


PUFA:

L'ARMA VINCENTE PER LA PROTEZIONE DEGLI ANIMALI D'AFFEZIONE

A cura della professoressa **Giorgia Meineri**,
Dipartimento di Scienze Veterinarie Università di Torino



UNA DIETA SANA ED EQUILIBRATA È FONDAMENTALE PER IL CORRETTO FUNZIONAMENTO DEL SISTEMA IMMUNITARIO DEI CANI E DEI GATTI. IN CASO DI PATOLOGIA, I VETERINARI NUTRIZIONISTI CONSIGLIANO DI AUMENTARE L'ASSUNZIONE DIETETICA DI ACIDI GRASSI POLINSATURI OMEGA 3 E GLI OMEGA 6. PER ASSOLVERE A QUESTE ESIGENZE, SUL MERCATO SONO PRESENTI VARI MANGIMI COMPLEMENTARI. LE INFORMAZIONI RIPORTATE IN QUESTO ARTICOLO DESCRIVONO I PROGRESSI DELLE CONOSCENZE SULL'AZIONE DEI PUFA PER LA PROTEZIONE DEL SISTEMA IMMUNITARIO, DEI RENI E DEL CUORE DEGLI ANIMALI DA COMPAGNIA E DEI MAMMIFERI IN GENERALE.

Con il termine PUFA (Polyunsaturated fatty acids), si intendono gli acidi grassi polinsaturi (costituenti i lipidi) che a loro volta si dividono in due grandi famiglie: gli Omega 3 e gli Omega 6. Numerosi studi scientifici condotti negli animali e negli esseri umani hanno dimostrato che i PUFA, in particolare l'EPA (acido eicosapentaenoico) e il DHA (acido docosaesaenoico) svolgono importanti funzioni per la salute dell'organismo. È infatti riconosciuto il loro ruolo protettivo in diversi distretti dell'organismo: cuore, rene, pelle e annessi cutanei, sistema immunitario, sistema nervoso, sistema scheletrico, sistema gastrointestinale. I meccanismi d'azione degli acidi grassi polinsaturi si basano principalmente sulla regolazione dell'infiammazione e sul potenziamento del sistema immunitario che, come sappiamo, può essere suddiviso in due categorie principali: le cellule del sistema immunitario innato e cellule del sistema immunitario adattativo.

- Le cellule del sistema immunitario innato, vale a dire macrofagi, neutrofili, eosinofili, basofili, mastociti, cellule natural killer e cellule dendritiche sono la prima linea di difesa cellulare. La loro azione è generalmente veloce, ma con specificità limitata.
- Le cellule del sistema immunitario adattativo, vale a dire i linfociti B e i linfociti T, hanno un livello di specificità più elevato, ma la loro attivazione è più lenta. Queste cellule sviluppano una memoria contro i patogeni dopo un primo incontro e la loro azione diventa più rapida durante una seconda esposizione al patogeno.

Il coordinamento delle diverse cellule immunitarie e la regolazione della loro attività è di cruciale importanza per la difesa immunitaria. Le cellule secernono citochine e chemochine, sostanze che dirigono altre cellule immunitarie nel sito dell'infezione, regolando la loro attivazione o soppressione. È stato riscontrato che alcuni fattori dietetici hanno proprietà immunoregolatrici, inclusi nutrienti come la vitamina D e gli acidi grassi polinsaturi. L'impatto degli acidi grassi polinsaturi alimentari sul sistema immunitario è stato studiato per decenni, con particolare attenzione all'acido α -linolenico (ALA), all'acido eicosapentaenoico (EPA) e all'acido docosaesaenoico (DHA) che sono PUFA omega 3. L'ALA si trova nelle noci e nei semi, mentre l'EPA

e il DHA sono i componenti principali dell'olio di pesce. Gli acidi grassi EPA e DHA possono anche essere sintetizzati dall'ALA, un processo che coinvolge diversi passaggi orchestrati da più enzimi: elongasi, desaturasi e β -ossidasi. Tuttavia, la sintesi di EPA a partire da ALA avviene a bassa velocità nei mammiferi. È consigliabile quindi EPA e DHA direttamente tramite la supplementazione dietetica.

