

L'importanza dell'Ossido nitrico. Una molecola strategica per i sistemi antiossidanti dell'organismo.

Dr. Eugenio Luigi Iorio, MD, PhD.

Presidente Osservatorio Internazionale Stress Ossidativo (Salerno)

L'ossido di azoto (NO), impropriamente chiamato ossido nitrico, è una specie chimica reattiva di natura radicalica centrata sull'azoto. Considerato per decenni un gas altamente inquinante – responsabile, tra l'altro, del cosiddetto "buco dell'ozono" – solo in epoca molto recente esso è stato individuato come uno dei più potenti mediatori biochimici che gli organismi viventi producono al loro interno al fine di controllare molte delle loro funzioni (1).

È sicuramente degno di nota il fatto che a questa sostanza sia legato il premio Nobel 1998 per la Medicina/Fisiologia, attribuito, appunto, al ricercatore italo-americano Louis Ignarro "per le sue scoperte riguardanti l'ossido nitrico come molecola segnale nel sistema cardiovascolare" (2). Sei anni prima, la prestigiosa rivista scientifica "Science" aveva eletto l'NO come "molecola dell'anno" (3).

L'NO è una sostanza abbastanza ubiquitaria prodotta a partire dall'amminoacido L-arginina in una reazione multi-step catalizzata dall'enzima ossido nitrico sintetasi (figura 1). Quest'ultimo esiste in numerose isoforme, alcune costitutive (cellule endoteliali, piastrine, sistema nervoso) ed altre inducibili (macrofagi, leucociti polimorfonucleati, cellule endoteliali, cellule muscolari lisce, epatociti), e ciò dà ragione dell'ampia distribuzione dei siti di produzione dell'importante mediatore nel nostro organismo (4).

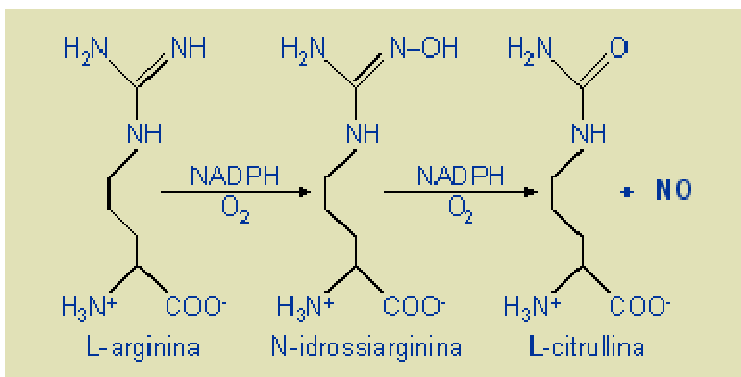


Figura 1. Sintesi schematica dell'ossido nitrico a partire dalla L-arginina.

Nei sistemi biologici, l'NO agisce come un importante messaggero intra- ed inter-cellulare regolando numerosissime funzioni, in primis quella dell'endotelio vascolare (1). Infatti, in seguito ad adeguata stimolazione (meccanica o chimica), le cellule endoteliali producono l'NO che, in parte, diffonde nel compartimento ematico, riducendo l'aggregabilità delle piastrine e l'adesività dei leucociti alle pareti dei vasi sanguigni, e, in parte, raggiunge la sottostante muscolatura liscia vascolare inducendone il rilasciamento. I conseguenti effetti anti-aggreganti, anti-infiammatori ed anti-ipertensivi sono ritenuti di grande importanza nella prevenzione dell'aterosclerosi (1). D'altronde, i famosi nitriti esteri e la stessa nitroglicerina sublinguale (Carvasin[®]), ampiamente usati come anti-anginosi decenni prima della "scoperta" dell'NO, sono, in realtà, dei "donatori" di questo mediatore ed è relativamente recente la messa a punto delle nitro-aspirine, derivati "nitrati" dell'acido acetilsalicilico in grado di rilasciare NO a livello periferico (1, 5). Rimanendo nell'ambito della farmacologia cardiovascolare, giova anche sottolineare che il sildenafil (Viagra[®]) agisce "prolungando" la durata d'azione dell'NO a livello dei corpi cavernosi del pene,

contribuendo in questo modo a migliorare la funzione erettile, variamente compromessa nell'impotenza maschile (1).

