

Il Glutatione protegge il tuo genoma

Come contrastare i radicali liberi e la loro azione degenerativa verso le nostre cellule e il DNA

Pietro Buffa



Si sente molto spesso parlare di radicali liberi, della loro attività di danneggiamento nei confronti delle nostre cellule e del ruolo che queste molecole rivestono nel processo d'invecchiamento cellulare. Ogni giorno i radicali liberi sono impegnati ad attaccare strutture molecolari importanti, alcuni di loro riescono persino ad alterare l'organizzazione del nostro DNA, agevolando la formazione di basi azotate anomale come la β -ossiguanina, con importanti ripercussioni sulla stabilità del genoma e sul potenziale sviluppo di cellule tu-

morali (oncogenesi)¹. Le molteplici questioni che riguardano il mondo dei radicali liberi ci spingono a far chiarezza su alcuni punti salienti. In questo articolo vedremo perché queste molecole si formano e quali analisi sono oggi disponibili per accertare che il nostro organismo non sia passivo all'azione dei radicali liberi, ma scopriremo anche che esistono in natura sostanze che, più di altre, possono aiutarci a contrastare queste pericolose "specie chimiche" rendendo le nostre cellule più forti e meno predisposte alle malattie e all'invecchiamento.

Radicali liberi: cosa li fa aumentare?

Tra le principali cause che possono portare a un incremento dei radicali liberi possiamo certamente citare:

- la continua esposizione a radiazioni UV,
- gli inquinanti ambientali,
- il fumo di sigaretta,
- stress emotivi e psicologici,
- un regime dietetico inadeguato.

Persino stili di vita particolari possono influire in modo sostanziale sulla produzione di radicali liberi. Per fare un esempio, un atleta che si allena in maniera intensa e costante ha un consumo di ossigeno fino a 20 volte superiore rispetto a una persona non sportiva. Se da una parte l'aumentato flusso di ossigeno è fondamentale per soddisfare le elevate richieste energetiche dell'atleta, dall'altra parte il maggiore utilizzo di ossigeno fa crescere la produzione di radicali liberi anche fino a 2-3 volte la norma^{2,3}. Una condizione che – se non opportunamente trattata – può portare a un incremento degli stati infiammatori latenti nel soggetto e pregiudicare le sue performance sportive. Valutare i livelli di stress ossidativo negli sportivi diventa sempre più importante, ma lo è ancor di più in particolari casi clinici.

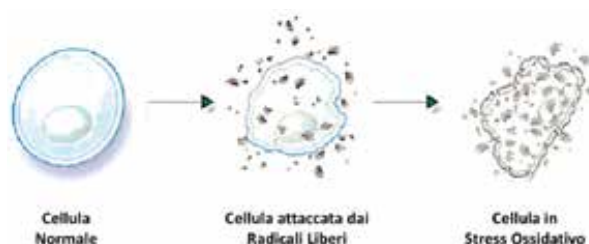
RADICALI LIBERI E STRESS OSSIDATIVO

Cominciamo col dire che i radicali liberi (maggiormente noti come *specie reattive dell'ossigeno* - ROS) sono in generale molecole altamente instabili a causa di un assetto di elettroni incompleto. Questa caratteristica chimica rende tali molecole particolarmente reattive e le costringe a “rubare” elettroni ad altre molecole, nel tentativo di colmare la propria carica elettrica. Il meccanismo dà origine a nuove molecole instabili, innescando una sorta di reazione a catena che – se non opportunamente arrestata – finisce col danneggiare strutture molecolari importanti per le nostre cellule, come ad esempio i lipidi che formano le membrane, le proteine e anche gli acidi nucleici, così da rendere queste molecole suscettibili al malfunzionamento.

La prima domanda che le persone si pongono è certamente la seguente: perché le nostre cellu-

LA FORMAZIONE DEI RADICALI LIBERI E' IN BUONA PARTE UN PROCESSO FISILOGICO LEGATO A DIVERSE REAZIONI METABOLICHE E AL CONSUMO DI OSSIGENO DA PARTE DELLE CELLULE

le devono avere a che fare con i radicali liberi? C'è da dire che la formazione dei radicali liberi è in buona parte un processo fisiologico legato a diverse reazioni metaboliche e al consumo di ossigeno da parte delle cellule. La loro formazione è inevitabile, si pensi che solo i mitocondri (organelli preposti alla produzione di energia chimica) ne producono una discreta quantità durante la loro attività. Tuttavia, entro certi limiti, un organismo in salute riesce a contrastare l'azione dei radicali liberi attraverso reazioni enzimatiche e attraverso alcune molecole chiamate “antiossidanti”, le quali offrono i loro elettroni (senza però trasformarsi a loro volta in radicali liberi) evitando così che i ROS interferiscano con le strutture cellulari e con il DNA. Può accadere che la presenza di radicali liberi diventi per qualche ragione eccessiva e/o i sistemi di difesa dell'organismo non siano più soddisfacenti, in questi casi si crea una condizione di latente sofferenza delle nostre cellule conosciuta con il nome di **stress ossidativo**, Fig-1.



