

## STRESS OSSIDATIVO

I lipidi, così come del resto altre macromolecole quali proteine, carboidrati e acidi nucleici, possono andare incontro a reazioni di ossidazione (Figura 1).

L'ossidazione è un processo estremamente importante per il metabolismo dell'animale. L'energia liberata nel corso dei processi ossidativi è immagazzinata sotto forma di ATP, viene successivamente usata per le numerose reazioni metaboliche delle cellule. Paradossalmente, se da una parte l'ossigeno è essenziale per il normale metabolismo dell'animale, dall'altra diventa pericoloso per il suo stato di salute a causa delle numerose reazioni di ossidazione incontrollate (autossidazione) in presenza di ossigeno o meglio delle cosiddette specie reattive dell'ossigeno (ROS), che possono provocare dei danni a carico delle cellule tissutali.

Le specie reattive dell'ossigeno sono dei composti ad elevata attività ossidante, che hanno forte tendenza a donare ossigeno ad altre sostanze. Alcuni importanti ROS negli organismi viventi sono:

- Radicale idrossilico,  $\text{OH}^\cdot$
- Anione superossido,  $\text{O}_2^\cdot^-$
- Acqua ossigenata,  $\text{H}_2\text{O}_2$

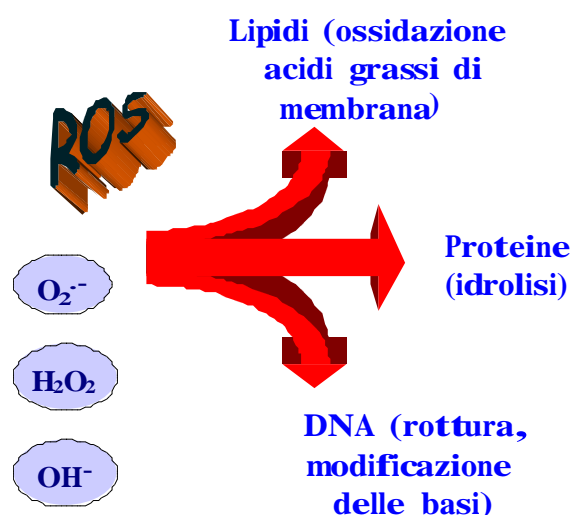


Fig. 1: Azione dei ROS sulle macromolecole.

Le specie reattive all'ossigeno si formano continuamente nell'organismo in seguito ai normali processi metabolici:

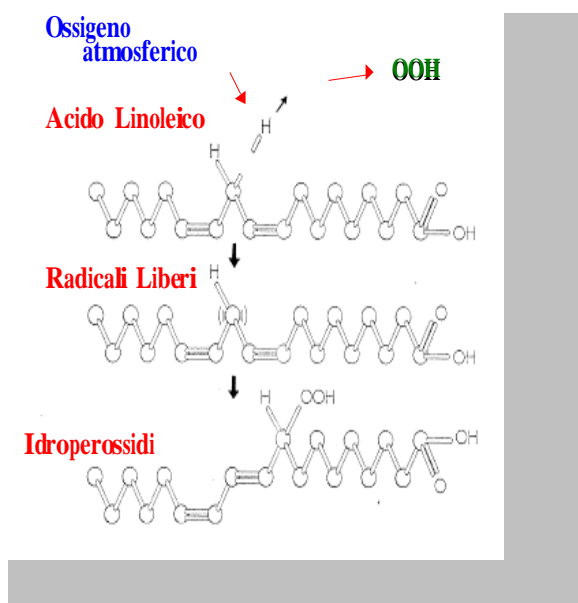
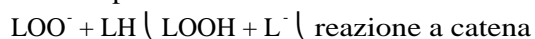


Fig. 2: Reazione chimica dell'ossidazione.

I radicali liberi si formano naturalmente e costantemente all'interno dell'organismo. Essi stessi sono utili per la lotta contro l'invasione per certi tipi di batteri. La loro produzione può però accelerarsi anormalmente sotto l'influenza di:

- Fattori esterni (inquinamento atmosferico, esposizione a radiazioni ionizzanti, a prodotti chimici, al fumo);
  - Fattori interni: tutte le forme di sofferenze dell'organismo (traumatismi, infezioni, intossicazioni, attività fisica intensa) si accompagnano ad una produzione locale di radicali liberi che aggrava i danni cellulari.
- Quando il bilancio fra fattori promotori e preventivi l'ossidazione pende a favore dei primi, si parla di "stress ossidativo".

