

Gli acidi grassi essenziali omega-3 ed omega-6: dalla loro scoperta alle prospettive terapeutiche

G. CARAMIA

THE ESSENTIAL FATTY ACIDS OMEGA-6 AND OMEGA-3: FROM THEIR DISCOVERY TO THEIR USE IN THERAPY

*Dipartimento di Pediatria e Neonatologia
Azienda Ospedaliera Materno Infantile
"G.Salesi", Ancona, Italia*

In 1929 Burr and Burr discovered the essential fatty acids omega-6 and omega-3. Since then, researchers have shown a growing interest in unsaturated essential fatty acids as they form the framework for the organism's cell membranes, particularly the neurones in the brain, are involved in the energy-transformation process, regulate the information flows between cells. Polyunsaturated fatty acids are also precursors of "hormonal" molecules, often with opposing effects, prostaglandins, prostacyclins, thromboxanes, leukotrienes, lipossines, resolvines, protectines that regulate immunity, platelet aggregation, inflammation, etc. They showed that raised levels of polyunsaturated fatty acids omega-3 in tissue correlate with a reduced incidence of degenerative cardiovascular disease, some mental illnesses such as depression, and neuro-degenerative diseases such as Alzheimer's. The balance between omega-3 and omega-6 acids allows the cell membranes to develop with exactly the right flexibility and fluidity, to carry messages between neurones, that is a determining factor in physical and mental well-being and has a profound influence on all the body's inflammatory responses.

The results of a number of scientific studies suggest that omega-3 acids contribute to measuring and restricting inflammatory symptoms, whereas omega-6 acids (and saturated fats) give free range to inflammatory responses and amplify allergic reactions. Today in the Western countries, the ratio of omega-3 acids to omega-6 in the diet is weighted 1:10 in favour of omega-6 to up to 1:25 in some areas, while for proper functioning a 4:1 ratio of omega-6 acids to omega-3 acids is generally considered the optimum. In addition, the type of diet followed in the Western countries is very rich in saturated fats like butter and animal fats, but because of an excessive supply of these less noble fats, the cell membranes lose flexibility and this can affect the way they work. An appropriate supplement can be an efficient, effective and often necessary way to meet the body's needs, enhance its daily functions and promote health and longevity.

Lettura Magistrale al VI Convegno Nazionale sugli Acidi Grassi Omega-3, CLA e Antiossidanti, Ancona 21-23 giugno 2007.

Pervenuto il 4 febbraio 2008.
Accettato il 17 aprile 2008.

Key words: Fatty acids, omega-6 - Fatty acids, omega-3 - Diet - Lipids - Fish oils - Inflammation - Cytokines - Chronic disease.

Indirizzo per la richiesta di estratti: G. Caramia, Dipartimento di Pediatria e Neonatologia, Azienda Ospedaliera Materno Infantile "G. Salesi", Ancona, Italia.
E-mail: caramiagm@libero.it

Cenni storici

Ripercorrere i progressi della scienza, oggi sempre più rapidi, e le acquisizioni

anche recenti che però fanno già parte della storia della medicina, permette di apprezzare l'importanza delle tappe raggiunte e di constatare che quello che fino a poco tempo prima poteva apparire un'utopia è divenuta una realtà, spesso nota a tutti.

Questo è avvenuto anche per gli acidi grassi essenziali (AGE), l'acido linoleico (AL), capostipite della serie omega-6, e l'acido alfa-linolenico (AaL), capostipite della serie omega-3, scoperti nel 1929 da G. Burr e M. Burr e così denominati in quanto indispensabili per la salute dell'uomo ¹.

Dagli AGE, indicati come polinsaturi, o *polyunsaturated fatty acids* (PUFA) per la presenza di doppi legami polinsaturi, attraverso l'azione enzimatica di fosfolipasi (in particolare PLA₂), di desaturazione e di allungamento (desaturasi ed elongasi), derivano gli acidi grassi essenziali polinsaturi a lunga catena (*long chain polyunsaturated fatty acids*, LCPUFA) i più importanti dei quali sono: derivati dall'AL, i LCPUFA acido gamma-linolenico (*gamma-linolenic acid*, GLA), acido diomogammalinolenico (*dihomo-linolenic acid*) e acido arachidonico (AA) e, dall'AaL i LCPUFA acido eicosapentaenoico (*eicosapentaenoic acid*, EPA) e acido docosaesaenoico (*docosahexaenoic acid*, DHA) (Figura 1) ². Dopo alcuni anni, nel 1935, U. von Euler identifica nel liquido prostatico e nella prostata delle sostanze, derivate dagli AGE, che per tale motivo chiama prostaglandine. Nel 1940 Kellaway e Trethewie notano che i polmoni di animali da esperimento, precedentemente sensibilizzati, quando vengono stimolati dall'antigene, liberano una sostanza che determina una reazione infiammatoria e la contrazione della muscolatura liscia ³. Tale sostanza viene inizialmente denominata "sostanza a lenta reazione" o "*slow reacting substance*" (SRS) e, successivamente, "sostanza a lenta reazione dell'anafilassi" o "*slow reacting substance of anaphylaxis*" (SRS-A) ⁴. Con il proseguire degli studi nel 1958 Bergstrom e Samuelsson scoprono la struttura delle prostaglandine, ottenendole anche per via sintetica, e la loro capacità di produrre citochine proinfiammatorie.

Nel 1979 la SRS (e SRS-A), viene identificata

come un insieme di acidi lipidici bioattivi, diversi dalle prostaglandine: per questi ultimi viene introdotto il termine leucotrieni (LT), in quanto vengono prodotti dai leucociti e contengono nella loro struttura tre doppi legami coniugati ("triene") ⁵. Anche questi svolgono un'azione proinfiammatoria e danno luogo a citochine proinfiammatorie ³⁻⁵.

I frutti più significativi delle numerose ricerche in tale ambito si sono avuti soprattutto negli anni Ottanta con la scoperta delle endoperossidasi, del trombossano, dei LT e il Nobel per la medicina a Sune K. Bergström (1916-2004), Bengt Ingemar Samuelsson e John Robert Vane (1927-2004) per "le scoperte sulla biochimica e fisiologia delle prostaglandine, e su altre molecole analoghe biologicamente attive" nel 1982 ⁶.

È quindi seguita la biosintesi dei LT, l'introduzione del termine cisteinil-LT (CysLT) per differenziare i LT contenenti cisteina, i LTC₄, LTD₄, LTE₄ (identificati con la SRS-A), dai LT LTA₄ e LTB₄ e, nel 1984, la scoperta da parte di Serhan *et al.* di mediatori lipidici eicosanoidi con azione anti-infiammatoria, denominati lipoxine (LX), e prodotti dall'AA dei leucociti attivati ⁷.

Più recentemente, dopo il 2000, è seguita la scoperta delle resolvine (*resolution phase interaction products*, Rv.), cioè prodotti che intervengono nella fase di risoluzione del processo infiammatorio, derivate dall'EPA (RvE), e dall'DHA (RvD), e, sempre derivate dall'DHA, delle protectine (PD) o neuroprotectine (NPD) tutte con azione anti-infiammatoria ⁸⁻¹¹.

La scoperta degli AGE, ha pertanto aperto importanti capitoli di ricerca che vanno ben oltre l'aspetto prettamente nutrizionale come appariva al momento della loro scoperta. Si è dato, infatti, l'avvio alla comprensione di quello che è il principale meccanismo di difesa dell'organismo a ogni tipo di insulto: il processo flogistico ¹²⁻¹⁴.

Evoluzione delle conoscenze fisiopatologiche

Oggi è a tutti noto che nei fosfolipidi delle membrane di tutte le cellule dell'organismo