Oltre all'effetto primario sull'endotelio, all'NO è riconosciuto un ruolo determinante di mediatore biochimico in numerose funzioni, a livello cerebrale (es. controllo dell'apprendimento e della memoria), gastrointestinale (modulazione delle secrezioni e della motilità), respiratorio (modulazione del tono della muscolatura liscia bronchiale), renale (autoregolazione del flusso ematico), e così via (6, 7). All'NO, in quanto radicale, è attribuita un'importante funzione di difesa nei confronti delle infezioni batteriche e, probabilmente, nel controllo della crescita dei tumori (7). A questo proposito occorre aggiungere, comunque, che condizioni di aumentato stress ossidativo – es. eccessiva produzione di anione superossido – comportano la conversione dell'NO in perossinitrito, una forma radicalica alla quale è legata la tossicità del mediatore primario (8).

Dopo che ha agito, l'NO viene trasformato in una serie di derivati, quali i nitriti ed i nitrati, che si accumulano, in funzione della quantità del mediatore primario prodotto, nel sangue ed in altri fluidi extracellulari per poi essere definitivamente allontanati dall'organismo attraverso le urine. Infatti, numerosi studi sperimentali e clinici hanno documentato che i livelli plasmatici ed urinari di nitriti/nitrati correlano abbastanza bene con la produzione "endogena" di NO, anche dopo particolari terapie (9).

Poiché la ridotta biodisponibilità dell'NO (figura 2) è ritenuta responsabile dell'insorgenza e/o dell'aggravamento di numerose quanto diffuse e temibili malattie, quali l'ipertensione arteriosa e l'aterosclerosi (2, 6-9), numerosi studi hanno valutato la possibilità di aumentare la sintesi endogena del mediatore centrato sull'azoto attraverso l'integrazione alimentare.

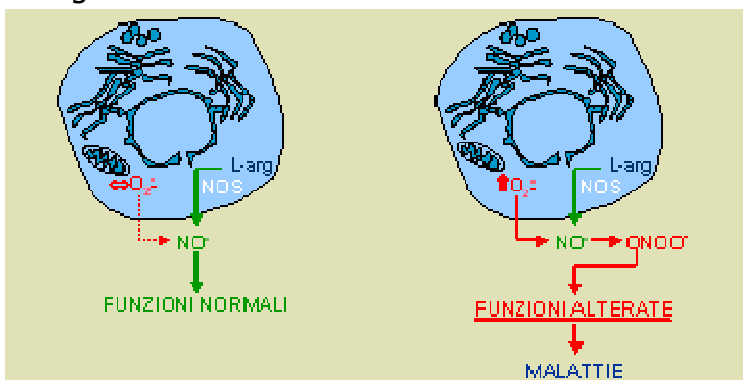


Figura 2. Biodisponibilità dell'ossido nitrico e malattie (NOS, ossido nitrico sintetasi, ONOO⁻, perossinitrito)

La strada più battuta, in tal senso, è stata la somministrazione di dosi generose di L-arginina per via orale. Infatti, come si è detto in precedenza, questo aminoacido semi-essenziale (10) è il diretto precursore dell'NO (2).

In tale contesto, studi condotti su animali da laboratorio hanno dimostrato che l'integrazione alimentare con L-arginina, favorendo la sintesi di NO, accelera la guarigione di ulcere in ratti diabetici Sprague-Dawley (11), migliora la disfunzione endoteliale in hamster resi sperimentalmente iperlipemici-iperlipemicici (12) ed esercita un effetto benefico sull'ipertensione ed il metabolismo lipidico in ratti diabetici (13). Questi favorevoli effetti, confermati recentissimamente anche in ratti resi diabetici mediante streptozotocina (14), dimostrano che è sperimentalmente possibile, attraverso l'aggiunta di L-arginina alla dieta, migliorare la sintesi endogena di NO e revertire gli effetti sfavorevoli dovuti ad una ridotta biodisponibilità del mediatore. D'altra parte, sembra che la carenza di arginina eserciti di per sé effetti deleteri sullo sviluppo del sistema linfoide in animali da esperimento (15).

Studi condotti sull'uomo hanno confermato ed esteso le potenziali indicazioni "terapeutiche" della L-arginina che, sia come tale – grazie all'attività immuno- ed endocrino-modulatrice – sia, soprattutto, come precursore dell'NO, si sta rivelando particolarmente utile nel trattamento di numerosissime patologie, dalle varie forme cliniche della cardiopatia ischemica, quale l'angina pectoris, alla claudicatio intermittens, dall'ipertensione arteriosa all'insufficienza cardiaca congestizia, dalla preeclampsia alla disfunzione erettile (16-19). Inoltre, gli effetti dell'integrazione alimentare con L-arginina sono stati valutati anche nella terapia dell'AIDS, del diabete, della sindrome X, di alcune malattie gastrointestinali, dell'infertilità maschile e femminile, della cistite interstiziale e della demenza senile, con risultati molto interessanti (16, 20). Infine, esperimenti condotti su topi indicano che la L-arginina migliora le prestazioni muscolari in regime di esercizio aerobico attraverso un aumento della produzione di NO, e ciò conferma il già noto ruolo di questo amminoacido sulle performance atletiche (21).

