

IV



CONGRESSO NAZIONALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA OSPEDALIERA

Incontri Pediatrici Normanni: XV Congresso Nazionale

“La Pediatria Ospedaliera nel 150° Anno dell'Unità di Italia”

Congresso elettivo per il Nuovo Direttivo SIPO
per medici ed infermieri pediatrici, per il triennio 2011/2014

CAPRI 6-7-8 ottobre 2011
Hotel “La Residenza”

Volume Atti



GLI ACIDI GRASSI ESSENZIALI OMEGA-6 ED OMEGA-3 DALLA LORO SCOPERTA AGLI ENDOCANNABINOIDI

Giuseppe Caramia

Primario Emerito di Pediatria e Neonatologia – Azienda Ospedaliera “G.Salesi”, Ancona

Dopo la scoperta degli acidi grassi essenziali (AGE) l'acido linoleico (AL) e l'acido alfa linolenico (ALA) da parte di Burr e Burr nel 1929, numerosi ricercatori hanno evidenziato la loro importanza e quella dei loro derivati, gli acidi grassi polinsaturi (PUFA) e gli acidi a lunga catena (LCPUFA) nella composizione delle membrane cellulari, in particolare dei neuroni, nei processi energetici e nelle interazioni cellulari. Dall' AL per l'azione di enzimi desaturasi ed elongasi deriva l'acido arachidonico (AA) e dall' ALA l'acido eicosapentaenoico (EPA) e l'acido docosaesaenoico (DHA). Per l'azione di molteplici enzimi, ciclossigenasi (COX) e lipossigenasi (LOX), sui PUFA vengono inoltre prodotte varie molecole o mediatori lipidici ad azione simil ormonale, spesso con attività contrapposte, quali prostaglandine, prostacicline, thrombossani, leucotrieni (LT), lipossine (LX), resolvine (Rv. Resolution phase interaction products), protectine (PD denominate anche docosatrieni, metaboliti ossigenati del DHA), maresine (MaR acronimo di Macrophages resolving inflammation) che regolano sistema immunitario, aggregazione piastrinica, infiammazione ecc.

Secondo numerose indagini, durante la progressione dell'infiammazione l'interazione fra piastrine, leucociti ed altre cellule, stimolerebbe dapprima la formazione di mediatori lipidici eicosanoidi pro infiammatori e poi, con un meccanismo secondo alcuni programmato e legato ad un “orologio” situato nei neutrofili, darebbero luogo alla produzione di mediatori lipidici 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 assunti con la dieta svolgono un ruolo di primo piano (*Serhan, 2005*).

Dopo la produzione di mediatori lipidici e citochine pro-infiammatorie, la formazione delle lipossine, LXA4 e LXB4, attraverso dei segnali programmati, riduce l'afflusso di 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 (*Serhan 2006; Caramia 2008*). Questi ultimi, oltre ad inibire la produzione di citochine pro infiammatorie e a produrne di anti-infiammatorie quali il transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1), inglobano ed eliminano i neutrofili apoptotici drenandoli, con i vasi linfatici, ai linfonodi satelliti e ripulendo la sede dell'infiammazione (*Caramia 2008*). Dopo le LXA4, che riducono anche il dolore da infiammazione, intervengono nella risoluzione dell'infiammazione le resolvine della serie E (RvE derivate dall'EPA) (*Svensson 2007*) poi derivate tutte dal DHA le resolvine della serie D (RvD), le protectine (PD) dette anche neuroprotectine D (NPD) se prodotte dalle cellule nervose. Le Rvs D, E e le PD hanno simile azione pro risolutiva e anti infiammatoria, ma agiscono su recettori diversi, proteggendo i tessuti da stress ossidativo, infiammazione ed infezione e favorendo la guarigione. Le PD e le NPD prodotte da neutrofili e tessuto nervoso nella risoluzione dell'infiammazione acuta, hanno azione immunoregolatoria e protettiva nei vari parenchimi, in particolare sistema nervoso, retina e apparato respiratorio in corso di asma allergico (*Caramia 2008*). Riducono anche afflusso e numero dei PMN negli essudati contrastandone l'attivazione, bloccano in vivo la migrazione delle cellule T, inibiscono la secrezione di TNF-alfa e di interferon gamma e promuovono l'apoptosi e la risoluzione del processo infiammatorio. Le maresine prodotte dal DHA dei macrofagi per azione delle 12-LOX e 5-LOX, sono coinvolte nei processi di risoluzione dell'infiammazione con le resolvine e protectine e sono dei mediatori lipidici anti infiammatori. Svolgono un ruolo e hanno una potenza simile alle resolvine, RvE1 e PD1, riducono l'infiltrazione dei PMN, stimolano la fagocitosi aumentando la capacità dei macrofagi di rimuovere, dalla sede dell'infiammazione, le cellule apoptotiche, quelle necrotiche e le eventuali particelle microbiche (*Serhan 2009, Caramia 2010*). Il ridotto afflusso di PMN non solo accorcia i tempi di risoluzione ma protegge i tessuti da ulteriori danni e dallo stress ossidativo che accompagna l'infiammazione e l'infezione. L'azione antiinfiammatoria e risolutiva del processo è evidente a dosi di nanogrammi in vitro e in vivo, suggerendo che questo nuovo mediatore, unitamente agli altri, svolge un ruolo di primo piano nel processo di catabasi e nel ritorno alla “restituito ad integrum”. Mediatori lipidici epimeri delle RvE, delle RvD e delle PD e MaR, possono essere generati dall'aspirina, per azione delle ciclossigenasi-2 (COX2) ed hanno un effetto terapeutico nella sede