Gli effetti negativi dei radicali liberi diviene allora evidente:

- Le membrane delle cellule si alterano, perdono la loro fluidità: la comunicazione fra cellule è perturbata;
  - I radicali liberi attaccano la struttura proteica interna delle cellule: il materiale genetico è danneggiato; questo conduce a una modificazione grave o alla morte della cellula.
- Le reazioni iniziali per i radicali liberi si propagano allora molto più rapidamente, poiché queste molecole sono estremamente instabili:

certi radicali liberi non vivono che una frazione di secondo.

La più conosciuta delle reazioni a catena per i radicali liberi è la perossidazione lipidica.

Come si nota dalla Figura 1 l'acido grasso attaccato da un radicale libero diviene esso stesso un radicale libero, da cui nasce a sua volta un acido grasso perossidato e i radicali liberi che amplificano la reazione.

Se i radicali liberi delle catene non vengono inattivati, la loro reattività chimica può danneggiare tutti i tipi di macromolecole cellulari, con effetti che sono risultati implicati nella eziologia di malattie degenerative (Tabella 1).

Tab. 1: *Principali malattie correlate allo stress ossidativo.*

- Sindromi respiratorie
- Degenerazione molecolare correlata all'invecchiamento
- Artrite reumatoide e psoriasi
- Alterazioni osteoarticolari
- Enfisema
- Dermatiti
- Diabete mellito
- Mastiti
- Enteropatie
- Cataratta
- Complicazioni cardiache

Vi è comunque da notare che i radicali liberi non sono sempre pericolosi per la salute, come nel caso dell'attività contro i microrganismi patogeni da parte dei fagociti.

Per contrastare l'ossidazione, l'organismo ha diversi meccanismi di difesa, sia enzimatici che non enzimatici, spesso complementari in quanto agiscono in differenti comparti cellulari.

Tra i primi si ricorda la superossido-dismutasi, la catalasi e la glutation- perossidasi, che decompongono rispettivamente l'anione superossido, l'acqua ossigenata e gli idroperossidi. Tra i secondi, certi composti a basso peso molecolare che reagiscono con i composti ossidanti riducendo la loro capacità di produrre effetti dannosi, quali il glutatione, l'ubichinone e l'acido urico, prodotti dal normale metabolismo, e l' $\alpha$ -tocoferolo, l'acido ascorbico, i carotenoidi e i diversi composti fenolici contenuti in diversi alimenti (antiossidanti naturali).

Le reazioni non possono terminare che per l'associazione dei radicali liberi fra se stessi o per l'intervento di molecole antiossidanti, quali la vitamina E.

L'organismo, in effetti, non può tollerare un livello troppo alto di radicali liberi.

Una volta ossidata, la vitamina E diviene teoricamente una molecola instabile suscettibile a reagire con le altre molecole neutre.

Allo stato naturale, la vitamina E ossidata può contribuire però alla propagazione della catena di ossidazione. Sua affinità particolare per la vitamina C, che le permette di essere dopo ridotta e di ridivenire adatta a prevenire le altre reazioni di perossidazione.

### **L'accoppiamento dell'azione antiossidante delle vitamine E e C.**

La vitamina E ha una struttura che le permette di incorporarsi in seno degli strati di fosfolipidi formanti le membrane cellulari. Si conta una molecola di vitamina E per 2 a 3000 molecole di fosfolipidi.

Questa debole proporzione implica che per poter giocare efficacemente il suo ruolo protettivo faccia a faccia degli acidi grassi polinsaturi, la vitamina deve essere rapidamente rigenerata, altrimenti le riserve si esauriscono.

Questa rigenerazione è possibile grazie alla presenza di vitamina C o ACIDO ASCORBICO.

La vitamina C è idrosolubile: essa si trova dunque dentro i fluidi che bagnano l'interno e l'esterno delle cellule. Questa è l'antiossidante più importante di questi liquidi, essa interviene in più di 300 fenomeni biologici, dei quali una reazione di ossidoriduzione accoppiata con la vitamina E. Questa reazione è reversibile, permettendo alla vitamina C di essere dopo a sua volta rigenerata. Questa reazione si verifica in diverse cellule: i globuli rossi, le piastrine, le lipoproteine plasmatiche, le cellule tumorali.....

In bambini prematuri si è visto che l'apporto alimentare in vitamina C fa aumentare il livello tissutale di vitamina E. Le due vitamine dunque agiscono bene insieme.