Questi acidi grassi polinsaturi sono importanti perché generano metaboliti dotati di notevoli funzioni immunoregolatrici. Questi metaboliti sono generalmente possono essere suddivisi in diverse famiglie: Prostaglandine, Leucotrieni, Trombossani, Maresine, Protectine E Resolvine. La loro sintesi è regolata dagli enzimi cicloossigenasi, lipossigenasi e dal citocromo P450.

Un riepilogo dei metaboliti prodotti dagli acidi grassi omega-3 e degli enzimi che regolano la loro sintesi si trova nella Figura 1 (pag. 22).

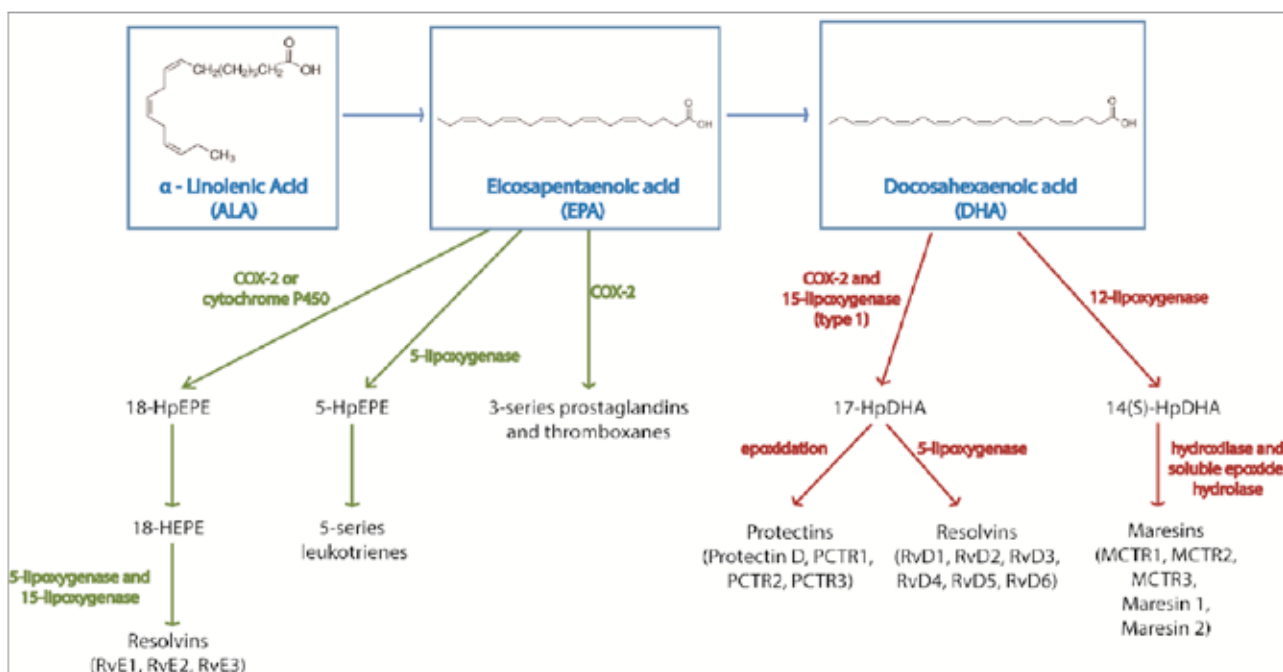
Gli acidi grassi omega 3 assunti con l'alimentazione si incorporano efficacemente nelle membrane di tutte le cellule immunitarie. I PUFA possiedono molteplici doppi legami nella loro catena carboniosa.

Poiché ogni doppio legame provoca una piegatura nella catena, gli acidi grassi polinsaturi non possono concatenarsi così strettamente all'interno delle membrane cellulari come fanno gli acidi grassi saturi. Pertanto, l'incorporazione di acidi grassi polinsaturi aumenta la fluidità delle membrane cellulari.

Sono presenti in letteratura eccezionali review che descrivono gli effetti degli acidi grassi omega-3 sul sistema immunitario degli animali da compagnia.

EFFETTI DEGLI ACIDI GRASSI OMEGA-3 SULLA FUNZIONE DEI MACROFAGI (SISTEMA IMMUNITARIO INNATO)

I macrofagi hanno un ruolo fondamentale per il sistema immunitario innato. Pattugliano più organi alla costante ricerca di agenti patogeni invasori. Sono in grado di riconoscere specifici pattern molecolari associati a patogeni (PAMP) grazie ai recettori toll-like (TLR) presenti sulla loro superficie. Dopo il riconoscimento dell'agente patogeno, i macrofagi iniziano il processo di eliminazione dell'a-



gente nocivo inglobandolo (fagocitosi) e secernendo molecole antimicrobiche come le specie reattive dell'ossigeno (ROS), il TNF-α e IL-1β.

