



UNIVERSITÀ
POLITECNICA
DELLE MARCHE

Università Politecnica delle Marche
Corso di laurea in *Scienze biologiche*

ASSORBIMENTO E METABOLISMO DELL'ACIDO DOCOSAESAENOICO NEL SNC

BRAIN DOCOSAHEXAENOIC ACID UPTAKE AND METABOLISM

TESI DI LAUREA DI:
Silvia Panaioli

RELATORE:
Tiziana Bacchetti

DHA

- acido grasso polinsaturo

omega-3

- presente nel **pesce grasso**

(come salmone, sgombro con concentrazioni tra 0.7 g e 1.40 g

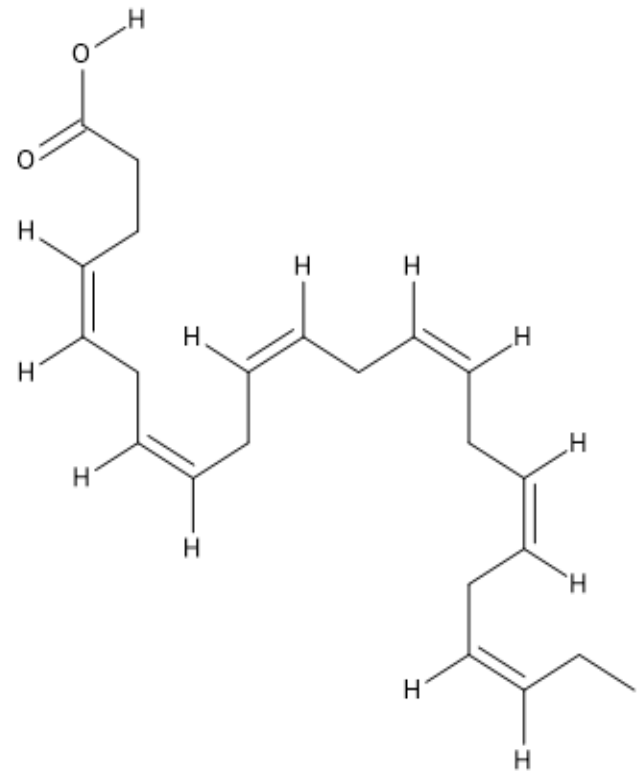
ogni 100 g di prodotto) e nel **latte materno** (circa lo 0.3% degli acidi grassi ma variabile con l'alimentazione della

madre)

- viene assunto con la **dieta**

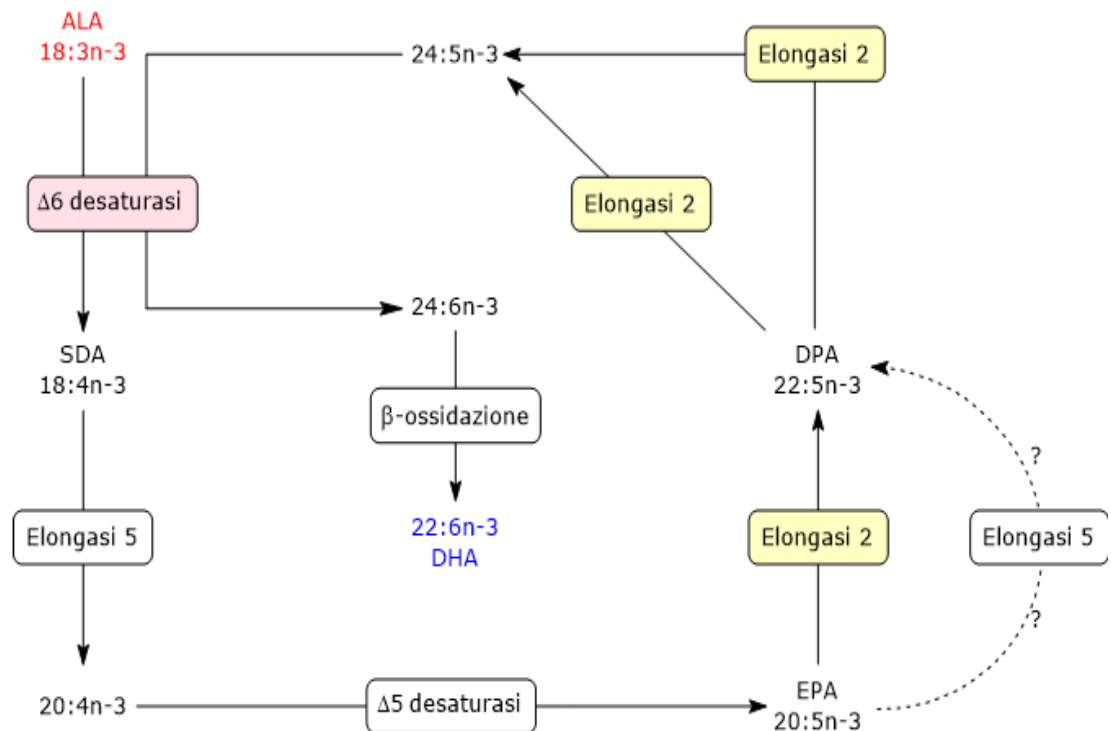
oppure sintetizzato a partire dal suo precursore (**ALA – acido**