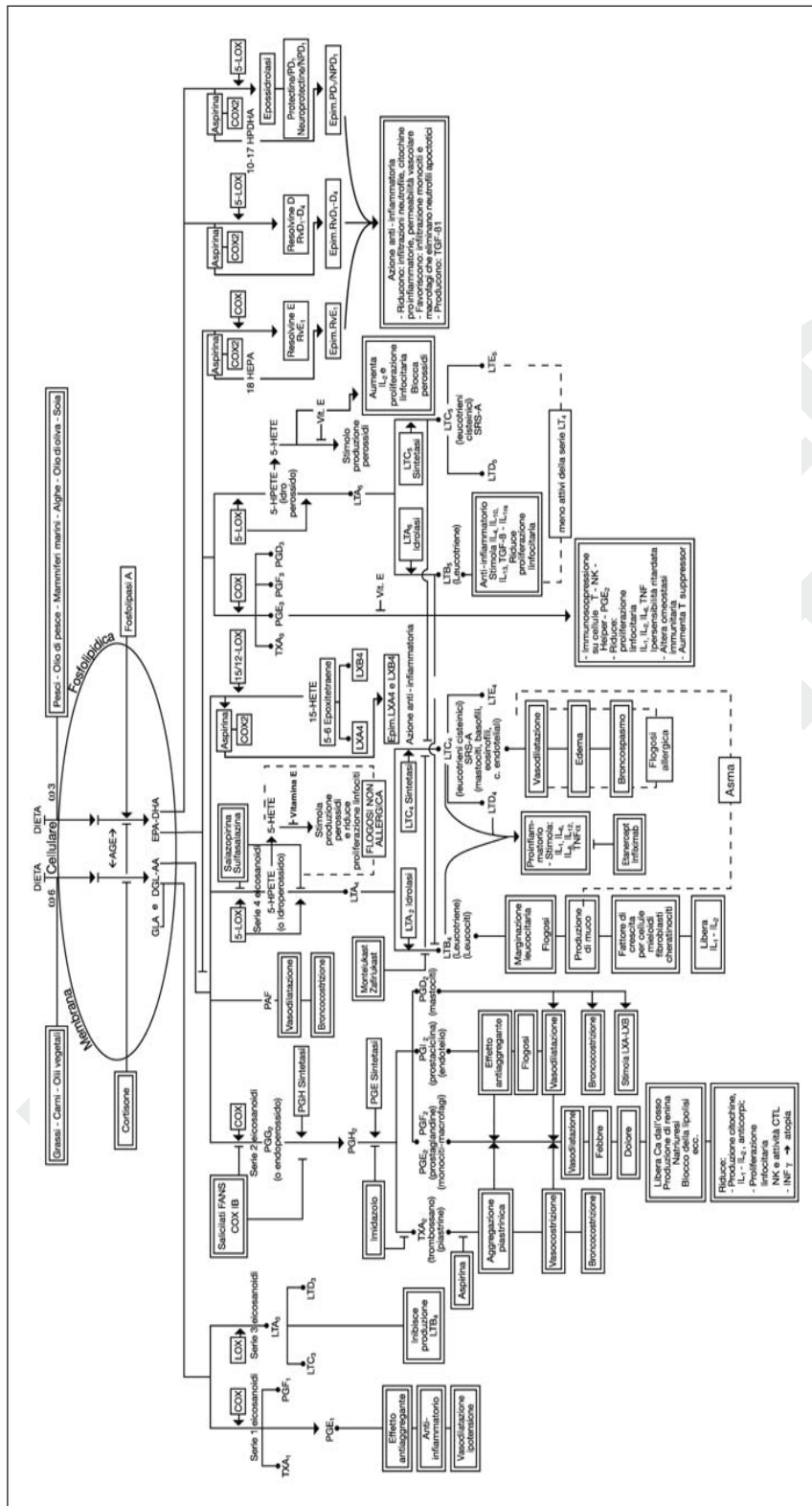


Figura 1. — Cortisone: blocca la fosfolipasi A e quindi la produzione dei derivati di entrambi gli AGE con conseguente interruzione di tutte le successive reazioni a cascata; salicilati e FANS: bloccano la ciclo-ossigenasi e quindi la produzione di PGG₂, endoperoxido; coxib: bloccano tutte le ciclo-ossigenasi nelle varie sedi; imidazolo: blocca la PHG sintetasi e quindi la produzione di TXA₂; aspirina: blocca l'azione del TXA₂ nelle piastrine; salazopirina e sulfasalazina: bloccano la lipo-ossigenasi e quindi la produzione di idrossiperoxido, 5-HPETE e del suo alcol 5-HETE responsabile di flogosi mentre la vitamina E blocca l'azione di quest'ultimo, la produzione di perossidi e la proliferazione di linfociti innescando la flogosi allergica; EPA: blocca l'azione dell'AA e può interferire sulla produzione dei suoi derivati; PAF: fattore attivante piastrinico: mediatore lipidico prodotto dai basofili e probabilmente dai mastociti; montelukaste e zafirlukast: bloccano LTC₄, LTD₄, LTE₄, quindi il quadro infiammazione asma; LTB₂ e LTC₂: inibiscono i corrispettivi LTB₄ e LTC₄; vitamina E: inibisce la produzione di perossidi dal derivato dell'idrossiperoxido (5-HETE), aumenta la IL-2 e la proliferazione linfocitaria e inibisce l'azione della PGE₂, dovuta a eccesso di EPA; 5-HETE (idroperoxido): blocca la vitamina E; etanercept e infliximab: bloccano TNF α ; LTB₄, LTC₄, LTD₄: mediatori proinfiammatori. Le citochine proinfiammatorie i cui effetti vengono mediati da macrofagi e monociti sono: IL-1 α , IL-1 β , TNF α , IL-6, IL-12, IL-8. Le citochine anti-infiammatorie i cui effetti vengono mediati da macrofagi e monociti sono: IL-4, IL-10, TGF- β 1, IL-1ra. Le citochine proinfiammatorie i cui effetti vengono mediati da linfociti Th1 sono: IL-2, INF γ , TNF. Le citochine anti-infiammatorie i cui effetti vengono mediati da Th2 sono: IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, IL-15, IL-17, IL-21. Modificata da Caramia G, 2

si trovano, in rapporto al tipo di lipidi introdotti con l'alimentazione, a fattori genetici, all'attività fisica ecc., gli AGE, l'AL e l'AaL o PUFA, e i loro derivati polinsaturi a lunga catena i LCPUFA (Figura 1) ^{15, 16}.

Infatti, per azione degli enzimi ciclo-ossigenasi (COX) e lipossigenasi (LOX), dal GLA e dal DGL, si formano i trombossani e le prostaglandine della serie-1 (TX1 e PG1) e i LT della serie-3 (LTA₃, LTC₃, LTD₃) che hanno un'azione moderatamente infiammatoria (Figura 1) ^{13, 15-17}.

Dall'AA, che induce una risposta immune tipo Th2, si formano: prostaglandine della serie-2 (PGG₂) responsabili della produzione di citochine con potente azione pro infiammatoria quali IL-1, IL-1 mRNA, IL-1β, IL-6, interferon-γ (IFN-γ), TNF-α e i trombossani della serie-2 (TXA₂) con spiccata azione aggregante le piastrine ^{13, 16}; il fattore di attivazione delle piastrine (PAF), potente aggregatore delle piastrine, attivatore dei leucociti e del metabolismo dell'AA. Inoltre l'AA sequestrato dalla membrana nucleare, entra in contatto con la proteina che attiva la 5-lipossigenasi determinando così la formazione dell'enzima 5-lipoossigenasi (5-LOX). Quest'ultimo, da un lato determina la formazione del leucotriene instabile 5-HPETE (acido 5S-idrossi perossi-eicosatetraenoico), dal quale deriva per deidratazione il 5-HETE (acido 5-idrossi-eicosatetraenoico) che favorisce la flogosi non allergica, e dall'altro del leucotriene A₄ (LTA₄) intermedio fondamentale nella sintesi dei LT a valle. Da quest'ultimo derivano infatti tutti i LT della serie-4: il LTB₄, potente fattore chemiotattico per i neutrofili, e i CysLT, LTC₄, LTD₄, LTE₄, tutti con spiccata azione pro infiammatoria (Figura 1) ^{13, 16, 17}.

I LT, in quanto derivati dall'AA, appartengono pertanto alla famiglia degli acidi grassi bioattivi, o mediatori lipidici, e al grande gruppo di molecole chiamate eicosanoidi.

Diversamente dalle prostaglandine, che sono generate da una miriade di cellule e tessuti, i LT sono prodotti da un ristretto numero di cellule. Infatti, sono prodotti, per sintesi transcellulare, soprattutto da neutrofili, eosinofili, basofili, monociti, macrofagi e cellule endoteliali. I neutrofili, macrofagi, mo-

nociti, risultano essere i maggiori produttori cellulari di LTB₄, mentre eosinofili, basofili, macrofagi, mastociti e in misura minore i linfociti T, producono anche i CysLT. Cellule epiteliali e soprattutto cellule endoteliali e muscolari lisce producono, invece, prevalentemente i CysLT (Figura 1) ^{13, 16, 17}.

Per azione delle lipossigenasi (15-LOX) sull'acido arachidonico, deriva un altro gruppo di mediatori lipidici eicosanoidi, le LX, la LXA₄ e al suo isomero la LXB₄, mediatori lipidici nativi con azione anti-infiammatoria e immunomodulante che vengono prodotte anche nei vasi sanguigni dalle piastrine ad opera delle 12-lipossigenasi (12-LOX) (Figura 1) ^{11, 12}.

Le lipossine con azione immunomodulatrice su macrofagi, cellule dendritiche, linfociti Th1 e Th2, riducono l'afflusso e il numero dei PMN negli essudati, bloccano *in vivo* la migrazione delle cellule T, inibiscono la secrezione di IL-1, IL-6, TNF-α e di interferon-γ e promuovono l'apoptosi. Tendono così a risolvere il processo infiammatorio, prevenendo e/o favoriscono la normalizzazione dei quadri allergici e le patologie croniche immunitarie ¹². L'idea che i LCPUFA omega-6 svolgano solo un'attività proinfiammatoria deve essere pertanto rivista ^{11, 12}.

Dall'EPA delle stesse cellule proinfiammatorie si formano, per l'azione degli enzimi COX e LOX, mediatori meno potenti quali la serie-3 di PG, TX, la serie-5 di LT, gli idrossi-EPA, e le resolvine della serie E (RvE₁) attive nella risoluzione del processo infiammatorio (Figura 1) ^{7, 12, 13}. L'EPA è inoltre un potente immunomodulatore che sopprime la risposta immune cellulo mediata.

Dal DHA vengono prodotte le resolvine della serie D (RvD₁) e le protectine (PD₁), denominate anche docosatrieni in quanto contengono una struttura trienica, e chiamate neuroprotectine (NPD₁) quando vengono prodotte dalle cellule nervose (Figura 1) ^{9-12, 18, 19}.

Tutti questi mediatori lipidici derivati dagli omega-3 e prodotti durante le interazioni transcellulari in seguito a traumi, infezioni, processi infiammatori, danno inoltre luogo a citochine anti-infiammatorie l'IL-6r, IL-10 e il TGF-β1, sopprimono la capacità dei mo-

nociti di sintetizzare markers proinfiammatori IL-1, IL-1 mRNA, IL-1 β , IL-6, IFN γ), TNF- α e il fattore di attivazione delle piastrine, PAF, proteggono i tessuti dalla infiltrazione e dalle lesioni determinate dai leucociti e regolano l'espressione dei geni proinfiammatori^{10-13, 20-23}.

