

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

CORSO DI LAUREA IN SCIENZE FARMACEUTICHE APPLICATE

TESI DI LAUREA

**Acidi grassi polinsaturi: sintesi e processo fisiologico in diverse specie di
alghe**

RELATORE: CHIAR.MO PROF. PIOVAN ANNA

LAUREANDO: MODOLO LUCIA

ANNO ACCADEMICO 2022/2023

Indice

INTRODUZIONE.....	1
1. ALGHE.....	3
- Definizione.....	3
- Classificazione.....	3
- Riproduzione.....	7
- Habitat.....	8
2. ACIDI GRASSI POLINSATURI.....	11
- Definizione.....	12
- Classificazione.....	12
- Nomenclatura.....	13
- DHA.....	14
- EPA.....	15
3. ALGHE RICCHE DI ACIDI GRASSI POLINSATURI.....	17
a. <i>Palmaria palmata</i>	18
b. <i>Saccharina latissima</i>	20
c. <i>Alaria esculenta</i>	21
d. <i>Caulerpa racemosa</i>	22
e. <i>Ulva fasciata</i>	23
4. RUOLO DEGLI ACIDI GRASSI.....	25
- Controindicazioni ed eventi avversi.....	28
5. ESTRAZIONE DEGLI ACIDI GRASSI DALLE ALGHE.....	31
a. Estrazione liquida pressurizzata.....	31
b. Metodo Folch.....	32
c. Estrazione supercritica con CO ₂	32
d. Estrazione con Soxhlet.....	33
6. ACIDI GRASSI POLINSATURI NELL'INTEGRAZIONE.....	35
- Prodotti addizionati di acidi grassi polinsaturi omega-3.....	35
- Integratori di acidi grassi polinsaturi.....	36
- Assunzione di acidi grassi polinsaturi.....	36
▪ In età pediatrica.....	38
▪ In età adulta e senile.....	40
7. CONCLUSIONE.....	41
8. BIBLIOGRAFIA.....	43

INTRODUZIONE

Il mondo delle alghe si presenta estremamente diversificato e complesso, caratterizzato da interessanti peculiarità fisiologiche e da un'importanza ecologica notevole.

Il termine "alghe" è utilizzato per designare tutti gli organismi eucariotici autotrofi, tipicamente acquatici, che mostrano una limitata differenziazione dal punto di vista anatomo-morfologico. Questi organismi sono in grado di assimilare carbonio in forma inorganica e sintetizzare composti organici attraverso il processo fotosintetico, reso possibile dalla presenza di clorofilla nei plastidi situati nelle loro cellule.

Le alghe vengono categorizzate anche in base alle dimensioni, distinguendole in microalghe e macroalghe.

Sebbene abbiano rappresentato una fonte alimentare sia per gli esseri umani che per gli animali fin dall'antichità, le alghe continuano a essere una risorsa sottoutilizzata. Sono ricche di proteine, lipidi, carboidrati complessi, vitamine e pigmenti, rendendole un'importante fonte nutrizionale (Mannina et al., 2019).

L'interesse economico nei confronti delle alghe è notevole, non solo per il loro contenuto nutritivo, ma anche per la presenza di polisaccaridi e ficocolloidi, ad attività addensanti e gelificanti, nonché per la presenza di vitamine e ioni, come cationi alcalini e alcalino-terrosi, potassio e calcio, oltre a iodio e ferro.

Oltre al loro utilizzo tradizionale nell'alimentazione, le alghe trovano impiego nei processi di depurazione delle acque reflue e nell'agricoltura come concimi ed ammendamenti.

Gli studi attuali stanno rivelando nuovi metaboliti nelle alghe, come terpenoidi, polifenoli alogenati, acidi grassi polinsaturi e sostanze azotate varie, con potenziali attività ipocolesterolemizzanti, antitumorali ed antivirali segnalate a livello sperimentale.

Le macroalghe marine, in particolare, sono considerate fonti promettenti di composti bioattivi con rilevante importanza farmaceutica e nutraceutica. Con oltre 250 specie utilizzate commercialmente in tutto il mondo, di cui 150 consumate come alimento per l'uomo, le macroalghe offrono un basso contenuto calorico e un alto contenuto di minerali, vitamine, proteine e carboidrati.

Sebbene sia stato riportato che le macroalghe hanno un basso contenuto di lipidi, il loro contenuto di acidi grassi polinsaturi (PUFA) è superiore a quello delle verdure. Quest'ultime contengono più acido alfa-linolenico (ALA) e acido linoleico (LA) che,

nonostante siano considerati i principali “acidi grassi essenziali”, sono scarsamente convertiti in acido arachidonico (ARA), acido eicosapentaenoico (EPA) e acido docosaesaenoico (DHA), i quali sono i veri precursori metabolici dei mediatori lipidici. Gli acidi grassi polinsaturi (PUFA) presenti nelle alghe, in particolare C18 e C20, sono oggetto di approfonditi studi per le loro implicazioni nutrizionali e le potenziali applicazioni biotecnologiche, alimentari, cosmetiche e farmaceutiche. Gli acidi grassi a lunga catena PUFA n-3, come EPA e DHA, sono ritenuti benefici per il benessere umano. È ben documentato anche il loro ruolo nella crescita, nello sviluppo e nella riproduzione di invertebrati marini e pesci.

I PUFA n-3 in quanto acidi grassi essenziali, non possono essere sintetizzati dall'uomo e devono essere introdotti attraverso la dieta.

In merito delle prospettive promettenti nel campo medico e nutrizionale, la ricerca sulla massimizzazione dell'utilizzo delle risorse naturali per tali composti è attualmente limitata. Oggigiorno, le principali fonti commerciali di PUFA sono i pesci marini e gli oli di pesce; tuttavia, la loro sicurezza per il consumo umano è oggetto di controversia dal punto di vista della biosicurezza. Questo ha generato la necessità di individuare fonti alternative di PUFA di alta qualità. Di conseguenza, le macroalghe marine sono state esplorate come possibili alternative, poiché molte di esse possono essere facilmente coltivate su vasta scala nell'ambiente marino (Kumari et al., 2010).

La tesi si propone di valutare acidi grassi omega-3 di derivazione algale come valida alternativa a quelli di origine ittica, considerando anche la biodisponibilità di tali acidi grassi. L'obiettivo è di orientare la produzione di integratori in una direzione sempre più sostenibile, andando ad estrarre sostanze da materiale più ecocompatibile e a minor impatto ambientale.

1. ALGHE

- Definizione

Nel linguaggio comune, il termine "alga" è piuttosto generico e può riferirsi a una vasta gamma di individui, comprendente organismi eucariotici autotrofi che possono essere unicellulari, coloniali o pluricellulari.

Le alghe sono organismi fotosintetici molto diversificati e dipendono dall'ambiente acquatico in cui vivono: la relazione con l'acqua, e di conseguenza con le sostanze trasportate da essa, non solo è di cruciale importanza dal punto di vista ecologico, ma comporta una serie di adattamenti che hanno un impatto significativo su tutta la struttura e le funzioni dell'organismo.

- Classificazione

Le alghe possono essere categorizzate in microalghe, conosciute anche come alghe filamentose, e macroalghe, note come alghe marine. Le microalghe sono organismi unicellulari, con un diametro compreso tra 0,2 e 2,0 μm , in grado di prosperare in una vasta gamma di condizioni ambientali. D'altra parte, le macroalghe sono organismi pluricellulari, con una lunghezza che può raggiungere i 60 cm, e crescono esclusivamente in ambienti marini (Mannina et al., 2019).

Inoltre, possono essere suddivise in nove sottogruppi in base alla predominanza dei pigmenti presenti, tra cui i quattro principali sono le alghe verdi, le alghe rosse, le alghe azzurre e le alghe brune (Tabella 1.1).

- Alghe verdi (*Chlorophyceae*). Le Cloroficee contengono clorofilla e mostrano affinità con le piante superiori. I loro cloroplasti sono costituiti da 2 a 6 tilacoidi fusi, senza reticolo endoplasmatico, e accumulano amido come sostanza di riserva. Queste alghe prosperano in acque mesosaprobie, acque mediamente ricche di sostanze organiche, e possono riprodursi sia sessualmente che asessualmente.

- Alghe rosse (*Rhodophyceae*). I talli delle alghe rosse sono formati da strutture molto complesse, come sistemi di filamenti ramificati. Le alghe rosse marine assumono colori come rosso, viola, bruno scuro, mentre quelle di acqua dolce tendono al grigio-verde. Le cellule mononucleate ospitano numerosi cloroplasti e un vasto vacuolo che spinge il

citoplasma verso la periferia cellulare, assumendo una configurazione simile a una sottile camera d'aria. Le pareti cellulari contengono agar, un polisaccaride composto principalmente da agarosio, il quale è utilizzato nelle industrie alimentari e farmaceutiche. I pigmenti principali presenti sono la ficoeritrina e la ficocianina, oltre alla clorofilla.

- Alghe azzurre (*Cyanophyceae*). Le alghe azzurre, scientificamente conosciute come cianobatteri o cianofite, sono un gruppo di organismi fotosintetici che a differenza delle alghe “tradizionali”, che fanno parte del regno Protista, i cianobatteri sono batteri fotosintetici che fanno parte del regno Bacteria.

Sono organismi unicellulari con una struttura primitiva, costituiti da una cellula procariotica, priva di nucleo. Le cianoficee sono caratterizzate da una parte interna (centroplasma) incolore e una parte esterna (cromatoplasma) colorata; in quest'ultima sono presenti i pigmenti di assimilazione. Vengono denominate “alghe azzurre” poiché svolgono la fotosintesi grazie a un pigmento azzurro detto ficocianina; talvolta può essere presente anche un pigmento rosso, la ficoeritrina. Molto spesso si trova una guaina mucillaginosa di rivestimento, che può rendere l'alga di colore diverso dall'azzurro, conferendole una colorazione che può variare dalle sfumature di giallo, rosso, verde, blu, viola o bruno. Queste alghe si moltiplicano solo per divisione cellulare.

- Alghe brune (*Phaeophyceae*). Presenti principalmente in ambienti marini, le alghe brune si distinguono per avere forme semplici, caratterizzate da filamenti striscianti.

Le cellule che le caratterizzano sono mononucleate e contengono vacuoli e cloroplasti. Questi ultimi possono assumere una colorazione verde-bruna o nerastra grazie al pigmento predominante: la fucoxantina.

Le pareti cellulari contengono i sali dell'acido alginico, oltre alla cellulosa. I prodotti della fotosintesi includono grassi, carboidrati, mannite, polisaccaridi e laminarina (Centorrino, 2022).

Le alghe pluricellulari possono anche essere distinte in tallofite, caratterizzate da un corpo chiamato tallo, in cui l'acqua può entrare ed uscire da qualsiasi punto della superficie, e cormofite, il cui corpo chiamato corno permette l'assorbimento e l'escrezione dell'acqua da porzioni del corpo distintamente separate. Questa distinzione permette di individuare

un "polo assorbente" e un "polo traspirante", determinando un "equilibrio dinamico" dell'acqua nelle cormofite (Kumari et al., 2010).

Il tallo rappresenta l'organizzazione anatomica più semplice di un organismo pluricellulare fotosintetico. In un tallo, tutte le cellule mantengono un alto grado di autonomia nelle funzioni vitali fondamentali. Esso consiste in cellule morfologicamente differenziate, con continuità citoplasmatica al fine di coordinare le attività vitali. Questa caratteristica non implica una divisione funzionale dei compiti metabolici, ad eccezione di alcuni organismi del sottogruppo delle alghe verdi. L'organismo si distingue da una semplice colonia attraverso la sinergia e l'integrazione morfo-funzionale tra le sue cellule. Il tallo delle alghe unicellulari può avere organizzazione flagellata o monadoide con organizzazione coccoide o ameboide.

