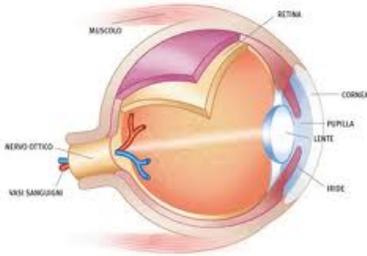


STRESS OSSIDATIVO E MALATTIE OCULARI

Denham Harman fu il primo a proporre nel 1956 il concetto di "Stress Ossidativo" secondo il quale, l'iperproduzione ed il successivo accumulo di radicali liberi nell'organismo, in assenza di una adeguata capacità difensiva, comporta l'instaurarsi di danni ossidativi a carico di quasi

L'Occhio



tutti i costituenti dell'organismo, con conseguente insorgenza di patologie a carico dei diversi organi ed apparati.

Un concetto importante da sottolineare è che, i responsabili dello stress ossidativo non sono solamente i radicali liberi, ma anche altri elementi che presentano una struttura chimica differente da essi e che svolgono anch'essi azione ossidativa nei confronti delle nostre cellule.

Si tratta delle cosiddette "specie chimiche ossidanti non radicaliche" che, a differenza dei radicali liberi che possiedono un elettrone spaiato a livello orbitale, presentano elettroni per la maggior parte distribuiti in coppie ed impegnati in legami covalenti. Un esempio è dato dal Perossido di Idrogeno (H_2O_2).

I radicali liberi e le specie chimiche non radicaliche, nonostante siano strutturalmente differenti, sono accomunati da una caratteristica intrinseca che è rappresentata dalla loro capacità ossidante. Essi sono, infatti, in grado di acquisire dalle molecole con le quali entrano in contatto, un fattore riducente rappresentato da un elettrone in quanto tale oppure sotto forma di atomo di idrogeno.

Spesso, quando si parla di radicali liberi, si fa riferimento ai radicali liberi dell'ossigeno (ROS- Reactive Oxygen Species) ovvero atomi o molecole contenenti l'elemento ossigeno quali il Superossido (O_2), il Perossido di Idrogeno (H_2O_2) e radicali idrossilici. In realtà, è stato ampiamente dimostrato che anche specie chimiche che contengono l'elemento carbonio oppure l'elemento azoto, possono svolgere azione ossidante e, quindi, rientrano anch'esse nel gruppo dei radicali liberi.

I radicali liberi sono molecole altamente instabili in quanto possiedono un elettrone dispari nella loro orbita esterna e che tendono a raggiungere la loro condizione di massima stabilità energetica acquisendo, dalle molecole con le quali interagiscono, l'elettrone mancante. La conseguenza diretta di questa loro azione è la produzione di altre molecole instabili e quindi di altri radicali liberi.

L'iperproduzione di sostanze ossidanti in assenza di un adeguato sistema difensivo può, a lungo termine, innescare una vera e propria cascata di reazioni ossidative altamente dannose a carico della cellula, compromettendo la sua integrità sia strutturale che funzionale.

Come ampiamente dimostrato, la membrana cellulare è caratteristicamente costituita da proteine e da lipidi disposti a formare una struttura trilaminare. Distinguiamo, infatti, uno strato esterno di natura proteica, uno strato intermedio costituito da una struttura lipidica bimolecolare (bilayer lipidico) e da un terzo strato orientato verso l'ambiente cellulare interno, costituito da molecole di natura proteica.

Lo strato intermedio rappresentato dal bilayer lipidico svolge senz'altro un ruolo di notevole importanza ai fini del mantenimento dell'integrità cellulare. Si tratta, come ben sappiamo, di una doppia sequenza in parallelo di molecole lipidiche direzionate in modo preciso. Esso rappresenta la matrice di base della membrana cellulare oltre che la struttura portante delle molecole proteiche di membrana, il cui buon funzionamento dipende in larghissima parte dal

mantenimento nel tempo e nello spazio delle caratteristiche intrinseche del bilayer lipidico. L'attacco della membrana cellulare da parte dei radicali liberi determina l'innescamento di una reazione di perossidazione dei lipidi con conseguente attivazione di enzimi quali lipasi e fosfolipasi in grado di alterare e distruggere il bilayer lipidico di membrana. A sua volta, l'attivazione delle fosfolipasi determina la conseguente liberazione di acido arachidonico e dei prodotti del suo metabolismo: leucotrieni, trombossani e prostaglandine ad azione pro-infiammatoria innescando, in tal modo, l'insorgenza di processi flogistici di una certa entità. L'alterazione della permeabilità della membrana cellulare, provocata dalla denaturazione delle proteine e dalla perossidazione dei lipidi costituenti la parete cellulare da parte dei radicali liberi, consente a questi di penetrare facilmente all'interno della cellula e svolgere attivamente azione lesiva nei confronti del DNA con conseguente innescamento di alterazioni genomiche tali da determinare l'insorgenza di mutazioni cromosomiche e di processi degenerativi della cellula.

