

OSSIGENO - OXYGÈNE

THE OXYGEN REVOLUTION

DR. MED. CLAUDIO CAMPONOVO

PRESIDENTE SUHMS

SUISSE UNDERWATER & HYPERBARIC MEDICAL SOCIETY

L'ossigeno è fondamentale per la vita.

Senza non sarebbe stata possibile l'evoluzione della grandissima parte degli animali.

Le cellule hanno bisogno di ossigeno per sfruttare l'energia contenuta negli alimenti, grazie all'azione di appositi organelli, i **mitochondri**.

Ma questo è solo un piccolo pezzo di un complesso macchinario biologico che permette a tutti i tessuti del corpo di usufruire dell'ossigeno che respiriamo e di far fronte anche alla sua scarsità: ipossia.

Si tratta di adattamenti fisiologici di base, come l'aumento del ritmo respiratorio mentre facciamo uno sforzo, o molto più sottili, come la formazione dei vasi sanguigni e della placenta.

L'oxygène est essentiel à la vie.

Sans cela, l'évolution de la grande majorité des animaux n'aurait pas été possible.

Les cellules ont besoin d'oxygène pour exploiter l'énergie contenue dans les aliments, grâce à l'action d'organelles spéciales, les **mitochondries**.

Mais ce n'est qu'une petite pièce d'un mécanisme biologique complexe qui permet à tous les tissus de l'organisme d'utiliser l'oxygène que nous respirons et de faire face à sa rareté : l'hypoxie.

Il s'agit d'adaptations physiologiques de base, comme l'augmentation du rythme respiratoire lors d'un effort ou d'adaptations beaucoup plus subtiles, comme la formation des vaisseaux sanguigni et du placenta.

OSSIGENO - STORIA / OXYGÈNE - HISTORIQUE

- **STEPHEN HALES** (1677–1761) "VEGETABLES STATICKS" DEL 1727
- **JOSEPH BLACK** (1728-1799)
- NEL 1766 **HENRY CAVENDISH** (1731-1810)
- NEL 1772, INVECE, **DANIEL RUTHERFORD** (1749-1819)
- **JOSEPH PRIESTLEY** (1733-1804) "EXPERIMENT AND OBSERVATION ON DIFFERENT KINDS OF AIR", : L'ARIA NITROSA (OSSIDO NITRICO, NO) E L'ARIA ACIDA (ACIDO CLORIDRICO GASSOSO, HCl). 1774, OTTIENE ANCORA UN'ALTRA ARIA CHE IDENTIFICÒ COME "ARIA DEFLOGISTICATA". SI TRATTAVA DELL'OSSIGENO (O)
- FARMACISTA SVEDESE **WILHELM SCHEELE** (1742-1786) CHE LO IDENTIFICÒ COME "ARIA DI FUOCO"
- **ANTOINE LAVOISIER** (1743-1794) FU IL PRIMO AD INQUADRARE IL FENOMENO NELLA GIUSTA MANIERA, L'ARIA DEFLOGISTICATA, CHE DENOMINÒ OSSIGENO, ARRIVÒ A CONCLUDERE CHE L'ARIA ATMOSFERICA FOSSE UN MISCUGLIO COMPOSTO PRINCIPALMENTE DI OSSIGENO E AZOTO E INDENTIFICÒ LA COMPOSIZIONE DELL'H₂O.
- **Stephen Hales** (1677–1761) "Vegetables Staticks" del 1727
- **Joseph Black** (1728-1799)
- En 1766 **Henry Cavendish** (1731-1810)
- En 1772, invece, **Daniel Rutherford** (1749-1819)
- **Joseph Priestley** (1733-1804) "Experiment and Observation on Different kinds of Air", : l'air nitreux (oxyde nitrique, NO) et l'air acide (gaz d'acide chlorhydrique, HCl). En 1774, il obtient encore un autre air qu'il identifie comme "**air déflogistique**". C'était de l'oxygène (O).
- Un pharmacien suédois, **Wilhelm Scheele** (1742-1786) qui l'a identifié comme "**air de feu**".
- **Antoine Lavoisier** (1743-1794) a été le premier à bien cerner le phénomène, a déflogistiqué l'air, qu'il a appelé oxygène, et est arrivé à la conclusion que l'air atmosphérique était un mélange composé principalement d'oxygène et d'azote. Il a aussi identifié la composition de l'H₂O.

COMPOSIZIONE CHIMICA MEDIA AL SUOLO

(LE PERCENTUALI INDICATE SONO IN VOLUME)

- Azoto (N2): 78,084%
- Ossigeno (O2): 20,946%
- Argon (Ar): 0,934%
- Anidride carbonica (CO2): 0,0407% (407 ppm)[4]
- Neon (Ne): 0,0018% (18 ppm)
- Elio (He): 0,000524% (5 ppm)
- Metano (CH4): 0,00016% (2 ppm)
- Kripton (Kr): 0,000114% (1,1 ppm)
- Idrogeno (H2): 0,00005% (0,5 ppm)
- Xeno (Xe): 0,0000087% (0,08 ppm).

COMPOSITION CHIMIQUE MOYENNE DU SOL

(POURCENTAGES INDIQUÉS EN VOLUME)

- Azote (N2): 78,084%
- Oxygène (O2): 20,946%
- Argon (Ar): 0,934%
- Dioxyde de carbone (CO2): 0,0407% (407 ppm)[4]
- Néon (Ne): 0,0018% (18 ppm)
- Hélium (He): 0,000524 (5 ppm)
- Méthane (CH4): 0,00016% (2 ppm)
- Krypton (Kr): 0,000114% (1,1 ppm)
- Dihydrogène (H2): 0,00005% (0,5 ppm)
- Xénon (Xe): 0,0000087% (0,08 ppm).

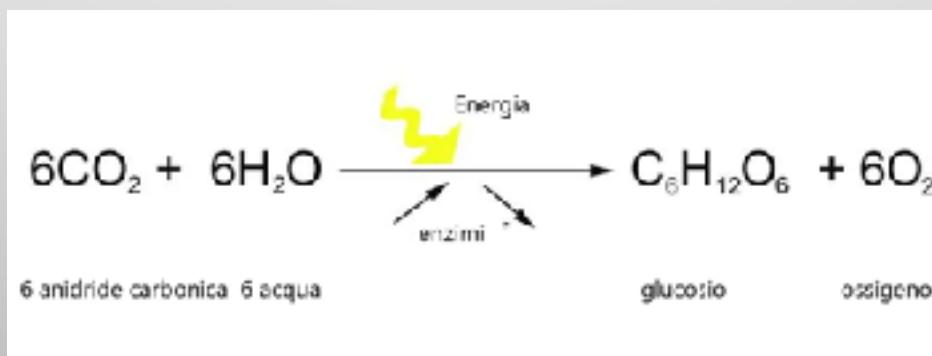
OSSIGENO – STORIA, l'origine della vita

L'ossigeno è nato e si è diffuso grazie alla fotosintesi clorofilliana dei primi organismi unicellulari, Tali organismi vivevano nei fondali del mare, formando stromatoliti. I batteri riuscivano a trasformare l'energia prodotta dai raggi del sole in cibo, grazie alla fotosintesi clorofilliana. In questo modo, dall'anidride carbonica e dall'acqua riuscivano a produrre glucosio e un altro elemento fondamentale: **l'ossigeno**.

OXYGÈNE – HISTORIQUE, l'origine de la vie

L'oxygène est né et s'est répandu grâce à la photosynthèse chlorophyllienne des premiers organismes unicellulaires.

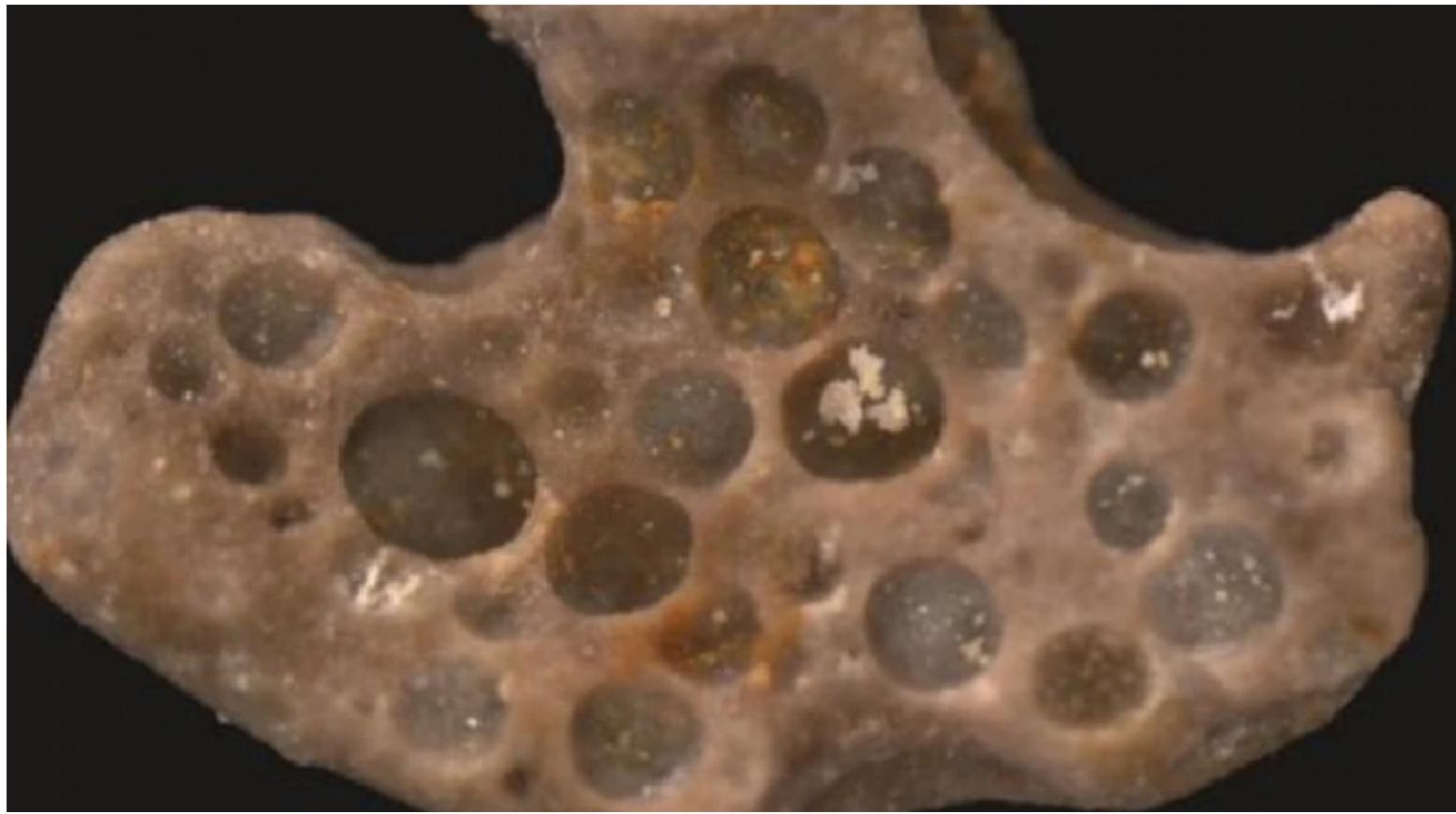
Ces organismes vivaient sur le fond marin, formant des stromatolites. Les bactéries étaient capables de convertir l'énergie produite par les rayons du soleil en nourriture par photosynthèse. Ils ont ainsi pu produire du glucose à partir de dioxyde de carbone et d'eau, ainsi que d'un autre élément essentiel : **l'oxygène**.



OSSIGENO – STORIA, L'ORIGINE DELLA VITA OXYGÈNE - HISTORIQUE, L'ORIGINE DE LA VIE

- **LE STROMATOLITI** (DAL GRECO ΣΤΡΩΜΑ, STRŌMA, TAPPETO, COPERTA E ΛΙΘΟΣ, LÌTHOS, PIETRA) SONO STRUTTURE SEDIMENTARIE, APPARTENENTI AL GRUPPO DEI CALCARI NON PARTICELLARI BIOCOSTRUITI, FINEMENTE LAMINATE, DOVUTE ALL'ATTIVITÀ DI MICRORGANISMI BENTONICI FOTOSINTETICI, SPECIALMENTE **CIANOBATTERI** (PROCARIOTI FOTOSINTETICI).
- **LES STROMATOLITES** (DU GREC ΣΤΡΩΜΑ, STRŌMA, TAPIS, COUVERTURE, ET ΛΙΘΟΣ, LÌTHOS, PIERRE) SONT DES STRUCTURES SÉDIMENTAIRES FINEMENT LAMINÉES APPARTENANT AU GROUPE DES CALCAIRES NON PARTICULAIRES BIOCONSTRUITS DUS À L'ACTIVITÉ DE MICRO-ORGANISMES BENTHIQUES PHOTOSYNTHÉTIQUES, NOTAMMENT DES **CYANOBACTÉRIES** (PROCARYOTES PHOTOSYNTHÉTIQUES).





Bolle di ossigeno di 1,6 miliardi di anni fa. *University of Southern Denmark*

OSSIGENO – STORIA, l'origine della vita

OXYGÈNE – HISTORIQUE, origine de la vie

- L'O è il terzo elemento più abbondante dell'universo, dopo l'idrogeno e l'elio.
- Circa 300 milioni di anni fa, periodo Carbonifero (periodo geologico dell'area paleozoica), i livelli di ossigeno atmosferico raggiunsero un massimo del **35%** (grandi dimensioni di animali e insetti in questo periodo storico).
- Oggi l'ossigeno costituisce il 20,8% dell'atmosfera terrestre e qualsiasi minimo cambiamento può avere un impatto drammatico su tutti i livelli della fisiologia dei mammiferi.
- La capacità di mantenere l'omeostasi dell'ossigeno è essenziale per la sopravvivenza.
- Tutti i sistemi fisiologici dei mammiferi si sono evoluti per garantire il livello ottimale di ossigeno fornito a tutte le cellule dell'organismo.
- Ciò è emerso attraverso l'evoluzione di una complessa infrastruttura fisiologica per l'erogazione di ossigeno (i polmoni), i "trasportatori" dell'ossigeno (eritrociti e plasma), le vie di trasporto dell'ossigeno (sistema vascolare) e la pompa (cuore).
- Sia lo sviluppo che la regolazione di questi sistemi in tutti gli organismi forniscono la base per l'omeostasi dell'ossigeno.
- L'oxygène est le troisième élément le plus abondant dans l'univers, après l'hydrogène et l'hélium.
- Il y a environ 300 millions d'années, au cours de la période carbonifère (période géologique de l'ère paléozoïque), les niveaux d'oxygène atmosphérique ont atteints un maximum de **35 %** (un grand nombre d'animaux et d'insectes ont été découverts au cours de cette période).
- Aujourd'hui, l'oxygène représente 20,8 % de l'atmosphère terrestre et tout petit changement peut avoir un impact dramatique sur tous les niveaux de la physiologie des mammifères.
- La capacité à maintenir l'homéostasie de l'oxygène est essentielle à la survie.
- Tous les systèmes physiologiques des mammifères ont évolués pour assurer un niveau optimal d'oxygène à toutes les cellules du corps.
- Cela est dû à l'évolution d'une infrastructure physiologique complexe pour l'apport d'oxygène (les poumons), les "transporteurs" d'oxygène (érythrocytes et plasma), les voies de transport de l'oxygène (système vasculaire) et la pompe (cœur).
- Le développement et la régulation de ces systèmes dans tous les organismes constituent la base de l'homéostasie de l'oxygène.

