



**UNIMORE**

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI  
MODENA E REGGIO EMILIA

Dipartimento di Scienze della Vita

Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in Farmacia

**IL RUOLO NEUROPROTETTIVO DEGLI  
OMEGA-3 DI ORIGINE ALGALE NELLA  
MALATTIA DI PARKINSON**

*Relatrice*

**Prof.ssa Rossella AVALLONE**

*Tesi compilativa*

*di Laurea Magistrale in Farmacia di:*

**Mattia POGGIOLI**

**Anno Accademico 2024-2025**

Dedico questo traguardo a tutte le persone a me care che, da vicino o da lontano, mi sono state accanto, sostenendomi e accompagnandomi lungo questo percorso.

## Sommario

<b>ABSTRACT</b> .....	6
<b>CAPITOLO 1. MALATTIA DI PARKINSON: INQUADRAMENTO CLINICO E RAZIONALE BIOLOGICO</b> .....	7
1.1 EPIDEMIOLOGIA E CARICO GLOBALE .....	7
1.1.1 INDICATORI E STRATIFICAZIONI .....	7
1.1.2 TREND DEMOGRAFICI E INVECCHIAMENTO .....	7
1.2 FISIOPATOLOGIA DELLA MALATTIA .....	11
1.2.1 $\alpha$ -SINUCLEINA, PROTEOSTASI E DISFUNZIONE LISOSOMIALE.....	13
1.2.2 MECCANISMI MITOCONDRIALI .....	15
1.2.3 ENDOCITOSI E TRAFFICO CELLULARE .....	16
1.2.4 MECCANISMI IMMUNITARI E INFIAMMATORI .....	16
1.2.5 MODELLI DI PROGRESSIONE DELLA PATOLOGIA DA $\alpha$ -SINUCLEINA NEL PARKINSON .....	18
1.3 LIMITI DELLE TERAPIE ATTUALI .....	20
1.3.1 TERAPIE DOPAMINERGICHE.....	20
1.3.2 EFFETTI COLLATERALI E PROGRESSIONE.....	21
1.4 RAZIONALE PER STRATEGIE-DIETETICHE.....	22
1.4.1 RUOLO DELLA DIETA NELLE MALATTIE NEURODEGENERATIVE.....	22
1.4.2 INTRODUZIONE AGLI OMEGA 3 COME POTENZIALI MODULATORI BIOLOGICI .....	23
<b>CAPITOLO 2. OMEGA-3: BASI MOLECOLARI E RILEVANZA PER IL SISTEMA NERVOSO</b> .....	25
2.1 STRUTTURA CHIMICA DEGLI ACIDI GRASSI DELLA SERIE OMEGA 3 .....	25
2.1.1 NOMENCLATURA E CLASSIFICAZIONE .....	25
2.1.2 IMPLICAZIONI BIOFISICHE DELLE DIFFERENZE STRUTTURALI.....	27
2.2 METABOLISMO ENDOGENO DEGLI OMEGA 3.....	28
2.2.1 RUOLO DELLE DESATURASI E DELLE ELONGASI.....	28
2.2.2 COMPETIZIONE CON OMEGA 6 .....	29
2.2.3 TASSO DI CONVERSIONE ALA, EPA, DHA .....	29

2.2.4 VARIABILITÀ GENETICA (CLUSTER FADS).....	31
2.3 FONTI ALIMENTARI E BIODISPONIBILITÀ DEGLI OMEGA 3.....	32
2.3.1 FONTI VEGETALI E PREDOMINANZA DELL'ALA .....	32
2.3.2 FONTI ANIMALI E PRESENZA DI EPA E DHA PREFORMATI .....	32
2.3.3 L'ECCEZIONE TRA LE FONTI NON ANIMALI: MICROALGHE COME FONTE DIRETTA DI EPA E DHA .....	32
2.4 TRASPORTO E INCORPORAZIONE NEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE.....	33
2.4.1 TRASPORTO ATTRAVERSO LA BARRIERA EMATO-ENCEFALICA .....	33
2.4.2 TURNOVER CEREBRALE E INCORPORAZIONE NEI FOSFOLIPIDI.....	35
2.5 MECCANISMI D'AZIONE GENERALI .....	36
2.5.1 EFFETTI SU MEMBRANE E FLUIDITÀ .....	36
2.5.2 ZATTERE LIPIDICHE E ORGANIZZAZIONE DI MEMBRANA .....	37
2.5.3 MODULAZIONE DELLA TRASDUZIONE DEL SEGNALE .....	37
2.5.4 VULNERABILITÀ ALLA PEROSSIDAZIONE LIPIDICA .....	39
<b>CAPITOLO 3. OMEGA 3 E MALATTIA DI PARKINSON .....</b>	<b>42</b>
3.1 RAZIONALE BIOLOGICO NELLA MALATTIA DI PARKINSON .....	42
3.1.1 NEUROINFIAMMAZIONE E RUOLO DEI PUFA.....	42
3.1.2 STRESS OSSIDATIVO E DANNO LIPIDICO .....	43
3.2 EVIDENZE CLINICHE .....	44
3.2.1 STUDI CLINICI RANDOMIZZATI CONTROLLATI.....	44
3.2.2 STUDI OSSERVAZIONALI ED EPIDEMIOLOGICI .....	46
3.2.3 EFFETTI SU SINTOMI MOTORI E NON MOTORI.....	49
3.3 ANALISI CRITICA DELLE EVIDENZE.....	51
<b>CAPITOLO 4. OMEGA 3 DI ORIGINE ALGALE: RAZIONALE DI IMPIEGO, PRODUZIONE E PROSPETTIVE NELLA MALATTIA DI PARKINSON.....</b>	<b>54</b>
4.1 RAZIONALE DELL'INTERESSE PER GLI OMEGA 3 ALGALI NELLA MALATTIA DI PARKINSON.....	54
4.2 FONTI ALGALI DIRETTE DI DHA ED EPA .....	54
4.2.1 FONTI ALGALI PREVALENTEMENTE RICCHE DI DHA .....	55
4.2.2 FONTI ALGALI PREVALENTEMENTE RICCHE DI EPA .....	56

4.2.3 VIE BIOSINTETICHE ALGALI DI EPA E DHA E PROSPETTIVE DI INGEGNERIA METABOLICA.....	58
4.3 MODALITÀ PRODUTTIVE DELL'OLIO ALGALE .....	59
4.3.1 COLTIVAZIONE IN FOTOBIOREATTORI .....	60
4.3.2 FERMENTAZIONE ETEROTROFA .....	63
4.3.3 ESTRAZIONE, PURIFICAZIONE E STANDARDIZZAZIONE .....	65
4.4 CONFRONTO CON L'OLIO DI PESCE.....	67
4.4.1 PUREZZA E CONTAMINANTI .....	67
4.4.2 STABILITÀ OSSIDATIVA .....	68
4.4.3 PROFILO LIPIDICO E QUALITÀ NUTRACEUTICA .....	69
4.4.4 BIODISPONIBILITÀ ED EFFICACIA COMPARATA .....	71
4.5 LIMITI DELLE EVIDENZE DISPONIBILI NEL PARKINSON .....	74
4.6 SOSTENIBILITÀ ED ECONOMIA CIRCOLARE .....	75
<b>CAPITOLO 5. CONCLUSIONI.....</b>	<b>77</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>80</b>

## ABSTRACT

La malattia di Parkinson è una patologia neurodegenerativa complessa, caratterizzata dall'interazione di molteplici meccanismi fisiopatologici, tra cui neuroinfiammazione, stress ossidativo, disfunzione mitocondriale, alterazioni della proteostasi e aggregazione di  $\alpha$ -sinucleina. Le terapie attualmente disponibili risultano prevalentemente sintomatiche e non sono in grado di modificare in modo significativo il decorso della malattia; per questo motivo, negli ultimi anni è cresciuto l'interesse verso strategie complementari capaci di intervenire sui processi biologici alla base della neurodegenerazione.

In questo contesto, gli acidi grassi omega-3, in particolare l'acido eicosapentaenoico (EPA) e l'acido docosaesaenoico (DHA), hanno suscitato notevole attenzione per il loro ruolo nel sistema nervoso centrale. Essi contribuiscono alla struttura e alla funzionalità delle membrane neuronali e sono coinvolti nella modulazione della risposta infiammatoria e dello stress redox. Le microalghe rappresentano inoltre una fonte diretta, sostenibile e non animale di EPA e DHA preformati, di crescente interesse anche alla luce di evidenze che ne suggeriscono una biodisponibilità comparabile a quella dell'olio di pesce in specifici studi clinici sull'uomo.

Il presente lavoro analizza criticamente la letteratura disponibile sul possibile ruolo degli omega-3 nella malattia di Parkinson, con particolare attenzione agli omega-3 di origine algale. Dopo un inquadramento epidemiologico e fisiopatologico della patologia, vengono approfonditi il metabolismo e i principali meccanismi d'azione degli omega-3 nel sistema nervoso centrale. Successivamente, sono esaminate le evidenze cliniche derivanti da studi sull'uomo, nonché le caratteristiche degli oli algali in confronto all'olio di pesce, considerando aspetti quali fonti, processi produttivi, purezza, stabilità ossidativa, biodisponibilità ed efficacia comparata.

Dall'analisi emerge che gli omega-3 presentano un razionale biologico plausibile nel contesto della malattia di Parkinson e alcuni segnali clinici favorevoli, in particolare in relazione alla depressione associata alla patologia e, più cautamente, ad alcuni indicatori di severità motoria e progressione clinica. Tuttavia, le evidenze disponibili risultano ancora limitate e fortemente eterogenee per disegno di studio, caratteristiche delle popolazioni, formulazioni impiegate, durata degli interventi ed esiti considerati, impedendo di trarre conclusioni definitive.

Per quanto riguarda la fonte algale, gli oli derivati da microalghe mostrano elementi di interesse in termini di disponibilità di EPA e DHA preformati, comparabilità biochimica con l'olio di pesce e potenziali vantaggi in termini di sostenibilità e produzione. Nonostante ciò, manca ancora una dimostrazione clinica diretta e specifica nella popolazione affetta da malattia di Parkinson.

Nel complesso, gli omega-3 di origine algale rappresentano una prospettiva promettente; tuttavia, la definizione del loro ruolo clinico richiede ulteriori studi ben progettati, caratterizzati da maggiore standardizzazione delle formulazioni e da una più elevata omogeneità metodologica.

# **CAPITOLO 1. MALATTIA DI PARKINSON: INQUADRAMENTO CLINICO E RAZIONALE BIOLOGICO**

## **1.1 EPIDEMIOLOGIA E CARICO GLOBALE**

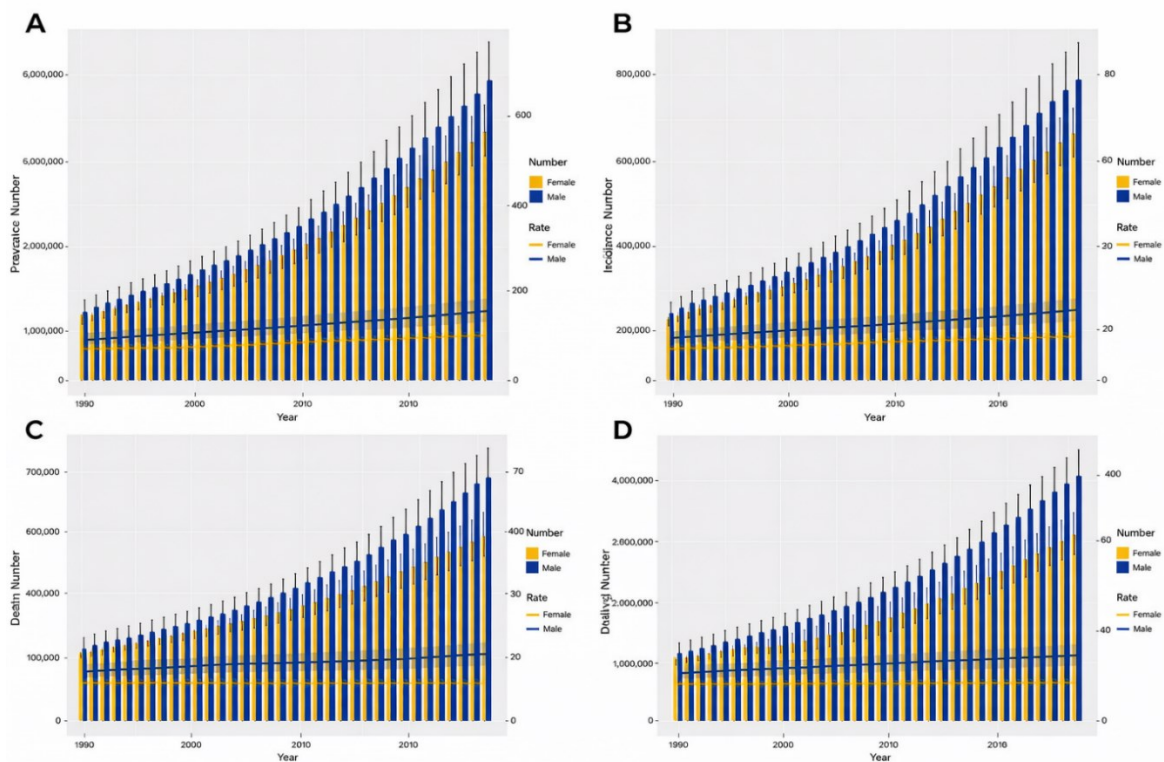
La malattia di Parkinson (PD) rappresenta oggi una delle principali cause di disabilità neurologica a livello mondiale e il suo carico globale è in costante crescita in termini di prevalenza standardizzata per età, disabilità e mortalità, con conseguenze rilevanti sulla qualità di vita e sulla necessità di assistenza continuativa (Wang *et al.*, 2026). Secondo le stime del Global Burden of Disease (GBD), nel 2021 il numero globale di casi era pari a circa 11,8 milioni. Il carico di PD non è soltanto clinico ma anche socioeconomico: la natura cronica e progressiva della malattia comporta un incremento dei bisogni assistenziali, un impatto crescente sui caregiver familiari e una domanda sanitaria e sociale destinata ad aumentare parallelamente all'aumento dei casi.

### **1.1.1 INDICATORI E STRATIFICAZIONI**

Per descrivere in modo comparabile l'epidemiologia di PD tra aree geografiche e nel tempo, vengono frequentemente utilizzati indicatori standardizzati per età derivati dalle stime del GBD 2021 (Wang *et al.*, 2026). In particolare, vengono considerati il tasso di prevalenza standardizzato per età (ASPR), il tasso di incidenza standardizzato per età (ASIR), il tasso di mortalità standardizzato per età e il tasso di anni di vita aggiustati per disabilità standardizzato per età (DALY). Le analisi vengono stratificate per sesso, fasce di età, regioni GBD e quintili di Socio-demographic Index (SDI), così da valutare differenze legate al contesto demografico e socioeconomico. In questo quadro, prevalenza e incidenza rappresentano rispettivamente la dimensione complessiva della popolazione affetta e la velocità di comparsa di nuovi casi, fornendo una fotografia della distribuzione della malattia nelle diverse popolazioni.

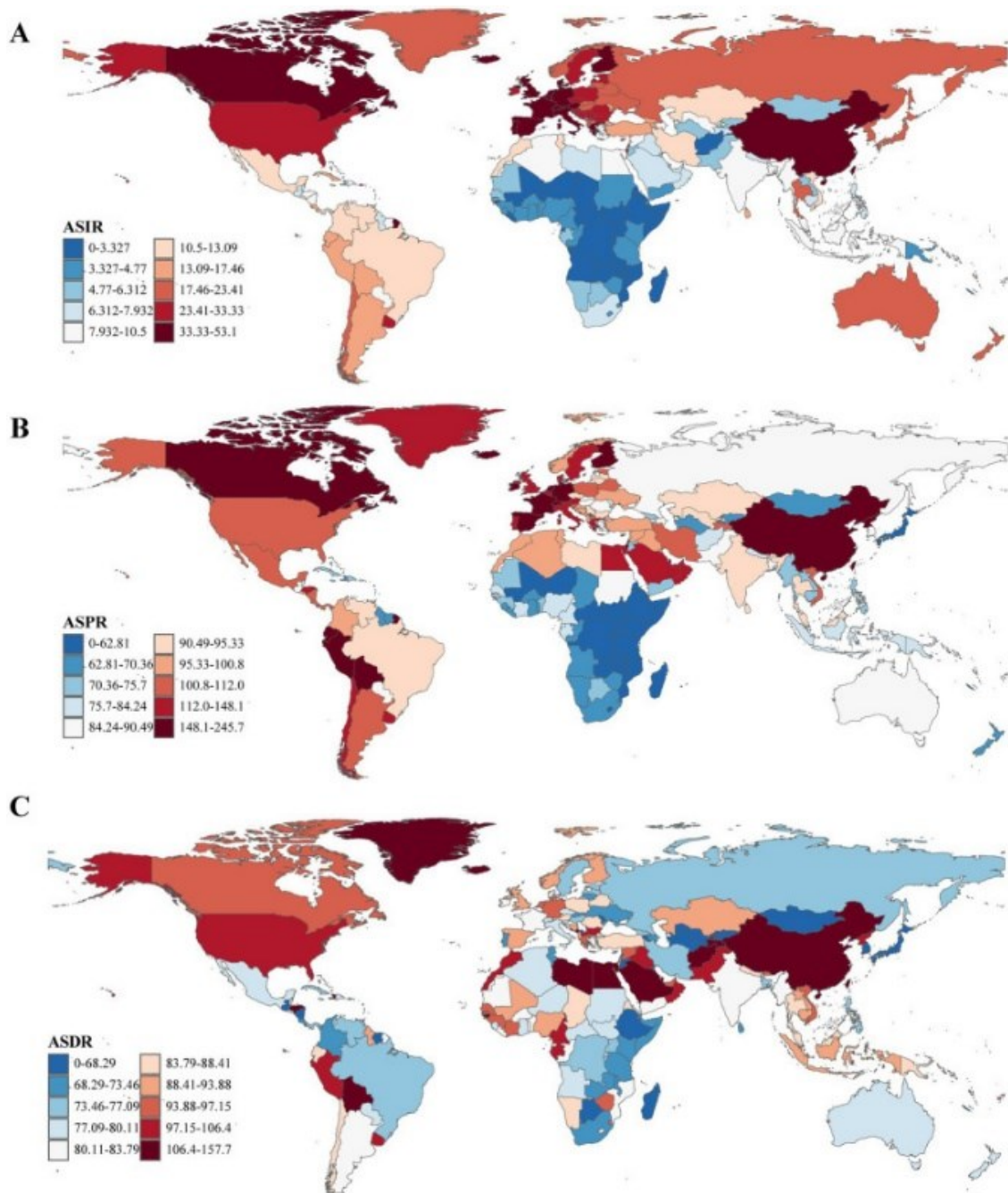
### **1.1.2 TREND DEMOGRAFICI E INVECCHIAMENTO**

Tra il 1990 e il 2021, il carico globale di PD è aumentato in modo marcato (Luo *et al.*, 2024; Wang *et al.*, 2026). In particolare, il numero di casi prevalenti è passato da 3,1 milioni nel 1990 a 11,8 milioni nel 2021, con un incremento di 3,74 volte, mentre i casi incidenti sono aumentati da 420 mila a 1,3 milioni, pari a un incremento di 3,20 volte (Figura 1).



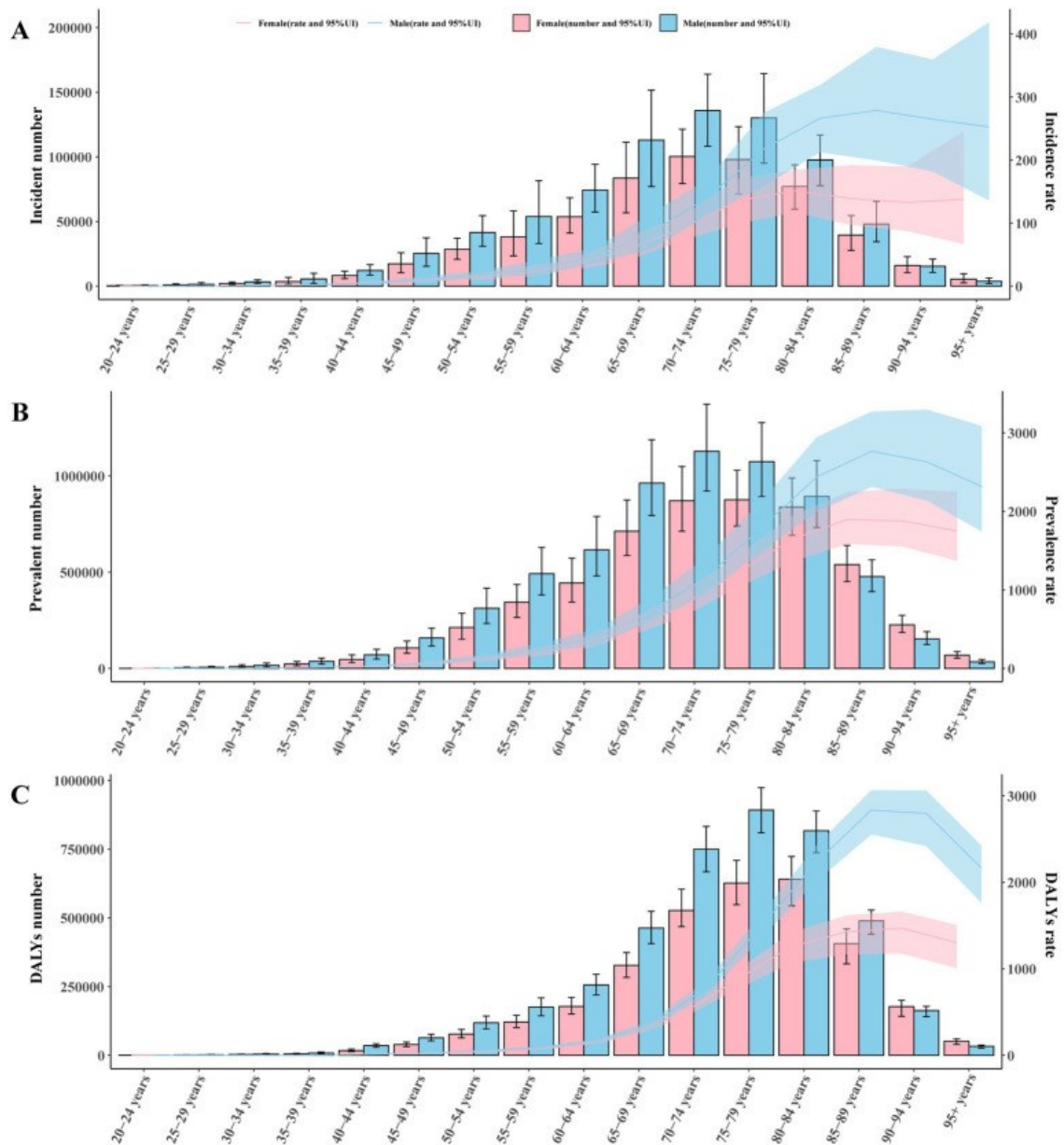
**Figura 1:** Tendenze nei casi a tutte le età e nei tassi standardizzati per età di prevalenza, incidenza, mortalità e DALY del Parkinson per sesso dal 1990 al 2021. (A) Numero e tasso di prevalenza. (B) Numero e tasso di incidenza. (C) Numero e tasso di mortalità. (D) Numero e tasso di DALY. DALY: anni di vita aggiustati per disabilità; PD: malattia di Parkinson (Wang *et al.*, 2026).

Le regioni con elevato Socio-demographic Index (SDI) presentano valori di ASPR, ASIR e ASDR generalmente più alti rispetto alle regioni con SDI basso. Inoltre, il carico globale di PD mostra una marcata eterogeneità geografica tra i 204 paesi e territori considerati. Valori elevati di ASPR e ASIR si osservano, ad esempio, in Cina e in diversi paesi del Nord America, mentre nella maggior parte dei paesi africani il carico globale risulta relativamente inferiore. Un andamento analogo si osserva anche per l'ASDR, con valori generalmente più elevati nelle regioni ad alto SDI rispetto a quelle a basso SDI (Figura 2).



