



UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE

**DIPARTIMENTO DI SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE**

**Corso di laurea  
Scienze biologiche**

Dieta e composti nutraceutici: approccio multi-target e fattori di rischio modificabili nella malattia d'Alzheimer


Diet and nutraceutical compounds: multi-target approach and modifiable risk factors in Alzheimer's disease

Tesi di laurea di:  
Valeria Lupi

Docente referente:  
Maria Grazia Ortore

Sessione di febbraio

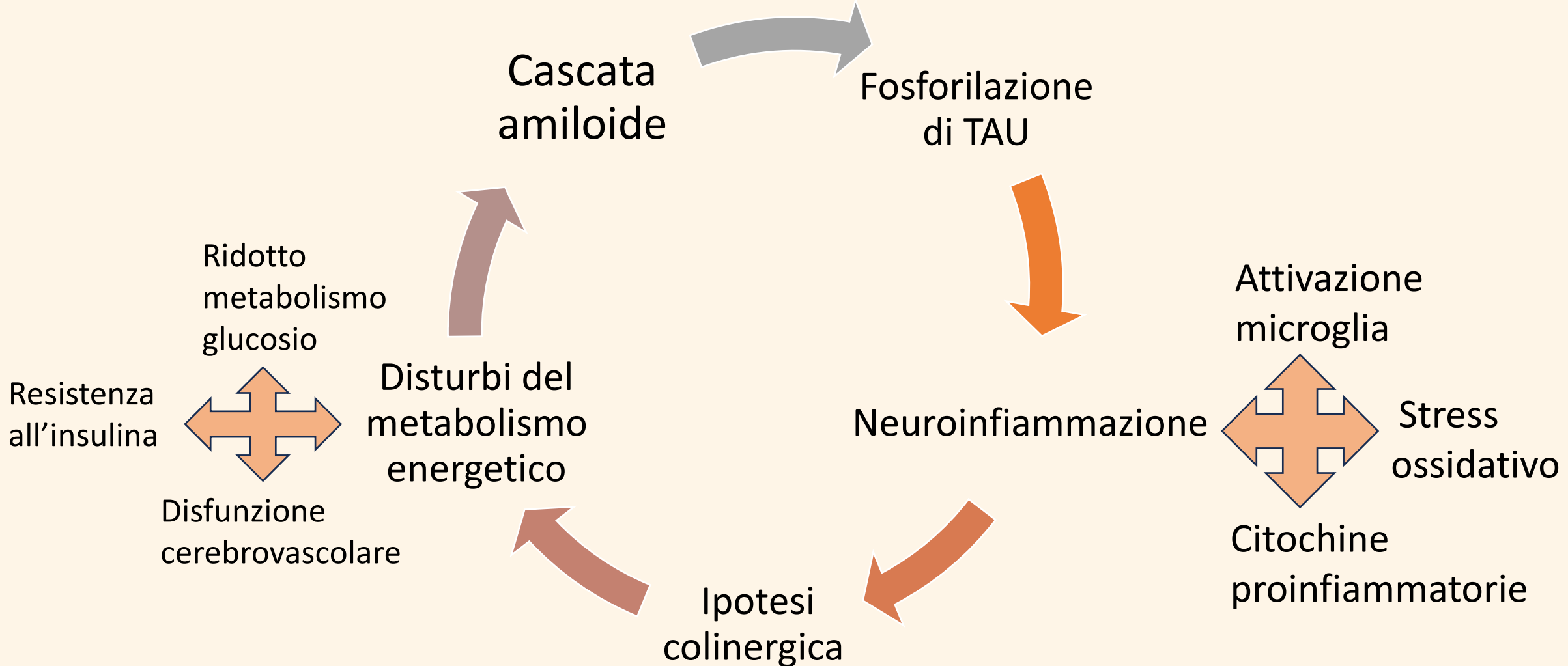
**Anno accademico 2022/2023**



L'Alzheimer (AD) è una malattia multifattoriale, non solo per i molteplici processi che portano al suo sviluppo, ma anche per i numerosi fattori di rischio ad essa associati. Sulla base di numerose prove a sostegno di un approccio multi-target, è stata posta particolare attenzione sui composti nutraceutici, contenenti molecole bioattive, come polifenoli, prebiotici e probiotici che promuovono il benessere neurologico. I composti bioattivi sono contenuti anche in alcuni alimenti e questo ha portato ad includere la dieta nei fattori di rischio modificabili attraverso approcci preventivi.