d'infezione simile alle molecole originali. L'insieme di tali eventi condizionato anche da fattori genetici, è stato chiamato "catabasis" cioè risoluzione del processo infiammatorio (Serhan 2009; Caramia 2010).

La scoperta dei metaboliti bioattivi, RvS E, RvS D, PD e infine le MaR evidenzia ulteriormente l'importante ruolo degli AGE omega-3 sulla condizione di salute e sul decorso di molteplici malattie prospettando nuovi possibili approcci terapeutici dei gravi processi infiammatori se si riuscisse a realizzare degli analoghi che avessero gli stessi effetti terapeutici senza effetti avversi (Serhan 2009; Caramia 2010; Norling 2010).

Da alcuni anni è inoltre emerso che il metabolismo ossidativo degli AGE non è appannaggio solo delle famiglie degli enzimi COX e LOX, come su riportato, ma è specifico anche degli enzimi citocromo P450 (CYP). I CYP determinano la produzione di composti diversi dai prostanoïdi (Prostaglandina PGE1, PGI2 e Prostaciclina) e dai leucotrieni e danno luogo a prodotti epossigenati (metabolizzati a loro volta soprattutto dall'enzima solubile epossido idrolasi [soluble epoxide hydrolase sEH]) ed idrossilati, (Capdevila 1981; Campbell 1996). La terza via metabolica dei PUFA n-6 ed n-3, per l'azione degli enzimi CYP è pertanto costituita da due principali branche, quella degli enzimi CYP epossigenasi e quella degli enzimi CYP idrossilasi. Gli AGE, i PUFA e i LCPUFA sono dei potenziali substrati sui quali agiscono tali enzimi dando luogo a più di 100 metaboliti (Fig. 1) (Levick et al., 2007).

L'eossidazione e l'idrossilazione dell'AL determinano rispettivamente la produzione di acidi epossioctadecamonoenici (EpOMEs), che sembrano svolgere azioni benefiche, e di acidi idrossioctadecadienoici (HODEs): di entrambi però non è ancora ben noto il significato biologico.

L'eossidazione dell'AA dà luogo a quattro isomeri gli acidi epossieicosatrienoici (EETs) alcuni dei quali però prevalgono in alcuni tessuti es. cuore, rene, agendo sugli elettroliti Ca e sui canali del K, muscolatura liscia dei vasi, con azione anti-infiammatoria sull'endotelio vascolare, cardioprotettiva, vasodilatatoria, anti-ipertensiva (il CYP2J2): una loro riduzione dà luogo ad aumento della pressione arteriosa e a disfunzione endoteliale (Spector 2009; Sato M 11). Alcune isoforme però producono delle specie reattive dell'ossigeno (ROS), promuovono il fenotipo neoplastico inducendo la trasformazione e la proliferazione di cellule tumorali e fornendo loro resistenza all'attivazione di un programma apoptotico (CYP2J2) (Jiang et al, 2005).