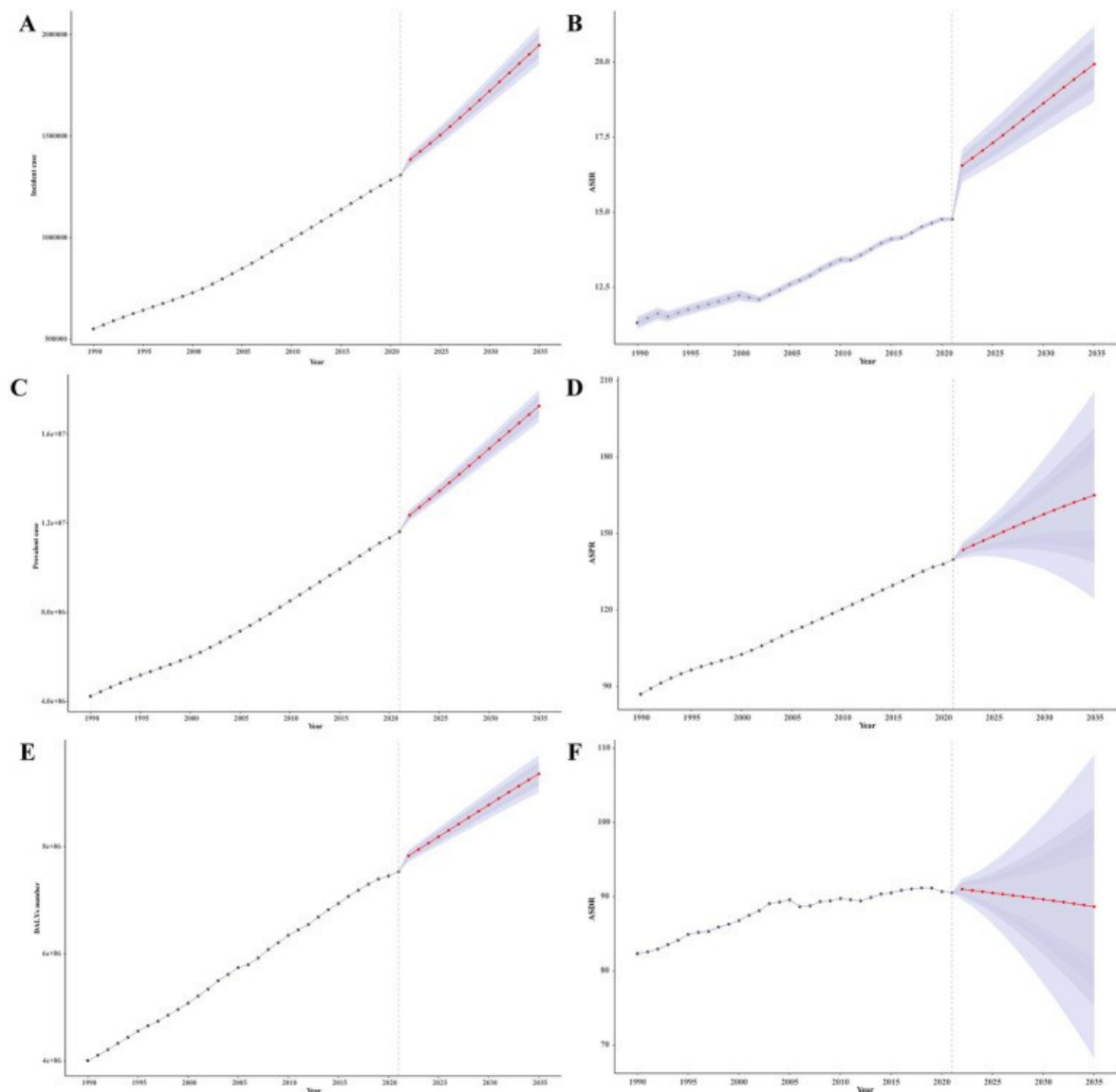
**Figura 2:** Distribuzione geografica dell'incidenza, della prevalenza e della mortalità standardizzati per età della malattia di Parkinson. A, ASIR; B, ASPR; C, ASDR (Luo *et al.*, 2024).

L'età rappresenta uno dei principali determinanti epidemiologici della malattia. La prevalenza aumenta soprattutto dopo i 50 anni, con una crescita marcata tra i 60 e gli 89 anni e un picco del numero di casi nelle fasce di età più avanzate in entrambi i sessi. Un andamento analogo si osserva per l'incidenza, che cresce progressivamente dopo i 50 anni e raggiunge i valori più elevati tra i 70 e gli 84 anni. Anche i DALY mostrano un incremento netto con l'avanzare dell'età, con un carico particolarmente rilevante nelle classi anziane. In quasi tutte le fasce di età, incidenza, prevalenza e DALY risultano più elevati negli uomini rispetto alle donne, con differenze particolarmente evidenti dopo i 65 anni (Figura 3).



**Figura 3:** Distribuzione per età e sesso dell'incidenza, della prevalenza e dei DALY associati alla malattia di Parkinson. A, incidenza; B, prevalenza; C, DALY. Le barre rappresentano i numeri assoluti per classe di età e sesso, mentre le linee mostrano i tassi specifici per età con intervalli di incertezza al 95% (Luo *et al.*, 2024).

Le proiezioni future del carico di PD, ottenute mediante modello BAPC, indicano che entro il 2035 i casi incidenti, i casi prevalenti e il numero complessivo di DALY continueranno ad aumentare. In particolare, i casi incidenti passerebbero da circa 1,31 milioni nel 2021 a circa 1,95 milioni nel 2035, mentre i casi prevalenti aumenterebbero da circa 11,63 a 17,27 milioni. Nello stesso intervallo, anche il numero di DALY crescerebbe da circa 7,53 a 9,36 milioni. Anche i tassi standardizzati per età mostrano un incremento per alcuni indicatori chiave. L'ASIR aumenterebbe da 14,62 a 20,20 per 100.000 abitanti e l'ASPR da 139,79 a 165,05 per 100.000 tra il 2021 e il 2035. Al contrario, l'ASDR mostrerebbe una lieve riduzione, passando da 90,53 a 88,66 per 100.000 nello stesso periodo (Figura 4).



**Figura 4:** Proiezioni future del carico globale della malattia di Parkinson dal 2022 al 2035 basate sul modello BAPC. A, numero di casi incidenti; B, ASIR; C, numero di casi prevalenti; D, ASPR; E, numero di DALY; F, ASDR. Le linee nere rappresentano i dati osservati fino al 2021, mentre le linee rosse mostrano le stime previsionali con i relativi intervalli di incertezza (Luo *et al.*, 2024).

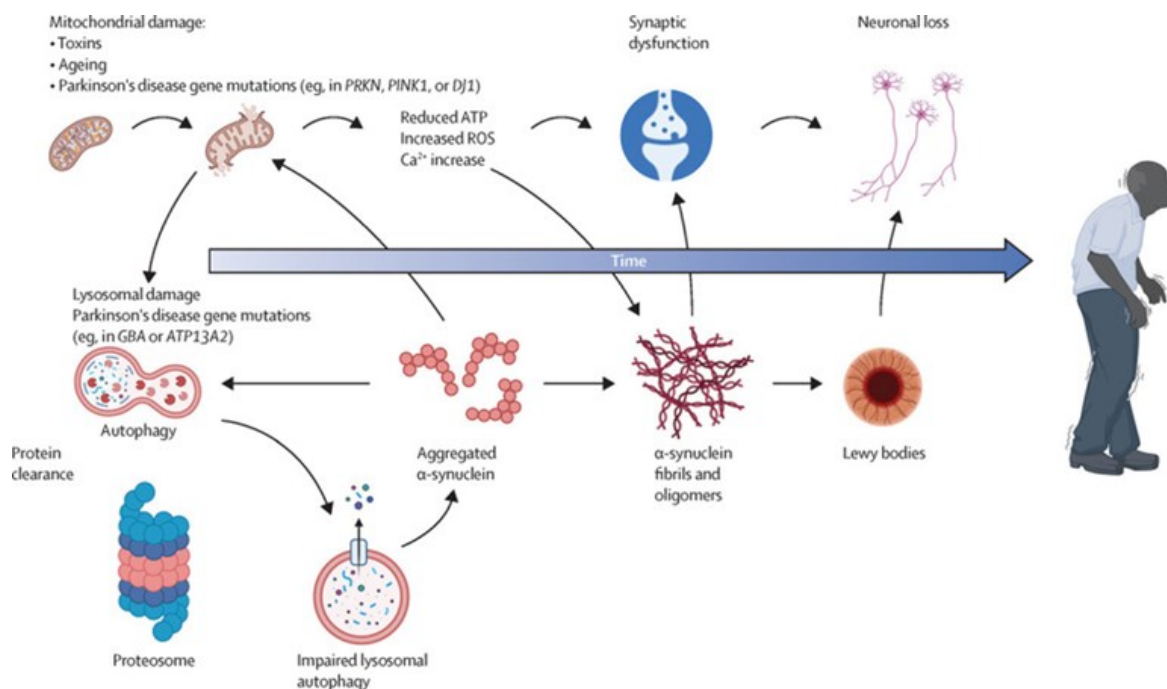
Nel complesso, queste proiezioni suggeriscono che PD è destinata a coinvolgere un numero crescente di persone nei prossimi anni, con un impatto sempre più rilevante sui sistemi sanitari e assistenziali, nonostante una relativa stabilità o lieve riduzione di alcuni indicatori standardizzati di carico di malattia.

## 1.2 FISIOPATOLOGIA DELLA MALATTIA

La fisiopatologia di PD può essere interpretata come il risultato di un'interazione dinamica tra fattori genetici, ambientali e invecchiamento, che converge su un insieme di processi cellulari interconnessi (Moradi Vastegani *et al.*, 2023; Morris *et al.*, 2024). Tra i tratti neuropatologici più rilevanti vi è la neurodegenerazione del sistema nigrostriatale, con

perdita progressiva dei neuroni dopaminergici della substantia nigra e conseguente compromissione della trasmissione dopaminergica; tuttavia, tale danno non rappresenta un evento isolato, ma l'esito di una rete di alterazioni che coinvolgono più compartimenti e funzioni cellulari. Sul piano genetico, sono state descritte forme monogeniche o ad alta penetranza associate a mutazioni in geni coinvolti nel controllo di qualità mitocondriale e nella proteostasi, tra cui LRRK2, PRKN, PINK1 e PARK7 (DJ-1). Accanto a queste, numerosi studi di associazione hanno identificato varianti che contribuiscono alla suscettibilità della malattia, includendo loci in SNCA e GBA1, rilevanti anche per il loro legame con l'accumulo di  $\alpha$ -sinucleina e con la funzione lisosomiale. Parallelamente, revisioni sistematiche e meta-analisi riportano associazioni tra PD e diversi fattori ambientali, tra cui esposizione a pesticidi e lesioni cerebrali traumatiche; alcune condizioni psichiatriche come ansia e depressione sono state anch'esse riportate in associazione a PD, sebbene la direzione del rapporto e la distinzione tra fattori di rischio e manifestazioni prodromiche richiedano un'interpretazione prudente.

L'identificazione delle forme genetiche di PD e dei principali loci di suscettibilità ha chiarito che molti determinanti del rischio convergono su un numero limitato di processi cellulari fondamentali. In particolare, i geni coinvolti nel controllo di qualità mitocondriale e nella proteostasi, come quelli legati alla mitofagia e alla funzione lisosomiale, insieme ad alterazioni del traffico endocitico e della segnalazione cellulare, hanno contribuito a definire un quadro patogenetico in cui più compartimenti intracellulari risultano interdipendenti. In questo scenario, la compromissione dell'omeostasi interorganellare, la disfunzione mitocondriale e lisosomiale, lo stress del reticolo endoplasmatico e le alterazioni del metabolismo lipidico e del traffico endocitico possono ridurre la capacità della cellula di mantenere la proteostasi e di eliminare componenti danneggiati. La ridotta efficienza del sistema ubiquitina-proteasoma e della via autofagico-lisosomiale, insieme a difetti di mitofagia e controllo di qualità mitocondriale, favorisce l'accumulo di specie proteiche anomale e la disfunzione bioenergetica, con incremento di specie reattive dell'ossigeno e squilibri del calcio intracellulare. In tale contesto, l' $\alpha$ -sinucleina può accumularsi e organizzarsi in oligomeri e fibrille, fino alla formazione di corpi e neuriti di Lewy, associati a disfunzione sinaptica e progressione neurodegenerativa. Parallelamente, anomalie del traffico intracellulare e della funzione endosomiale-lisosomiale possono amplificare l'inefficienza dei sistemi di degradazione e contribuire ulteriormente all'accumulo proteico (Figura 5).



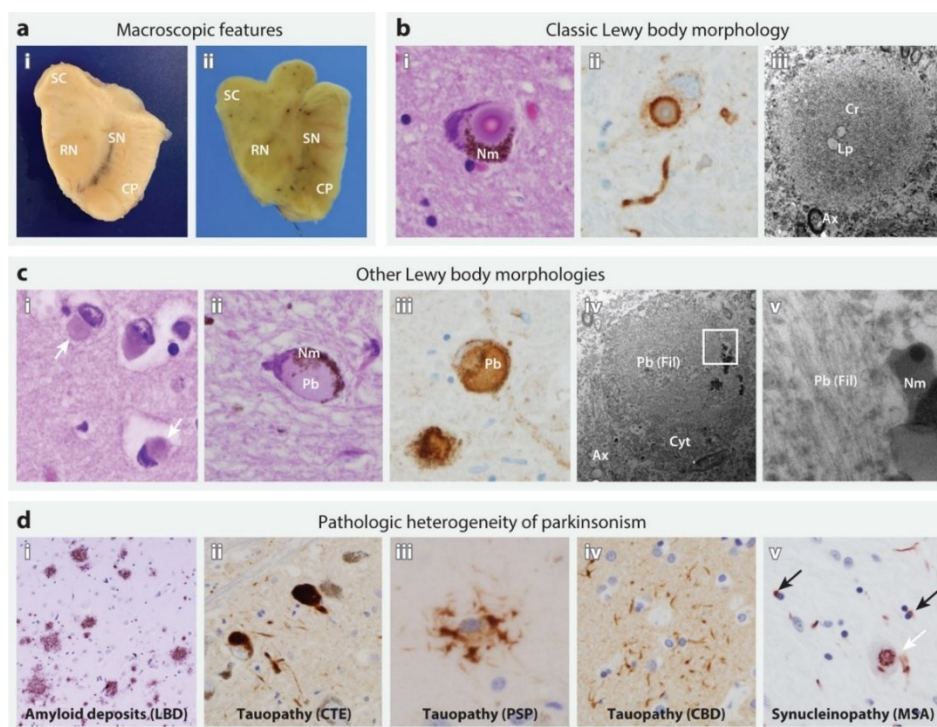
**Figura 5:** Schema integrativo dei principali meccanismi patogenetici nella malattia di Parkinson. La figura riassume l'interazione tra disfunzione mitocondriale, danno lisosomiale, ridotta clearance proteica e aggregazione dell' $\alpha$ -sinucleina, con progressiva disfunzione sinaptica e perdita neuronale (Morris *et al.*, 2024).

La risposta immunitaria e neuroinfiammatoria rappresenta un ulteriore elemento integrativo: l'attivazione microgliale, le alterazioni immunitarie periferiche e l'interazione tra segnali infiammatori, disfunzione mitocondriale e forme aberranti di  $\alpha$ -sinucleina possono sostenere un ambiente cronico di stress cellulare. Nel complesso, questi meccanismi si configurano come circuiti di feedback che si rinforzano reciprocamente e contribuiscono alla vulnerabilità e alla perdita dei neuroni dopaminergici della substantia nigra.

### 1.2.1 $\alpha$ -SINUCLEINA, PROTEOSTASI E DISFUNZIONE LISOSOMIALE

L' $\alpha$ -sinucleina è una proteina neuronale abbondante, arricchita a livello sinaptico e presumibilmente coinvolta in processi legati alla neurotrasmissione (Ye *et al.*, 2023; Morris *et al.*, 2024). In condizioni fisiologiche, l' $\alpha$ -sinucleina può esistere in equilibrio tra una forma solubile non strutturata e una conformazione legata ai lipidi costituita da ripetizioni alfa-eliche anfipatiche. Nella PD, l' $\alpha$ -sinucleina può andare incontro a modificazioni post traduzionali, come la fosforilazione, e assumere conformazioni patologiche ricche in foglietti  $\beta$ , capaci di aggregare. L'aggregazione patologica dell' $\alpha$ -sinucleina viene generalmente descritta come un processo progressivo che può iniziare con la formazione di specie oligomeriche solubili e progredire verso l'assemblaggio in fibrille amiloidi e strutture insolubili di ordine superiore, fino alla comparsa di neuriti e corpi di Lewy, associati a disfunzione sinaptica e alla progressione neurodegenerativa. Sebbene l' $\alpha$ -sinucleina rappresenti un componente centrale di tali inclusioni, esse comprendono anche numerose

altre proteine e, secondo analisi ultrastrutturali, abbondanti membrane lipidiche e organelli dismorfici, inclusi lisosomi e mitocondri, suggerendo un legame stretto con i sistemi cellulari deputati alla degradazione e al controllo di qualità (Figura 6).



**Figura 6:** Caratteristiche neuropatologiche della patologia a corpi di Lewy. La figura mostra la perdita di pigmentazione della substantia nigra e diverse morfologie di corpi e neuriti di Lewy, evidenziate con colorazioni istologiche, immunoreattività per  $\alpha$ -sinucleina e microscopia elettronica (Ye *et al.*, 2023).

In questo contesto, il sistema autofagia-lisosomiale e il sistema ubiquitina-proteasoma mediano la degradazione selettiva di specie proteiche anomale o mal ripiegate, e un declino della capacità di eliminazione di queste vie è stato implicato nella patobiologia del PD. I lisosomi sono coinvolti nell'autofagia e nella mitofagia e forniscono percorsi fondamentali per eliminare proteine anomale o accumulate. La degradazione dell' $\alpha$ -sinucleina è in larga parte dipendente dai lisosomi e la compromissione lisosomiale può influenzarne il turnover, determinando un aumento dei livelli cellulari e favorendone l'aggregazione.

Tra i principali determinanti genetici associati alla funzione lisosomiale, un ruolo rilevante è attribuito a GBA1, le cui mutazioni possono ridurre l'attività dell'enzima lisosomiale  $\beta$ -glucocerebrosidasi acida (GCase). È stato descritto un rapporto bidirezionale tra GCase e  $\alpha$ -sinucleina, configurando un circuito di feedback che può contribuire al progressivo accumulo di  $\alpha$ -sinucleina. La ridotta attività della GCase è associata all'accumulo di glucosilceramide (GlcCer), che può essere deacilata dalla ceramidasi acida lisosomiale a glucosilsfingosina, e a una successiva attivazione di astrociti e microglia con rilascio di mediatori pro-infiammatori e sviluppo di neuroinfiammazione.

## 1.2.2 MECCANISMI MITOCONDRIALI

I mitocondri rappresentano uno dei nodi centrali del processo neurodegenerativo nel PD. Essi sono essenziali non solo per la produzione di energia cellulare, ma anche per la regolazione di processi di segnalazione che influenzano sopravvivenza, adattamento e vulnerabilità neuronale (Morris *et al.*, 2024). Il danno sinaptico e la disfunzione mitocondriale sono considerati eventi precoci nella patogenesi del PD, e le alterazioni della struttura e della dinamica mitocondriale sono associate ad aumento della produzione di specie reattive dell'ossigeno, squilibri del calcio intracellulare e riduzione della sintesi di ATP. Sia fattori genetici sia fattori ambientali sono stati associati alla disfunzione mitocondriale nel PD. Le evidenze epidemiologiche che collegano l'esposizione ai pesticidi al rischio di malattia, insieme all'osservazione di casi di PD indotto da MPTP, supportano il coinvolgimento di tossine capaci di danneggiare selettivamente la substantia nigra attraverso l'inibizione del complesso I mitocondriale. In accordo con queste osservazioni, una riduzione dell'attività del complesso I è stata descritta sia in pazienti con PD sia in modelli sperimentali in vitro e in vivo indotti da neurotossine o da alterazioni genetiche. Inoltre, mutazioni in diversi geni associati a forme monogeniche o sindromi parkinsoniane, tra cui SNCA, PRKN, PINK1, DJ1, LRRK2, ATP13A2, PLA2G6, FBXO7, VPS35, CHCHD2 e VPS13C, sono state messe in relazione con alterazioni della produzione energetica mitocondriale, della generazione di specie reattive dell'ossigeno, della biogenesi mitocondriale e dei sistemi di controllo di qualità.

I neuroni, e in particolare i neuroni dopaminergici, presentano un elevato fabbisogno energetico, che richiede una funzione bioenergetica mitocondriale efficiente per il normale funzionamento e la sopravvivenza cellulare. In questo contesto, la mitofagia, intesa come eliminazione selettiva dei mitocondri danneggiati o ridondanti attraverso le vie autofagiche, risulta fondamentale per il mantenimento dell'omeostasi mitocondriale. PINK1 e PRKN sono tra i geni maggiormente coinvolti nel controllo di qualità mitocondriale in condizioni di stress o danno mitocondriale, mentre è stato anche riportato che la mutazione LRRK2 Gly2019Ser, la più comune tra quelle associate al PD, compromette la mitofagia basale in vivo, suggerendo il possibile coinvolgimento di più forme di controllo mitocondriale nella sopravvivenza neuronale.

Ulteriori evidenze indicano che la relazione tra mitocondri e  $\alpha$ -sinucleina è bidirezionale. Da un lato, l' $\alpha$ -sinucleina aggregata può permeabilizzare la membrana mitocondriale e compromettere la catena di trasporto degli elettroni, favorendo processi apoptotici mediati

dallo stress ossidativo; dall'altro, la disfunzione mitocondriale e la sovrapproduzione di specie reattive dell'ossigeno possono facilitare la formazione di oligomeri solubili e fibrille insolubili di  $\alpha$ -sinucleina. Questo circuito contribuisce a rafforzare il legame tra alterazioni energetiche, danno redox e progressione neurodegenerativa.

### 1.2.3 ENDOCITOSI E TRAFFICO CELLULARE

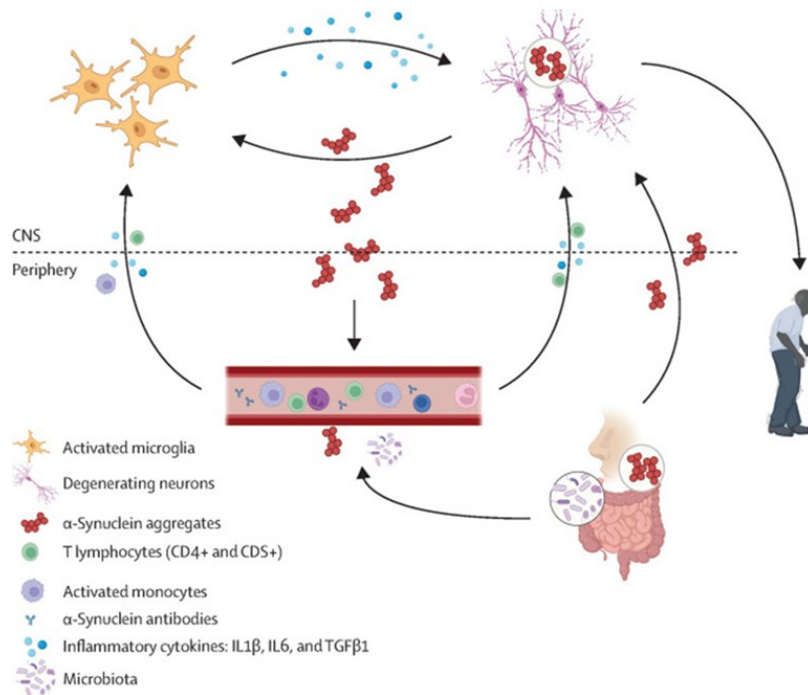
Il coinvolgimento di LRRK2 e VPS35 nella patogenesi del PD suggerisce un ruolo rilevante delle alterazioni dell'endocitosi e del traffico intracellulare (Morris *et al.*, 2024). Dopo l'endocitosi, la formazione dell'endosoma precoce può essere seguita dal riciclo verso la membrana plasmatica, dal trasporto retrogrado verso la rete trans-Golgi oppure dalla maturazione endosomiale, con successivo instradamento verso la fusione e la degradazione lisosomiale. Alterazioni di questi processi possono quindi compromettere il corretto smistamento di proteine e membrane e contribuire alla disfunzione dei sistemi di degradazione intracellulare.

LRRK2 codifica una chinasi le cui mutazioni patogene aumentano la fosforilazione di diverse proteine Rab, tra cui RAB10, RAB12 e RAB29. Le proteine Rab partecipano in modo cruciale all'endocitosi e al traffico lisosomiale; di conseguenza, l'iperattivazione di LRRK2 può tradursi in una compromissione della funzione lisosomiale, in una risposta cellulare alterata al danno di membrana, oppure in entrambe. Anche le mutazioni patogene di VPS35 sono state associate all'attivazione di LRRK2, e un'attivazione di questa via è stata riportata anche in forme sporadiche di PD, suggerendo che la via di segnalazione di LRRK2 possa rappresentare un nodo comune nella fisiopatologia della malattia.