Le alghe pluricellulari possono presentare organizzazioni differenti, ciascuna derivante da specifiche modalità di divisione cellulare, quali:

- filamentosa o tricale: probabilmente è derivante dalle forme coccoide per mancato distacco delle cellule figlie dopo la divisione cellulare quindi, le cellule rimangono unite dopo la divisione, per cui formano filamenti;
- sifonocladale: filamenti con cellule plurinucleate. Le cellule di queste alghe sono allungate e multinucleate, con divisioni trasversali, creando così un tubo continuo o più tubi all'interno del tallo. Questo tubo multinucleato è noto come "sifone";
- sifonale: filamenti privi di setti. Le cellule possono essere multinucleate, ma a differenza delle sifonocladali, nelle alghe sifonali le cellule non sono separate da pareti trasversali.
- laminare: ottenuta da divisioni cellulari su un piano in due direzioni;
- pseudoparenchimatiche: risultante dall'aggregazione di filamenti, tipica delle alghe più evolute, in cui si ha un inizio di organizzazione in pseudotessuti;
- protoparenchimatiche: presentano tessuti e strati tridimensionali cellulari, a volte interconnessi da connessioni (plasmodesmi) (Barsanti, 2005).

L'organizzazione sifonocladale e quella sifonale si ritiene derivino dalla filamentosa rispettivamente per ritardo o totale assenza di citodieresi dopo la divisione nucleare.

La cellula algale, dal punto di vista citologico, è tipicamente eucariotica e caratterizzata dalla presenza di una parete prevalentemente polisaccaridica, con molecole diverse nei vari gruppi algali. La classificazione delle alghe si basa principalmente su caratteristiche biochimiche e ultrastrutturali, con particolare attenzione ai pigmenti fotosintetici e alla struttura dei plastidi.

Tabella 1.1: Classificazione delle alghe (PDR, Integratori nutrizionali, 2010)

Divisione	Clorofille	Altri pigmenti principali	Principali prodotti di riserva	Principali componenti della parete o del periplasto	Flagelli	Organizzazione del tallo	Tipo di ambiente
<i>Rhodophyta</i>	a	Ficobiline, α e β carotene, zeaxantina	Amido delle Floridee	Cellulosa, agar, carragenina	Assenti	Coccoide, tricale, talloide	Marino, poche di acqua dolce
<i>Chrysophyta</i>	a+c	β -carotene, fucoxantina	crisolaminarina	Cellulosa; a volte scaglie di silice	2 flagelli apicali tra loro diversi; assenti	Monadoide, amedoide, coccoide, palmelloide, coloniale, tricale talloide	Acqua dolce; poche marine
<i>Xanthophyta</i>	a+c	β -carotene, diadinoxantina, vaucherixantina, eteroxantina, diatouxantina	crisolaminarina	Cellulosa, silice	2 flagelli apicali tra loro diversi	Monadoide, amedoide, coccoide, palmelloide, coloniale, tricale sifonale	Acqua dolce; poche marine
<i>Bacillariophyta</i>	a+c	β -carotene, fucoxantina, diatouxantina, diadinoxantina	crisolaminarina	Silice, sostanze peptiche	1 flagello apicale; assenti	Coccoide, coloniale	Marino, acqua dolce
<i>Phaeophyta</i>	a+c	β -carotene, fucoxantina	Mannitolo, laminaria	Cellulosa, alginati	2 flagelli laterali tra loro diversi	Tricale, talloide	Quasi esclusivamente marino
<i>Haptophyta</i>	a+c	β -carotene, fucoxantina, diadinoxantina	crisolaminarina	Cellulosa; scaglie calcificate	2 flagelli apicali pressoché uguali	Monadoide, amedoide, coccoide, palmelloide, coloniale, tricale	Marino, poche di acqua dolce
<i>Pyrrophyta</i>	a+c	β -carotene, peridinina	amido	Cellulosa	2 flagelli laterali diversi tra loro	Monadoide, amedoide, coccoide, palmelloide, tricale	Marine poche di acqua dolce
<i>Euglenophyta</i>	a+b	β -carotene, neoxantina	Paramylon	Proteine	2 flagelli apicali	Monadoide, palmelloide	Marino, alcune di acqua dolce
<i>Chlorophyta</i>	a+b	β -carotene, luteina, violaxantina, neoxantina	amido	Cellulosa	2 o più flagelli o subapicali uguali tra loro	Monadoide, amedoide, coccoide, palmelloide, coloniale, tricale, sifonale, talloide	Marino, acqua dolce, terrestre

All'interno dei plastidi si trovano, oltre alla clorofilla a, altre varianti di clorofilla e una vasta gamma di composti fungenti da pigmenti accessori. I materiali di riserva presenti sono di tipo polisaccaridico o lipidico, a seconda dei gruppi di plastidi considerati.

La morfologia e il numero dei plastidi possono variare notevolmente. Le cellule delle alghe, ad esempio, possono ospitare un singolo plastidio fotosintetico di dimensioni considerevoli, assumendo forme come coppa, nastro o stella; oppure diversi plastidi più piccoli, simili a quelli riscontrati nelle piante terrestri. In aggiunta, i plastidi possono essere accompagnati da un pirenoide, una struttura proteica che, molto probabilmente, ospita gli enzimi responsabili della polimerizzazione delle sostanze di riserva, che si accumulano attorno ad esso.

Le forme unicellulari possono presentare flagelli o essere prive di questi accessori. Nel secondo caso, possono mancare di una parete cellulare e muoversi attraverso la formazione di pseudopodi o essere racchiuse in una parete rigida (Maugini et al., 2014).

- Riproduzione

Diversi esseri viventi, dotati o meno di capacità di movimento, possono aggregarsi per formare colonie. Colonie particolari includono quelli di dimensioni ridotte e gelatinosi, in cui organismi unicellulari rimangono avvolti in una matrice mucillaginosa condivisa. Queste diverse forme di organizzazione possono costituire lo stato permanente di un particolare organismo, ma spesso lo stesso individuo può assumere configurazioni differenti durante le diverse fasi del suo ciclo di vita.

Le alghe manifestano dei cicli ontogenici con posizioni variabili della meiosi:

- Meiosi iniziale: organismi aplonti;
- Meiosi intermedia: organismi aplo-diplonti;
- Meiosi terminale: organismi diplonti.

Gli organismi aplo-diplonti attraversano un'alternanza di generazioni, aploide e diploide, che possono essere morfologicamente identiche o diverse.

Nei cicli ontogenici delle alghe unicellulari, l'intero organismo assume la funzione di gamete o cellula madre delle spore. Nelle alghe pluricellulari, gameti e spore sono prodotti dalle cellule superficiali del tallo e sono protetti solo dalla parete cellulare delle cellule madri (Maugini et al., 2014).

La riproduzione vegetativa può avvenire in molteplici modi, per scissione, frammentazione e sporulazione.

La scissione è un metodo di riproduzione asexuale il cui processo inizia da una singola cellula, la quale ha la caratteristica di essere in grado di dividersi in due cellule figlie identiche alla cellula madre. Questa tipologia di riproduzione non contribuisce alla diversità genetica all'interno della popolazione. Si tratta di un metodo efficiente per la rapida proliferazione di alghe in ambienti favorevoli.

La frammentazione è un metodo di riproduzione asexuale che coinvolge la rottura fisica di parte di un organismo madre (nelle alghe pluricellulari), il quale, a sua volta, dà origine a un nuovo individuo identico alla madre. Questo processo è particolarmente comune in alcune alghe marine e può essere un meccanismo di adattamento che consente alle alghe di colonizzare nuove aree o di riprendersi rapidamente da situazioni di stress o danni. Tuttavia, poiché produce individui geneticamente identici, non contribuisce alla diversità genetica all'interno della popolazione.

La sporulazione è un metodo di riproduzione asexuale caratterizzata dalla formazione e il rilascio di spore, strutture cellulari specializzate, da parte di alghe. Questo processo consente la diffusione e la colonizzazione in nuovi ambienti senza la necessità di un partner sessuale e si verifica comunemente in risposta a condizioni ambientali sfavorevoli. Le alghe rilasciano spore con involucri protettivi che, in condizioni ambientali ottimali, daranno origine a nuove alghe.

Alcune alghe, invece, si riproducono sessualmente.

La riproduzione sessuale nelle alghe coinvolge la formazione e la fusione di gameti, le cellule sessuali specializzate responsabili della creazione di un nuovo individuo. I gameti sono prodotti all'interno di strutture specializzate chiamate gametangi o gametocisti.

La riproduzione sessuale nelle alghe contribuisce alla variabilità genetica all'interno delle popolazioni e favorisce l'adattamento alle variazioni ambientali. La presenza di gameti mobili con flagelli rappresenta una tecnica che consente la dispersione e la ricerca efficace di gameti compatibili, facilitando il processo di fecondazione nelle acque (Centorrino, 2022).

- Habitat

Le alghe abitano principalmente in ambienti acquatici, come acque dolci, salmastre o marine, dove possono trovarsi liberamente in sospensione o fissate a un substrato.

Possono anche prosperare in altri contesti, come il suolo; la loro presenza è sempre limitata dalla disponibilità di almeno uno strato sottile d'acqua. Alcune forme vivono in simbiosi con organismi acquatici, sia animali che vegetali, mentre altre costituiscono simbiosi con i funghi in ambienti subacquei.

La quantità e la qualità della luce sono fattori cruciali per la distribuzione verticale delle alghe nei corpi d'acqua. In mare aperto, dove l'acqua è cristallina e la luce solare penetra per oltre 200 metri, le alghe ancorate al substrato (alghe bentoniche) possono prosperare anche a notevoli profondità. Nelle acque costiere, dove le particelle in sospensione riflettono gran parte della radiazione solare, le alghe sono limitate alla superficie. Le radiazioni a lunghezza d'onda corta, più energetiche, vengono assorbite meno dall'acqua, consentendo così alle alghe, mediante pigmenti adatti, di vivere a profondità maggiori e di colonizzare una superficie più ampia.

Di conseguenza, le alghe verdi si trovano più vicine alla superficie rispetto alle alghe brune, e soprattutto alle alghe rosse, che possono prosperare anche in prossimità della superficie, ma sono in grado di utilizzare substrati situati a notevoli profondità.

Nell'habitat in cui risiedono, le alghe giocano un ruolo chiave come principali produttori e costituiscono il primo anello nella catena alimentare. Svolgono una funzione di vitale importanza per la vita sul nostro pianeta, poiché, attraverso la fotosintesi, rilasciano ossigeno nell'ambiente. In particolare, le miriadi di alghe unicellulari negli oceani rappresentano una delle principali fonti di ossigeno del pianeta (Maugini et al., 2014).

2. ACIDI GRASSI POLINSATURI

L'acido alfa-linolenico rappresenta il capostipite della categoria degli acidi grassi omega-3. Nel corpo umano, questo acido viene trasformato in acidi grassi omega-3 biologicamente attivi, come EPA e DHA. Purtroppo, la conversione di ALA in DHA è limitata, con stime che indicano che meno dello 0,1% dell'ALA assunto si trasforma in DHA (Figura 2.1).

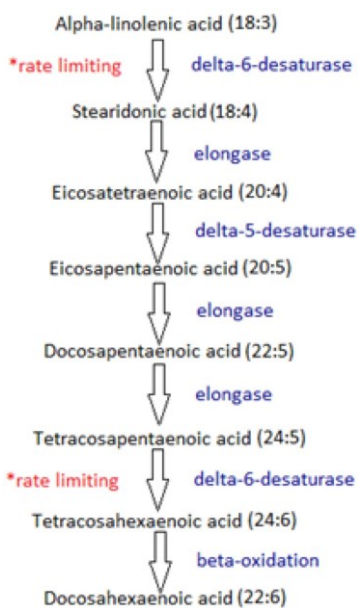


Figura 2.1: Una serie di reazioni di allungamento e desaturazione consente la conversione degli acidi grassi omega-3 a catena corta in acidi grassi polinsaturi a catena più lunga come l'acido eicosapentaenoico (EPA) e l'acido docosaesaenoico (DHA) (Georgia Lenihan-Geels, 2013)

Questi acidi grassi a lunga catena, che includono una sequenza di almeno 16 atomi di carbonio, dimostrano capacità modulatrici sulla via dell'infiammazione, con conseguenti benefici nel ridurre il rischio di malattie infiammatorie intestinali (IBD), artrite, malattie cardiovascolari e alcuni tipi di tumore.

Le principali fonti di questi acidi grassi omega-3 sono rappresentate da specie di pesci grassi, come salmone, sgombro e aringhe. L'industria della pesca attualmente sfrutta al massimo le risorse ittiche annuali per soddisfare la domanda umana di pesce, nonché per fornire mangimi per l'allevamento ittico industriale e integratori a base di olio di pesce. Questa attività ha un impatto significativo sulla presenza di pesce e sulla potenziale minaccia di estinzione delle specie. Nonostante ciò, la letteratura evidenzia l'importanza cruciale dell'utilizzo di oli di pesce nell'integrazione di acidi grassi omega-3.

