

# DALL'INTEGRAZIONE NUTRIZIONALE ALLA MODULAZIONE FISIOLÓGICA: IL RUOLO DEI MEDIATORI GASSOSI

Il corretto svolgimento di tutti i processi vitali è modulato dall'azione di numerosi gas, *in primis l'ossigeno*. Questo elemento, infatti, nella sua forma molecolare (O<sub>2</sub>), accettando le coppie di equivalenti riducenti estratte nel corso del metabolismo terminale da una serie di substrati, consente la sintesi di ATP, indispensabile per tutte le funzioni biologiche. Inoltre, accettando singoli equivalenti riducenti, esso genera particolari specie reattive (reactive oxygen species, ROS), quali l'anione superossido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), il radicale idrossile (HO<sup>•</sup>) ed il perossido di idrogeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), che, a basse dosi, modulano rilevanti attività (es. trasduzione di segnali cellulari, difesa contro i batteri), ma a dosi elevate, a causa della loro tendenza a raggiungere una configurazione stabile (elettroni in coppia in tutti gli orbitali), possono sottrarre elettroni a molecole chiave (es. acidi nucleici), ossidandole e, quindi, alterandone le funzioni.

Per tenere sotto controllo l'esuberante produzione di ROS e, quindi i loro effetti indesiderati, gli organismi viventi hanno sviluppato un complesso sistema di difesa costituito dall'insieme degli antiossidanti endogeni (es. superossidodismutasi, perossidasi, catalasi, albumina, bilirubina, acido urico, etc.) ed esogeni (acido ascorbico, tocoferoli, caroteni, polifenoli, etc.).

Il venir meno del fisiologico equilibrio ossidanti/antiossidanti dà luogo al cosiddetto stress ossidativo (SO), un fattore emergente di rischio per la salute associato non solo all'invecchiamento precoce ma anche ad una serie di malattie (oltre 100), tra le più comuni e invalidanti (es. patologie cardiovascolari, malattie neurodegenerative, sindrome metabolica, obesità, diabete, cancro, etc.). Purtroppo, lo SO non dà luogo ad alcuna manifestazione clinica, per cui può essere diagnosticato, in presenza di un fondato sospetto, solo attraverso specifiche analisi di laboratorio (oggi disponibili su campioni di sangue, urine, esalato respiratorio, etc.) (1).

Sulla base dei risultati di tali test sarà possibile identificare i soggetti a rischio, sottoporli eventualmente a strategie preventive o curative personalizzate e monitorarne nel tempo l'efficacia, evitando gli effetti indesiderati di tanti integratori oggi assunti troppo spesso senza una reale necessità. Lo sviluppo delle conoscenze sull'ossigeno, da intendersi non solo come accettore di idrogeno per la produzione di energia, ma anche come progenitore di specie reattive in grado di modulare funzioni biologiche vitali ha aperto la strada, nel corso dell'ultimo trentennio, agli studi su altri gas, in passato considerati inerti o, addirittura, tossici tout-court, quali l'ozono (O<sub>3</sub>), il monossido di carbonio (CO), l'anidride carbonica (CO<sub>2</sub>), l'ossido d'azoto (NO), l'acido solfidrico (H<sub>2</sub>S) e, molto recentemente, l'idrogeno molecolare (H<sub>2</sub>).

Tra questi, l'ossigeno molecolare è prodotto esclusivamente attraverso la fotosintesi. Da esso deriva, per effetto di scariche elettriche, l'ozono. Il monossido di carbonio viene generato dall'eme grazie all'enzima eme-ossigenasi. L'anidride carbonica viene liberata, spontaneamente o per via enzimatica, dai processi di decarbossilazione dei β-chetoacidi. L'ossido d'azoto viene prodotto dall'amminoacido arginina, per azione catalitica delle ossido-nitrici sintetasi. L'acido solfidrico è sintetizzato nel corso del metabolismo della cisteina, attraverso la cistationina-β-sintetasi, la cistationina-γ-liasi e la mercaptopiruvico solfo-transferasi. Meno chiari appaiono i meccanismi di produzione endogena, se esistenti, dell'idrogeno molecolare.

