidi (tra cui il beta-carotene ed il licopene), i tocoferoli (beta e alfa-tocoferolo, raggruppati sotto la denominazione di vitamina E), e l’acido ascorbico (vitamina C). Ad essi vanno aggiunte numerose sostanze di derivazione vegetale ad attività antiossidante, quali i ginkgolidi (componenti attivi del Ginkgo biloba) e i flavonoidi, chimicamente ascrivibili ai cosiddetti polifenoli, ampiamente diffusi nella frutta colorata e negli oli extravergini di oliva. I flavonoidi, in particolare, hanno dimostrato di possedere un’efficace attività antiossidante e di chelazione dei metalli di transizione, così da poter ricoprire un ruolo importante nel controllo dello stress ossidativo; appartengono ad essi, tra l’altro, il noto resveratrolo, responsabile del potere antiossidante di numerosi vini rossi e, probabilmente, del cosiddetto “paradosso francese”.

Nel complesso, la linea di difesa costituita da scavenger – e chain

breaker – è in grado di bloccare l’inizio o impedire la propagazione delle reazioni radicaliche a catena.

Antiossidanti di riparo

Di più recente inquadramento biochimico sono, invece, i cosiddetti agenti di riparo, i quali comprendono esclusivamente enzimi che intervengono dopo che il danno da SCO si è consumato. La loro azione – spesso sequenziale – prevede dapprima l’identificazione del segmento molecolare ossidato, poi la separazione del frammento ormai inutilizzabile e, infine, la sintesi e l’inserimento di un nuovo segmento in sostituzione di quello danneggiato. Appartengono agli agenti di riparo le idrolasi (glicosidasi, lipasi, proteasi), le trasferasi e le polimerasi, tutte indispensabili per la riparazione del danno da radicali liberi di importanti molecole o strutture cellulari (es. DNA, membrane, ecc).

Dove sono ubicati

È bene rilevare che il sistema di difesa antiossidante è regolarmente distribuito nell’organismo, sia a livello extracellulare che a livello intracellulare.

A livello dei liquidi extracellulari e, in particolare, nel plasma, l’insieme delle sostanze potenzialmente in grado di cedere equivalenti riducenti (atomi di idrogeno o singoli elettroni) si da soddisfare “l’avidità di elettroni” che rende i radicali liberi instabili costituisce la cosiddetta barriera antiossidante. Ne fanno parte, nel plasma, tutte le proteine e, in particolar modo, l’albumina, la bilirubina, l’acido urico, il colesterolo e i vari antiossidanti esogeni introdotti con l’alimentazione o sotto forma di integratori dietetici (ascor-

bato, tocoferolo, polifenoli ecc.). Un ruolo di particolare importanza è svolto, nel contesto di tale barriera, dai gruppi tiolici (-SH), al cui patrimonio concorrono, per esempio, sia sostanze naturali – es. cisteina, acido lipoico – che integratori di sintesi (es. N-acetilcisteina).

All’interno delle cellule il sistema di difesa antiossidante ha una sua ben precisa compartimentalizzazione, generalmente dettata dalla solubilità (es. tocoferoli nelle membrane, acido ascorbico nella fase acquosa).

È importante sottolineare che gli antiossidanti di tipo enzimatico sono presenti prevalentemente a livello intracellulare mentre gli altri prevalgono a livello extracellulare. Qui, gli agenti liposolubili (es. tocoferoli), entrando nella compagine delle biomembrane, costituiscono la prima linea di difesa contro l’attacco dei radicali liberi, mentre quelli idrosolubili (es. ascorbato), invece, intervengono soprattutto nel contesto della matrice solubile del citoplasma e degli organuli cellulari.

Va, infine, aggiunto che, accanto alle categorie descritte, esiste una classe speciale di antiossidanti di più difficile inquadramento, in quanto non necessariamente riconducibile ad una sostanza chimica. Si tratta dei cosiddetti “agenti di adattamento”, ovvero tutte quelle sostanze o tecniche o procedure attraverso le quali è possibile potenziare il sistema antiossidante fisiologico di un organismo. Per esempio, un corretto esercizio fisico o l’adozione di un regime alimentare corretto ed equilibrato sono misure di per sé in grado di controllare il metabolismo ossidativo attraverso la riduzione della produzione di specie reattive e l’induzione di enzimi ad attività antiossidante. 