

Dall'ipossia alla sofferenza cellulare. Quale prevenzione?

*Eugenio Luigi Iorio, medico-chirurgo, specialista in Biochimica e Chimica Clinica
Presidente dell'Osservatorio Internazionale dello Stress Ossidativo
www.osservatoriostressossidativo.org – eugenioluigi.iorio@alice.it*

L'ossigeno rappresenta l'elemento vitale per eccellenza in quanto consente agli equivalenti riducenti estratti dai nutrienti di generare, attraverso l'attività mitocondriale, l'energia necessaria per tutti i processi biologici, dall'eccitabilità alla motilità, dalla secrezione all'escrezione, dal trasporto di membrana alla trasduzione di segnali e così via (1). Per questo motivo, i suoi livelli sono finemente regolati in tutti i vari organi ed apparati. Infatti, ampie fluttuazioni della pressione parziale di ossigeno (pO_2) nei tessuti – per difetto, ipossia, o per eccesso, iperossia – modificando la biodisponibilità di questo prezioso gas, possono avere ripercussioni anche gravi sullo stato di salute delle cellule e, quindi, dell'intero organismo (2).

In condizioni fisiologiche, una riduzione acuta dei livelli di ossigeno circolante (ipossiemia), provoca, inizialmente, un aumento del metabolismo anaerobio, con generazione di una serie di cataboliti acidi (principalmente – ma non esclusivamente – acido lattico) (3). Il conseguente abbassamento del pH nel microcircolo attiva due importanti meccanismi di adattamento (3). Il primo consiste in una riduzione dell'affinità dell'emoglobina nei confronti dell'ossigeno, il secondo in una riduzione del tono vascolare (vasodilatazione) (2, 3). L'aumentata biodisponibilità di ossigeno e l'aumento del flusso sanguigno che ne conseguono permettono ai tessuti di fare fronte ad un'ipossia transitoria, quale potrebbe verificarsi, per esempio, in seguito ad un'ischemia temporanea (per vasocostrizione e/o micromebolismi) (2, 3).

Tuttavia, persistendo nel tempo, l'ipossiemia può avere conseguenze pericolose. Infatti, l'aumento, oltre la norma, dei livelli di cataboliti acidi nel microcircolo può favorire, attraverso l'abbassamento locale del pH, modifiche conformazionali a carico di proteine plasmatiche chiave, quali la transferrina e la ceruloplasmina, con rilascio, rispettivamente, di ferro e di rame allo stato libero (4). Questi metalli di transizione, a loro volta, attraverso la cosiddetta reazione di Fenton, possono catalizzare la conversione degli idroperossidi circolanti (derivanti dall'insulto ossidativo cellulare) in radicali liberi dell'ossigeno (alcossili e idroperossili) altamente lesivi, con conseguente disfunzione endoteliale e ossidazione delle lipoproteine, due momenti patogenetici chiave nel processo aterosclerotico (4).

Paradossalmente, il ripristino del flusso sanguigno – per via farmacologica (vasodilatatori, trombolitici) o chirurgica (stent, by-pass) – in un distretto precedentemente ischemico, può avere conseguenze ancora più disastrose (5). Infatti, una riduzione prolungata del flusso sanguigno in un distretto arterioso attiva una cascata di eventi biochimici che portano alla conversione dell'enzima xantina deidrogenasi, inserito nella via finale del catabolismo delle purine, in xantina ossidasi (5). Quest'ultimo, quando la circolazione viene riattivata, è in grado di generare – direttamente dall'ossigeno che affluisce con il sangue – una serie di radicali liberi altamente lesivi, quali l'anione superossido e il perossido di idrogeno (danno da ischemia-riperfusion) (5, 6).

In altre parole, tanto un aumento quanto una riduzione transitoria della biodisponibilità dell'ossigeno a livello del microcircolo possono condurre ad un incremento dei livelli di radicali liberi dell'ossigeno e, quindi, a una condizione di stress ossidativo (5). In tale contesto, la microacidosi, che consegue ad un'ipossiemia transitoria, è l'elemento patogenetico chiave che può rendere sistemico un insulto ossidativo inizialmente localizzato.

Non meno pericolosa può risultare, nel tempo, l'ipossia cronica, per a) rarefazione dell'ossigeno nell'aria inspirata o per patologie broncopolmonari (ipossia ipossica) ovvero b) abbassamento della concentrazione di emoglobina funzionante (ipossia anemica) o c) rallentamento del flusso sanguigno (ipossia stagnante) o d) esposizione a veleni respiratori, quali il monossido di carbonio (ipossia istotossica) (2). In tale ambito, occorre sottolineare il ruolo crescente che oggi si attribuisce all'abbassamento della pressione parziale dell'ossigeno nello sviluppo di processi patologici a carico della matrice extracellulare (es. fibrosi) (7) nonché nell'accrescimento e nella diffusione dei tumori (8).