**Secondo una revisione del 2023, il numero globale di persone con AD, AD prodromico e AD preclinico è stato stimato rispettivamente a 32 milioni, 69 milioni e 315 milioni. Insieme costituiscono 416 milioni nel continuum dell'AD, ovvero il 22% di tutte le persone di età pari o superiore a 50 anni.**

Nel corso degli anni sono state proposte molteplici ipotesi che interagiscono in una complessa rete di eventi e culminano nell'Alzheimer:



# Logica di un approccio multi-target per una malattia multifattoriale

Le terapie combinatorie, che mirano simultaneamente a più fattori, rappresentano un approccio promettente per lo sviluppo di nuovi farmaci efficaci

1

2

Approccio preventivo verso fattori di rischio modificabili: nuove strategie basate sul cambiamento dello stile di vita, principalmente della dieta

3

L'inclusione dei nutraceutici negli alimenti funzionali e il loro utilizzo come integratori con approcci non farmacologici



# Potenziale neuroprotettivo multimodale dei composti nutraceutici



L'accumulo dei nutraceutici porta all'attivazione della via PI3K/Akt



Influenzano la neurogenesi, sinaptogenesi, trasmissione sinaptica, stress ossidativo, neuroinfiammazione, neuroplasticità e neurorigenerazione

- Espressione di geni antiapoptotici
- Produzione di neurotrofine
- Modulazione dell'iperfosforilazione di TAU
- Impedisce aggregazione del peptide A $\beta$
- Inibisce l'attivazione dei processi pro infiammatori

# POLIFENOLI:

## ACIDO ROSMARINICO:

- Studio su neuroblastoma umano: mostra elevato assorbimento di glucosio

## RESVERATROLO:

- Attivazione della sirtuina-1
- Protezione contro ROS
- Inibizione NF-kB

## CURCUMINA:

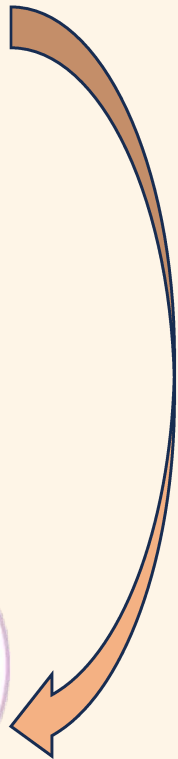
- Azione diretta sulle proteine tau e Ab
- Aiuta i macrofagi ad eliminare le placche
- Inibizione di COX-2 migliorando infiammazione
- Inibizione glicogeno sintasi chinasi
- Riduzione lipofuscina
- RIDUZIONE DEL 43% DELLE PLACCHE AB

## CATECHINE:

- Chelazione ioni Fe
- Riduzione ecitotossicità del glutammato
- EPIGALLOCATECHINA GALLATO: rompe grovigli della proteina tau

## QUERCETINA:

- Agente antinfiammatorio
- Neutralizza ROS e acetilcolinesterasi attraverso AMPK
- Regolazione NF-kB
- Via MAPK e via di segnalazione PI3K/Akt/GSK3 $\beta$
- Inverte  $\beta$ -amiloidasi e riduce astrogliosi e microgliosi



# Probiotici e prebiotici: asse intestino-cervello



1

**DISBIOSI:** disturbo del microbiota intestinale che interrompe omeostasi intestinale e modifica la permeabilità intestinale; Diminuzione di eubacterium (antiinfiammatori) aumento di bacteroides (proinfiammatori)



**NEUROINFIAMMAZIONE**  
Causata dalla produzione di citochine pro-infiammatorie

2

**PROBIOTICI:** regolano le funzioni del sistema nervoso centrale

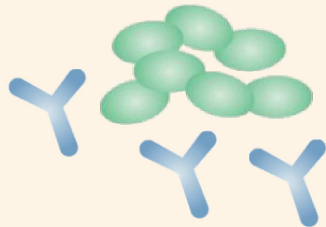


- Influenzano i livelli di GABA, serotonina e dopamina
- Producono triptofano e SCFA coinvolti nella neuroplasticità, sviluppo della microglia e neurotrasmissione

3

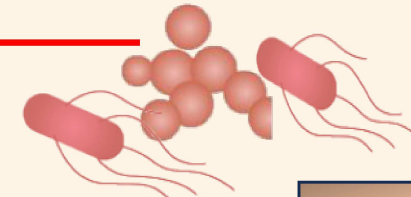
**PREBIOTICI:**

- Frutto-oligosaccaride: migliora la resistenza all'insulina e neuroplasticità → aumento del peptide-1 e sinapsina-1
- Xilooligosaccaride: aumenta ricchezza del microbiota



4

**DIETA:**



**EUBIOSI:**  
equilibrio



# Dieta: prevenzione e longevità

## DIETA

### OCCIDENTALE

- neuroinfiammazione
- Aggregazione placche A $\beta$
- Stress ossidativo
- Deficit cerebrale
- Resistenza all'insulina
- Infiammazione metabolica
- Disfunzione sinaptica
- Morte neuronale
- Carenze vitaminiche
- Produzione di AGE alimentari
- Iperomocisteinemia
- Obesità e aumento indice di massa corporea
- Disbiosi

### DIETA MEDITERRANEA

Contiene nutrienti rilevanti per un sano invecchiamento cerebrale: **PROFILO ALIMENTARE MULTINUTRIENTE**

1

**Elevato apporto di fibre, polifenoli e vitamine:** verdura, frutta, cereali integrali, noci

2

**Elevato apporto di acidi grassi polinsaturi e monoinsaturi:**

- Omega  $\omega$ : frutta secca e pesce
- **OLEOCANTALE:** olio extravergine di oliva



Alterazione A $\beta$

Sinergismo con DONEPEZIL: migliora espressione di IDE e NEP

Impedisce ripiegamento errato di TAU



# Conclusioni e prospettive future:

E' essenziale determinare la concentrazione dei composti nutraceutici nella zona target, in particolare considerando la biodisponibilità dopo l'ingestione e altri fattori dietetici, come la formulazione e la composizione della dieta complessiva a lungo termine: La conversione dei polifenoli in nanostrutture è una delle teorie proposte per migliorarne la biodisponibilità.