### 1.2.4 MECCANISMI IMMUNITARI E INFIAMMATORI

La risposta immunitaria e neuroinfiammatoria rappresenta un importante elemento della fisiopatologia e della progressione del PD (Morris *et al.*, 2024). L'infiammazione è stata identificata come componente della neuropatologia di PD già dagli anni Ottanta, quando nei cervelli post-mortem di pazienti con PD sono stati descritti attivazione microgliale e aumento delle citochine infiammatorie. Evidenze successive hanno mostrato che il segnale infiammatorio non è limitato al sistema nervoso centrale, ma coinvolge anche la periferia, con un aumento di basso grado di citochine circolanti associato a una progressione più rapida della malattia. In questo contesto, i monociti mostrano uno shift verso un fenotipo più pro-infiammatorio, il rapporto neutrofili/linfociti tende ad aumentare e i linfociti T presentano una polarizzazione verso sottopopolazioni pro-infiammatorie, in particolare Th1 e Th17. Si

ritiene inoltre che cellule immunitarie periferiche infiltranti possano raggiungere i siti di danno neuronale e, insieme alla microglia attivata localmente, contribuire al mantenimento di uno stato neuroinfiammatorio cronico. Al tempo stesso, l'attivazione immunitaria può avere anche un ruolo inizialmente favorevole, promuovendo la rimozione di aggregati proteici anomali; la perdita di questo equilibrio potrebbe successivamente contribuire all'accumulo di proteine patologiche e alla progressione del danno neuronale (Figura 7).



**Figura 7:** Interazioni periferico-centrali proposte nei meccanismi immunitari e infiammatori del Parkinson. La figura illustra il possibile dialogo tra aggregati di  $\alpha$ -sinucleina, attivazione microgliale, citochine infiammatorie, cellule immunitarie periferiche e microbiota intestinale, evidenziando il ruolo delle interazioni tra periferia e sistema nervoso centrale nella neuroinfiammazione associata alla malattia (Morris *et al.*, 2024).

Resta tuttavia dibattuto se l'attivazione immunitaria rappresenti un determinante primario della progressione della malattia oppure un fenomeno secondario. Nonostante ciò, le evidenze genetiche ed epidemiologiche supportano l'ipotesi che la componente immunitaria possa contribuire in modo diretto, almeno in una parte dei casi, alla fisiopatologia del PD. Il legame tra rischio di malattia e varianti comuni nella regione HLA è ormai ben documentato, così come il coinvolgimento di geni associati a forme monogeniche, tra cui LRRK2, che risulta altamente espresso nelle cellule immunitarie. Anche l'osservazione che l'uso di immunosoppressori e corticosteroidi sia stato associato a una riduzione del rischio di PD in studi epidemiologici rafforza l'interesse per questa componente, pur senza consentire conclusioni causali.

In presenza di una predisposizione immunogenetica, diversi fattori possono contribuire ad attivare risposte infiammatorie dannose. Forme aberranti di  $\alpha$ -sinucleina possono innescare

una risposta immunitaria innata attraverso il legame con recettori Toll-like su microglia e monociti periferici, oltre a indurre una risposta adattativa mediata dalle cellule T. Le risposte T specifiche per  $\alpha$ -sinucleina sono state messe in relazione ad alleli di rischio nel locus HLA, e peptidi derivati dall' $\alpha$ -sinucleina hanno mostrato la capacità di legarsi a tali molecole in vitro, suggerendo un possibile meccanismo di connessione tra genetica e risposta immunitaria. Anche la disfunzione mitocondriale potrebbe contribuire all'attivazione immunitaria: antigeni mitocondriali possono infatti essere presentati tramite molecole MHC di classe I alle cellule T CD8, in un processo regolato da PRKN e PINK1.

Tra i possibili fattori scatenanti ambientali dell'infiammazione rientrano agenti infettivi che possono penetrare attraverso l'intestino e le vie nasali. È stato inoltre proposto che l' $\alpha$ -sinucleina possa partecipare alla risposta innata alle infezioni, mentre nel microbiota intestinale dei pazienti con PD sono stati descritti cambiamenti compatibili con una maggiore rappresentazione di specie pro-infiammatorie e una ridotta produzione di acidi grassi a catena corta ad azione antinfiammatoria. L'infiammazione intestinale potrebbe collegarsi alla patologia cerebrale attraverso diverse vie, tra cui aumento della permeabilità intestinale, diffusione di mediatori infiammatori nel circolo sanguigno e attraverso la barriera ematoencefalica, promozione dell'aggregazione di  $\alpha$ -sinucleina nei neuroni enterici con possibile diffusione attraverso il nervo vago, oppure attivazione di cellule T specifiche per  $\alpha$ -sinucleina nell'intestino con successivo traffico verso il cervello.

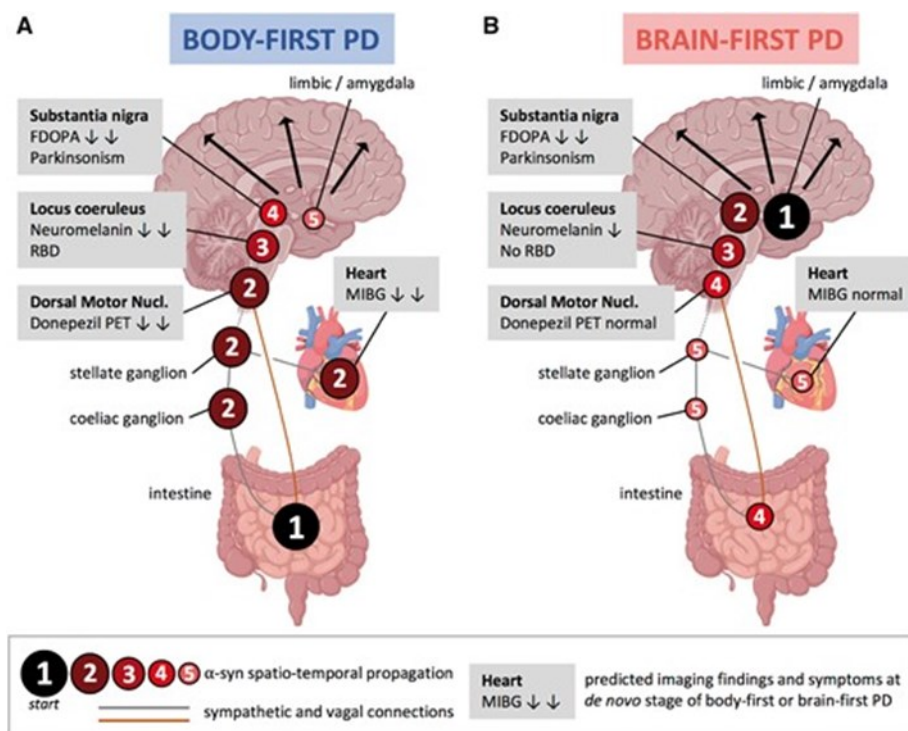
Nel complesso, esistono abbondanti evidenze a favore di una componente immunitaria nel PD, strettamente intrecciata con la predisposizione genetica, l'aggregazione dell' $\alpha$ -sinucleina e la disfunzione mitocondriale. Alterazioni immunitarie sono state descritte già nelle fasi precoci della malattia, ma rimane ancora incompletamente chiarito come la componente immunitaria evolva nel tempo e in che misura l'equilibrio tra azioni neuroprotettive e neurotossiche vari in funzione dello stadio di malattia.

#### 1.2.5 MODELLI DI PROGRESSIONE DELLA PATOLOGIA DA $\alpha$ -SINUCLEINA NEL PARKINSON

Negli ultimi anni è stato proposto un modello interpretativo secondo cui la progressione della patologia da  $\alpha$ -sinucleina nella malattia potrebbe non seguire una traiettoria univoca, ma svilupparsi secondo sottotipi distinti (Horsager and Borghammer, 2024). In questo quadro, un fenotipo body first ipotizza un'origine periferica della patologia, in particolare a livello del sistema nervoso enterico, con successiva diffusione verso il tronco encefalico e il circuito nigrostriatale; al contrario, un fenotipo brain first propone un'origine centrale, per esempio

in strutture del sistema olfattivo o in aree limbiche, con estensione secondaria verso il sistema nervoso periferico.

Questo modello è stato utilizzato per interpretare l'eterogeneità clinica e temporale della malattia, in particolare la diversa sequenza di comparsa dei sintomi motori e non motori e la variabilità del coinvolgimento autonomico nelle fasi prodromiche. In particolare, il sottotipo body first è stato frequentemente associato a una più precoce compromissione autonoma e al disturbo comportamentale del sonno REM, mentre il sottotipo brain first è stato più frequentemente associato a un interessamento nigrostriatale relativamente precoce e a una minore evidenza iniziale di coinvolgimento autonomico periferico (Figura 8).



**Figura 8:** Rappresentazione schematica dei modelli body-first e brain-first nella malattia di Parkinson. La figura illustra due possibili traiettorie di diffusione della patologia da  $\alpha$ -sinucleina, con esordio periferico nel fenotipo body-first ed esordio centrale nel fenotipo brain-first, evidenziando il differente coinvolgimento di intestino, cuore, tronco encefalico e circuito nigrostriatale (Horsager *et al.*, 2020).

Va tuttavia sottolineato che si tratta di un modello utile soprattutto come cornice interpretativa e non di una classificazione assoluta. Le revisioni più recenti evidenziano infatti che non tutti i casi di PD sono pienamente riconducibili a una progressione rigidamente body first o brain first, e che persiste una significativa eterogeneità biologica e clinica. In questo senso, tali sottotipi possono essere considerati come traiettorie prevalenti di diffusione della patologia da  $\alpha$ -sinucleina, più che come categorie nette e universalmente applicabili.

### 1.3 LIMITI DELLE TERAPIE ATTUALI

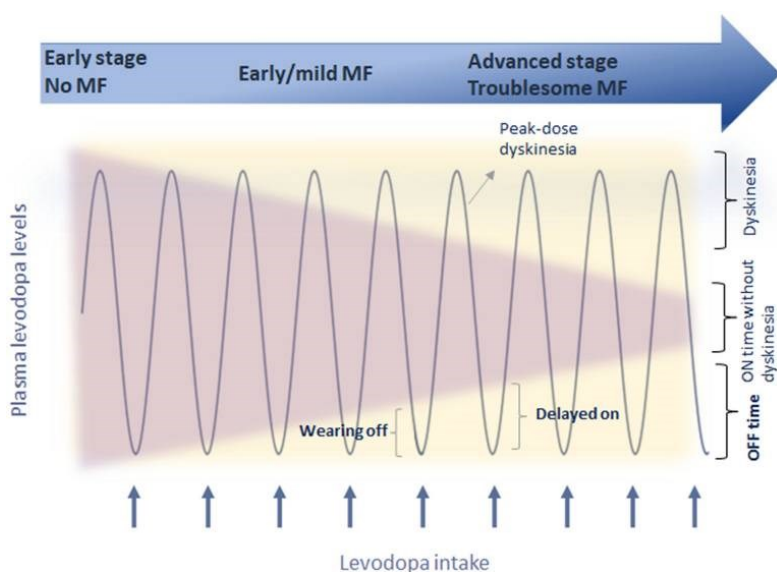
I pazienti con PD presentano una combinazione di manifestazioni motorie e non motorie che incidono sulla qualità di vita e sul carico assistenziale (Vijjaratnam *et al.*, 2021). I sintomi non motori, in particolare quelli neuropsichiatrici e cognitivi, contribuiscono in modo rilevante alla disabilità e possono essere presenti anche nelle fasi iniziali, talvolta prima dell'esordio motorio. Inoltre, una parte delle manifestazioni non motorie può essere influenzata dagli stessi trattamenti sintomatici, rendendo complessa la distinzione tra progressione della malattia ed effetti iatrogeni. Ad oggi non sono disponibili terapie curative e i trattamenti attualmente impiegati sono prevalentemente sintomatici, con un impatto che tende a ridursi con la progressione della malattia. In questo contesto, l'aumento atteso dell'incidenza rende prioritario lo sviluppo di strategie potenzialmente capaci di modificare il decorso di malattia.

#### 1.3.1 TERAPIE DOPAMINERGICHE

La terapia dopaminergica rappresenta la principale strategia farmacologica per il controllo dei sintomi motori e si basa sul potenziamento della trasmissione dopaminergica mediante levodopa, inibitori delle monoamino ossidasi di tipo B e agonisti dopaminergici, impiegati in monoterapia o in combinazione (Church, 2021). La scelta del trattamento iniziale è guidata dal bilancio tra il rischio di effetti avversi neuropsichiatrici associati agli agonisti dopaminergici e la comparsa, nel tempo, di discinesie e fluttuazioni motorie legate alla levodopa. La combinazione della levodopa con un inibitore periferico della decarbossilasi rappresenta l'opzione con il maggiore beneficio sintomatico complessivo. Sono inoltre impiegate strategie mirate a stabilizzare la risposta dopaminergica e a gestire le fluttuazioni, incluse formulazioni e modalità di somministrazione orientate a una stimolazione più continua. Gli agonisti dopaminergici possono essere utilizzati sia nelle fasi iniziali sia come terapia aggiuntiva, anche per attenuare i periodi "off", ma in una quota di pazienti sono associati a effetti indesiderati rilevanti, tra cui i disturbi del controllo degli impulsi. Gli inibitori delle MAO-B e, nei casi indicati, gli inibitori delle COMT possono essere impiegati come approcci di supporto per modulare la disponibilità dopaminergica e ottimizzare la terapia con levodopa, in particolare in presenza di fluttuazioni motorie.

### 1.3.2 EFFETTI COLLATERALI E PROGRESSIONE

Con la progressione della malattia e l'esposizione prolungata alle terapie dopaminergiche, il controllo dei sintomi motori tende a complicarsi per la comparsa di fluttuazioni motorie e di episodi OFF, spesso accompagnati nel tempo da discinesie (Fabbri, Barbosa and Rascol, 2023; Debove et al., 2024; Pirker et al., 2026). La gestione clinica richiede quindi un'ottimizzazione continua della terapia, includendo strategie mirate a ridurre il periodo OFF e a stabilizzare la risposta, ma la necessità di intervenire ripetutamente sul trattamento riflette la natura dinamica e progressiva della condizione (Figura 9).



**Figura 9:** Comparsa delle complicanze motorie nel corso della progressione della malattia di Parkinson. La figura schematizza l'evoluzione delle fluttuazioni motorie e delle discinesie in relazione all'assunzione di levodopa e alla progressiva riduzione della finestra terapeutica (Fabbri, Barbosa and Rascol, 2023).

Parallelamente alle complicanze motorie, possono emergere effetti collaterali neuropsichiatrici e comportamentali, tra cui disturbi del controllo degli impulsi associati alla terapia dopaminergica, e manifestazioni non motorie complesse come la psicosi di PD, che può essere aggravata dai trattamenti sintomatici in pazienti vulnerabili, con impatto rilevante su qualità di vita e carico assistenziale. La gestione dei comportamenti impulsivi e compulsivi è ulteriormente complessa perché la riduzione, anche lenta e graduale, o la sospensione degli agonisti dopaminergici può associarsi, in una quota di pazienti, a una sindrome da astinenza con sintomi non motori e possibile impatto sulla qualità di vita.

Nel complesso, questi limiti terapeutici si intrecciano con la progressione multisistemica della malattia, in cui una quota crescente di disabilità è sostenuta da sintomi non motori; le evidenze disponibili indicano che, nonostante i progressi, le opzioni terapeutiche per molti di questi sintomi rimangono complessivamente limitate rispetto alla loro prevalenza e al loro impatto clinico.

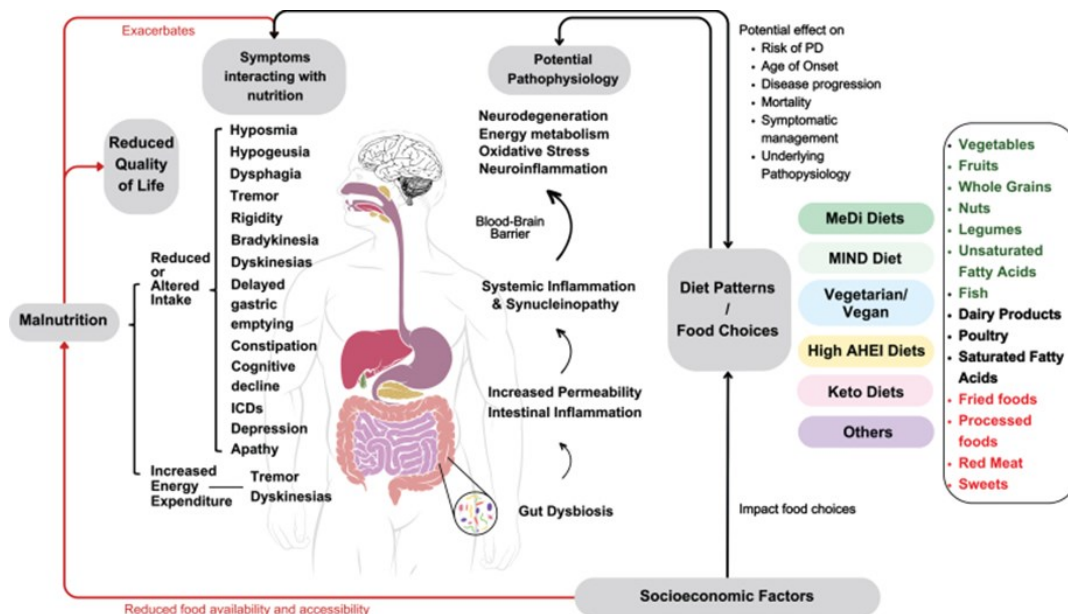
## 1.4 RAZIONALE PER STRATEGIE-DIETETICHE

A supporto dell'ottimizzazione delle strategie farmacologiche e non farmacologiche disponibili, si è sviluppato un interesse per approcci complementari in grado di modulare processi biologici trasversali implicati nella neurodegenerazione (Anwar *et al.*, 2024). Le strategie dietetiche si inseriscono in questo quadro come interventi potenzialmente capaci di influenzare vie quali neuroinfiammazione, stress ossidativo, metabolismo lipidico e integrità di membrana, senza sostituire le terapie standard ma con l'obiettivo di contribuire a una gestione più ampia e integrata della malattia.

### 1.4.1 RUOLO DELLA DIETA NELLE MALATTIE NEURODEGENERATIVE

Nelle malattie neurodegenerative, inclusa PD, è crescente l'interesse per la dieta come determinante modificabile potenzialmente in grado di influenzare rischio, decorso clinico e carico complessivo di malattia (Tosefsky *et al.*, 2024). Le conoscenze attualmente disponibili, in larga parte di natura osservazionale, suggeriscono associazioni tra specifici pattern alimentari e rischio o caratteristiche cliniche della malattia, mentre gli studi interventistici randomizzati sono ancora relativamente pochi e spesso eterogenei per disegno, durata e risultati.

In questo contesto, la letteratura recente tende a privilegiare l'analisi dell'intera dieta rispetto ai singoli nutrienti, poiché essa riflette meglio la complessità delle interazioni tra componenti alimentari e stato metabolico e infiammatorio dell'organismo. Per quanto riguarda PD, alcune revisioni hanno evidenziato che la dieta mediterranea e la dieta MIND sono state associate, negli studi osservazionali, a indicatori favorevoli quali rischio, età di esordio o progressione, pur a fronte di una scarsità di trial randomizzati che non consente conclusioni definitive sul piano causale (Figura 10).



**Figura 10:** Relazione bidirezionale tra dieta, stato nutrizionale e malattia di Parkinson. La figura schematizza come sintomi motori e non motori possano influenzare introito alimentare, stato nutrizionale e qualità di vita, e come gli stili dietetici possano a loro volta interagire con processi rilevanti per la patogenesi, tra cui disbiosi intestinale, infiammazione sistemica, stress ossidativo e neurodegenerazione (Tosefsky *et al.*, 2024).

In parallelo, revisioni sistematiche recenti suggeriscono che l'aderenza a stili alimentari globalmente salutari sia frequentemente associata a un rischio inferiore di PD, mentre diete di tipo occidentale risultano associate a un rischio maggiore.

L'interesse per strategie nutrizionali deriva quindi dalla possibilità di intervenire su processi biologici ampi, condivisi da più condizioni neurodegenerative, pur mantenendo una lettura prudente dei dati e distinguendo chiaramente tra associazioni epidemiologiche e prove di efficacia clinica.

#### 1.4.2 INTRODUZIONE AGLI OMEGA 3 COME POTENZIALI MODULATORI BIOLOGICI

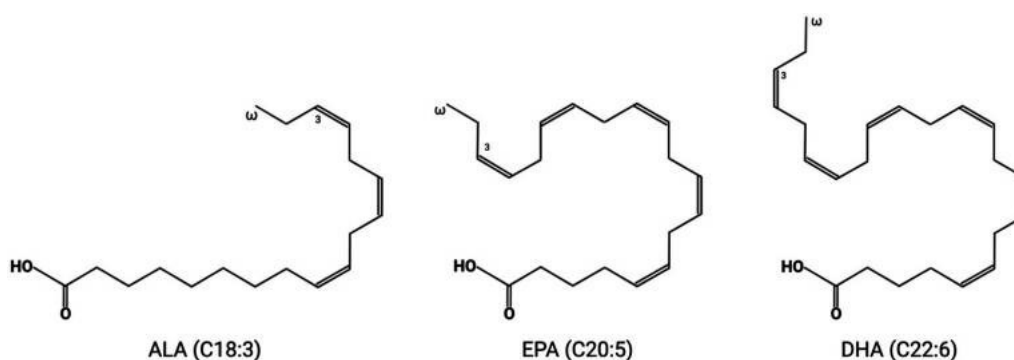
Gli acidi grassi omega 3, in particolare EPA e DHA, sono stati ampiamente studiati nelle malattie neurodegenerative come possibili modulatori biologici, per la loro rilevanza nel sistema nervoso centrale e nei processi trasversali implicati nella neurodegenerazione (Dighriri *et al.*, 2022; Bailey *et al.*, 2025a). Il razionale biologico comprende sia il contributo di questi lipidi alla composizione e alla funzionalità delle membrane neuronali, sia la loro capacità di essere convertiti in mediatori lipidici bioattivi coinvolti nella regolazione e nella risoluzione della risposta infiammatoria. Al tempo stesso, l'elevato grado di insaturazione che caratterizza DHA ed EPA implica una maggiore suscettibilità alla perossidazione lipidica in condizioni di stress ossidativo, con formazione di prodotti ossidativi specifici, come neuroprostani e neurofurani derivati dal DHA. Questo aspetto richiede quindi un

inquadramento critico del bilancio complessivo tra potenziali benefici e possibili limiti. Inoltre, l'interesse per gli omega 3 riguarda anche la loro origine e disponibilità: oltre alle fonti marine tradizionali, le microalghe rappresentano una fonte non animale di EPA e DHA preformati, con evidenze di biodisponibilità plasmatica comparabile rispetto all'olio di pesce in studi clinici dedicati.

## CAPITOLO 2. OMEGA-3: BASI MOLECOLARI E RILEVANZA PER IL SISTEMA NERVOSO

### 2.1 STRUTTURA CHIMICA DEGLI ACIDI GRASSI DELLA SERIE OMEGA 3

Gli acidi grassi polinsaturi (PUFA) sono una classe di lipidi caratterizzati dalla presenza di due o più doppi legami lungo la catena carboniosa (Shahidi and Ambigaipalan, 2018). All'interno di questa categoria, gli acidi grassi omega 3 si distinguono per la posizione del primo doppio legame a partire dall'estremità metilica della molecola, localizzato sul terzo atomo di carbonio. Questa caratteristica strutturale conferisce agli omega 3 proprietà chimico-fisiche specifiche, che ne influenzano il comportamento biologico e il ruolo nelle membrane cellulari (Figura 11).



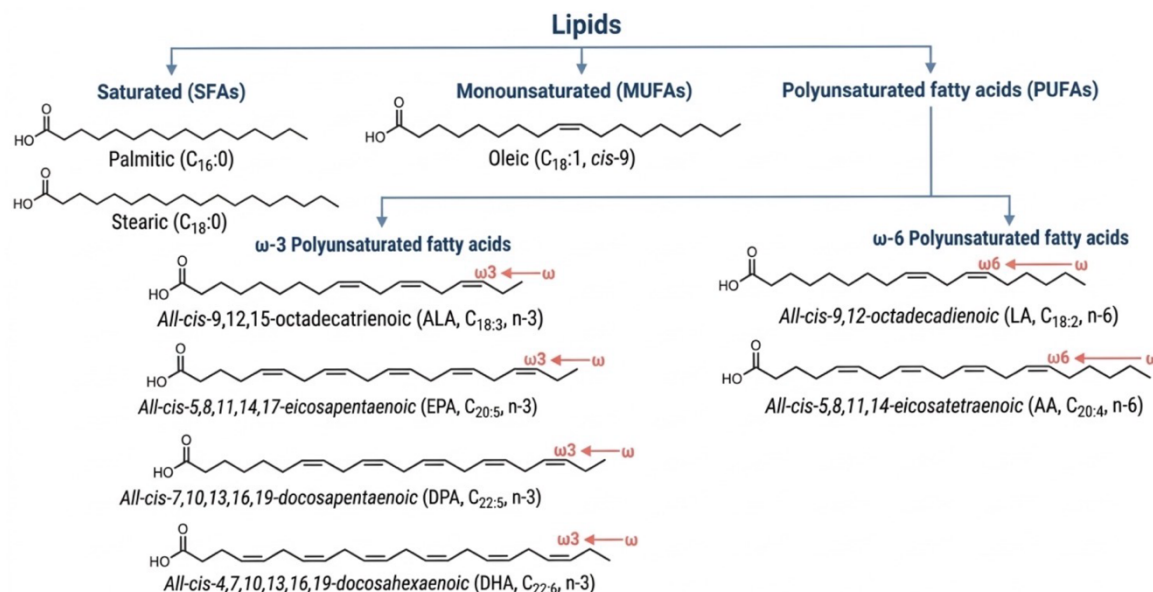
**Figura 11:** Struttura chimica dei principali acidi grassi della serie omega-3 (Qin *et al.*, 2023).

