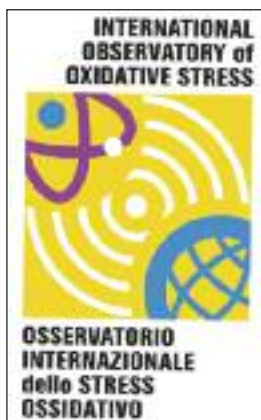




Ecco come agiscono i radicali liberi nel processo dello stress ossidativo



Eugenio Luigi Iorio
Presidente dell'Osservatorio Internazionale dello Stress Ossidativo

La vera storia dei radicali liberi

Lo stress ossidativo costituisce l'esito – indesiderato – della rottura del fisiologico equilibrio fra la produzione e l'eliminazione dei cosiddetti "radicali liberi dell'ossigeno". Ma cosa sono i radicali liberi? Quali danni possono provocare? Vanno sempre tenuti sotto controllo? Qual è il punto di vista della Medicina Ufficiale e, soprattutto, quale può essere il ruolo del farmacista di fronte al dilagare di un'informazione spesso non controllata su questo argomento?

Per rispondere a queste domande, abbiamo provato a sintetizzare in un'unica definizione quello che è il concetto attualmente più diffuso di radicali liberi, così come esso è presentato su articoli scientifici oppure, più semplicemente, su magazine o opuscoli a carattere divulgativo.

"I radicali liberi dell'ossigeno – si legge spesso – sono specie chimiche altamente reattive, dotate di un'emivita brevissima, dell'ordine dei milionesimi o dei miliardesimi di secondo, in grado di attaccare qualsiasi molecola organica con la quale vengono a contatto, persino il DNA, depositario dell'informazione genetica, con conseguenti inesorabili danni, fino alla morte delle cellule". È implicito, in questa definizione, che i radicali liberi, scomparendo quasi nello stesso istante in cui si formano, non possono essere "dosati" e, quindi, per precauzione, vanno

sempre e comunque combattuti con una generosa assunzione di antiossidanti.

Ma è proprio così? Proviamo a scomporre la definizione appena data nelle sue singole affermazioni.

Smitizzando alcuni luoghi comuni

Partendo dal soggetto dell'intera proposizione dobbiamo immediatamente puntualizzare che responsabili dello stress ossidativo non sono solo i "radicali liberi", ma, molto più correttamente, le cosiddette "specie chimiche ossidanti", a loro volta distinte in radicaliche e non radicaliche. Le prime, comunemente indicate come "radicali liberi", sono atomi o raggruppamenti di atomi nei quali almeno un orbitale esterno è "occupato" non da una coppia ma da un solo elettrone, detto, appunto, "spaiato"; quest'ultimo viene indicato nella formula con un puntino in posizione di apice: per esempio, $\text{HO}\bullet$ sta a indicare il radicale "idrossile". Le seconde, invece, presentano gli elettroni per lo più distribuiti in coppie, impegnati in altrettanti legami covalenti; ne è un esempio l'acqua ossigenata o perossido di idrogeno (H_2O_2). Ciò che accomuna tutte queste specie non è, quindi, l'intrinseca struttura chimica, quanto, piuttosto la cosiddetta "ca-

pacità ossidante". Sulla base di quest'ultima tutte le specie chimiche ossidanti tendono a "estrarre" dalle molecole con le quali vengono a contatto (es. lipidi, amminoacidi, proteine, nucleotidi etc.) un equivalente riducente, con questo termine intendendosi un elettrone (come tale o sotto forma di atomo di idrogeno). Sarà proprio la perdita dell'elettrone o dell'atomo di idrogeno a trasformare la molecola che ha subito l'insulto ossidativo in una specie chimica "diversa", non necessariamente dannosa.