alfa linolenico)



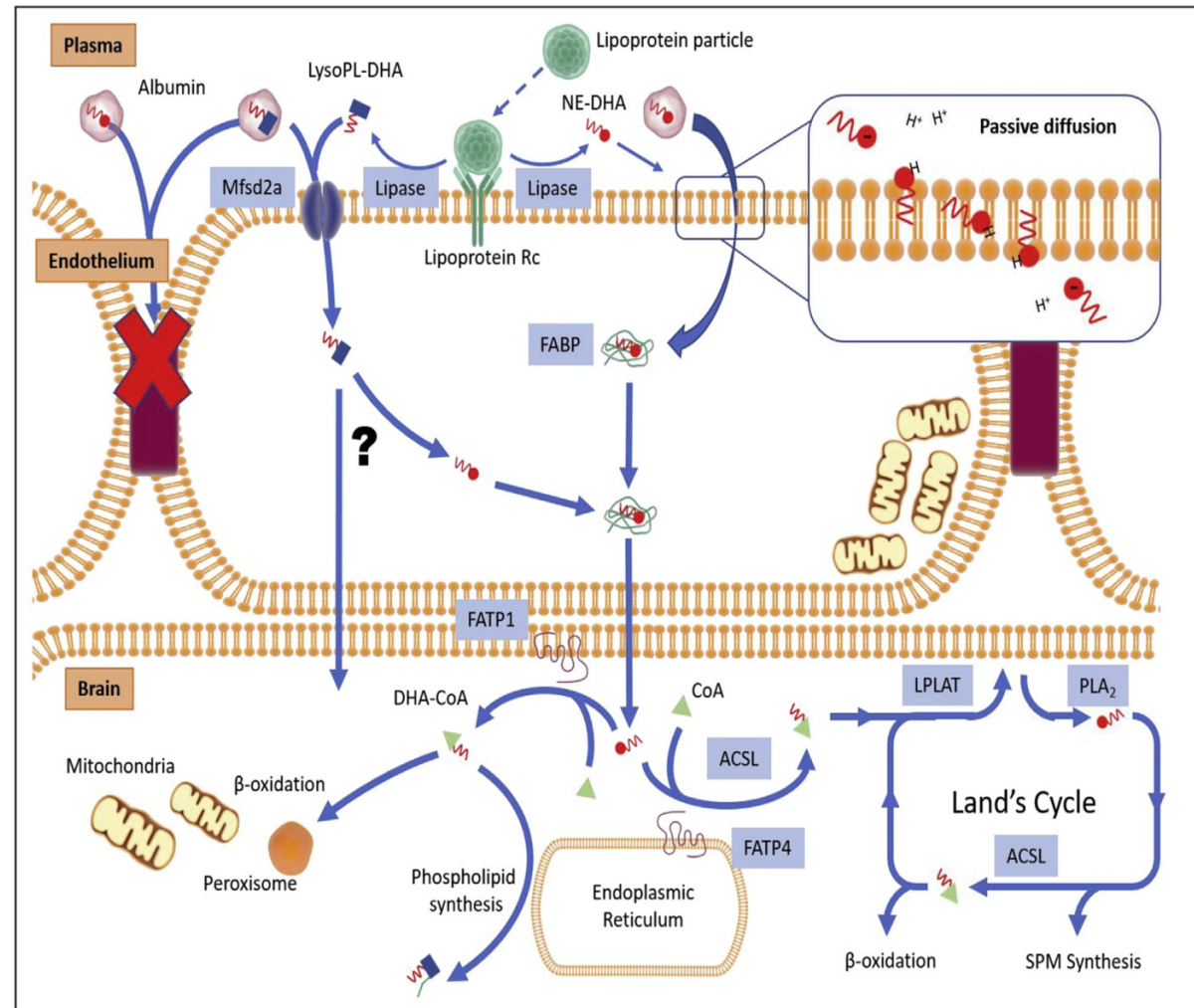
SINTESI DI DHA

- Sintetizzato a partire da **ALA** attraverso una serie di **7 reazioni**
- Sintetizzato principalmente nel **fegato**
- Il DHA neoformato, dal fegato, viene reso disponibile agli altri organi tra cui **SNC**



ASSORBIMENTO DEL DHA NEL SNC

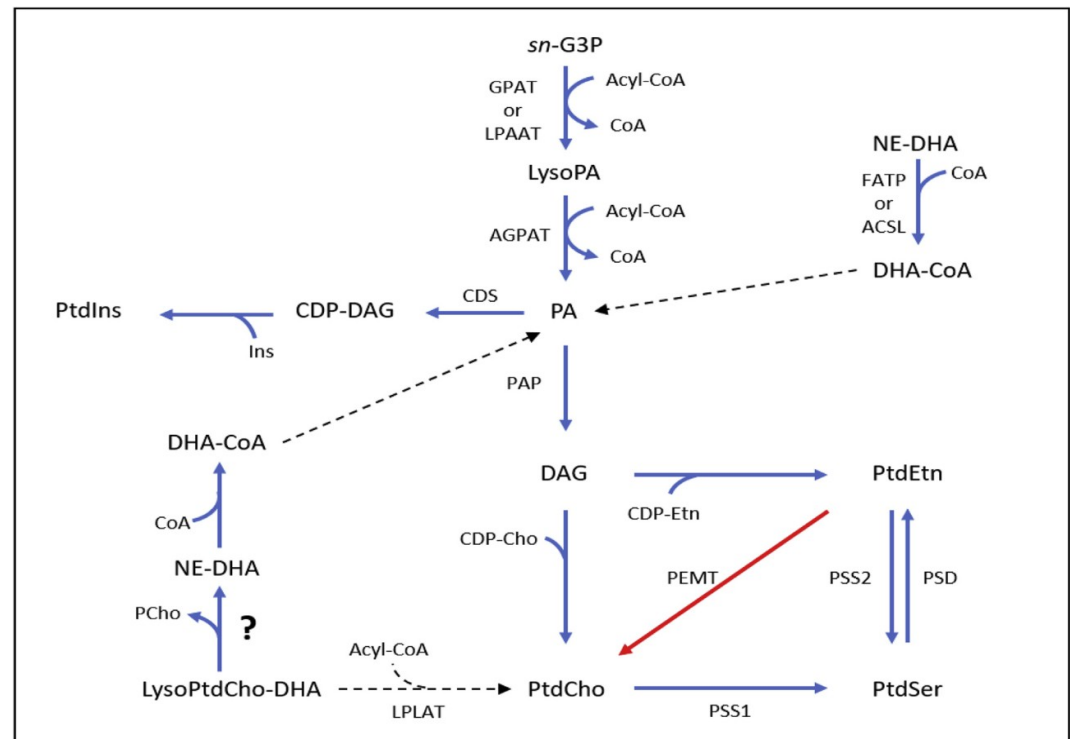
- Il **NE-DHA** (*il DHA non esterificato*) si dissocia dall'albumina, attraverso la **BBB** mediante diffusione passiva "flip flop" o facilitata ed entra nel SNC
- Nel SNC l'80% del DHA viene utilizzato per la sintesi di fosfolipidi come **etanolamina** e **fosfatidilserina** grazie all'azione della **FOSFOLIPASI A₂** che è un enzima che permette il rilascio degli acidi grassi in posizione 2.