Pertanto, attualmente, si ritiene che, durante la progressione degli eventi infiammatori, l'interazione fra piastrine, leucociti e altre cellule, stimoli dapprima la formazione di eicosanoidi proinfiammatori e poi, attraverso un meccanismo secondo alcuni programmato e legato ad un "orologio" situato all'interno dei neutrofili, dia luogo alla produzione di eicosanoidi anti-infiammatori. Tale processo sarebbe attivato nella sede dell'infiammazione da un circuito di molteplici segnali chimici intra ed extracellulari ancora tutto da chiarire, dipendente, in ogni singolo individuo, dall'età, da fattori genetici, metabolici, nutrizionali. Fra questi ultimi gli AGE svolgono un ruolo di primo piano^{12, 22, 23}.

Dopo la produzione di mediatori lipidici e citochine proinfiammatorie, la formazione di LXA₄ e LXB₄, attraverso dei segnali programmati, riduce l'afflusso di nuovi neutrofili, l'adesione alle cellule endoteliali nella sede dell'infiammazione, la permeabilità vascolare. Favorisce, inoltre, l'infiltrazione non flogistica di monociti, utili per la risoluzione delle lesioni, e stimola i macrofagi^{12, 24-26}. Questi ultimi, oltre a inibire la produzione di citochine proinfiammatorie e a produrre citochine anti-infiammatorie quali il TGF- β 1, inglobano ed eliminano i neutrofili apoptotici drenandoli, attraverso i vasi linfatici, ai linfonodi satelliti e ripulendo così la sede dell'infiammazione^{12, 26-28}.

Subito dopo le LXA₄, che riducono anche il dolore dovuto all'infiammazione, le prime a intervenire nella risoluzione del processo infiammatorio sono, come su riportato, le RvE₁^{29, 30} seguite dalle RvD₁, dalle PD₁, dette anche NPD₁ quando vengono prodotte dalle cellule nervose²⁹⁻³². Le PD₁ o NPD₁ prodotte dai neutrofili e dal tessuto nervoso nella fase risolutiva dell'infiammazione acuta, hanno un'azione immunoregolatoria e protettiva nei vari parenchimi e in particolare sul sistema nervoso, sulla retina e nell'apparato

respiratorio in corso di asma allergico³³. Riducono anche l'afflusso e il numero dei PMN negli essudati contrastandone l'attivazione, bloccano *in vivo* la migrazione delle cellule T, inibiscono la secrezione di TNF- α e di interferon- γ e promuovono l'apoptosi e la risoluzione del processo infiammatorio^{10, 19, 21, 22, 27}.

Mediatori lipidici epimeri delle RvE₁, delle RvD₁ e delle PD₁, possono essere generati dall'aspirina, per azione delle COX₂ e hanno un effetto terapeutico nella sede d'infezione simile alle molecole originali^{8, 10, 12, 23, 29, 34, 35}. L'insieme di tali eventi, condizionato anche da fattori genetici, è stato chiamato "catabasis" cioè risoluzione del processo infiammatorio^{10, 12, 19}.

Aspetti clinico-terapeutici

Dopo il Seven Countries Study iniziato nel 1958 e condotto su 12 763 soggetti di sette nazioni (Stati Uniti, Giappone, Italia, Grecia, Paesi Bassi, Finlandia e Jugoslavia) che ha evidenziato l'importanza della dieta mediterranea, l'interesse clinico-terapeutico per gli AGE e i loro derivati ha subito un notevole impulso negli anni Settanta, quando alcuni ricercatori scoprirono che in Groenlandia gli esquimesi, la cui dieta è molto ricca di pesce e olio di pesce e quindi di omega-3, presentavano raramente problemi coronarici e cardiovascolari³⁶. Questo nonostante la loro dieta fosse evidentemente basata su un'elevata assunzione lipidica. Tale fenomeno fu confermato successivamente in alcune popolazioni giapponesi, che assumono notevoli quantità di pesce, evidenziando l'importanza del contenuto di omega-3 nella dieta³⁷. Negli anni che sono seguiti, anche il diabete, la sclerosi multipla e in generale le malattie infiammatorie croniche e autoimmuni sono risultate, in tali popolazioni, meno frequenti³⁸⁻⁴³.

I numerosissimi studi che sono seguiti hanno, inoltre, evidenziato che i PUFA e i LC-PUFA hanno importanti funzioni di trasporto attraverso il sangue in quanto veicolano il colesterolo con le lipoproteine ad alta densità (*high density lipoprotein*, HDL), a bassa den-

sità (*low density lipoprotein*, LDL) e a densità molto bassa (*very low density lipoprotein*, VLDL), con cui si legano formando degli esteri, portandolo nei vari parenchimi, e in particolare nel fegato, e da questo all'intestino perché sia eliminato.

Un incremento dei PUFA n-6 determina un aumento della lipemia, della trigliceridemia, della frazione di colesterolo legato alle VLDL, favorisce i processi ossidativi del colesterolo LDL, e aumenta, attraverso l'IL-6, le proteine della fase acuta: Proteina C-reattiva, fibrinogeno, α 1-chimotripsina, aptoglobina.

Tutto ciò favorisce l'infiltrazione delle LDL nelle pareti arteriose e l'infiammazione a livello delle cellule endoteliali della parete dei vasi. Questo stimola il sistema immunitario a reagire inviando i macrofagi nella parete dei vasi che fagocitano il colesterolo trasformandosi in cellule schiumose. Queste ultime si accumulano, formano un deposito di materiale lipidico e diventano la maggior componente delle placche ateromatose e del processo di aterogenesi. L'estendersi delle placche ateromatose determina una progressiva perdita di elasticità e un restringimento del lume dei vasi con decadimento delle vascolarizzazioni, ridotta ossigenazione dei vari parenchimi, ipertensione arteriosa, fattori tutti implicati nell'insorgenza della patologia cardiovascolare e neuropsichica^{39, 40, 43-45}. Se le cellule dei muscoli lisci delle arterie che ricoprono le placche si fessurano, il contenuto di queste si riversa nel flusso sanguigno, e forma un grumo che può bloccare il fluire del sangue determinando un infarto o un ictus.

I PUFA n-3 invece riducono la sintesi, da parte del fegato, dell'apoproteina B, parte proteica che veicola le lipoproteine nel sangue, aumentano il catabolismo delle apolipoproteine in genere, riducono la sintesi e l'ossidazione delle LDL modificando le loro caratteristiche chimico-fisiche, abbassano il potenziale aterogenico dell'iperlipemia, riducono la sintesi epatica dei trigliceridi e quindi la trigliceridemia, il colesterolo VLDL e aumentano quello HDL, favoriscono l'escrezione fecale del colesterolo, riducendo così il colesterolo totale, le frazione LDL e le

VLDL, favoriscono l'apoptosi dei linfociti^{39, 42, 44, 46, 47}.

Per tale motivo pesci e oli di pesce ricchi di LCPUFA n-3 (EPA e DHA) vengono usati per abbassare la concentrazione plasmatica di colesterolo, prevalentemente VLDL e LDL, e di trigliceridi, fattori da tempo noti come elementi di rischio cardiovascolare^{48, 49, 50}.

Sempre negli anni Settanta il riscontro del fenomeno della "biomagnificazione", cioè della concentrazione e del trasferimento nel sangue del cordone ombelicale e nel circolo fetale di quantità doppie di AA e DHA rispetto a quelle presenti nel sangue materno, ha messo in evidenza l'importanza nella madre di un adeguato apporto di AGE e loro derivati per poterli trasferire, in quantità concentrate, al feto.

L'AA è infatti importante per la crescita del feto e dell'organismo in genere, mentre i tessuti nervosi sono particolarmente ricchi di LCPUFA-3. Il cervello contiene la maggior parte degli acidi grassi omega-3 a lunga catena del corpo, in particolare il DHA, e concentrazioni molto elevate di tale LCPUFA si trovano anche nella retina, dove è indispensabile per ricevere gli stimoli visivi^{14, 51-57}. Oltre il 60% del peso del cervello è costituito da acidi grassi e l'acido grasso prevalente è il DHA, che è associato a un ottimale sviluppo cerebrale nella vita fetale e nell'infanzia, svolgendo una importante funzione strutturale. È tenacemente conservato nelle sinapsi, dove svolge, durante tutta la vita, un ruolo centrale per le funzioni neurorecettoriali e neurotrasmettitorie dell'impulso nervoso^{45, 57-61}.

L'organismo fetale, e in particolare il cervello, che si sviluppa massimamente durante la vita fetale, hanno pertanto un elevato bisogno lipidico quantitativo ma soprattutto necessità qualitative di AGE e dei loro derivati^{53, 56, 57, 59}. Tali LCPUFA sono indispensabili anche dopo il parto, per la crescita della ghiandola mammaria e per l'allattamento e, nel bambino della prima infanzia per lo sviluppo auxologico e del cervello, come è evidenziato dal rapido accrescimento della circonferenza cranica^{14, 15, 58-61}. Un deficit di LCPUFA può pertanto influenzare il futuro sviluppo fisico, neurologico e neuropsichico

del bambino danneggiando in progressione placenta, sistema vascolare, parenchimi sensibili e soprattutto il sistema nervoso fetale e infantile nel suo complesso, con ovvie potenziali conseguenze a lungo termine nel bambino e nell'adulto ^{14, 15, 51, 52, 57-59, 61}.

L'integrità e la funzionalità dei neuroni, fino dai primi momenti della vita intrauterina, dipende pertanto certamente da fattori genetici ma anche dall'apporto alimentare degli AGE dai quali, attraverso conversioni metaboliche, si generano AA, EPA e DHA ^{4, 15, 51, 52, 61-63}.

Da quanto ora esposto appare evidente che il neonato pretermine viene a trovarsi in una condizione svantaggiata perché non ha potuto vivere nel grembo materno il tempo necessario per accumulare e utilizzare i suddetti elementi essenziali, in particolare per il sistema nervoso centrale (SNC), la quantità adeguata di DHA dell'ultimo trimestre ^{57, 59, 62-64}. Inoltre, il pretermine non ha ancora maturato i meccanismi enzimatici di desaturazione e allungamento che permettono di ottenere, dai rispettivi precursori, quantità adeguate di AA e di DHA, che devono essere assolutamente introdotti dall'esterno ^{57, 59, 61, 62, 65, 66}.

