

Patologie conseguenti a stress ossidativo e potenziale impiego di Seqex nel loro trattamento e/o prevenzione

EDOARDO ROSSI¹, MARIA TERESA CORSETTI

È noto che lo stress ossidativo è la condizione in cui l'eccesso di radicali liberi (o specie reattive di ossigeno) non riesce ad essere contro-bilanciata dalla capacità antiossidante naturale dell'organismo. I radicali liberi sono molecole estremamente avidi di elettroni che tendono a combinarsi con composti organici provocando danni cellulari. I radicali liberi sono prodotti a seguito dell'attivazione di enzimi del gruppo Nox/Duox con una variabilità isotipica, di concentrazione e di attività, nei diversi tessuti e nei diversi distretti corporei.

Oggi sappiamo che molte patologie sono conseguenti allo stress ossidativo. Riporto, pertanto, di seguito una serie di eventi patologici per i quali lo stress ossidativo rappresenta un elemento che concorre all'eziopatogenesi e alle manifestazioni cliniche della malattia.

1. In corso di infezioni si verifica un danno tissutale che è conseguente ad un eccesso di ROS provocato dall'attivazione dei neutrofili e/o dalla liberazione di citochine proinfiammatorie. Il danno a carico dei tessuti si verifica in corso di **infezioni acute e croniche** e di **infiammazioni croniche**, come accade nelle **patologie autoimmuni reumatiche** (Lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide, sclerodermia, vasculiti immunomediate) o in patologie autoimmuni dell'apparato digerente, come la **colite ulcerosa**, e dell'apparato respiratorio, come la "**adult respiratory distress syndrome**" (Winyard, PG.; Blake, DR.; Evans, CH. *Free radicals and inflammation*. Basel ; Boston: Birkhèuser Verlag; 2000)
2. Le malattie cardiovascolari come l'**arteriosclerosi**, le **coronaropatie**, l'**infarto miocardico**, lo **scompenso cardiaco** e l'**ipertensione** sono patologie conseguenti ad un eccesso di radicali liberi nella parete vascolare correlata ad una iperattività degli enzimi Nox/Duox. I processi patologici di cui sono responsabili i ROS includono: disfunzioni dell'endotelio, infiammazioni acute e croniche, ipertrofia, apoptosi, migrazione, angiogenesi e rimodellamento vascolare e cardiaco (Cave AC, Brewer AC, Narayanapanicker A, Ray R, Grieve DJ, Walker S, Shah AM. *NADPH oxidases in cardiovascular health and disease*. *Antioxidants & redox signaling* 2006;8:691–728)
3. L'iperglicemia cronica del **diabetico** è causa di una serie di complicanze vascolari come l'arteriosclerosi, la cecità, la nefropatia e la neuropatia. Si tratta di patologie conseguenti ad uno stress ossidativo particolarmente accentuato in tale patologia (Callaghan M.J., Ceradini D.J., Gurtner G.C. *Hyperglycemia-induced reactive oxygen species and impaired endothelial progenitor cell function*. *Antioxidants & redox signaling* 2005;7:1476–1482).