Al fine di preservare le specie ittiche e gli ecosistemi oceanici, diventa imperativo cercare fonti alternative di acidi grassi polinsaturi a catena lunga (LC-PUFA). Le alternative attualmente esplorate includono oli vegetali ad alto contenuto di acidi grassi omega-3 e oli derivati dalle alghe (Lenihan-Geels et al., 2013).

- Definizione

Gli acidi grassi sono l'elemento costitutivo di quasi tutti i lipidi.

Gli acidi grassi polinsaturi (PUFA, dall'inglese Polyunsaturated Fatty Acids) sono una tipologia di acidi grassi che contengono più di un doppio legame carbonio-carbonio nella loro struttura molecolare. Questi doppi legami creano regioni flessibili nella catena dell'acido grasso e influenzano le proprietà chimiche e fisiche dell'acido.

I PUFA sono classificati principalmente in due categorie: acidi grassi omega-3 e acidi grassi omega-6. Questa classificazione si basa sulla posizione del primo doppio legame rispetto all'estremità metilica della catena dell'acido grasso. Gli acidi grassi omega-3 sono noti per i loro benefici potenziali per la salute, specialmente per il cuore e il sistema nervoso.

Sono composti da una catena alifatica, generalmente lineare, formata da un numero di atomi di carbonio compreso tra 4 e 36, con un gruppo carbossilico (-COOH) all'estremità. Solo raramente assumono forme ramificate o cicliche. In natura, vi è la netta prevalenza di acidi grassi con un numero pari di atomi di carbonio, poiché vengono biosintetizzati attraverso condensazioni successive di unità bi-carboniose, partendo dall'acetil-CoA. Gli acidi grassi con un numero dispari di atomi di carbonio sono presenti in bassa percentuale (2-6%) in alcuni organismi marini, principalmente di natura animale (Mannina et al., 2019).

- Classificazione

Gli acidi grassi possono essere categorizzati in gruppi in base alla lunghezza della catena carboniosa, al numero, alla posizione e alla configurazione dei doppi legami eventualmente presenti, nonché alla presenza di ulteriori gruppi funzionali lungo le catene alifatiche.

Gli acidi grassi vengono definiti saturi se contengono solo legami semplici -C-C- e insaturi se presentano uno o più doppi legami carbonio-carbonio lungo la catena alifatica.

A temperatura ambiente, gli acidi grassi saturi si presentano come sostanze solide, mentre quelli insaturi si mantengono allo stato liquido. La presenza di acidi grassi con tripli legami è piuttosto rara. Negli organismi animali, prevalgono gli acidi grassi saturi, con esempi comuni come il palmitico e lo stearico, che contengono rispettivamente 16 e 18 atomi di carbonio. Gli acidi grassi insaturi sono più comuni nei vegetali e possono essere suddivisi in tre categorie:

- Monoinsaturi (MUFA): con un solo doppio legame.
- Polinsaturi (PUFA): con almeno due doppi legami.
- Acetilenici: con uno o più tripli legami.

Tra gli acidi grassi insaturi principali, troviamo l'acido oleico tra i monoinsaturi, e il linoleico e il linolenico tra i polinsaturi. La lunghezza della catena carboniosa influisce sul punto di fusione, con un aumento o una diminuzione proporzionale (allungamento della catena corrisponde a un aumento del punto di fusione, e viceversa). La temperatura di fusione degli acidi grassi insaturi è inferiore rispetto a quella degli acidi saturi corrispondenti; negli oli, infatti, prevalgono acidi grassi insaturi, mentre nei grassi solidi dominano quelli saturi (Mannina et al., 2019).

- Nomenclatura

La denominazione degli acidi grassi è di notevole importanza ed è anche abbastanza intricata, con diverse modalità disponibili. Nella nomenclatura "omega", la numerazione degli atomi di carbonio ha inizio dal gruppo metilico terminale; questa posizione è indicata dalla sigla ω -n (omega-n), dove n rappresenta il numero di atomi di carbonio presenti tra l'estremità metilica finale e il primo doppio legame. Nel caso dell'acido oleico, la denominazione completa sarà quindi C18:1(ω -9), mentre per l'acido linoleico sarà 18:2 (ω -6).

Seguendo questa modalità di denominazione, gli acidi grassi insaturi sono suddivisi in:

- Serie ω -9, relativa all'acido oleico e ai suoi derivati.
- Serie ω -6, associata all'acido linoleico (LA) e ai suoi derivati.
- Serie ω -3, corrispondente all'acido alfa-linolenico (ALA) e ai suoi derivati.

- DHA

L'acido docosaesaenoico (DHA) rappresenta uno degli elementi principali contenuti nell'olio proveniente dai pesci. Si tratta di un acido grasso polinsaturo a catena lunga (LC-PUFA) del tipo n-3 o omega-3. Il DHA, un acido grasso polinsaturo in forma cis, è composto da 22 atomi di carbonio e 6 doppi legami (Figura 2.2).

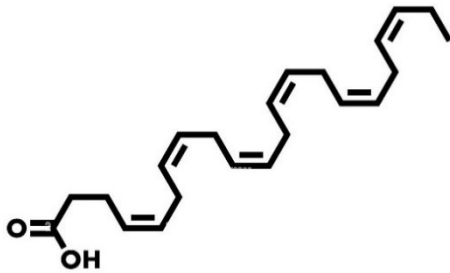


Figura 2.2: Struttura chimica di DHA. Acido cis-4,7,10,13,16,19-docosaesaenoico (PDR, Integratori nutrizionali, 2010)

Riveste un ruolo cruciale nei fosfolipidi delle membrane cellulari, specialmente quelle cerebrali e retiniche, contribuendo al normale sviluppo neurale e all'acuità visiva. Inoltre, è il più abbondante acido grasso omega-3 presente nel latte umano, sotto forma di triacilgliceroli (TAGs).

L'integrazione con DHA può influire positivamente sui livelli di trigliceridi, aumentando quelli di colesterolo HDL in alcuni individui. Fondamentale per lo sviluppo naturale del feto e del neonato, il DHA può anche manifestare proprietà antiossidanti e immunomodulanti.

L'effetto di riduzione dei trigliceridi esercitato dal DHA deriva dalla combinazione di inibizione della lipogenesi e stimolazione dell'ossidazione degli acidi grassi. Mentre l'acido eicosapentaenoico (EPA) svolge principalmente il suo processo ossidativo nei mitocondri, il DHA lo compie nei perossisomi.

Il DHA è preferenzialmente captato dal cervello rispetto ad altri acidi grassi e si integra nei fosfolipidi delle membrane cellulari nei neuroni e nelle retine. Questi fosfolipidi contenenti DHA sono fondamentali per l'allungamento dei neuriti, la formazione delle sinapsi e, in definitiva, per i processi di comunicazione intracellulare. Nella sostanza grigia cerebrale e nella retina, il DHA costituisce l'acido grasso strutturale più rilevante per l'uomo e gli animali.

Il DHA può essere indicato per normalizzare elevati livelli di trigliceridi in alcuni individui. Nelle donne in gravidanza e durante l'allattamento, nei soggetti con disturbi dei perossisomi (come la sindrome di Zellweger), fibrosi cistica, demenza senile, dislessia e, potenzialmente, disturbi cognitivi e demenza, il DHA può essere consigliato. Inoltre, può contribuire alla salute degli occhi, aiutando a prevenire la retinopatia e la degenerazione maculare senile (Hendler & Rorvik, 2010).

- EPA

L'acido eicosapentaenoico (EPA) rappresenta uno degli elementi chiave presenti nell'olio derivato dai pesci. Si tratta di un acido grasso polinsaturo a catena lunga del tipo n-3 o omega-3. L'EPA, un acido grasso in forma cis, è composto da 20 atomi di carbonio e 5 doppi legami. È conosciuto anche come acido C20: 5n-3 e cis-5, 8, 11, 14, 17-eicosapentanoico (Figura 2.3) (Hendler & Rorvik, 2010).

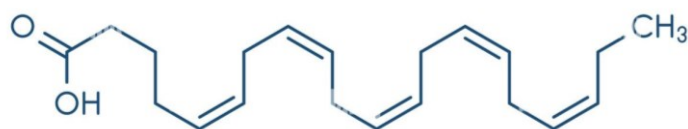


Figura 2.3: Struttura chimica di EPA (PDR, Integratori nutrizionali, 2010)

L'EPA funge da precursore per sostanze caratterizzate da proprietà antiaterogene e antitrombotiche, presenti in natura sotto forma di triacilgliceroli (TGAs).

L'integrazione alimentare con EPA può manifestare attività antinfiammatorie, antitrombotiche ed immunomodulanti, con potenziale effetto ipotrigliceridemizzante. Le azioni dell'EPA sono probabilmente legate al suo ruolo nella biochimica e nella fisiologia degli eicosanoidi. Gli eicosanoidi, derivanti dal metabolismo degli acidi grassi polinsaturi della serie omega-3 o n-3, in particolare dall'acido arachidonico, comprendono leucotrieni della serie 4 e trombossani della serie 2. Mentre le composizioni come il leucotriene B₄ (LTB₄) e il trombossano A₂ (TXA₂) possono promuovere la trombosi e l'aterogenesi, l'EPA, metabolizzato in leucotriene B₅ (LTB₅) e trombossano A₃ (TXA₃), favorisce la vasodilatazione, inibisce l'aggregazione piastrinica e la chemiotassi leucocitaria, esercitando effetti antiaterogeni ed antitrombotici.

L'effetto ipotrigliceridemizzante dell'EPA è dovuto alla sua capacità di inibire la lipogenesi e stimolare l'ossidazione degli acidi grassi, con processo avvenente nei mitocondri.

L'uso dell'EPA può essere indicato per ridurre elevati livelli plasmatici di trigliceridi. Può anche svolgere un ruolo terapeutico nella fibrosi cistica, contribuendo a ridurre la gravità, e nei pazienti affetti da diabete di tipo 2, ritardando la progressione della nefropatia diabetica. Tuttavia, ulteriori conferme sperimentali sono necessarie per queste indicazioni.

Rispetto alla depressione, le prove sul beneficio dell'EPA sono ambivalenti, anche se studi recenti suggeriscono potenziali proprietà neuroprotettive. In tal senso, sono stati riportati risultati positivi per l'uso dell'EPA nella malattia di Huntington, nella sclerosi multipla e in altre patologie neurodegenerative, mostrando alcuni benefici anche negli stadi iniziali del morbo di Alzheimer (Hendler & Rorvik, 2010).

3. ALGHE RICCHE DI ACIDI GRASSI POLINSATURI

Le alghe marine a grandezza macroscopica stanno emergendo come possibili risorse di composti bioattivi di notevole rilevanza in campo farmaceutico e nutraceutico. Diverse varietà di alghe macroscopiche sono state impiegate sia in formulazioni medicinali che alimentari, seguendo tradizioni radicate in varie regioni del mondo. Inoltre, alcune di esse costituiscono fonti diffuse di ficocolloidi, agenti gelificanti con valore commerciale. Globalmente, si contano 250 specie di alghe macroscopiche impiegate su scala commerciale, di cui ben 150 sono utilizzate come componente nella dieta umana. Queste alghe sono riconosciute come alimenti a ridotto contenuto calorico ma ricchi di minerali, vitamine, proteine e carboidrati. Nonostante si riporti un basso tenore lipidico, le alghe macroscopiche presentano una quantità di acidi grassi polinsaturi (PUFA) superiore a quella delle verdure. In particolare, sono ricche di PUFA C18 e C20, con impatti nutrizionali significativi, e pertanto, sono oggetto di approfonditi studi per le loro applicazioni nelle biotecnologie, nell'industria alimentare, nella produzione di mangimi, nei cosmetici e nei settori farmaceutici.