La presenza della BBB rappresenta una sfida considerevole per il targeting cerebrale di molti composti terapeutici perché ciò limita gravemente la terapia di molte malattie del sistema nervoso centrale, compreso l'AD.



la ricerca futura sull'AD dovrebbe includere un approccio olistico, che tenga conto dell'alimentazione, integrazione, esercizio fisico, esercizio mentale, e fattori psicosociali

la prevenzione è un'area di ricerca importante e in crescita: gli interventi preventivi potrebbero ridurre del 40% i casi di AD

Estensione studio FINGER: intervento multi-ambito sullo stile di vita



«Se non riesci a ricordare dove hai messo le chiavi, non pensare subito all'alzheimer; inizia invece a preoccuparti se non riesci a ricordare a cosa servono le chiavi»

Rita Levi-Montalcini

**GRAZIE PER L'ATTENZIONE**

# Bibliografia

- Ellouze, I.; Sheffler, J.; Nagpal, R.; Arjmandi, B. Dietary Patterns and Alzheimer's Disease: An Updated Review Linking Nutrition to Neuroscience. *Nutrients* **2023**, *15*, 3204. <https://doi.org/10.3390/nu15143204>
- Maccioni, R.B.; Calfío, C.; González, A.; Lüttges, V. Novel Nutraceutical Compounds in Alzheimer Prevention. *Biomolecules* **2023**, *13*, 249. <https://doi.org/10.3390/biom12020249>
- Jaisa-aad, Methasita,b,\*; Muñoz-Castro, Claraa,b,c,\*; Serrano-Pozo, Albertoa,b,d. Update on modifiable risk factors for Alzheimer's disease and related dementias. *Current Opinion in Neurology* (2024):10.1097/WCO.0000000000001243, January 25, 2024. | DOI: 10.1097/WCO.0000000000001243
- Reza-Zaldívar EE, Jacobo-Velázquez DA. Comprehensive Review of Nutraceuticals against Cognitive Decline Associated with Alzheimer's Disease. *ACS Omega*. 2023 Sep 20;8(39):35499-35522. doi: 10.1021/acsomega.3c04855. PMID: 37810693; PMCID: PMC10552500.
- Czarnik, W.; Fularski, P.; Gajewska, A.; Jakubowska, P.; Uszok, Z.; Młynarska, E.; Rysz, J.; Franczyk, B. The Role of Intestinal Microbiota and Diet as Modulating Factors in the Course of Alzheimer's and Parkinson's Diseases. *Nutrients* **2024**, *16*, 308. <https://doi.org/10.3390/nu16020308>

- Grabska-Kobyłeczka I, Szpakowski P, Król A, Książek-Winiarek D, Kobyłeczki A, Głąbiński A, Nowak D. Polyphenols and Their Impact on the Prevention of Neurodegenerative Diseases and Development. *Nutrients*. 2023 Aug 4;15(15):3454. doi: 10.3390/nu15153454. PMID: 37571391; PMCID: PMC10420887.
- Grant WB, Blake SM. Diet's Role in Modifying Risk of Alzheimer's Disease: History and Present Understanding. *J Alzheimers Dis*. 2023;96(4):1353-1382. doi: 10.3233/JAD-230418. PMID: 37955087; PMCID: PMC10741367.
- Rao, R.V.; Subramaniam, K.G.; Gregory, J.; Bredesen, A.L.; Coward, C.; Okada, S.; Kelly, L.; Bredesen, D.E. Rationale for a Multi-Factorial Approach for the Reversal of Cognitive Decline in Alzheimer's Disease and MCI: A Review. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 1659. <https://doi.org/10.3390/ijms24021659>
- Ye, Y.C., Chai, S.F., Li, X.R. *et al.* Intermittent fasting and Alzheimer's disease—Targeting ketone bodies as a potential strategy for brain energy rescue. *Metab Brain Dis* **39**, 129–146 (2024). <https://doi.org/10.1007/s11011-023-01288-2>
- Guarnieri L, Bosco F, Leo A, Citraro R, Palma E, De Sarro G, Mollace V. Impact of micronutrients and nutraceuticals on cognitive function and performance in Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev*. 2024 Jan 29:102210. doi: 10.1016/j.arr.2024.102210. Epub ahead of print. PMID: 38296163.