Una conferma indiretta di ciò, deriva almeno in parte, dal riscontro di danni al SNC, all'occhio e all'orecchio che aumentano dal 2 per 1 000 nati vivi nel neonato a termine a oltre il 200 per 1 000 nei pretermine di peso inferiore a 1 500 g. Inoltre, le complicazioni per i pretermine e per i bambini di peso molto basso comprendono l'emorragia intraventricolare, la leucomalacia periventricolare, la retinopatia della prematurità, e anche la displasia broncopolmonare, l'enterocolite necrotizzante ecc. quadri che hanno un comune denominatore: deficit nella componente strutturale lipidica delle cellule dei vari parenchimi ^{13, 63}.

Poiché con i sistemi e le abitudini alimentari di oggi (carenza di pesce, ed eccessiva introduzione di grassi saturi, di acido linoleico, di grassi trans) il livello materno di DHA è di solito basso e la gravidanza si associa a una mobilitazione di DHA dai depositi, questi rischiano di non venire più rimpiazzati dopo il parto e di diminuire progressivamente con

l'allattamento. Il ripetersi delle gravidanze può pertanto dar luogo più facilmente a situazioni di vera carenza, con ripercussioni gravi nel prodotto del concepimento e anche nella madre, che si estrinsecano in crisi depressive più o meno gravi fino al suicidio ^{45, 53, 57, 58, 61, 63, 67}.

Da tutto ciò emerge chiara l'importanza, durante la gravidanza, di tenere sotto controllo l'apporto dietetico o l'eventuale supplementazione di AGE che potremmo definire di tipo "funzionale", per impedire che, in caso di nascita pretermine o di una loro carenza anche pregravidica, venga compromessa la composizione delle strutture nervose e quindi la funzione cerebrale, visiva ecc. del nuovo nato ^{17, 18, 61}.

In tale ottica viene oggi raccomandata in gravidanza l'assunzione di almeno due pasti alla settimana a base di pesce e, in mancanza del latte materno, l'uso di latti formulati adattati con adeguate quantità e rapporti ottimali di omega-6 e omega-3 ^{61, 67}. In caso di mancata assunzione di pesce, sia in gravidanza sia nella prima infanzia e nell'età pediatriche successive, è opportuno il ricorso alla somministrazione dei nuovi LCPUFA in commercio che, secondo alcuni, oltre a non avere sapore sgradevole, avrebbero il vantaggio di essere privi di mercurio e di inquinanti tossici che possono essere presenti in alcuni pesci. L'uso di tali preparati richiede però un adeguato apporto di vitamina E ^{15, 61, 68, 69}.

A ulteriore conferma dell'utilità dei LCPUFA, in particolare di omega-3, recenti indagini su gestanti inglesi hanno evidenziato che l'assenza di pesce nella dieta durante la gravidanza dà luogo a un aumento del 35% di neonati sottopeso, e che il minor consumo di pesce è correlato con l'aumento di parti prematuri ^{70, 71} mentre la supplementazione della dieta materna con n-3 PUFA sembra prevenire, secondo alcuni, anche lo sviluppo di malattie allergiche e di altre malattie immunomediate in età evolutiva ^{69, 72, 73}.

Da una revisione della letteratura del 2005 emerge l'opportunità di supplementare la dieta dei prematuri con AA e DHA in un rapporto simile a quello fornito dal latte materno, ma in una quantità per l'AA lievemente superiore dello 0,3% e per il DHA dello 0,2% ⁷⁴.

Anche nei nati a termine alimentati con latti formulati, l'apporto di tali LCPUFA dovrebbe essere simile a quello del latte materno ⁷⁴. Nei pretermine di età gestazionale inferiore a 33 settimane, i latti arricchiti con AA e DHA favorirebbero anche una normale crescita e mineralizzazione ossea ⁷⁵.

Nelle prima infanzia e nelle età successive, numerose indagini retrospettive e prospettive che hanno evidenziato la possibilità che carenze alimentari, in periodi sensibili della vita, possono condizionare lo sviluppo neurologico, psicocomportamentale, immunomodulatorio con la comparsa di gravi patologie ^{43, 45, 58-62, 67, 75, 76}.

Una recentissima indagine condotta sui figli di oltre 11 875 gestanti ha valutato lo sviluppo cerebrale, i livelli cognitivi e comportamentali dopo sei mesi e otto anni in relazione al consumo settimanale materno di pesce. È così emerso che, l'apporto inferiore a 340 g settimanali di pesce (quantità consigliata nel 2004 negli USA), era associato a un aumentato rischio per i figli di rientrare nella fascia con punteggio per il quoziente d'intelligenza verbale inferiore, con un maggior rischio di livelli subottimali per i comportamenti come emotività e attività, capacità motorie, comunicative e di socializzazione in confronto ai figli di donne con apporti più elevati. Tanto minore è stato il consumo di pesce (12% consumo assente) tanto peggiori sono risultate le prestazioni, mentre queste sono risultate migliori nei figli le cui madri avevano assunto quantità di pesce superiori ai 340 g (23%) ⁶¹.

Tutto ciò è un'ulteriore motivo che induce a valutare con attenzione l'apporto di AGE e vi sono fondati motivi per ritenere che, a partire dal concepimento o persino prima, il controllo del livello sierico dei PUFA, dei LCPUFA e anche del potere antiossidante, cominceranno a essere richiesti e verranno sempre più richiesti per eventuali correzioni dietetico-terapeutiche che, sotto certi aspetti, potremmo definire di tipo non solo "funzionale", in quanto elementi indispensabili per le strutture di vari parenchimi e per numerosi processi metabolici ma anche "nutraceutico" per gli effetti farmacologici che svolgono ^{14, 60-62, 64, 66-73, 77}.

Il ruolo degli AGE e dei loro derivati nei processi infiammatori cronici e immunitari ha, inoltre, spinto numerosi ricercatori a intraprendere dei tentativi terapeutici con composti contenenti omega-3 nelle patologie caratterizzate da aumento delle citochine proinfiammatorie quali le malattie infiammatorie croniche come il morbo di Crohn, la colite ulcerosa, l'artrite reumatoide, l'asma, il *lupus eritematoso*, la psoriasi, la sclerosi multipla, la depressione maggiore e anche le malattie autoimmuni, le neoplasie ecc.

Nel morbo di Crohn, la somministrazione di olio di pesce contenente dosi adeguate di acidi grassi omega-3, ha evidenziato una riduzione della frequenza delle ricadute con miglioramento del decorso della malattia, sia in soggetti adulti sia in soggetti in età evolutiva ^{78, 79}. In un recente studio in doppio cieco, randomizzato, controllato contro placebo in soggetti in età pediatrica, la somministrazione di una miscela di acidi grassi omega-3 e mesalazina (5-ASA), in capsule gastroresistenti, è risultata efficace nel prolungare lo stato di remissione della malattia ⁸⁰. Questo non solo per l'azione sinergica anti-infiammatoria dei due composti nell'inibire alcuni punti chiave della cascata infiammatoria, come rilevato dagli autori, ma anche, a nostro modesto avviso e in base alle ricerche più recenti, per l'importante azione delle RvE e degli epimeri delle RvE attivate dalla 5-ASA ^{12, 81} (Figura 1). Nell'animale da esperimento, inoltre, anche la RvE₁ derivata dall'EPA, in particolare se somministrata con l'aspirina, è in grado di ridurre, con dosi nano molar, per la sua potente attività anti-infiammatoria, la flogosi peritoneale, e di risolvere la colite infiammatoria indotta sperimentalmente, simile al morbo di Crohn, facendo ipotizzare che la RvE₁ o qualche derivato, potrebbe rappresentare un'alternativa nelle terapie della patologia infiammatoria cronica dell'intestino quale il morbo di Crohn e la colite ulcerosa ⁸²⁻⁸⁴.

Uno studio in doppio cieco controllato e randomizzato in soggetti di età compresa fra 10 e 15 anni affetti da asma, che vivevano tutti in un ambiente di tipo collegio-ospedale, assumevano gli stessi alimenti, e si trovavano quindi nelle stesse condizioni speri-

mentali, ha confermato che la somministrazione di olio di pesce con dosi adeguate di acidi grassi n-3 riduce la sintomatologia e la risposta all'acetilcolina e migliora il quadro clinico. Questo fatto, secondo gli autori, sarebbe dovuto almeno in parte, a un riequilibrio del rapporto n-6/n-3⁸⁵. A conferma di ciò, in ambito sperimentale, le lipossine con i loro analoghi e le protectine, che sarebbero state riscontrate diminuite in corso di asma, hanno dimostrato un ruolo omeostatico anche nell'asma da intolleranza all'aspirina e in quella steroide dipendente^{33, 86-88}.

Nei soggetti fibrosi cistici la somministrazione di acidi grassi omega-3 PUFA, incorporandosi nelle membrane dei neutrofili, determinano un effetto anti-infiammatorio riducendo la produzione di LTA₄ da parte dell'AA dei neutrofili e molto verosimilmente attraverso altri meccanismi non del tutto noti quali il blocco della secrezione di IL-8 e l'accumulo di neutrofili nelle infezioni da *Ps. aeruginosa* dei topi fibrocistici⁸⁹⁻⁹². Secondo alcuni, in seguito alla carenza omeostatica delle lipossine, l'infezione batterica nell'apparato respiratorio dei fibrosi cistici determina un eccesso di neutrofili e di IL-8, l'esplosione infiammatoria, il danno tissutale e l'incapacità a eliminare i batteri dalla sede infettata^{90, 92-94}.