OSSIGENO – introduzione / OXYGÈNE – introduction

- Un **metabolismo efficace** dipende fortemente da un ristretto range terapeutico dell'ossigeno.
- Bassi livelli di ossigeno, **ipossia**, sono uno dei più potenti induttori dell'espressione genica, dei cambiamenti metabolici e dei processi rigenerativi:
 - Angiogenesi
 - Stimolazione della proliferazione, migrazione e differenziazione delle cellule staminali.
- Il rilevamento della diminuzione dei livelli di ossigeno (ipossia) o dell'aumento (iperossia) dei livelli di ossigeno avviene attraverso chemiorecettori specializzati e attraverso cambiamenti metabolici a livello cellulare che ne regolano la risposta.

- Un **métabolisme efficace** dépend fortement d'une marge thérapeutique étroite de l'oxygène.
- Les faibles niveaux d'oxygène, **l'hypoxie**, sont l'un des plus puissants inducteurs de l'expression génétique, des changements métaboliques et des processus régénératifs :
 - Angiogenèse
 - Stimulation de la prolifération, de la migration et de la différenciation des cellules souches.
- La détection d'une diminution (hypoxie) ou d'une augmentation (hyperoxie) des niveaux d'oxygène se fait par le biais de chémorécepteurs spécialisés et par des changements métaboliques au niveau cellulaire qui régulent la réponse.

OSSIGENO – introduzione / OXYGÈNE – introduction

- Nella cellula, le fluttuazioni delle concentrazioni di **ossigeno libero**, piuttosto che il livello assoluto di ossigeno, possono essere interpretate come una mancanza di ossigeno.
- Pertanto, aumenti intermittenti della concentrazione di ossigeno, possono indurre molti dei mediatori e dei meccanismi cellulari che, di solito, vengono indotti durante l'ipossia. Questo è il cosiddetto paradosso iperossico-ipossico:

Hyperoxic-Hypoxic Paradox, HHP

- Dans la cellule, les fluctuations des concentrations **d'oxygène libre**, plutôt que le niveau absolu d'oxygène, peuvent être interprétées comme un manque d'oxygène.
- Par conséquent, les augmentations intermittentes de la concentration d'oxygène peuvent induire un grand nombre de médiateurs et de mécanismes cellulaires qui sont habituellement induits pendant l'hypoxie. C'est ce qu'on appelle le paradoxe hyperoxique-hypoxique :
Paradoxe hyperoxique-hypoxique, HHP



IL NOBEL PER LA MEDICINA 2019 AI
SENSORI CELLULARI PER L'OSSIGENO

PRIX NOBEL DE MÉDECINE 2019 POUR
LES CAPTEURS D'OXYGÈNE CELLULAIRES

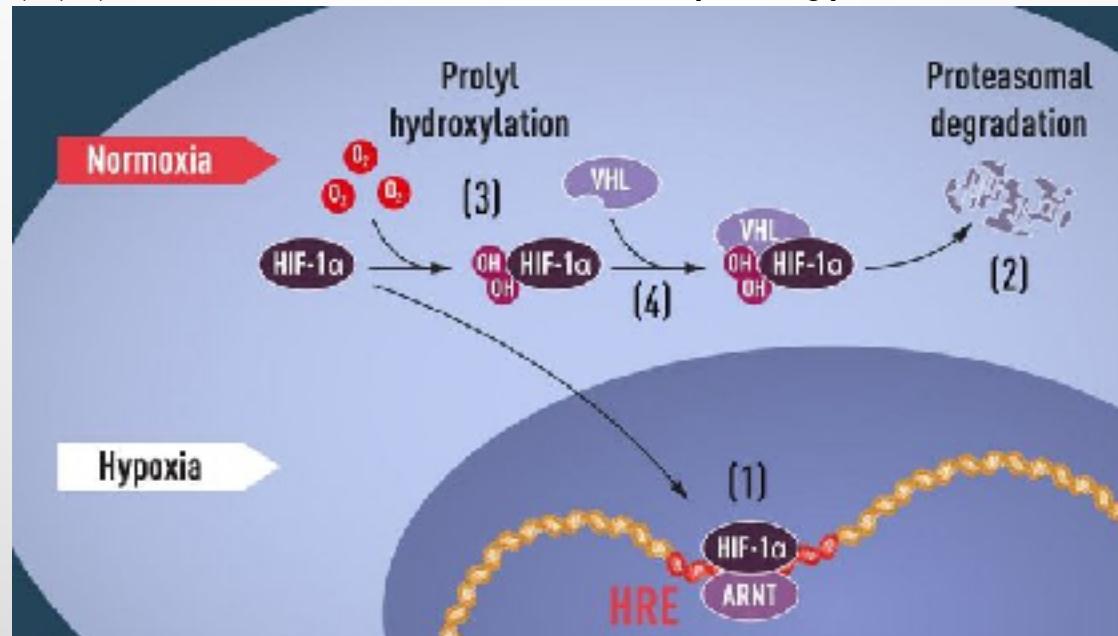
Da sinistra / Depuis la gauche: Gregg Semenza, Peter Radcliff e William Kaelin (© Nobel Media)

- PREMIO NOBEL NEL 1931 A OTTO WARBURG PER AVER SCOPERTO LE BASI DELLA RESPIRAZIONE CELLULARE
 - PREMIO NOBEL NEL 1938 A CORNEILLE HEYMANS PER AVER SCOPERTO I RECETTORI SITUATI NELLA CAROTIDI CHE REGOLANO IL RITMO DELLA RESPIRAZIONE IN FUNZIONE DELLA DISPONIBILITÀ DI OSSIGENO.
 - IN QUESTO LUNGO FILONE DI RICERCA S'INSERISCONO I PREMI NOBEL DEL 2019
-
- OTTO WARBURG: PRIX NOBEL EN 1931 POUR AVOIR DÉCOUVERT LA BASE DE LA RESPIRATION CELLULAIRE
 - CORNEILLE HEYMANS: PRIX NOBEL EN 1938 POUR AVOIR DÉCOUVERT DES RÉCEPTEURS DANS LES ARTÈRES CAROTIDES QUI RÉGULENT LE RYTHME DE LA RESPIRATION EN FONCTION DE LA DISPONIBILITÉ DE L'OXYGÈNE.
 - LES PRIX NOBEL 2019 S'INSCRIVENT DANS CETTE LONGUE LIGNÉE DE RECHERCHES

PREMIO NOBEL 2019 / PREMIO NOBEL 2019

- **SELENZA** HA AVUTO UN RUOLO DI PIONIERE NEGLI STUDI SU UN MECCANISMO FONDAMENTALE DI ADATTAMENTO ALLA MANCANZA DI OSSIGENO BASATO SULL'AUMENTO DEI LIVELLI DI ERITROPOIETINA (EPO): IN PARTICOLARE LA REGOLAZIONE DEL GENE CHE CODIFICA PER L'EPO.
 - IL GRUPPO DI **SELENZA** E QUELLO DI **PETER RATCLIFFE** HANNO SCOPERTO CONTEMPORANEAMENTE CHE LA MANCANZA DI OSSIGENO CHE CONTROLLA LA REGOLAZIONE DEL GENE PER L'EPO AVVIENE IN TUTTI I TESSUTI, NON SOLO NEI RENI, DOVE È NORMALMENTE PRODOTTO L'ORMONE EPO.
 - **SELENZA** NEL 1991 HA SCOPERTO UN COMPLESSO PROTEICO CHE SI LEGA, CON UN MECCANISMO CHE DIPENDE DALL'OSSIGENO, AI TRATTI DI DNA PRECEDENTEMENTE IDENTIFICATI: IL COMPLESSO PROTEICO È STATO CHIAMATO FATTORE INDOTTO DALL'IPOSSIA (**HYPOXIA-INDUCIBLE FACTOR, HIF**).
 - NEL 1995, **SELENZA** HA IDENTIFICATO DEI GENI CHE CODIFICANO PER HIF E DUE PROTEINE CONTENUTE IN HIF IN GRADO DI LEGARSI AL DNA, I COSIDDETTI FATTORI DI TRASCRIZIONE, DENOMINATI HIF-1A E ARNT.
 - **UN MECCANISMO FONDAMENTALE PER IL METABOLISMO PREVEDE CHE I LIVELLI DI HIF-1A NELLE CELLULE SI ABBASSINO QUANDO IL LIVELLO DI OSSIGENO È ALTO, E VICEVERSA AUMENTINO QUANDO L'OSSIGENO SCARSEGGIA.**
-
- **SELENZA** A ÉTÉ LE PREMIER À ÉTUDIER UN MÉCANISME FONDAMENTAL D'ADAPTATION À LA PRIVATION D'OXYGÈNE BASÉ SUR L'AUGMENTATION DES NIVEAUX D'ÉRYTHROPOIÉTINE (EPO) : PLUS PRÉCISEMMENT, LA RÉGULATION DU GÈNE QUI CODE L'EPO.
 - LE GROUPE DE **SELENZA** ET CELUI DE **PETER RATCLIFFE** ONT DÉCOUVERTS SIMULTANÉMENT QUE LA PRIVATION D'OXYGÈNE, QUI CONTRÔLE LA RÉGULATION DU GÈNE DE L'EPO, SE PRODUIT DANS TOUS LES TISSUS ET PAS SEULEMENT DANS LES REINS, OÙ L'EPO EST NORMALEMENT PRODUITE.
 - EN 1991, SEMENZA A DÉCOUVERT UN COMPLEXE PROTÉIQUE QUI SE LISE, PAR UN MÉCANISME DÉPENDANT DE L'OXYGÈNE, À DES SEGMENTS D'ADN PRÉCÉDEMMENT IDENTIFIÉS : CE COMPLEXE PROTÉIQUE A ÉTÉ NOMMÉ **FACTEUR INDUCTIBLE PAR L'HYPoxIE (HIF)**.
 - EN 1995, **SELENZA** A IDENTIFIÉ LES GÈNES CODANT L'HIF ET DEUX PROTÉINES CONTENUES DANS L'HIF QUI PEUVENT SE LIER À L'ADN, APPELÉES FACTEURS DE TRANSCRIPTION, APPELÉS HIF-1A ET ARNT.
 - **UN MÉCANISME FONDAMENTAL DU MÉTABOLISME EST QUE LES NIVEAUX DE HIF-1A DANS LES CELLULES SONT ABAISSÉS LORSQUE LES NIVEAUX D'OXYGÈNE SONT ÉLEVÉS ET AUGMENTÉS LORSQUE L'OXYGÈNE EST FAIBLE.**

Quando i livelli di ossigeno sono bassi (ipossia), la proteina HIF-1 α è protetta dalla degradazione e si accumula nel nucleo, dove si associa all'ARNT e si lega a specifiche sequenze di DNA (HRE) nei geni regolati dall'ipossia (1). Ai normali livelli di ossigeno, HIF-1 α viene rapidamente degradata dal proteasoma (2). L'ossigeno regola il processo di degradazione aggiungendo gruppi ossidrilici (OH) all'HIF-1 α (3). La proteina VHL può quindi riconoscere e formare un complesso con HIF-1 α che porta alla sua degradazione in modo dipendente dall'ossigeno (4). (© The Nobel Committee for Physiology or Medicine. III. Mattias Karlén)



Lorsque les niveaux d'oxygène sont faibles (hypoxie), la protéine HIF-1 α est protégée de la dégradation et s'accumule dans le noyau où elle s'associe à ARNT et se lie à des séquences d'ADN spécifiques (HRE) dans les gènes régulés par l'hypoxie (1). À des niveaux d'oxygène normaux, HIF-1 α est rapidement dégradé par le protéasome (2). L'oxygène régule le processus de dégradation en ajoutant des groupes hydroxyle (OH) à HIF-1 α (3). La protéine VHL peut alors reconnaître et former un complexe avec HIF-1 α qui conduit à sa dégradation de manière oxygène-dépendante (4). (© Le comité Nobel de physiologie ou médecine. III. Mattias Karlén)

PREMIO NOBEL 2019₂ / PREMIO NOBEL 2019

- **KAELIN** SI È DEDICATO ALLA MALATTIA DI VON HIPPEL-LINDAU (VHL), CARATTERIZZATA DA UNA PREDISPOSIZIONE A DIVERSI TIPI DI CANCRO. QUESTA PREDISPOSIZIONE DIPENDE DA UN GENE, CHIAMATO ANCH'ESSO VHL, CHE CODIFICA PER UNA PROTEINA CHE PROTEGGE DAL CANCRO: SE IL GENE È MUTATO IN UNA FAMIGLIA, SI EVIDENZIA UN ALTO TASSO DI TUMORI.
- HA SCOPERTO ANCHE CHE IN CELLULE TUMORALI CON UN GENE VHL NON FUNZIONANTE, I GENI REGOLATI DALLA MANCANZA DI OSSIGENO ERANO ESPRESI IN MODO SUPERIORE ALLA NORMA.
- **RATCLIFFE**: VHL HA UN'IMPORTANTE INTERAZIONE CON LA PROTEINA HIF-1A E CON I MECCANISMI CHE LA DEGRADANO QUANDO I LIVELLI DI OSSIGENO SONO NORMALI.
- NEL 2001, INFINE, I GRUPPI DI **RATCLIFFE** E QUELLO DI **KAELIN** HANNO SCOPERTO LE MODIFICHE CHIMICHE CHE AVVENGONO IN POSIZIONI SPECIFICHE DELLA STRUTTURA DI HIF-1A CHE SPIEGANO IN CHE MODO QUESTA PROTEINA VIENE RAPIDAMENTE DEGRADATA GRAZIE A ENZIMI SENSIBILI ALL'OSSIGENO, CHIAMATI PROLIL IDROSSILASI.
- **KAELIN** S'EST CONCENTRÉ SUR LA MALADIE DE VON HIPPEL-LINDAU (VHL), QUI SE CARACTÉRISE PAR UNE PRÉDISPOSITION À PLUSIEURS TYPES DE CANCER. CETTE PRÉDISPOSITION DÉPEND D'UN GÈNE, ÉGALEMENT APPELÉ VHL, QUI CODE POUR UNE PROTÉINE PROTÉGEANT CONTRE LE CANCER : SI CE GÈNE EST MUTÉ DANS UNE FAMILLE, ON OBSERVE UN TAUX ÉLEVÉ DE TUMEURS.
- IL A ÉGALEMENT CONSTATÉ QUE DANS LES CELLULES CANCÉREUSES DONT LE GÈNE VHL NE FONCTIONNAIT PAS, LES GÈNES RÉGULÉS PAR LE MANQUE D'OXYGÈNE ÉTAIENT EXPRIMÉS À UN TAUX SUPÉRIEUR À LA NORMALE.
- **RATCLIFFE** : VHL A UNE INTERACTION IMPORTANTE AVEC LA PROTÉINE HIF-1A ET LES MÉCANISMES QUI LA DÉGRADENT LORSQUE LES NIVEAUX D'OXYGÈNE SONT NORMAUX.
- ENFIN, EN 2001, LES GROUPES DE **RATCLIFFE** ET DE **KAELIN** ONT DÉCOUVERTS DES MODIFICATIONS CHIMIQUES SURVENANT À DES POSITIONS SPÉCIFIQUES DE LA STRUCTURE DE HIF-1A QUI EXPLIQUENT COMMENT CETTE PROTÉINE EST RAPIDEMENT DÉGRADÉE PAR DES ENZYMES SENSIBLES À L'OXYGÈNE APPELÉES PROLYL HYDROXYLASES.

