

# PERCHÉ GLI ACIDI GRASSI POLINSATURATI $\omega$ -3 NELLA SINDROME DI RETT ?

Claudio De Felice<sup>1</sup>, Cinzia Signorini<sup>2</sup>, Silvia Leoncini<sup>2</sup>, Thierry Durand<sup>3</sup>, Alessandra Pecorelli<sup>2</sup>, Lucia Ciccoli<sup>2</sup>, Giuseppe Valacchi<sup>4</sup>, Joussef Hayek<sup>5</sup>

<sup>1</sup> U.O.C. di Terapia Intensiva Neonatale, Policlinico Le Scotte, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese (AOUS), Siena, Italia; <sup>2</sup> Dipartimento di Fisiopatologia, Medicina Sperimentale e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Siena, Siena, Italia, <sup>3</sup> Institut des Biomolécules Max Mousseron (IBMM) - UMR 5247 CNRS – UM I – UM II, Montpellier, France; <sup>4</sup> Dipartimento di Biologia Evolutiva, Università degli Studi di Ferrara, Italia; <sup>5</sup> U.O.C. di Neuropsichiatria Infantile, Policlinico Le Scotte AOUS, Siena, Italia

Gli acidi grassi polinsaturati  $\omega$ -3 ( $\omega$ -3 PUFA) sono antiossidanti naturali con effetti multipli di interesse emergente in varie patologie, comprese varie malattie neuropsichiatriche. Gli  $\omega$ -3 PUFA sono principalmente prodotti da alghe unicellulari e si concentrano in varie specie ittiche, anche se esistono sorgenti fitobiologiche. In particolare, l'acido Eicosapentanoico (EPA) e l'acido Docosaesanoico (DHA) si trovano generalmente nel pesce, olio di pesce e crostacei, mentre l'acido alfa-Linolenico (ALA) è presente nelle noci e negli oli vegetali. È stato dimostrato che l'attuale dieta occidentale è carente di  $\omega$ -3 PUFA (rapporto  $\omega$ -6/ $\omega$ -3:15-20/1 invece del raccomandabile 1:1). Il meccanismo d'azione degli  $\omega$ -3 PUFA è solo parzialmente conosciuto; è noto che gli  $\omega$ -3 PUFA influenzano la struttura fisico-chimica delle membrane cellulari e modulano l'espressione genica, agiscono sui canali ionici e la biosintesi degli eicosanoidi. EPA e DHA sono fra i principali  $\omega$ -3 PUFA che, oltre a modulare la produzione di prostanoidei attivi e di leucotrieni, competono con l'acido arachidonico (AA) nella conversione da parte degli enzimi del citocromo P450 con formazione di metaboliti fisiologicamente attivi. Gli  $\omega$ -3 PUFA sono candidati interessanti nella sindrome di Rett (RTT) per (i) il loro ruolo emergente nella neuro-protezione sia in ambito clinico che sperimentale (ii) la loro azione antiossidante multipla e (iii) la sicurezza di uso in ambito clinico con scarsi o assenti effetti collaterali riportati.

Nei nostri studi precedenti su pazienti con forma classica di RTT in stadio avanzato (III-IV) avevamo osservato, dopo supplementazione  $\omega$ -3 PUFA (formulazione come etil-esteri), un miglioramento parziale che si rifletteva in una riduzione significativa della gravità clinica. Se la nostra ipotesi, secondo la quale meccanismi di stress ossidativo sono in grado di mediare gli effetti della disfunzione MeCP2 nell'espressione del fenotipo clinico, è plausibile che gli stessi meccanismi di stress ossidativo precedano e accompagnino l'insorgenza della sintomatologia clinica nella Rett. In assenza di uno screening clinico in fase pre-sintomatica della RTT abbiamo pensato di focalizzare lo studio degli effetti degli  $\omega$ -3 PUFA nel primo stadio della malattia secondo il principio generale "The earlier the better".

Finora, per lo meno in Italia l'uso di questi integratori viene rimborsato fuori nota 13 per la prevenzione secondaria nel paziente con pregresso infarto miocardico, ipercolesterolemia poligenica, dislipidemie familiari, iperlipidemie in insufficienza renale cronica o indotte da farmaci. Se i dati del presente studio pilota saranno confermati da trial randomizzati multicentrici controllati è auspicabile che la sindrome di Rett possa diventare un'indicazione specifica alla prescrizione degli  $\omega$ -3 PUFA, rimborsabili dal SSN.