Gli acidi grassi a catena lunga n-3, quali EPA e DHA, derivati da queste alghe, offrono diverse applicazioni benefiche sia nel contesto clinico che nutraceutico. Il loro contributo alla crescita, allo sviluppo e alla riproduzione degli invertebrati marini e dei pesci è stato ampiamente documentato. Poiché i PUFA n-3 non possono essere sintetizzati endogenamente nell'organismo umano e devono essere ottenuti attraverso l'alimentazione; le alghe marine rappresentano una prospettiva interessante. Malgrado l'attenzione riservata a tali applicazioni mediche e nutrizionali, le ricerche sulla massimizzazione dell'efficienza delle fonti naturali di questi composti sono attualmente limitate. Sebbene i pesci marini e gli oli di pesce siano le principali risorse commerciali di PUFA, le questioni legate alla biosicurezza sollevano la necessità di individuare alternative di alta qualità. In questo contesto, le alghe marine emergono come candidati promettenti, potendo essere coltivate su vasta scala nei mari (Kumari et al., 2010).

a. *Palmaria palmata*



Figura 3.1: *Palmaria palmata* (Pierrick Stévant, 2023)

Palmaria palmata è una macroalga rossa commestibile ampiamente impiegata nell'alimentazione umana, particolarmente apprezzata per l'elevato contenuto proteico. Nonostante il contenuto lipidico totale sia ridotto, essa è ricca di acido eicosapentaenoico (EPA) (Figura 3.1).

P. palmata, conosciuta comunemente come "dulse", è una delle alghe più consumate originarie del Nord Atlantico. Questo alimento, diffuso e riconosciuto, costituisce una fonte apprezzabile sia di fibre che di proteine.

Il tenore lipidico, in linea con la maggior parte delle macroalghe, è considerato basso (0,3–3,8% del peso secco) se comparato ad altre fonti fotosintetiche lipidiche, ma è erroneamente sottovalutato. I lipidi di *P. palmata* sono facilmente assimilabili dal corpo umano e sono caratterizzati da un elevato contenuto di acido eicosapentaenoico (EPA), un acido grasso (FA) che, nelle diete salutari, riveste un ruolo cruciale nella prevenzione delle malattie non trasmissibili (NCD), responsabili del 71% di tutti i decessi globali, pari a 41 milioni di persone ogni anno.

L'acido eicosapentaenoico è un acido grasso polinsaturo (PUFA) di tipo omega-3 (n-3) che contribuisce efficacemente al miglioramento e alla prevenzione di malattie cardiovascolari e neurodegenerative. Inoltre, presenta notevoli effetti antiossidanti e antinfiammatori. I PUFA delle alghe sono generalmente presenti nei lipidi strutturali delle membrane sotto forma di fosfolipidi (PL) e glicolipidi (GL). Attualmente, i lipidi polari di *P. palmata*, contenenti EPA, sono poco studiati, e la mancanza di informazioni su questo tema deve essere colmata, considerando che tali lipidi sono stati recentemente associati a diverse proprietà bioattive, tra cui quelle antitumorali, antinfiammatorie, antimicrobiche e antivirali (Lopes et al., 2019).

Si stima che *P. palmata* contenga dal 11,9% al 21,9% di proteine per biomassa secca, con variazioni legate alla stagionalità e al luogo di raccolta, e comprenda praticamente tutti gli aminoacidi essenziali e diversi aminoacidi simili alle micosporine. Contiene inoltre carotenoidi, come α -carotene, β -carotene e luteina, e steroli come colesterolo e desmosterolo. Studi recenti hanno evidenziato attività antiossidanti e antiproliferative degli estratti di dulce.

Gli acidi grassi polinsaturi, acido eicosapentaenoico (EPA) e acido docosaesanoico (DHA), sono riconosciuti come agenti cardioprotettivi e antinfiammatori. È stato dimostrato la loro capacità nel regolare al ribasso la produzione di citochine proinfiammatorie correlate all'eziologia della sindrome metabolica (Banskota et al., 2014).

Di conseguenza, *P. palmata* può essere considerata per futuri impieghi come fonte di lipidi ricchi di EPA per alimenti, mangimi, nutraceutici e cosmetici, beneficiando delle sue proprietà antiossidanti (Lopes et al., 2019).

b. *Saccharina latissima*

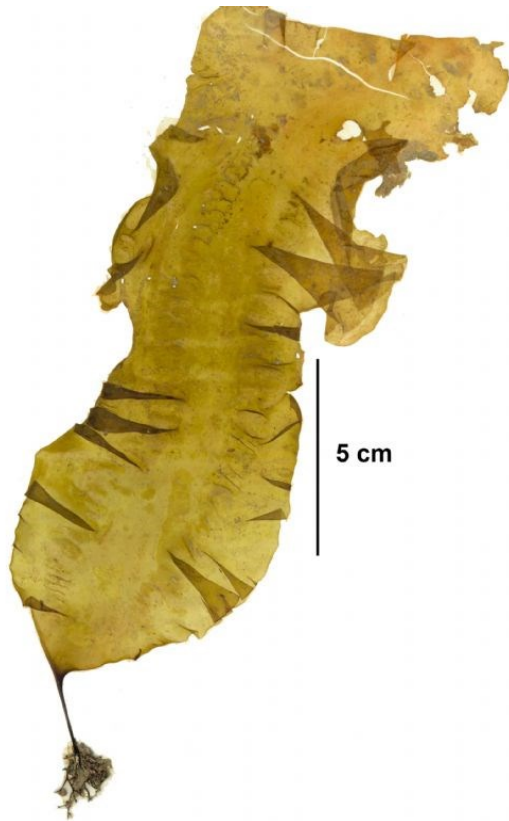


Figura 3.2: *Saccharina latissima* (C.E. Lane, s.d.)

S. latissima è una macroalga bruna commestibile ampiamente diffusa nelle zone di acque basse del Nord Atlantico, del Pacifico settentrionale e dell'Artico (Figura 3.2) (Monteiro et al., 2020). Un'indagine ha evidenziato che il contenuto complessivo di acidi grassi nei fusti e nelle fronde di *S. latissima* ha mostrato un aumento superiore al 21,5% e al 31,4% rispettivamente, all'aumentare della profondità. Nel tallo si notano variazioni specifiche: le lame di *S. latissima* presentano generalmente quantità di acidi grassi totali più elevata e leggermente maggiore di acidi grassi polinsaturi n-3 (PUFA) rispetto agli stipi (Barbosa et al., 2020).

La concentrazione lipidica oscilla tra lo 0,62% e lo 0,88% del peso secco (DW) a luglio e il 3,33%–3,35% DW a novembre. La composizione degli acidi grassi nel mese di gennaio risultava significativamente diversa rispetto agli altri mesi di campionamento. I PUFA costituivano oltre la metà degli acidi grassi, con un picco a luglio (52,3%–54,0% esteri metilici di acidi grassi; FAME), includendo l'acido eicosapentaenoico (EPA; 20:5 n-3) e l'acido docosaesaenoico (DHA; 22:6 n-3), oltre all'acido arachidonico (ARA).

Nonostante *S. latissima* mostri un contenuto lipidico relativamente modesto, il suo profilo di acidi grassi presenta quantità elevate di LC-PUFA, soprattutto ARA ed EPA, ma anche DHA. Inoltre, *S. latissima* presenta rapporti PUFA/SFA e n-6/n-3, nonché nutrienti benefici dal punto di vista nutrizionale, con valori massimi fino al 52,3%–54,0% (FAME) a luglio. In confronto al pesce grasso (salmone) e al pesce magro (merluzzo), questa specie di alga mostra proporzioni superiori di ARA e SDA, ma inferiori di EPA (solo merluzzo) e DHA (Marinho et al., 2015).

Si è osservato che *S. latissima* presenta una maggiore presenza di acidi grassi totali durante i freddi mesi invernali, manifestando una probabile diminuzione dell'insaturazione nei mesi più caldi. È stato dimostrato che l'intensità luminosa ha un impatto significativo sulla composizione degli acidi grassi delle alghe (Monteiro et al., 2020).

c. *Alaria esculenta*



Figura 3.3: *Alaria esculenta* (Kraan, 2020)

Alaria esculenta è una macroalga bruna coltivata in vari paesi europei per la sua biomassa ricca di biocomposti utili (Figura 3.3) (Foseid et al., 2020).

Conosciuta anche come wakame atlantico, è un'alga bruna commestibile nota che si trova sulle coste rocciose esposte dell'Oceano Atlantico, sia nell'Europa settentrionale che in America. *A. esculenta* rappresenta una delle alghe marine più coltivate in Europa.

A. esculenta è particolarmente ricca di acidi grassi polinsaturi (PUFA), soprattutto di acido eicosapentaenoico (EPA) (Blanco et al., 2023).

Un'indagine ha identificato che il campione di *A. esculenta* preso in esame presenta i più elevati livelli di acido palmitoleico e oleico. Le frazioni di lipidi neutri (NL) e di lipidi polari (PL) di *A. esculenta* e *S. latissima* mostravano i più alti contenuti di acido stearidonico (SDA) e acido arachidonico (ARA), con valori di almeno il 2,2% e il 2,3%.

Nel complesso, *P. palmata* è caratterizzata da una maggiore abbondanza di EPA, seguita da *A. esculenta* e da *S. latissima* (Foseid et al., 2020).

d. *Caulerpa racemosa*

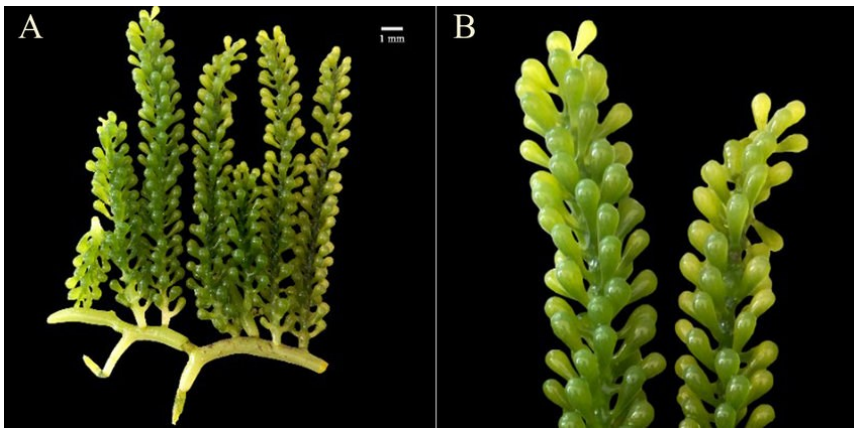


Figura 3.4: *Caulerpa racemosa* (Estrada, 2020)

Caulerpa racemosa è un'alga verde tropicale che si trova in tutto il Mar Mediterraneo, originaria dal Mar Rosso (Figura 3.4).

Le specie di *Caulerpa* sono forti rivali nelle regioni temperate, tendono a soppiantare le specie autoctone e spesso formano colonie monospecifiche.

In questa alga sono state identificate peculiarità tassonomiche specifiche per le diverse specie di *Caulerpa*, come C18:3 (n-3) e C16:3 (n-3), che predominano tra C18 PUFA e C16 PUFA.

L'aumento di PUFA nei filamenti di *C. racemosa* è correlato con una marcata e costante diminuzione della temperatura dell'acqua (da novembre a febbraio), raggiungendo il picco nei mesi più freddi (Blažina et al., 2009).

La velocità di crescita è strettamente legata alla temperatura dell'acqua di mare (Ruitton et al., 2005).

Il contenuto lipidico nelle specie di *Caulerpa* è ridotto (0,1–7,2% della sostanza secca), ma la composizione lipidica di queste ha suscitato notevole interesse a causa dell'elevato tenore di acidi grassi polinsaturi (PUFA), considerati nutrienti essenziali per uomini e animali. In relazione alle specie commestibili di *Caulerpa*, il più alto contenuto di PUFA è stato riscontrato in *C. racemosa*, raggiungendo il 60,8% degli acidi grassi totali. L'acido α -linolenico (C18:3w3) è l'acido grasso polinsaturo più abbondante tra le specie commestibili di *Caulerpa*.