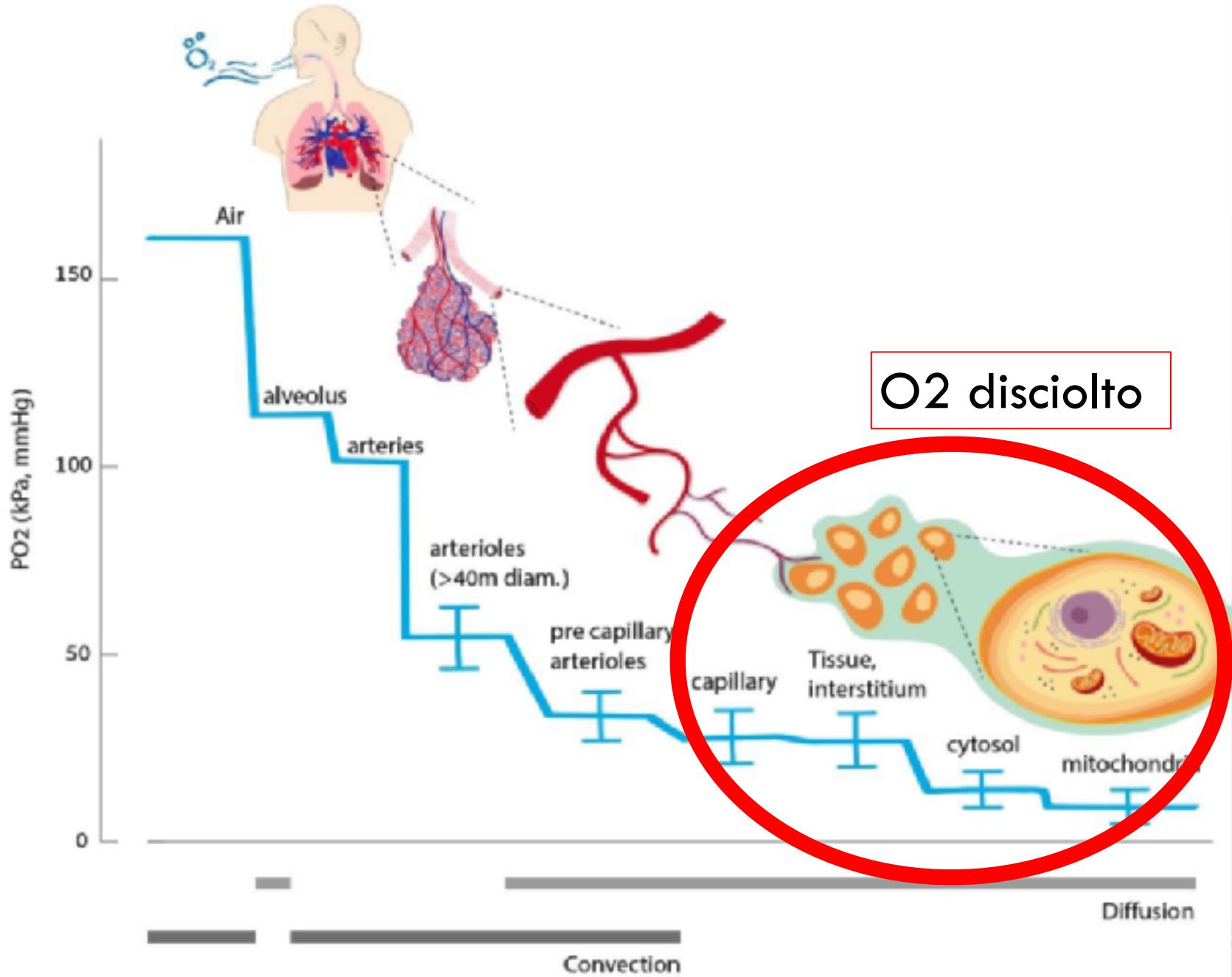
OSSIGENO – Omeostasi / OXYGÈNE – Homéostasie

TRASPORTO DI O₂

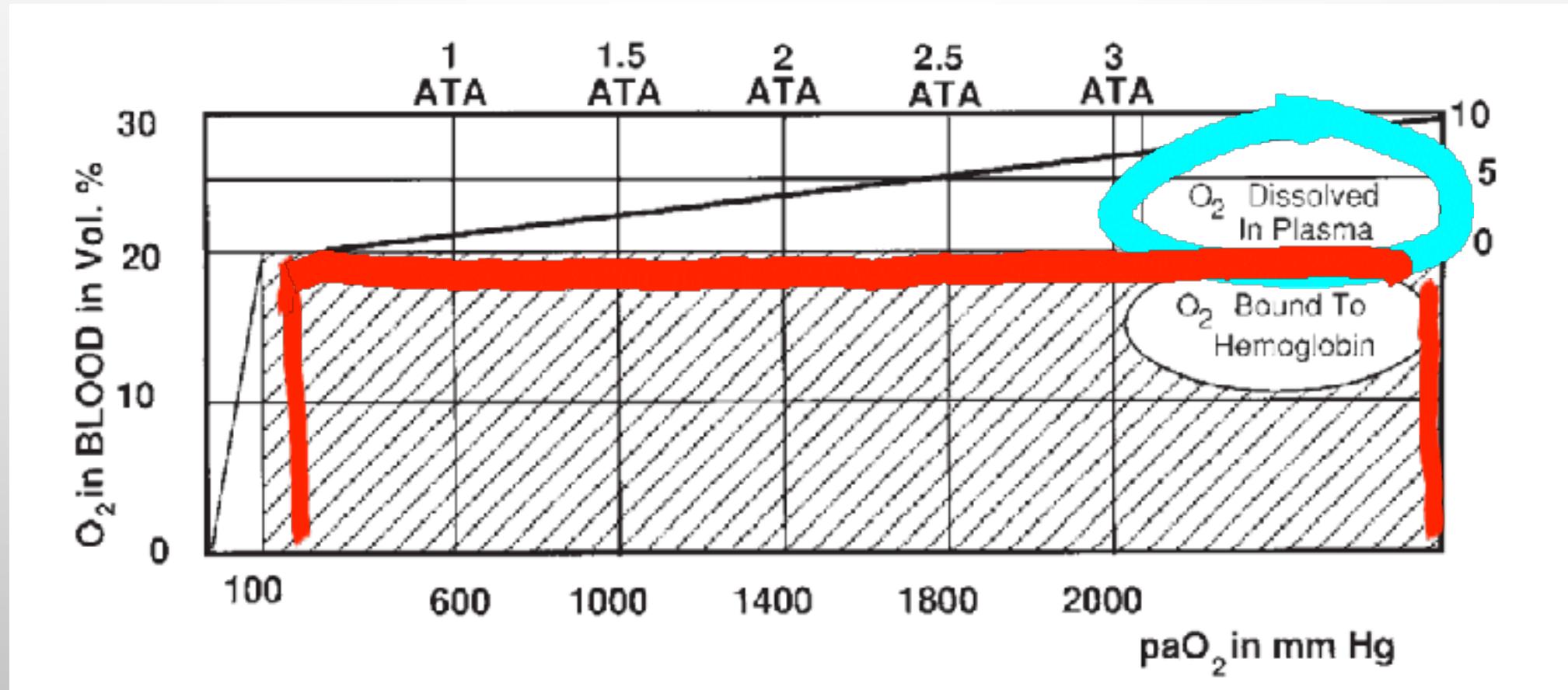
- una parte legata all'Hb, satura al 97% a pressione standard (1 Atm = 760 mmHg = 10 m H₂O)
- una parte disiolta nel plasma, la quantità disiolta nel plasma è proporzionale alla P (L. Henry)
- la quantità disiolta può diventare significativa. I gradienti di diffusione sono la **forza trainante dell'ossigeno dal plasma ai mitocondri**.
- l'ossigeno in soluzione, può raggiungere aree in cui i globuli rossi non sono in grado di passare o a causa della funzione dell'Hb compromessa
- **la frazione disiolta libera ha un effetto dominante sui mitocondri.** Si presume che l'ossigeno diffonda liberamente tra le membrane cellulari.
 - *i canali dell'acqua, come l'acquaporina-1 (aqp-1), funzionano anche come trasportatori di ossigeno*

Transport de l'oxygène

- une partie liée à l'Hb, saturée à 97% à pression standard (1 Atm = 760 mmHg = 10 m H₂O)
- une partie dissoute dans le plasma, la quantité dissoute dans le plasma est proportionnelle à P (L. Henry)
- la quantité dissoute peut devenir importante. Les gradients de diffusion constituent la force motrice de l'oxygène du plasma vers les mitochondries.
- l'oxygène contenu dans la solution peut atteindre les zones où les globules rouges ne peuvent pas passer ou en raison d'une fonction Hb altérée
- **la fraction dissoute libre a un effet dominant sur les mitochondries.** On suppose que l'oxygène diffuse librement entre les membranes cellulaires.
 - *Les canaux hydriques, tels que l'aquaporine-1 (aqp-1), fonctionnent également comme des transporteurs d'oxygène*



TRASPORTO O₂ / TRANSPORT DE L'O₂



OSSIGENO – Omeostasi / OXYGÈNE – Homéostasie

Diversi meccanismi consentono di mantenere un adeguato apporto di ossigeno.

Il rilevamento sistematico e la risposta all'**ipossia** includono:

- **Glomus** del corpo carotideo, può aumentare la ventilazione
- I **corpi neuroepiteliali** (NEB), che sono gruppi di cellule nel lume delle vie aeree, innervati dal nervo vago, che dilatano le arterie polmonari per ottimizzare lo scambio ventilazione-perfusion.
- Il **sistema adrenergico** aumenta l'attività cardiaca e la perfusione selettiva negli organi nobili.
- A **livello di organo**, le arterie si dilatano per aumentare l'erogazione di ossigeno.
- I livelli di ossigenazione sono anche percepiti dai **reni** che producono eritropoietina per regolare il numero di globuli rossi e la capacità di carico di ossigeno.
- **Meccanismi di regolazione a livello cellulare:** questi sono essenziali per la sopravvivenza in condizioni ambientali estreme e in stati patologici in cui la regolazione sistemica è insufficiente.

Plusieurs mécanismes permettent de maintenir un apport adéquat en oxygène.

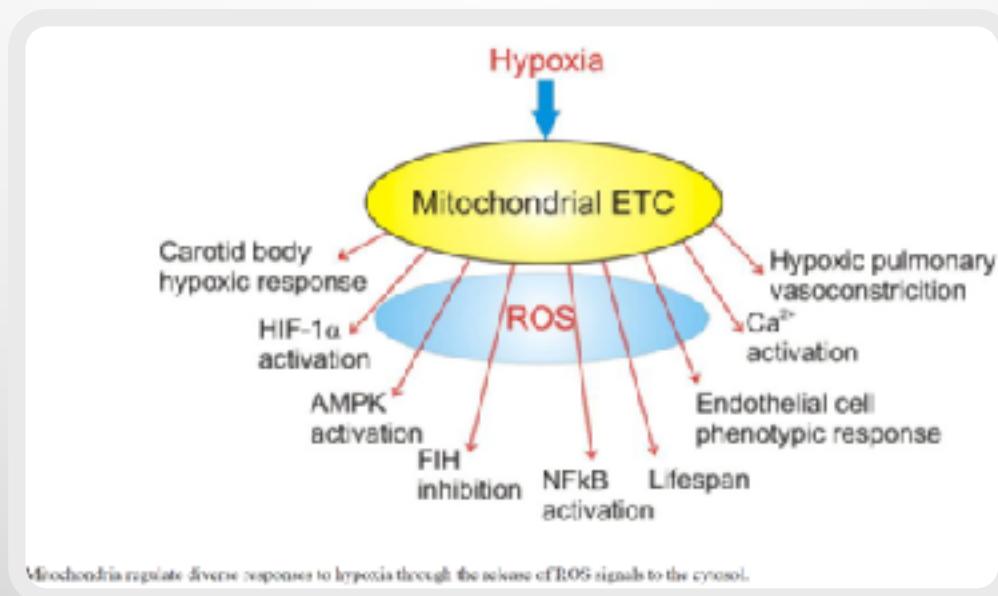
La détection et la réponse systémiques à **l'hypoxie** incluent :

- **Glomus** du corps carotidien, peut augmenter la ventilation
- Les **corps neuroépithéliaux** (CNE), groupes de cellules dans la lumière des voies respiratoires, innervés par le nerf vague, qui dilatent les artères pulmonaires pour optimiser l'échange ventilation-perfusion.
- Le **système adrénal** augmente l'activité cardiaque et la perfusion sélective des organes nobles.
- Au **niveau des organes**, les artères se dilatent pour augmenter l'apport en oxygène.
- Les niveaux d'oxygénation sont également détectés par les reins, qui produisent de l'érythropoïétine pour réguler le nombre de globules rouges et la capacité de transport de l'oxygène.
- **Mécanismes de régulation au niveau cellulaire** : ils sont essentiels à la survie dans des conditions environnementales extrêmes et dans des états pathologiques où la régulation systémique est insuffisante.