E passiamo ad un controverso complemento di specificazione "i radicali liberi dell'ossigeno". Gli esempi appena citati, rispettivamente il radicale idrossile e il perossido d'idrogeno, potrebbero far pensare che a provocare lo stress ossidativo siano solo atomi o raggruppamenti di atomi contenenti l'elemento "ossigeno". Nulla di più limitativo. Infatti, contrariamente a quanto l'etimologia stessa del termine "ossidazione" lascerebbe pensare, possono esibire azione ossidante anche specie chimiche che contengono il carbonio oppure l'azoto oppure ancora lo zolfo o, addirittura, gli alogeni. Per esempio, l'acido ipocloroso (HClO) è un potente ossidante, al punto tale che in soluzione molto diluita è ancora utilizzato come sbiancante (varchine) o, addirittura, come anti-settico (es. in odontoiatria).

Continuando ancora nella nostra singolare esegesi, rileviamo che il concetto di radicali liberi – o, più correttamente, di specie chimiche ossidanti – è spesso associato a quello di "reattività". In altri termini, i radicali liberi sarebbero specie altamente instabili, proprio per il fatto che devono necessariamente "riem-

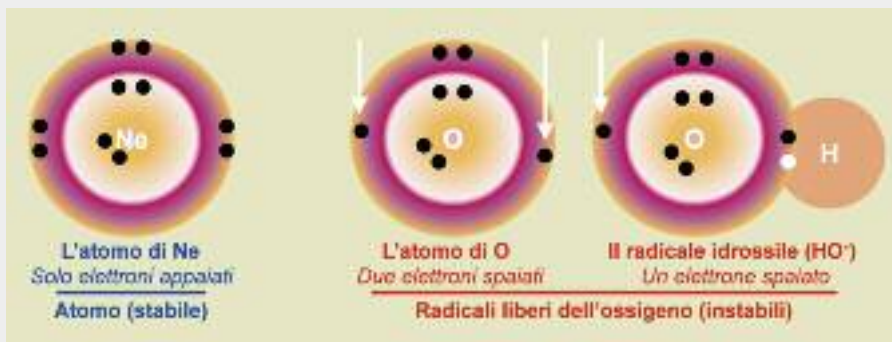
pire" repentinamente uno dei loro orbitali "semivuoti" attraverso l'acquisizione di un elettrone, rappresentando la presenza di due cariche elettriche una condizione di massima stabilità energetica. Di qui la loro azione "mordi e fuggi" nel corso della quale, appena generati, essi attaccano immediatamente le molecole ad essi più vicine, ne strappano rapidamente l'elettrone di cui sono carenti e, quindi si stabilizzano (emivita brevissima), lasciando sul campo molecole in qualche modo "menomate". Questo concetto corrisponde solo parzialmente al vero. Infatti, la reattività di una specie chimica ossidante non è una prerogativa assoluta, ma dipende da una serie di fattori che non è possibile in questa sede prendere dettagliatamente in considerazione. Per avere, comunque, un'idea del fenomeno basta valutarne il rapporto fra carica e superficie: quanto più esso è elevato tanto più la specie chimica sarà reattiva. Per esempio, il radicale idrossile, proprio perché piccolissimo, è molto più reattivo di quello della difenilpicridilidrazide, che, distribuendo la stessa carica elettrica su una superficie molto più ampia, sarà addirittura isolabile, godendo di una pro-

pria esistenza autonoma.