Per le specie *Caulerpa*, il rapporto ω -6/ ω -3 è molto basso (0,11–2,90), caratteristica positiva associata alla prevenzione di disturbi infiammatori, cardiovascolari e neurali (de Gaillande et al., 2017).

e. *Ulva fasciata*

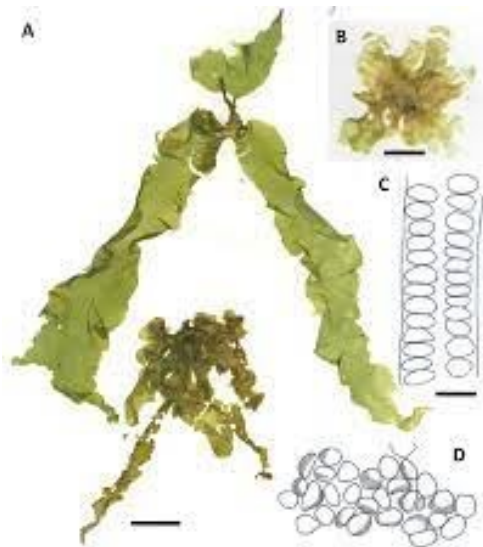


Figura 3.5: *Ulva fasciata* (NIMROD KRUPNIK, 2018)

Ulva fasciata è un'alga verde ubiquitaria, comunemente presente nella zona intercotidale del Mar Mediterraneo israeliano (Figura 3.5) (Kazir et al., 2019).

Recenti ricerche hanno individuato negli elementi costitutivi algali di *U. fasciata* acidi grassi polinsaturi (PUFA) come l'acido ottadeca-6,9,12,15-tetraenoico (ODTA), l'acido α -linolenico e l'acido esadeca-4,7,10,13-tetraenoico (HDTA). Sorprendentemente, l'ODTA è lo stesso composto precedentemente isolato come sostanza allelopatica da *Cladosiphon okamuranus*, un'alga bruna.

Questi PUFA sono comunemente presenti, principalmente, nelle alghe verdi marine (Alamsjah et al., 2005).

Per *U. fasciata*, il contenuto di FA è del 10,7% della frazione lipidica totale (TL), equivalente a 439 mg/100 g di D.W., mentre, il contenuto di FA in *C. racemosa* rappresenta il 10,3% della frazione lipidica totale, corrispondente a 463 mg/100 g di D.W. Gli acidi grassi insaturi (MUFA e PUFA) sono i predominanti in *C. racemosa*, rappresentando il 56,2% degli acidi grassi totali (% TFA). Al contrario, in *U. fasciata*, gli acidi grassi saturi (SFA) costituiscono il 72,1% dei TFA. In *C. racemosa* sono stati

identificati 14 acidi grassi, tramite gas-cromatografia, con un contenuto che oscilla dallo 0,4% al 28,1% del totale degli acidi grassi. L'acido oleico (C18:1 ω 9) è l'acido grasso predominante, il 28,1% dei TFA. In *U. fasciata*, l'acido palmitico è l'acido grasso più abbondante, rappresentando il 59,9% dei TFA e costituendo l'83% degli SFA. Mentre in *U. fasciata* ci sono meno acidi grassi insaturi, con sei MUFA e cinque PUFA, rispetto a *C. racemosa* in cui il contenuto di MUFA e PUFA varia rispettivamente tra <0,1 e 5,9% e tra <0,1 e 5,3%.

Il rapporto PUFA/SFA è di 0,52 in *C. racemosa* e di 0,15 in *U. fasciata* (Magdugo et al., 2020).

4. RUOLO DEGLI ACIDI GRASSI

I lipidi contenuti negli alimenti svolgono un ruolo significativo nella risposta infiammatoria, e gli studiosi hanno esplorato la connessione tra l'assunzione di specifici acidi grassi e le malattie legate all'infiammazione (Schmöcker et al., 2018).

L'infiammazione rappresenta una risposta innata a danni e infezioni; tuttavia, un'infiammazione eccessiva o inappropriata può contribuire allo sviluppo di varie patologie umane, sia di tipo acuto che cronico. Queste comprendono condizioni come l'asma, l'artrite reumatoide, le malattie infiammatorie dell'intestino, le patologie cardiovascolari, il diabete, l'obesità, il morbo di Alzheimer e il cancro. Questo avviene attraverso un aumento delle specie reattive dell'ossigeno, l'induzione di uno stato di stress cellulare, l'alterazione data da importanti molecole bioattive, come i fattori di crescita (Seki et al., 2009).

I processi molecolari che sottendono agli effetti degli acidi grassi polinsaturi n-3 non sono ancora completamente chiariti. Tra i potenziali meccanismi, rientra la competizione tra i lipidi n-3 e n-6 a livello enzimatico, da parte di ciclossigenasi (COX), lipossigenasi (LOX) e citocromo P450, che conduce alla produzione di ossilipine con effetti specifici ad attività antinfiammatoria o antiaritmica. Un'elevata proporzione omega-6/omega-3 nelle diete occidentali è correlata all'insorgenza di patologie cardiovascolari e processi infiammatori.

È cruciale sottolineare che i PUFA ω -3 e ω -6 competono per l'azione degli stessi enzimi, specialmente la Δ -6 desaturasi (Hendler & Rorvik, 2010).

Insieme ai percorsi non enzimatici, è possibile generare una vasta gamma di mediatori lipidici bioattivi, fondamentali per comprendere i meccanismi molecolari alla base degli effetti dei PUFA n-3. Molti dei metaboliti derivati da EPA e DHA sono stati identificati e hanno dimostrato di possedere potenti effetti antinfiammatori in molteplici modelli di infiammazione (Vendramini-Costa & Carvalho, 2012).

I principali destini per gli acidi grassi polinsaturi a catena lunga, derivati dalla dieta, includono la loro incorporazione nelle membrane plasmatiche cellulari sotto forma di fosfolipidi e la β -ossidazione per la generazione di energia.

Dopo essere stati integrati nelle membrane cellulari, i fosfolipidi svolgono un ruolo chiave nel mantenere la fluidità della membrana e agiscono come precursori e molecole di segnalazione per svariate vie intracellulari. Successivamente alla scissione dei

fosfolipidi di membrana tramite l'azione della fosfolipasi A2, gli enzimi lipossigenasi (LOX) e ciclossigenasi (COX) entrano in gioco sugli acidi grassi liberati per produrre mediatori proinfiammatori o antinfiammatori. A causa del doppio coinvolgimento degli enzimi LOX e COX nella trasformazione dei PUFA omega-3 e omega-6, queste due categorie di acidi grassi competono come substrato oggetto di tali enzimi. Questo processo si verifica dopo una risposta iniziale con la successiva scissione di un acido grasso da un diacilglicerolo, che svolge anch'esso funzioni di segnalazione. Pertanto, la composizione degli acidi grassi nella membrana cellulare influisce sulla natura dei mediatori sintetizzati, modulando l'esito finale in una risposta infiammatoria.

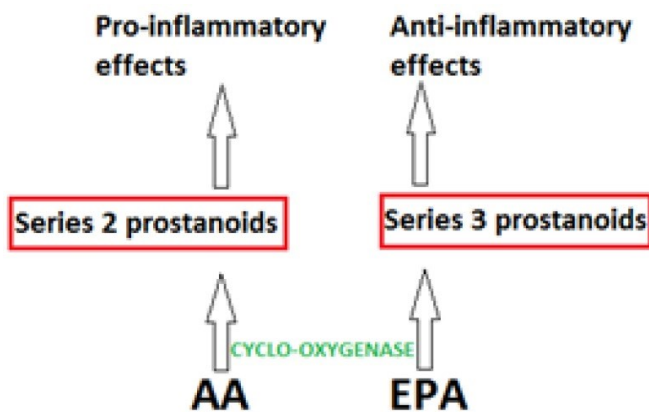


Figura 4.1: Conversione di AA ed EPA in proinfiammatori e antinfiammatori mediante l'azione di ciclossigenasi (Georgia Lenihan-Geels, 2013)

L'acido arachidonico (AA), un acido grasso della categoria omega-6, funge da precursore per la produzione di prostanoidi proinfiammatori della serie 2, mentre l'acido eicosapentaenoico (EPA) fornisce precursori per la formazione di mediatori antinfiammatori appartenenti alla famiglia dei prostanoidi della serie 3 (Figura 4.1) (Vendramini-Costa & Carvalho, 2012).

Questi prostanoidi includono prostaglandine (PG), prostacicline (PGI) e trombossani (TXA2) (Lubrano et al., 2023).

Nonostante l'infiammazione rappresenti un processo essenziale nel sistema immunitario innato, un'eccessiva produzione di prodotti proinfiammatori durante l'infiammazione cronica può avere conseguenze dannose e aumentare la suscettibilità a malattie come il cancro e le malattie infiammatorie intestinali.

Esistono diversi meccanismi possibili che spiegano i benefici dei PUFA omega-3: attraverso la competizione per il substrato, prevengono la conversione dell'acido

arachidonico in eicosanoidi proinfiammatori come prostaglandine (PG) e leucotrieni (LT) e vengono utilizzati come substrato alternativo per la produzione di LT della serie 5 e PG e trombossani della serie 3, meno potenti.

Studi metabolici sistematici sui mediatori lipidici durante le risposte infiammatorie acute hanno recentemente rivelato che i mediatori derivati dai PUFA omega-3 sono prodotti negli essudati infiammatori, tra cui le resolvine della serie E, come la resolvina E1 (RvE1), che è prodotta a partire da EPA, e le resolvine della serie D, a partire da DHA. Questi mediatori chimici di recente identificazione sembrano esercitare una potente azione antinfiammatoria e promuovere la risoluzione dello stato infiammatorio sia *in vitro* che *in vivo* (Vendramini-Costa & Carvalho, 2012) (Seki et al., 2009).

I mediatori lipidici pro-risoluzione, come le resolvine E e D, inducono una transizione biochimica dall'infiammazione alla risoluzione, rimpiazzando le prostaglandine e i leucotrieni negli essudati a livello tissutale. Le resolvine E1-E4 sono particolarmente coinvolte nella riduzione dell'infiammazione, potenziando l'efferocitosi delle cellule apoptotiche da parte dei macrofagi e bloccando il reclutamento dei leucociti nei tessuti infiammati.

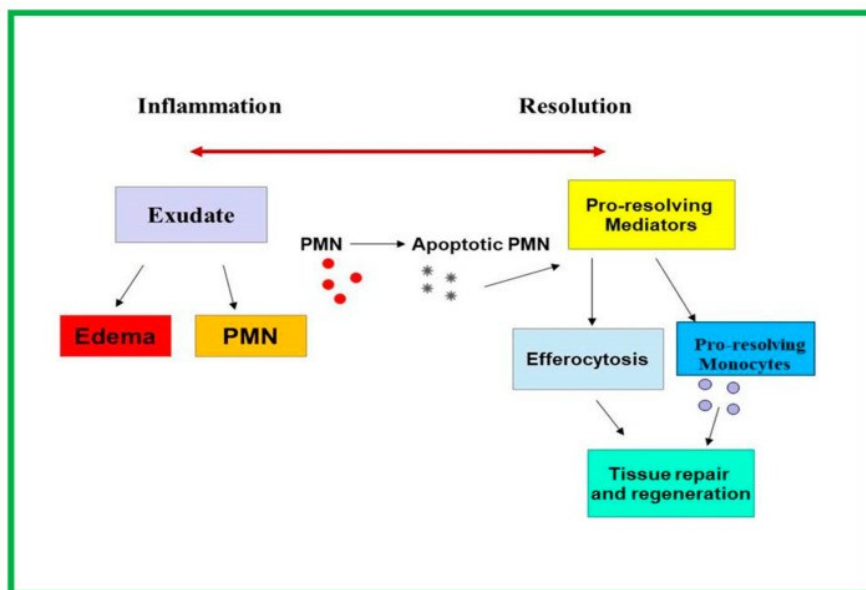


Figura 4.2: transizione biochimica dall'infiammazione alla risoluzione (Valter Lubrano, 2023)

Nella transizione biochimica dalla fase infiammatoria a quella risolutiva, i mediatori lipidici pro-risolutivi potenziano l'eliminazione (efferocitosi) dei neutrofili polimorfonucleati (PMN) apoptotici da parte dei macrofagi, ostacolando il reclutamento dei leucociti e promuovendo la riparazione dei tessuti.

Nei simboli utilizzati, il cerchio rosso rappresenta i neutrofilo polimorfonucleati (PMN); quelli colorati in grigio sono i neutrofilo polimorfonucleati apoptotici; le stelle blu indicano i monociti pro-risolventi (Figura 4.2).

Ricerche indicano che è essenziale considerare che l'efficacia delle risposte antinfiammatorie potrebbe essere influenzata non solo dalla quantità di DHA ed EPA assunti, ma anche dalla terapia contemporanea con farmaci che possono interferire, potenziare, modulare o sopprimere la formazione e lo spettro lipidico dei mediatori (Lubrano et al., 2023).