Allo stesso tempo, producono e secernono una grande varietà di citochine e chemochine al fine di reclutare e attivare altre cellule immunitarie. I macrofagi producono peptidi antigenici dal patogeno distrutto per presentarli alle cellule immunitarie adattative, che successivamente forniranno una risposta immunitaria più specifica.

L'impatto degli acidi grassi polinsaturi sulla funzione dei macrofagi è stato ampiamente studiato a partire dagli anni '80.

Da allora, sono state identificate tre principali attività dei macrofagi influenzate dai PUFA:

- l'attivazione e i cambiamenti nell'espressione genica dei macrofagi,
- la produzione e la secrezione di citochine e chemochine;
- la capacità di fagocitosi.

EFFETTI DEGLI ACIDI GRASSI OMEGA-3 SULLA FUNZIONE DEI NEUTROFILI (SISTEMA IMMUNITARIO INNATO)

Il gruppo di cellule leucocitarie più abbondanti è costituito dai neutrofili. La maggioranza dei neutrofili maturi si trova nella circolazione sanguigna, nel midollo osseo, nella milza e nel fegato, quantità minori sono presenti in tutti i tessuti. I neutrofili sono le prime cellule ad essere reclutate nel sito dell'infiammazione e hanno un ruolo importante

nella "clearance" dei patogeni.

I neutrofili possono anche interagire con il sistema immunitario adattativo promuovendo la transizione dei linfociti T native in cellule T helper 1. È stato dimostrato che i PUFA sono incorporati nei fosfolipidi della membrana cellulare dei neutrofili a spese degli acidi grassi saturi. Dopo essere stati incorporati nei fosfolipidi, gli acidi grassi polinsaturi, in particolare la serie omega-3, possono essere metabolizzati in prostaglandine, leucotrieni e trombossani antiinfiammatori. Gli acidi grassi omega-3 e i loro metaboliti modulano positivamente la funzione dei neutrofili in diversi modi, inclusa:

- la migrazione dei neutrofili,
- la capacità fagocitica,
- la produzione di specie reattive dell'ossigeno e citochine contro i patogeni.

EFFETTI DEGLI ACIDI GRASSI OMEGA-3 SUI LINFOCITI T E SUI LINFOCITI B (SISTEMA IMMUNITARIO ADATTATIVO)

I linfociti T sono derivati dal timo, comprendono un gruppo eterogeneo di cellule con diverse proprietà immunitarie, il che rende complessa la loro classificazione. Le cellule T sono classificate in due sottoinsiemi principali, le cellule T CD4 + e le cellule T CD8 +, a seconda della espressione superficiale delle molecole CD4 o CD8, rispettivamente. Entrambi i sottoinsiemi differiscono per proprietà e funzioni immunitarie. Mentre le cellule T CD4 svolgono un ruolo importante contro le infezioni

duo mega



Acidi grassi omega 3 di origine marina per mantenere la corretta funzionalità renale e cardiocircolatoria



30 capsule

30 capsule

30 capsule

-  Birillo da 500 mg per gatti e cani piccoli
→ pari a circa 400 mg di EPA/DHA
-  Birillo da 1000 mg per cani di taglia media/grande
→ pari a circa 800 mg di EPA/DHA

- Elevate quantità di EPA/DHA (min 80%)**
- Tra i più alti livelli di EPA disponibili per cani e gatti**

DUOMEGA è un mangime complementare per cani e gatti

www.candioli-vet.it

Candioli
PHARMA

batteriche, le cellule T CD8 mediano la risposta immunitaria contro le infezioni virali. Inoltre, le cellule T possono essere classificate in cellule T helper (Th) e cellule citotossiche. Le cellule Th regolano la funzione di altre cellule immunitarie mentre le cellule citotossiche distruggono le cellule infettate da virus. Ciascun sottoprodotto produce e secreta diverse citochine in risposta alla stimolazione: IFN- γ , IL-4, IL-17A, IL-17-F, IL-21, IL-22.

