

L' ossido nitrico

L'ossido nitrico è stato considerato fino alla fine degli anni '70 un semplice gas, ad azione inquinante se non addirittura tossico per l'organismo. Viene prodotto in natura in notevoli quantità per attività batterica e si genera artificialmente nelle emissioni degli impianti fissi di combustione e del traffico motorizzato. Si pensi che esso rappresenta il 98% circa dei prodotti emessi dallo scarico di un motore a scoppio.

Nei successivi anni 80 si andò tuttavia facendo strada il concetto che il gas non fosse un semplice prodotto di rifiuto ma che fosse implicato in importanti processi biologici.

Ferid Murad, medico e farmacologo di Houston, scoprì nel 1977 che la nitroglicerina e derivati provocavano vasodilatazione mediante la liberazione di ossido nitrico.

Robert F. Furchott, farmacologo di New York, nel 1980 descrisse il rilasciamento dei vasi come conseguenza del **fattore EDFR** (fattore di rilasciamento endoteliale).

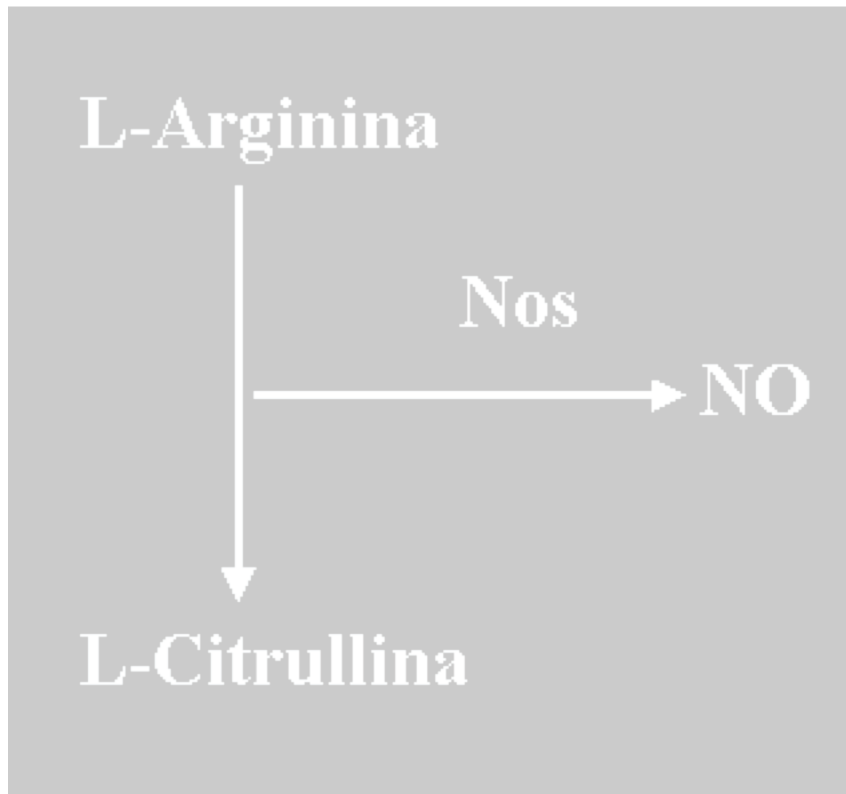
Nel 1986 lo stesso **Furchott** e contemporaneamente (ma indipendentemente) **Louis J. Ignarro**, farmacologo di Los Angeles, dimostrarono che il fattore EDFR si identificava con l'ossido nitrico.

Nel 1992 la rivista "**Science**" definì l'ossido nitrico "**molecola dell'anno**". Da allora gli studi sull'argomento si moltiplicarono.

I maggiori e più importanti contributi si devono comunque ai predetti ricercatori **L. Ignarro, F. Murad e R. Furchott**, insigniti nel 1998 per le loro ricerche del premio Nobel per la Medicina. Essi dimostrarono che l'ossido nitrico si comportava nell'organismo vivente come un messaggero e che era implicato in una serie molteplice di processi biologici. Murad ipotizzò addirittura che esso potesse regolare anche l'attività ormonale.

Ormai è chiaro che l'ossido nitrico negli organismi viventi animali e vegetali si comporta come una molecola messaggera, capace di innescare una serie di effetti, molti dei quali non ancora ben conosciuti, sia di tipo fisiologico che patologico.

Nell'organismo si produce durante la **conversione della L-Arginina in L-Citrullina** per azione degli enzimi **Nos (ossido nitrico sintetasi)**. Il gas ha una sopravvivenza brevissima e degrada rapidamente in nitriti, nitrati, ossidrilici e altri derivati catabolici.