Si è notato un aumento dei livelli plasmatici di RvE1 in individui che assumevano aspirina o acido eicosapentaenoico, con conseguente miglioramento dei segni clinici di infiammazione. È stato anche dimostrato che la serie D riduce l'infiammazione agendo sulla diminuzione dell'adesione tra piastrine e leucociti (Schmöcker et al., 2018).

- Controindicazioni ed eventi avversi

Nonostante le molte ricerche promettenti sugli effetti benefici degli acidi grassi polinsaturi esistono alcune criticità.

Diversi studi hanno osservato che possono verificarsi interazioni, seppur rare, tra integratori nutrizionali contenenti EPA e l'aspirina o altri farmaci antinfiammatori non steroidei, nonché prodotti a base di erbe, come l'aglio e il ginko. Queste interazioni sono attribuibili a un effetto sinergico anticoagulante e si manifestano con una maggiore propensione a lividi, sanguinamenti nasali, emottisi, ematemesi, ematuria e presenza di sangue nelle feci.

Emergono, da altri studi clinici, risultati contrastanti sull'assunzione di PUFA specialmente in relazione alla mortalità cardiovascolare e/o agli eventi cardiovascolari maggiori.

I protocolli di trattamento, più datati, consigliavano solo 1 g/giorno di integrazione di PUFA ω -3 per un anno e non hanno dimostrato vantaggi significativi riguardo alla morte cardiaca improvvisa e anzi hanno evidenziato un lieve aumento degli eventi cardiovascolari e cerebrovascolari maggiori.

Parallelamente, uno studio randomizzato e controllato su vasta scala sull'impatto dell'assunzione di acidi grassi marini ω -3 sugli esiti cardiovascolari ha segnalato un

aumento del rischio di fibrillazione atriale, soprattutto negli studi che hanno testato dosi superiori a 1 g/giorno (Gencer et al., 2021).

Le attuali meta-analisi riflettono queste discrepanze.

In conclusione, le cause potenziali dei risultati eterogenei potrebbero essere legate alla dose. Inoltre, le varianti isomeriche dei mediatori potrebbero manifestare diverse capacità o effetti biologici contrastanti. L'età avanzata o l'abitudine al fumo potrebbero altresì influenzare la biosintesi dei mediatori lipidici (Lubrano et al., 2023) (Rauch et al., 2010). Uno studio ha esaminato l'effetto di un farmaco di routine contenente PUFA n-3 sui metaboliti lipidici derivati da AA, DHA ed EPA in pazienti gravemente iperlipidemici con malattia aterosclerotica e l'intero spettro di farmaci concomitanti, in particolare aspirina e statine. Si è osservato che nei pazienti iperlipidemici non integrati con PUFA n-3, la percentuale di EPA e DHA degli acidi grassi totali nelle cellule del sangue era del 3,6%, inferiore al 4,3% riportato per gli individui sani. L'integrazione con EPA e DHA ha comportato un notevole arricchimento di questi acidi grassi, portando a un aumento percentuale fino al 6% nei pazienti iperlipidemici con un'assunzione giornaliera di 1680 mg di PUFA n-3. Nel confronto con lo studio che ha evidenziato un incremento dal 4,3% al 7,8% in nove soggetti sani che hanno assunto 1296 mg di EPA e 864 mg di DHA al giorno per 8 settimane, i pazienti iperlipidemici non sono riusciti a raggiungere la stessa quantità osservata nei soggetti sani. Ciò suggerisce che i pazienti iperlipidemici potrebbero necessitare di dosi più elevate di EPA e DHA per raggiungere l'8% come misura cardioprotettiva (Schmöcker et al., 2018).

5. ESTRAZIONE DEGLI ACIDI GRASSI DALLE ALGHE

L'importanza delle alghe come fonte di acidi grassi ad alto valore nutrizionale è in rapida crescita. Sono necessari approcci innovativi per ottimizzare l'estrazione e migliorare la determinazione dei diversi acidi grassi presenti nelle alghe.

Comunemente, si estraggono questi lipidi utilizzando tecniche di estrazione solido-liquido (SLE) basate su cloroformio:metanolo in varie proporzioni, seguite dall'analisi degli acidi grassi tramite cromatografia liquida-spettrometria di massa (LC-MS) o gas cromatografia-spettrometria di massa (GC-MS).

Tuttavia, la SLE è una procedura molto lunga, energetica e non conforme alle attuali normative sull'uso di solventi nella produzione alimentare. Di conseguenza, è essenziale individuare e sviluppare nuovi metodi di estrazione efficienti per sfruttare i composti bioattivi presenti nelle alghe marine.

Per l'estrazione di tali acidi grassi, sono state esplorate tecniche come l'estrazione con fluido supercritico (SFE) e l'estrazione con solvente a ultrasuoni (USE). Inoltre, l'estrazione liquida pressurizzata (PLE) è considerata una tecnica avanzata per i suoi notevoli vantaggi, tra cui i tempi di estrazione più brevi, il minore utilizzo di solventi, la minor manipolazione dei campioni e la maggiore resa. Questa metodologia è anche in linea con gli aspetti ecologici della preparazione del campione (Otero et al., 2018).

La complessità cellulare di molti campioni biologici richiede frequentemente l'ottimizzazione delle procedure di estrazione. La selezione del solvente appropriato rimane il fattore cruciale per garantire un'efficiente estrazione dei lipidi.

La disgregazione della complessa parete cellulare delle cellule algali facilita l'assorbimento del solvente e il recupero dei lipidi. Questo processo è ottenuto mediante diversi pretrattamenti, inclusi quelli meccanici, chimici, fisico-chimici ed enzimatici, prima dell'effettiva estrazione con il solvente (Saini et al., 2021).

a. Estrazione liquida pressurizzata

Finora, non sono state condotte valutazioni sull'impatto dell'estrazione a liquido pressurizzato (PLE) sulla composizione lipidica delle macroalghe.

Nonostante molte indagini abbiano utilizzato la PLE per l'estrazione di carotenoidi e composti fenolici dalle alghe, non sono stati riportati studi sull'applicazione della PLE per estrarre gli acidi grassi dalle macroalghe.

Sono stati esaminati i parametri che hanno un effetto significativo sull'efficienza della PLE, tra cui la temperatura e il tipo di solvente.

Nel confronto tra i solventi, si sono riscontrate quantità maggiori di acidi grassi estratti con quelli più polari, mentre solventi apolari, come acetato di etile ed esano, hanno prodotto rese minori.

I profili degli acidi grassi negli estratti ottenuti mediante PLE sono stati analizzati tramite GC-MS, identificando fino a undici acidi grassi nei cromatogrammi.

Nel range di temperature esplorato, i profili degli acidi grassi mostravano una notevole somiglianza, suggerendo che la composizione lipidica è scarsamente influenzata dalla variazione di temperatura (Otero et al., 2018).

b. Metodo Folch

Il metodo Folch, introdotto nel 1957, è universalmente riconosciuto come lo standard per l'estrazione dei lipidi, particolarmente adottato nell'estrazione da tessuti solidi.

Questa metodologia si dimostra efficace nell'isolare i lipidi totali da tessuti marini con una percentuale lipidica inferiore al 2%.

Tuttavia, per campioni con una concentrazione lipidica superiore al 2%, il metodo Folch ha dimostrato di produrre quantità significativamente maggiori di lipidi. Di conseguenza, il rapporto tra campione e solvente costituisce un parametro critico che influenza il rendimento lipidico.

Il metodo classico di Folch fa uso di cloroformio e metanolo, entrambi considerati tossici; di conseguenza, sono state proposte numerose modifiche per sostituire questi solventi con alternative più sicure ed ecologiche.

Gli studiosi hanno sviluppato un procedimento più rapido, eseguibile in un'unica fase, per l'estrazione dei lipidi totali dalle alghe. Tale metodo comporta la dispersione della biomassa in un sistema solvente di 10 mL (cloroformio/metanolo, 2:1, v/v), seguito dall'aggiunta di acqua contenente NaCl allo 0,73% per ottenere un sistema con un rapporto 2:1:0,8 di cloroformio/metanolo/acqua (v/v/v) (Saini et al., 2021).

c. Estrazione supercritica con CO₂

L'estrazione dei lipidi tramite l'utilizzo di anidride carbonica supercritica (SCE) comporta l'isolamento dei lipidi dalla matrice biologica utilizzando CO₂ supercritica come solvente

ecologico. Considerato che le proprietà della CO₂ possono essere modulate manipolando la pressione e la temperatura, l'SCE consente estrazioni selettive di vari metaboliti, compresi i lipidi. Inoltre, è possibile aumentare la resa estrattiva aggiungendo un co-solvente, come l'etanolo (Saini et al., 2021).

Questo approccio offre diversi vantaggi, tra cui la selettività, in quanto la CO₂ supercritica ha una bassa polarità, il che significa che è selettiva nell'estrazione di composti non polari come i lipidi, riducendo così la co-estrazione di impurità. Un altro punto a favore è il recupero facile, dopo l'estrazione, la CO₂ supercritica può essere facilmente recuperata e separata dai lipidi, rendendo il processo più sostenibile ed ecocompatibile. Inoltre, è caratterizzato dall'assenza di residui poiché la CO₂ è un gas a temperatura ambiente e pressione atmosferica che non lascia residui di solventi nei prodotti estratti.

Questo metodo è particolarmente utilizzato in ambito alimentare, farmaceutico e cosmetico, dove è richiesta un'estrazione pulita e selettiva dei lipidi (Solana et al., 2014).

d. Estrazione con Soxhlet

L'estrazione mediante il metodo Soxhlet assicura un'alta resa di lipidi, ma alcuni studi hanno segnalato risultati discordanti. Questa tecnica spesso non è adatta per campioni con un'elevata percentuale di acqua, e la selezione del solvente gioca un ruolo critico.

Nonostante la resa lipidica elevata garantita dall'estrazione Soxhlet, il riscaldamento continuo a temperatura di ebollizione potrebbe provocare l'ossidazione dei lipidi e la degradazione di composti sensibili al calore (Ramluckan et al., 2014).

I risultati delle estrazioni con Soxhlet e con il metodo Folch hanno mostrato quantità simili di lipidi totali; malgrado ciò, i lipidi estratti mediante il metodo Folch hanno manifestato un'attività antiossidante superiore rispetto all'estrazione Soxhlet, presumibilmente a causa di una maggiore estrazione di composti fenolici tramite il metodo Folch (Saini et al., 2021).

6. ACIDI GRASSI POLINSATURI NELL'INTEGRAZIONE

Gli acidi grassi polinsaturi (PUFA), ottenuti da diverse fonti, possono essere introdotti nella dieta quotidiana per preservare la salute e prevenire diverse patologie, come l'artrosi, il cancro e le malattie autoimmuni. La focalizzazione principale è sugli acidi grassi PUFA omega-3 (ω -3) e omega-6 (ω -6), reperibili sia nell'ambiente terrestre che in quello marino. La ricerca scientifica ha sottolineato che l'attività dei PUFA ω -3 nella prevenzione o progressione delle malattie umane avviene attraverso meccanismi diversi, ad esempio, modulando la composizione lipidica delle membrane cellulari e influenzando le vie metaboliche e di trasduzione del segnale.

È stato dimostrato anche un diretto controllo sull'espressione genica da parte dei PUFA, soprattutto a livello epatico. Gli acidi grassi regolano l'espressione dei geni coinvolti nel metabolismo energetico e lipidico. In particolare, due fattori di trascrizione SREBR-1c (*Sterol Regulatory Element Binding Protein - 1c*) e PPAR- α (*Peroxisome Proliferator Activated Receptor - α*) sono emersi come mediatori chiave della regolazione genica del metabolismo lipidico. I PUFA, introdotti attraverso la dieta, agiscono in modo diverso rispetto agli SFA o ai MUFA, ostacolando l'induzione di geni lipogenici mediante la soppressione dell'espressione di SREBR-1c. Inoltre, il DHA, l'EPA e l'ALA, tutti acidi grassi ω -3, sono in grado di attivare gli enzimi dell'ossidazione mitocondriale e perossisomiale degli acidi grassi tramite l'attivazione di PPAR- α .