Ruolo del DHA nel SNC: sintesi dei FOSFOLIPIDI

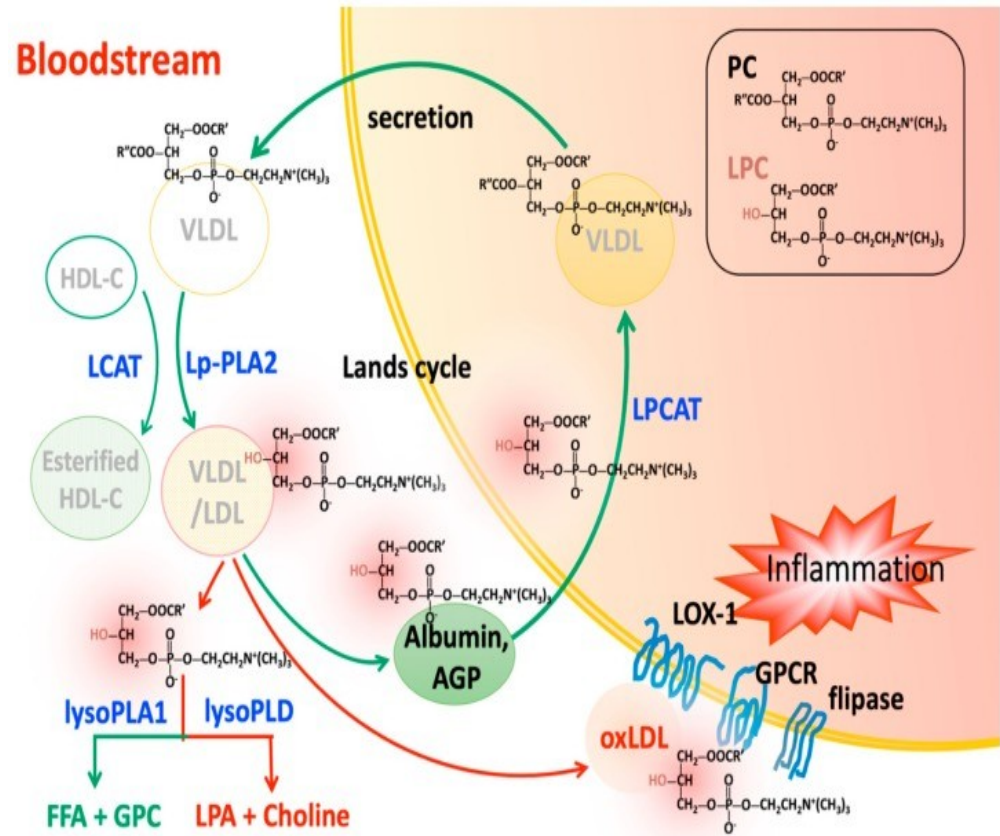
- I fosfolipidi nel SNC oltre a costituire le membrane svolgono altre funzioni tra cui fungere da immagazzinamento degli acidi grassi
- I fosfolipidi possono essere riconvertiti in DHA da PLA_2

| ACIDO GRASSO | TOTALE ACIDI GRASSI (%) | TOTALE FOSFOLIPIDI (%) | ETNGPL (%) | CHOGPL (%) | PTDSER (%) | PTDINS (%) |
|-------------------|-------------------------|------------------------|------------|------------|------------|------------|
| 20:5n-3 EPA | 0.1- 0.3 | 0.1- 0.3 | 0.2- 0.6 | 0.0- 0.1 | 0.1- 0.7 | 0.1- 0.2 |
| 22:4n-6 A. OLEICO | 4.6- 6.6 | 4.9- 6.2 | 12.3- 12.8 | 0.8- 0.9 | 4.4- 4.8 | 1.6- 4.1 |
| 22:6n-3 DHA | 11.1- 13.5 | 9- 12.7 | 19.2- 20.8 | 1.9- 2.1 | 17.2- 17.7 | 1.6- 5.5 |