Un aspetto assai importante da sottolineare è che non tutti i radicali liberi sono da considerare lesivi nei confronti dell'organismo. Una piccola quota di essi viene, infatti, prodotta normalmente in condizioni assolutamente fisiologiche per effetto del metabolismo cellulare svolgendo addirittura un ruolo positivo nei confronti dell'organismo.

Una certa quota di Radicali Liberi si forma, infatti, durante i processi di riperfusione dei tessuti ischemici; in seguito alla risposta immune primaria cellulo-mediata in risposta all'attacco di microrganismi patogeni quali i batteri; a livello mitocondriale durante i processi di ossidazione finale dei substrati nutrizionali introdotti con l'alimentazione con produzione di energia sotto forma di ATP; ed ancora durante i processi di ossidazione dei substrati eso-endotossici catalizzati a livello epatico dal citocromo p450.

Un esempio significativo del possibile ruolo positivo svolto dai Radicali Liberi è dato dal radicale idrossile e dall'acido ipocloroso in grado di ridurre la proliferazione neoplastica. Infine ricordiamo il ruolo svolto da un altro radicale rappresentato dall'Ossido di Azoto in grado di svolgere azione vasodilatatrice e che per questa sua caratteristica positiva è stato ampiamente studiato e sfruttato in campo farmacologico.

Alla luce di queste ultime considerazioni va sottolineato, quindi, che non sempre i radicali liberi espletano azione lesiva nei confronti del nostro organismo e che sono necessari, quindi, diversi fattori affinché essi esprimano la loro potenziale capacità ossidante. Infatti, il danno ossidativo dipende dalla coesistenza di diversi fattori: dalle caratteristiche intrinseche della struttura chimica dei radicali liberi, dalle proprietà strutturali e funzionali del substrato molecolare col quale vengono in contatto, ed infine dalle capacità difensive antiossidanti proprie dell'organismo. È chiaro, quindi, che qualunque condizione in grado di determinare l'alterazione del fisiologico equilibrio esistente tra produzione ed eliminazione dei radicali liberi e deficit dei meccanismi difensivi antiossidanti propri dell'organismo, conduce all'insorgenza di uno stato di stress ossidativo e quindi alla comparsa di eventi patologici.

In condizioni fisiologiche e, quindi, in condizioni di adeguato benessere generale dell'organismo, esiste una precisa condizione di equilibrio tra produzione ed eliminazione dei radicali liberi associata ad un'adeguata capacità difensiva dell'organismo indicata come Barriera Antiossidante.

La barriera antiossidante gioca un ruolo assolutamente preponderante nell'azione difensiva esercitata dal nostro organismo nei confronti dell'attacco dei radicali liberi.

Essa si avvale nell'espletamento della sua attività antiossidante di diverse molecole e sistemi enzimatici sia di origine esogena ovvero introdotti nel nostro organismo con un'adeguata

alimentazione oppure come preparati di sintesi e sia di origine endogena ovvero direttamente prodotti dal fisiologico metabolismo cellulare.

Queste molecole ad azione antiossidante sono in grado di neutralizzare prontamente i radicali liberi già al momento della loro formazione (Free Radical Scavengers) oppure in un secondo momento ovvero solo dopo che è stata già innescata la loro azione ossidativa.

I sistemi enzimatici a maggiore attività antiossidante sono rappresentati dalla Superossidodismutasi (SOD) appartenente ad una famiglia di metallo-proteine la cui funzione è quella di eliminare l'anione radicalico superossido (O_2^-); dalla Glutazione Perossidasi (GPx) che svolge azione riduttiva nei confronti degli idroperossidi organici utilizzando come co-substrato il Glutathione ed infine dalla Catalasi (CAT) che riduce il perossido di Idrogeno (H_2O_2).

In questa importante attività difensiva intervengono, altresì, Vitamine, Polifenoli, Oligoelementi e diverse altre sostanze assunte in modo naturale con un'adeguata e corretta alimentazione.

Come è stato più volte sottolineato, i radicali liberi, in particolari condizioni, sono in grado di espletare azione lesiva nei confronti di cellule e tessuti determinando la comparsa di alterazioni cronico-degenerative, cardiovascolari ed infiammatorie croniche responsabili di diverse condizioni patologiche.