**Bisogni minimi in vitamine E e C.**

La vitamina E è un termine generale che caratterizza un gruppo di sostanze chimicamente “parenti”, di origine naturale o sintetica. In natura il principale rappresentante di questa famiglia è una forma particolare di  $\alpha$ -tocoferolo. Questa molecola naturale è quella che si fissa meglio a livello tissutale e che offre dunque la migliore disponibilità per l’organismo. Quando questa è sintetizzata, la vitamina E si presenta come un insieme di 8 molecole di  $\alpha$ -tocoferolo leggermente differenti, di cui una riproduce la forma naturale. La vitamina E di sintesi gioca lo stesso ruolo della vitamina E naturale, ma di fatto presenta una minor affinità di legame, essa presenta infatti un’attività inferiore di circa il 35%.

L’AAFCO (Associazione Americana per il Controllo Ufficiale degli Alimenti) raccomanda un minimo di 50 mg di vitamina E per kg di sostanza secca, ma raccomanda che il tenore in vitamina E di un alimento è proporzionale alla sua ricchezza in acidi grassi insaturi.

In effetti anche l’alimentazione apporta molti acidi grassi insaturi, questi si integrano nei fosfolipidi di membrana e il rischio di ossidazione si eleva. Se la vitamina E non può essere fornita in quantità sufficienti l’ossidazione provoca una pigmentazione dei grassi corporei, prima di favorire lo sviluppo di lesioni muscolari ed epatiche.

La vitamina C non è in generale presente negli alimenti per i carnivori, poiché in essi, il fegato la sintetizza a partire dal glucosio. Una carenza non è dunque da temere. Si ricorda però che il livello ematico di acido ascorbico può cadere in presenza di stress o di malattia: l’attività fisica intensa (es. cani da slitta nella stagione delle competizioni), malattie epatiche, ma una integrazione adeguata permette di ripristinare un livello plasmatico adeguato.

In presenza di certi stati patologici, al tempo di una accelerazione dell’invecchiamento, i fenomeni ossidativi si intensificano. Si può allora pensare che le riserve di vitamine E e C non sempre siano sufficienti a compensare gli effetti negativi dei radicali liberi prodotti in grande quantità. Poiché la concentrazione in vitamina E e C dell’alimento influenza direttamente il livello delle riserve disponibili per l’organismo, la questione è quella di sapere se un apporto alimentare nettamente

aumentato può avere un effetto positivo sulla salute.

### Antiossidanti

Si definisce antiossidante ogni sostanza che, quando presente a basse concentrazioni rispetto a quelle di un substrato ossidabile, ritarda o inibisce l’ossidazione del substrato.

#### Antiossidanti

Vitamina E	250-1000 mg/kg di alimento
Vitamina C	200 mg/kg
$\beta$ -carotene	1-1.5 mg/kg
Selenio	0.11 mg/kg

AAFCO, 2000

#### Funzione degli antiossidanti



Fig. 3: Antiossidanti e loro Funzione.

Il sistema antiossidante è perfezionato dalla possibilità che diversi composti antiossidanti che interagiscono fra loro producendo un effetto sinergico. Ne è un esempio il sistema vitamina E / vitamina C: l’acido ascorbico mostra infatti la capacità di rigenerare l’ $\alpha$ -tocoferolo dal suo radicale (tocoferile) potenziando così l’attività antiossidante del tocoferolo.

L’effetto di una integrazione alimentare di vitamina E può ritardare i segni dell’invecchiamento cellulare e prevenire certe malattie. L’attività ottimale della vitahe si fissa mina E esige la presenza della vitamina C.