I linfociti B sono, insieme ai linfociti T, i principali linfociti della risposta immunitaria adattativa. La loro principale funzione è la produzione di anticorpi. Le cellule B sono prodotte nel midollo osseo dalle cellule staminali ematopoietiche (HSC). Le cellule B immature migrano verso la milza, dove subiscono un'ulteriore differenziazione e successivamente si dirigono nei tessuti periferici come la cavità peritoneale ed il sangue. Le funzioni dei linfociti T e dei linfociti B descritte sono influenzate dai PUFA presenti nella dieta. I mangimi complementari animali da compagnia in commercio a base di PUFA sono realizzati tenendo conto del giusto equilibrio dei PUFA, dei rapporti equilibrati tra Omega 3 e Omega 6 nella dieta, delle differenze del metabolismo degli acidi grassi nel cane e nel gatto rispetto all'uomo. Gli acidi grassi omega-3 migliorano i sintomi negli animali malati e i loro benefici sono stati valutati in studi clinici con esito positivo. Acquisire conoscenze più approfondite su particolari effetti diretti degli acidi grassi polinsaturi è un obiettivo della costante ricerca scientifica e consentirà ai futuri ricercatori e veterinari di ottimizzare e implementare ulteriormente l'integrazione di PUFA per il trattamento di molteplici patologie che affliggono i nostri animali.

EFFETTI BENEFICI DEI PUFA A LIVELLO RENALE

Studi recenti suggeriscono che vi è un'associazione tra l'integrazione di acidi grassi polinsaturi e il miglioramento delle patologie renali croniche del cane e del gatto. È stato dimostrato che l'integrazione con PUFA riduce l'infiammazione e la fibrosi renale attraverso diversi meccanismi d'azione come la modulazione del TNF- α e delle citochine. Bassi livelli plasmatici di PUFA sono associati a un accelerato declino della funzione renale negli animali anziani, ciò è dimostrato esaminando la relazione tra i livelli plasmatici di PUFA e la variazione della clearance della creatinina.

Questi studi hanno dimostrato che i cani anziani con un basso livello plasmatico di PUFA hanno una clearance della creatinina minore rispetto ai soggetti che presentano livelli plasmatici di PUFA più elevati. I risultati evidenziano che un maggiore apporto alimentare di PUFA può essere protettivo contro la progressione delle malattie renali croniche del cane e del gatto.

Vi sono evidenze scientifiche che gli acidi grassi polinsaturi, in particolare gli Omega 3 hanno effetti antinfiammatori negli esseri umani e negli animali. I livelli di PUFA plasmatici sono significativamente associati a bassi livelli ematici di IL-6, IL-1 e TNF- α . È stato inoltre dimostrato che il consumo di acidi grassi polinsaturi ha un effetto significativo sulla produzione e distribuzione di prostanoidi (prostaglandine e trombossani) e leucotrieni. EPA e DHA, in particolare, sono precursori della serie 3 di prostanoidi e di leucotrieni della serie 5, che sono antinfiammatori, antitrombotici, inibiscono l'aggregazione piastrinica e sono potenti vasodilatatori. Essi bloccano gli isoenzimi della cicloossigenasi e il rilascio di prostaglandine infiammatorie. I PUFA agiscono attraverso gli stessi meccanismi di azione dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS; ad es. aspirina, indometacina, ibuprofene), ma a differenza di questi ultimi i PUFA non hanno effetti collaterali. Gli acidi grassi polinsaturi Omega 3 aumentano il fattore di rilassamento derivato dall'endotelio (EDRF) che facilita il rilassamento nelle grandi arterie e vasi.

Poiché i livelli di PUFA possono essere facilmente modulati attraverso la dieta, i veterinari dovrebbero sempre raccomandare degli interventi dietetici per la prevenzione e il trattamento delle malattie croniche negli animali da affezione come le patologie renali, in cui l'infiammazione gioca un importante ruolo fisiopatologico. In aggiunta, gli acidi grassi polinsaturi hanno effetto ipotensivo e riducono l'aggregazione piastrinica, determinando un miglioramento della fibrinolisi. Le raccomandazioni dietetiche per l'insufficienza renale prevedono un aumento del consumo di pesce grasso (ad es. salmone, aringa e sgombro) e oli contenenti ALA, inoltre prevedono l'utilizzare mangimi complementari a base di PUFA Omega 3 e Omega 6 nelle giuste proporzioni. Questi consigli dietetici dovrebbero essere osservati per ottenere un significativo miglioramento dell'insufficienza renale cronica e delle malattie cardiovascolari associate.