¹ Divisione di Ematologia, Ospedale Università S. Martino, Genova

4. Un'iperproduzione di ROS interviene in molte patologie renali come: **rene diabetico, glomerulopatie, ipertensione indotta da nefropatia, patologie acute e croniche renali, necrosi tubulare e complicanze dialitiche** (Vaziri ND, Dicus M, Ho ND, Boroujerdi-Rad L, Sindhu RK. *Oxidative stress and dysregulation of superoxide dismutase and NADPH oxidase in renal insufficiency*. *Kidney Int* 2003;63:179–185)
5. Lo stress ossidativo ha un ruolo significativo, attraverso l'attivazione di trasduttori di segnale, nella: proliferazione cellulare, angiogenesi, inibizione dell'apoptosi e attività delle integrine. Le **cellule neoplastiche** e quelle in rapida proliferazione hanno iperproduzione di ROS mentre si è osservato che su queste cellule gli antiossidanti e gli inibitori di NADPH-ossidasi sono associati ad un decremento della crescita cellulare. In molti casi di neoplasia è stato osservato che la sorgente dei ROS è una disregolazione dei Nos, verosimilmente correlati ai difetti genetici associati alle neoplasie. Gli effetti Nox-dipendenti sulla divisione cellulare, angiogenesi, sopravvivenza cellulare e attivazione delle integrine, costituiscono dei meccanismi plausibili per una correlazione tra l'attività degli enzimi Nox e le neoplasie. La matrice extracellulare ha un ruolo fondamentale per la crescita e la sopravvivenza delle cellule tumorali, per alcune neoplasie questo è correlato alla produzione di integrine che consentono l'aggancio delle cellule neoplastiche a tale tessuto. Gli enzimi Nox influiscono sulla sintesi e struttura della matrice cellulare e mediano l'effetto di tale tessuto sulle cellule neoplastiche attraverso la produzione di ROS. (Suh Y-A, Arnold RS, Lassegue B, Shi J, Xu X, Sorescu D, Chung AB, Griendling KK, Lambeth JD. *Cell transformation by the superoxide-generating oxidase Mox1*. *Nature* 1999;401:79–82).
6. Gli enzimi Nox e conseguentemente i radicali liberi da loro prodotti, svolgono un ruolo importante nelle **funzioni cerebrali**. Nox2 è espresso ad alti livelli nella microglia, che è la principale cellula effettrice immunologica nel cervello e partecipa alle difese dell'organismo, ma anche ai processi infiammatori ed immuno-mediati. Nox4 è espresso nei neuroni e nei capillari cerebrali ed è iper-regolato nel corso di ischemia. Un eccesso di radicali liberi induce alterazioni nelle funzioni cerebrali (Colton C, Yao J, Grossman Y, Gilbert D. *The effect of xanthine/xanthine oxidase generated reactive oxygen species on synaptic transmission*. *Free Radic Res Commun* 1991;14:385–393. Pellmar T.C., Gilman S.C., Keyser D.O., Lee K.H., Lepinski D.L., Livengood D., Myers L.S. Jr. *Reactive oxygen species on neural transmission*. *Ann NY Acad Sci* 1994;738:121–129). **La malattia di Alzheimer** è caratterizzata dalla formazione di placche di β -amiloide con conseguente danno neuronale e depauperamento progressivo dei neuroni. Nei pazienti con malattia di Alzheimer è presente uno stress ossidativo che precede (e favorisce?) la formazione delle placche e comunque provoca il danno e la morte neuronale (Pratico D., Uryu K., Leight S., Trojanowski J.Q., Lee V.M. *Increased lipid peroxidation precedes amyloid plaque formation in an animal model of Alzheimer amyloidosis*. *J Neurosci* 2001;21:4183–4187). **La malattia di Parkinson** è un disordine complesso caratterizzato da una progressiva degenerazione dei neuroni dopaminergici nella sostanza nigra. L'eziopatogenesi non è chiara, ma lo stress ossidativo sembra giocare un ruolo di rilievo nella patogenesi della malattia (Przedborski S., Ischiropoulos H. *Reactive oxygen and nitrogen species: weapons of neuronal destruction in models of Parkinson's disease*. *Antioxidants & redox signaling* 2005;7:685–693). Nella **sclerosi laterale amiotrofica** si verifica una progressiva perdita dei motoneuroni del midollo spinale. Il ruolo dello stress ossidativo nella malattia è ampiamente dimostrato nelle forme familiari, ove esiste una mutazione del sistema antiossidante SOD1, ma anche nelle forme

sporadiche si è osservato un ruolo rilevante dello stress ossidativo nella patogenesi della malattia (Carri M.T., Ceroni M., Ferri A., Gabbianelli R., Casciati A., Costa A. *Neurochemistry of SOD1 and familial amyotrophic lateral sclerosis*. *Funct Neurol* 2001;16:73–82. Ferri A., Nencini M., Casciati A., Cozzolino M., Angelini D.F., Longone P., Spalloni A., Rotilio G., Carri M.T. *Cell death in amyotrophic lateral sclerosis: interplay between neuronal and glial cells*. *Faseb J* 2004;18:1261–1263. Wu D.C., Re DB, Nagai M, Ischiropoulos H, Przedborski S. *The inflammatory NADPH oxidase enzyme modulates motor neuron degeneration in amyotrophic lateral sclerosis mice*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:12132–12137).