A conferma di ciò, nel topo con infezioni delle vie aeree, la somministrazione di analoghi di LXA₄ riduce l'accumulo di polimorfonucleati, aumenta quello dei linfociti e favorisce la guarigione delle infezioni da *Ps. aeruginosa*⁸⁸.

Anche nei soggetti con artrite reumatoide la somministrazione *per os* di olio di pesce o la somministrazione endovenosa di una emulsione di pesce contenente PUFA omega-3, ha portato a un miglioramento delle condizioni cliniche della malattia, dando luogo a un netto miglioramento della sintomatologia clinica (dolore, rigidità mattutina, stanchezza, ecc.)⁹⁵⁻⁹⁷.

Dosi di 2-4 g/die di omega-3, sono richieste per ridurre i livelli elevati di trigliceridi e almeno 3 g/die per ridurre la rigidità mattutina nell'artrite reumatoide o per ridurre la somministrazione giornaliera di farmaci anti-infiammatori non steroidei^{39, 69, 97, 98}.

L'importante studio italiano GISSI, condotto su oltre 11 000 pazienti sopravvissuti a infarto del miocardio⁴⁸ ha evidenziato che somministrando 1 g/die di acidi grassi omega-3, associati all'aspirina, viene ridotto sia il rischio di aritmie sia di arresto cardiaco e quindi di morte, evenienze alquanto frequenti nei postinfartuati⁹⁹.

In caso di bassi livelli dietetici di EPA+DHA vi è il rischio di arresto cardiaco, rischio che può essere prevenuto anche aumentando l'assunzione di pesce in quanto l'apporto di AaL più che essere elevato, dovrebbe essere bilanciato con l'AL e rappresentare lo 0,6-1% del totale delle calorie (circa 2 g /die nell'adulto) mentre l'AL non dovrebbe superare i 7 g/die^{100, 101}.

Questi e numerosi altri studi, hanno recentemente indotto l'American Heart Association a raccomandare il consumo di due porzioni di pesce alla settimana per soggetti senza patologia coronarica e almeno una porzione giornaliera per quelli con patologia coronarica. Per un'azione cardioprotettiva, volta a ridurre la morte improvvisa o l'infarto miocardico, dovrebbe essere assunto almeno 1 g al giorno di EPA+DHA con proporzioni di EPA e DHA pari a quelle che si trovano normalmente in natura (3 per 2 circa) anche se la sola somministrazione di EPA risulta efficace nel ridurre i trigliceridi e benefica per la funzionalità cardiaca in soggetti giovani e adulti^{98, 100-104}.

Da quanto ora riportato vi sono fondati motivi per ritenere che il benefico effetto dei PUFA, associati all'aspirina nel famoso studio GISSI in soggetti con patologia cardiovascolare, sia almeno in parte dovuto alla concomitante azione anti-infiammatoria della RvE₁, attivata anche dall'aspirina.

Dosi più alte di omega-3, pari a 2-4 g/die sono richieste per ridurre i livelli elevati di trigliceridi mentre dosi più elevate di 3 g/die sarebbero necessarie per cercare di ridurre la pressione arteriosa^{39, 69, 98}.

Il DHA, particolarmente abbondante nel sistema nervoso centrale, ha indotto numerosi ricercatori a condurre indagini in ambito neuropsichiatrico anche se non è nota la sua funzione nella normale attività dei neuroni e tanto meno nelle varie condizioni patologiche.

È così emerso che bassi livelli sierici di DHA e alti livelli di LCPUFA n-6, si associano a varie condizioni patologiche neuropsichiatriche quali deficit di attenzione, iperattività, aggressività, malattia di Alzheimer, morbo di Parkinson, schizofrenia, depressione maggiore, suicidio ecc. ^{45, 60, 67}.

Un equilibrio nella dieta degli PUFA e LC-PUFA e livelli sierici adeguati di DHA sono anche indispensabili alle cellule nervose per la produzione e liberazione di due importanti neurotrasmettitori, la serotonina e la dopamina. Tali sostanze regolano il flusso delle informazioni trasmesse tra le cellule nervose nel momento in cui attraversano le sinapsi e, se non raggiungono livelli adeguati, rallentano vistosamente la trasmissione delle informazioni ^{39, 44, 61, 105}. Inoltre, quando i livelli della serotonina sono bassi, è più probabile che si abbiano stati depressivi o comportamenti violenti; quando invece cala la dopamina, diventano più probabili la comparsa del morbo di Parkinson o dei disturbi dell'attenzione con ridotta capacità di concentrarsi sui compiti immediati ^{39, 44, 45, 67}. Risultati simili sono stati ottenuti anche in uno studio controllato in doppio cieco in bambini depressi di 6-12 anni ¹⁰⁶.

A conferma di quanto ora riportato, recentemente è stata rilevata un'evidente correlazione tra il consumo di pesce e la depressione maggiore, in quanto nel tessuto adiposo dei depressi il contenuto di DHA è inversamente proporzionale con la gravità della malattia ^{45, 67, 105, 107, 108} e livelli bassi di DHA con un rapporto elevato omega-6/omega-3 sarebbe secondo alcuni predittivo di rischio di suicidio nei depressi ⁶⁷. Nei soggetti con depressione maggiore vi è, inoltre, un'aumentata produzione di prostaglandine e citochine, proinfiammatorie IL-1 β , IL-2, IL-6, IFN- γ e in corso di stress vengono prodotte maggiori quantità di citochine infiammatorie IL-6, TNF- α e IFN- γ .

Secondo alcuni, quando i livelli degli acidi grassi omega-3 sono troppo bassi, le vie chimiche essenziali verrebbero saturate e bloccate dagli omega-6 concorrendo con altri fattori, fra i quali importanti quelli genetici, all'insorgere dei disturbi neuropsichiatrici ^{39, 60, 109}.

Infine va rilevato che entrambi gli AGE omega-6 e omega-3 influenzano l'espressione genica della patologia infiammatoria ^{110, 111}. *In vitro*, le PGE2 esplicano un'azione carcinogena mentre gli omega-3, per la loro azione anti PGE2, avrebbero un'azione preventiva su alcuni tumori ormono-dipendenti (tumore del seno, della prostata) ^{42, 112-115}. Secondo altri studiosi, gli omega-3 svolgerebbero anche un'azione competitiva su alcuni enzimi delle vie metaboliche dell'AL e dell'AA (15-lipoxygenase e cicloossigenasi) determinando una ridotta proliferazione delle cellule neoplastiche e un aumento dell'apoptosi. Tale risultato di prevenzione e trattamento è stato ottenuto in ambito sperimentale, anche introducendo, nelle cellule del tumore del seno, il gene *Caenorhabditis elegans*, fat-1, che, codificando una desaturasi omega-3, determina la produzione di acidi grassi n-3 e conseguente azione antineoplastica ¹¹². Recenti studi hanno, infine, evidenziato che nelle cellule neoplastiche del tumore del seno e del polmone vi è un rapporto elevato di acidi grassi n-6/n-3 e che tale rapporto è molto importante nella comparsa e nel controllo dell'evoluzione del tumore ^{42, 114, 115}.

Conclusioni

Dopo la scoperta degli AGE e dei loro derivati, numerosi studi antropometrici hanno evidenziato che, fin dai tempi più antichi, il genere umano è evoluto assumendo un'elevata quantità di antiossidanti naturali derivati da frutta e verdure e una dieta povere di grassi, nella quale il rapporto di omega-6/omega-3 era pari a 1-2:1 ^{40, 42}. Per molti millenni la carenza di lipidi e la consapevolezza del loro importante valore nutrizionale sono state tali che, ad esempio, l'olio d'oliva è stato definito da Omero "oro liquido" e ai vincitori delle gare alle olimpiadi venivano date, come premio, delle anfore molto capienti ripiene di olio d'oliva, le anfore panateniache. La scarsità di lipidi aveva inoltre reso il soggetto grasso sinonimo di salute, di ricchezza e anche di bellezza, come testimoniano le veneri giunoniche tramandateci,

con sculture e pitture, fino a poco più di un secolo fa.

Nel corso dei millenni, tale dieta ha pertanto condizionato la composizione strutturale e la funzione di tutti i nostri parenchimi, encefalo, apparato cardiovascolare, apparato osteoarticolare, sistema immunitario ecc. Negli ultimi 150 anni però, e in particolare nel mondo occidentale industrializzato, con il miglioramento delle condizioni socio-economiche, poiché i lipidi contenenti gli omega-6, lipidi animali, oli di semi ecc., sono più diffusi, facilmente reperibili e quindi rappresentati nei vari alimenti, abbiamo assistito a una loro progressiva e rilevante aumentata assunzione.

Contemporaneamente, l'apporto con la dieta di acidi grassi omega-3 è progressivamente e notevolmente diminuito portando il rapporto ottimale omega-6/omega-3 di circa 4-5:1 (con un apporto di energia pari al 3% da acidi grassi omega 6 e 0,5% da acidi grassi omega 3), a 16:1 fino a oltre 20:1 condizione che favorisce l'eccessiva produzione di mediatori lipidici, prostaglandine e citochine proinfiammatorie^{39, 40, 42, 111}. A questo si è associata un'altra condizione sfavorevole, l'aumentata assunzione di molti grassi saturi e acidi grassi trans⁴⁰.

Dopo la scoperta degli AGE, il progredire delle conoscenze ha evidenziato che i PUFA e i LCPUFA incorporati nelle membrane cellulari, con il concorso di fattori genetici e, molto verosimilmente, di altri elementi ancora non noti, regolano le connessioni nelle cellule e fra cellule lontane e interferiscono sui meccanismi del sistema immunitario e infiammatorio di tutte le cellule dell'organismo^{34, 116}. Vi sono, pertanto, fondati motivi per ritenere che si siano realizzate, negli ultimi decenni, delle situazioni sfavorevoli allo sviluppo e alla funzionalità del SNC, dell'apparato cardiovascolare, del sistema immunitario ecc. ponendo i presupposti favorevoli all'insorgenza di molteplici condizioni patologiche cronico-degenerative.