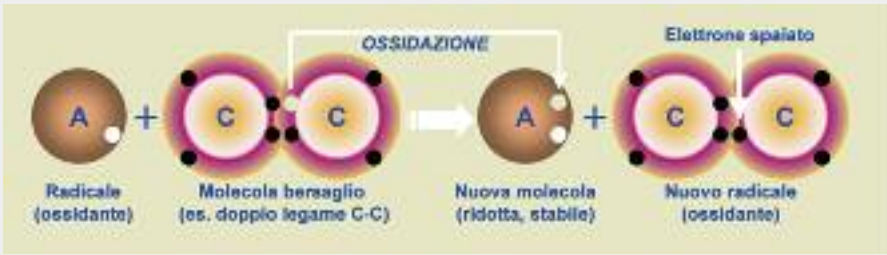
Non sempre schegge impazzite

A corollario di quanto detto va aggiunto che l'azione dei radicali liberi sulle loro molecole bersaglio non si traduce necessariamente in un danno per l'organismo. La potenziale lesività di una specie ossidante, infatti, dipende dalla sua natura chimica, dalla molecola colpita, dalla disponibilità di antiossidanti, e così via. Questo perché i radicali liberi non sono "schegge impazzite" ma normali prodotti del metabolismo cellulare e, come tali, sono generati per svolgere ben precise funzioni biologiche. Per esempio, l'ossido di azoto, un radicale libero centrato sull'azoto, è un potente vasodilatatore: la sua scoperta, tra l'altro, ha dischiuso la strada allo sviluppo del sildenafil (Viagra)! Altri ossidanti, quali il radicale idrossile o l'acido ipocloroso contribuiscono efficacemente a difendere il nostro organismo dall'attacco di numerosi batteri e dalla proliferazione di cellule neoplastiche. Per questo i radicali liberi sono stati definiti "insostituibili compagni di viaggio della vita

I radicali liberi possiedono almeno un elettrone "spaiato"



L'azione "ossidante" dei radicali liberi



cellulare" ed è per tale ragione che essi non dovrebbero essere sistematicamente contrastati con un improprio uso di antiossidanti. I problemi sopraggiungono solo quando la loro produzione – da parte delle membrane cellulari, dei mitocondri, del reticolo endoplasmatico e del citosol – diviene esuberante (stress ossidativo).

Quando servono gli integratori

Infine, contrariamente a quanto spesso si sente dire, oggi è possibile valutare il livello di radicali liberi nel sangue attraverso un dosaggio

diretto (determinazione dei livelli di radicale idrossile mediante l'impiego della cosiddetta Risonanza di Spin dell'Electrone, o ESR) o indiretto (determinazione della concentrazione degli idroperossidi, sostanze generate dall'attacco ossidativo mediante il d-ROMs test). Come nel caso del colesterolo e delle statine, solo la documentazione di un eccesso di specie ossidanti costituirà una valida ragione per prendere in considerazione l'assunzione di antiossidanti con l'obiettivo di riportare nella norma un alterato bilancio ossidativo. Ma di questo ne parleremo in un prossimo intervento.

E la Medicina Ufficiale? Quantunque esistano ancora sacche di resi-

stenza da parte di alcuni cattedratici, le cifre parlano da sole. Navigando su MEDLINE, la banca dati biomedica più importante del mondo (www.ncbi.nlm.nih.gov), alla voce "oxidative stress" corrispondono oltre 62.000 articoli scientifici pubblicati.

Al di là delle schermaglie quasi quotidiane alle quali ormai certa cattiva informazione ci ha abituato – esaltazione acritica di certi antiossidanti, puntualmente seguita da smentite e contro-smentite – lo studio dei radicali liberi costituisce uno dei capisaldi della Medicina e della Farmacologia, dal cui approfondimento si sono avuti sviluppi fino a qualche anno fa impensabili.

È in questa ottica che l'Osservatorio Internazionale dello Stress Ossidativo ha recentemente realizzato a Sestriere un corso specifico su radicali liberi e antiossidanti destinato ai farmacisti associati ad Utifar. Infatti, è convinzione profonda dello scrivente che il farmacista, opportunamente formato, dalla sua privilegiata posizione di prima linea di fronte alla richiesta di salute e di benessere del cittadino, possa svolgere un ruolo determinante non solo fornendo un'informazione sempre più corretta e meno legata alle "mode" di questo o quell'antiossidante, ma anche contribuendo all'individuazione dei soggetti a rischio di squilibri del bilancio ossidativo, e alla loro successiva "gestione", attraverso l'esecuzione di specifiche analisi, suggerimenti sullo stile di vita, attività di orientamento nella scelta di integratori, in un clima di rinnovata fiducia e collaborazione con tutte le professioni sanitarie coinvolte (medici, biologi nutrizionisti, dietisti, etc.).

Non tutti i radicali liberi sono reattivi

