

# INTERAZIONI FARMACI - NUTRIENTI

## Approfondimento farmacologico – nutrizionale: ANTIOSSIDANTI

*Amedeo Schipani*

Frascati 5-6 aprile 2014

# Ossidanti

- Nel corso del normale metabolismo si formano alcuni composti con capacità ossidante ("radicali liberi", "specie reattive"), che svolgono anche importanti funzioni fisiologiche
- Questi composti ossidanti vengono di norma rapidamente inattivati
- In un organismo sano c'è equilibrio fra la produzione e l'eliminazione di specie chimiche ossidanti (equilibrio ossido-riduttivo o stato redox)

# Ossidanti

- Le specie ossidanti in pratica sono sostanze in grado di "ossidare" altre sostanze strappando da queste uno o più elettroni. Le sostanze così derubate di elettroni diventano "ossidate", mentre le specie ossidanti, dopo questo processo, diventano "ridotte".
- Le specie ossidanti più diffuse sono quelle dell'ossigeno (ROS = Reactive Oxygen Species)
- Un altro piccolo gruppo è rappresentato dalle specie reattive dell'azoto (RNS = Reactive Nitrogen Species) e dall'ossido nitrico (NO)

# Ossidanti

- Le specie reattive dell'ossigeno e dell'azoto sono molecole altamente instabili con un elettrone spaiato nell'orbitale più esterno, che pertanto reagiscono con le molecole vicine strappando loro un elettrone.
- A loro volta queste molecole, divenute instabili, cercano di raggiungere nuovamente la stabilità strappando un elettrone ad altre molecole, innescando così un meccanismo "a catena".

# Ossidanti

- Le specie reattive dell'ossigeno sono rappresentate da
  - "radicali liberi" (Anione superossido  $O_2^{\circ-}$ , radicale ossidrilico  $OH^{\circ}$ , perossile  $RO_2^{\circ}$ , alcossile  $RO^{\circ}$ )
  - composti non radicalici (perossido di idrogeno  $H_2O_2$ , ossigeno singoletto  $O_2$ , ozono  $O_3$ ).

# Ossidanti

- La reazione tra le specie reattive e le molecole vicine può essere utile: per esempio, contro germi patogeni all'interno dei macrofagi e dei leucociti.
- Se la reazione si estende, con un meccanismo a catena, può danneggiare le cellule e i tessuti normali, fino all'apoptosi cellulare e ai danni tissutali. Si verifica così lo stress ossidativo.

# Ossidanti

- La sede dove si formano in maggior quantità specie reattive dell'ossigeno sono i mitocondri, nel corso della respirazione cellulare
- Le ROS e le RNS si formano nelle cellule anche in seguito a stimoli esterni (radiazioni ionizzanti, elevata tensione di ossigeno, sostanze chimiche, farmaci, pesticidi, fumo, stress di vario genere)

# Stress Ossidativo

- ROS e RNS attaccano le strutture lipidiche delle membrane cellulari e nucleari, gli acidi grassi poliinsaturi, le lipoproteine LDL, proteine, polisaccaridi, acidi nucleici
- Se il danno ossidativo è elevato, i processi riparativi diventano insufficienti, le membrane cellulari e nucleari vengono danneggiate in modo irreversibile, sodio e calcio entrano nelle cellule provocando la morte (apoptosi) cellulare

# Stress Ossidativo

**Radi  
cali  
liberi**



**Anti  
ossi  
danti**

**NORMALITA'**

**Radi  
cali  
liberi**



**Anti  
ossi  
danti**

**STRESS OSSIDATIVO**

# Stress Ossidativo

Lo stress ossidativo è implicato in numerosissimi processi

- irrancidimento dei grassi
- sovrappeso e obesità
- cardiopatia ischemica, vasculopatia cerebrale
- diabete mellito, dislipidemia
- artrosi, malattie reumatiche, pneumopatie
- neuropatie degenerative, m. di Alzheimer
- invecchiamento
- cancro