È, pertanto, quanto mai opportuno il ritorno a una dieta più naturale, con un adeguato contenuto di pesce, principale fonte di omega-3, e un apporto più equilibrato dei vari componenti e in particolare di acidi gras-

si omega-6 e omega-3 e anche grassi saturi e grassi trans.

In tale ottica, interessanti sono i risultati ottenuti con la realizzazione di alcuni prodotti alimentari (latte, formaggi, uova, pasta ecc.) con un certo contenuto di omega-3, e i tentativi di produrre maiali transgenici che esprimono il gene *Caenorhabditis elegans*, fat-1¹¹⁷⁻¹²¹. Tale gene, inserito nel maiale attraverso un adenovirus, producendo una desaturasi capace di convertire gli acidi grassi n-6 in n-3 determina nelle loro carni alti livelli di n-3, con un rapporto acidi grassi n-6/n-3 molto più basso.

I discendenti di questi suini "transgenici", se sarà loro permesso di entrare nella nostra catena alimentare, potrebbero rivelarsi utili nel prevenire e/o contenere alcune condizioni patologiche dell'uomo oggi sempre più frequenti¹¹⁹⁻¹²¹.

Da quanto fin qui esposto possiamo affermare con assoluta certezza che il 1929 è stato un anno particolarmente importante per la ricerca scientifica. È stata, infatti, scoperta da Alexander Fleming la penicillina, che ha dato inizio all'era antibiotica, e sono stati scoperti da G. Burr e M. Burr gli AGE. Questi ultimi hanno dimostrato, nel corso degli anni, di essere importanti non solo in ambito nutrizionale ma di essere i precursori delle prostaglandine, delle citochine e dei mediatori lipidici pro- e anti-infiammatori, svolgendo così un ruolo di primo piano sul sistema immunitario e flogistico di molte condizioni morbose.

In considerazione dei progressi della scienza, oggi sempre più rapidi, vi sono fondati motivi per ritenere che, come affermava Kant, "la saggezza degli uomini seleziona, tra i molti problemi, quelli la cui soluzione è importante per l'Umanità". Si potranno così ottenere, in arco di tempo auspicabilmente breve, dei composti in grado di stimolare la guarigione del processo infiammatorio, da alcuni definito il "killer segreto", responsabile di molte patologie cronico-degenerative quali malattie cardiovascolari, artrite reumatoide, asma, fibrosi polmonare, morbo di Alzheimer, malattie infiammatorie croniche dell'intestino sclerosi multipla, depressione maggiore ecc.^{32, 116, 122}.

Riassunto

Dopo la scoperta degli acidi grassi essenziali (AGE) da parte di Burr e Burr nel 1929, numerosi ricercatori hanno evidenziato la loro importanza nella composizione delle membrane cellulari, in particolare dei neuroni, nei processi energetici e nelle interazioni cellulari. Gli AGE polinsaturi sono inoltre i precursori di molecole ad azione simil ormonale, spesso con attività contrapposte, quali prostaglandine, prostaciline, thrombossani, LT, lipossine, resolvine, protectine che regolano il sistema immunitario, l'aggregazione piastrinica, l'infiammazione ecc. È stato, inoltre, evidenziato che livelli elevati di acidi grassi polinsaturi omega-3 si associano a una ridotta incidenza di malattie degenerative cardiovascolari, di alcune malattie neuropsichiche come la depressione, e di malattie neuro-degenerative come il morbo di Alzheimer. Il corretto equilibrio fra acidi grassi omega-3 e omega-6 determina una adeguata fluidità delle membrane cellulari, della trasmissione dei messaggi fra cellule e fra neuroni, è responsabile di un ottimale stato di salute fisico e mentale e di una fisiologica risposta dell'organismo agli stimoli infiammatori. Numerosi studi hanno, infatti, evidenziato che gli acidi grassi omega-3 concorrono a delimitare e a controllare i processi infiammatori mentre gli acidi grassi omega-6 (e i grassi saturi) accentuano la risposta infiammatoria e le reazioni allergiche. Oggi la dieta delle popolazioni del mondo occidentale più industrializzato, contiene acidi grassi omega-3 e omega-6 in un rapporto che supera 1:10 in favore degli omega-6, e in alcune regioni supera persino 1:25, mentre l'apporto considerato ottimale è di 1:4. Inoltre, la nostra dieta è ricca di burro e lipidi animali che, nel loro insieme, una volta assorbiti rendono meno ottimali le funzioni delle membrane di tutte le cellule dell'organismo. Un adeguato apporto può rappresentare pertanto un mezzo efficiente ed efficace, spesso necessario, per venire incontro ai fabbisogni dell'organismo favorendo una lunga vita in condizioni di salute ottimali.

Parole chiave: Acidi grassi omega-6 - Acidi grassi omega-3 - Dieta - Lipidi - Olio di pesce - Infiammazione - Citochine - Malattie croniche.

Bibliografia

- Burr GO, Burr MM. A new deficiency disease produced by the rigid exclusion of fat from the diet. *J Biol Chem* 1929;82:345-67.
- Caramia G. Gli acidi grassi essenziali in neonatologia e pediatria. *Atti Congresso Nazionale - Acidi grassi polinsaturi omega-3*. *Progress in Nutrition* 1999;3-4:49-58.
- Kellaway CH, Trethewie ER. The liberation of a slow-reacting smooth muscle stimulating substance in anaphylaxis. *Q J Exp Physiol* 1940;30:121-45.
- Brocklehurst WE. The release of histamine and formation of a slow-reacting substance (SRS-A) during anaphylactic shock. *J Physiol* 1960;151:416-35.
- Samuelsson BI, Borgeat P, Hammarstrom S, Murphy RC. Introduction of a nomenclature: leukotrienes. *Prostaglandins* 1979;17:785-7.
- Samuelsson B. From studies of biochemical mechanism to novel biological mediators: prostaglandin endoperoxides, thromboxanes, and leukotrienes. *Nobel Lecture. Biosci Rep* 1983;3:791-813.
- Serhan CN, Hamberg M, Samuelsson B. Lipoxins: novel series of biologically active compounds formed from arachidonic acid in human leukocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984;81:5335-9.
- Serhan CN, Clish CB, Brannon J, Colgan SP. Novel functional sets of lipid-derived mediators with anti-inflammatory actions generated from omega-3 fatty acids via cyclooxygenase-2: non steroidal anti-inflammatory drugs and transcellular processing. *J Exp Med* 2000;192:1197-204.
- Serhan CN, Hong S, Gronert K, Colgan SP, Devchand PR, Mirick G *et al*. Resolvins: a family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter pro-inflammatory signals. *J Exp Med* 2002;196:1025-37.
- Hong S, Gronert K, Devchand PR, Moussignac RL, Serhan CN. Novel docosatrienes and 17S-resolvins generated from docosahexaenoic acid in murine brain, human blood and glial cells: autacoids in anti-inflammation. *J Biol Chem* 2003;278:14677-87.
- Serhan CN, Gotlinger K, Hong S, Arita M. Resolvins, docosatrienes, and neuroprotectins, novel omega-3-derived mediators, and their aspirin triggered endogenous epimers: an overview of their protective roles in catabasis. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2004;73: 155-72.
- Calder PC. Polyunsaturated fatty acids and inflammation. *Biochem Soc Trans* 2005;33:423-7.
- Serhan CN, Savill J. Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nat Immunol* 2005;12:1191-7.
- Caramia G, Fanos V. Mediatori lipidici, infezioni e infiammazioni: evoluzione delle conoscenze e prospettive terapeutiche. *Giorn Ital Mal Infet Ped*
- Caramia G, Nobile A. Il ruolo degli acidi grassi essenziali in età pediatrica. *Fano Pediatrica* 1990;49-55.
- Drazen JM. Leukotrienes as mediators of airway obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:S193-200.
- Caramia G, Cocchi M, Frega N. Recenti progressi in nutrizione. *Progress In Nutrition* 2000;2:25-40.
- Mukherjee PK, Marcheselli VL, Serhan CN, Bazan NG. Neuroprotectin D1: a docosahexaenoic acid-derived docosatriene protects human retinal pigment epithelial cells from oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:8491-96.
- Serhan CN. Novel chemical mediators in the resolution of inflammation: resolvins and protectins. *Anesthesiol Clin* 2006;24:341-64.
- Bannenberg GL, Chiang N, Ariel A, Arita M, Tjonahen E, Gotlinger KH *et al*. Molecular circuits of resolution: Formation and actions of resolvins and protectins. *J Immunol* 2005;174:4345-55.
- Ariel A, Li PL, Wang W, Tang WX, Fredman G, Hong S *et al*. The docosatriene protectin D1 is produced by TH2 skewing and promotes human T cell apoptosis via lipid raft clustering. *J Biol Chem* 2005;280:43079-86.
- Serhan CN, Gotlinger K, Hong S, Lu Y, Siegelman J, Baer T *et al*. Anti-inflammatory actions of neuroprotectin D1/protectin D1 and its natural stereoisomers: assignments of dihydroxy-containing docosatrienes. *J Immunol* 2006;176:1848-59.
- Chiang N, Serhan CN. Cell-cell interaction in the transcellular biosynthesis of novel omega-3-derived lipid mediators. *Methods Mol Biol* 2006;341:227-50.