Oggi sappiamo che diverse patologie di tipo cronico-degenerativo sono accompagnate – tra le altre cose – da cospicui incrementi di radicali liberi. Diversi studi hanno dimostrato l'esistenza di una relazione diretta tra diabete e incremento dello stress ossidativo e quindi delle complicanze legate alla malattia^{4,5,6}. In parole povere, i pazienti diabetici sono meno inclini a contrastare i radicali liberi rispetto ai soggetti non diabetici. Diventa dunque fondamentale avere la possibilità di eseguire una precisa valutazione dello stress ossidativo che ci aiuti a conoscere lo stato di salute delle nostre cellule.

UN SEMPLICE TEST PER CONOSCERE IL PROPRIO LIVELLO DI STRESS OSSIDATIVO

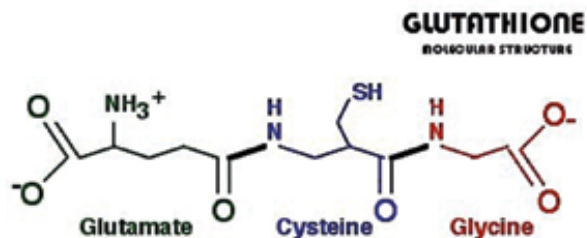


Abbiamo detto nel precedente paragrafo che la condizione di stress ossidativo si instaura quando, nell'organismo, la produzione di radicali liberi oltrepassa il sistema di difesa antiossidante. In genere le persone non sanno di poter avere in corso una condizione di stress ossidativo e questo perché si tratta di una situazione degenerativa molecolare lenta, latente e non sintomatica. Il solo modo di rilevare lo stato di stress ossidativo in corso è attraverso una semplice analisi del proprio sangue capillare (prelievo da polpastrello). Nel giro di pochi minuti, mediante un analizzatore predisposto, vengono misurati specifici marcatori sia del danno ossidativo (TEST FORT), sia delle difese antiossidanti che l'organismo mette in atto (TEST FORD). A questo punto, il sistema calcola un Indice Redox (IR) che, combinando i valori di FORT e di FORD

per uno stesso soggetto, rispecchia un bilancio globale e completo dello stato ossido-riduttivo. Sulla base del valore IR (compreso tra 0 e 100) è possibile far corrispondere un grado del bilancio ossido-riduttivo del soggetto che potrà essere: "ottimale", con "stress ossidativo latente", con "stress ossidativo compensato" o con "stress ossidativo in corso". La Fig-2, a sinistra, mostra il referto di un paziente con una condizione di "stress ossidativo in corso", causata da un danno ossidativo elevato (FORT sopra le 300 unità) e non compensato. In questi casi si richiede generalmente l'intervento di un nutrizionista che dovrà agire sul piano dietetico del soggetto, ma anche valutare un'opportuna integrazione di supporto.

SOSTANZE ANTIOSSIDANTI: IL GLUTATIONE

Sentiamo spesso parlare di sostanze dal potere antiossidante come la vitamina C, l'acido-alfa-lipoico, il coenzima Q10, i polifenoli, i carotenoidi, il selenio. Tutte sostanze, queste, in grado di reagire molto bene contro i radicali liberi, garantendo una sufficiente protezione. Vi sono però sostanze in natura che più, di altre, dimostrano una potente azione anti-radicalica, altamente protettiva nei confronti delle nostre cellule e del nostro DNA; tra queste vi è senz'altro il glutathione (GSH), un vero protagonista della risposta antiossidante cellulare. Il glutathione è una piccola molecola costituita da tre aminoacidi (ac.glutammico-cisteina-glicina) che rientra nella composizione di un tipico gruppo di enzimi ad azione antiossidante chiamati glutathione-perossidasi (Fig-3). In assenza di adeguati livelli di questa molecola, qualunque cellula risentirebbe di un ingente danno provocato dai radicali liberi.