OSSIGENO – Omeostasi / OXYGÈNE – Homéostasie

MECCANISMI DI REGOLAZIONE CELLULARE

- Mitocondri utilizzano l'80% di O₂ e la pp di O₂ è molto bassa, 1-3 mmhg
- Mitocondri sensore chiave per O₂
- Mitocondri segnalano ipossia, formando ROS (specie reattive di O₂)
- Emoglobina nei GR può cambiare forma in condizioni ipossiche
- Le citocromo P-450 monooxygenasi (CYP) contengono proteine sensibili all'O₂ e sono coinvolte nella «vasocostrizione ipossica»



MÉCANISMES DE RÉGULATION CELLULAIRE

- Les mitochondries utilisent 80% d'O₂ et le pp d'O₂ est très faible, 1-3 mmHg.
- La mitochondrie est un capteur clé de l'O₂
- Les mitochondries signalent l'hypoxie en formant des ROS (espèces réactives de l'oxygène)
- L'hémoglobine du GR peut changer de forme dans des conditions hypoxiques
- Les cytochromes P-450 monooxygénases (CYP) contiennent des protéines sensibles à l'oxygène et sont impliqués dans la "vasocostriction hypoxique".

CASCATA CELLULARE INDOTTA DA IPOSSIA CASCADE CELLULAIRE INDUITE PAR L'HYPOXIE (hypoxic-induced cellular cascade)

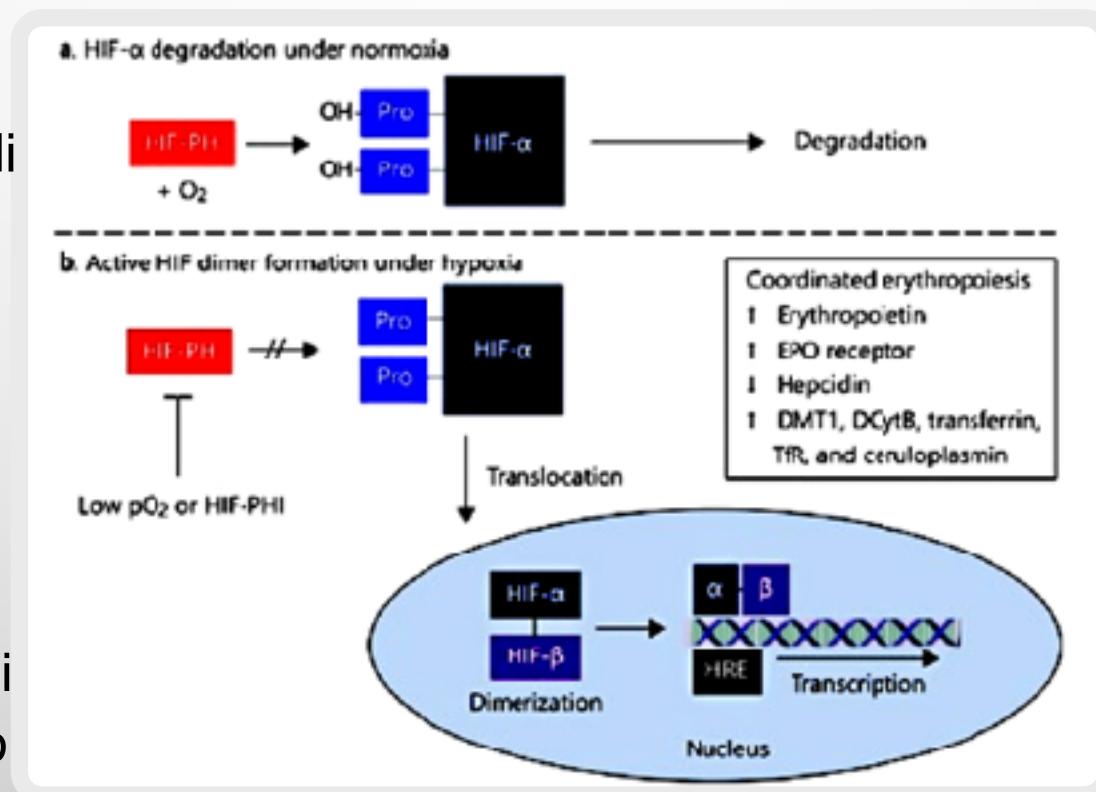
- | | |
|---|---|
| 1. HYPOXYC INDUCIBLE FACTOR - HIF | 1. HYPOXYC INDUCIBLE FACTOR - HIF |
| 2. VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR
- VEGF | 2. VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR
- VEGF |
| 3. SIRTUIN | 3. SIRTUIN |
| 4. BIOGENESI MITOCONDRIALE | 4. BIOGÉNÈSE MITOCHONDRIALE |
| 5. STEM CELLS | 5. CELLULES SOUCHES |

Ipossia è un termine relativo = è più utilmente definita come una condizione in cui il fallimento della consegna o dell'utilizzo di ossigeno limita la funzione normale.

L'hypoxie est un terme relatif = il est plus utile de la définir comme une condition dans laquelle l'incapacité à fournir ou à utiliser l'oxygène limite les fonctions normales.

HYPOXIC INDUCIBLE FACTOR

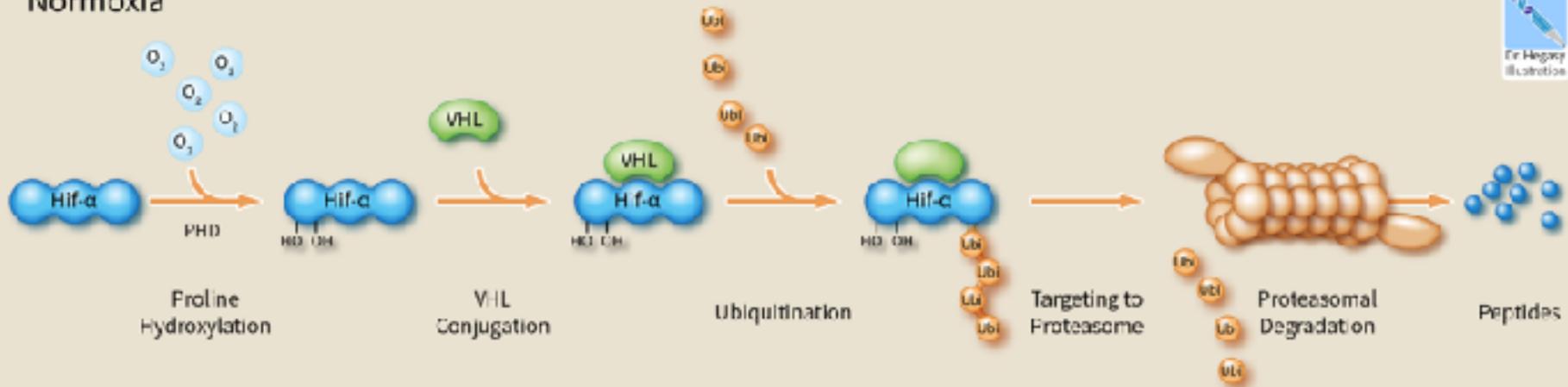
- È regolatore principale. HIF-1 stabilizzato da anossia funge da fattore di trascrizione che regola oltre 100 geni necessari alla sopravvivenza in assenza di O₂.
- HIF è neuroprotettivo – neurorigenerativo.
- Avvia i processi metabolici per rigenerare il miocardio danneggiato



- Il s'agit d'un régulateur principal. HIF-1 est stabilisé par l'anoxie. Il agit comme un facteur de transcription régulant plus de 100 gènes nécessaires à la survie en l'absence d'O₂.
- HIF est neuroprotecteur et neurorégénérateur.
- Il initie les processus métaboliques pour régénérer le myocarde endommagé.

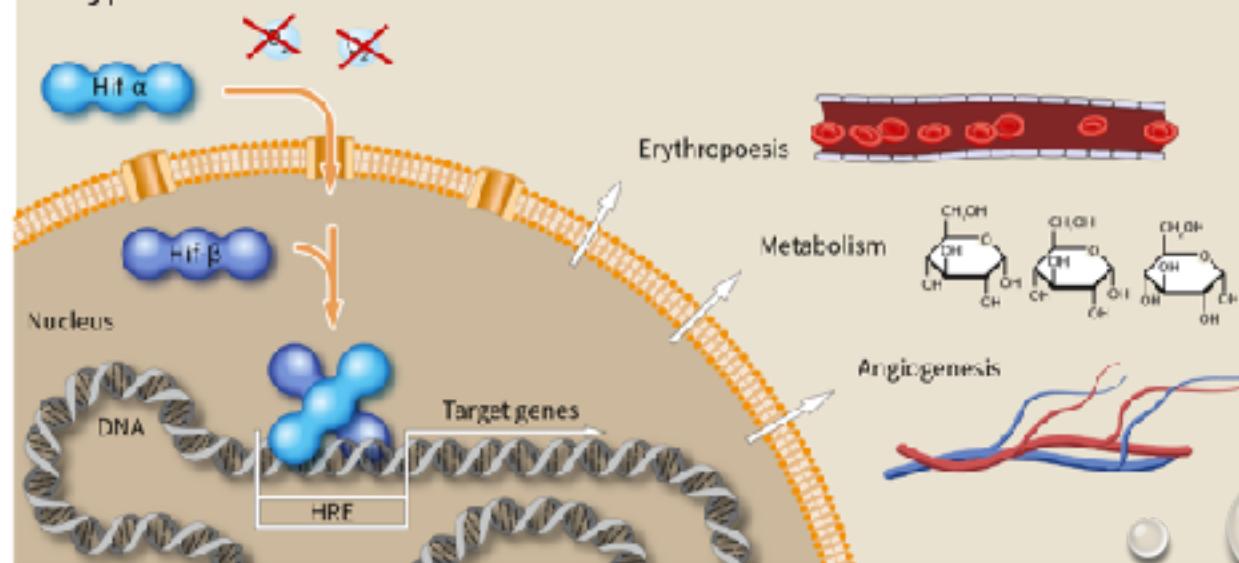
Nobel Prize in Physiology or Medicine 2019: How Cells Sense and Adapt to Oxygen Availability
Awarded to William G. Kaelin, Sir Peter J. Ratcliffe, and Gregg L. Semenza

Normoxia



Dr Hegasy Illustration

Hypoxia



Hypoxia-inducible factor alpha subunit

Hypoxia-inducible factor beta subunit - Aryl Hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator, ARNT