# Antiossidanti

- Tutti gli organismi hanno sviluppato un sistema di difesa antiossidante costituito da enzimi e da molecole non enzimatiche
- I composti antiossidanti sono in grado di inibire o ritardare i processi ossidativi fornendo alle specie reattive ossidanti gli elettroni di cui sono privi

# Antiossidanti

Gli antiossidanti possono avere origine

- endogena (enzimi e composti non enzimatici)
- esogena (vitamine, minerali, composti fitochimici)

# Antiossidanti

## Antiossidanti endogeni

- Enzimi

- ✓ superossidodismutasi (SDO) contenenti Cu/  
Zn (isoforma citosolica), Mn (isoforma  
mitocondriale) e Fe (isoforma extracellulare)

- ✓ glutadione perossidasi (GPX) contenente  
Selenio

- ✓ glutationotransferasi

- ✓ catalasi

# Antiossidanti

## Antiossidanti endogeni

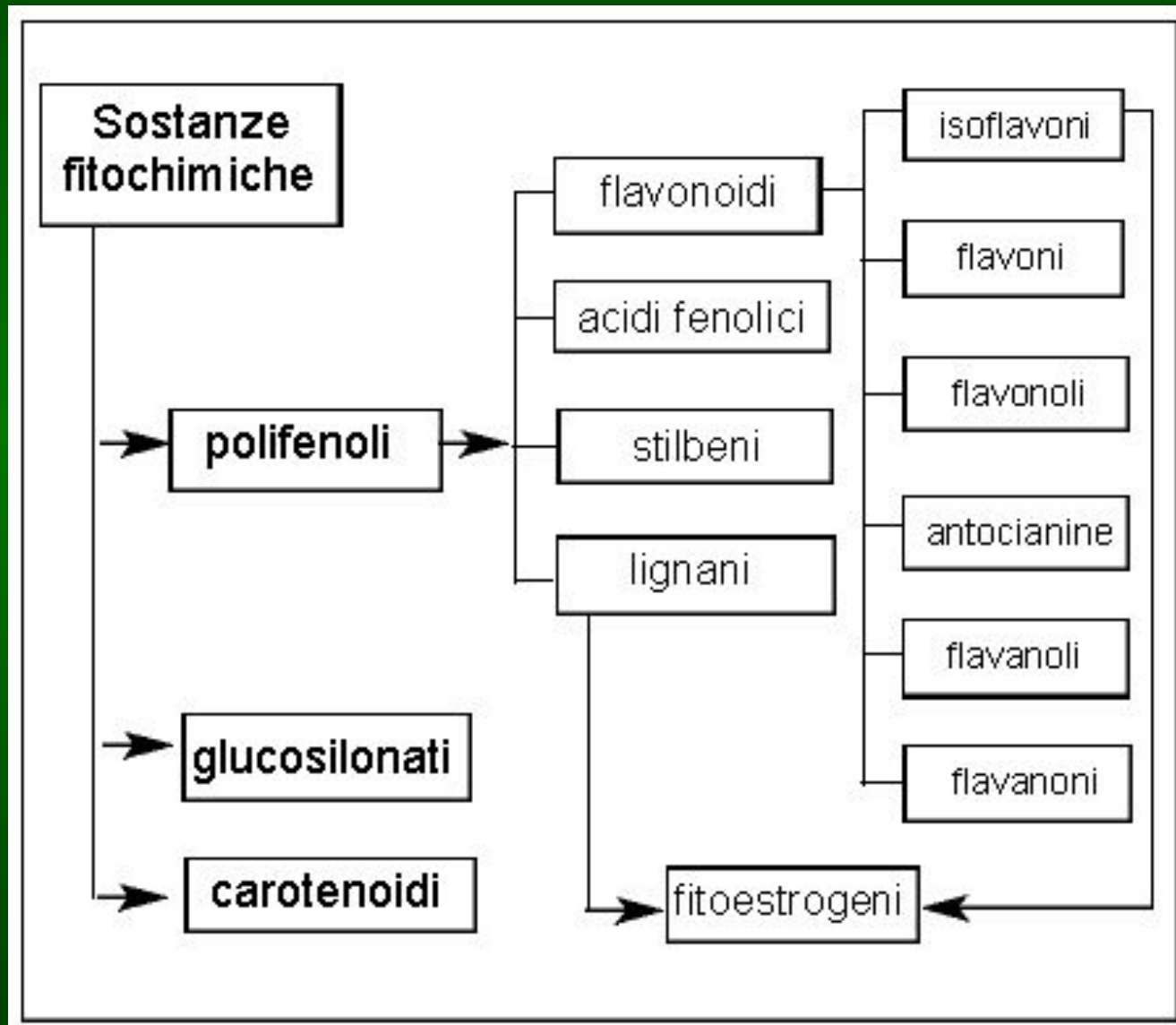
- Composti non enzimatici
  - ✓ ceruloplasmina, transferrina, albumina: in grado di legare ioni metallici ossidanti (es. ferro e rame)
  - ✓ altre sostanze con capacità antiossidanti come acido urico, bilirubina, melatonina