Nel passaggio dalla sua forma chimica "ridotta" a quella "ossidata", il glutathione neutralizza i ROS. Una volta eseguito il suo lavoro, il gluta-

zione ossidato (inattivo) dovrebbe essere allontanato dalle cellule così come avviene per tutte le altre molecole antiossidanti. In questo caso la peculiarità sta nel fatto che, grazie all'azione dell'enzima glutatione reduttasi, buona parte del glutatione può riacquistare la forma originaria ridotta e quindi la propria capacità antiossidante. È proprio grazie a questa capacità di “rigenerarsi” che il glutatione viene considerato il più potente tra gli antiossidanti.

COME INTEGRARE IL GLUTATIONE

Possiamo allora prevedere un regime alimentare specifico che ci aiuti a mantenere alti livelli di questo potente antiossidante? La risposta è purtroppo negativa. È certamente vero che alcuni alimenti contengono del glutatione (asparagi, spinaci, carote), tuttavia, la presenza nel nostro stomaco di enzimi gastrici come la gamma glutamil transferasi (GGT) arrivano a idrolizzare la quasi totalità delle molecole di glutatione assunte attraverso il cibo, rendendole inattive. Per tale motivo oggi numerose ditte di integratori propongono preparati a base di glutatione concentrato in compresse che dovrebbero garantire un maggiore apporto di questa sostanza rispetto al cibo. C'è da dire che l'efficacia di questi preparati è stata più volte messa in discussione

ALTRE PROPRIETÀ BENEFICHE DEL GLUTATIONE

Ma non finisce qui. Oltre che un eccellente antiossidante, al glutatione vengono riconosciute diverse altre proprietà:

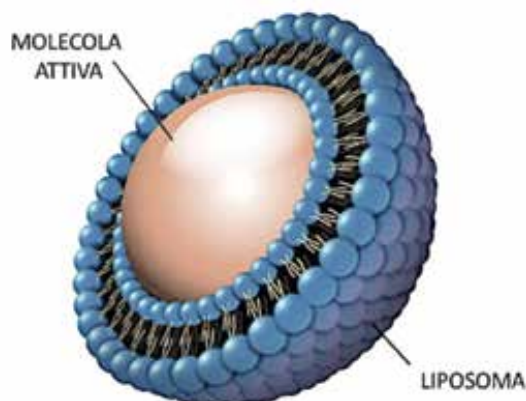
- 1) ha una marcata azione protettiva per il fegato favorendo l'eliminazione di sostanze epatotossiche⁷;
- 2) mostra un'azione protettiva nei confronti di diversi chemioterapici⁸;
- 3) migliora la vitalità degli spermatozoi in pazienti con disturbi della fertilità⁹;
- 4) protegge i telomeri, ovvero di quelle strutture dei cromosomi il cui accorciamento è collegato all'invecchiamento cellulare.

Una molecola davvero fondamentale il glutatione, prodotta in primo luogo dal fegato ma che tende a diminuire con l'avanzare dell'età.

DIVERSI STUDI HANNO DIMOSTRATO L'ESISTENZA DI UNA RELAZIONE DIRETTA TRA DIABETE E INCREMENTO DELLO STRESS OSSIDATIVO. IL GLUTATIONE, GRAZIE ALLA CAPACITÀ DI RIGENERARSI, E' CONSIDERATO IL PIU' POTENTE TRA GLI ANTI OSSIDANTI

sempre a causa della limitata bio-disponibilità del glutatione assunto per via orale. A tal proposito, diversi produttori hanno negli anni proposto formulazioni che hanno come scopo quello di preservare la molecola di glutatione e la sua bio-disponibilità attraverso stratagemmi di vario tipo. Uno di questi è la formulazione sublinguale in cui il glutatione, assorbito in larga parte attraverso la vena cava superiore, bypassa l'attività gastrica e gli enzimi GGT. Un secondo metodo particolarmente efficace è conosciuto invece con il nome di “incapsulamento liposomiale”. In linea di principio, il metodo prevede l'utilizzo di fosfolipidi organizzati in liposomi, ovvero in piccole sfere cave di 50-500 nm di diametro, al cui interno è possibile introdurre molecole di diversa natura (Fig-4). Con questa tecnica il glutatione viene veicolato all'interno di liposomi verso le cellule, rimanendo protetto da ambienti denaturanti e dall'azione degli enzimi.