Gli **enzimi NOS** sono sostanzialmente di due tipi:

a) **costitutivo o c-Nos** (di cui i principali conosciuti sono l'**endoteliale** o **e-Nos** e il **neuronale** o **n-Nos**), Ca^{+++} dipendenti, si attivano in relazione a stimoli emodinamici e in genere producono piccole quantità di NO.

b) **inducibile o i-Nos**, Ca^{+++} indipendente, correlato a fattori immunologici e può produrre grandi quantità di NO.

Non a caso è proprio l'i-Nos ad essere implicato nei processi patologici quali infezioni, tumori, apoptosi cellulare, etc.

Infatti mentre una produzione limitata di ossido nitrico assicura un'omeostasi fisiologica di tanti apparati e tessuti, una eccessiva produzione comporta inevitabilmente il danno tissutale e la morte cellulare. D'altra parte è proprio l'ossido nitrico a difenderci dalle infezioni per la sua azione battericida e dai tumori per la sua capacità di indurre la morte cellulare. L'attivazione dell'enzima c-Nos è indotta soprattutto da sostanze quali l'acetilcolina, le bradichinine, la serotonina, l'ADP, etc. Viceversa l'attivazione dell'i-Nos è promossa dai liposaccaridi, interferone γ , citochine ed endotossine batteriche.

c-NOS : e-NOS (cellule endoteliali)



: n-NOS (neuroni, cell. muscolari striate, epitelio polmonare, β -pancreatiche, renali, etc)

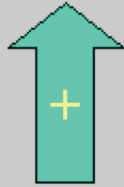
Ach (acetilcolina)

Bk (bradichinine)

5-Ht (serotonina)

ADP (adenosina difosfato)

i-NOS (macrofagi, fibroblasti, neutrofili, cellule muscolari lisce)



LPS (lipolisaccaridi)

INF g (interferone g)

Citochine

Endotossine

Le attività svolte dall'ossido nitrico sono molteplici e con il progredire degli studi se ne scoprono sempre di nuove. Le meglio conosciute sono quelle su :

- 1) **apparato cardio-circolatorio**
- 2) **sistema polmonare**
- 3) **sistema immunitario**
- 4) **sistema nervoso**

Non mancano tuttavia le osservazioni e gli studi sul ruolo svolto dall' NO anche in altri parenchimi e organi, quali quello renale, gastroduodenale, osseo, articolare, etc.

Per ulteriori approfondimenti si rimanda ai seguenti siti web:

1) Italian Nitric Oxide Club

http://www.inoc.it/congressi/pag_congressi/23_11_2000.html

2) Benoni G.: Interazioni tra ossido nitrico e prostaglandine nell'infiammazione e nell'immunità

<http://centri.univr.it/ricerca/FullText/Progetti/137.htm>

3) Franco L. : Ruolo dell'ossido nitrico, prostaglandine e citochine nelle infezioni gastrointestinali da Helicobacter pylori

<http://centri.univr.it/ricerca/FullText/Progetti/418.htm>

4) Cattelan I., De Michele R., Carimi F., Zottini M., Lo Schiavo F., Terzi M.: Ruolo dell'ossido nitrico come probabile secondo messaggero nella risposta a stress biotici e abiotici in colture di arabidopsis

<http://www.infodomus.it/SIFV/risorse/abstractSIFV/zattini.doc>

5) Martelletti p. et Al. : L'ossido nitrico alla base di una nuova teoria sulla cefalea a grappolo

http://www.sameint.it/sisc/news/ossido_g.htm

6) Fiorucci S. : Ossido nitrico e protezione cellulare. 6° Conv.monotematico SIF, Milano 31 Maggio 2002

http://farmacologiasif.unito.it/archivio/congressi/6mono2002/6mono2002_sif_fiorucci.pdf

7) Reproductive & Cardiovascular disease research group.

St. George's hospital medical school, London

<http://www.sghms.ac.uk/depts/immunology/~dash/no/>

8) S.I.F. (Società Italiana di Farmacologia)

6° Convegno Monotematico Milano 31 Maggio 2002

http://farmacologiasif.unito.it/archivio/congressi/6mono2002/6mono2002_pos.htm

9) The Nitric Oxide Home Page

<http://darwin.apnet.com/no/>

10) Pall, Martin L.

Chronic Fatigue Syndrome

Fibromyalgia, Excessive Nitric Oxide/Peroxynitrite and Excessive NMDA Activity

Multiple Chemical Sensitivity - The End of Controversy

[School of Molecular Biosciences, Washington State University](#)

11) National Academy of Sciences:

Nitric Oxide in Biology and Medicine

<http://www.beyonddiscovery.org/content/view.page.asp?I=981>

12) The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1998

Robert F. Furchgott - Louis J Ignarro - Ferid Murad

<http://www.nobel.se/medicine/laureates/1998/illpres/index.html>

13) Annals of the New York Academy of Sciences : Nitric Oxide

<http://www.annalsnyas.org/cgi/collection/no>