Studi sempre più numerosi dimostrano che tutti questi "biogas", grazie alle loro singolari proprietà fisico-chimiche, diffondendo più o meno rapidamente dal sito di produzione nel microambiente circostante si legano in modo specifico a determinati target molecolari di tipo "recettoriale", agendo da veri e propri mediatori biochimici pleiotropici (autocrini e/o paracrini)



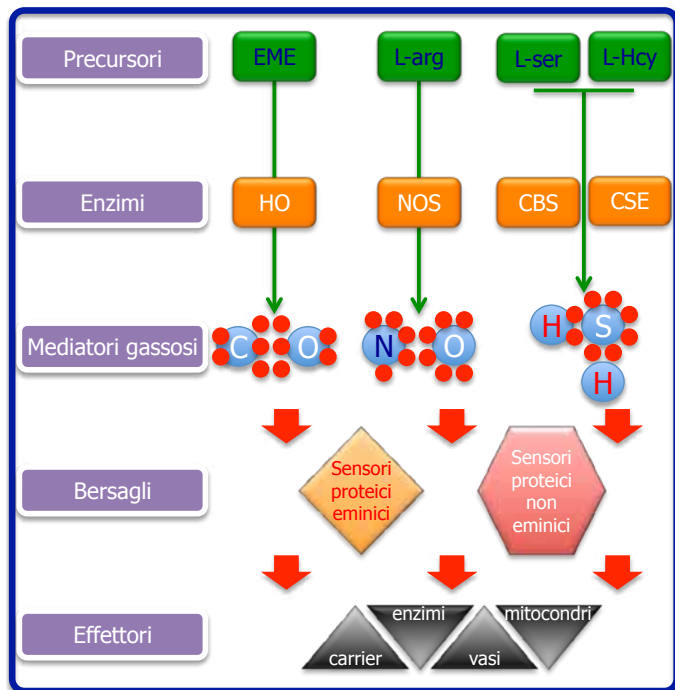


Figura 1. Biogas come modulatori fisiologici

in grado di controllare funzioni biologiche vitali, quali il tono vascolare, la risposta allo stress, l'apoptosi etc. (figura 1) (2). Valga per tutti l'esempio dell'ossido di azoto, per anni considerato un inquinante ambientale, ma che prodotto per via endogena riduce l'adesione dei leucociti all'endotelio e l'aggregazione piastrinica favorendo nel contempo il rilascio della muscolatura liscia vasale sì da prevenire l'infiammazione e l'ischemia. Tuttavia, condizioni di stress ossidativo, quali per esempio, un elevato livello di anione superossido (per aumentata sintesi e/o ridotta inattivazione da parte della superossidodismutasi), possono favorire la conversione dell'ossido di azoto a perossinitrito, ad azione proinfiammatoria, proaggregante e vasocostrittiva. Viceversa, l'acido solfidrico svolge una potente azione

antiradicalica nel confronti dell'anione superossido. Più in generale, inquinamento e stili di vita scorretti, complice spesso un terreno genetico sfavorevole, possono alterare i delicati equilibri esistenti tra i diversi biogas scatenando o aggravando condizioni morbose pre-esistenti. In questo affascinante scenario, la nutraceutica convenzionale non può ridursi a proporre, banalmente, soluzioni mirate a "contrastare" gli effetti di questi preziosi mediatori ma deve favorire, attraverso l'alimentazione e, quando necessario, un'oculata integrazione, l'armonia tra i diversi biogas, evitando, per esempio, condizioni estreme tanto di ipossia quanto di iperossia. E siccome le ROS svolgono ruoli biologici assolutamente indispensabili per l'economia dell'intero organismo, non ha alcun senso "contrastare l'effetto dei radicali liberi con gli antiossidanti" ma bisognerebbe "modularne l'azione in maniera fisiologica". In questo scenario Deutrosulfazyme® (Cellfood®) appare come il prototipo dei modulatori fisiologici dell'ossigeno "on demand" (3), grazie alla sua documentata capacità di stimolare la sintesi di ATP senza aumentare i livelli di lattato e, soprattutto, favorendo l'espressione della superossidodismutasi mitocondriale (figura 2) (4).