L'ALA rappresenta l'acido grasso essenziale della serie omega 3, poiché l'organismo umano non possiede le desaturasi necessarie a introdurre doppi legami oltre la posizione  $\Delta 9$ . EPA e DHA possono derivare da processi di desaturazione e allungamento dell'ALA oppure essere assunti direttamente con la dieta. Tra questi, il DHA costituisce la principale forma strutturale di omega 3 nel sistema nervoso centrale, dove è ampiamente incorporato nei fosfolipidi di membrana, mentre l'EPA svolge un ruolo particolarmente rilevante come precursore di mediatori lipidici bioattivi.

#### 2.1.1 NOMENCLATURA E CLASSIFICAZIONE

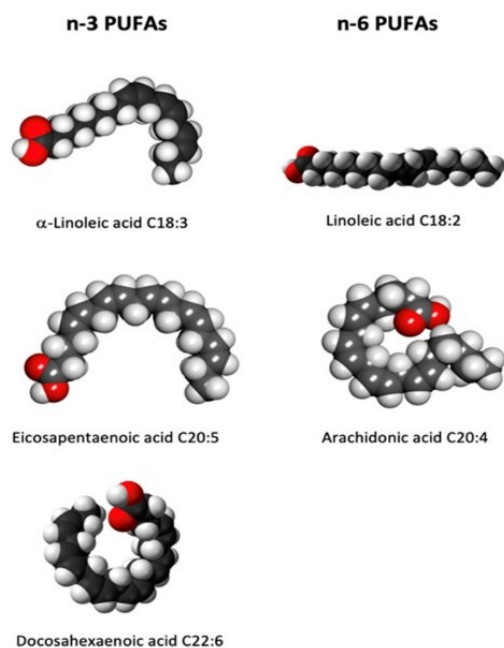
Gli acidi grassi sono molecole anfipatiche costituite da un gruppo carbossilico polare e da una catena idrocarburica apolare terminante con un gruppo metilico (Cholewski, Tomczykowa and Tomczyk, 2018; Xu *et al.*, 2025). Nella numerazione convenzionale, il carbonio adiacente al gruppo carbossilico è definito carbonio alfa, mentre l'estremità

metilica corrisponde al carbonio omega, o n; su questa base, la struttura degli acidi grassi può essere descritta secondo la nomenclatura omega, che indica la posizione del primo doppio legame a partire dall'estremità metilica, oppure secondo la nomenclatura delta, che localizza i doppi legami contando dal gruppo carbossilico. In base al grado di insaturazione, gli acidi grassi si distinguono in saturi, monoinsaturi e polinsaturi; tra questi ultimi, gli omega 3 sono caratterizzati dal primo doppio legame in posizione n-3, mentre negli omega 6 esso si trova in posizione n-6 (Figura 12).



**Figura 12:** Classificazione e nomenclatura dei principali acidi grassi presenti nella dieta di origine animale e vegetale (Saini and Keum, 2018).

Tra gli omega 3 di maggiore interesse biologico rientrano l'acido  $\alpha$  linolenico (ALA, 18:3 n-3), l'acido stearidonico (SDA, 18:4 n-3), l'acido eicosapentaenoico (EPA, 20:5 n-3), l'acido docosapentaenoico (DPA, 22:5 n-3) e l'acido docosaesaenoico (DHA, 22:6 n-3). Tra gli omega 6 assumono particolare rilievo l'acido linoleico (LA, 18:2 n-6) e l'acido arachidonico (AA o ARA, 20:4 n-6). Nelle membrane biologiche, i doppi legami dei PUFA sono prevalentemente in configurazione *cis*, caratteristica che introduce curvature nella catena e riduce l'impacchettamento lipidico (Figura 13).



**Figura 13:** Modelli tridimensionali di alcuni acidi grassi polinsaturi omega 3 e omega 6 (Kousparou *et al.*, 2023).

Gli isomeri trans, meno rappresentati nei sistemi biologici, possono formarsi in particolari condizioni termiche o tecnologiche e sono utili per comprendere come la geometria del doppio legame influenzi le proprietà fisiche delle membrane.

### 2.1.2 IMPLICAZIONI BIOFISICHE DELLE DIFFERENZE STRUTTURALI

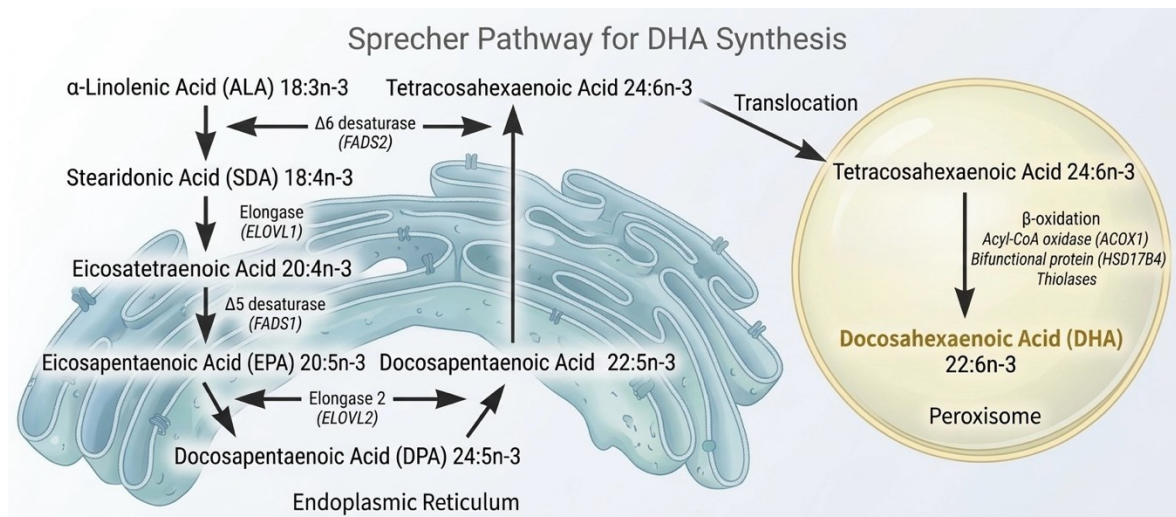
Le catene polinsature con doppi legami separati da un gruppo metilenico, in particolare nel caso del DHA, presentano un'elevata flessibilità conformazionale e contribuiscono a conferire maggiore fluidità al doppio strato lipidico (Fernandez and Ellis, 2020). Questa flessibilità consente alla catena acilica di assumere molteplici conformazioni, facilitando la curvatura e il rimodellamento della membrana. Tali proprietà possono favorire processi cellulari che richiedono deformazione del doppio strato, tra cui il ciclo delle vescicole di membrana. Nel cervello, il ciclo delle vescicole sinaptiche è cruciale per la neurotrasmissione ed è influenzato dalla composizione lipidica delle membrane sinaptiche. Oltre a contribuire all'architettura del doppio strato, specifiche interazioni tra lipidi e proteine possono modulare eventi fondamentali come docking, fusione e riciclo vescicolare, evidenziando come i lipidi non svolgano soltanto un ruolo strutturale, ma possano anche influenzare la funzione proteica necessaria ai processi cellulari. Poiché la composizione delle catene aciliche dei fosfolipidi modula le proprietà biofisiche della membrana, anche variazioni relativamente modeste nella loro distribuzione possono riflettersi su numerose funzioni biologiche essenziali.

## 2.2 METABOLISMO ENDOGENO DEGLI OMEGA 3

La biosintesi degli acidi grassi omega 3 a catena lunga procede a partire dal precursore ALA attraverso una sequenza di reazioni di desaturazione ed elongazione, che avvengono prevalentemente nel reticolo endoplasmatico, con una fase terminale perossisomiale necessaria alla formazione del DHA (Dyall, 2015). L'efficienza di questo processo è modulata da fattori dietetici e biologici, tra cui la competizione con la via degli omega 6 e la variabilità genetica dei geni coinvolti.

### 2.2.1 RUOLO DELLE DESATURASI E DELLE ELONGASI

Gli enzimi desaturasi vengono classificati in base alla posizione del doppio legame introdotto rispetto all'estremità carbossilica della catena carboniosa, secondo la nomenclatura  $\Delta$  (Dyall *et al.*, 2022; Khan *et al.*, 2023). Questi enzimi catalizzano la rimozione di atomi di idrogeno e l'introduzione di doppi legami. Gli animali non possiedono desaturasi  $\Delta 12$  e  $\Delta 15$  e, di conseguenza, non sono in grado di sintetizzare de novo gli acidi grassi essenziali delle serie n-6 e n-3, dipendendo quindi dall'apporto alimentare di LA e ALA. La biosintesi degli omega 3 e degli omega 6 a catena più lunga procede attraverso passaggi alternati di desaturazione ed elongazione a partire, rispettivamente, da ALA e LA. I principali enzimi coinvolti appartengono alle desaturasi codificate dai geni FADS1 e FADS2 e alle elongasi codificate dai geni ELOVL5 ed ELOVL2, con un ruolo particolarmente rilevante di queste ultime nella formazione degli intermedi a 22 e 24 atomi di carbonio. Nella biosintesi della serie n-3, il processo inizia con l'ALA e comprende successive reazioni di desaturazione e allungamento che portano alla formazione di EPA e DPA. La fase finale della sintesi del DHA, secondo la via di Sprecher, prevede la formazione dell'intermedio 24:6 n-3 nel reticolo endoplasmatico, la sua traslocazione nel perossisoma e il successivo accorciamento mediante un ciclo di  $\beta$  ossidazione, che porta alla formazione del DHA (22:6 n-3). Questa fase perossisomiale richiede l'azione di enzimi specifici, tra cui l'acil CoA ossidasi e altre componenti della  $\beta$  ossidazione perossisomiale. (Figura 14).



**Figura 14:** Via biosintetica degli omega 3 a lunga catena e sintesi del DHA secondo la via di Sprecher.

### 2.2.2 COMPETIZIONE CON OMEGA 6

La conversione di ALA in EPA e DHA dipende anche dal contesto dietetico, in particolare dal rapporto tra LA e ALA (Saini and Keum, 2018). Poiché LA e ALA competono per gli stessi sistemi enzimatici di desaturazione ed elongazione durante la biosintesi degli LC-PUFA, un basso rapporto tra LA e ALA tende a favorire la sintesi degli PUFA n-3, mentre un'elevata disponibilità di LA può ridurre il flusso metabolico indirizzato verso la formazione di EPA e DHA.

In questo contesto, è stato riportato che la conversione di ALA in EPA può risultare più favorevole in condizioni di basso rapporto tra LA e ALA; tuttavia, nelle diete occidentali e in molte diete asiatiche tale rapporto può essere molto più elevato, con valori riportati nell'ordine di 15:1 o superiori. La riduzione dell'assunzione di LA e l'aumento dell'assunzione di ALA vengono pertanto descritti come strategie potenzialmente utili per migliorare il rapporto n-6/n-3 della dieta, pur restando il limite intrinseco della conversione endogena, in particolare verso il DHA.

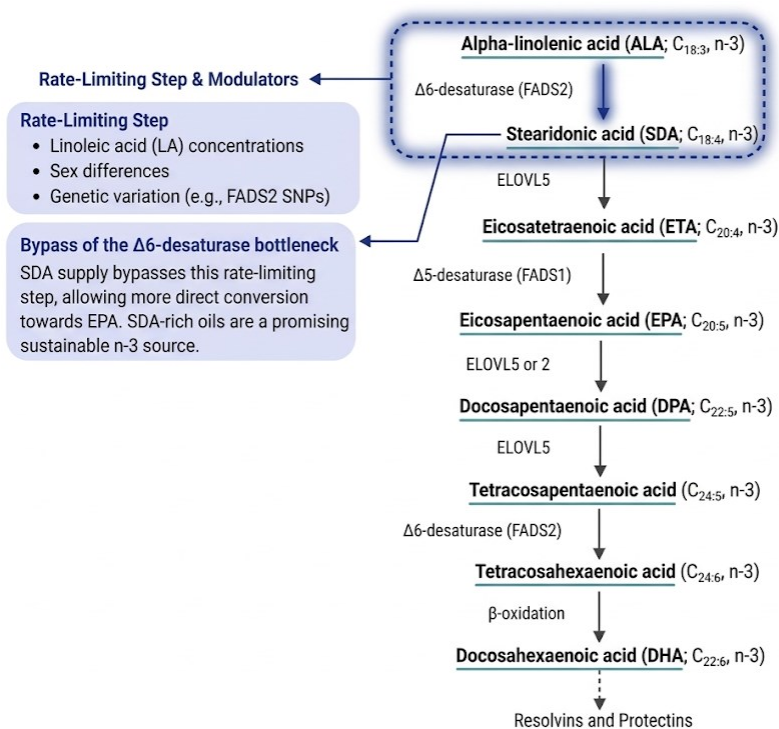
### 2.2.3 TASSO DI CONVERSIONE ALA, EPA, DHA

La conversione endogena dell'ALA in acidi grassi omega 3 a lunga catena è generalmente descritta come limitata e dipendente da molteplici determinanti biologici e nutrizionali (Burdge and Wootton, 2002; Saini *et al.*, 2021). Tra i principali fattori in grado di influenzare questo processo rientrano il rapporto LA e ALA nella dieta, il sesso, la disponibilità di specifici micronutrienti e la presenza di varianti genetiche a carico delle desaturasi e delle elongasi. In questo contesto, è stato osservato, ad esempio, che la carenza di vitamina A può associarsi a una riduzione del DHA nelle membrane di alcuni tessuti, verosimilmente attraverso meccanismi che coinvolgono recettori nucleari. Per quanto riguarda le differenze

di sesso, è stato descritto che nelle giovani donne la conversione dell'ALA verso DHA tende a essere maggiore rispetto agli uomini, fenomeno generalmente attribuito all'effetto degli estrogeni. In uno studio di tracciamento, l'interconversione frazionaria netta dell'ALA verso EPA, DPA e DHA è stata riportata nelle giovani donne rispettivamente pari al 21%, 6% e 9%, mentre nei giovani uomini non è stato osservato un apparente arricchimento di DHA in alcune frazioni lipidiche plasmatiche nei tempi di osservazione considerati.

Nel complesso, la conversione dell'ALA è considerata fortemente limitata. I valori riportati in letteratura risultano compresi tra 7% e 21% per la conversione in EPA e tra 0,01% e 1% per la conversione in DHA, confermando che il passaggio verso DHA è nettamente meno efficiente rispetto a quello verso EPA. Questi dati indicano che la conversione endogena non può essere considerata un processo quantitativamente elevato e che la sua efficienza dipende in modo rilevante dal contesto fisiologico e dietetico.

Un ruolo centrale in questa limitazione è attribuito al primo passaggio della biosintesi, mediato dalla  $\Delta 6$  desaturasi, che converte l'ALA in acido stearidonico (SDA) (Figura 15).



**Figura 15:** Ruolo della  $\Delta 6$  desaturasi come passaggio limitante nella conversione dell'ALA e possibile bypass tramite acido stearidonico (SDA) (Saini et al., 2021).

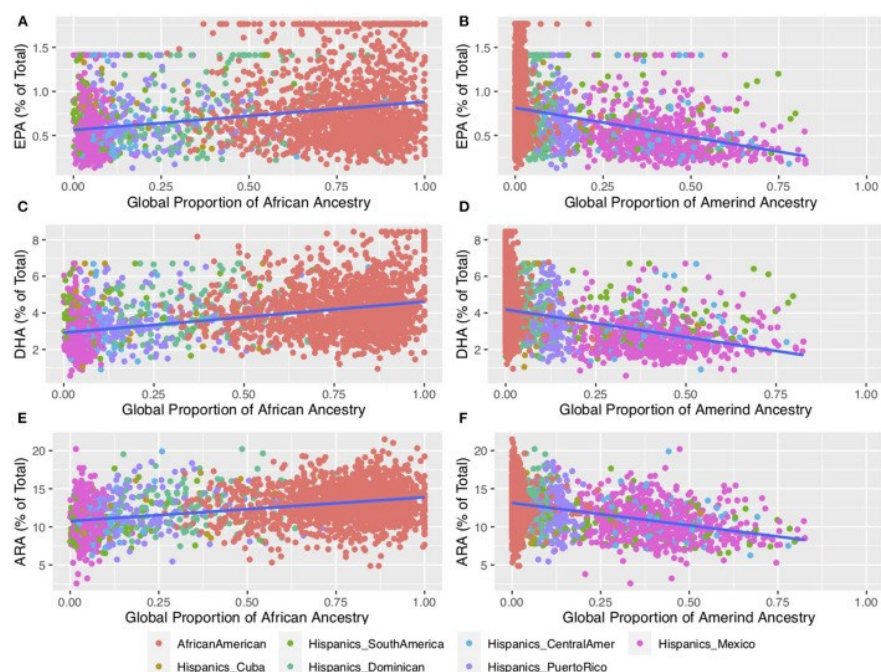
Questo enzima è considerato un passaggio limitante della bioconversione nei mammiferi, inclusi gli esseri umani. In tale prospettiva, è stato proposto che l'assunzione diretta di SDA possa bypassare questo primo passaggio e risultare più efficace dell'ALA nell'aumentare i livelli di EPA. Tuttavia, nel complesso, il consumo diretto di fonti alimentari contenenti EPA

e DHA viene generalmente considerato preferibile rispetto al fare affidamento esclusivo sulla conversione endogena a partire da ALA o SDA.

Anche il rapporto dietetico tra LA e ALA influenza in modo importante l'efficienza della conversione. È stato infatti osservato che la conversione più elevata dell'ALA verso EPA si verifica quando LA e ALA sono presenti in un rapporto di circa 1:1; tuttavia, nelle diete occidentali e in molte diete asiatiche tale rapporto è frequentemente molto più elevato, con valori riportati tra 15:1 e 16,7:1. Ciò suggerisce che una riduzione dell'assunzione di LA e un aumento dell'apporto di ALA possano favorire un profilo dietetico più favorevole alla sintesi di PUFAn-3, pur senza superare il limite intrinseco della conversione, in particolare verso il DHA.

#### 2.2.4 VARIABILITÀ GENETICA (CLUSTER FADS)

L'attività delle desaturasi  $\Delta 6$  e  $\Delta 5$  è modulata da varianti genetiche localizzate nel cluster FADS1–FADS2–FADS3, contribuendo a differenze interindividuali e tra popolazioni nei livelli circolanti di acidi grassi polinsaturi (PUFA), sia della serie n-3, come EPA e DHA, sia della serie n-6, come ARA (Chilton *et al.*, 2021). In questo contesto, anche le proporzioni di ascendenza genetica possono associarsi a profili lipidici differenti, come suggerito dai livelli di fosfolipidi contenenti EPA, DHA e ARA riportati in Figura 16.



**Figura 16:** Associazione tra ascendenza africana e amerinda e livelli circolanti di PUFAn-3 e n-6. La figura riporta i livelli di fosfolipidi contenenti EPA, DHA e ARA in partecipanti afroamericani auto-riferiti (n=1.505) e ispanici (n=1.102) dello studio MESA. I pannelli A, C ed E mostrano l'andamento dei livelli circolanti di EPA, DHA e ARA in funzione della proporzione di ascendenza africana; i pannelli B, D ed F riportano gli stessi parametri in funzione della proporzione di ascendenza amerinda. Le proporzioni di ascendenza sono state stimate mediante ADMIXTURE utilizzando campioni di riferimento amerindi selezionati e campioni africani provenienti dai dataset 1000 Genomes e HGDP (Chilton *et al.*, 2021).

Varianti specifiche del cluster FADS, come rs174547 in FADS1, sono state descritte con frequenze diverse tra popolazioni e rappresentano un esempio di determinanti genetici potenzialmente in grado di influenzare l'efficienza di conversione dei precursori dietetici in PUFA.

## 2.3 FONTI ALIMENTARI E BIODISPONIBILITÀ DEGLI OMEGA 3

### 2.3.1 FONTI VEGETALI E PREDOMINANZA DELL'ALA

Nelle fonti vegetali terrestri l'acido grasso omega 3 quantitativamente predominante è l'ALA, mentre EPA e DHA risultano in genere assenti o presenti in quantità trascurabili (Takić *et al.*, 2024). Questo vale in particolare per semi, frutta secca e oli vegetali ricchi di ALA. In termini fisiologici, ciò implica che il contributo delle diete basate su fonti vegetali alla disponibilità di PUFA omega 3 dipende dalla conversione endogena dell'ALA.

### 2.3.2 FONTI ANIMALI E PRESENZA DI EPA E DHA PREFORMATI

Le fonti animali, in particolare quelle di origine marina, rappresentano la via dietetica più diretta per l'assunzione di EPA e DHA preformati (Takić *et al.*, 2024). Questo aspetto assume rilievo perché l'obiettivo di incrementare la disponibilità sistemica e tissutale di DHA non può essere affidato unicamente alla conversione a partire da ALA, soprattutto quando si considerano tessuti in cui l'accumulo di DHA è funzionalmente critico. In tale prospettiva, l'assunzione di EPA e DHA preformati consente di superare, almeno in parte, il limite intrinseco della bioconversione endogena.

### 2.3.3 L'ECCEZIONE TRA LE FONTI NON ANIMALI: MICROALGHE COME FONTE DIRETTA DI EPA E DHA

Un'eccezione rilevante è rappresentata dalle microalghe, che possono contenere direttamente EPA e soprattutto DHA e costituiscono, sul piano ecologico, i principali produttori primari di omega 3 a catena lunga successivamente trasferiti lungo la catena alimentare marina (Baker, 2024). L'impiego di oli microalgali come fonte alternativa consente quindi un apporto di DHA preformato anche in assenza di consumo di prodotti ittici, con evidenze di biodisponibilità comparabile o non inferiore rispetto agli oli di pesce in alcuni studi sull'uomo.

In continuità con quanto discusso nel paragrafo 2.2.3, la limitata conversione dell'ALA, in particolare verso DHA, rende razionale considerare fonti che forniscano direttamente PUFA omega 3. In questo quadro, le microalghe assumono un interesse specifico non solo come fonte non animale di DHA, ma anche come piattaforma di interesse biotecnologico e produttivo (Tabella 1).

Categoria	Esempi principali	Omega 3 predominante	Presenza di EPA/DHA preformati	Rilevanza fisiologico-nutrizionale
Fonti vegetali terrestri	Semi di lino, semi di chia, noci, oli vegetali ricchi di ALA	ALA	Assenti o trascurabili	Contribuiscono all'apporto di precursori n-3, ma la disponibilità di LC-PUFA dipende dalla conversione endogena
Fonti animali marine	Pesce azzurro, salmone, sgombrò, sardine, acciughe, oli di pesce	EPA + DHA	Presenti	Rappresentano la via dietetica più diretta per incrementare EPA e DHA sistemici e tissutali
Microalghe / oli microalgali	Oli da Schizochytrium, Cryptocodinium e altre microalghe	DHA, talvolta anche EPA	Presenti	Costituiscono la principale eccezione non animale, utile per fornire DHA/EPA preformati senza ricorrere a prodotti ittici

**Tabella 1:** Sintesi delle principali fonti alimentari di omega 3, con indicazione della forma predominante e della loro rilevanza fisiologico nutrizionale.