Ricerche più recenti suggeriscono che la popolazione maggiormente a rischio di eventi cardiaci e morte potrebbe trarre maggior beneficio da dosi elevate di PUFA ω -3 per un periodo di trattamento prolungato (dose giornaliera \times periodo di trattamento $>$ 8 g/giorno) (Schmöcker et al., 2018).

- Prodotti addizionati di acidi grassi polinsaturi omega-3

Esistono alimenti che sono fonti naturali di acidi grassi polinsaturi ω -3 (PUFA ω -3), come il foraggio, i semi oleosi e gli oli di pesce, che vengono utilizzati nell'alimentazione degli animali destinati alla produzione di latte, carne, prodotti lattiero-caseari e uova che vengono definiti alimenti arricchiti con PUFA ω -3. Di conseguenza, al fine di promuovere la salute e prevenire le malattie croniche, è possibile integrare i PUFA ω -3 con il consumo di alcuni alimenti di uso comune, come prodotti da forno, barrette energetiche, pasta, latticini e succhi di frutta.

La ricerca scientifica sta indagando sui metodi per potenziare il contenuto di acidi grassi ω -3 nei prodotti carnei, sfruttando ingredienti principali come noci, oli vegetali, oli di pesce e alghe ricche di PUFA ω -3 a catena lunga. Questi integratori alimentari sono ampiamente diffusi e utilizzati nella prevenzione e nel trattamento di malattie cardiovascolari e dell'ipertrigliceridemia.

- Integratori di acidi grassi polinsaturi

L'olio di semi di lino è una fonte concentrata di acido alfa-linolenico (ALA), mentre i più noti integratori di PUFA ω -3, disponibili sotto forma liquida o in capsule, sono rappresentati dagli oli di pesce, come l'olio di fegato di merluzzo, che contiene concentrazioni significative di acido eicosapentaenoico (EPA) e acido docosaesaenoico (DHA), oltre a elevate quantità di retinolo.

Esistono anche integratori di acido docosaesaenoico (DHA) derivati da alghe e organismi unicellulari come *Mortierella alpina*.

Un altro tipo di integrazione deriva dall'utilizzo del krill. Il termine "krill" si riferisce a piccoli organismi marini simili a gamberetti, appartenenti all'ordine degli *Euphausiacea*. I krill costituiscono un importante componente della catena alimentare oceanica e sono una fonte alimentare fondamentale per molte specie marine, tra cui balene, pesci e uccelli marini. Sono noti per la loro abbondanza nelle acque oceaniche polari e sono caratterizzati dal loro corpo trasparente.

L'olio di krill ha recentemente guadagnato importanza come fonte ricca di acidi grassi PUFA ω -3 a catena lunga, in particolare di EPA e DHA, ed è utilizzato come integratore alimentare alternativo agli oli di alghe e di pesce.

L'olio di krill rientra nella categoria dei *Novel Food*, che comprende "qualsiasi prodotto che non è stato consumato in modo significativo prima di maggio 1997" (regolamento CE 258/97 e 1924/2006). Questa categoria include nuovi alimenti, alimenti provenienti da nuove fonti, nuove sostanze utilizzate nei prodotti alimentari, nonché nuove modalità e tecnologie per la produzione di alimenti (Mannina et al., 2019).

- Assunzione di acidi grassi polinsaturi

I PUFA ω -3 possono essere somministrati in diverse forme, tra le quali trigliceridi, esteri etilici, fosfolipidi o complessi associati ad altri composti come cromo (III), fitosteroli e

catechine. Dal punto di vista chimico, l'olio di krill risulta particolarmente interessante, dato che il 30-65% degli acidi grassi è integrato nei fosfolipidi, conferendogli una biodisponibilità superiore e contenendo potenti antiossidanti naturali, come l'astaxantina. La massima efficienza nell'assorbimento di tutti gli integratori di PUFA ω -3 si ottiene se vengono assunti durante i pasti. Suddividendo la dose giornaliera in due o tre assunzioni distribuite nel corso della giornata, è possibile ridurre il rischio di effetti collaterali gastrointestinali.

Nel contesto dei *Novel Food* approvati tra gli AFMS, rientrano l'olio ad alto contenuto di DHA derivato da microalghe del genere *Schizochytrium* e l'estratto lipidico del krill (Mannina et al., 2019) (*Safety of Schizochytrium sp. oil as a novel food pursuant to Regulation (EU) 2015/2283*, 2020).

Tabella 6.1: Livelli di assunzione di riferimento della popolazione italiana relativa ai lipidi (L. Mannina, 2019)

		Obiettivo nutrizionale per la prevenzione (SDT)	Assunzione adeguata (AI)	Intervallo di riferimenti per l'assunzione di nutrimenti (RI)
Lattanti	Lipidi totali SFA PUFA PUFA ω-6 PUFA ω-3 Acidi grassi trans	<10% En Il meno possibile	40% En EPA-DHA 250mg +DHA 100mg	5-10% En 4-8% En 0,5-2,0% En
Bambini-adolescenti	Lipidi totali SFA PUFA PUFA ω-3 PUFA ω-6 Acidi grassi trans	<10% En Il meno possibile	EPA-DHA 250 mg 1-2 anni + DHA 100mg	1-3 anni:35-40% En >4anni: 20-35% En 5-10% En 4-8% En 0,5-2,0% En
Anziani e adulti	Lipidi totali SFA PUFA PUFA ω-3 PUFA ω-6 Acidi grassi trans Colesterolo	<10% En Il meno possibile <300mg	EPA-DHA 250mg	20-35% En 5-10% En 4-8% En 0,5-2,0% En
Gravidanza e allattamento	Lipidi totali SFA PUFA PUFA ω-3 PUFA ω-6 Acidi grassi trans Colesterolo	<10% En Il meno possibile <300mg	EPA-DHA 250mg +DHA 100-200mg	20-35% En 5-10% En 4-8% En 0,5-2,0% En

%En: percentuale dell'energia totale della dieta

- In età pediatrica

I neonati nati prematuramente manifestano una limitata risposta antinfiammatoria all'inizio del periodo neonatale. Il latte materno è ricco di acidi grassi polinsaturi a catena lunga, che costituiscono precursori di molecole bioattive coinvolte nei processi infiammatori.

Nei neonati estremamente prematuri, si presume che l'accumulo ridotto di DHA nel cervello durante la gestazione contribuisca all'aumento dell'incidenza di deficit nello sviluppo neurologico. Tuttavia, le evidenze attuali non sono sufficienti per giungere a una conclusione definitiva sulla risposta del comportamento infantile agli interventi precoci con il DHA (Fougère et al., 2021).

I neonati prematuri probabilmente presentano una limitata assunzione e sintesi dei lipidi. Il DHA è noto per le sue proprietà antinfiammatorie, e di conseguenza, la somministrazione di latte materno arricchito con concentrazioni più elevate di DHA potrebbe mitigare l'infiammazione, contribuendo così a migliorare lo sviluppo.

In conclusione, l'integrazione materna con dosi più elevate di DHA può influenzare sia le concentrazioni di DHA nel latte materno che i livelli di citochine nel neonato. Pur non essendo definitivi, questi dati possono essere utilizzati dal team clinico ospedaliero per discutere le strategie dietetiche per le madri (Valentine et al., 2019).

È stato riscontrato che i bambini nati da madri che seguono una dieta vegana presentano livelli plasmatici di DHA inferiori rispetto a quelli nati da madri onnivore. Pertanto, l'integrazione potrebbe essere consigliabile per le donne vegane, soprattutto considerando le evidenze scientifiche che collegano il DHA alla maturazione celebrale e della vista.

Il consumo di alghe potrebbe rappresentare una fonte interessante di DHA, tenendo presente gli eventuali problemi derivanti dall'alto contenuto di iodio in esse. Durante la gravidanza, non si raccomanda l'integrazione di EPA insieme a DHA a causa dei possibili effetti competitivi dell'EPA sull'AA, cruciale per i processi di crescita nella fase fetale. Mentre, il terzo trimestre di gravidanza e i primi sei mesi dopo la nascita sono periodi critici per l'accumulo di DHA nel cervello e nella retina.

In generale, il tenore di EPA non dovrebbe superare quello di DHA e la quantità di fosfolipidi nelle formule per lattanti non dovrebbe superare i 2 g/L (Mannina et al., 2019).

I neonati prematuri manifestano una carenza di acidi grassi polinsaturi a catena lunga, in particolare di acido docosaesaenoico (DHA), associato a un aumento della displasia broncopolmonare (BPD). Il BPD è caratterizzato da un ridotto sviluppo polmonare postnatale che conduce ad una risposta infiammatoria anomala (Fougère et al., 2021).

Nonostante ciò, studi precedenti, condotti in modo randomizzato e controllato, non hanno dimostrato una riduzione del rischio di BPD con l'integrazione di DHA (Tabella 6.1).

- In età adulta e senile

Per la conversione dei due precursori degli acidi grassi essenziali, LA e ALA, nei loro derivati corrispondenti, AA, EPA, DHA, acido γ -linolenico, sono richiesti specifici enzimi come la Δ -6 desaturasi: è stato studiato che tale enzima è abbondante in età giovanile ma diminuisce in alcune condizioni patologiche e durante il processo di invecchiamento. Pertanto, nell'età adulta e negli anziani, l'integrazione con piccole quantità di acidi grassi ω -3 attraverso integratori alimentari almeno tre volte alla settimana può essere consigliabile, soprattutto se il consumo di pesce non è adeguato.

Per quanto riguarda gli integratori di PUFA ω -6, che sono particolarmente ricchi di acido γ -linolenico, possono includere l'olio di enotera che presenta un contenuto del 4-12%, i semi di borragine con il 18-25%, e i semi di ribes nero contenenti circa il 15-20% di questo acido grasso.

Nel 2012, la FDA ha dato l'approvazione a una formulazione di EPA sintetico, l'icosapentetile, finalizzato al trattamento dell'ipertrigliceridemia: questo farmaco deriva da oli marini e contiene non meno del 96% di EPA. È stato osservato che un'integrazione con 4g/die di icosapentetile al trattamento con statine riduce in modo significativo i livelli di colesterolo LDL con effetti più pronunciati rispetto alla somministrazione delle sole statine.

Gli acidi grassi ω -3, in particolare il DHA che è un componente strutturale e funzionale importante dei fotorecettori retinici, sono considerati nutraceutici potenzialmente utili nel trattamento di patologie oculari come la degenerazione maculare senile (AMD), la cataratta e la xerofthalmia. Per quanto riguarda l'AMD, è stato segnalato che un apporto insufficiente di acidi grassi ω -3 provoca un metabolismo retinico anomalo che rallenta il rinnovamento cellulare (Mannina et al., 2019) (Tabella 6.1).

7. CONCLUSIONE

In conclusione, gli acidi grassi omega-3 manifestano effetti estremamente positivi nella modulazione del rischio associato alle malattie più comuni. A causa della riduzione delle specie ittiche e della diminuzione del numero di pesci, è indispensabile trovare fonti alternative di tali acidi grassi. Possibili opzioni includono oli vegetali, acido stearidonico e oli ricavati dalle alghe.

Le alghe rappresentano una promettente alternativa. L'utilizzo degli oli estratti dalle alghe apporterà vantaggi a svariati settori. Investigazioni ulteriori su diverse specie di alghe, sulla loro coltivazione e sulla sintesi dei lipidi permetteranno a questo settore di crescere (Lenihan-Geels et al., 2013).

Attualmente, i costi, i metodi di estrazione e di purificazione limitano il pieno sfruttamento degli oli di alghe su vasta scala. Ulteriori sperimentazioni per ottimizzare le condizioni di crescita, migliorare la biosintesi dei lipidi, selezionare le specie ideali, garantire un controllo di qualità efficace e sviluppare metodi per massimizzare l'assimilazione e la digeribilità contribuiranno a realizzare il potenziale dell'olio di alghe come principale fonte di acidi grassi omega-3 nella nostra alimentazione (Lenihan-Geels et al., 2013).

Gli acidi grassi omega-3, acidi grassi essenziali noti per i loro benefici per la salute, sono spesso associati all'olio di pesce. Tuttavia, negli ultimi anni, gli integratori di acidi grassi omega-3 derivati dalle alghe stanno guadagnando popolarità e riconoscimento per una serie di ragioni.