Nel complesso, quindi, i dati sperimentali e quelli clinici qui analizzati, dimostrano univocamente che l'aggiunta di moderate quantità di L-arginina alla dieta abituale può migliorare alcune condizioni fisio-patologiche attraverso un aumento della sintesi endogena dell'NO, importantissimo mediatore biologico, di cui l'amminoacido è il diretto precursore.

Oggi sono disponibili numerose formulazioni orali a base di L-arginina, tra le quali andrebbero preferite quelle arricchite con antiossidanti, quali il selenio. Infatti, in talune circostanze, quali quelle legate allo stress ossidativo (squilibrio fra produzione ed inattivazione di specie reattive dell'ossigeno, quali l'anione superossido) l'NO, pur prodotto in quantità adeguate, viene rapidamente convertito in sottoprodotti biologicamente inattivi o addirittura tossici (es. perossinitrito) (vedi figura 2). Pertanto, sebbene la L-arginina possa esercitare di per sé un'azione anti-radicalica (22), la presenza di un antiossidante nella sua formulazione, è potenzialmente in grado di aumentare in maniera più efficiente la "biodisponibilità" dell'NO, sia fornendo il precursore fisiologico (L-arginina) sia neutralizzando le specie chimiche reattive che tenderebbero ad inattivarlo (selenio).

Le "dosi" di L-arginina da assumere variano a seconda delle indicazioni (23). Ovviamente, come per qualsiasi sostanza introdotta nel nostro organismo, vale la precauzione di ordine generale di consultare il medico prima dell'uso e di non abusare di queste formulazioni in termini di dosi e/o durata del trattamento. In particolare, sebbene alla usuali dosi, la L-arginina è ben tollerata – in quanto amminoacido normalmente presente nelle proteine – essa non dovrebbe essere assunta da soggetti in trattamento con altri farmaci che potenziano l'azione dell'NO, aumentando il rischio di tossicità da superdosaggio (23).

Bibliografia

1. Brennan PA, Moncada S. From pollutant gas to biological messenger: the diverse actions of nitric oxide in cancer. *Ann R Coll Surg Engl.* **2002.** 84(2): 75-78.
2. Ignarro LJ. Nitric oxide: a unique endogenous signalling molecule in vascular biology. The Nobel Prize 1998 Medicine/Physiology Lecture. **1988.**
3. Snyder SH. Nitric oxide: first in a new class of neurotransmitters? *Science.* **1992.** 257: 494-496.
4. Förstermann U, Boissel J-P, Kleinert H. Expressional control of the 'constitutive' isoforms of nitric oxide synthase (NOS I and NOS III). *FASEB J.* **1998.** 12: 773-790.
5. Ignarro LJ, Napoli C, Loscalzo J. Nitric oxide donors and cardiovascular agents modulating the bioactivity of nitric oxide. An Overview. **2002.** *Circ Res.* 90: 21-28.
6. Ignarro LJ. Biological effects of nitric oxide. Proceedings of the "1st International meeting on nitric oxide. From basic science to clinical evidence". Barcelona, Spain. 2003, May, 24. **2003.**