PHD Prolyl Hydroxylase Domain protein

von Hippel-Lindau protein

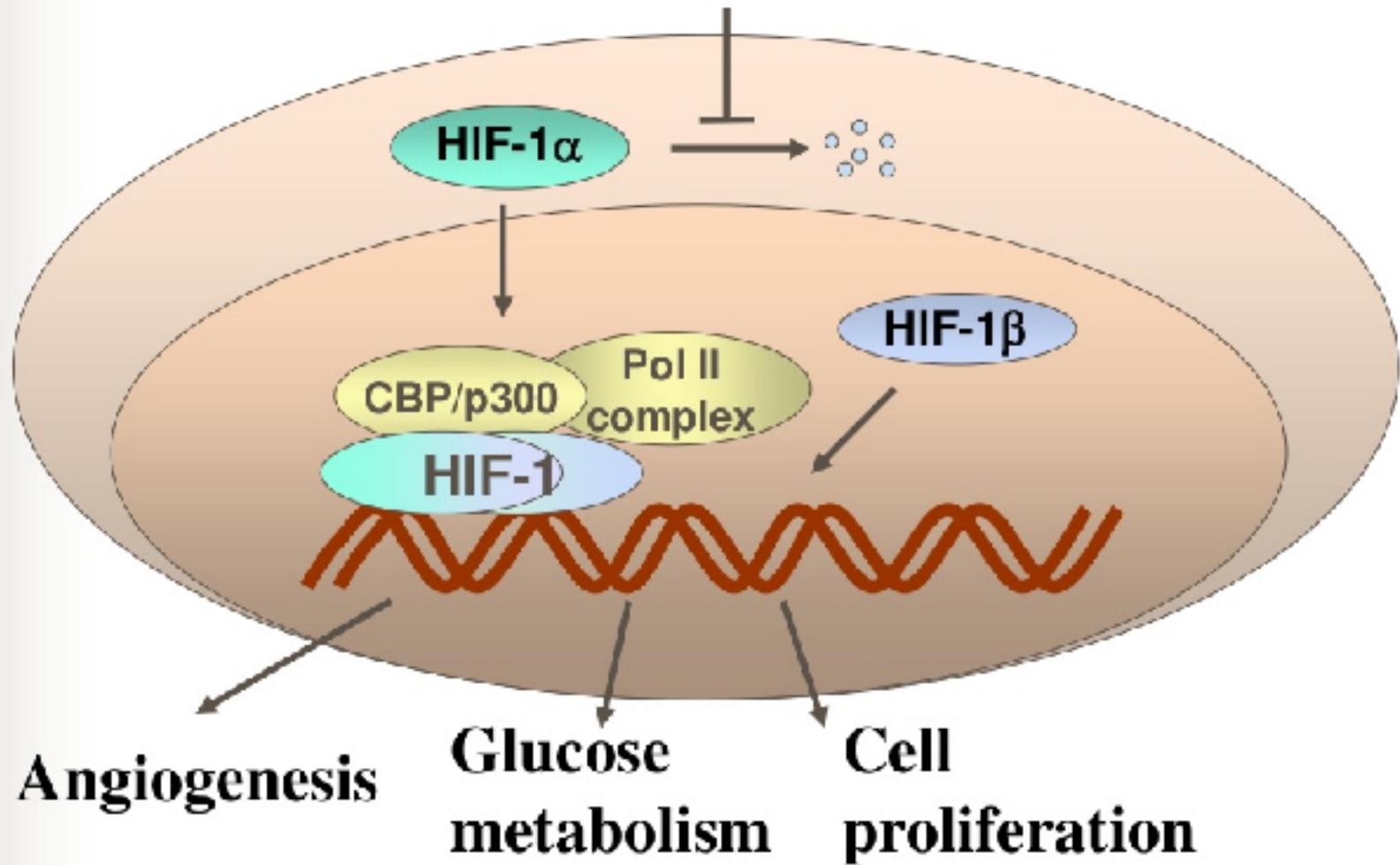
Ubiquitin

Hypoxia response element

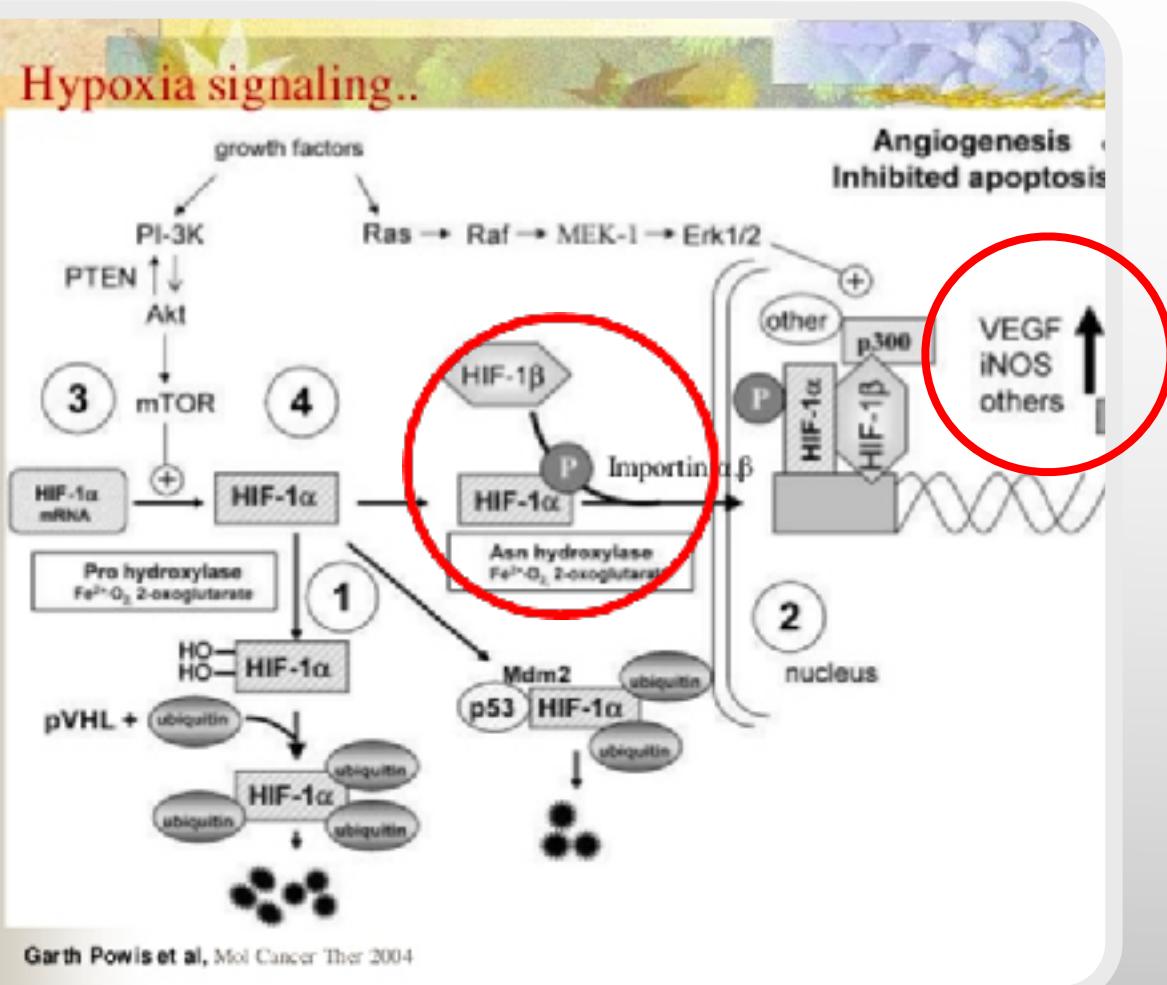
Illustration: www.hegasy.de

HIF-1 is a heterodimer

hypoxia



VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (VEGF)



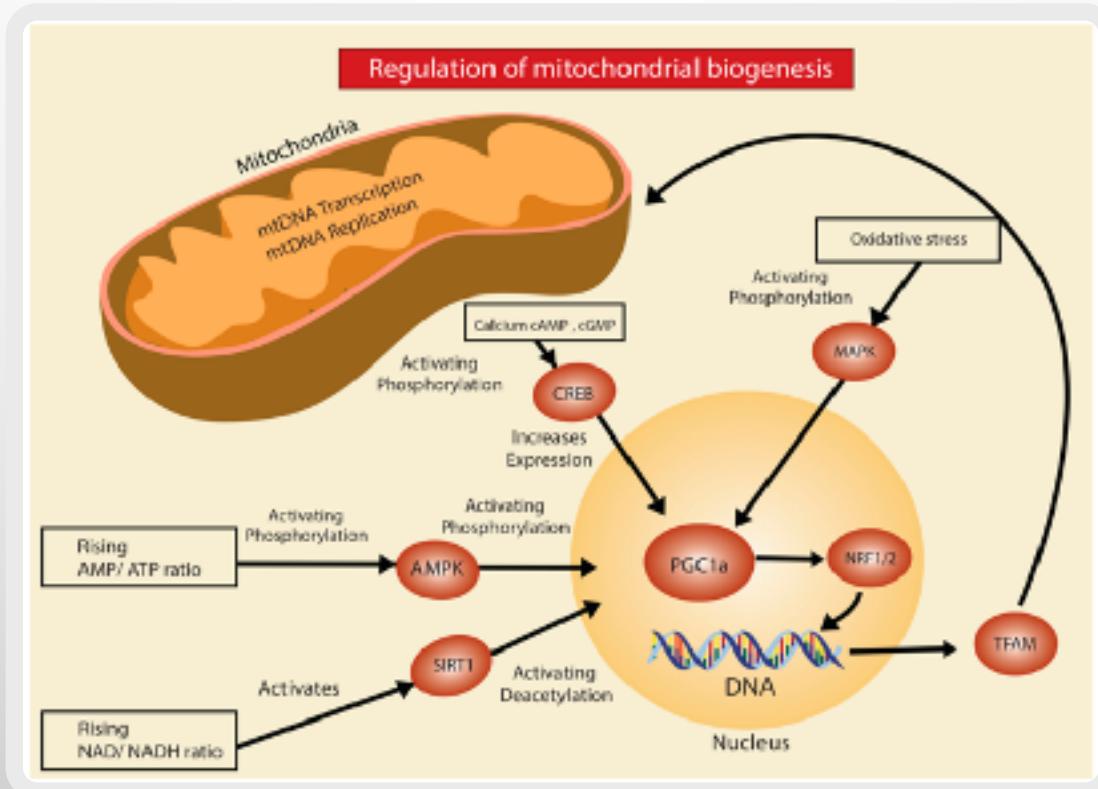
- Produzione indotta da HIF-1, avvia angiogenesi e arteriogenesi.
- Aumenta permeabilità microvascolare
- Stimola mobilizzazione cellule angiogeniche dal midollo osseo
- La production induite de HIF-1, initie l'angiogenèse et l'artériogenèse.
- Augmente la perméabilité microvasculaire
- Stimule la mobilisation des cellules angiogènes de la moelle osseuse.

SIRTUINE

- «Proteine segnalanti» della regolazione metabolica, sono 7.
- Attivate indirettamente da NAD+ che è indotto da esercizio, restrizione calorica (Resveratrol)
- SIRT1 regola apoptosi, infiammazione, senescenza, correlate all'invecchiamento
- Riduzione di energia riduce SIRT1 che riduce pVHL (soppressore tumorale)
- L'aumento di SIRT1 promuove l'attivazione di HIF-1
- "Protéines de signalisation" de la régulation métabolique, il y en a 7.
- Indirectement activée par le NAD+ qui est induit par l'exercice, la restriction calorique (Resveratrol)
- SIRT1 régule l'apoptose, l'inflammation et la sénescence, en relation avec le vieillissement.
- La réduction d'énergie réduit SIRT1 qui réduit pVHL (suppresseur de tumeur)
- L'augmentation de SIRT1 favorise l'activation de HIF-1.

BIOGENESI MITOCONDRIALE BIOGÉNÈSE MITOCHONDIALE

- Mantenere adeguata popolazione mitocondriale è fondamentale.
- Nuovi mitocondri sono formati dalla crescita e divisione dei mitocondri preesistenti:
 - Sintesi membrana
 - Sintesi delle proteine codificate
 - Sintesi e importazione di proteine codificate nucleari
 - Replicazione DNA mitocondriale



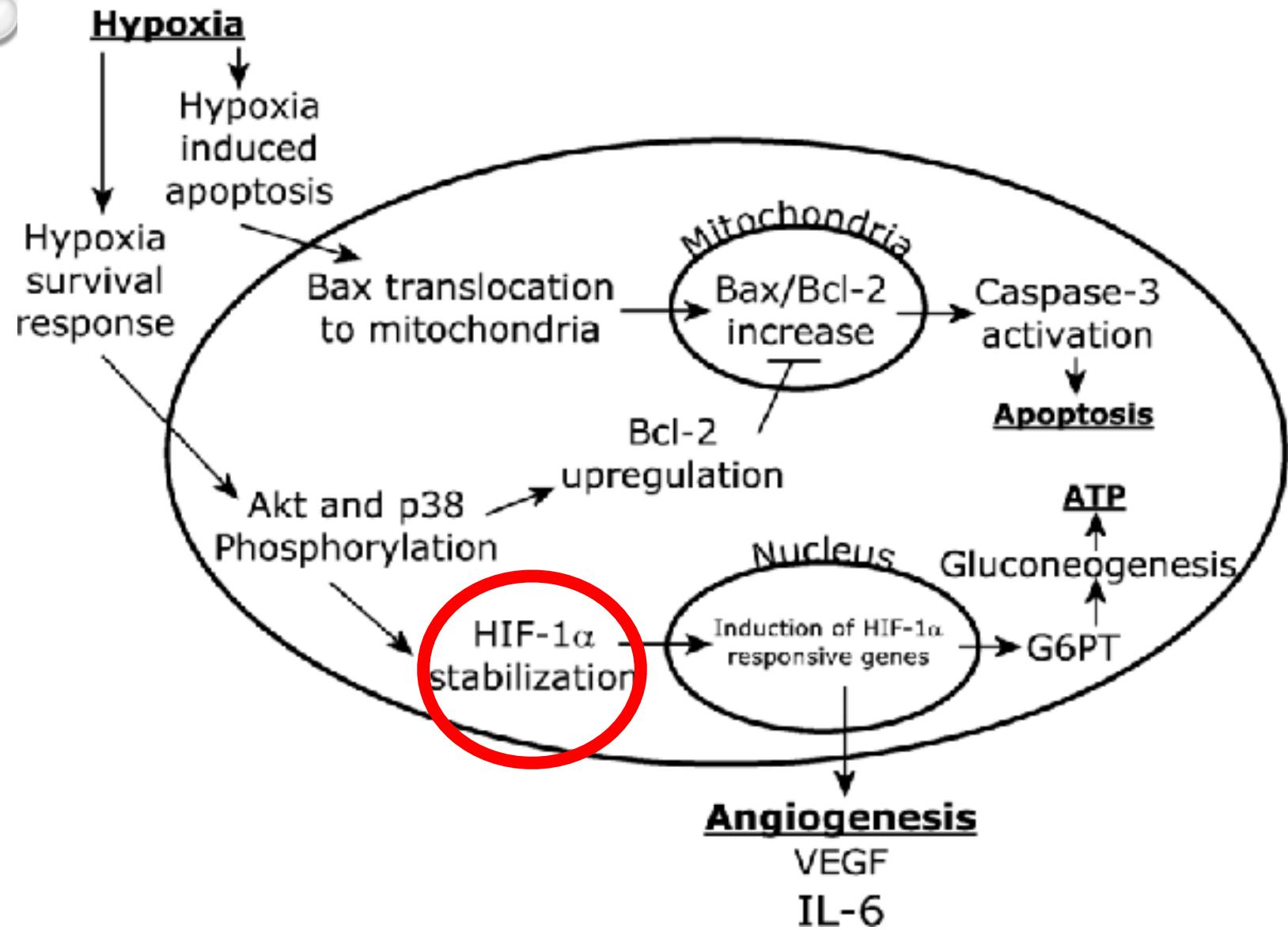
- Le maintien d'une population mitochondriale adéquate est crucial.
- Les nouvelles mitochondries sont formées par la croissance et la division des mitochondries préexistantes:
 - Synthèse des membranes
 - Synthèse des protéines codées
 - Synthèse et importation des protéines codées par le noyau
 - RéPLICATION de l'ADN mitochondrial

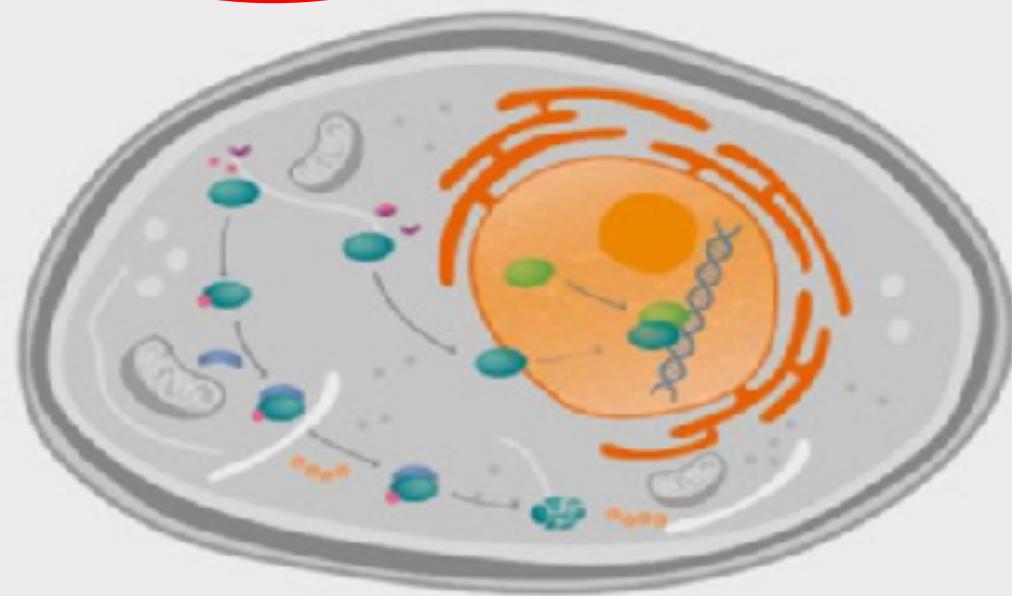
CELLULE STAMINALI / CELLULES SOUCHES

- Le cellule staminali (SC) possono differenziarsi in vari tipi di cellule e dividersi indefiniteamente per produrre più della stessa cellula staminali.
 - **Cellule staminali ematopoietiche** (HSC), che reintegrano sangue e cellule immunitarie,
 - **Cellule basali**, che mantengono l'epitelio cutaneo, e
 - **Cellule staminali mesenchimali** (MSC), che mantengono ossa, cartilagine, muscoli e cellule adipose.
 - **Cellule staminali neuronali** (NSC) che persistono in regioni ristrette nel cervello adulto e continuano a produrre neuroni per tutta la vita della persona. Possono generare cellule nervose e le loro cellule di supporto, oligodendrociti e astrociti.
- Oltre alla loro capacità differenziazione, le SC hanno proprietà multipotenti che includono **effetti antinfiammatori** che le rendono potenziali candidate terapeutiche per una varietà di disturbi.
- Les cellules souches (CS) peuvent se différencier en divers types de cellules et se diviser indéfiniment pour produire davantage de cellules souches.
 - **Cellules souches hématopoïétiques** (CSH), qui reconstituent les cellules sanguines et immunitaires,
 - **Cellules basales**, qui maintiennent l'épithélium de la peau,
 - **Cellules souches mésenchymateuses** (CSM), qui entretiennent les os, le cartilage, les muscles et les cellules graisseuses.
 - **Cellules souches neuronales** (CSN), qui persistent dans des régions restreintes du cerveau adulte et continuent à produire des neurones tout au long de la vie d'une personne. Ils peuvent générer des cellules nerveuses et leurs cellules de soutien, les oligodendrocytes et les astrocytes.
- En plus de leur capacité de différenciation, les CSN ont des propriétés multipotentes, notamment des effets anti-inflammatoires, qui en font des candidats thérapeutiques potentiels pour plusieurs troubles.