Sotto il profilo terapeutico, qualsiasi intervento non può prescindere dal fatto che l'ipossia rappresenta il segnale finale indesiderato di una serie di condizioni morbose "a monte". In altri termini, il medico deve sempre impegnarsi a ricercare e combattere le cause responsabili delle fluttuazioni della pressione parziale dell'ossigeno, rivolgendo particolare attenzione all'acidosi che, spesso, rappresenta "l'anticamera" dello stress ossidativo vero e proprio.

In tale contesto, in associazione ai trattamenti convenzionali, può risultare utile l'impiego di formulazioni come Cellfood® (9, 10). Infatti, questo integratore nutrizionale naturale – contenente dispersi in forma colloidale amminoacidi, enzimi, oligoelementi e solfato di deuterio in tracce – può non solo aumentare la solubilizzazione dell'ossigeno in acqua ed esibire potente attività antiossidante (dati *in vitro*) ma risultare anche utile in condizioni associate a ipossia-iperossia, quali l'attività muscolare intensa e l'asma bronchiale (dati *in vivo*) (10–12). Per questo motivo Cellfood® si propone come il prototipo di una nuova classe di integratori a base di ossigeno *on demand*. Inoltre, la natura chimica anfionica dell'originale formulazione (formula Everett-Storey) rende l'integratore in questione potenzialmente utile anche nel trattamento dell'acidosi e, quindi, nella prevenzione dello stress ossidativo. Studi su colture cellulari, attualmente in corso, sembrano confermare le osservazioni cliniche finora accumulate. In attesa di queste evidenze, risultati ottimali, nell'ottica dell'invocata "personalizzazione" dell'integrazione nutrizionale, possono essere conseguiti monitorando il trattamento attraverso analisi biochimiche specifiche, quali il d-ROMs test ed il BAP test (4).

In conclusione, variazioni della pressione parziale di ossigeno possono essere all'origine di alterazioni metaboliche cellulari anche gravi per prevenire o fronteggiare le quali occorre associare al tradizionale armamentario medico le nuove potenzialità offerte dalla medicina predittiva, ove l'integrazione nutrizionale viene "disegnata" su misura attraverso la nuova "diagnostica molecolare" (4).

Bibliografia

1. Bianchi I. *La medicina mitocondriale*. **2010**. Mos Maiorum, Verona.
2. Guyton AC. *The textbook of medical physiology*. **1976**. 5th Edition. WB Saunders Co. Eds. Pennsylvania (USA).
3. Lehninger AL. *Principi di biochimica*. **1983**. Zanichelli, Bologna.
4. Iorio EL, Balestrieri ML. *Lo stress ossidativo*. In "Trattato Italiano di Medicina di Laboratorio", di Angelo Burlina. **2009**. Piccin, Padova. 533–549.
5. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free radicals in biology and medicine*. 3rd Ed. Oxford. Clarendon Press. **1999**.
6. Bertuglia S, Giusti A. *Microvascular oxygenation, oxidative stress, NO suppression and superoxide dismutase during postischemic reperfusion*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. **2003**. 285 (3): H1064–H1071.
7. Norman JT, Orphanides C, Garcia P, Fine LG. *Hypoxia-Induced changes in extracellular matrix metabolism in renal cells*. *Exp Nephrol*. **1999**. 7: 463–469.
8. Zhang Y, Li M, Yao Q, Chen C. *Recent advances in tumor hypoxia: tumor progression, molecular mechanisms, and therapeutic implications*. *Med Sci Monit*. **2007**. 13 (10): RA175–RA180.
9. Iorio EL. Deutrosulfazyme® (Cellfood®). Overview clinico-farmacologica. Proceedings International Conference Safety Evaluation of Complementary and Alternative Medicine. **2003**. Empoli (Italy). **2003**, October 24 – 25.
10. Iorio EL, Bianchi L, Storti A. *Deutrosulfazyme®: un potente antiossidante*. *La Medicina Estetica*. **2006**. 30 (1): 115 – 116.
11. Iorio EL. *Hypoxia, free radicals and antioxidants. The "Deutrosulfazyme®" paradox*. *Hypoxia Medical J*. **2006**. 1-2: 32.
12. Van Heerden J, De 'Ath K, Nolte H. Product Efficacy Report. *The study on the effects of CELLFOOD® on elite athletes*. Sport Institute, University of Pretoria (South Africa), **2001**.