# Antiossidanti

## Antiossidanti esogeni

- Vitamine (vit. C, vit. E, vit. A)
- Minerali (rame, zinco, manganese, selenio):  
nella cellula diventano componenti strutturali di  
enzimi antiossidanti
- Composti fitochimici

# Composti fitochimici



# Composti fitochimici

- Sono molte migliaia di composti, a volte ancora in parte poco conosciuti o sconosciuti
- Sono suddivisi in diverse classi e sottoclassi
- Sono presenti in tutti i vegetali e solo in questi
- Si sono sviluppati nel corso dell'evoluzione, spesso con funzioni difensive contro i predatori e le malattie
- Non hanno funzione nutritiva

# Composti fitochimici

- Danno colore, sapore, profumo
- Hanno funzioni:
  - ✓ difensiva (contro virus, batteri, funghi)
  - ✓ anti-ossidante (protettiva verso il DNA, anti-cancerogena, anti-invecchiamento)
  - ✓ simil-ormonale (fitoestrogeni)
  - ✓ ipolipemizzante (steroli vegetali)

# Composti fitochimici

- Da oltre 30 anni i composti fitochimici sono oggetto di ricerche, studi e pubblicazioni di ogni genere
- Gli antiossidanti sono diventati la panacea per tutti i mali, dalle patologie degenerative a quelle cardiocircolatorie, ai tumori, all'invecchiamento
- Vitamine, micronutrienti e soprattutto i composti fitochimici vengono consigliati in megadosi, spacciati per medicine "naturali" sotto forma di integratori

# Crucifere e cancro

- Nel 2003 ricercatori polacchi dimostrano che il sulforafano e il 2-oxohexyl isothiocyanate, composti del gruppo dei glicosinolati presenti nei broccoli, bloccano la crescita di cellule tumorali in modo dose-dipendente, provocandone la morte. (\*)

(\*) Misiewicz I et al. *Sulforaphane and 2-oxohexyl isothiocyanate induce cell growth arrest and apoptosis in L-1210 leukemia and ME-18 melanoma cells*. *Oncol Rep.* 2003 Nov-Dec;10(6):2045-50.

# Crucifere e cancro

- Prima, e successivamente a questo lavoro, altri studi di tipo epidemiologico avevano dimostrato una positiva associazione tra vari tipi di cancro e il consumo di vegetali della famiglia delle crucifere (broccoli, cavoli, cavolini di Bruxelles, rape, verze, cavolfiori, ecc.).<sup>(\*)</sup>
- Tanto è bastato perché i broccoli diventassero in poco tempo il simbolo di una alimentazione sana e naturale, protettiva contro tutte le malattie e soprattutto nei confronti del cancro.