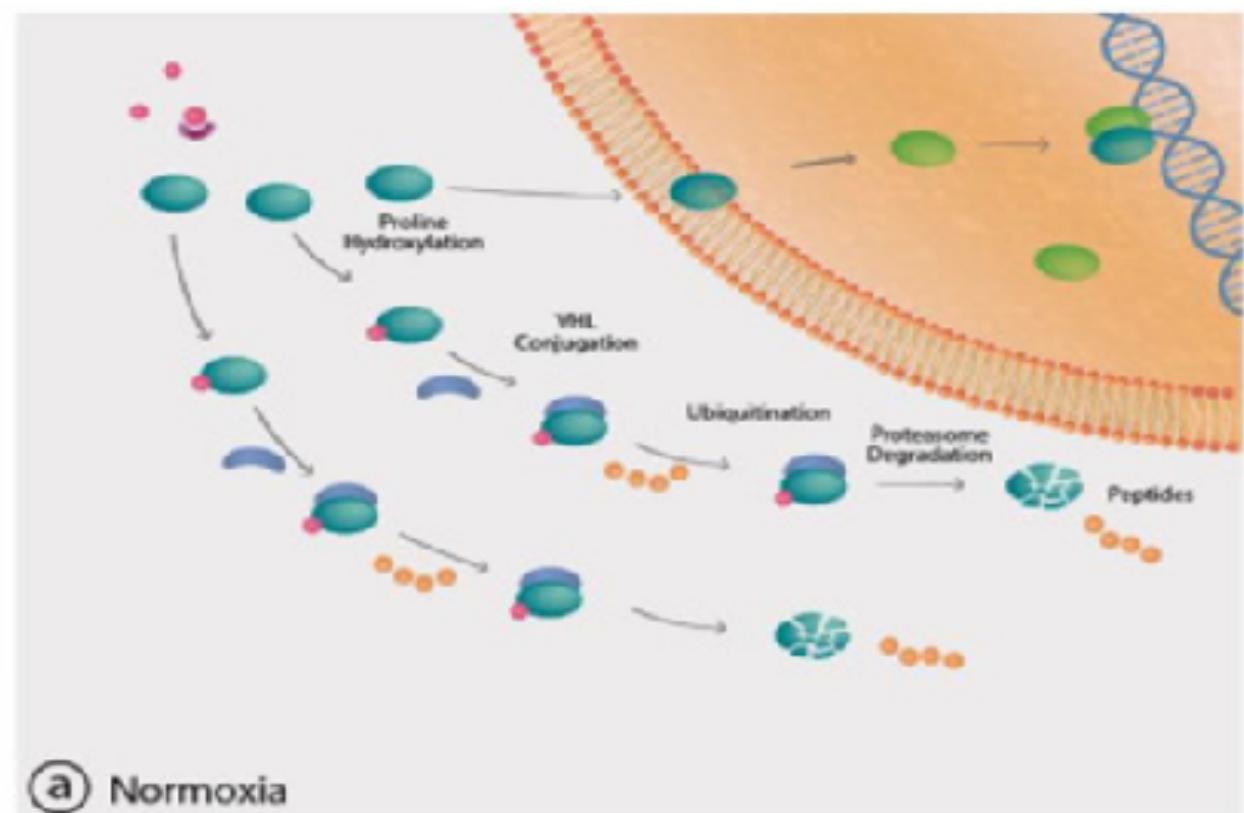
CELLULE STAMINALI / CELLULES SOUCHES

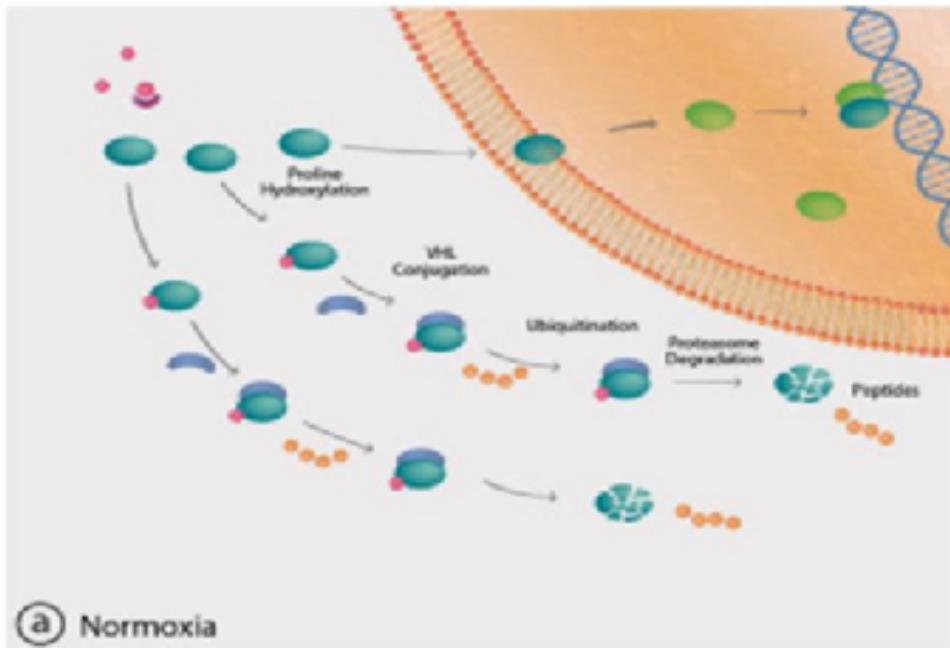
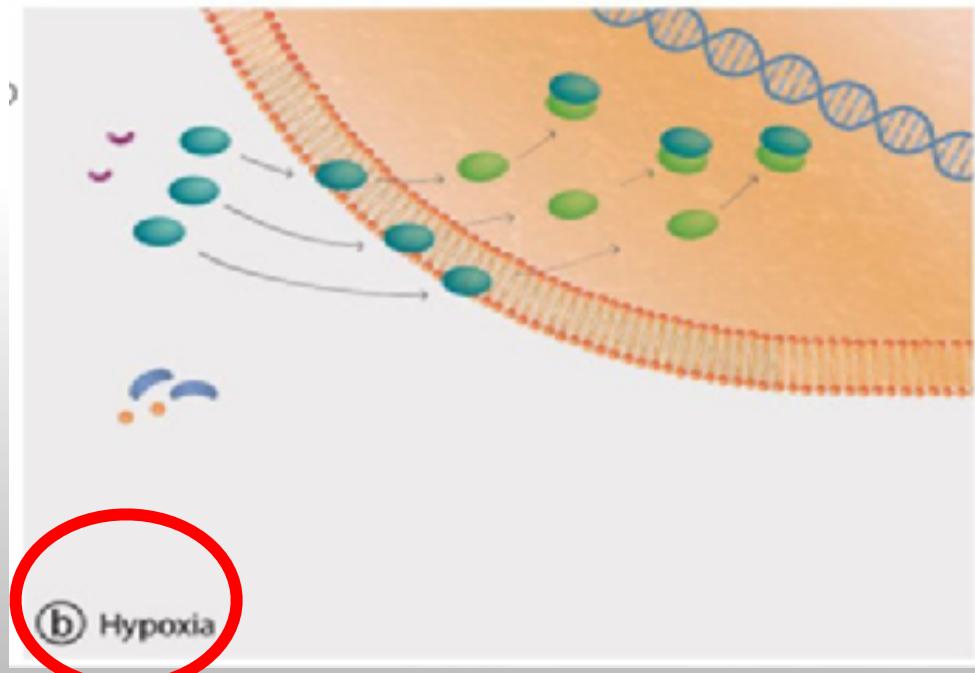
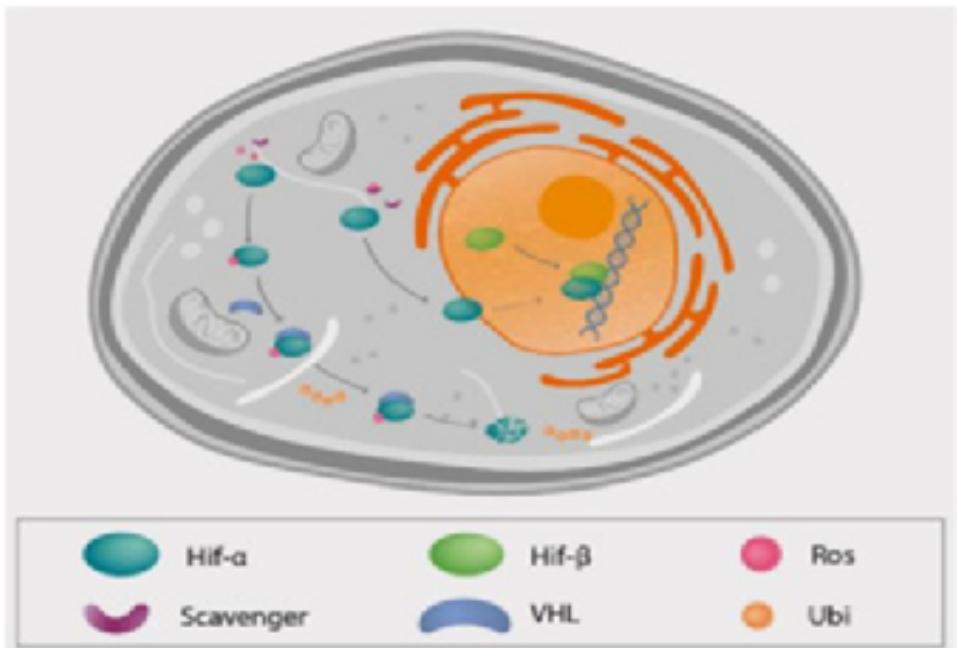
- **L'ossigeno** ha un ruolo importante nella regolazione della proliferazione delle cellule staminali e differenziazione.
- **L'ipossia** a breve termine può indurre la proliferazione, la migrazione e la differenziazione SC. **L'ipossia modula anche l'attività di VEGF ed esosomi**, che hanno anche importanti effetti su angiogenesi ed effetti antinfiammatori. I meccanismi con cui l'ipossia esercita il suo effetto sulle cellule sono regolati principalmente dall'HIF-1 e dalla relativa espressione proteica a cascata.
- **L'oxygène** joue un rôle important dans la régulation de la prolifération et de la différenciation des cellules souches.
- Une **hypoxie** de courte durée peut induire la prolifération, la migration et la différenciation des CS. **L'hypoxie module également l'activité du VEGF et des exosomes**, qui ont également des effets importants sur l'angiogenèse et des effets anti-inflammatoires. Les mécanismes par lesquels l'hypoxie exerce son effet sur les cellules sont principalement régulés par la cascade d'expression du HIF-1 et des protéines associées.



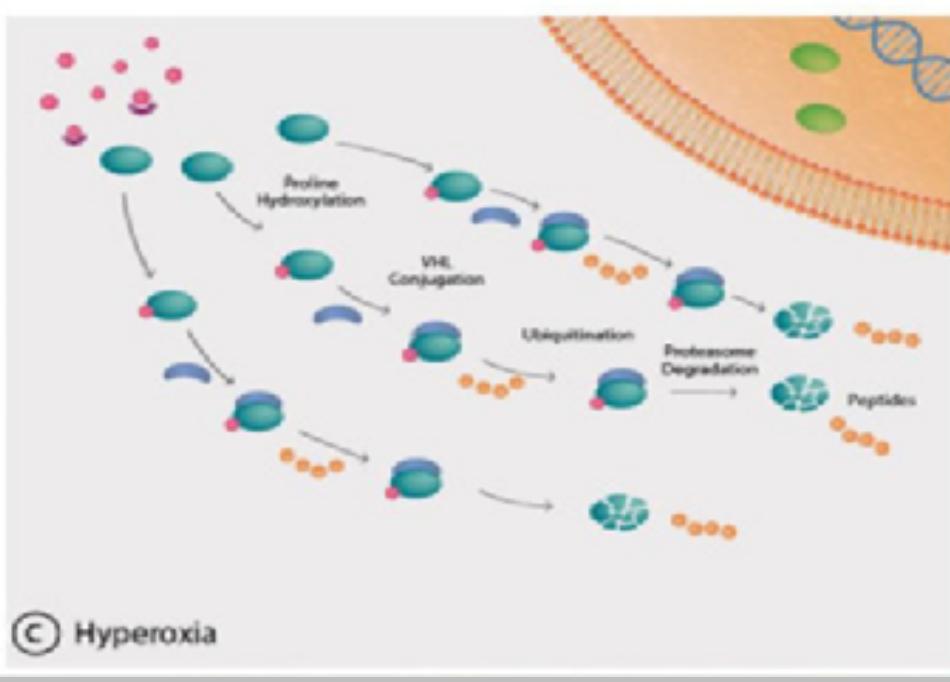


Hif-a	Hif-β	Ros
Scavenger	VHL	Ubi





a Normoxia



c Hyperoxia

b Hypoxia

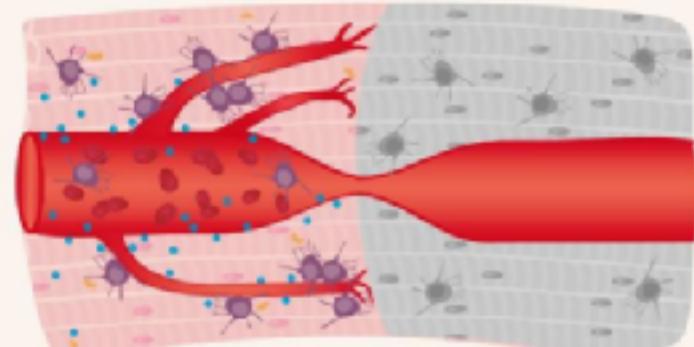
THE HYPEROXIC HYPOXIC PARADOX

- L'ipossia è il fattore scatenante naturale per i cambiamenti metabolici dei mitocondri attraverso elevati livelli di HIF, VEGF, SIRTUIN, cambiamenti metabolici dei mitocondri e proliferazione e migrazione di cellule staminali.
- A livello cellulare, **le fluttuazioni del livello di ossigeno** possono innescare una cascata cellulare che **di solito è innescata dall'ipossia**, consente l'uso di **iperossia intermittente** per stimolare la rigenerazione tissutale senza gli effetti pericolosi dell'ipossia. questo è definito il «**paradosso iperossico-ipossico**».
- L'hypoxie est le déclencheur naturel des changements métaboliques dans les mitochondries par le biais de niveaux élevés de HIF, VEGF, SIRTUIN, et de la prolifération ainsi que de la migration des cellules souches.
- Au niveau cellulaire, **les fluctuations des niveaux d'oxygène** peuvent déclencher une cascade cellulaire qui est **habituellement déclenchée par l'hypoxie**, ce qui permet d'utiliser l'hyperoxygénation intermittente pour stimuler la régénération des tissus sans les effets dangereux de l'hypoxie. C'est ce qu'on appelle le « **paradoxe hyperoxique-hypoxique** ».