La produzione diretta di PUFA da alghe elimina la necessità di utilizzare pesca intensiva eccessiva, riducendo il rischio di sovrasfruttamento degli oceani. L'industria degli integratori di acidi grassi omega-3 derivati dalle alghe si inserisce in un modello più sostenibile, contribuendo a preservare gli ecosistemi marini.

In secondo luogo, i pesci possono accumulare contaminanti ambientali come metalli pesanti e policlorobifenili (PCB) nei loro tessuti. Gli integratori derivanti dalle alghe, essendo alla base della catena alimentare, tendono ad essere più puri e privi di tali inquinanti, offrendo una fonte più pulita di acidi grassi essenziali.

Un altro fattore importante è che gli integratori di alghe sono una scelta ideale per vegetariani e vegani, essendo tra i primi a necessitare un'integrazione di acidi grassi

omega-3. Questa opzione consente a un numero più ampio di persone di beneficiare degli acidi grassi omega-3 senza dover ricorrere a fonti animali.

Inoltre, la produzione avviene in ambienti controllati, consentendo un maggiore controllo sulla qualità e sulla purezza del prodotto finale. Questo controllo è essenziale per garantire che gli integratori siano privi di contaminanti e mantengano alti standard nutrizionali.

In ultimo gli acidi grassi omega-3 presenti nelle alghe sono in una forma già attiva e biodisponibile, il che significa che il corpo può assorbirli più facilmente rispetto ad alcune forme di acidi grassi omega-3 presenti nei pesci (Centorrino, 2022).

Scegliere gli integratori di omega-3 derivati dalle alghe rappresenta quindi una scelta consapevole non solo per la propria salute, ma anche per la sostenibilità ambientale. Questa opzione offre una modalità etica e pulita di integrazione di acidi grassi omega-3 nella propria dieta, riducendo al contempo l'impatto sull'ambiente marino (*EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA)*, 2012).

8. BIBLIOGRAFIA

- Alamsjah, M. A., Hirao, S., Ishibashi, F., & Fujita, Y. (2005). Isolation and structure determination of algicidal compounds from *Ulva fasciata*. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 69(11), 2186–2192. <https://doi.org/10.1271/bbb.69.2186>
- Banskota, A. H., Stefanova, R., Sperker, S., Lall, S. P., Craigie, J. S., Hafting, J. T., & Critchley, A. T. (2014). Polar lipids from the marine macroalga *Palmaria palmata* inhibit lipopolysaccharide-induced nitric oxide production in RAW264.7 macrophage cells. *Phytochemistry*, 101, 101–108. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2014.02.004>
- Barbosa, M., Fernandes, F., Pereira, D. M., Azevedo, I. C., Sousa-Pinto, I., Andrade, P. B., & Valentão, P. (2020). Fatty acid patterns of the kelps *Saccharina latissima*, *Saccorhiza polyschides* and *Laminaria ochroleuca*: Influence of changing environmental conditions. *Arabian Journal of Chemistry*, 13(1), 45–58. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2017.01.015>
- Barsanti, L. (2005). *Algae: Anatomy, Biochemistry, and Biotechnology, Second Edition*. 320. <https://doi.org/10.1201/9780203492598>
- Blanco, S., Sapatinha, M., Mackey, M., Maguire, J., Paolacci, S., Gonçalves, S., Lourenço, H. M., Mendes, R., Bandarra, N. M., & Pires, C. (2023). Effect of Deployment and Harvest Date on Growth and High-Value Compounds of Farmed *Alaria esculenta*. *Marine Drugs*, 21(5), 305. <https://doi.org/10.3390/md21050305>
- Blažina, M., Iveša, L., & Najdek, M. (2009). *Caulerpa racemosa*: Adaptive varieties studied by fatty acid composition (Northern Adriatic Sea, Vrsar, Croatia). *European Journal of Phycology*, 44(2), 183–189. <https://doi.org/10.1080/09670260802428250>
- Centorrino, F. (2022, dicembre 22). Le alghe. *Microbiologia Italia*. <https://www.microbiologiaitalia.it/didattica/le-alghe/>
- de Gaillande, C., Payri, C., Remoissenet, G., & Zubia, M. (2017). *Caulerpa* consumption, nutritional value and farming in the Indo-Pacific region. *Journal of Applied Phycology*, 29(5), 2249–2266. <https://doi.org/10.1007/s10811-016-0912-6>
- EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). (2012). Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA) and docosapentaenoic acid (DPA). *EFSA Journal*, 10(7), 2815. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2815>
- Foseid, L., Natvik, I., Devle, H., & Ekeberg, D. (2020). Identification of fatty acids in fractionated lipid extracts from *Palmaria palmata*, *Alaria esculenta* and *Saccharina latissima* by off-line SPE GC-MS. *Journal of Applied Phycology*, 32(6), 4251–4262. <https://doi.org/10.1007/s10811-020-02193-2>
- Fougère, H., Bilodeau, J.-F., Lavoie, P. M., Mohamed, I., Rudkowska, I., Pronovost, E., Simonyan, D., Berthiaume, L., Guillot, M., Piedboeuf, B., Julien, P., & Marc, I. (2021). Docosahexaenoic acid-rich algae oil supplementation on breast milk fatty acid profile of mothers who delivered prematurely: A randomized clinical trial. *Scientific Reports*, 11(1), Articolo 1. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01017-8>
- Gencer, B., Djousse, L., Al-Ramady, O. T., Cook, N. R., Manson, J. E., & Albert, C. M. (2021). Effect of Long-Term Marine ω -3 Fatty Acids Supplementation on the Risk of Atrial Fibrillation in Randomized Controlled Trials of Cardiovascular

- Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*, *144*(25), 1981–1990. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055654>
- Hendler, S. S., & Rorvik, D. (2010). *PDR integratori nutrizionali. Ediz. Multilingue*. CEC Editore.
- Kazir, M., Abuhassira, Y., Robin, A., Nahor, O., Luo, J., Israel, A., Golberg, A., & Livney, Y. D. (2019). Extraction of proteins from two marine macroalgae, *Ulva* sp. and *Gracilaria* sp., for food application, and evaluating digestibility, amino acid composition and antioxidant properties of the protein concentrates. *Food Hydrocolloids*, *87*, 194–203. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2018.07.047>
- Kumari, P., Kumar, M., Gupta, V., Reddy, C. R. K., & Jha, B. (2010). Tropical marine macroalgae as potential sources of nutritionally important PUFAs. *Food Chemistry*, *120*(3), 749–757. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2009.11.006>
- Lenihan-Geels, G., Bishop, K. S., & Ferguson, L. R. (2013). Alternative Sources of Omega-3 Fats: Can We Find a Sustainable Substitute for Fish? *Nutrients*, *5*(4), 1301–1315. <https://doi.org/10.3390/nu5041301>
- Lopes, D., Melo, T., Meneses, J., Abreu, M. H., Pereira, R., Domingues, P., Lillebø, A. I., Calado, R., & Domingues, M. R. (2019). A New Look for the Red Macroalga *Palmaria palmata*: A Seafood with Polar Lipids Rich in EPA and with Antioxidant Properties. *Marine Drugs*, *17*(9), 533. <https://doi.org/10.3390/md17090533>
- Lubrano, V., Ndreu, R., & Balzan, S. (2023). Classes of Lipid Mediators and Their Effects on Vascular Inflammation in Atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*, *24*(2), 1637. <https://doi.org/10.3390/ijms24021637>
- Magdugo, R. P., Terme, N., Lang, M., Pliego-Cortés, H., Marty, C., Hurtado, A. Q., Bedoux, G., & Bourgougnon, N. (2020). An Analysis of the Nutritional and Health Values of *Caulerpa racemosa* (Forsskål) and *Ulva fasciata* (Delile)—Two Chlorophyta Collected from the Philippines. *Molecules*, *25*(12), Articolo 12. <https://doi.org/10.3390/molecules25122901>
- Mannina, L., Daglia, M., & Ritirni, A. (2019). *La chimica e gli alimenti*.
- Marinho, G. S., Holdt, S. L., Jacobsen, C., & Angelidaki, I. (2015). Lipids and Composition of Fatty Acids of *Saccharina latissima* Cultivated Year-Round in Integrated Multi-Trophic Aquaculture. *Marine Drugs*, *13*(7), Articolo 7. <https://doi.org/10.3390/md13074357>
- Maugini, E., Bini, L. M., & Lippi, M. M. (2014). *Botanica farmaceutica*. Piccin-Nuova Libreria.
- Monteiro, J. P., Rey, F., Melo, T., Moreira, A. S. P., Arbona, J.-F., Skjermo, J., Forbord, S., Funderud, J., Raposo, D., Kerrison, P. D., Perrineau, M.-M., Gachon, C., Domingues, P., Calado, R., & Domingues, M. R. (2020). The Unique Lipidomic Signatures of *Saccharina latissima* Can Be Used to Pinpoint Their Geographic Origin. *Biomolecules*, *10*(1), 107. <https://doi.org/10.3390/biom10010107>
- Otero, P., Quintana, S. E., Reglero, G., Fornari, T., & García-Risco, M. R. (2018). Pressurized Liquid Extraction (PLE) as an Innovative Green Technology for the Effective Enrichment of Galician Algae Extracts with High Quality Fatty Acids and Antimicrobial and Antioxidant Properties. *Marine Drugs*, *16*(5), 156. <https://doi.org/10.3390/md16050156>
- Ramluckan, K., Moodley, K. G., & Bux, F. (2014). An evaluation of the efficacy of using selected solvents for the extraction of lipids from algal biomass by the soxhlet extraction method. *Fuel*, *116*, 103–108. <https://doi.org/10.1016/j.fuel.2013.07.118>

- Rauch, B., Schiele, R., Schneider, S., Diller, F., Victor, N., Gohlke, H., Gottwik, M., Steinbeck, G., Del Castillo, U., Sack, R., Worth, H., Katus, H., Spitzer, W., Sabin, G., Senges, J., & OMEGA Study Group. (2010). OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation*, *122*(21), 2152–2159. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.948562>
- Ruitton, S., Verlaque, M., & Boudouresque, C.-F. (2005). Seasonal changes of the introduced *Caulerpa racemosa* var. *Cylindracea* (Caulerpales, Chlorophyta) at the northwest limit of its Mediterranean range. *Aquatic Botany*, *82*(1), 55–70. <https://doi.org/10.1016/j.aquabot.2005.02.008>
- Safety of Schizochytrium sp. Oil as a novel food pursuant to Regulation (EU) 2015/2283*. (2020). Regione Emilia-Romagna. <https://www.regione.emilia-romagna.it/europass/pareri-efsa/nutrizione-nuovi-cibi-e-allergeni/safety-of-schizochytrium-sp-oil-as-a-novel-food-pursuant-to-regulation-eu-2015-2283>
- Saini, R. K., Prasad, P., Shang, X., & Keum, Y.-S. (2021). Advances in Lipid Extraction Methods—A Review. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(24), 13643. <https://doi.org/10.3390/ijms222413643>
- Schmöcker, C., Zhang, I. W., Kiesler, S., Kassner, U., Ostermann, A. I., Steinhagen-Thiessen, E., Schebb, N. H., & Weylandt, K.-H. (2018). Effect of Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Oxylipins in a Routine Clinical Setting. *International Journal of Molecular Sciences*, *19*(1). <https://doi.org/10.3390/ijms19010180>
- Seki, H., Tani, Y., & Arita, M. (2009). Omega-3 PUFA derived anti-inflammatory lipid mediator resolvin E1. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, *89*(3), 126–130. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2009.03.002>
- Solana, M., Rizza, C. S., & Bertucco, A. (2014). Exploiting microalgae as a source of essential fatty acids by supercritical fluid extraction of lipids: Comparison between *Scenedesmus obliquus*, *Chlorella protothecoides* and *Nannochloropsis salina*. *The Journal of Supercritical Fluids*, *92*, 311–318. <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2014.06.013>
- Valentine, C. J., Dingess, K. A., Kleiman, J., Morrow, A. L., & Rogers, L. K. (2019). A Randomized Trial of Maternal Docosahexaenoic Acid Supplementation to Reduce Inflammation in Extremely Preterm Infants. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, *69*(3), 388–392. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002375>
- Vendramini-Costa, D. B., & Carvalho, J. E. (2012). Molecular link mechanisms between inflammation and cancer. *Current Pharmaceutical Design*, *18*(26), 3831–3852. <https://doi.org/10.2174/138161212802083707>