<sup>(\*)</sup> Joseph MA, et al. *Cruciferous vegetables, genetic polymorphisms in glutathione S-transferases M1 and T1, and prostate cancer risk*. Nutr Cancer. 2004;50(2):206-13.

# Crucifere e cancro



# Crucifere e cancro

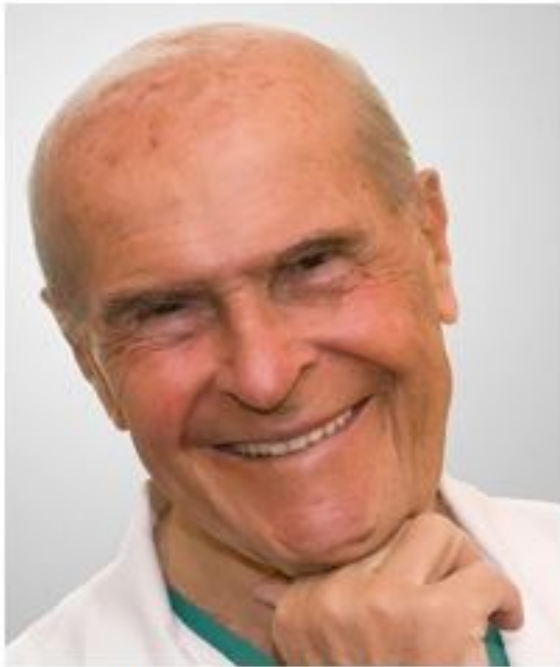
- Negli animali da esperimento è stato dimostrato che vegetali della famiglia delle crucifere inibiscono il cancro del colon indotto chimicamente.
- Tuttavia, i risultati di recenti studi epidemiologici sono stati inconcludenti. (\*)

(\*) Lynn A et al. Cruciferous vegetables and colo-rectal cancer. Proc Nutr Soc. 2006 Feb;65(1):135-44.

# Pomodori e licopene

**Veronesi:** ecco i cibi che proteggono dal cancro

Il 30% dei tumori è causato da un'alimentazione scorretta. Scopri come prevenirli mangiando in modo sano e gustoso



(Foto di Paolo Liaci)

Testo di Umberto Veronesi

Magari avete appena terminato di cuocere piano piano un sugo di pomodoro, che adesso è pronto per incoronare di rosso un bel piatto di maccheroni: lo sapete che formidabile «medicinale» avete preparato? Nel pomodoro crudo che mangiamo in insalata si trova una potentissima sostanza benefica, il licopene, che ci protegge dal cancro. Ma quando cuocete il pomodoro per fare il sugo di licopene se ne produce fino a cinque volte di più.

Come mai? David Heber, direttore del Centro per la nutrizione umana dell'Università della California, ha scoperto il perché: il calore della cottura, rompendo le pareti delle cellule del pomodoro, libera tutto il licopene che contengono e lo rende completamente assorbibile dall'apparato digerente, proteggendo tutto l'organismo dai rischi di tumore.

E come i pomodori sono protettivi i broccoli, le arance, la zucca, i cavoli, i fagiolini verdi, la carota, le verdure a foglia verde, i legumi, l'aglio, la cipolla, i piselli, i peperoni, le patate, i cetrioli, il prezzemolo, i finocchi, gli asparagi, i carciofi, i funghi, i ravanelli, le erbe aromatiche. E poi le fragole, le albicocche, i lamponi, l'uva, il melone, l'anguria, i mirtilli, le castagne. Ancora: il tè verde, lo yogurt, i crostacei, i molluschi, il pesce in generale, l'olio d'oliva.