THE HYPEROXIC HYPOXIC PARADOX

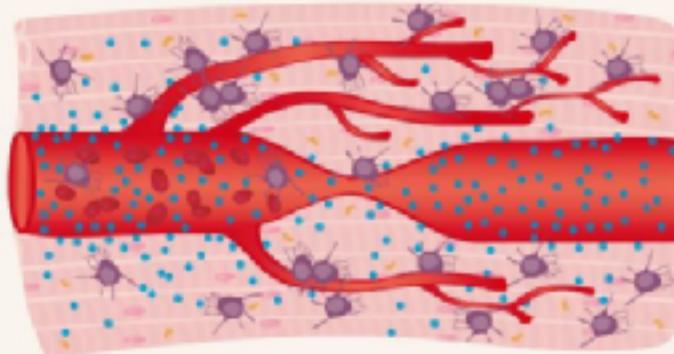
Hypoxia

- ↑ HIF
- ↑ VEGF
- ↑ Stem cells
- ↓ SIRT
- ↓ Mitochondria biogenesis

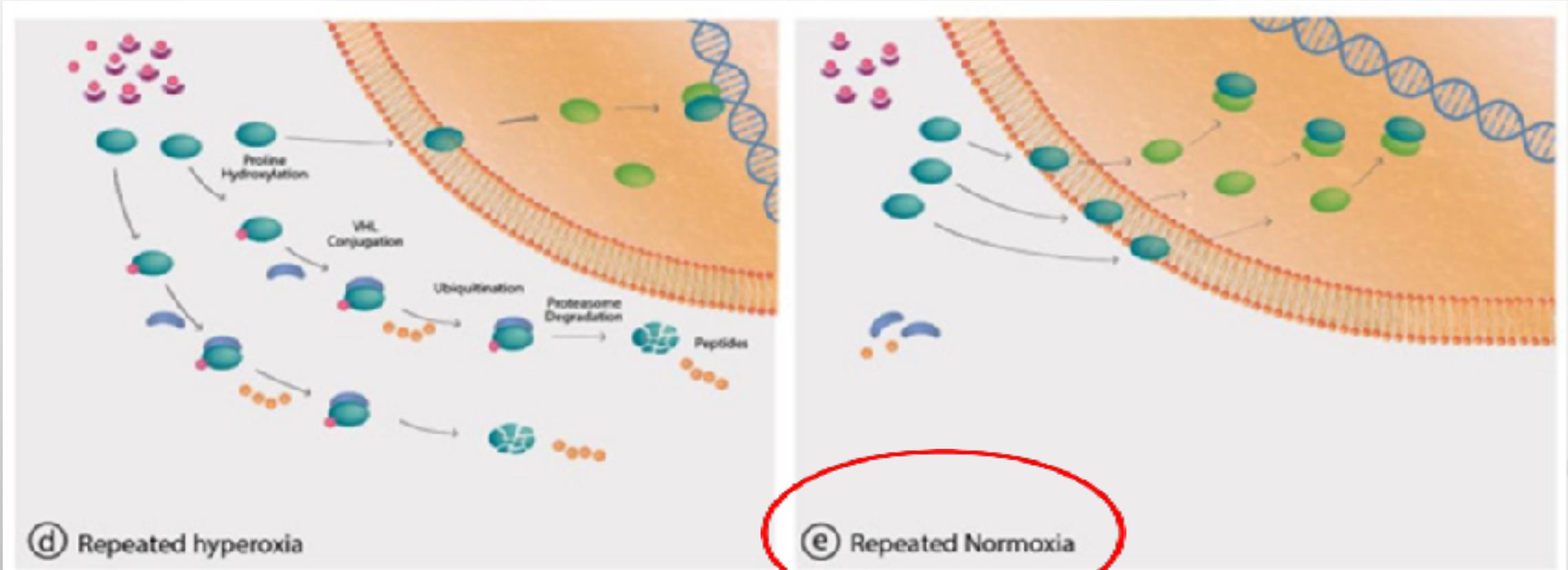


Intermittent hyperoxia

- ↑ HIF
- ↑ VEGF
- ↑ Stem cells
- ↑ SIRT
- ↑ Mitochondria biogenesis



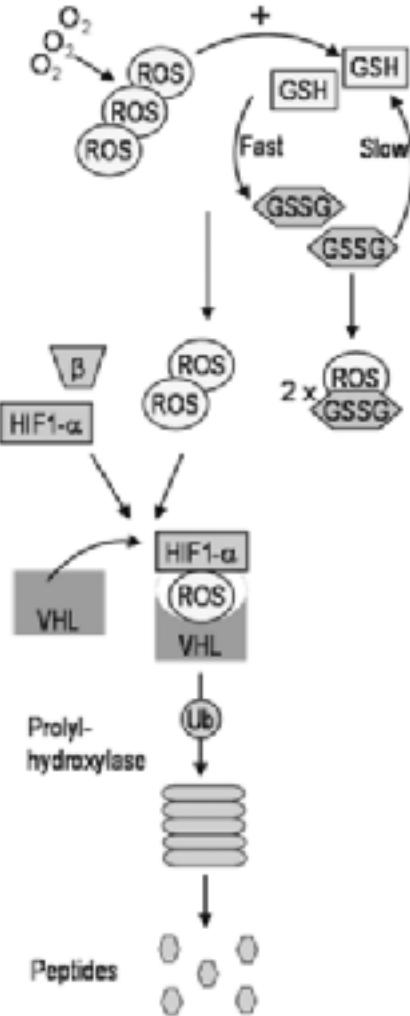
● Oxygen ● Stems cells ● Mitochondria ● Cell nucleus ● Red blood cell



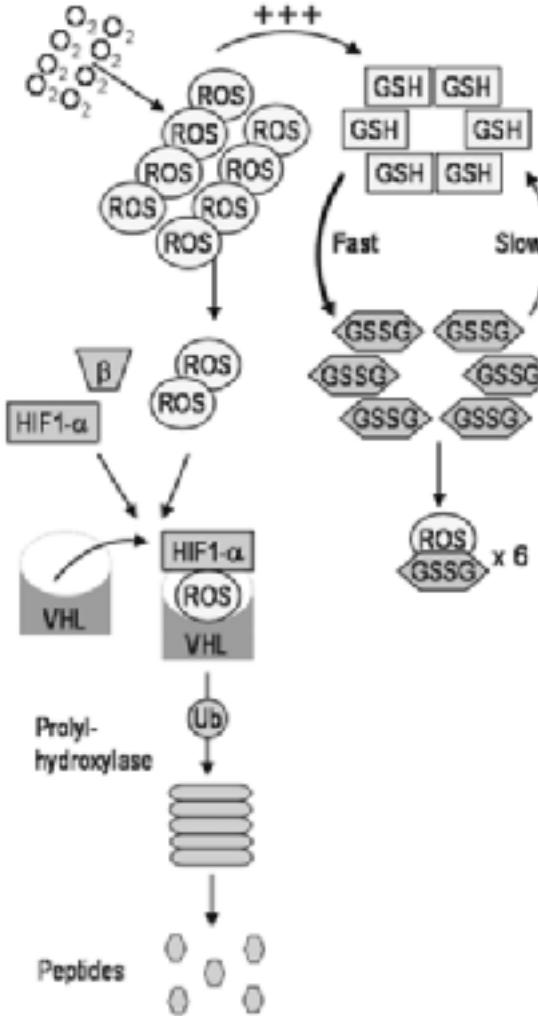
THE HYPEROXIC HYPOXIC PARADOX

- Durante l'**iperossia normobarica**, le specie reattive dell'ossigeno, ROS, stimolano la produzione di GSH (glutathione sintetasi, antiossidante) e HIF-1 α viene continuamente prodotto, ma continuamente inattivato dalla proteina soppressore tumorale VHL, e dalla successiva metabolizzazione.
- Al ritorno alle condizioni **normossiche**, tutti i ROS sono neutralizzati dall'aumento di «spazzini».
- Dopo essere tornato alla normossia da una singola esposizione iperossica, il rapporto ROS/capacità di scavenging sarà elevato, portando all'ubiquitinazione di tutte le molecole di HIF. Al ritorno alla normossia a seguito di ripetute esposizioni iperossiche, il livello di "spazzini" aumenta, insieme alla loro emivita di eliminazione (T1/2) intrinseca, che è significativamente più lunga del ROS T1/2. Pertanto, il rapporto tra ROS/capacità di scavenging sarà basso, simile allo stato ipossico.
- Con una maggiore capacità di "scavenging", è disponibile meno ROS per legare il PHD, meno degradazione delle subunità HIF- α che, a loro volta, entreranno nel nucleo per legarsi a HIF-1 β e generare il promotore genico HIF attivo.
- **Ciò significa che l'iperossia intermittente genera uno stato di imitazione dell'ipossia senza ipossia diminuendo il rapporto tra ROS / capacità di scavenging.**
- Au cours d'une **hyperoxie normobare**, les espèces réactives de l'oxygène (ROS), stimulent la production de GSH (glutathion synthétase: un antioxydant) et le HIF-1 α est continuellement produit, mais continuellement inactivé par la protéine suppresseur de tumeur VHL, puis métabolisé.
- Lors du retour à des conditions **normoxiques**, tous les ROS sont neutralisés par l'augmentation des "piégeurs".
- Lors du retour à la normoxie après une seule exposition hyperoxique, le rapport ROS/capacité de piégeage sera élevé, entraînant l'ubiquitination de toutes les molécules HIF. Lors du retour à la normoxie après une exposition hyperoxique répétée, le niveau des piégeurs augmente, ainsi que leur demi-vie d'élimination intrinsèque (T1/2), qui est significativement plus longue que la T1/2 des ROS. Par conséquent, le rapport entre les ROS et la capacité de piégeage sera faible, comme dans l'état hypoxique.
- Avec une capacité de piégeage plus élevée, moins de ROS sont disponibles pour se lier à PHD, moins de dégradation des sous-unités HIF- α qui, à leur tour, vont entrer dans le noyau pour se lier à HIF-1 β et générer le promoteur actif du gène HIF.
- **Cela signifie que l'hyperoxie intermittente génère un état imitant l'hypoxie sans hypoxie en diminuant le rapport ROS/capacité de piégeage.**

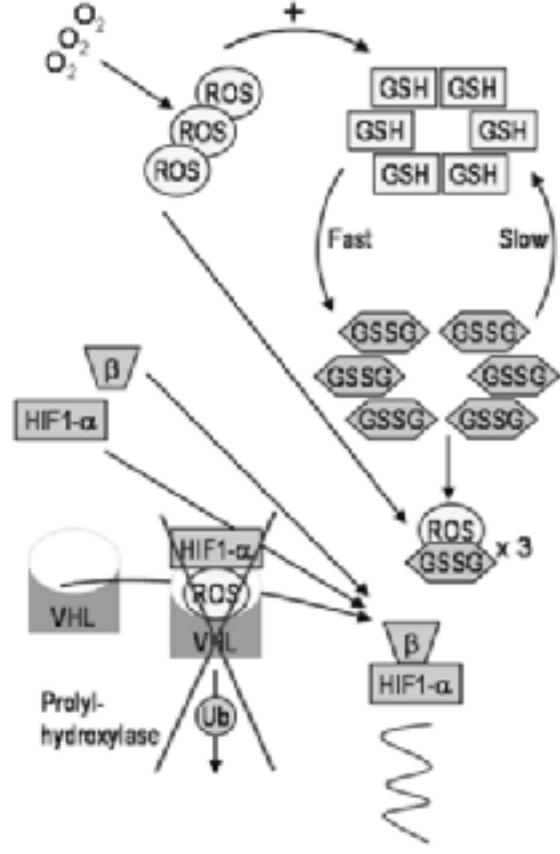
Panel A : Normoxic state



Panel B : Hyperoxic state



Panel C : return to normoxic state



EPO, VEGF, ...

THE HYPEROXIC HYPOXIC PARADOX

- Nella pratica clinica, l'iperossia intermittente può essere generata utilizzando ossigenoterapia iperbarica (HBOT)
- Inhalazione di ossigeno al 100% a pressioni superiori a 1 atmosfera assoluta (ata) per migliorare la quantità di ossigeno sciolto nei tessuti corporei. durante l'hbot,
- La tensione arteriosa O₂ supera tipicamente i 1500 mmhg e livelli di 200-400 mmhg si misurano nei tessuti.
- In un individuo normale, in un ambiente normale (20,8% di ossigeno a 1ata), l'emoglobina è quasi interamente satura (94-99%), di conseguenza, in un ambiente iperbarico, l'effetto è solo nell'ossigeno disciolto.
- **L'ossigeno disciolto, è la frazione responsabile del gradiente di diffusione dai capillari ai mitocondri..**
- En pratique clinique, l'hyperoxyie intermittente peut être générée par l'oxygénothérapie hyperbare (OHB).
- Inhalation d'oxygène à 100% à des pressions supérieures à 1 atmosphère absolu (ata) pour améliorer la quantité d'oxygène dissous dans les tissus corporels. Pendant l'OHB:
 - La pression artérielle en O₂ dépasse généralement 1500 mmhg et des niveaux de 200-400 mmhg sont mesurés dans les tissus.
 - Chez un individu normal dans un environnement normal (20,8% d'oxygène à 1ata), l'hémoglobine est presque entièrement saturée (94-99%), donc dans un environnement hyperbare, l'effet est seulement dans l'oxygène dissous.
 - **L'oxygène dissous est la fraction responsable du gradient de diffusion des capillaires vers les mitochondries.**

COSA È L'OSSIGENOTERAPIA IPERBARICA (OTI)

- L'OSSIGENOTERAPIA IPERBARICA (OTI) È LA SOMMINISTRAZIONE INCRUENTA DI OSSIGENO PURO O MISCELE GASSOSE ARRICCHITE IN OSSIGENO.
- CHE AVVIENE ALL'INTERNO DI SPECIALI AMBIENTI, LE CAMERE IPERBARICHE, PORTATE A UNA PRESSIONE SUPERIORE A QUELLA ATMOSFERICA MEDIANTE PRESSURIZZAZIONE CON ARIA COMPRESSA.
- IL PAZIENTE, ALL'INTERNO, RESPIRA OSSIGENO PURO O MISCELE GASSOSE, IN CIRCUITO CHIUSO, ATTRAVERSO MASCHERE, CASCHI O TUBI ENDOTRACHEALI.