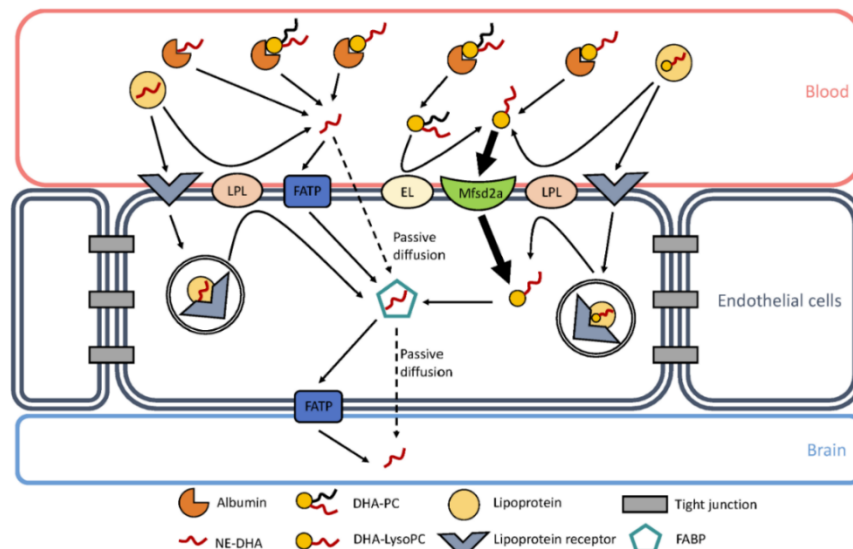
## 2.4 TRASPORTO E INCORPORAZIONE NEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

Il DHA è ampiamente rappresentato nei fosfolipidi del sistema nervoso centrale, dove può costituire circa il 10–20% degli acidi grassi di membrana, con un arricchimento particolarmente rilevante nelle membrane neuronali e sinaptiche (Cater *et al.*, 2021). Poiché la capacità del cervello di sintetizzare DHA de novo è limitata, la disponibilità cerebrale dipende in larga misura dall'apporto sistemico e dal trasferimento attraverso la barriera emato-encefalica. Di conseguenza, la forma chimica con cui il DHA circola e i meccanismi attraverso cui raggiunge e attraversa la barriera emato-encefalica rappresentano determinanti centrali della sua incorporazione nel tessuto nervoso.

### 2.4.1 TRASPORTO ATTRAVERSO LA BARRIERA EMATO-ENCEFALICA

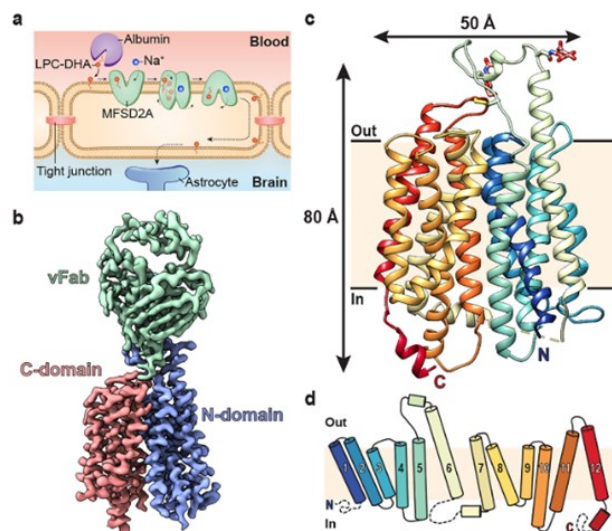
Tra le vie descritte per il passaggio del DHA attraverso la barriera ematoencefalica, sono state proposte almeno tre modalità principali (Cater *et al.*, 2021; Van, Bernoud-Hubac and Lagarde, 2022). Una prima possibilità riguarda la diffusione passiva del DHA non esterificato in prossimità della membrana endoteliale. Una seconda via consiste nel trasporto mediato dalle proteine di trasporto degli acidi grassi FATP, che possono facilitare l'ingresso del DHA non esterificato nelle cellule endoteliali cerebrali. Una terza via, oggi considerata la meglio caratterizzata, è rappresentata dal trasporto del DHA quando esso è veicolato sotto forma di lisofosfatidilcolina contenente DHA (LPC-DHA o LysoPC-DHA) attraverso il trasportatore major facilitator superfamily domain containing 2A (MFSD2A), altamente espresso nelle cellule endoteliali microvascolari cerebrali. In questo caso, il trasporto avviene in modo Na<sup>+</sup> dipendente ed è ritenuto particolarmente efficiente per l'apporto di DHA al cervello. Albumina e lipoproteine possono contribuire al trasporto plasmatico delle

diverse forme del DHA, mentre ulteriori processi, come l'azione di lipasi endoteliali e il traffico intracellulare mediato da proteine leganti gli acidi grassi, partecipano alla disponibilità del DHA a livello dell'endotelio cerebrale. (Figura 17).



**Figura 17:** Schema delle principali vie di ingresso del DHA nel cervello tramite BEE: diffusione passiva e trasporto mediato da FATP per il DHA non esterificato, trasporto attivo mediato da MFSD2A per il DHA veicolato come lisofosfatidilcolina. Albumina, lipoproteine e lipasi contribuiscono alla disponibilità del DHA a livello endoteliale (Van, Bernoud-Hubac and Lagarde, 2022).

Nel complesso, sebbene siano state descritte più modalità di attraversamento della barriera ematoencefalica da parte del DHA, il percorso mediato da MFSD2A rappresenta attualmente quello maggiormente supportato sul piano sperimentale (Figura 18).

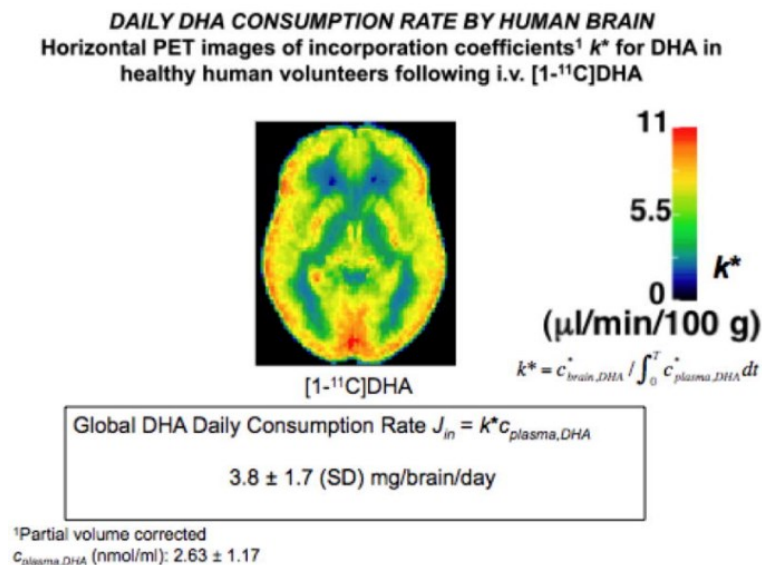


**Figura 18:** MFSD2A come trasportatore del LPC-DHA attraverso la barriera ematoencefalica. a, schema del trasporto di LPC-DHA mediato da MFSD2A e  $\text{Na}^+$  a livello dell'endotelio microvascolare cerebrale; l'albumina contribuisce al trasporto plasmatico del substrato verso il trasportatore. b, mappa di densità crio-EM di MFSD2A in complesso con un Fab. c, struttura di MFSD2A nel piano della membrana, colorata dal terminale N al terminale C. d, topologia di MFSD2A con dodici eliche transmembrana (Cater *et al.*, 2021).

## 2.4.2 TURNOVER CEREBRALE E INCORPORAZIONE NEI FOSFOLIPIDI

Una volta entrato nel cervello, il DHA non esterificato viene in larga misura e in modo selettivo attivato e successivamente esterificato in posizione sn 2 dei fosfolipidi, attraverso l'azione coordinata di una sintetasi acil CoA e di un'aciltransferasi (Rapoport, Ramadan and Basselin, 2011). Al contrario, i suoi precursori, come ALA e EPA, vengono in gran parte indirizzati verso la  $\beta$  ossidazione mitocondriale dopo il trasferimento dal pool cerebrale di acil CoA mediato da carnitina aciltransferasi. Sebbene nel cervello siano presenti elongasi e desaturasi potenzialmente in grado di convertire precursori n-3 in DHA, la loro attività risulta molto bassa e non sembra aumentare in modo rilevante in condizioni di privazione dietetica di PUFA n-3. Tali attività risultano invece più elevate nel fegato, dove possono essere regolate positivamente in condizioni di carenza, con aumento della conversione epatica di ALA in DHA.

Per quantificare l'incorporazione del DHA plasmatico non esterificato nel cervello umano, è stato sintetizzato  $[1-^{11}\text{C}]\text{DHA}$  marcato con positroni e sono stati condotti studi mediante tomografia a emissione di positroni in volontari adulti sani (Figura 19).



**Figura 19:** Tasso di consumo giornaliero di DHA da parte del cervello umano stimato mediante tomografia a emissione di positroni con  $[1-^{11}\text{C}]\text{DHA}$ . La figura mostra i coefficienti regionali di incorporazione del DHA nel cervello umano sano e la stima del tasso netto globale di incorporazione, interpretato come indice del consumo cerebrale di DHA (Rapoport, Ramadan and Basselin, 2011).

I coefficienti di incorporazione  $k^*$  del DHA sono risultati più elevati nelle regioni di materia grigia rispetto alla materia bianca. Per l'intero cervello umano, il tasso netto di incorporazione  $J_{in}$ , definito come prodotto del coefficiente di incorporazione  $k^*$  e della concentrazione plasmatica di DHA non esterificato, è stato stimato pari a  $3,8 \pm 1,7$  mg/die. Tale valore è stato interpretato come un'approssimazione del consumo netto cerebrale di

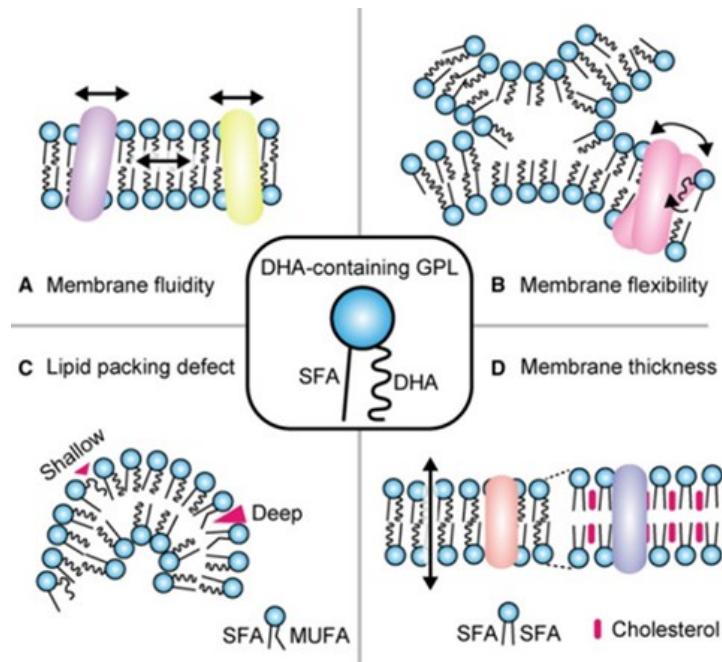
DHA e suggerisce che il turnover del DHA nel cervello umano sia relativamente lento e quantitativamente contenuto. Questo parametro, tuttavia, non è direttamente sovrapponibile ai valori di assunzione dietetica raccomandata, poiché riflette il ricambio netto cerebrale del DHA e non l'apporto sistemico complessivo.

## 2.5 MECCANISMI D'AZIONE GENERALI

In quanto componenti del doppio strato lipidico, i PUFA a catena lunga contribuiscono alle proprietà fisico-chimiche della membrana e possono quindi modulare, direttamente o indirettamente, la funzione di proteine di membrana quali recettori, trasportatori e canali ionici (Hishikawa *et al.*, 2017). In modelli in vitro, variazioni della composizione in PUFA della membrana sono state associate a modificazioni della funzione e/o della segnalazione di diversi recettori, inclusi quelli dopaminergici, colinergici e GABAergici, nonché dell'ATPasi Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>.

### 2.5.1 EFFETTI SU MEMBRANE E FLUIDITÀ

Il DHA è altamente arricchito nelle membrane neuronali e sinaptiche, a supporto di un ruolo rilevante nel mantenimento di proprietà biofisiche compatibili con la funzione neurale (Hishikawa *et al.*, 2017). La sua presenza può influenzare la fluidità delle catene aciliche di membrana, l'elasticità del doppio strato, il comportamento di fase, la fusione di membrana e, indirettamente, la funzione delle proteine di membrana e la permeabilità a ioni e piccole molecole. Nel loro insieme, questi effetti forniscono un razionale per cui variazioni nella composizione lipidica possano riflettersi su processi cellulari altamente dipendenti dall'integrità e dalla dinamica del doppio strato lipidico (Figura 20).



**Figura 20:** Ruolo dei glicerofosfolipidi contenenti DHA nelle membrane: l'arricchimento in DHA aumenta fluidità, flessibilità e deformabilità del doppio strato, modula i difetti di impaccamento lipidico e può influenzare spessore, permeabilità e funzione delle proteine di membrana (Hishikawa *et al.*, 2017).

### 2.5.2 ZATTERE LIPIDICHE E ORGANIZZAZIONE DI MEMBRANA

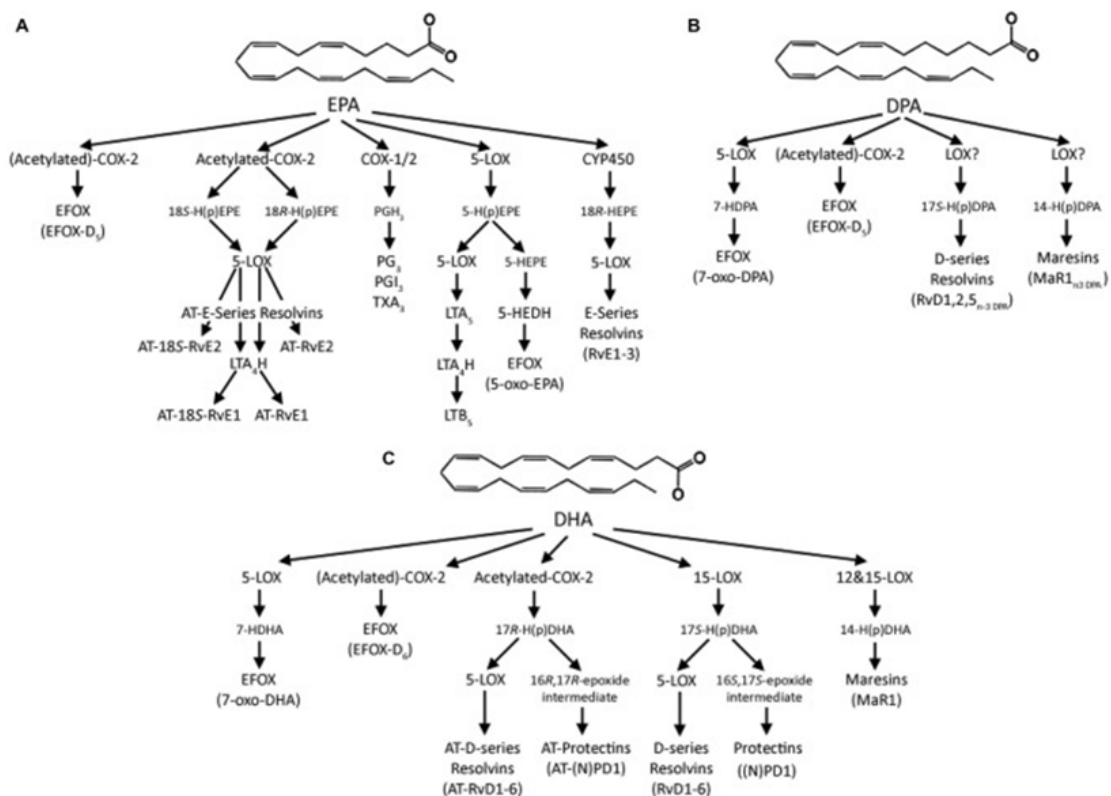
Il DHA è incorporato preferibilmente in specifici fosfolipidi, tra cui fosfatidiletanolamina e fosfatidilserina, e la sua limitata compatibilità sterica con il colesterolo favorisce una segregazione laterale che può contribuire alla formazione di microdomini con composizione lipidica distinta, con arricchimento relativo in DHA o in colesterolo (Healy-Stoffel and Levant, 2018). Questi microdomini, spesso descritti in letteratura come zattere lipidiche, svolgono un ruolo nella compartimentazione di molecole coinvolte nella segnalazione cellulare e possono influenzare la localizzazione e l'efficienza funzionale di specifiche proteine di membrana.

### 2.5.3 MODULAZIONE DELLA TRASDUZIONE DEL SEGNALE

Oltre agli effetti strutturali sulla membrana, il DHA può modulare la trasduzione del segnale attraverso più livelli di regolazione (Healy-Stoffel and Levant, 2018; Ferreira *et al.*, 2022). A livello di membrana, può essere mobilizzato dai fosfolipidi tramite fosfolipasi A2, inclusa l'isoforma citosolica calcio-indipendente descritta come DHA-selettiva (iPLA2), generando una quota di DHA non esterificato biologicamente attiva. In questa forma, il DHA può interagire con recettori nucleari quali PPAR e RXR e contribuire alla regolazione trascrizionale di geni coinvolti nella risposta infiammatoria, nel metabolismo lipidico e nella sopravvivenza cellulare.

Un ulteriore livello di modulazione deriva dalla competizione tra PUFA n-3 e n-6 nei fosfolipidi di membrana. L'aumento della quota di EPA e DHA può ridurre la disponibilità di AA come substrato per la sintesi di eicosanoidi pro-infiammatori e, più in generale, rimodulare il profilo dei mediatori lipidici generati in risposta a stimoli infiammatori.

Un aspetto particolarmente rilevante riguarda la formazione di mediatori pro-risolutivi derivati da EPA e DHA. Il DHA, infatti, rappresenta un substrato per enzimi quali lipossigenasi e cicloossigenasi, che possono condurre alla formazione di docosanoidi e di mediatori specializzati della risoluzione dell'infiammazione, tra cui resolvine, protectine e maresine (Figura 21).



**Figura 21:** Principali vie biosintetiche dei mediatori pro-risolutivi derivati da EPA, DPA e DHA. La figura schematizza la formazione di resolvine, protectine e maresine a partire dagli acidi grassi omega-3 a lunga catena, evidenziando il ruolo di cicloossigenasi, lipossigenasi e altri enzimi ossidativi nella generazione di mediatori coinvolti nella risoluzione dell'infiammazione (Dyall, 2015).

Queste molecole non agiscono semplicemente come antagonisti passivi dell'infiammazione, ma partecipano attivamente alla sua chiusura ordinata, favorendo il ritorno all'omeostasi tissutale. In particolare, sono state associate a riduzione del reclutamento e dell'attivazione dei neutrofili, aumento dell'efferocitosi e potenziamento della clearance dei detriti cellulari da parte dei macrofagi. Le protectine, e in particolare la neuroprotectin D1 (NPD1), sono state inoltre collegate a effetti neuroprotettivi e pro-risolutivi, inclusa la modulazione dell'espressione genica infiammatoria e il supporto alla via di sopravvivenza cellulare. Le

maresine, prodotte soprattutto da cellule della linea macrofagica, condividono analoghe proprietà pro-risolutive e risultano di particolare interesse per il mantenimento dell'omeostasi in contesti infiammatori persistenti.

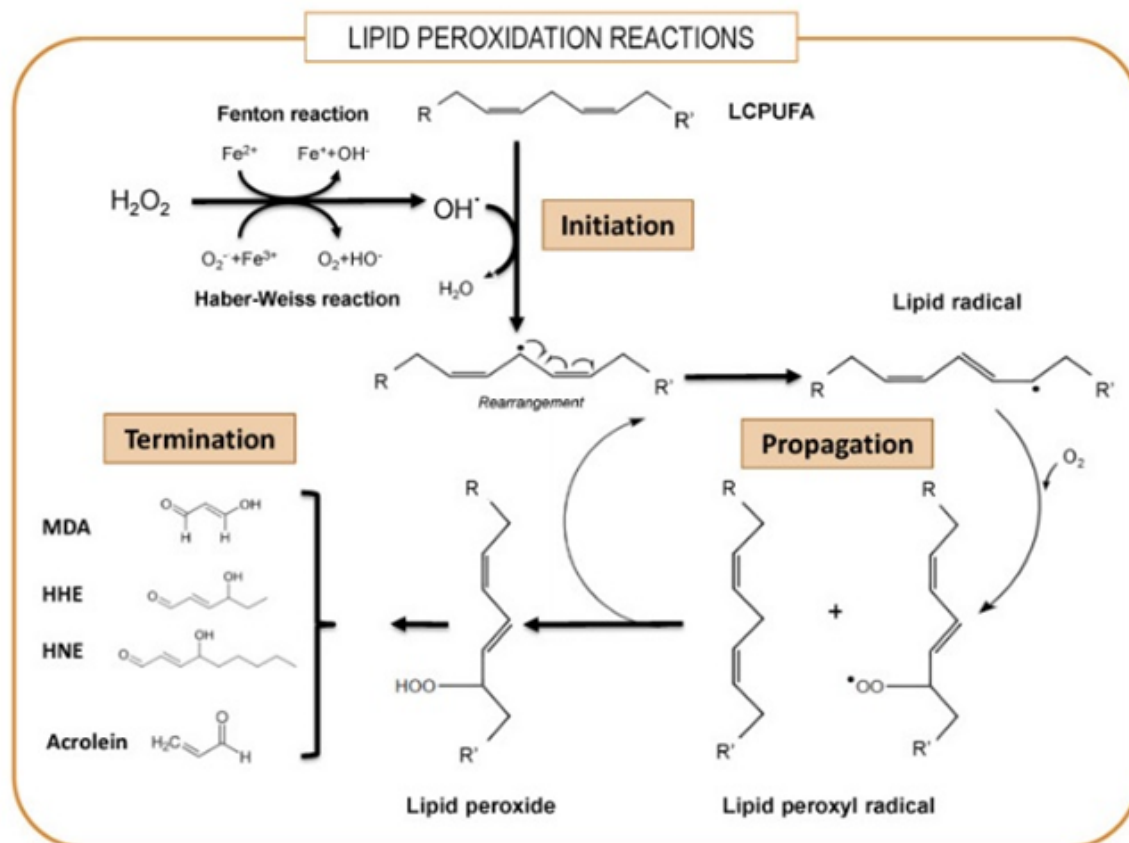
Nel sistema nervoso centrale questi concetti assumono particolare rilevanza, poiché la microglia condivide con i macrofagi residenti funzioni di sorveglianza, fagocitosi e regolazione della risposta infiammatoria. In questo quadro, i mediatori pro-risolutivi derivati da DHA possono essere letti come un possibile ponte tra metabolismo lipidico di membrana e controllo fine della neuroinfiammazione.

In aggiunta, il DHA è stato descritto come modulatore della risposta infiammatoria, in grado in diversi modelli sperimentali di attenuare la segnalazione TLR4-dipendente e ridurre l'attivazione di NF- $\kappa$ B, con conseguente diminuzione dell'espressione di mediatori pro-infiammatori. In accordo con tali meccanismi, in diversi contesti clinici e sperimentali l'integrazione con acidi grassi n-3 è stata associata a una riduzione di citochine pro-infiammatorie e a una modulazione complessiva della risposta immunitaria.

#### 2.5.4 VULNERABILITÀ ALLA PEROSSIDAZIONE LIPIDICA

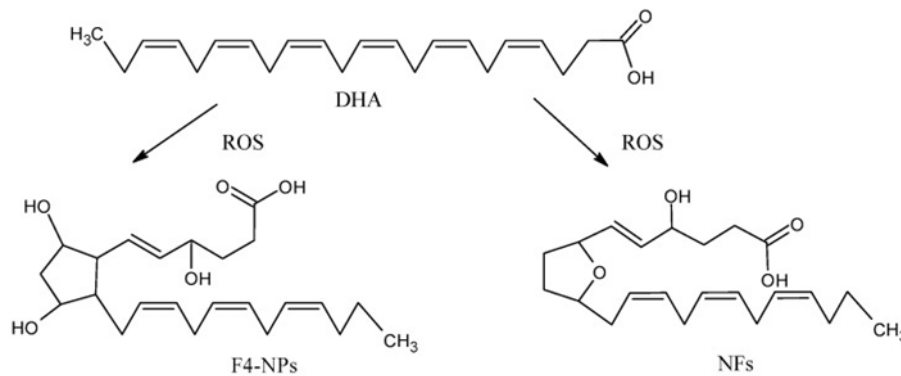
Una caratteristica rilevante del sistema nervoso centrale è l'elevato consumo di ossigeno associato a un intenso metabolismo ossidativo, condizioni che favoriscono la formazione di specie reattive dell'ossigeno e dell'azoto (Petrovic *et al.*, 2020; Díaz, Mesa-Herrera and Marín, 2021). In presenza di metalli di transizione redox, in particolare ferro e rame, tali specie reattive possono promuovere reazioni ossidative capaci di innescare la perossidazione dei lipidi di membrana. Poiché le membrane cerebrali sono ricche di acidi grassi polinsaturi a catena lunga, e in particolare di DHA, l'attacco radicalico può generare radicali lipidici e radicali perossilici, sostenendo una reazione a catena di propagazione che conduce alla formazione di idroperossidi lipidici.