Per quanto concerne il dosaggio di questo antiossidante esso varia in base al soggetto e alle sue



specifiche esigenze. In linea generale, per questo tipo di integratori ci si basa su 250-500 mg/die. L'utilizzo del glutatione è generalmente ben tollerato e privo di effetti indesiderati clinicamente rilevanti: il consiglio è comunque quello di far valutare a un nutrizionista di fiducia dosaggi e tempi di integrazione di questa sostanza.

IL GLUTATIONE PROTEGGE I TELOMERI

Abbiamo parlato del ruolo antiossidante del glutatione, che rappresenta quindi un potente aiuto contro l'azione degenerativa dei radicali liberi nei confronti di strutture cellulari importanti quali membrane, proteine e DNA. Abbiamo anche accennato al fatto che il glutatione "protegge i telomeri". Ogni cellula contiene un nucleo dove all'interno si trova il genoma organizzato in cromosomi. Ogni cromosoma possiede delle "braccia" e alla fine di ciascun braccio si trovano i telomeri, strutture di DNA che tendono a diventare sempre più corte dopo ogni replicazione cellulare. La lunghezza dei telomeri è un indicatore dell'età biologica di una cellula, più i telomeri si accorciano e più le cellule mostrano la loro vecchiaia, fino a un limite di accorciamento oltre il quale la cellula muore. Lo stress ossidativo può avere profonde ripercussioni sui telomeri, danneggiandoli e accelerando pertanto i processi d'invecchiamento cellulare¹¹. Negli anni diversi studi hanno messo in luce come il glutatione abbia una potente azione nel regolare l'enzima telomerasi, enzima in grado di agire sui telomeri in modo da mantenere integre queste strutture nel tempo. La mancanza di

glutazione all'interno delle cellule ridurrebbe infatti l'attività dell'enzima telomerasi anche del 60%, con conseguente incremento della velocità con cui i telomeri si accorciano nel tempo¹². Chiariamo subito che questo non vuol dire che il glutatione sia da considerarsi la molecola della giovinezza, ma certamente esso gioca un ruolo molto importante all'interno del complesso sistema che regola la vita e la replicazione delle nostre cellule.

Libro Consigliato

**Mauro Biglino,
Pietro Buffa
Resi Umani**

Da organismi scimmieschi all'ominide pensante, una storia ancora da scrivere
Uno Editori, 2018



Richiedilo nella tua libreria di fiducia

BIBLIOGRAFIA

- N. Jena, *Mechanisms of Formation of 8-Oxoguanine Due To Reactions of One and Two OH• Radicals and the H₂O₂ Molecule with Guanine: A Quantum Computational Study*, J. Phys. Chem, 2005
- Li Ji, *Exercise and oxidative stress: Sources of free radicals and their impact on antioxidant systems*, Age, 1997.
- Okezie I. Aruoma, *Free radicals and antioxidant strategies in sport*, Journal of Nutritional Biochemistry, 1994.
- Ullah Asma et al, *Diabetes mellitus and oxidative stress - A concise review*, Saudi Pharm J, 2016.
- Kenneth Maiese, *New Insights for Oxidative Stress and Diabetes Mellitus*, Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2015.
- Fatmah A Matough et al, *The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Diabetic Complications*, Sultan Qaboos Univ Med J, 2012.
- Derick Han, *Mechanisms of Liver Injury. III. Role of glutathione redox status in liver injury*, American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology, 2006.
- Belendiran GK et al, *The role of glutathione in cancer*, Cell Biochem Funct, 2004.
- R. Shaweta et al, *The effect of glutathione on the motility and fertility of frozen bull sperm*, Animal Reproduction Science, 1987.
- David J. Kurz et al, *Chronic oxidative stress compromises telomere integrity and accelerates the onset of senescence in human endothelial cells*, Journal of Cell Science, 2004.
- Borrás C. Et al, *Glutathione Regulates Telomerase Activity in 3T3 Fibroblasts*, JBC, 2004.

Scritto da
PIETRO BUFFA

Biologo Molecolare e Nutrizionista presso il centro DLABMED Bologna, ha svolto per oltre quindici anni attività di ricerca nel settore della genomica e dell'analisi computer assistita di biosequenze per l'Università degli Studi di Catania. Vincitore del premio internazionale Marie Curie, ha lavorato per tre anni al King's College di Londra in qualità di Post Doctoral Research Associate, focalizzando la sua attività di ricerca nell'ambito dell'oncologia molecolare. È autore di svariate pubblicazioni scientifiche. Da alcuni anni si interessa di tematiche "di confine" come l'esobiologia e la controversa teoria degli "antichi astronauti".