Nello specifico ricordiamo in modo particolare le alterazioni tipiche a carico dell'occhio che sono oggetto di questa relazione.

L'occhio, infatti, a causa della sua particolare struttura anatomica e del suo continuo contatto con l'ambiente esterno, rappresenta sicuramente uno degli organi che subisce gli insulti esercitati dai radicali liberi.

In modo particolare la nostra attenzione si rivolge soprattutto a due patologie importanti sul piano clinico e che sono rappresentate dalla Cataratta e dalla Degenerazione Maculare Senile.

Le condizioni che possono a lungo termine rappresentare dei veri e propri fattori favorevoli all'insorgenza di queste due condizioni patologiche sono:

- 1- la continua esposizione alla radiazione visibile con conseguente produzione di forme reattive dell'ossigeno (reazione fotochimica);
- 2- la presenza di perossido di idrogeno a livello dell'umor acqueo;
- 3- la maggiore concentrazione di ossigeno presente a livello retinico come conseguenza dell'elevato flusso ematico che caratterizza questa struttura;
- 4- l'iperaccumulo di lipofuscina a livello dell'epitelio pigmentato retinico in grado di svolgere azione fotosensibilizzante.

Numerosi studi scientifici hanno, soprattutto negli ultimi anni, ampiamente dimostrato sia con analisi epidemiologiche di tipo osservazionale sia con studi in vitro, che queste condizioni appena descritte rappresentano un substrato ottimale affinché i radicali liberi possano determinare l'insorgenza o la progressione di cataratta e degenerazione maculare senile.

La comparsa di processi flogistici a carico dell'occhio o l'esposizione a radiazioni di vario tipo o ad agenti chimici possono essere direttamente responsabili del notevole aumento della fisiologica concentrazione di perossido di idrogeno a livello corneale con conseguente incremento di specie reattive dell'ossigeno responsabili di azione ossidativa della cornea.

L'azione ossidativa esercitata dai radicali liberi a livello corneale si estrinseca con la comparsa di alterazioni strutturali e funzionali a carico sia dell'epitelio sia dello stroma corneale associati a processi apoptotici che vedono come protagonisti i cheratociti e i fibroblasti stromali.

Abbiamo prima detto che una delle condizioni favorevoli all'azione lesiva dei radicali liberi a livello oculare è rappresentata dall'accumulo di lipofuscina nell'epitelio pigmentato retinico. A tal proposito è stato dimostrato che l'iperaccumulo di questa sostanza si verifica in seguito a processi di perossidazione lipidica dovuti a fenomeni di autossidazione o a continua esposizione a radicali liberi che si vengono a produrre come risultato della protratta esposizione dell'occhio alla luce visibile e all'alta pressione di ossigeno.

Altro meccanismo importante potenzialmente responsabile dell'insorgenza o della progressione della degenerazione maculare è quello della fotoattivazione di precursori dell'emoglobina presenti nel sangue con conseguente produzione di radicali liberi in grado di danneggiare le cellule dell'epitelio pigmentato retinico e la lamina di Bruch.

Da quanto fin'ora detto, appare evidente il ruolo importante dello stress ossidativo nell'insorgenza di alterazioni strutturali e funzionali oculari responsabili a lungo termine di patologie in grado di compromettere in modo serio la qualità di vita di coloro che ne sono afflitti come è il caso della cataratta ed in modo particolare della degenerazione maculare senile.

Ai fini preventivi e terapeutici risulta quindi estremamente importante eseguire un'attenta e precisa valutazione globale dello stress ossidativo, oggi resa possibile attraverso l'esecuzione di indagini bio-umorali quali il dosaggio dell'attività SOD e GPx eritrocitaria e del glutatione ridotto o l'esecuzione del d-ROMs Test e del BAP Test raccomandati dalla comunità scientifica internazionale e dall'Osservatorio Internazionale dello Stress Ossidativo per la valutazione della concentrazione degli idroperossidi e del potere antiossidante del nostro organismo.

E' importante, altresì, soprattutto in base ai risultati di queste analisi, programmare un piano terapeutico individualizzato che preveda una modificazione dello stile di vita del paziente e della sua dieta alimentare associate all'assunzione di antiossidanti in grado di ottimizzare al meglio le sue potenzialità difensive, allo scopo di ridurre al minimo l'azione lesiva dei radicali liberi e fortificare prontamente la sua barriera antiossidante e riportare, quindi, il perfetto e fisiologico equilibrio necessario a bloccare o almeno a rallentare la progressione di eventi patologici che inficiano il suo naturale benessere.