24. Maddox JF, Serhan CN. Lipoxin A4 and B4 are potent stimuli for human monocyte migration and adhesion: selective inactivation by dehydrogenation and reduction. *J Exp Med* 1996;183:137-46.
25. Takano T, Clish CB, Gronert K, Petasis N, Serhan CN. Neutrophil-mediated changes in vascular permeability are inhibited by topical application of aspirin-triggered 15-epi-lipoxin A4 and novel lipoxin B4 stable analogues. *J Clin Invest* 1998;10:819-26.
26. Godson C, Mitchell S, Harvey K, Petasis NA, Hogg N, Brady HR. Cutting edge: Lipoxins rapidly stimulate non phlogistic phagocytosis of apoptotic neutrophils by monocyte-derived macrophages. *J Immunol* 2000;164:1663-7.
27. Huynh MLN, Fadok VA, Henson PM. Phosphatidylserine-dependent ingestion of apoptotic cells promoted TGF- β secretion and the resolution of inflammation. *J Clin Invest* 2002;109:41-50.
28. Lawrence T, Bebbien M, Liu GY, Nizet V, Karin M. IKK α limits macrophage NF-kappaB activation and contributes to the resolution of inflammation. *Nature* 2005;434:1138-43.
29. Svensson CI, Zattoni M, Serhan CN. Lipoxins and aspirin-triggered lipoxin inhibit inflammatory pain processing. *J Exp Med* 2007;204:245-52.
30. Campbell EL, Louis NA, Tomassetti SE, Canny GO, Arita M, Serhan CN *et al.* Resolvin E1 promotes mucosal surface clearance of neutrophils: a new paradigm for inflammatory resolution. *FASEB J* 2007;21:3162-70.
31. Ariel A, Serhan CN. Resolvins and protectins in the termination program of acute inflammation. *Trends Immunol* 2007;28:176-83.
32. Serhan CN, Brain SD, Buckley CD, Gilroy DW, Haslett C, O'Neill LA *et al.* Resolution of inflammation: state of the art, definitions and terms. *FASEB J* 2007;21:325-32.
33. Levy BD, Kohli P, Gotlinger K, Haworth O, Hong S, Kazani S *et al.* Protectin D1 is generated in asthma and dampens airway inflammation and hyperresponsiveness. *J Immunol* 2007;178:496-502.
34. Arita M, Bianchini F, Aliberti J, Sher A, Chiang N, Hong S *et al.* Stereochemical assignment, anti-inflammatory properties, and receptor for the omega-3 lipid mediator resolvin E1. *J Exp Med* 2005;201:713-22.
35. Arita M, Clish CB, Serhan CN. The contributions of aspirin and microbial oxygenase to the biosynthesis of anti-inflammatory resolvins: novel oxygenase products from omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;338:149-57.
36. Bang HO, Dyerberg J. Plasma lipids and lipoproteins in Greenlandic west coast Eskimos. *Acta Med Scand* 1972;192:85-91.
37. Kagawa Y, Nishizawa M, Suzuki M, Miyatake T, Hamamoto T, Goto K *et al.* Eicosapolyenoic acids of serum lipids of Japanese Islander with low incidence of cardiovascular diseases. *J Nutr Sci Vitaminol* 1982;28:441-5.
38. Caramia G, Frega N, Mozzon M, Malavolta M, *et al.* Aspetti nutrizionali e condizioni clinico-patologiche. Attualità e possibilità terapeutiche. Atti XVIII Congresso Internazionale Bambino: Progetto Salute. 2001. p. 278-97.
39. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *J Amer College Nutr* 2002;21:495-505.
40. Khor GL. Dietary fat quality: a nutritional epidemiologist's view. *Asia Pac J Clin Nutr* 2004;13S:S22.
41. Mori TA, Beilin LJ. Omega-3 fatty acids and inflammation. *Curr Atheroscler Rep* 2004;6:461-7.
42. Simopoulos AP. Evolutionary aspects of diet, the omega-6/omega-3 ratio and genetic variation: nutritional implications for chronic diseases. *Biomed Pharmacother* 2006;60:502-7.
43. Ferrucci L, Cherubini A, Bandinelli S, Bartali B, Corsi A, Lauretani F *et al.* Relationship of plasma polyunsaturated fatty acids to circulating inflammatory markers. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:439-46.
44. Young G, Conquer J. Omega-3 fatty acids and neuropsychiatric disorders. *Reprod Nutr Dev* 2005;45:1-28.
45. Cocchi M, Tonello L. Considerazioni biologiche, biochimiche e matematiche sull'applicazione di una rete neurale artificiale nello studio del rapporto fra acidi grassi delle piastrine e depressione maggiore. *J Biol Res* [In press].
46. Engler MM, Engler MB, Malloy M, Chiu E, Besio D, Paul S *et al.* Docosahexaenoic acid restores endothelial function in children with hyperlipidemia: results from the EARLY study. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004;42:672-9.
47. Eget S, Somoza V, Kannenberg F, Fobker M, Krome K, Erbersdobler HF *et al.* Influence of three rapeseed oil-rich diets, fortified with alpha-linolenic acid, eicosapentaenoic acid or docosahexaenoic acid on the composition and oxidizability of low-density lipoproteins: results of a controlled study in healthy volunteers. *Eur J Clin Nutr* 2006;61:314-25.
48. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione Trial. *Lancet* 1999;354:447-55.
49. Albert CM. Fish oil: an appetising alternative to antiarrhythmic drugs? *Lancet* 2004;363:1412-3.
50. Caramia G. L'acido docosahexaenoico (DHA): aspetti fisiopatologici e prospettive terapeutiche Atti XXII Congresso Internazionale Bambino: Progetto Salute Ancona 26-28 Maggio 2005. p 2-13.
51. Crawford MA, Doyle W, Drury P, Leighfield M, *et al.* The essential role of n-6 and n-3 fatty acids during development. *Proceedings 3rd International Symposium on nutritional and gastrointestinal problems in childhood.* 1987; 105-112.
52. Warthon B. Food for the brain. Atti VIII Congresso Internazionale – Bambino: Progetto Salute. Ancona-Portonovo 1991. p. 44-51.
53. Cocchi M, Noble R. Ruolo del DHA nello sviluppo embrionale. *Nutrizione* 1992;15:23.
54. Moore SA. Cerebral endothelium and astrocytes cooperate in supplying docosahexaenoic acid to neurones. *Adv Exp Med Biol* 1993;331:229-33.
55. Cocchi M. The significance of n-3 fatty acids in foetal/neonatal development and some alternative sources. *Proceedings of the Nutrition Society* 1993;52:224-9.
56. Cocchi M. Acidi grassi polinsaturi, cervello e membrana. Atti XIV Congresso Internazionale Bambino: Progetto Salute. Ancona-Portonovo 1997. p. 161-6.
57. Cocchi M. Cervello, retina e fertilità. Il Segnale Editore 1998.
58. Agostoni C, Trojan S, Bellù R, Riva E, Giovannini M. Neurodevelopmental quotient of healthy term infants and feeding practice: the role of long-chain polyunsaturated fatty acids. *Pediatr Res* 1995;38:262-6.
59. Carlson SE. The role of omega 3 and omega 6 fatty acids in development and general Health. Atti XVI Congresso Internazionale Bambino: Progetto Salute. Ancona-Portonovo 1999. p. 286-91.
60. Puri BK. Attention-deficit hyperactivity disorder: a natural way to treat ADHD. London: Hammersmith Press; 2005.
61. Hibbeln JR, Davis JM, Steer C, Emmett P, Rogers I, Williams C *et al.* Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): an observational cohort study. *Lancet* 2007;369:578-85.
62. Lucas A. Long-term programming effects of early nu-

