Lo stress ossidativo e la senescenza, due ulteriori aspetti della broncopneumopatia cronica ostruttiva

Serena Di Vincenzo
Elisabetta Pace

Il polmone è continuamente soggetto all'azione di ossidanti inalati dall'ambiente o prodotti durante le reazioni biochimiche del nostro organismo. Queste sostanze tendono a strappare elettroni da altre molecole con cui vengono in contatto generando così una coppia ossido-riduttiva. I metaboliti ossidanti di maggiore interesse biologico sono centrati su pochi elementi: ossigeno, azoto, carbonio, cloro, zolfo[1]. Le fonti di ossidanti o radicali liberi dell'ossigeno (ROS) possono essere **endogene**, come l'autossidazione di biomolecole, l'ossidazione enzimatica, o a opera di cellule fagocitiche oppure durante fenomeni flogistici, ma anche **esogene**, come alcuni farmaci, radiazioni, transizioni di ioni metallo, danno da alterazioni circolatorie polmonari (ischemia-riperfusione), inquinamento ambientale con particelle inorganiche come asbesto, quarzo, silice, gas di scarico, pesticidi ma anche e soprattutto il fumo di sigaretta. La vita dei radicali liberi è molto breve e si svolge nelle immediate vicinanze della sede di produzione. In condizioni fisiologiche la cellula mantiene al suo interno uno stato riducente grazie a un bagaglio di enzimi e molecole che controbilanciano la produzione di ROS, questi vengono definiti sistemi antiossidanti. Si conoscono due classi di antiossidanti, gli **antiossidanti non-enzimatici** (la vitamina A, C ed E, flavoinoidi e procianidine, β-carotene e glutatione) e gli **antiossidanti enzimatici** (la superossido dismutasi [SOD], la catalasi, l'eme ossigenasi-1, le perossiredossine, le tioredossine e le glutaredossine). Queste due classi di antiossidanti spesso lavorano in *tandem*.

Se le concentrazioni di ROS eccedono le capacità antiossidanti della cellula stessa, o si verifica una diminuzione dei meccanismi di detossificazione, si viene a instaurare una condizione patologica che prende il nome di stress ossidativo[1]. L'espressione "stress ossidativo" è stata introdotta per la prima volta nel 1989 da Sies che lo definì proprio come: uno squilibrio tra la produzione di specie radicaliche dell'ossigeno e i sistemi di difesa antiossidanti.

Il tessuto polmonare e le diverse cellule del sistema immunitario, coinvolte nel meccanismo infiammatorio, mostrano differenti profili antiossidanti. Tutte le principali malattie infiammatorie come asma, Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), fibrosi polmonare idiopatica, sindrome da *distress* respiratorio dell'adulto (ARDS), interstiziopatie e displasie broncopolmonari condividono la caratteristica comune di un alterato rapporto ossidanti/antiossidanti.

Istituto di Biomedicina e Immunologia Molecolare (IBIM), Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Palermo, *serena.divincenzo@ibim.cnr.it*

La BPCO, una delle malattie polmonari croniche più diffuse al mondo, è caratterizzata da una ostruzione del flusso delle vie aeree non reversibile, da una infiammazione cronica, da elevato stress ossidativo e da un accelerato invecchiamento cellulare. L'inalazione del fumo di sigaretta e di altre particelle nocive causa infiammazione polmonare che si cronicizza nei pazienti che sviluppano la BPCO. Questa risposta infiammatoria cronica può indurre distruzione del tessuto parenchimale (che determina enfisema) e può deprimere i normali meccanismi di difesa e riparazione. La BPCO, però, presenta alterazioni fisiopatologiche non soltanto a carico dell'apparato respiratorio ma anche a carico di altri distretti corporei, per cui si parla di malattia sistemica[2]. Gli effetti sistemici più comunemente associati alla BPCO comprendono: infiammazione sistemica, stress ossidativo, disfunzione della muscolatura scheletrica, perdita di peso, anomalie dello stato nutritivo e osteoporosi[2]. Per stress ossidativo si intendono le alterazioni funzionali e strutturali causate dai ROS. Il fumo di tabacco è già di per sé una potente sorgente di ROS ma a questi si vanno a sommare le specie reattive prodotte, in particolare, dai neutrofili iper-attivati, a causa proprio dell'esposizione al fumo di sigaretta. Tutto questo non fa che ridurre ulteriormente la capacità antiossidante dei tessuti e indurre danno epiteliale, attivazione dei macrofagi residenti nelle vie aeree, squilibrio tra proteasi e anti-proteasi e aumentato rischio di sviluppare cancro polmonare. Numerosi studi hanno riportato alterazioni nei livelli di stress ossidativo, citochine circolanti, proteine della fase acuta e nel livello di attivazione delle cellule circolanti nella BPCO soprattutto nel corso delle riacutizzazioni della patologia[1]. Tuttavia, l'ossidazione è presente anche in condizioni stabili di malattia, come dimostrato dagli elevati livelli di perossidazione lipidica, un *marker* dello stress ossidativo, riportati nel siero dei pazienti con BPCO stabile.