7. Ignarro LJ. Plenary lecture. Proceedings of the "1st International meeting on nitric oxide. From basic science to clinical evidence". Barcelona , Spain . 2003, May, 24. **2003**.
8. Channon KM, Qian HS, George SE. Nitric oxide synthase in atherosclerosis and vascular injury. Insights from experimental gene therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* **2000**. 20: 1873–1881.
9. Fujiwara N, Osanai T, Kamada T, Katoh T, Takahashi K, Okumura K. Study on the relationship between plasma nitrite and nitrate level and salt sensitivity in human hypertension modulation of nitric oxide synthesis by salt intake. *Circulation.* **2000**. 101: 856-861.
10. Lehninger AL, Nelson DL, Coc MM. *Principi di Biochimica.* **1994**. 2: 563. Zanichelli, Bologna. II Ed.
11. Witte MB , Thornton FJ, Tantry U, Barbul A. L-Arginine supplementation enhances diabetic wound healing: involvement of the nitric oxide synthase and arginase pathways. *Metabolism.* **2002**. 51(10): 1269-1273.
12. Popov D, Costache G, Georgescu A, Enache M. Beneficial effects of L-arginine supplementation in experimental hyperlipemia-hyperglycemia in the hamster. *Cell Tissue Res.* **2002**. 308 (1): 109-120.
13. Kawano T, Nomura M, Nisikado A, Nakaya Y, Ito S. Supplementation of L-arginine improves hypertension and lipid metabolism but not insulin resistance in diabetic rats. *Life Sci.* **2003**. 73 (23): 3017-3026.
14. Kohli R, Meininger CJ, Haynes TE, Yan W, Self JT, Wu G. Dietary L-arginine supplementation enhances endothelial nitric oxide synthesis in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Nutr.* **2004**. 134(3): 600-608.
15. de Jonge WJ, Kwikkers KL, te Velde AA, van Deventer SJ, Nolte MA, Mebius RE, Ruijter JM, Lamers MC, Lamers WH. Arginine deficiency affects early B cell maturation and lymphoid organ development in transgenic mice. *J Clin Invest.* **2002**. 110 (10): 1539-1548.
16. Appleton J. Arginine: clinical potential of a semi-essential amino acid. *Altern Med Rev.* **2002**. 7 (6): 512-522.
17. Wu G, Meininger CJ. Arginine nutrition and cardiovascular function. *J Nutr.* **2000**. 130: 2626–2629.
18. Palloshi A, Fragasso G, Piatti P, Monti LD, Setola E, Valsecchi G, Galluccio E, Chierchia SL, Margonato A. Effect of oral L-arginine on blood pressure and symptoms and endothelial function in patients with systemic hypertension, positive exercise tests, and normal coronary arteries. *Am J Cardiol.* **2004**. 3 (7): 933-935.
19. Stanislavov R, Nikolova V. Treatment of erectile dysfunction with pycnogenol and L-arginine. *J Sex Marital Ther.* **2003**. 29 (3): 207-213.
20. Battaglia C. Adjuvant L-arginine treatment for in-vitro fertilization in poor responder patients. *Hum Reprod.* **1999**. 14 (7): 1690-1697.
21. Maxwell AJ, Ho H-KV, Le CQ, Lin PS, Bernstein S, Cooke JP. L-arginine enhances aerobic exercise capacity in association with augmented nitric oxide production. *J Appl Physiol.* **2001**. 90: 933–938.
22. Jablecka A, Checinski P, Krauss H, Micker M, Ast J. The influence of two different doses of L-arginine oral supplementation on nitric oxide (NO) concentration and total antioxidant status (TAS) in atherosclerotic patients. *Med Sci Monit.* **2004**. 10 (1): CR29-CR32.
23. Fried R, Merrell WC. *The arginine solution.* **1999**. Warner Books.

Parole chiave

Ossido nitrico, ossido nitrico sintetasi, perossinitrito, stress ossidativo, L-arginina, disfunzione endoteliale, disfunzione erettile, integratori.

Key words

Nitric oxide, nitric oxide synthase, peroxynitrite, oxidative stress, L-arginine, endothelial dysfunction, erectile dysfunction, dietary supplementation.

Riassunto

L'ossido nitrico (NO) è una specie chimica reattiva centrata sull'azoto prodotta negli organismi viventi a partire dall'amminoacido semi-essenziale L-arginina, grazie all'azione catalitica dell'enzima ossido nitrico sintetasi. Generato quasi ubiquitariamente nell'organismo umano, l'NO modula una serie importantissima di funzioni biologiche a livello di quasi tutti gli organi e sistemi. L'aggiunta di L-arginina alla dieta è in grado di ripristinare la biodisponibilità dell'NO, revertendo almeno in parte gli effetti sfavorevoli di alcune condizioni morbose – in primis ipertensione arteriosa e disfunzione erettile – legate a deficit di questo importante mediatore biochimico.

Abstract

Nitric oxide (NO) is a nitrogen-centred reactive species that living organisms produce from the semi-essential amino acid L-arginine, thank to the catalytic action of a specific nitric oxide synthase. Nitric oxide is an ubiquitous molecule with a wide range of biological activities in many organs and systems. Dietary supplementation with L-arginine may at least partially restore NO bioavailability, thus reverting the unwanted effects of some diseases with impaired synthesis/degradation of such a nitrogen-centred mediator, like arterial hypertension and erectile dysfunction.