*Eugenio Luigi Iorio, Domenico Siepi*

*Osservatorio Internazionale dello Stress Ossidativo (Salerno)*

Bibliografia

- 1) Iorio EL, Balestrieri ML. Lo stress ossidativo. Trattato Italiano di Medicina di Laboratorio, di A. Burlina. Piccin, Padova. 2009. IX: 533-549.
- 2) Kajimura M et Al. Interaction of multiple gas-transducing systems: allmarks and uncertainties of CO, NO, and H<sub>2</sub> gas biology. Antiox Redox Sign. 2010. 13 (2):157-192.
- 3) Iorio EL. Hypoxia, free radicals and antioxidants. The "Deutrosulfazyme®" paradox. Hypoxia Medical J. 2006. 1-2: 32.
- 4) Ferrero E et Al. Cellfood™ improves respiratory metabolism of endothelial cells and inhibits hypoxia-induced reactive oxygen species generation. J Physiol Pharmacol. 2011. 62(3):287-293.

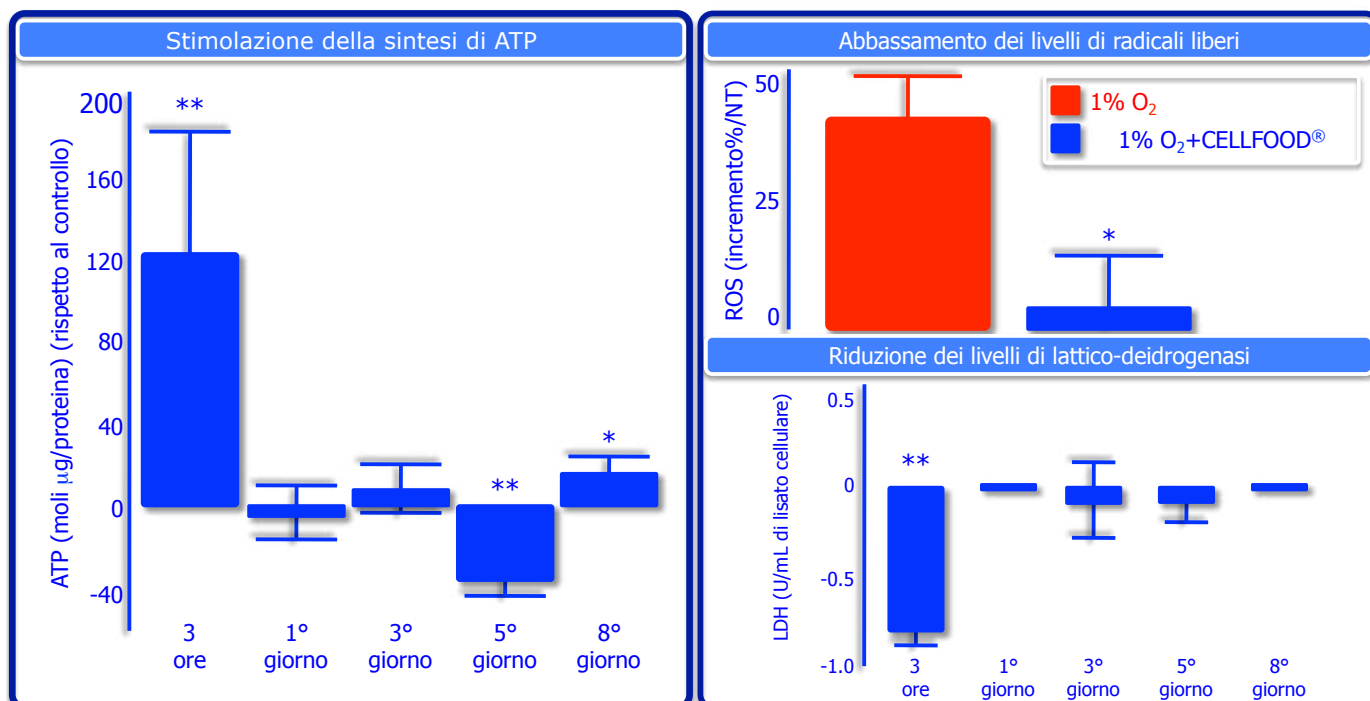


Figura 2. Effetti di Cellfood® sulle cellule endoteliali