BENEFICI DEI PUFA A LIVELLO DEL MIOCARDIO

Recenti pubblicazioni scientifiche hanno evidenziato l'associazione tra l'integrazione di PUFA e la diminuzione del rischio di eventi cardiovascolari negli animali d'affezione. I PUFA infatti possiedono attività antinfiammatorie, proprietà antiaritmiche e antitrombotiche. I benefici dell'utilizzo clinico dei PUFA hanno stimolato la ricerca ampliando le conoscenze scientifiche sui meccanismi d'azione a livello cardio vascolare.

Effetto antiinfiammatorio. Il ruolo centrale dell'infiammazione nell'insorgenza e nella progressione della malattia cardiaca è noto da tempo. L'assunzione di PUFA Omega 3, al contrario, determina un'aumentata incorporazione di EPA e DHA nelle membrane cellulari e dei loro derivati come i prostanoidei della serie 3 (TXA3, PGE3, PGI3) e i leucotrieni della serie 5 (LTB5, LTC5, LTE5) che hanno un potente effetto antinfiammatorio (sopprimono le citochine proinfiammatorie come le interleuchine e il TNF).

Effetto antiaritmico. Gli acidi grassi Omega 3 stabilizzano l'attività elettrica dei miociti cardiaci inibendo i canali ionici sarcolemmali, con conseguenti benefici per il cuore.

Proprietà antitrombotiche. Gli acidi grassi polinsaturi hanno notevoli proprietà antitrombotiche. L'EPA inibisce la sintesi del trombossano A2 e delle prostaglandine che causano l'aggregazione piastrinica e la vasocostrizione. Altri effetti antitrombotici

che sono stati segnalati riguardano l'attivazione del plasminogeno e la riduzioni del fibrinogeno. Gli acidi grassi polinsaturi quindi sono vasodilatatori e hanno la funzione di protezione dell'endotelio vascolare.

RIDUZIONE DEI TRIGLICERIDI

L'efficacia dei PUFA omega-3 nella riduzione dei trigliceridi è ampiamente nota: I PUFA hanno dimostrato di abbassare le concentrazioni di colesterolo e trigliceridi inibendo la sintesi di LDL e di trigliceridi nel fegato. Infine è stato segnalato che la misurazione della concentrazione plasmatica di acidi grassi Omega 3 nel plasma è un fattore predittore di disfunzione cardiaca. Nella tabella 2 sono illustrate le attività biologiche di prevenzione cardiovascolare dei PUFA.

Da quanto finora evidenziato, risulta chiaro che la somministrazione di PUFA riduca significativamente l'incidenza di mortalità in cani e gatti con malattia cardiaca, renale e aumenta le difese immunitarie contro gli agenti patogeni.

In futuro, sarebbe auspicabile individuare indici plasmatici di PUFA specifici e idonei per ottimizzare la prevenzione di queste patologie negli animali d'affezione.

La Bibliografia è a disposizione presso l'autore: giorgia.meineri@unito.it

Lipidi	Cuore/Vasi	Infiammazione
↓ Trigliceridemia (basale e post-prandiale) ↑ Colesterolo-HDL ↓ Perossidazione lipidica ↓ Lipoproteina (a)	↑ Soglia aritmogena ↑ Resistenza stimoli vasocostrittivi ↑ Concentrazioni NO	Inibizione IL-1 Inibizione TNF- α Riduzione leucotrieni B ₄
Aterosclerosi/Placca	Emostasi	
Stabilizzazione nucleo lipidico Ridotto accrescimento della placca Interferenza con citochine pro-infiammatorie presenti nella placca Migrazione e proliferazione VSMC	↓ Aggregazione piastrinica ↓ Trombossano A ₂ ↑ Prostaciclina I ₃ ↓ Fibrinogeno (?)	

Tabella 2. Attività biologiche mediante le quali gli acidi grassi omega-3 sembrano svolgere la loro azione di prevenzione cardiovascolare. A fianco a quella antiaritmogena si deve notare la molteplicità degli affetti antiaterotrombotici. (da Schweiger C. PUFA omega-3. A multivalent weapon for cardiovascular prevention. Trends Med 2005; 5(1):47-58).