QU'EST-CE QUE L'OXYGÉNOTHERAPIE HYPERBARIQUE (OHB) ?

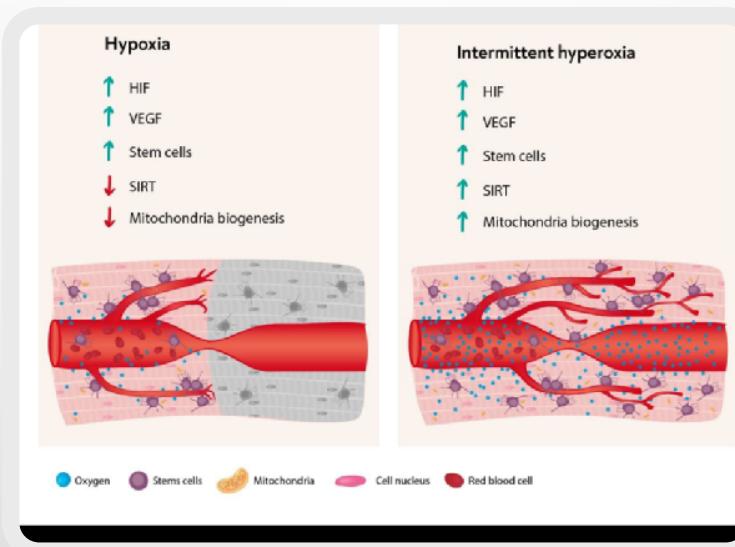
- L'OXYGÉNOTHERAPIE HYPERBARE (OHB) EST L'ADMINISTRATION SANS EFFUSION DE SANG D'OXYGÈNE PUR OU DE MÉLANGES GAZEUX ENRICHIS EN OXYGÈNE.
- ELLE SE DÉROULE DANS DES ENVIRONNEMENTS SPÉCIAUX, LES CHAMBRES HYPERBARES, QUI SONT PORTÉES À UNE PRESSION SUPÉRIEURE À LA PRESSION ATMOSPHÉRIQUE PAR UNE PRESSURISATION À L'AIR COMPRIMÉ.
- LE PATIENT, À L'INTÉRIEUR, RESPIRE DE L'OXYGÈNE PUR OU DES MÉLANGES GAZEUX, EN CIRCUIT FERMÉ, À TRAVERS DES MASQUES, DES CASQUES OU DES TUBES ENDOTRACHÉAUX.

TOSSICITÀ DELL'OSSIGENO / TOXICITÉ DE L'OXYGÈNE

- L'ESPOSIZIONE PROLUNGATA ALL'ALTA PRESSIONE DELL'OSSIGENO CON UNO SQUILIBRIO PROLUNGATO TRA ROS E SPAZZINI PUÒ PORTARE ALLA PEROSSIDAZIONE LIPIDICA DELLA MEMBRANA E ALL'INIBIZIONE E MODULAZIONE ENZIMATICA, PIÙ COMUNEMENTE OSSERVATA NEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE (SNC), CHE PORTANO AD ALTERAZIONI DEL METABOLISMO NEURONALE E DELLA SUA CORRELATA ATTIVITÀ ELETTRICA: **EFFETTO PAUL BERT, 1878**
- UN ALTRO ORGANO RELATIVAMENTE SENSIBILE ALLA TOSSICITÀ DELL'OSSIGENO È IL POLMONE. LA TOSSICITÀ POLMONARE DELL'OSSIGENO PUÒ MANIFESTARSI CON OPPRESSIONE E DOLORE TORACICO, TOSSE E UN DECLINO REVERSIBILE DELLA FUNZIONE POLMONARE: **EFFETTO LORRAIN-SMITH**
- UNE EXPOSITION PROLONGÉE À UNE PRESSION D'OXYGÈNE ÉLEVÉE AVEC UN DÉSÉQUILIBRE PROLONGÉ ENTRE LES ROS ET LES PIÉGEURS PEUT CONDUIRE À UNE PEROXYDATION DES LIPIDES MEMBRANAIRES ET À UNE INHIBITION ET UNE MODULATION DES ENZYMES, LE PLUS SOUVENT OBSERVÉES DANS LE SYSTÈME NERVEUX CENTRAL (SNC), ENTRAÎNANT DES ALTÉRATIONS DU MÉTABOLISME NEURONAL ET DE L'ACTIVITÉ ÉLECTRIQUE QUI LUI EST LIÉE : **EFFET PAUL BERT, 1878.**
- LE POUMON EST UN AUTRE ORGANE RELATIVEMENT SENSIBLE À LA TOXICITÉ DE L'OXYGÈNE. LA TOXICITÉ PULMONAIRE DE L'OXYGÈNE PEUT SE MANIFESTER PAR UNE OPPRESSION ET DES DOULEURS THORACIQUES, UNE TOUX ET UN DÉCLIN RÉVERSIBLE DE LA FONCTION PULMONAIRE : **EFFET LORRAIN-SMITH**

RIASSUNTO / RÉSUMÉ

- COME NELLA "TEORIA DELLA RELATIVITÀ" DI ALBERT EINSTEIN CHE SPIEGA GLI ASPETTI FISICI DI BASE DEL NOSTRO COSMO, RELATIVAMENTE PUÒ ESSERE TROVATA ANCHE NEL MICRO-COSMO, CIOÈ NELL'INTERPRETAZIONE MICROAMBIENTALE A LIVELLO CELLULARE.
- LA MAGGIOR PARTE DELLE CASCATE CELLULARI INIZIATE DALL'IPOSSIA POSSONO ESSERE INDOTTE DALL'IPEROSSIA INTERMITTENTE, IL COSIDDETTO "**PARADOSSO IPEROSSICO-IPOSSICO**". HIF, VEGF, SIRT, BIOGENESI MITOCONDRIALE, PROLIFERAZIONE E MIGRAZIONE DELLE CELLULE STAMINALI POTREBBERO ESSERE TUTTI INDOTTI DALLO "INGANNO BIOLOGICO" DELLE CELLULE CON ALCUNI PROTOCOLLI DI IPEROSSIA INTERMITTENTE RIPETUTA.
- ALCUNI PROTOCOLLI HBOT HANNO GIÀ DIMOSTRATO L'INDUZIONE DELLA RIGENERAZIONE TISSUTALE DANNEGGIATA.



- À L'INSTAR DE LA "THÉORIE DE LA RELATIVITÉ" D'ALBERT EINSTEIN, QUI EXPLIQUE LES ASPECTS PHYSIQUES FONDAMENTAUX DE NOTRE COSMOS, LA RELATIVITÉ SE RETROUVE ÉGALEMENT DANS LE MICROCOOSME, C'EST-À-DIRE DANS L'INTERPRÉTATION DU MICRO-ENVIRONNEMENT AU NIVEAU CELLULAIRE.
- LA PLUPART DES CASCADES CELLULAIRES DÉCLENCHEES PAR L'HYPOXIE PEUVENT ÊTRE INDUITES PAR UNE HYPEROXIE INTERMITTENTE, CE QUE L'ON APPELLE LE "**PARADOXE HYPEROXIQUE-HYPOXIQUE**". HIF, VEGF, SIRT, LA BIOGENÈSE MITOCHONDRIALE, LA PROLIFÉRATION ET LA MIGRATION DES CELLULES SOUCHES POURRAIENT TOUTES ÊTRE INDUITES PAR LA "TROMPERIE BIOLOGIQUE" DES CELLULES AVEC CERTAINS PROTOCOLES D'HYPEROXIE INTERMITTENTE RÉPÉTÉE.
- CERTAINS PROTOCOLES D'OHB ONT DÉJÀ DÉMONTRÉ L'INDUCTION DE LA RÉGÉNÉRATION DES TISSUS ENDOMMAGÉS.

● PERSPECTIVE

Hyperbaric oxygen therapy as a new treatment approach for Alzheimer's disease

Hyperbaric oxygen therapy as a new treatment approach for Alzheimer's disease (AD): Alongside the increase in life expectancy,

Hyperbaric oxygen ameliorates cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease and amnestic mild cognitive impairment

Jianwen Chen¹ | Feng Zhang^{2,3} | Li Zhao¹ | Cheng Cheng^{2,3} | Ruijie Zhong^{2,3} | Chunbo Dong¹ | Weidong Le^{2,3}

¹Department of Neurology, the First Affiliated Hospital, Dalian Medical University, Dalian, China

²Center for Clinical Research in Neuropsychological Diseases, the First Affiliated Hospital, Dalian Medical University, Dalian, China

³Liaoning Provincial Key Laboratory for Research on the Pathogenic Mechanism of Neuropsychological Diseases, the First Affiliated Hospital, Dalian Medical University, Dalian, China

Correspondence:
Weidong Le, No. 130 Linke Road, Center for Clinical Research in Neuropsychological Diseases, the First Affiliated Hospital, Dalian Medical University, Dalian 116013, China.
E-mail: wdle@126.com
Chunbo Dong, No. 222 Zhongshan Road, Department of Neurology, the First Affiliated Hospital, Dalian Medical University, Dalian 116013, China.
E-mail: dcb01@sinanet.com

Abstract

Introduction: It has been reported that environmental factors such as hypoxia could contribute to the pathogenesis of Alzheimer's disease (AD). Therapeutics like hyperbaric oxygen treatment, which improves tissue oxygen supply and ameliorates hypoxic conditions in the brain, may be an alternative therapy for AD and amnestic mild cognitive impairment (aMCI). The present work aims to investigate the potential therapeutic effect of hyperbaric oxygen treatment for AD and aMCI.

www.aging-us.com

AGING 2020, Vol. 12, No. 13

Research Paper

Cognitive enhancement of healthy older adults using hyperbaric oxygen: a randomized controlled trial

Hadanny Amir^{1,2,3}, Daniel-Kotovsky Malka¹, Suzin Gil¹, Boussi-Gross Rahav¹, Catalogna Merav¹, Dagan Kobi¹, Hachmo Yafit¹, Abu Hamed Ramzia¹, Sasson Efrat¹, Fishlev Gregory¹, Lang Erez¹, Polak Nir¹, Doenyas Keren¹, Friedman Mony¹, Tal Sigal⁴, Zemel Yonatan¹, Bechor Yair¹, Efrati Shai^{1,2,5,6}

¹The Sagol Center for Hyperbaric Medicine and Research, Shamir (Assaf-Harofeh) Medical Center, Zerifin, Israel

²Sackler School of Medicine, Tel-Aviv University, Tel-Aviv, Israel

³The Mina and Everard Goodman Faculty of Life Sciences, Bar-Ilan University, Ramat Gan, Israel

⁴Radiology Department, Shamir Medical Center, Zerifin, Israel

⁵Research and Development Unit, Shamir Medical Center, Zerifin, Israel

⁶Sagol School of Neuroscience, Tel-Aviv University, Tel-Aviv, Israel

Correspondence to: Amir Hadanny, Shai Efrati; email: amir.had@gmail.com, efratishai@outlook.com

Keywords: aging, cognitive, hyperbaric oxygen, perfusion, cerebral blood flow

Received: May 6, 2020

Accepted: June 9, 2020

Published: June 26, 2020

Copyright: Amir et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY 3.0), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Review

An Extra Breath of Fresh Air: Hyperbaric Oxygenation as a Stroke Therapeutic

Blaise Cozene, Nadia Sadarandan, Bella Gonzales-Potillo, Madeline Saft, Justin Cho,
You Jeong Park and Cesar V. Borlongan *

Department of Neurosurgery and Brain Repair, University of South Florida Morsani College of Medicine,
12901 Bruce B Downs Blvd, Tampa, FL 33612, USA; bcozene@tulane.edu (B.C.); nas146@georgetown.edu (N.S.);
belagonzales-potillo2024@u.northwestern.edu (B.G.-P.); saftmad@umich.edu (M.S.); justin.cho@usf.edu (J.C.);
youjeongpark@usf.edu (Y.J.P.)

* Correspondence: cborlong@usf.edu; Tel.: +1-813-974-3988

Received: 4 August 2020; Accepted: 2 September 2020; Published: 4 September 2020



Abstract: Stroke serves as a life threatening disease and continues to face many challenges in the development of safe and effective therapeutic options. The use of hyperbaric oxygen therapy (HBOT) demonstrates pre-clinical effectiveness for the treatment of acute ischemic stroke and reports reductions in oxidative stress, inflammation, and neural apoptosis. These pathophysiological benefits contribute to improved functional recovery. Current pre-clinical and clinical studies are testing the applications of HBOT for stroke neuroprotection, including its use as a preconditioning regimen. Mild oxidative stress may be able to prime the brain to tolerate full extensive oxidative stress that occurs during a stroke, and HBOT preconditioning has displayed efficacy in establishing such ischemic tolerance. In this review, evidence on the use of HBOT following an ischemic stroke is examined, and the potential for HBOT preconditioning as a neuroprotective strategy. Additionally, HBOT as a stem cell preconditioning is also discussed as a promising strategy, thus maximizing the use of HBOT for ischemic stroke.

Neurological Sciences
<https://doi.org/10.3390/10072420>

REVIEW ARTICLE

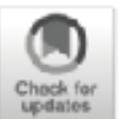
Hyperbaric oxygen therapy in acute stroke: is it time for Justitia to open her eyes?

Milija D. Mijajević  • Vuk Aleksic ² • Nenad Milosevic ³ • Natan M. Bornstein ^{1,4}

Received: 12 July 2019 / Accepted: 6 January 2020
© Fondazione Società Italiana di Neurologia 2020

Abstract

Hypoxia is a critical component of neuronal death in patients with stroke. Therefore increasing oxygenation of brain tissue seems to be a logical therapy against cerebral ischemia. Oxygen therapy exists in two modalities: normobaric hyperoxia therapy and hyperbaric oxygen therapy (HBO). HBO is a therapeutic procedure in which pure (100%) oxygen is administered at greater than atmospheric pressure in HBO therapy chambers. In this review article, we aimed to summarize the current knowledge regarding the therapeutic use of HBO in acute stroke patients. Literature review and electronic search were performed using PubMed, Medscape, and UpToDate with the keywords stroke, acute stroke, hyperbaric oxygen therapy, and hypoxia. According to the reviewed literature, the use of HBO as routine stroke therapy cannot be justified in acute stage of stroke. More randomized, controlled studies are needed regarding safety and especially effectiveness of HBO in stroke patients. Also, standardized definition of HBO should be proposed and used in all future studies.





Tutto chiaro?

C'est clair ?