L'insulto dovuto alle sostanze nocive e ossidanti contenute nel fumo di sigaretta è subìto in prima istanza dall'epitelio bronchiale che rappresenta la prima barriera di difesa delle vie aeree. Le cellule epiteliali rispondono all'insulto del fumo di sigaretta attivando risposte innate (attivazione del recettore TLR4), rilasciando antibiotici naturali (le defensine) e muco e coordinando l'infiammazione locale e la risposta immune tramite il rilascio di citochine e chemochine. L'insulto dovuto al contatto con queste sostanze tossiche crea danni alla singola cellula che reagisce innescando dei meccanismi di riparo quali detossificazione da ROS, blocco del ciclo cellulare e riparo del DNA ma il protrarsi nel tempo dell'insulto porta a un rallentamento di questi meccanismi di difesa interni, ad alterata risposta a farmaci come i corticosteroidi e a un'inefficienza dei sistemi di riparazione con conseguenti modificazioni strutturali e morfologiche che promuovono o morte per apoptosi, o trasformazione neoplastica o senescenza (Figura 1).

La BPCO viene considerata una malattia caratterizzata dalla combinazione di processi infiammatori e di invecchiamento. L'incidenza della BPCO aumenta con l'età e inoltre le alterazioni strutturali del polmone del paziente BPCO rispecchiano quelle tipiche dell'anziano.

Una delle principali cause che concorrono a determinare le numerose alterazioni morfofunzionali proprie dell'*aging* sembra essere proprio il danno ossidativo[3]. Oggi, infatti, si ritiene che alla base dei processi di invecchiamento cellulare vi siano *pathway* redox-mediati e mitocondrio-dipendenti. Alti livelli di radicali liberi e di prodotti della perossidazione delle membrane lipidiche, infatti, sono in grado di modulare l'attivazione di alcuni fattori di

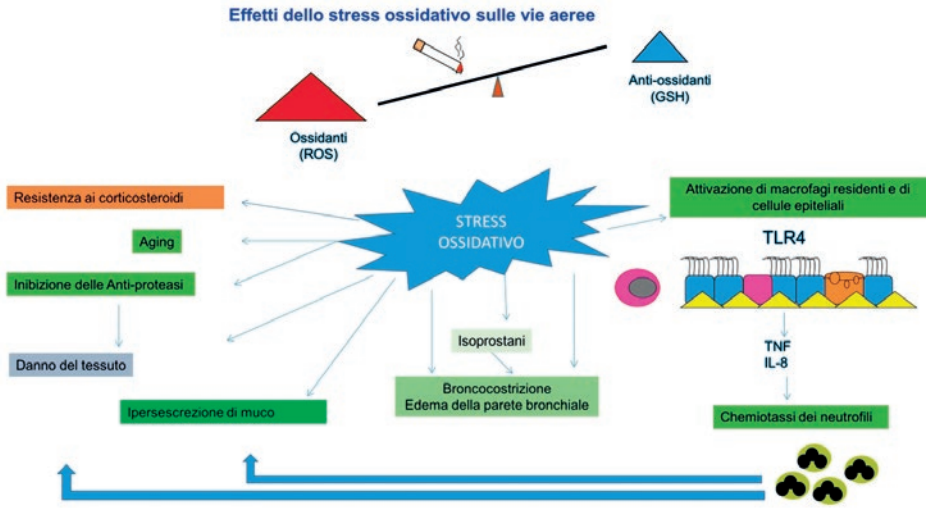

Figura 1. Effetti dello stress ossidativo sulle vie aeree.

trascrizione, direttamente, mediante la modificazione di alcuni residui aminoacidici o indirettamente, mediante la formazione di ponti sulfidrilici in prossimità dei *binding domain* a livello del DNA; tali modificazioni possono tradursi nell'attivazione o disattivazione dei fattori di trascrizione interessati. È noto che fattori di trascrizione legati ai processi di invecchiamento cellulare e alla longevità come p21 e p53, AP-1 e NF-kappaB sono altamente sensibili allo stato redox cellulare. Già nel 1956 Harman formulò la cosiddetta **teoria radicalica** la quale sostiene, infatti, che l'invecchiamento sarebbe il prodotto di una serie di reazioni ossidative di natura radicalica (non più bilanciate da un efficiente sistema antiossidante) in grado di accelerare la degradazione dei sistemi biologici determinando un'usura somatica. La longevità dipenderebbe dunque dall'efficienza dei sistemi di protezione antiossidante[3].