La perossidazione lipidica è particolarmente rilevante per le sue conseguenze strutturali e funzionali sulle membrane. La degradazione dei lipidi perossidati può infatti produrre specie carboniliche reattive, tra cui malondialdeide e aldeidi insature come 4-idrossi-2-trans-nonenale, 4-idrossi-2-trans-esenale e acroleina, capaci di modificare le proteine tramite addizione di Michael e altre reazioni di adduzione, con potenziale impatto su proteine strutturali, catalitiche e di trasporto. Nel complesso, la perossidazione dei fosfolipidi può alterare la fluidità del doppio strato, la permeabilità passiva e le interazioni lipide-proteina e proteina-proteina, influenzando neurotrasmissione, trasduzione del segnale, trasporto ionico e proprietà elettriche della membrana (Figura 22).



**Figura 22:** Panoramica semplificata della perossidazione lipidica: fasi di inizio, propagazione e terminazione, con formazione di prodotti secondari reattivi (Díaz, Mesa-Herrera and Marín, 2021).

Nel caso specifico del DHA, la sua perossidazione genera neuroprostani, descritti come una famiglia di composti comprendente otto serie di isomeri per un totale di 128 derivati, e neurofurani, entrambi prodotti di ossidazione del DHA generati in particolare nei tessuti ricchi di questo acido grasso, come il cervello. Sebbene i loro ruoli biologici non siano ancora del tutto chiariti, è stato riportato che alcuni neuroprostani possano presentare proprietà antinfiammatorie. Neuroprostani e neurofurani sono inoltre descritti come biomarcatori sensibili e specifici del danno ossidativo neuronale e la loro analisi potrebbe riflettere in modo particolarmente accurato i livelli di perossidazione lipidica nei tessuti ricchi di DHA (Figura 23).



**Figura 23:** Prodotti di ossidazione dell'acido docosaesaenoico (DHA): neurofurani (NF) e neuroprostani (NP) (Petrovic *et al.*, 2020).

A rendere il cervello particolarmente vulnerabile concorrono anche difese antiossidanti relativamente limitate rispetto ad altri tessuti e la riduzione delle riserve redox associata all'invecchiamento. In questo quadro, l'elevato grado di insaturazione del DHA rappresenta un punto di compromesso: da un lato supporta proprietà biofisiche favorevoli, dall'altro aumenta la suscettibilità all'ossidazione in condizioni di stress ossidativo.

## CAPITOLO 3. OMEGA 3 E MALATTIA DI PARKINSON

### 3.1 RAZIONALE BIOLOGICO NELLA MALATTIA DI PARKINSON

Nella PD, il razionale biologico per un possibile impiego degli omega 3 deriva soprattutto dalla convergenza tra alcune proprietà dei PUFA a lunga catena, in particolare EPA e DHA, e due aspetti patogenetici rilevanti nella malattia: la neuroinfiammazione e lo stress ossidativo con danno lipidico (Qu *et al.*, 2023; Lv *et al.*, 2024). Nell'uomo, entrambi questi processi risultano coinvolti nella fisiopatologia e nel decorso clinico, rendendo plausibile l'ipotesi che gli omega 3 possano agire come modulatori di meccanismi biologici trasversali piuttosto che come trattamenti sintomatici diretti. Su questa base, il razionale per il loro impiego può essere discusso in relazione, da un lato, alla modulazione della risposta infiammatoria e, dall'altro, al rapporto tra omeostasi redox, vulnerabilità di membrana e danno lipidico.

#### 3.1.1 NEUROINFIAMMAZIONE E RUOLO DEI PUFA

Nella PD, una delle basi del razionale biologico per l'impiego degli omega 3 è rappresentata dalla rilevanza della componente neuro infiammatoria (Kavyani *et al.*, 2022; Tansey *et al.*, 2022; Qu *et al.*, 2023; Marinescu *et al.*, 2026). Evidenze recenti nell'uomo indicano infatti che la malattia si associa ad alterazioni di biomarcatori infiammatori sia nel sangue sia nel liquido cerebrospinale. Una meta-analisi recente ha mostrato aumenti significativi di diversi mediatori pro-infiammatori, tra cui interleuchina-6 (IL-6), tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), interleuchina-1 beta (IL-1 $\beta$ ) e proteina C-reattiva (CRP). Questo quadro supporta l'idea che PD non sia soltanto una patologia neurodegenerativa dopaminergica, ma anche una condizione caratterizzata da una persistente attivazione immunitaria periferica e centrale. In parallelo, studi longitudinali e di imaging hanno suggerito che un maggiore carico infiammatorio possa associarsi a profili clinici più severi e a un rischio più elevato di deterioramento cognitivo, rafforzando l'ipotesi che la neuroinfiammazione contribuisca non solo alla fisiopatologia, ma anche all'evoluzione clinica della malattia.

In questo contesto, i PUFA omega 3, in particolare EPA e DHA, risultano biologicamente plausibili come modulatori della risposta infiammatoria. Nell'uomo, meta-analisi di trial randomizzati hanno mostrato che la supplementazione con omega 3 può ridurre biomarcatori sistemici dell'infiammazione, inclusi CRP, TNF- $\alpha$  e IL-6. Inoltre, studi clinici recenti hanno evidenziato che l'assunzione di omega 3 marini può aumentare mediatori pro-risolutivi specializzati, come la resolvina D1, e associarsi a una riduzione di citochine e chemochine

pro-infiammatorie. Pur non potendo essere considerati di per sé una terapia specifica per PD, questi dati forniscono un razionale per ipotizzare che i PUFA omega 3 possano interferire con uno dei principali assi biologici coinvolti nella malattia, cioè la persistenza di una risposta infiammatoria maladattativa.

### 3.1.2 STRESS OSSIDATIVO E DANNO LIPIDICO

Un secondo asse che sostiene il razionale biologico per l'impiego degli omega 3 per PD è rappresentato dallo stress ossidativo e dal danno lipidico (Muzammil *et al.*, 2024; Allowitz *et al.*, 2025). Evidenze recenti indicano infatti che lo squilibrio redox non costituisce soltanto un fenomeno associato alla malattia, ma può contribuire in modo diretto alla sua fisiopatologia. In particolare, un'analisi di randomizzazione mendeliana ha identificato associazioni causali tra alcuni tratti legati allo stress ossidativo e il rischio di PD, rafforzando l'ipotesi che i meccanismi ossidativi partecipino al processo neurodegenerativo.

Nel contesto del sistema nervoso centrale, la perossidazione lipidica assume particolare rilievo perché colpisce membrane ricche di acidi grassi polinsaturi a lunga catena. Revisioni recenti hanno sottolineato che i prodotti secondari della perossidazione, in particolare aldeidi reattivi, possono modificare proteine coinvolte nell'omeostasi proteica e nella funzione sinaptica, favorendo alterazioni della degradazione proteasomiale, aggregazione di  $\alpha$ -sinucleina e progressione del danno neuronale. In questo quadro, il danno lipidico non rappresenta solo un epifenomeno biochimico, ma un possibile nodo di intersezione tra stress ossidativo, disfunzione di membrana e neurodegenerazione.

In relazione agli omega 3, questo asse biologico va letto in modo duplice. Da un lato, EPA e DHA possono essere considerati plausibili modulatori del microambiente cellulare e del danno ossidativo, anche alla luce di metanalisi recenti condotte sull'uomo in altre condizioni cliniche, che hanno mostrato un aumento della capacità antiossidante totale dopo supplementazione con omega 3, pur in assenza di effetti univoci su biomarcatori come malondialdeide o superossido dismutasi. Dall'altro lato, proprio l'elevato grado di insaturazione del DHA ne aumenta la suscettibilità alla perossidazione. Nella malattia di Parkinson, quindi, l'interesse per gli omega 3 non deriva da un modello semplicemente "antiossidante", ma dalla possibilità che essi influenzino in modo più complesso l'equilibrio tra composizione lipidica di membrana, omeostasi redox e vulnerabilità al danno lipidico.

## 3.2 EVIDENZE CLINICHE

Le evidenze cliniche disponibili sull'impiego degli omega 3 nella PD risultano ancora limitate e non facilmente sintetizzabili in modo univoco. In questa sezione sono stati presi in considerazione studi condotti sull'uomo e pubblicati dal 2008 in poi, con esclusione degli studi preclinici. Per rendere più ordinata la lettura della letteratura disponibile, gli studi verranno discussi distinguendo tra studi clinici randomizzati e controllati (RCT) e studi osservazionali, per poi essere riletti alla luce degli effetti riportati sui sintomi motori e non motori. Tale impostazione appare particolarmente utile poiché gli studi disponibili non valutano tutti gli stessi esiti, ma prendono in esame domini differenti, tra cui severità motoria, progressione clinica, sintomi non motori, biomarcatori infiammatori e ossidativi, parametri metabolici e profili di espressione genica (Tabella 2).

Dominio di outcome	Esempi di misure
Sintomi motori	UPDRS, UPDRS III, Hoehn and Yahr
Sintomi non motori affettivi	MADRS, CGI-Depression, BDI
Sintomi non motori globali	NMSS, K-NMSS
Gravità o progressione clinica globale	PRO-PD
Biomarcatori infiammatori e redox	hs-CRP, TNF- $\alpha$ , TAC, glutatione
Parametri metabolici ed espressione genica	insulino-resistenza, PPAR- $\gamma$ , LDLR, IL-1, IL-8

**Tabella 2:** Principali ambiti di valutazione considerati negli studi clinici e osservazionali sugli omega 3 nella malattia di Parkinson e relativi esempi di misure utilizzate.

### 3.2.1 STUDI CLINICI RANDOMIZZATI CONTROLLATI

Le evidenze randomizzate e controllate sull'impiego degli omega 3 nella PD sono quantitativamente limitate (Kousparou *et al.*, 2023; Detopoulou *et al.*, 2024). In questo sottocapitolo sono quindi considerati congiuntamente tutti gli RCT clinicamente pertinenti, al fine di ricostruire in modo il più possibile completo il quadro randomizzato disponibile.

Il primo studio disponibile è uno studio pilota randomizzato, in doppio cieco e controllato, condotto su 31 pazienti con PD e depressione maggiore. I partecipanti ricevettero olio di pesce oppure olio minerale per 12 settimane, con esiti prevalentemente neuropsichiatrici, valutati mediante MADRS, CGI e BDI. Al termine dell'intervento, il gruppo trattato con olio di pesce mostrò un miglioramento significativo nei punteggi MADRS e CGI depression, mentre non emersero differenze significative nel BDI. Lo studio suggerisce quindi un possibile effetto favorevole sugli aspetti depressivi nei pazienti con PD, senza documentare un beneficio specifico sugli esiti motori. Una successiva revisione ha precisato che la formulazione corrispondeva a quattro capsule contenenti complessivamente 720 mg di EPA

e 480 mg di DHA con tocoferolo, senza variazioni significative della scala di Hoehn e Yahr (da Silva *et al.*, 2008).

Nella stessa area clinica si colloca un ulteriore studio clinico randomizzato, in doppio cieco e placebo-controllato, nel quale 24 pazienti con PD lieve-moderato e depressione furono trattati per sei mesi con DHA ed EPA oppure placebo. In questo studio la supplementazione si associava a una riduzione dei punteggi depressivi, mentre non venivano osservate variazioni significative di UPDRS o Hoehn e Yahr. Il dato rafforza l'ipotesi che uno dei segnali più consistenti sul versante non motorio possa riguardare la componente depressiva, pur in assenza di un chiaro effetto sugli indicatori motori o di stadiazione clinica (Pomponi *et al.*, 2014).

Un terzo studio, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, ha valutato per 12 settimane la co-supplementazione con 1000 mg di omega 3 da olio di semi di lino e 400 UI di vitamina E in 60 pazienti con PD. Rispetto al placebo, l'intervento si associava a un miglioramento del punteggio UPDRS, a una riduzione della hs-CRP e a un incremento della capacità antiossidante totale e del glutatione, con effetti favorevoli anche su alcuni indicatori del metabolismo insulinico. Tra gli RCT disponibili, questo è uno dei pochi a mostrare un segnale clinico favorevole anche sul versante motorio o globale di malattia (Taghizadeh *et al.*, 2017).

Un ulteriore RCT, anch'esso in doppio cieco e placebo controllato, ha valutato per 12 settimane la stessa co-supplementazione con olio di semi di lino e vitamina E in 40 pazienti con PD, ma con un focus prevalente sugli esiti biomolecolari. In questo studio sono state osservate una riduzione dell'espressione di TNF- $\alpha$ , un aumento di PPAR- $\gamma$  e una riduzione di LDLR, senza differenze significative per IL-1 e IL-8. Lo studio clinico suggerisce quindi un possibile effetto favorevole sul profilo infiammatorio e metabolico periferico, più che una dimostrazione clinica diretta di efficacia neurologica (Tamtaji *et al.*, 2019).

Il quinto studio clinico, randomizzato, in doppio cieco e controllato, è stato condotto su 40 pazienti con PD precoce seguiti per 30 mesi. L'intervento consisteva nella somministrazione quotidiana di Neuroaspis PLP10, una formulazione complessa contenente EPA, DHA, acido gamma-linolenico, LA e vitamine antiossidanti, confrontata con olio extravergine di oliva. Gli esiti clinici comprendevano la scala di Hoehn e Yahr e soprattutto la UPDRS III. Secondo i risultati riportati, il trattamento si associava a un ritardo della progressione clinica valutata mediante UPDRS rispetto al controllo. Questo studio rappresenta il segnale più rilevante sul piano della progressione motoria, pur nel contesto di una formulazione nutraceutica multi-componente (Pantzaris *et al.*, 2021).

Nel complesso, gli RCT disponibili non delineano un quadro univoco, ma suggeriscono segnali favorevoli su domini diversi. Considerati insieme, questi dati indicano che formulazioni contenenti omega 3 possono associarsi a effetti favorevoli su alcuni parametri clinici e biologici nel PD, ma non consentono ancora di formulare conclusioni forti sull'efficacia clinica specifica degli omega 3 come intervento autonomo (Tabella 3).

Studio	Paese / coorte	Disegno dello studio	Popolazione	Esposizione / parametro analizzato	Outcome principale	Risultato principale
da Silva et al., 2008	Brasile	Trial randomizzato, doppio cieco, placebo-controllato	31 pazienti con Parkinson e depressione maggiore	Fish oil vs mineral oil per 12 settimane	Sintomi depressivi valutati con MADRS, CGI Depression e BDI	Miglioramento significativo di MADRS e CGI Depression; nessuna differenza significativa nel BDI; nessun chiaro effetto sugli outcome motori
Pomponi et al., 2014	Italia	Trial randomizzato, doppio cieco, placebo-controllato	24 pazienti con Parkinson lieve-moderato e depressione	DHA 800 mg/die + EPA 290 mg/die vs placebo per 6 mesi	Sintomi depressivi; UPDRS; Hoehn and Yahr	Riduzione dei punteggi depressivi; nessuna variazione significativa di UPDRS o Hoehn and Yahr
Taghizadeh et al., 2017	Iran	Trial randomizzato, doppio cieco, placebo-controllato	60 pazienti con Parkinson	1000 mg/die di omega-3 da flaxseed oil + 400 UI/die di vitamina E per 12 settimane	UPDRS, hs-CRP, capacità antiossidante totale, glutazione, metabolismo insulinico	Miglioramento dell'UPDRS e di diversi marker infiammatori, redox e metabolici rispetto al placebo
Tamtaji et al., 2019	Iran	Trial randomizzato, doppio cieco, placebo-controllato	40 pazienti con Parkinson	1000 mg/die di omega-3 da flaxseed oil + 400 UI/die di vitamina E per 12 settimane	Espressione genica di TNF- $\alpha$ , PPAR- $\gamma$ , LDLR, IL-1 e IL-8	Riduzione di TNF- $\alpha$ e LDLR, aumento di PPAR- $\gamma$ ; nessuna differenza significativa per IL-1 e IL-8
Pantzaris et al., 2021	Cipro	Trial randomizzato, doppio cieco, controllato	40 pazienti con Parkinson precoce	Neuroaspis PLP10 per 30 mesi vs olio extravergine di oliva	Progressione clinica motoria valutata soprattutto con UPDRS III	Ritardo della progressione motoria nel gruppo trattato rispetto al controllo

**Tabella 3:** Riassunto dei principali studi randomizzati e controllati sull'impiego di omega 3 nella PD.

### 3.2.2 STUDI OSSERVAZIONALI ED EPIDEMIOLOGICI

La letteratura osservazionale su omega 3 e PD è più ampia di quella randomizzata, ma i risultati disponibili non sono univoci. Per rendere più leggibile il quadro complessivo, gli studi possono essere distinti in tre gruppi principali: lavori che analizzano l'apporto dietetico in relazione al rischio o all'incidenza di malattia, studi che valutano l'uso di supplementi come olio di pesce e studi che misurano biomarcatori lipidici o ne esaminano l'associazione con severità e progressione clinica.

Un primo gruppo di studi ha esaminato il rapporto tra introito dietetico di grassi o di singoli acidi grassi e rischio di sviluppare PD. Uno studio multicentrico giapponese con disegno caso controllo, pubblicato nel 2010, non ha evidenziato associazioni significative tra rischio di PD e introito di PUFA n-3 complessivi, ALA, EPA o DHA. Al contrario, ha riportato un'associazione positiva per AA e colesterolo. Si tratta di un lavoro rilevante perché valuta in modo diretto i principali acidi grassi della serie n-3, ma non fornisce un segnale favorevole (Miyake *et al.*, 2010). Un risultato in direzione opposta emerge da uno studio caso controllo nidificato nell'Agricultural Health Study, pubblicato nel 2014. In questo caso, i livelli più alti di introito di PUFA n-3 e di ALA risultavano associati a una minore probabilità di PD, con un odds ratio di 0,4 per il terzile più elevato rispetto a quello più basso sia per i PUFA n-3 complessivi sia per l'ALA. Lo studio suggeriva inoltre una possibile interazione tra introito lipidico ed esposizione a pesticidi, in particolare paraquat e rotenone. Questo rappresenta uno dei segnali epidemiologici più favorevoli agli omega 3 tra quelli disponibili (Kamel *et al.*, 2014). Le grandi coorti prospettiche pubblicate successivamente

ridimensionano tuttavia questo quadro. Nel NIH AARP Diet and Health Study non sono state osservate associazioni significative tra acidi grassi n-3 e rischio di PD. Le associazioni deboli riportate riguardavano piuttosto alcuni PUFA n-6 e LA. Data l'ampiezza della coorte, l'assenza di un segnale netto per gli omega 3 ha un peso interpretativo rilevante (Dong *et al.*, 2014). Un risultato analogo è stato osservato nel Singapore Chinese Health Study. Dopo un periodo di osservazione medio di 14,6 anni e con 411 casi incidenti di PD, non è emersa alcuna associazione statisticamente significativa tra introito di acidi grassi n-3 e rischio di malattia. Anche in questo caso, quindi, il segnale per gli omega 3 non risulta confermato in un grande disegno prospettico (Tan *et al.*, 2016). Nel complesso, gli studi su apporto dietetico e rischio incidente non delineano una direzione coerente. Accanto a un segnale favorevole in uno studio caso controllo nidificato, i dati delle coorti prospettiche più ampie risultano sostanzialmente nulli per gli omega 3.

Un secondo filone della letteratura prende in esame l'uso dichiarato di supplementi a base di olio di pesce, valutato come forma di esposizione distinta rispetto al solo apporto alimentare ricostruito mediante questionari dietetici. In questo ambito, il dato più rilevante proviene da una grande analisi condotta nella UK Biobank, pubblicata nel 2024, su 385.275 partecipanti. In questo studio, l'uso di olio di pesce risultava associato a un minor rischio incidente di PD, con un effetto apparentemente più evidente nei soggetti con livelli più elevati di attività fisica. Il dato è di interesse perché proviene da un contesto prospettico di grandi dimensioni e considera una forma di esposizione supplementare più concreta rispetto alla sola stima dietetica. Tuttavia, anche in questo caso, il risultato resta di natura osservazionale (Lin *et al.*, 2024). Nel complesso, i dati sui supplementi sono più limitati rispetto a quelli sull'introito alimentare, ma suggeriscono un possibile segnale favorevole che merita attenzione.

Un terzo gruppo comprende gli studi che valutano biomarcatori lipidici o esaminano il rapporto tra omega 3 e severità clinica nei pazienti già affetti da PD. Particolarmente rilevante è uno studio pubblicato nel 2021 che ha confrontato 38 pazienti con PD in fase iniziale e 33 controlli, misurando sia l'introito dietetico sia i livelli plasmatici di cinque PUFA. I risultati hanno mostrato che l'assunzione dietetica di PUFA non differiva significativamente tra i due gruppi, mentre i livelli plasmatici di ALA, LA e AA risultavano più bassi nei pazienti con PD. Inoltre, non è stata osservata un'associazione significativa tra introito dietetico e concentrazioni plasmatiche nei soggetti affetti. Lo studio ha riportato anche correlazioni cliniche non univoche: ALA e LA risultavano inversamente associati alla severità motoria, mentre DHA e AA mostravano associazioni positive con alcuni sintomi

non motori. Nel complesso, questo lavoro suggerisce che nel PD il profilo lipidico circolante possa non riflettere in modo lineare il solo introito alimentare (Yoo *et al.*, 2021). Un ulteriore contributo proviene da due studi osservazionali sul rapporto tra uso di supplementi e decorso clinico auto riferito. Nel primo, pubblicato nel 2017 e condotto su 1.053 partecipanti con PD, l'uso di olio di pesce risultava associato a un tasso di progressione più lento secondo la scala PRO PD, aggiustato per anni dalla diagnosi. Nel secondo, pubblicato nel 2023 e condotto su 1.084 partecipanti, l'uso di omega 3 o olio di pesce risultava associato a una minore gravità dei sintomi. Questi dati sono interessanti perché estendono l'attenzione dal rischio al possibile rapporto con il decorso clinico percepito, pur collocandosi in un ambito osservazionale basato su diagnosi, esposizioni e risultati auto riferiti (Mischley, Lau and Bennett, 2017; Mischley *et al.*, 2023). A questo gruppo si aggiunge una recente analisi prospettica della UK Biobank, pubblicata tra la fine del 2025 e l'inizio del 2026, che ha valutato i livelli sierici basali di omega 3 e omega 6 in relazione al rischio incidente di malattie neurodegenerative. Per PD, lo studio ha mostrato un'associazione inversa robusta per i livelli di omega 6 e un'associazione inversa statisticamente significativa ma meno robusta per i livelli di omega 3 (Chen *et al.*, 2026). Questo dato è rilevante perché introduce una misura biologica oggettiva dell'esposizione, distinta sia dai questionari alimentari sia dall'uso dichiarato di supplementi, ma al tempo stesso suggerisce che il segnale osservato per gli omega 3 circolanti è meno solido rispetto a quello osservato per gli omega 6. Nel complesso, gli studi su biomarcatori, severità e progressione indicano che il rapporto tra omega 3 e PD possa non dipendere soltanto dall'assunzione dietetica, ma anche da fattori legati al metabolismo lipidico e al decorso clinico della malattia.

Nel loro insieme, gli studi osservazionali ed epidemiologici non delineano un quadro perfettamente uniforme. I dati sull'introito dietetico e sul rischio incidente risultano contrastanti, con almeno uno studio favorevole ma senza conferme costanti nelle coorti prospettiche di maggiori dimensioni. Segnali più favorevoli emergono invece in alcuni lavori sull'uso di supplementi di olio di pesce e in alcuni studi su biomarcatori lipidici, severità o progressione clinica. Tuttavia, l'insieme delle evidenze non consente di concludere in modo forte che gli omega 3 esercitino un effetto protettivo certo verso PD né che, nei pazienti già affetti, si associno in modo coerente a un decorso clinico più favorevole. Più prudentemente, la letteratura osservazionale suggerisce che il rapporto tra omega 3 e malattia di Parkinson sia biologicamente plausibile, ma ancora difficile da definire in modo univoco sul piano epidemiologico e clinico (Tabella 4).