L'idrossilazione dell'AA dà luogo alla produzione di acidi idrossieicosatetraenoici (HETEs) il più importante il 20-HETE, prodotto dalle sottofamiglie CYP4A e CYP4F, nel fegato, reni e sistema cardiovascolare, è potente vasocostrittore a livello del microcircolo cardiaco, cerebrale, epatico e renale. Agisce pertanto in maniera opposta agli EET e si riscontra aumentato in corso di ischemia cardiaca, patologia cerebrovascolare, renale, ipertensione, diabete e gravidanza (Minuz 2008; Arnold 2010; Konkel 2011). Alcune isoforme producono il 18-HETE e il 19-HETE che determinano vasodilatazione, prevengono il danno endoteliale ed inibiscono l'azione del 20-HETE per cui sono allo studio composti inibitori della sintesi dell'acido 20-HETE (Snider 2010).

L' eossidazione dell'EPA da luogo all'acido 17, 18- eposseicosatetraenoico (EETr) e quella del DHA al 19,20- epossidocosapentaenoico (EDP) (Arnold 2010; Falk 2011 Arnold 2011). Sono i maggiori metaboliti nel cuore dell'uomo dopo assunzione di EPA/DHA. Soprattutto l'EETr determina rilassamento della muscolatura liscia delle vie aeree, dilatazione dell'arteria polmonare e svolge azione anti-infiammatoria e antiaritmica (Arnold 2011). Alcune isoforme (CYP2C e CYP2C23) metabolizzano di più EPA e DHA rispetto all'AA (Morin 2010). L' idrossilazione dell'EPA e del DHA è attuata da varie isoforme. Dall'EPA deriva l'acido 20-HEPE cioè il 20-idrossieicosapentaenoico e dal DHA il 22-idrossidocosaesaenoico (22-HDHE): hanno le stesse azioni degli omologhi e sono in competizione con il 20-HETE derivati dall'AA e metabolizzano meglio EPA e DHA rispetto all'AA con produzione di metaboliti utili all'organismo (Arnold 2010; Konkel 2011; Caramia 2011).

La doppia funzionalità, pro- e anti infiammatoria e cancerogena, degli enzimi COX, LOX e CYP, suggerisce un equilibrio nella cellula tra i vari eicosanoidi la cui alterazione potrebbe favorire anche la genesi dei tumori.

Infine, negli ultimi anni, è emerso che, dall'AA, derivano i cannabinoidi endogeni, l'endocannabinoide arachidonoil etanolamide (AEA), o amide dell'acido arachidonico detta anche anandamide (nome derivato dal sanscrito "ananda", beatitudine interiore, identificata nel 1992), e il 2-arachidonoilglicerolo (2-AG). Sono mediatori lipidici noti come endocannabinoidi. Hanno un importante ruolo nel mantenere le funzioni fisiologiche e modulare, attraverso i recettori CB1 (dei terminali nervosi centrali e periferici, del miocardio, retina) e CB2 (espressi sulle cellule immunitarie, dove modulano la loro migrazione e il rilascio di citochine) le risposte patofisiologiche del sistema nervoso centrale, immune, cardiovascolare e gastrointestinale per caratteristiche antinocicettive, anti-infiammatorie, anti ossidanti e neuro protettive. L'anandamide è inattivata dall'enzima idrolasi FAAH (fatty acid amide hydrolase) per cui, si stanno ricercando inibitori di tale

enzima o di aumentarne la componente endogena per il trattamento del dolore e dell'infiammazione (Di Marzo 2008; Schlosburg 2009; Snider 2010). Vi sono pertanto fondati motivi per ritenere che gli AGE ci sveleranno ulteriori importanti segreti.