L'attivazione del processo di senescenza cellulare porta all'arresto irreversibile della proliferazione cellulare con lo scopo di prevenire la trasmissione del danno alle cellule figlie mantenendo al contempo la cellula metabolicamente attiva. I *pathway* di regolazione della senescenza cellulare sono diversi, i più conosciuti sono quelli regolati da p53 e pRB, geni soppressori tumorali iperattivati nelle cellule senescenti, che sembrano essere dei veri e propri controllori del traffico delle vie che regolano il ciclo cellulare. I segnali di attivazione della senescenza, abbiamo detto, possono essere di varia natura e talvolta cumulativi: infatti, livelli combinati di stress intra o extracellulari possono determinare quanto velocemente le cellule vanno incontro a senescenza. Anche se diversi stimoli possono indurre la senescenza, essi appaiono convergere su uno o entrambi i *pathway* che instaurano e mantengono attivo l'arresto della crescita cellulare. Oltre a p53 e pRB, molti sono i geni che subiscono un'alterazione della loro espressione e molteplici sono i cambiamenti funzionali e morfologici adottati dalle cellule senescenti. Certamente un ruolo centrale è altresì svolto dalla riduzione di espressione e attività di sistemi *anti-aging* fra cui la Sirtuina-1 (SIRT-1), una deacetilasi istonica con funzione *anti-aging*. L'espressione di SIRT-1 è ridotta nel polmone dei pazienti BPCO. SIRT-1, infatti, riduce il processo di *inflammaging* controllando differenti meccani-

smi incluso la deacetilazione e l'attivazione di Forkhead Box class O3 (FoxO3). FoxO3 è un fattore di trascrizione la cui espressione è ridotta nei pazienti BPCO e la cui funzione serve a ridurre l'attivazione del fattore di trascrizione pro-infiammatorio NF-kappaB e a limitare il rilascio di citochine come IL-8. Il fumo di sigaretta è sicuramente responsabile di queste alterazioni come dimostrato in diversi studi sperimentali su cellule epiteliali delle vie aeree[4].

L'invecchiamento quindi è un fenomeno complesso, eterogeneo e multifattoriale il quale è conseguenza di differenti interazioni tra geni e ambiente. La senescenza o *aging* in realtà è un processo fisiologico che si verifica dopo che la fase riproduttiva della vita si è conclusa e che si manifesta come il progressivo declino dell'omeostasi, portando a un incrementato rischio di malattie o di morte. Nel caso della BPCO, però, è stato dimostrato che questo naturale processo risulta accelerato dal continuo insulto causato dal fumo di sigaretta che porta a stress ossidativo e a una esacerbazione del processo infiammatorio[5]. Quindi l'accelerato *aging* è il risultato di complessi fenomeni nei quali sono coinvolti il fallimento nell'eliminazione dei ROS e il fallimento dei processi di riparazione del DNA. Le prospettive future saranno principalmente indirizzate alla scoperta di terapie in grado di migliorare l'efficienza dei meccanismi di riparazione e di limitare lo stress ossidativo così da riportare il processo di invecchiamento del tessuto polmonare alla naturale evoluzione.

Bibliografia

1) Langen RC, Korn SH, Wouters EF. *ROS in the local and systemic pathogenesis of COPD*. Free Radic Biol Med 2003; 35: 226-35.
2) Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. *Systemic effects in COPD*. Chest 2002; 121.
3) Harman D. *Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry*. J Gerontol 1956; 11: 298-300.
4) Di Vincenzo S, Heijink IH, Noordhoek JA, et al. *SIRT1/FoxO3 axis alteration leads to aberrant immune responses in bronchial epithelial cells*. J Cell Mol Med 2018; 22: 2272-82.
5) Ito K, Barnes PJ. *COPD as a disease of accelerated lung aging*. Chest 2009; 135: 173-80.

2019 CONGRESSO NAZIONALE AAIITO
Associazione Allergologi ed Immunologi Italiani Territoriali ed Ospedalieri

Associazione Allergologi Immunologi Italiani Territoriali e Ospedalieri
AAIITO

AIM GROUP INTERNATIONAL
SEGRETERIA ORGANIZZATIVA
AIM Group International
Sede di Firenze
Viale G. Mazzini, 70 - 50132 Firenze
Tel. 055 233881 - Fax 055 3906908
aaiito2019@aimgroup.eu
www.aimgroupinternational.com

www.aaiito.it