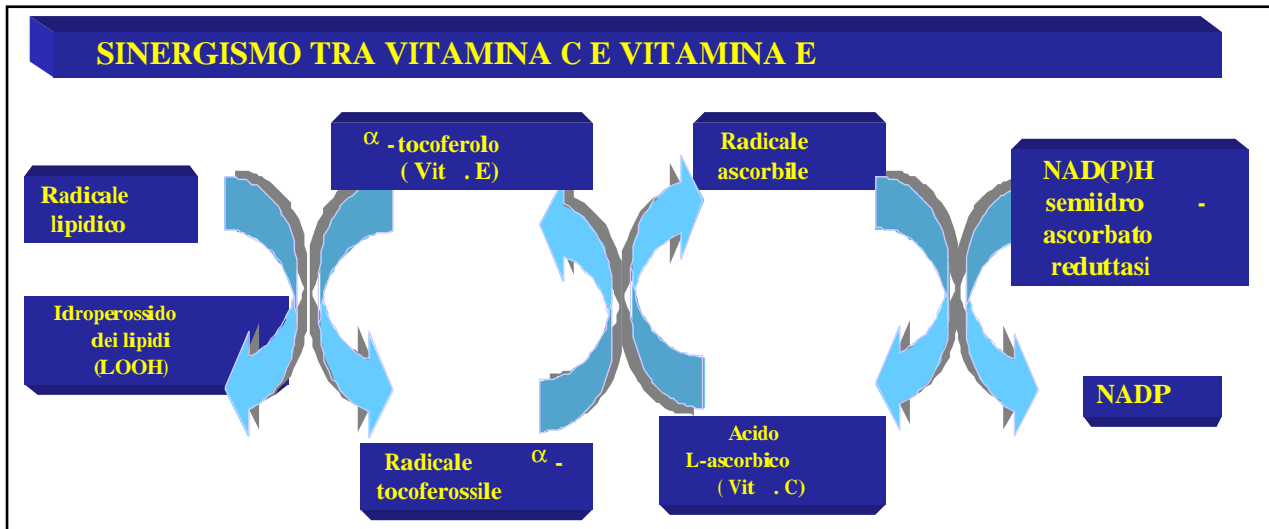


Fig. 4: Effetti dell'interazione vitamine E / C.

#### Influenza dell'integrazione di vitamina C e E.

- Rallentamento dell'invecchiamento cellulare. L'invecchiamento è un deterioramento globale dell'organismo, che inizia alla fine della crescita. Le ricerche su questo argomento si orientano sempre più verso l'importante ruolo giocato da parte dei radicali liberi e i risultati sono incoraggianti:
  - la vitamina E a forti dosi è in grado di rallentare certi meccanismi di invecchiamento cellulare nei topi e nei ratti. Queste affermazioni sono fatte in particolare a livello di cellule cerebrali e del sistema immunitario.
  - Nel ratto l'integrazione di vitamina E al regime permette di frenare la perossidazione lipidica e proteica a livello di fegato.
  - Nel ratto anziano, l'aggiunta di vitamina C al regime alimentare limita il ribasso fisiologico delle molecole antiossidanti nell'organismo.
  - Nel ratto la supplementazione mista di vitamina C ed E ha un effetto protettivo in rapporto agli effetti negativi causati dall'esposizione all'ozono, ossidante naturale.
- Lotta contro certe malattie.

#### Inflammatione acuta o cronica.

Per limitare i fenomeni ossidativi nei tessuti dove l'afflusso ematico non è stato perturbato, la vitamina E ha degli effetti positivi. Per esempio nel suino, le lesioni causate dalle tossine batteriche sono attenuate se della vitamina E può essere iniettata.

La vitamina E trova così una indicazione maggiore per i problemi articolari (artrite). D'altra parte, nel suino come nei piccoli di altre specie animale le vitamine E e C stimolano le difese immunitarie. Esse aiutano l'organismo a difendersi contro gli agenti infettivi.

#### Cancro.

Per limitare l'attacco del materiale genetico della cellula da parte dei radicali liberi, la vitamina E lotta teoricamente contro lo sviluppo di malattie tumorali. Certi studi hanno messo in evidenza come siano in relazione l'incidenza di certi tumori nella popolazione umana a rischio (es. cancro ai polmoni nei fumatori) e il tenore in vitamina E e C del regime alimentare. I risultati per ora sono contrastanti, ma altri studi sono di interpretazione più delicata.

#### Malattie cardio-vascolari.

Il ruolo della vitamina E per la prevenzione degli attacchi cardiaci è più studiato. In vitro, è stato messo in evidenza l'effetto preventivo della vitamina E per la formazione delle lesioni iniziali di aterosclerosi, grazie al rallentamento dell'ossidazione di certe lipoproteine plasmatiche.

Nel cane sportivo, dove le lesioni aterosclerotiche sono un problema, la somministrazione di vitamina E potrà ridurre i fenomeni di ossidazione a livello delle membrane dei globuli rossi, permettendo così una migliore resistenza allo sforzo. Questo soggetto attualmente risulta l'obiettivo di studio nel cane da lavoro in diverse situazioni.

#### Cataratta.

La vitamina E protegge le cellule dall'ossidazione accelerata dalla luce. Essa avrà dunque un effetto preventivo contro lo sviluppo della cataratta.