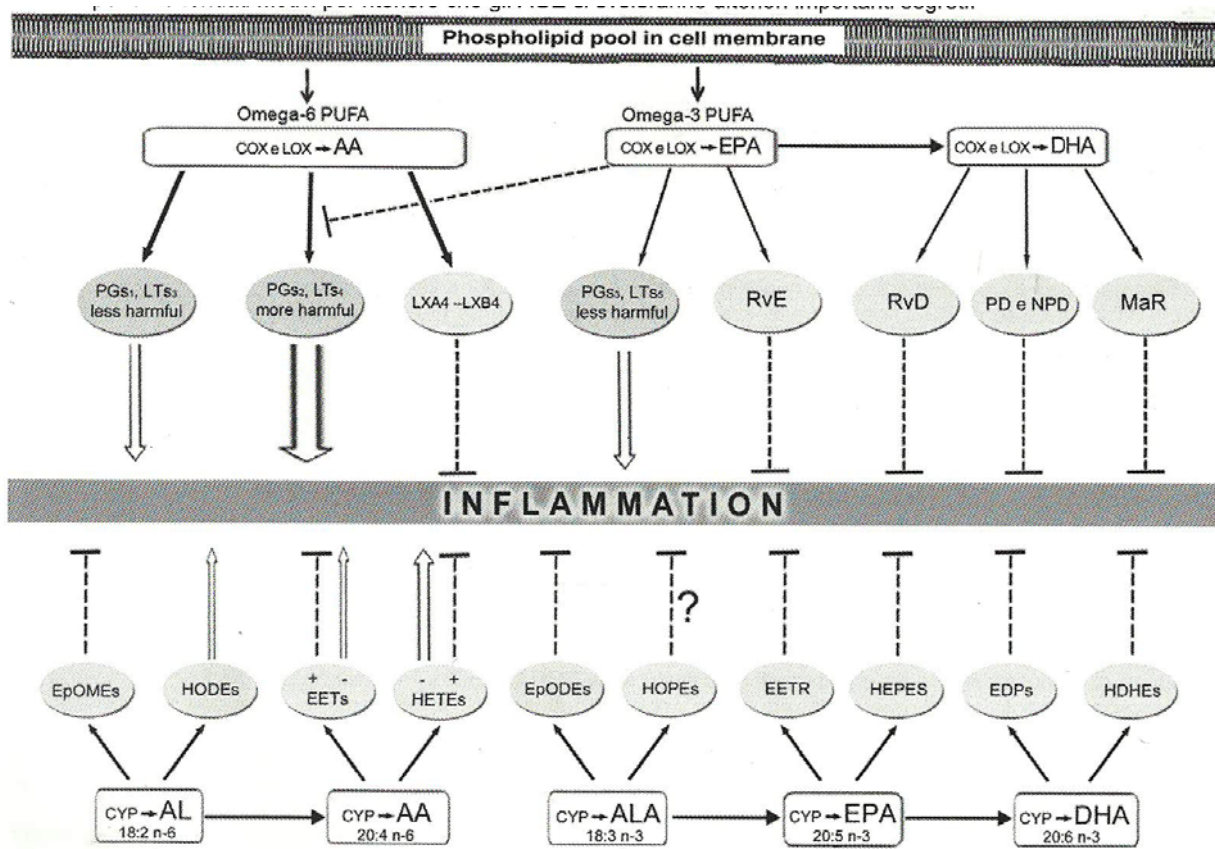


Fig. 1 - Mediatori lipidici con azione pro e anti infiammatoria

Mediatori lipidici derivati dagli AGE e PUFA per azione degli enzimi ciclossigenasi (COX) e lipossigenasi (LOX) (nella parte alta) e degli enzimi citocromo P450 (CYP) (nella parte bassa). I CYP per epossidazione danno luogo a prodotti epossigenati (E) e per idrossilazione a prodotti idrossilati (H). Le linee tratteggiate indicano l'azione di blocco dell'infiammazione ed effetti benefici di varia natura; le frecce continue indicano invece uno stimolo all'infiammazione ed effetti dannosi all'organismo. A seconda degli isomeri enzimatici CYP che agiscono sui PUFA, derivano prodotti con effetti positivi o negativi. Isoforme di enzimi CYP possono agire sia su AA, sia su EPA e DHA.

EpOMEs: acidi epossioctadecamonoenici; HODEs: acidi idrossioctadecadienoici; EETs: acidi epossieicosatrienoici; HETEs: acidi idrossieicosatetraenoici; EpOME: acidi epossioctadecamonoenici; HDHE: acidi idrossidocosaesaenoici; EETR: acidi eposseicosatetraenoici; HEPES: acidi idrossieicosapentaenoici; EDP: acidi epossidocosaesaenoici; HDHEs: acidi idrossidocosaesaenoici.