# Pomodori e licopene

Higher lycopene intake was inversely associated with total prostate cancer and more strongly with lethal prostate cancer (top vs bottom quintile: HR = 0.72; 95% CI = 0.56 to 0.94; P(trend) = .04). In a restricted population of screened participants, the inverse associations became markedly stronger (for lethal prostate cancer: HR = 0.47; 95% CI = 0.29 to 0.75; P trend = .009). Comparing different measures of dietary lycopene, early intake, but not recent intake, was inversely associated with prostate cancer. Higher lycopene intake was associated with biomarkers in the cancer indicative of less angiogenic potential.<sup>(\*)</sup>

<sup>(\*)</sup>Zu K., et al. *Dietary lycopene, angiogenesis, and prostate cancer: a prospective study in the prostate-specific antigen era.* J Natl Cancer Inst. 2014 Feb;106(2):djt430. doi: 10.1093/jnci/djt430. Epub 2014 Jan 24.

# Pomodori e licopene

There is no strong evidence for a beneficial effect of selenium, vitamin C, or beta-carotene, whereas lycopene appears to be negatively associated with risk of the disease. **The effect of dietary antioxidants on prostate cancer remains undefined and inconclusive**, with different antioxidants affecting prostate cancer risk differentially. Further studies are needed to clarify the relationship between antioxidants and prostate cancer risk and to delineate the underlying mechanisms. (\*)

(\*) Vance TM., et al. *Dietary antioxidants and prostate cancer: a review*. Nutr Cancer. 2013;65(6):793-801.

# Composti fitochimici

- Il rischio di malattie cardiovascolari è dose-dipendente e si riduce del 4% per ogni porzione in più di frutta e verdura al giorno (\*)
- Robuste evidenze epidemiologiche supportano la raccomandazione di consumare almeno 5 porzioni di frutta e verdura al giorno (\*\*)
- I vegetali contengono complesse miscele di composti fitochimici. Questi non possono essere semplicemente sostituiti da singoli composti purificati somministrati come supplementi dietetici (\*\*\*)

(\*) Dauchet L, et al. *Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies*. J Nutr. 2006;136:2588-93.

(\*\*) He FJ, et al. *Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies*. Lancet. 2006;367:320-6.

(\*\*\*) Egert S., Rimbach G. *Which sources of flavonoids: complex diets or dietary supplements?* Adv. Nutr. 2011; 2: 8-14.

# Composti fitochimici

- I polifenoli hanno dimostrato le loro capacità antiossidanti
- Studi di intervento alimentare hanno dimostrato che il consumo di alimenti vegetali modula la capacità antiossidante non enzimatica del plasma negli esseri umani
- Tuttavia, l'identificazione delle molecole responsabili di questo effetto ancora non è certa e le evidenze di una azione antiossidante dei polifenoli in vivo sono contrastanti (\*)

(\*) Serafini M., et al. *Modulation of Plasma Non Enzymatic Antioxidant Capacity (NEAC) by Plant Foods: the Role of Polyphenols*. *Curr Top Med Chem* 2011; 11 (14): 1821-1846.

# Composti fitochimici

- Non ci sono attualmente metanalisi che riferiscano un effetto positivo degli integratori alimentari contenenti flavonoidi sul rischio di malattie cardiovascolari (\*)
- I supplementi dietetici antiossidanti hanno una efficacia molto limitata nella prevenzione delle malattie (\*\*)

(\*) Kessler RC, et al. *Long-term trends in the use of complementary and alternative medical therapies in the United States*. Ann Intern Med. 2001;135:262-8.

(\*\*) Halliwell B. *Free radicals and antioxidants - quo vadis?* Trends Pharmacol Sci. 2011 Mar;32(3):125-30.

# Composti fitochimici

- L'evidenza epidemiologica dei benefici derivanti da una dieta ricca di alimenti che contengono polifenoli è molto robusta
- D'altra parte, l'evidenza per specifici frutti o vegetali e per specifici composti fenolici è meno convincente
- Pertanto il miglior consiglio da dare è ancora un generico "mangia una gran varietà di cibi di origine vegetale" (\*)

(\*) Visioli F., et al. *Polyphenols and Human Health: A Prospectus*. Crit Rev Food Sci Nutr 2011;51(6):524-46.







**GRAZIE !!!**