Studio	Paese / coorte	Disegno dello studio	Popolazione	Esposizione / parametro analizzato	Outcome principale	Risultato principale
Miyake et al., 2010	Giappone	Caso-controllo multicentrico	249 casi, 368 controlli	Introito dietetico di grassi e singoli acidi grassi da questionario	Rischio di Parkinson	Nessuna associazione significativa per PUFA n-3, ALA, EPA o DHA; associazione positiva per acido arachidonico e colesterolo
Kamel et al., 2014	USA, Agricultural Health Study	Caso-controllo nidificato in coorte	89 casi, 336 controlli	Introito dietetico di PUFA e ALA; analisi dell'interazione con pesticidi	Rischio di Parkinson	Associazione inversa tra PUFA n-3 e Parkinson e tra ALA e Parkinson; possibile modificazione dell'associazione con paraquat e rotenone
Dong et al., 2014	USA, NIH-AARP Diet and Health Study	Coorte prospettica	Circa 300.000 partecipanti; 2.432 casi di Parkinson auto-riferiti al follow-up prima delle esclusioni finali	Introito dietetico di grassi e PUFA da FFQ	Rischio di Parkinson	Nessuna associazione per PUFA n-3; debole associazione positiva per PUFA n-6 e acido linoleico
Tan et al., 2016	Singapore Chinese Health Study	Coorte prospettica	63.257 partecipanti; 411 casi incidenti	Colesterolo e principali acidi grassi dietetici da FFQ	Rischio di Parkinson	Nessuna associazione significativa per acidi grassi n-3 e n-6; segnali osservati per colesterolo e MUFA, non per omega-3
Mischley et al., 2017	USA	Trasversale	1.053 soggetti con Parkinson auto-riferito	Dieta e supplementi, incluso fish oil	Tasso di progressione riferito, basato su PRO-PD aggiustato per anni dalla diagnosi	Fish oil associato a minore progressione riferita; anche il consumo di pesce non fritto associato a progressione più lenta
Yoo et al., 2021	Corea	Caso-controllo trasversale	38 pazienti con Parkinson, 33 controlli	Introito dietetico e livelli plasmatici di ALA, EPA, DHA, acido linoleico e acido arachidonico	Differenze tra casi e controlli; severità motoria e non motoria	Nessuna differenza nell'introito dietetico di PUFA; livelli plasmatici di ALA, acido linoleico e acido arachidonico più bassi nel Parkinson; ALA e acido linoleico inversamente correlati con severità motoria, DHA e acido arachidonico positivamente correlati con sintomi non motori
Mischley et al., 2023	USA	Trasversale	1.084 soggetti con Parkinson auto-riferito	Uso di nutraceutici, incluso fish oil, nei 6 mesi precedenti	Severità sintomatica valutata con PRO-PD	Omega-3 / fish oil associati a minore severità sintomatica auto-riferita
Lin et al., 2024	Regno Unito, UK Biobank	Coorte prospettica	385.275 partecipanti	Uso di supplementi di fish oil e attività fisica	Incidenza di Parkinson	Uso di fish oil associato a minore rischio incidente di Parkinson; associazione favorevole più evidente nei soggetti con maggiore attività fisica
Chen et al., 2026	Regno Unito, UK Biobank	Coorte prospettica	Coorte UK Biobank; 809 casi incidenti di Parkinson durante 13,3 anni medi di follow-up	Livelli sierici basali di omega-3 e omega-6	Incidenza di Parkinson	Associazione inversa robusta tra omega-6 e rischio di Parkinson; associazione inversa solo nominale per omega-3

**Tabella 4:** Riassunto dei principali studi osservazionali ed epidemiologici sul rapporto tra omega 3 e PD.

### 3.2.3 EFFETTI SU SINTOMI MOTORI E NON MOTORI

La rilettura trasversale degli studi clinici e osservazionali disponibili dal 2008 in poi suggerisce che il rapporto tra omega 3 e quadro sintomatologico della PD non sia uniforme. I segnali più favorevoli emergono soprattutto in due ambiti: da un lato la severità motoria e la progressione clinica, dall'altro alcuni sintomi non motori, in particolare la depressione. Nel complesso, tuttavia, gli studi non descrivono un effetto costante su tutti i domini della malattia, e i risultati appaiono più convincenti per alcuni esiti specifici che per altri. Per i dettagli relativi a disegno di studio, composizione degli interventi e caratteristiche delle popolazioni si rimanda ai sottocapitoli 3.2.1 e 3.2.2 e alla tabella riassuntiva degli studi.

Per quanto riguarda i sintomi motori, i dati più diretti provengono da due studi clinici randomizzati e controllati. In uno studio di 12 settimane, una co-supplementazione con omega 3 da olio di semi di lino e vitamina E si è associata a un miglioramento significativo del punteggio UPDRS rispetto al placebo, suggerendo un possibile effetto favorevole sulla severità motoria complessiva. Nello stesso RCT sono stati osservati anche miglioramenti della hs-CRP, della capacità antiossidante totale e del glutathione, delineando un profilo coerente con una riduzione dello stress ossidativo e dell'infiammazione sistemica accompagnata a un beneficio clinico misurabile (Taghizadeh *et al.*, 2017; Tamtaji *et al.*, 2019). Un ulteriore segnale sul decorso motorio emerge da un RCT di più lunga durata, nel quale una formulazione nutraceutica ricca di EPA e DHA, associati anche a omega 6 e vitamine antiossidanti, è stata somministrata per 30 mesi a pazienti con PD precoce. In

questo studio il gruppo trattato ha presentato un rallentamento della progressione valutata mediante UPDRS III rispetto al controllo, indicando un possibile effetto favorevole non solo sulla sintomatologia motoria, ma anche sulla sua evoluzione nel tempo (Pantzaris *et al.*, 2021). Rispetto all'RCT di breve durata, questo dato sposta quindi l'attenzione dal semplice miglioramento sintomatico verso la possibilità di un'influenza sul decorso clinico motorio. Anche alcuni studi osservazionali vanno nella stessa direzione. In due analisi su soggetti con PD, l'uso di olio di pesce o omega 3 si è associato a una progressione più lenta o a una minore severità sintomatologica auto-riferita (Mischley, Lau and Bennett, 2017; Mischley *et al.*, 2023). Questi dati non consentono di isolare il dominio motorio in senso stretto, ma rafforzano l'impressione che l'associazione con omega 3 possa collocarsi sul versante di una minore gravità clinica globale. Il contributo degli studi su biomarcatori è più articolato. In uno studio caso-controllo su pazienti con PD precoce, non sono emerse differenze significative nell'introito dietetico di PUFA rispetto ai controlli, ma sono state rilevate concentrazioni plasmatiche più basse di ALA, LA e AA nei pazienti con PD. Inoltre, i livelli plasmatici di ALA e LA risultavano inversamente associati alla severità motoria, compresi i punteggi UPDRS e Hoehn and Yahr (Yoo *et al.*, 2021). Questo dato non dimostra un effetto terapeutico, ma suggerisce che il profilo lipidico periferico possa riflettere, almeno in parte, la gravità del quadro motorio.

Nel complesso, i dati disponibili suggeriscono un possibile segnale favorevole sul versante motorio, ma soprattutto in termini di severità e progressione clinica, più che di miglioramento uniforme e generalizzato della sintomatologia.

Il quadro dei sintomi non motori appare meno ampio, ma più definito nel sottodominio depressivo. Un primo studio clinico condotto in pazienti con PD e depressione maggiore ha mostrato che la supplementazione con olio di pesce per 12 settimane migliorava significativamente i punteggi MADRS e CGI Depression rispetto al placebo, mentre non emergevano differenze significative nel BDI (da Silva *et al.*, 2008). Si tratta quindi di uno studio che non documenta un effetto globale sui sintomi della PD, ma che supporta un possibile beneficio degli omega 3 sulla componente depressiva in pazienti selezionati per questa comorbidità. A rafforzare tale ipotesi contribuisce un ulteriore RCT, nel quale pazienti con PD e depressione trattati per sei mesi con DHA ed EPA hanno mostrato una riduzione dei punteggi depressivi, mentre non sono state osservate variazioni significative di UPDRS o Hoehn and Yahr. Considerati insieme, questi due studi suggeriscono che il segnale più coerente sul versante non motorio riguarda la depressione più che altri sintomi neuropsichiatrici o cognitivi (Pomponi *et al.*, 2014). In altre parole, gli omega 3 sembrano

mostrare una maggiore pertinenza clinica nel dominio affettivo rispetto a quello motorio puro, almeno negli RCT specificamente orientati ai sintomi depressivi. Al di fuori della depressione, la documentazione sui sintomi non motori è decisamente più frammentaria. Nello studio sui biomarcatori plasmatici già richiamato, alcuni parametri lipidici, in particolare DHA e AA, risultavano positivamente associati alla gravità dei sintomi non motori, mentre il rapporto n-6/n-3 risultava inversamente associato (Yoo *et al.*, 2021). Questi dati non delineano una relazione lineare e suggeriscono piuttosto che il rapporto tra metabolismo lipidico e sintomi non motori nella PD sia complesso e non riducibile a un semplice schema di beneficio crescente all'aumentare degli omega 3. Nei lavori disponibili, inoltre, non emergono dati altrettanto solidi su cognizione, sonno o qualità di vita come esiti primari specificamente valutati in relazione agli omega 3.

Nel complesso, la letteratura umana disponibile suggerisce che i segnali più favorevoli riguardino soprattutto la depressione associata al PD e, in misura più prudente, alcuni indicatori di severità motoria e progressione clinica. I risultati appaiono invece meno definiti per i sintomi non motori considerati nel loro insieme e non consentono di sostenere un effetto uniforme degli omega 3 su tutti i domini clinici della malattia. La lettura d'insieme più aderente ai dati è quindi quella di un possibile beneficio in sottogruppi sintomatologici specifici, piuttosto che di un'azione generalizzata sul quadro clinico complessivo del PD (Tabella 5).

Dominio clinico	Tipo di evidenza	Formulazione / esposizione	Esito principale
Sintomi motori	RCT	Omega-3 da flaxseed oil + vitamina E, 12 settimane	Miglioramento significativo dell'UPDRS rispetto al placebo
Progressione motoria	RCT	Formulazione multi-componente ricca di EPA e DHA, 30 mesi	Rallentamento della progressione secondo UPDRS III
Severità / progressione clinica globale	Osservazionale	Uso di fish oil / omega-3 auto-riferito	Associazione con minore gravità clinica o progressione più lenta
Depressione associata al Parkinson	RCT	Fish oil oppure DHA + EPA, 12 settimane - 6 mesi	Miglioramento dei punteggi depressivi
Sintomi non motori globali	Biomarcatori / osservazionale	Profili plasmatici di PUFA	Associazioni non univoche; quadro complesso e non lineare

**Tabella 5:** Sintesi dei principali segnali emersi dagli studi sull'uomo in relazione ai diversi domini clinici nella malattia di Parkinson.

### 3.3 ANALISI CRITICA DELLE EVIDENZE

Nel loro insieme, le evidenze disponibili sull'impiego degli omega 3 nella malattia di Parkinson suggeriscono la presenza di alcuni segnali favorevoli, ma non consentono ancora di formulare conclusioni definitive. La letteratura resta infatti numericamente limitata e fortemente eterogenea per disegno di studio, popolazioni incluse, formulazioni impiegate,

durata dell'intervento ed esiti valutati. Di conseguenza, la difficoltà interpretativa non dipende soltanto dalla scarsità dei dati, ma anche dalla loro ridotta confrontabilità.

Un primo elemento critico riguarda la limitata consistenza della base sperimentale: gli RCT disponibili includono in genere poche decine di pazienti, con una potenza statistica modesta e una generalizzabilità necessariamente ridotta. Questo aspetto è particolarmente rilevante in una malattia eterogenea come PD, nella quale età, durata di malattia, stadio clinico, terapia concomitante e profilo non motorio possono influenzare in misura significativa la risposta all'intervento.

A questa fragilità quantitativa si aggiunge una marcata eterogeneità metodologica. Nel corpus analizzato convivono studi clinici randomizzati, studi caso controllo, coorti prospettiche, analisi trasversali e studi su biomarcatori circolanti. Tali approcci non rispondono alla stessa domanda: gli RCT valutano un possibile effetto dell'intervento nel breve o medio termine, mentre gli studi osservazionali esplorano associazioni tra introito dietetico, uso di supplementi, livelli plasmatici o sierici e rischio incidente o decorso clinico. Anche le modalità di misurazione dell'esposizione differiscono notevolmente, passando dai questionari alimentari all'uso auto-riferito di integratori fino ai biomarcatori circolanti. Questa variabilità rende difficile stabilire se le differenze tra studi riflettano reali divergenze biologiche oppure semplicemente differenti modalità di osservazione.

Un limite altrettanto importante è rappresentato dalla eterogeneità degli esiti valutati. Gli studi non prendono infatti in esame un unico ambito clinico, ma sintomi motori, depressione, progressione di malattia, biomarcatori infiammatori, parametri redox, indicatori metabolici ed espressione genica. Ne deriva che un miglioramento di un parametro biologico periferico non equivale automaticamente a un beneficio clinico sul decorso neurologico, così come un'associazione favorevole sul rischio incidente non implica di per sé efficacia terapeutica nei pazienti già affetti. Per questo motivo è essenziale mantenere distinta la questione della prevenzione del rischio da quella del trattamento del quadro clinico.

Anche la natura delle formulazioni studiate costituisce una fonte rilevante di incertezza. Sotto l'etichetta generale di omega 3 rientrano infatti esposizioni molto diverse, come olio di pesce, DHA ed EPA preformati, ALA da olio di semi di lino, livelli plasmatici o sierici di PUFA e uso dichiarato di supplementi. In diversi RCT, inoltre, gli omega 3 non sono somministrati come intervento isolato, ma insieme ad altri componenti, come vitamina E, omega 6 o antiossidanti. Questo riduce la forza dell'attribuzione causale, perché quando emerge un risultato favorevole non è possibile stabilire con precisione quale quota

dell'effetto osservato dipenda dagli omega 3 e quale invece dalla co-supplementazione o dalla specifica formulazione nutraceutica utilizzata.

Un'ulteriore criticità riguarda la durata degli studi. La maggior parte degli RCT si sviluppa nell'arco di circa 12 settimane, mentre solo pochi si estendono a 6 mesi o, in un caso, a 30 mesi. In una patologia cronica e lentamente progressiva come PD, periodi così brevi possono essere sufficienti per osservare variazioni su biomarcatori periferici o su sintomi circoscritti, ma difficilmente consentono di valutare in modo robusto effetti sul decorso clinico complessivo.

Negli studi osservazionali si aggiungono limiti ulteriori, legati soprattutto all'errore di misurazione dell'introito dietetico, alla presenza di confondenti associati allo stile di vita e alla frequente presenza di diagnosi, esposizioni o esiti auto-riferiti. Anche gli studi basati su biomarcatori, pur offrendo una misura più oggettiva dell'esposizione, non risolvono del tutto il problema, poiché una singola misurazione plasmatica o sierica non coincide necessariamente con l'esposizione cronica né con la disponibilità a livello cerebrale.

Nel complesso, il dato forse più rilevante è il disallineamento tra plausibilità biologica e forza dell'evidenza clinica. Il razionale biologico a favore degli omega 3 nella PD è credibile, soprattutto per quanto riguarda neuroinfiammazione, stress ossidativo, composizione di membrana e mediatori pro-risolutivi; tuttavia, la letteratura sull'uomo non traduce ancora in modo convincente questo razionale in una dimostrazione clinica robusta e generalizzabile. I segnali favorevoli che emergono, soprattutto nel sottodominio depressivo e, con maggiore prudenza, su alcuni indicatori motori o di progressione, non sono sufficientemente coerenti né abbastanza omogenei da sostenere conclusioni forti. La lettura più aderente ai dati è quindi quella di un possibile beneficio circoscritto a contesti clinici o biologici specifici, più che di un effetto uniforme sul quadro complessivo della malattia.

Resta inoltre poco rappresentata, nella letteratura clinica disponibile, la valutazione di formulazioni algali di omega 3 nella PD. Questo aspetto merita una considerazione specifica, anche alla luce del crescente interesse verso fonti alternative di DHA ed EPA.

## **CAPITOLO 4. OMEGA 3 DI ORIGINE ALGALE: RAZIONALE DI IMPIEGO, PRODUZIONE E PROSPETTIVE NELLA MALATTIA DI PARKINSON**

### **4.1 RAZIONALE DELL'INTERESSE PER GLI OMEGA 3 ALGALI NELLA MALATTIA DI PARKINSON**

L'interesse per gli omega 3 di origine algale nella PD deriva anzitutto dal fatto che essi possono costituire una fonte diretta di DHA e acido EPA già preformati. Questo aspetto è particolarmente rilevante alla luce di quanto discusso nel capitolo 2, dove è stato evidenziato come nell'uomo la sintesi endogena degli omega 3 a lunga catena a partire dall'ALA risulti complessivamente limitata e particolarmente poco efficiente per il DHA. In questa prospettiva, le fonti algali assumono interesse specifico perché consentono di ragionare su un apporto diretto dei principali omega 3 a lunga catena, senza dipendere in misura sostanziale da una bioconversione endogena influenzata da variabilità individuale, rapporto dietetico tra omega 6 e omega 3 e altri fattori nutrizionali e metabolici. Accanto a questo primo elemento, alcune formulazioni microalgali presentano un interesse teorico anche in rapporto alle fonti ittiche, poiché possono essere ottenute in condizioni produttive maggiormente controllate e, almeno in alcuni casi, hanno mostrato una biodisponibilità di DHA ed EPA comparabile a quella dell'olio di pesce, oltre a un profilo di sicurezza già oggetto di valutazione da parte delle autorità regolatorie europee. Nel caso della PD, tuttavia, la rilevanza degli omega 3 algali resta per ora soprattutto biologica e applicativa, poiché le evidenze cliniche specifiche relative a formulazioni di origine algale sono ancora limitate.

### **4.2 FONTI ALGALI DIRETTE DI DHA ED EPA**

Nell'ambito delle fonti algali di omega 3 a lunga catena, il presente capitolo si concentra soprattutto sulle microalghe, che rappresentano oggi le piattaforme biologiche e produttive più rilevanti per l'ottenimento diretto di DHA ed EPA (Conde *et al.*, 2021; Ren *et al.*, 2022; Qin *et al.*, 2023). La loro centralità dipende non solo dal contenuto di questi acidi grassi, ma anche dalla relativa stabilità del profilo lipidico e dalla possibilità di coltivazione in condizioni compatibili con applicazioni industriali. In linea generale, le fonti maggiormente associate al DHA coincidono soprattutto con piattaforme eterotrofe, mentre quelle più rilevanti per l'EPA appartengono più spesso a microalghe fototrofe. Accanto a queste fonti principali, esistono specie a profilo intermedio o misto, che mantengono un certo interesse

compositivo, pur non rappresentando oggi il nucleo centrale della produzione specializzata di EPA o DHA. Le macroalghe, pur potendo contenere acidi grassi polinsaturi di interesse, presentano invece in genere un contenuto lipidico complessivo più basso e non costituiscono le principali fonti industriali dirette e concentrate di DHA ed EPA.

#### 4.2.1 FONTI ALGALI PREVALENTEMENTE RICCHE DI DHA

Le fonti algali e i microrganismi marini affini più rilevanti per la produzione di DHA sono oggi, in termini pratici e industriali, i thraustochytridi e il dinoflagellato eterotrofo *Cryptocodinium cohnii*. Una revisione del 2025 sottolinea che oltre il 90% dell'offerta commerciale di DHA di origine algale deriva da microrganismi eterotrofi non fotosintetici, favoriti dalla maggiore produttività e dalla possibilità di ricorrere a fermentazioni indipendenti dalla luce. Nella stessa revisione viene inoltre ricordato che questi sistemi possono accumulare olio fino a circa il 50% del peso secco cellulare, caratteristica che contribuisce a spiegare la loro rilevanza rispetto alle piattaforme fototrofe quando l'obiettivo è la produzione di olio ricco di DHA, più che di semplice biomassa a uso alimentare. All'interno di questo gruppo, *Schizochytrium* rappresenta una delle piattaforme oggi meglio documentate e più produttive per il DHA. Non è corretto considerarla in modo assoluto come la specie più ricca, ma è corretto riconoscerle un ruolo centrale tra le principali fonti dirette di questo acido grasso. La revisione riporta, per diverse linee di *Schizochytrium*, concentrazioni di DHA comprese tra 6,95 e 23,0 g/L, con produttività variabili da 72,4 a 183,3 mg/L/h, in funzione del ceppo impiegato e delle condizioni di fermentazione. Si tratta di valori sufficienti a collocare questo genere tra le piattaforme più importanti per la produzione industriale di DHA (Yin *et al.*, 2025). Va tuttavia precisato che tali dati esprimono prestazioni di processo e non composizioni percentuali della biomassa, per cui non sono direttamente confrontabili con valori riportati come percentuale degli acidi grassi totali o del peso secco.

Accanto a *Schizochytrium*, anche *Aurantiochytrium* ha assunto un rilievo crescente. In uno studio primario molto citato, *Aurantiochytrium limacinum SR21*, coltivato in modalità ad alimentazione progressiva con glucosio e glicerolo come fonti miste di carbonio, ha raggiunto una resa di DHA pari a 32,36 g/L e una produttività di 337,1 mg/L/h. Un dato di questo tipo conferma l'elevato potenziale produttivo del genere e ne rafforza il ruolo come piattaforma di riferimento per il DHA ad alta resa (Li *et al.*, 2015). Anche in questo caso, tuttavia, i risultati devono essere interpretati nel contesto di condizioni fermentative

fortemente ottimizzate e non come un valore intrinseco, indipendente dalle condizioni colturali.

Più in generale, la letteratura recente sui thraustochytridi converge su un punto essenziale: il loro interesse produttivo non dipende soltanto dal tenore finale di DHA, ma dalla combinazione tra elevato accumulo lipidico, rapidità di crescita e possibilità di coltivazione in bioreattori chiusi. Questo li rende particolarmente adatti quando il prodotto di interesse non è una biomassa funzionale in senso ampio, ma un ingrediente oleoso standardizzabile e ad alta concentrazione di DHA.

*Cryptocodinium cohnii* invece conserva una rilevanza soprattutto storica e applicativa. Pur restando una fonte qualitativamente ricca, con oli che possono raggiungere circa il 60% degli acidi grassi totali come DHA, la specie mostra in genere prestazioni produttive meno favorevoli rispetto ai thraustochytridi più efficienti, a causa di crescita più lenta, tempi fermentativi più lunghi e minore efficienza complessiva del processo. Resta comunque una piattaforma di interesse biotecnologico, anche in considerazione dei margini di miglioramento ancora documentati in letteratura.

Nel complesso *Schizochytrium* e *Aurantiochytrium* emergono oggi come le piattaforme più rilevanti per la produzione di DHA, mentre *Cryptocodinium cohnii* conserva soprattutto una rilevanza storica e qualitativa (Tabella 6).

Specie	Profilo prevalente	Dati quantitativi principali	Rilevanza applicativa
<i>Schizochytrium spp.</i>	DHA	DHA 6,95-23,0 g/L; produttività 72,4-183,3 mg/L/h	Piattaforma eterotrofa di riferimento per la produzione di oli ricchi in DHA; oggi tra le fonti più rilevanti sul piano industriale.
<i>Aurantiochytrium limacinum SR21</i>	DHA	DHA 32,36 g/L; produttività 337,1 mg/L/h	Specie di elevato interesse produttivo; particolarmente performante in condizioni di fermentazione ottimizzate.
<i>Cryptocodinium cohnii</i>	DHA	Fino a circa 60% degli acidi grassi totali; incremento di produttività fino a +311,23% in ceppi ottimizzati	Specie storicamente importante e rilevante anche sul piano regolatorio, ma in genere meno competitiva dei thraustochytridi più efficienti.

**Tabella 6:** Principali fonti algali produttrici di DHA.

#### 4.2.2 FONTI ALGALI PREVALENTEMENTE RICCHE DI EPA

La produzione di EPA risulta oggi associata a microalghe fototrofe, in particolare al genere *Nannochloropsis*, che rappresenta una delle piattaforme algali oggi più consolidate per questo acido grasso (Yang *et al.*, 2020; Navalho *et al.*, 2025). Una revisione del 2025 descrive *Nannochloropsis* come un genere oleaginoso capace di accumulare acidi grassi

polinsaturi, soprattutto EPA, e ne sottolinea l'impiego attuale soprattutto come ingrediente per l'acquacoltura e, in alcuni casi, come fonte di estratti lipidici ad alto contenuto di EPA. Un aspetto importante, spesso trascurato, è che nelle specie di *Nannochloropsis* le condizioni di stress che aumentano i lipidi totali non coincidono necessariamente con quelle che massimizzano l'EPA. La stessa revisione osserva infatti che l'accumulo di EPA è favorito da condizioni di crescita relativamente ottimali, mentre lo stress tende più facilmente ad aumentare il contenuto complessivo di triacilgliceroli, piuttosto che la quota di EPA. Questo punto è rilevante, poiché evita di assimilare automaticamente l'aumento dei lipidi totali a un incremento dell'EPA.

Sul piano quantitativo, uno studio primario particolarmente utile è quello condotto su *Nannochloropsis gaditana* in fotobioreattori esterni su scala pilota. La biomassa raggiungeva un contenuto lipidico pari al 28% del peso secco, con un contenuto di EPA del 4,3% del peso secco e una produttività massima di circa 30 mg/L/die. Si tratta di dati particolarmente utili, perché non descrivono soltanto la composizione lipidica, ma mostrano anche una prestazione ottenuta in condizioni vicine all'applicazione pratica. In questa prospettiva, *Nannochloropsis* non rappresenta soltanto una specie ricca di EPA sul piano compositivo, ma una piattaforma con una concreta storia di sfruttamento tecnologico (Camacho-Rodríguez *et al.*, 2014).

