

**RITA BUSINARO**

## **Il nuovo Ruolo degli Alimenti Funzionali nelle Malattie Croniche-degenerative**

Nelle moderne società occidentali e anche nei Paesi cosiddetti emergenti, caratterizzati da uno sviluppo economico di tipo esponenziale, si registra un notevole allungamento della vita media e un parallelo incremento di quelle malattie che riconoscono nell'età avanzata uno dei principali fattori di rischio. In quest'ambito particolare rilievo rivestono le malattie neurodegenerative che colpiscono soprattutto soggetti al di sopra dei 65 anni di età. In particolare per quanto riguarda le demenze, vengono denunciati più di 50 milioni di casi nel mondo, con un'insorgenza di circa 10 milioni di nuovi casi all'anno. La malattia di Alzheimer (AD) è la forma più comune di demenza, essendo responsabile del 60-70% dei casi di demenza. La difficoltà di una diagnosi precoce e la mancanza di terapie efficaci fanno dell'AD uno dei principali problemi della medicina sociale. Sebbene l'età rimanga il fattore di rischio più importante, sono stati riconosciuti altri fattori di rischio, alcuni dei quali direttamente correlati alla dieta, come ad esempio ipertensione, obesità, sindrome metabolica, diabete di tipo II, direttamente correlabili a una dieta sbilanciata. Un'altra malattia che interessa il sistema nervoso centrale e colpisce il 2% degli individui al di sopra dei 65 anni è la malattia di Parkinson (PD), caratterizzata dalla perdita dei neuroni dopaminergici della substantia nigra mesencefalica, con conseguente disfunzione motoria, alterazione dell'umore e disfunzioni cognitive. In entrambi i casi si tratta di malattie progressive ad eziologia multifattoriale. Aspetti comuni nell'eziopatogenesi di AD e PD comprendono la formazione di aggregati proteici anomali, lo stress ossidativo, la neuroinfiammazione, la morte neuronale. Il marcatore della neuroinfiammazione comune a AD e PD è l'attivazione della microglia in senso pro-infiammatorio. In encefali di individui deceduti per AD è possibile osservare cellule microgliali con fenotipo pro-infiammatorio che si accumulano in prossimità delle placche amiloidi. Queste cellule rilasciano mediatori pro-infiammatori come le citochine IL-1beta, TNF alfa, IL-6, specie reattive dell'ossigeno (ROS) che potrebbero essere responsabili della perdita delle sinapsi e della morte neuronale che si associano ai disturbi cognitivi peculiari dell'AD. La comunità scientifica è alla ricerca di nuove strategie per indurre una trasformazione della microglia da un fenotipo infiammatorio e neurotossico a un fenotipo anti-infiammatorio e neuroprotettivo. La dieta e lo stile di vita giocano un ruolo importante nell'insorgenza e nella progressione dei disturbi legati all'età, e vi è un crescente interesse per l'utilizzo di alimenti ricchi in polifenoli per il trattamento non

farmacologico delle malattie neurodegenerative e in particolare per indurre la transizione di cellule microgliali da un fenotipo pro-infiammatorio a un fenotipo anti-infiammatorio.

I polifenoli sono una classe di sostanze caratterizzate dalla presenza di unità strutturali fenoliche multiple. Sono prodotti dalle piante come metaboliti secondari come difesa dagli stress esogeni. Nello specifico, i polifenoli proteggono le piante dalle specie reattive dell'ossigeno (ROS), dalle radiazioni ultraviolette (UV), dagli agenti patogeni, dai parassiti e dagli insetti che si nutrono delle piante. I polifenoli sono in grado di proteggere i neuroni, sopprimendo la neuroinfiammazione e promuovendo così la memoria, l'apprendimento e le funzioni cognitive. Particolare interesse è stato rivolto alla dieta mediterranea in quanto un'aderenza a tale dieta si associa ad una riduzione del declino cognitivo e a un ridotto rischio di sviluppare demenze, AD e PD. Tale proprietà deriverebbe da un largo consumo di frutta e verdura, olio d'oliva e vino rosso, particolarmente ricchi di composti bioattivi, indicati collettivamente con il nome di Fitochimici che sono risultati in gran parte capaci di inibire la neuroinfiammazione.

Le proprietà dei frutti a bacca ha attirato l'attenzione dei ricercatori per le loro proprietà anti-ossidanti e anti-infiammatorie e in particolare numerosi studi si sono concentrati sul mirtillo ricco di flavonoidi, polifenoli, acidi fenolici, e altri, noti per le proprietà antitumorali, anti-obesità, e la capacità di prevenire le malattie degenerative, di migliorare le funzioni cerebrali e rallentare il declino cognitivo.

In un recente studio pilota, abbiamo valutato gli effetti postprandiali di pasti ad alto carico glicemico ad alto contenuto di grassi, addizionati o meno di mirtilli, in cinque pazienti obesi / sovrappeso affetti da sindrome metabolica e abbiamo osservato cambiamenti significativi nei livelli di espressione genica delle citochine dopo i pasti contenenti mirtilli. In particolare, l'espressione degli RNA messaggeri di IL-6 e TGF- $\beta$ , rispettivamente, citochine pro- e anti-infiammatorie, è risultata rispettivamente notevolmente diminuita e aumentata dopo l'integrazione con mirtillo, indicando un impatto positivo dell'assunzione di mirtilli nel ridurre il rischio di infiammazione.

Businaro R, Corsi M, Asprino R, Di Lorenzo C, Laskin D, Corbo RM, Ricci S, Pinto A. Modulation of Inflammation as a Way of Delaying Alzheimer's Disease Progression: The Diet's Role. *Curr Alzheimer Res.* 2018;15:363-380.

Pinto A, Bonucci A, Maggi E, Corsi M, Businaro R. Anti-Oxidant and Anti-Inflammatory Activity of Ketogenic Diet: New Perspectives for Neuroprotection in Alzheimer's Disease. *Antioxidants (Basel).* 2018;7:63.

Angeloni C, Businaro R, Vauzour D. The role of diet in preventing and reducing cognitive decline. *Curr Opin Psychiatry.* 2020;33:432-438.

Versele R, Corsi M, Fuso A, Sevin E, Businaro R, Gosselet F, Fenart L, Candela P. Ketone Bodies Promote Amyloid- $\beta_{1-40}$  Clearance in a Human in Vitro Blood-Brain Barrier Model. *Int J Mol Sci.* 2020;21:934.

Scarabino D, Peconi M, Broggio E, Gambina G, Maggi E, Armeli F, Mantuano E, Morello M, Corbo RM, Businaro R. Relationship between proinflammatory cytokines (IL-1beta, IL-18) and leukocyte telomere length in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Exp Gerontol.* 2020;136:110945.

Sobolev AP, Ciampa A, Ingallina C, Mannina L, Capitani D, Ernesti I, Maggi E, Businaro R, Del Ben M, Engel P, Giusti AM, Donini LM, Pinto A. Blueberry-Based Meals for Obese Patients with Metabolic Syndrome: A Multidisciplinary Metabolomic Pilot Study. *Metabolites.* 2019;9:138

De Caris MG, Grieco M, Maggi E, Francioso A, Armeli F, Mosca L, Pinto A, D'Erme M, Mancini P, Businaro R. Blueberry Counteracts BV-2 Microglia Morphological and Functional Switch after LPS Challenge. *Nutrients.* 2020;12:1830