- trition – implication for the preterm infant J Perinatol 2005;25(Suppl):2-6.
63. Sioen IA, Pynaert I, Matthys C, De Backer G, Van Camp J, De Henauw S. Dietary intakes and food sources of fatty acids for Belgian women, focused on n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids. *Lipids* 2006;41:415-22.
 64. Lucas A. Early diet and later outcome in premature babies. *Atti X Congresso Internazionale – Bambino: Progetto Salute. Ancona-Portonovo* 1993. p. 44-51
 65. Crawford MA, Golfetto I, Ghebremeskel K, Min Y, Moodley T, Poston L *et al.* The potential role for arachidonic and docosahexaenoic acids in protection against some central nervous system injuries in preterm infants. *Lipids* 2003;38:303-15.
 66. Innis SM. Polyunsaturated fatty acids in human milk: an essential role in infant development. *Adv Exp Med Biol* 2004;554:27-43.
 67. Sublette ME, Hibbeln JR, Galfalvy H, Oquendo MA, Mann JJ. Omega-3 polyunsaturated essential fatty acid status as a predictor of future suicide risk. *Am J Psychiatry* 2006;163:1100-2.
 68. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids and antioxidants in edible wild plants. *Biol Res* 2004;37:263-77.
 69. Oh R. Practical applications of fish oil (Omega-3 fatty acids) in primary care. *J Am Board Fam Pract* 2005;18:28-36.
 70. Olsen SF, Secher NJ. Low consumption of seafood in early pregnancy as a risk factor for preterm delivery: prospective cohort study. *Br Med J* 2002;324:1-5.
 71. Smuts CM, Huang M, Mundy D, Plasse T, Major S, Carlson SE. A randomized trial of docosahexaenoic acid supplementation during the third trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003;101:469-79.
 72. Prescott SL, Calder PC. N-3 polyunsaturated fatty acids and allergic disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004;7:123-9.
 73. Dunstan JA, Prescott SL. Does fish oil supplementation in pregnancy reduce the risk of allergic disease in infants? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:215-21.
 74. Fleith M, Clandinin MT. Dietary PUFA for preterm and term infants: review of clinical studies. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2005;45:205-29.
 75. Groh-Wargo S, Jacobs J, Auestad N, O'Connor DL, Moore JJ, Lerner E. Body composition in preterm infants who are fed long-chain polyunsaturated fatty acids: a prospective, randomized, controlled trial. *Pediatr Res* 2005;57:712-8.
 76. Barker D. Fetal and infant origin of adult disease. The Medical Research Council Environmental Epidemiology Unit, University of Southampton. D.J.P. B.M.J. London, 1992.
 77. Helland IB, Smith L, Saarem K, Saugstad OD, Drevon CA. Maternal supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. *Pediatrics* 2003;111:39-44.
 78. Belluzzi A, Brignola C, Campieri M, Pera A, Boschi S, Miglioli M. Effect of an enteric-coated fish-oil preparation on relapses in crohn's disease. *N Engl J Med* 1996;334:1557-60.
 79. Belluzzi A, Brignola C, Campieri M, Pera A, Boschi S, Miglioli M. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory bowel disease. *Am J Clin Nutr* 2000;71(Suppl):339S-42S.
 80. Romano C, Cucchiara S, Barabino A, Annese V, Sferlazzas C. Usefulness of ω -3 fatty acid supplementation in addition to mesalazine in maintaining remission in pediatric Crohn's disease: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *World J Gastroenterol* 2005;11:7118-21.
 81. Calder PC. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1505S-19S.
 82. Fiorucci S, Wallace JL, Mencarelli A, Distrutti E, Rizzo G, Farneti S *et al.* A beta-oxidation-resistant lipoxin A4 analog treats hapten-induced colitis by attenuating inflammation and immune dysfunction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:15736-41.
 83. Arita M, Yoshida M, Hong S, Tjonahen E, Glickman JN, Petasis NA *et al.* Resolvin E1, an endogenous lipid mediator derived from omega-3 eicosapentaenoic acid, protects against 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:7671-6.
 84. Lu Y, Hong S, Yang R, Uddin J, Gotlinger KH, Petasis NA *et al.* Identification of endogenous resolvin E1 and other lipid mediators derived from eicosapentaenoic acid via electrospray low-energy tandem mass spectrometry: spectra and fragmentation mechanisms. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2007;21:7-22.
 85. Nagakura T, Matsuda S, Shichijyo K, Sugimoto H, Hata K. Dietary supplementation with fish oil rich in v-3 polyunsaturated fatty acids in children with bronchial asthma. *Eur Respir J* 2000;16:861-5.
 86. Serhan CN. Lipoxins and aspirin-triggered 15-epi-lipoxins are the first lipid mediators of endogenous anti-inflammation and resolution. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005;73:141-62.
 87. Levy BD, Bonnans C, Silverman ES, Palmer LJ, Marigowda G, Israel E; Severe Asthma Research Program, National Heart, Lung, and Blood Institute. Diminished lipoxin biosynthesis in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:824-30.
 88. Levy BD. Lipoxins and lipoxin analogs in asthma. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005;73:231-7.
 89. Caramia G. Fatty acids composition of plasma phospholipids and triglycerides in children with cystic fibrosis. The effect of dietary supplementation with an olive and soybean oils mixture. *Ped Med Chir* 2003;25:42-9.
 90. Karp CL, Flick LM, Park KW, Softic S, Greer TM, Keledjian R *et al.* Defective lipoxin-mediated anti-inflammatory activity in the cystic fibrosis airway. *Nat Immunol* 2004;5:388-92.
 91. Takai D, Nagase T, Shimizu T. New therapeutic key for cystic fibrosis: a role for lipoxins. *Nat Immunol* 2004;4:357-8.
 92. Karp CL, Flick LM, Yang R, Uddin J, Petasis NA. Cystic fibrosis and lipoxins. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005;73:263-70.
 93. Panchaud A, Sauty A, Kernen Y, Decosterd LA, Buclin T, Boulat O *et al.* Biological effects of a dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation in cystic fibrosis patients: a randomized, crossover placebo-controlled trial. *Clin Nutr* 2006;25:418-27.
 94. Malavolta M, Caramia G, Gagliardini R, Giovagnoni A, *et al.* Docosahexaenoic acid (DHA) supplementation in cystic fibrosis patients modify the fatty acid composition of mononuclear blood cells and nasal mucosa. [In press].
 95. Berbert AA, Kondo CR, Almendra CL, Matsuo T, Dichi I. Supplementation of fish oil and olive oil in patients with rheumatoid arthritis. *Nutrition* 2005;21:131-6.
 96. Miggiano GA, Gagliardi L. Diet, nutrition and rheumatoid arthritis. *Clin Ter* 2005;156:115-23.
 97. Leeb BF, Sautner J, Andel I, Rintelen B. Intravenous application of omega-3 fatty acids in patients with active rheumatoid arthritis. The ORA-1 trial. An open pilot study. *Lipids* 2006;41:29-34.
 98. Covington MB. Omega-3 fatty acids. *Am Fam Physician* 2004;70:133-40.

99. Rupp H, Wagner D, Rupp T, Schulte LM, Maisch B. Risk stratification by the "EPA+DHA level" and the "EPA/AA ratio" focus on anti-inflammatory and antiarrhythmic effects of long-chain omega-3 fatty acids. *Herz* 2004;29:673-85.
100. Albert CM. Fish oil: an appetising alternative to antiarrhythmic drugs? *Lancet* 2004;363:1412-3.
101. de Lorgeril M, Salen P. The Mediterranean-style diet for the prevention of cardiovascular diseases. *Public Health Nutr* 2006;9:118-23.
102. Breslow JL. N-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2006;83(Suppl):1477-82.
103. Harris WS, Assaad B, Poston WC. Tissue omega-6/omega-3 fatty acid ratio and risk for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2006;98:19-26.
104. Cazzola R, Russo-Volpe S, Miles EA, Rees D, Banerjee T, Roynette CE *et al*. Age- and dose-dependent effects of an eicosapentaenoic acid-rich oil on cardiovascular risk factors in healthy male subjects. *Atherosclerosis* 2007;193:159-67.
105. Iribarren C, Markovitz JH, Jacobs DR Jr, Schreiner PJ, Daviglus M, Hibbeln JR. Dietary intake of n-3, n-6 fatty acids and fish: relationship with hostility in young adults—the CARDIA study. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:24-31.
106. Nemets H, Nemets B, Apter A, Bracha Z, Belmaker RH. Omega-3 Treatment of Childhood Depression: A Controlled, Double-Blind Pilot Study. *Am J Psychiatry* 2006;163:1098-100.
107. Freeman MP, Hibbeln JR, Wisner KL, Davis JM, Mischoulon D, Peet M *et al*. Omega-3 fatty acids: evidence basis for treatment and future research in psychiatry. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1954-67.
108. Mamalakis G, Kalogeropoulos N, Andrikopoulos N, Hatzis C, Kromhout D, Moschandreas J *et al*. Depression and long chain n-3 fatty acids in adipose tissue in adults from Crete. *Eur J Clin Nutr* 2006;60:882-8.
109. Peet M. The metabolic syndrome, omega-3 fatty acids and inflammatory processes in relation to schizophrenia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006;75:323-7.
110. Ordovas JM. Genetic interactions with diet influence the risk of cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2006;83:443S-46S.
111. La Guardia M, Giammanco S, Di Majo D, Tabacchi G, Tripoli E, Giammanco M *et al*. Omega 3 fatty acids: biological activity and effects on human health. *Panminerva Med* 2005;47:245-57.
112. Ge Y, Chen Z, Kang ZB, Cluette-Brown J, Laposata M, Kang JX. Effects of adenoviral gene transfer of *C. elegans* n-3 fatty acid desaturase on the lipid profile and growth of human breast cancer cells. *Anticancer Res* 2002;22:537-43.
113. Leitzmann MF, Stampfer MJ, Michaud DS, Augustsson K, Colditz GC, Willett WC *et al*. Dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids and the risk of prostate cancer. *Am J Clin Nutr* 2004;80:204-16.
114. Kelavkar UP, Hutzley J, Dhir R, Kim P, Allen KG, McHugh K. Prostate tumor growth and recurrence can be modulated by the omega-6:omega-3 ratio in diet: athymic mouse xenograft model simulating radical prostatectomy. *Neoplasia* 2006;8:112-24.
115. Xia SH, Wang J, Kang JX. Decreased n-6/n-3 fatty acid ratio reduces the invasive potential of human lung cancer cells by down regulation of cell adhesion/invasion-related genes. *Carcinogenesis* 2005;26:779-84.
116. Arita M, Ohira T, Sun YP, Elangovan S, Chiang N, Serhan CN. Resolvin E1 selectively interacts with leukotriene B4 receptor BLT1 and ChemR23 to regulate inflammation. *J Immunol* 2007;178:3912-7.
117. Mozzon M, Frega N. Trasferimento degli acidi grassi omega3 nelle carni e nei prodotti lattiero-caseari: progetto Regione Marche. *Progress in Nutrition* 2002;3/4:236-41.
118. Frega N, Mozzon M. Acidi grassi di interesse nutrizionale (poinaturati n-3, isomeri trans e isomeri coniugati dell'acido linoleico) nel latte di bovine alimentate con mangimi arricchiti di acidi grassi polinsaturi. *Riv Ital Sost Grasse* 2002;79:193-9.
119. Bourre JM. Where to find omega-3 fatty acids and how feeding animals with diet enriched in omega-3 fatty acids to increase nutritional value of derived products for human: what is actually useful? *J Nutr Health Aging* 2005;9:232-42.
120. Lai L, Kang JX, Li R, Wang J, Witt WT, Yong HY *et al*. Generation of cloned transgenic pigs rich in omega-3 fatty acids. *Nat Biotechnol* 2006;24:435-6.
121. Prather RS. Cloned transgenic heart-healthy pork? *Transgenic Res* 2006;15:405-7.
122. Serhan CN. Resolution phase of inflammation: novel endogenous anti-inflammatory and proresolving lipid mediators and pathways. *Annu Rev Immunol* 2007;25:101-37.