CICLO DI LANDS

- E' la riconversione del DHA in fosfolipidi di membrana nel SNC
- 2 fasi:
 - la *deacilazione* dei fosfolipidi da parte delle **fosfolipasi A₂**
 - la *riacilazione* dei lisofosfolipidi da parte delle **LPLAT**
- Il NE-DHA che non fa ciclo di Lands va incontro **β-ossidazione** o viene convertito in **mediatori bioattivi**



Ruolo del DHA nel SNC: sintesi dei PLASMALOGENI e MEDIATORI BIOATTIVI

- Il DHA è anche un costituente dei **plasmalogeni** che lo proteggono dai **ROS**
- Il DHA può essere convertito in SPM (mediatori specializzati pro-risoluzione) come:
- le **MARESINE** -> famiglia di molecole con attività analgesica coinvolte nei processi di infiammazione e rigenerazione tissutale. Prodotte per lo più nei macrofagi
- le **RESOLVINE della serie D** -> famiglia di molecole composta da sei membri (RvD1-RvD6) con potente attività antiinfiammatoria.

FATTORI CHE INFLUENZANO IL DHA

- Età → il DHA diminuisce del 22%
- Disturbi neuropsichiatrici (tra cui depressione e schizofrenia)



persone affette da *morbo di Alzheimer* hanno tra il **16%** e il **46%** di DHA in meno rispetto a soggetti sani



perché i soggetti portatori di ApoE presentano disturbi nel metabolismo del DHA

Conclusioni

Diversi studi hanno dimostrato che il DHA e i suoi metaboliti influenzano lo sviluppo, la struttura e la funzione del SNC e non. Tutte queste funzioni sono essenziali per una fisiologia cerebrale ottimale. Dalla gestazione fino all'età adulta, il livello ottimale di DHA nel cervello deve essere mantenuto attraverso la dieta o la sintesi di DHA (da ALA). Numerosi studi hanno dimostrato che il consumo di DHA può portare a molti effetti fisiologici e comportamentali positivi intrinseci, ma sono ancora necessarie ulteriori ricerche per valutare diversi risultati clinici, tra cui lo stato di salute mentale e la qualità della vita.

BIBLIOGRAFIA e ICONOGRAFIA:

- *Brain docosahexaenoic acid uptake and metabolism -R.J.Scott Lacombe, Raphaël Chouinard-Watkins, Richard P. Bazinet*
- *Docosahexaenoic acid,22:6n-3: Its roles in the structure and function of the brain Rahul Mallick, Sanjay Basak, Asim K Duttaroy*
- *Yassine, H.N., Croteau, E., Rawat, V. et al. DHA brain uptake and APOE4 status: a PET study with [1-¹¹C]-DHA. Alz Res Therapy 9, 23 (2017)*
- *Mfsd2a is a transporter for the essential omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid Long N. Nguyen, Dongliang Ma, Guanghou Shui, Peiyan Wong, Amaury Cazenave-Gassiot, Xiaodong Zhang, Markus R. Wenk, Eyleen L. K. Goh & David L. Silver*
- *Mallick R, Basak S, Duttaroy AK. Docosahexaenoic acid,22:6n-3: Its roles in the structure and function of the brain. Int J Dev Neurosci. 2019 Dec;79:21-31*
- *Chouinard-Watkins R, Lacombe RJS, Bazinet RP. Mechanisms regulating brain docosahexaenoic acid uptake: what is the recent evidence? Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2018 Mar;21(2):71-77*
- <https://www.tuscany-diet.net/lipidi/elenco-acidi-grassi/docosaesaenoico/>

Riassunto esteso

In questa presentazione ho trattato dell'acido docosaesaenoico e delle vie in cui è coinvolto: il suo metabolismo e assorbimento nel sistema nervoso centrale e le principali molecole coinvolte. Sono state citate le sue funzioni: sintesi di fosfolipidi (principali costituenti delle membrane) , e mediatori bioattivi (coinvolti nei processi infiammatori e citoprotettivi) oltre ad essere costituenti dei plasmalogeni. Inoltre sono stati illustrati i fattori che influenzano il DHA e le varie patologie in cui è implicato come depressione, schizofrenia e morbo di Alzheimer.