7. Lo stress ossidativo svolge un ruolo preminente nelle manifestazioni cliniche degli **effetti collaterali della chemioterapia antineoplastica**, non solo in quelli a breve termine, come il danno midollare e la conseguente granulocitopenia (Rossi E, Corsetti MT, Sukkar S, et al: *Extremely low frequency electromagnetic fields prevent chemotherapy induced myelotoxicity*. *Electromagn Biol Med* 2007;26:277-81. Weijl NI, Cleton FJ, Osanto S. Free radicals and antioxidant in chemotherapy-induced toxicity. *Cancer Treat Rev* 1997;23:209-40), ma anche sul potenziale danno mutageno e cardiovascolare, che rappresenta una temibile complicazione del trattamento (Martingale JL, et al. *Cellular response to oxidative stress: signalling for suicide and survival*. *J Cell Physiol* 2002; 192:1-15. Galloway D. Treating patients with cancer requires looking beyond the tumor. *Oncology* 2004;49:7-8). Lo stress ossidativo può anche interferire con l'attività della chemioterapia impedendone una piena efficacia (Simone CB, et al. *Antioxidants and other nutrients do not interfere with chemotherapy or radiation therapy and can increase kill and increase survival*. *Altern Ther Health Med* 2007;13:22-8 and 2007;13:40-7. Shacter E, et al: *Oxidative stress interferes with cancer chemotherapy: inhibition of lymphoma cell apoptosis and phagocytosis*. *Blood* 2000; 96: 307).
8. Dobbiamo infine ricordare il ruolo preminente dello stress ossidativo su una sintomatologia estremamente invalidante che si associa ad altre patologie o rappresenta un sintomo isolato la cui eziopatogenesi è spesso difficilmente individuabile: **l'astenia**. È un sintomo presente circa nell'80% dei pazienti affetti da LES (Tench CM et al. *The prevalence and association of fatigue in systemic lupus erythematosus*. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:1249) e si può associare ad una problematica dolorosa diffusa (mialgie e artralgie) del tutto simile a quella osservata nella fibromialgia. L'astenia contribuisce al peggioramento della qualità di vita dei pazienti con LES e ne rende difficoltosa la vita di relazione e, in particolare, l'attività lavorativa. Essa è conseguente alla patologia, ma non è correlata all'attività della stessa (Wang B, et al. *Fatigue in lupus is not correlated with disease activity*. *J Rheumatol* 1998;25:892). Lo stress ossidativo è aumentato nei pazienti affetti da sindrome da affaticamento cronico (Vecchiet J, et al. *Relationship between musculoskeletal symptoms and blood markers of oxidative stress in patients with chronic fatigue syndrome*. *Neurosci Letter* 2003;335:151) ed è direttamente correlato allo stato di astenia dei pazienti affetti da LES, pur non correlando con l'attività della malattia (*Oxydative stress in systemic lupus erythematosus: relationship to disease activity and symptoms*. *Lupus* 2007;16:195).

In studi condotti su volontari sani e in corso di trattamenti chemioterapici, Seqex ha dimostrato di esercitare un'attività antiossidante (Vallesi G., Raggi F., Ruffini F. et al.: *Effects of cyclotronic ion resonance on human metabolic processes: a clinical trial and one case report*.

Electromagn Biol Med 2007;26:283-8; Rossi E, Corsetti MT, Sukkar S, et al: *Extremely low frequency electromagnetic fields prevent chemotherapy induced myelotoxicity*. Electromagn Biol Med 2007;26:277-81).

Trattasi di una “evidence based medicine” che trova riscontro nei risultati clinici ottenuti dall’apparecchiatura medica. Si può ipotizzare che l’effetto della ionorisonanza ciclotronica indotta da “extremely low frequency” (ELF) “electromagnetic fields” sia in grado di modificare l’attività di alcuni enzimi delle membrane cellulari, come dimostrato negli esperimenti condotti sulla pianta del tabacco e sulle cellule neurologiche umane in coltura (Trebbi G., Borghini F., Lazzarato L., et al.: *Extremely low frequency weak magnetic fields enhance resistance of NN tobacco plants to tobacco mosaic virus and elicit stress-related biochemical activities*. Bioelectromagnetics 2006;28:214-23; Morelli A., Ravera S., Pandolfi I. et al: *Effects of extremely low frequency electromagnetic fields on membrane associated enzymes*. Arch Biochem Biophys 2005;441:191-8).

Una possibile ipotesi è che l’effetto della ionorisonanza possa modulare l’attività degli enzimi Nox e Duox che sono i responsabili della produzione dei radicali liberi, da cui l’effetto di bilanciamento sullo stress ossidativo prodotto dall’apparecchiatura. Una seconda ipotesi è quella che le onde elettromagnetiche ELF posano stimolare le capacità reattive cellulari come conseguenza di uno sbilanciamento della loro omeostasi, tali onde non sarebbero in grado di produrre un effetto tossico, ma stimolerebbero le cellule ad una reazione a causa della perturbazione subita.

In altre parole si tratterebbe di un processo di “ormesi”, il termine deriva dal greco “hormaein” che significa eccitare, ed esprime la risposta biologica favorevole alla bassa esposizione di tossine o sostanze stressogene. In altre parole elementi fisici o chimici che producono ormesi hanno effetti opposti, ovvero protettivi, in piccole dosi e tossici con alte dosi.

In conclusione le potenzialità terapeutiche dell’apparecchiatura Seqex, in considerazione della sua attività antiossidante, sono molteplici e possono essere applicate alle patologie precedentemente elencate, ove è dimostrato un ruolo chiave dei radicali liberi sulla loro patogenesi.