Un'altra specie di notevole interesse per l'EPA è *Phaeodactylum tricornutum*, diatomea modello ampiamente studiata per le sue applicazioni biotecnologiche. Anche in questo caso, tuttavia, è necessario distinguere con attenzione tra profilo lipidico relativo e resa produttiva complessiva. In uno studio del 2021, sono state individuate condizioni colturali nelle quali l'EPA diventava l'acido grasso predominante, raggiungendo un valore medio del 51,8% degli acidi grassi totali nella fase esponenziale. Si tratta di un valore elevato, che conferma il forte interesse di *Phaeodactylum* come fonte di EPA (Cui *et al.*, 2021). Tuttavia, esso non equivale automaticamente a una maggiore produttività rispetto a *Nannochloropsis*, poiché esprime la quota relativa dell'EPA nel profilo lipidico e non la quantità finale espressa in g/L o la resa rispetto alla biomassa secca. Anche in questo caso, quindi, la comparazione tra specie richiede cautela, perché percentuali elevate nel profilo degli acidi grassi non coincidono necessariamente con una maggiore efficienza di processo.

Accanto alle fonti prevalentemente EPA dominanti, alcune specie mostrano profili più misti, come *Pavlova lutheri*, che associa una quota apprezzabile di EPA a una presenza non trascurabile di DHA, o *Isochrysis galbana*, più rilevante come specie a profilo lipidico composito che come fonte specializzata di EPA .

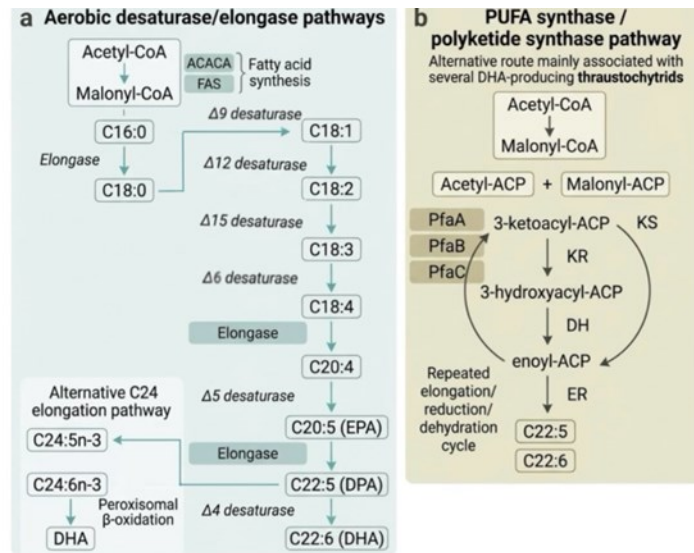
Nel complesso, *Nannochloropsis* rappresenta oggi la piattaforma più solida sul piano applicativo, mentre *Phaeodactylum tricornutum* mantiene un forte interesse sperimentale e biotecnologico (Tabella 7).

Specie	Profilo prevalente	Dati quantitativi principali	Rilevanza applicativa
<i>Nannochloropsis gaditana</i>	EPA	EPA 4,3% del peso secco; produttività massima 30 mg/L/die	Tra le piattaforme più consolidate per la produzione di EPA, con interesse applicativo concreto.
<i>Nannochloropsis oculata</i>	EPA	EPA 26,21% degli acidi grassi totali	Specie rilevante sul piano compositivo, utile come confronto all'interno del genere <i>Nannochloropsis</i> .
<i>Phaeodactylum tricornutum</i>	EPA	EPA 51,8% degli acidi grassi totali	Piattaforma di forte interesse biotecnologico per l'elevata quota relativa di EPA.

**Tabella 7:** Principali fonti produttrici di EPA.

#### 4.2.3 VIE BIOSINTETICHE ALGALI DI EPA E DHA E PROSPETTIVE DI INGEGNERIA METABOLICA

A differenza della via biosintetica umana, già discussa in precedenza, nelle alghe la sintesi degli omega 3 a lunga catena non segue un modello univoco (Liu *et al.*, 2024; Sun, Meesapyodsuk and Qiu, 2024). Nelle microalghe fototrofe prevalgono generalmente vie aerobiche basate su successive desaturazioni ed elongazioni, associate soprattutto alla produzione di EPA e, in alcuni casi, anche di DHA. Nei thraustochytridi eterotrofi di maggiore interesse industriale, come *Schizochytrium*, è invece più rappresentata una via di tipo polichetidico, mediata da un complesso PUFA sintasi, distinta dalla classica sequenza desaturasi/elongasi e particolarmente efficiente per la sintesi di DHA. In questo caso, la catena carboniosa non viene modificata progressivamente attraverso desaturazioni successive di un acido grasso già formato, ma viene assemblata direttamente mediante un sistema multienzimatico che utilizza unità di acetil CoA e malonil CoA e conduce, attraverso cicli ripetuti di condensazione, riduzione, disidratazione e allungamento, alla formazione di PUFA a lunga catena altamente insaturi. Questa organizzazione biosintetica contribuisce a spiegare perché tali microrganismi siano particolarmente efficienti nella produzione di DHA. Ne deriva che la via biosintetica descritta nell'uomo non può essere trasferita automaticamente al mondo algale, nel quale coesistono strategie metaboliche differenti (Figura 24).



**Figura 24:** Principali vie biosintetiche rappresentative che portano alla formazione di EPA e DHA nei sistemi algali: nel pannello a è mostrata la via aerobica basata su desaturazioni ed elongazioni successive, mentre nel pannello b è illustrata la via alternativa mediata dal complesso PUFA sintasi/polichetide sintasi, tipicamente associata alla produzione di DHA.

Accanto a questa eterogeneità naturale, la letteratura recente mostra un crescente interesse verso strategie di ingegneria metabolica finalizzate a rimodulare tali vie biosintetiche (Ryu *et al.*, 2024; Suhaimi *et al.*, 2024). In alcuni casi l'obiettivo è aumentare la capacità di produrre omega 3 nelle microalghe fototrofe, come riportato per *Fistulifera solaris*; in altri, si punta a incrementare selettivamente la resa in DHA o a migliorare il controllo del profilo lipidico nei sistemi eterotrofi, come osservato in *Schizochytrium*. In questa prospettiva, la ricerca appare orientata soprattutto allo sviluppo di ceppi ingegnerizzati o ricombinanti con caratteristiche produttive più favorevoli, piuttosto che alla semplice valorizzazione dei percorsi naturali.

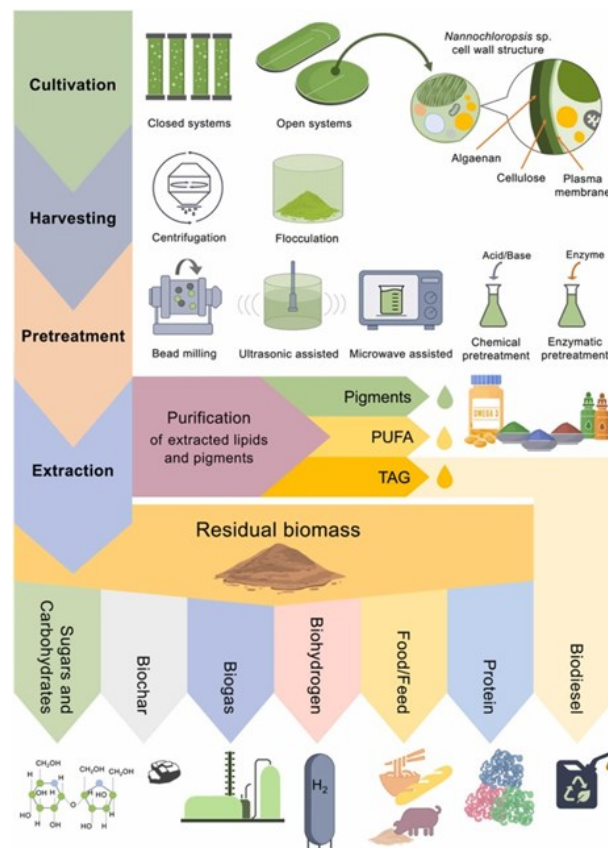
### 4.3 MODALITÀ PRODUTTIVE DELL'OLIO ALGALE

La produzione dell'olio algale ricco di EPA e DHA non segue un'unica filiera (Ren *et al.*, 2022). Nella pratica industriale attuale, l'EPA è ottenuto più spesso da biomasse fototrofe coltivate in sistemi chiusi, mentre il DHA deriva in larga misura da colture eterotrofe ad alta densità cellulare. Da un lato vi sono i sistemi fotosintetici, nei quali luce, trasferimento di CO<sub>2</sub>, miscelazione e dissipazione dell'ossigeno influenzano in modo decisivo sia la resa sia la composizione lipidica; dall'altro vi sono i sistemi fermentativi, nei quali la disponibilità di carbonio organico, ossigeno e controllo di processo consente di raggiungere densità cellulari e titoli lipidici generalmente più elevati. In entrambi i casi, tuttavia, il passaggio dalla biomassa all'olio richiede una specifica sequenza di operazioni tecnologiche, ed è

proprio in questa fase che si concentrano molti dei principali problemi di costo, purezza e standardizzazione.

#### 4.3.1 COLTIVAZIONE IN FOTOBIOREATTORI

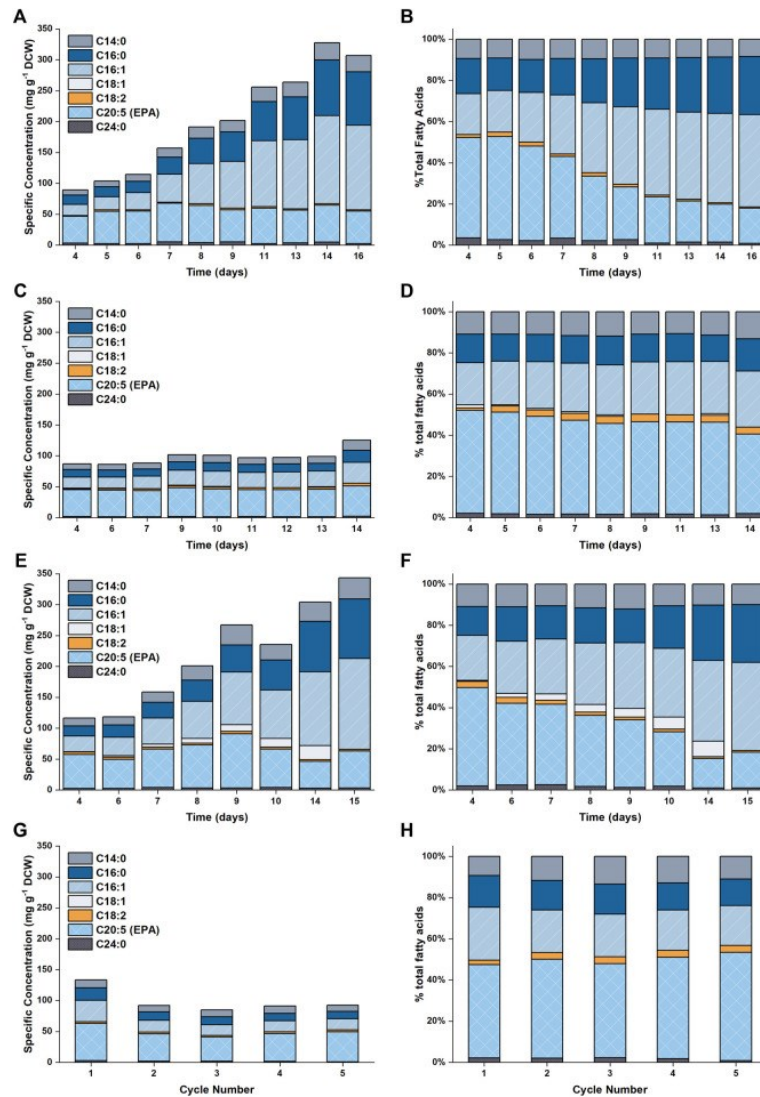
Per le microalghe fototrofe, quali *Nannochloropsis* e *Phaeodactylum*, il fotobioreattore chiuso rappresenta una soluzione di riferimento quando l'obiettivo non è soltanto ottenere biomassa, ma farlo in condizioni controllate e riproducibili, compatibili con la produzione di ingredienti ad alto valore (Chanquia, Vernet and Kara, 2021; Gu, Kavanagh and McClure, 2022; Piyatilleke *et al.*, 2024). Rispetto ai sistemi aperti, infatti, i fotobioreattori consentono un controllo più preciso dei principali parametri di coltura, tra cui luce, temperatura, pH, disponibilità di CO<sub>2</sub>, miscelazione e apporto di nutrienti, riducendo al tempo stesso il rischio di contaminazione biologica. Questo aspetto assume particolare rilievo nella produzione di biomassa destinata all'impiego alimentare, dove la standardizzazione del processo costituisce una condizione importante per ottenere un prodotto finale più uniforme e affidabile. A fronte di questi vantaggi, i sistemi chiusi presentano tuttavia una maggiore complessità impiantistica e costi più elevati, sia in termini di investimento iniziale sia di gestione operativa (Figura 25).



**Figura 25:** Schema generale della valorizzazione della biomassa di *Nannochloropsis* lungo l'intera filiera produttiva (Piyatilleke *et al.*, 2024).

Le configurazioni più impiegate comprendono pannelli piatti, sistemi tubolari e reattori gas lift, differenti per geometria e modalità di circolazione, ma accomunati dalla finalità di migliorare l'esposizione luminosa e il controllo della coltura. In questi sistemi, la resa finale non dipende soltanto dalla specie selezionata, ma anche dalla gestione integrata delle condizioni operative, in particolare della distribuzione della luce, della disponibilità di carbonio, della miscelazione e del profilo nutrizionale del mezzo. Ne deriva che il fotobioreattore non determina automaticamente una maggiore resa lipidica, ma offre piuttosto un ambiente più controllabile, nel quale è possibile orientare il metabolismo cellulare verso una produttività più favorevole del composto target.

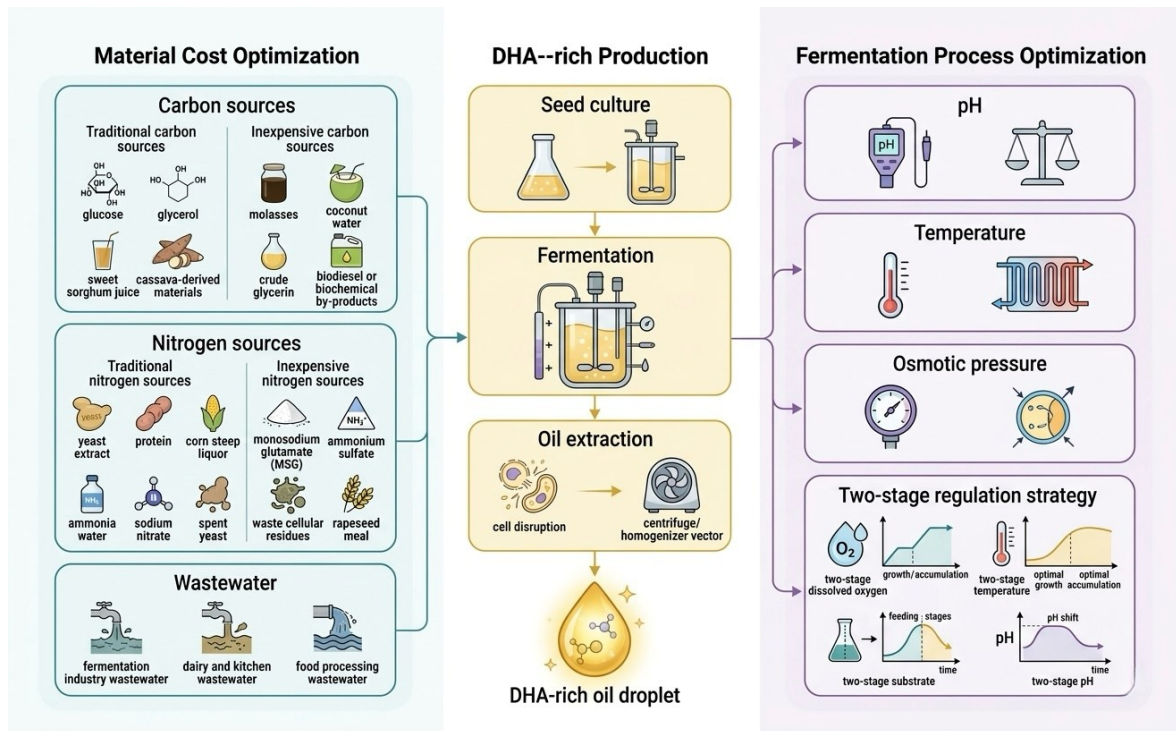
Nel caso dei produttori fototrofi di EPA, la letteratura mostra che il potenziale produttivo può essere rilevante, ma dipende in misura decisiva dall'ottimizzazione del sistema di coltura più che dalla sola appartenenza a una determinata specie. Un punto cruciale è che, nei sistemi fototrofi, l'aumento dei lipidi totali non coincide necessariamente con un aumento dell'EPA. Per questa ragione, resa lipidica complessiva, contenuto percentuale di EPA e produttività finale di EPA devono essere considerate come grandezze distinte, che non sempre variano nella stessa direzione. In termini applicativi, ciò significa che l'efficacia del fotobioreattore va valutata non solo sulla base della biomassa o dei lipidi ottenuti, ma soprattutto in relazione alla capacità di massimizzare in modo riproducibile il PUFA di interesse (Figura 26).



**Figura 26:** Andamento temporale del profilo degli acidi grassi nelle diverse condizioni di coltivazione esaminate. I pannelli A e B si riferiscono alle colture in reattori da 5 L; C e D alle colture in reattori da 50 L in terreno ricco di azoto; E e F alle colture in reattori da 50 L in terreno limitato in azoto; G e H alle colture repeated-batch. Nei pannelli di sinistra è riportata la concentrazione specifica dei singoli acidi grassi, espressa in mg g<sup>-1</sup> di peso secco, mentre nei pannelli di destra è mostrata la loro distribuzione percentuale sul totale degli acidi grassi. (Gu, Kavanagh and McClure, 2022).

### 4.3.2 FERMENTAZIONE ETERTROFA

Per le fonti algali eterotrofe produttrici di DHA, quali *Schizochytrium* e *Aurantiochytrium*, la fermentazione eterotrofa rappresenta il principale metodo di produzione su scala industriale (Long *et al.*, 2024; Yin *et al.*, 2025). In questo sistema, la crescita cellulare avviene in assenza di luce all'interno di fermentatori, utilizzando fonti organiche di carbonio, come glucosio o glicerolo, in un ambiente nel quale i principali parametri di processo possono essere regolati in modo controllato (Figura 27).



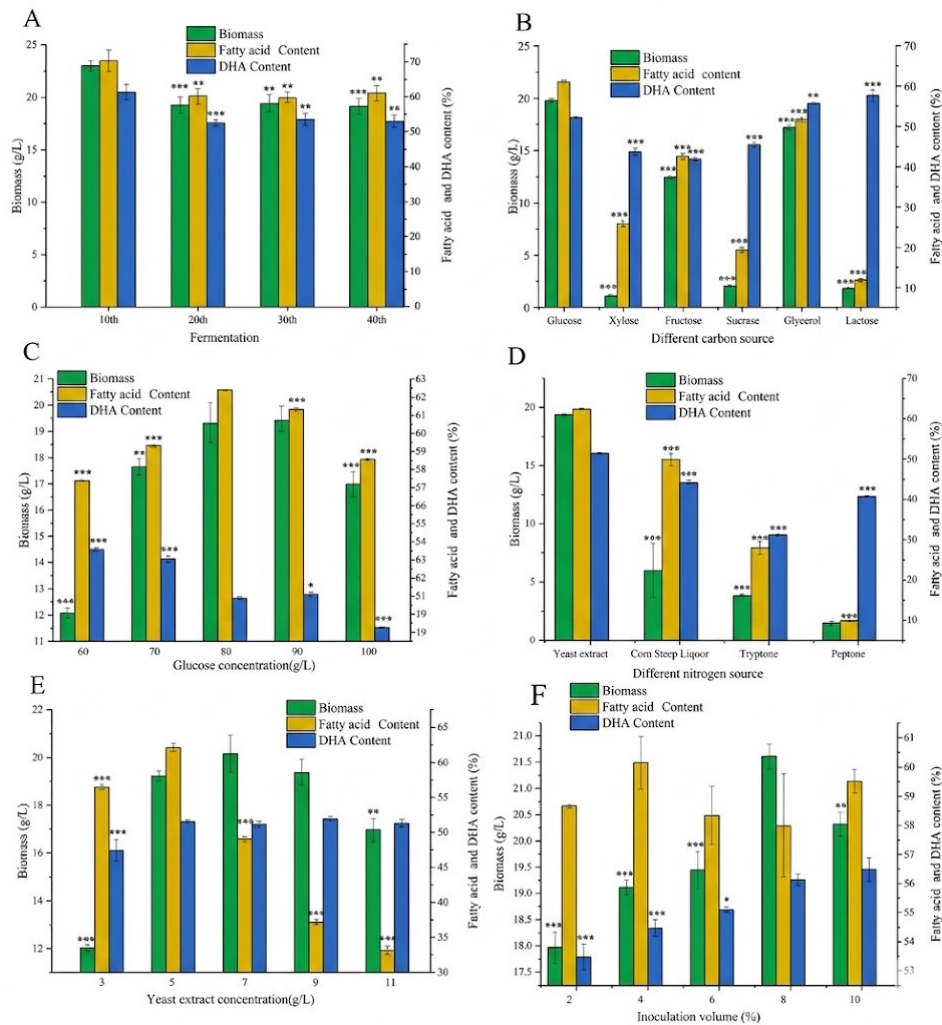
**Figura 27:** Schema semplificato della produzione di olio ricco di DHA mediante fermentazione eterotrofa, con evidenza dei principali fattori di ottimizzazione. Il diagramma mostra, da un lato, le strategie di riduzione dei costi attraverso l'impiego di fonti di carbonio e azoto alternative e il riuso di sottoprodotti o acque reflue; dall'altro, i principali parametri di processo che influenzano la resa fermentativa, come pH, temperatura, pressione osmotica e strategie di regolazione a due stadi. Il flusso produttivo comprende coltura inoculo, fermentazione, estrazione dell'olio e ottenimento finale di un olio ricco di DHA.

A differenza delle colture fototrofe, la fermentazione eterotrofa non dipende dall'irraggiamento luminoso, ma dalla disponibilità del substrato organico e dalla gestione delle condizioni operative del bioreattore. Tra i parametri più rilevanti rientrano temperatura, pH, aerazione, ossigenazione, agitazione e modalità di alimentazione del substrato. Su scala produttiva, è frequente l'impiego di strategie fed batch, nelle quali il substrato viene aggiunto progressivamente durante il processo, consentendo di sostenere la crescita della biomassa nel tempo e di raggiungere densità cellulari elevate.

Questo approccio permette di ottenere concentrazioni elevate di biomassa e un accumulo significativo di lipidi, rendendo possibile la produzione di oli ricchi di DHA in condizioni di

processo riproducibili e scalabili. In tale contesto, la prestazione del sistema viene generalmente valutata considerando non solo la percentuale di DHA nella biomassa, ma anche parametri di processo come concentrazione finale di prodotto e produttività.

(Long *et al.*, 2024) (Figura 28).



**Figura 28:** Ottimizzazione delle condizioni di fermentazione di *Schizochytrium sp.* GCD2032. Il grafico mostra gli effetti di diversi parametri di processo su biomassa, contenuto totale di acidi grassi e contenuto di DHA. In A è riportato il confronto tra il 10°, 20°, 30° e 40° ciclo di fermentazione; in B l'effetto di diverse fonti di carbonio; in C l'effetto della concentrazione di glucosio; in D l'effetto di differenti fonti di azoto; in E l'effetto della concentrazione di estratto di lievito; in F l'effetto del volume di inoculo. I dati evidenziano come la resa fermentativa e la composizione lipidica siano influenzate sia dalla natura dei substrati sia dalle condizioni operative del processo. La significatività statistica è indicata come segue: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  (Long *et al.*, 2024).

La fermentazione eterotrofa richiede tuttavia anche una gestione accurata delle risorse impiegate. L'utilizzo di substrati organici, la richiesta di ossigeno, il consumo di acqua e la produzione di reflui rappresentano infatti elementi rilevanti del processo, soprattutto quando il sistema viene trasferito a scala industriale. Per questo motivo, la descrizione di questa piattaforma produttiva non può limitarsi alla sola resa lipidica, ma deve includere anche gli aspetti operativi che ne definiscono l'applicazione concreta.

#### 4.3.3 ESTRAZIONE, PURIFICAZIONE E STANDARDIZZAZIONE

Il passaggio dalla biomassa all'olio finale comprende una sequenza ordinata di fasi, che include la stabilizzazione della biomassa, l'estrazione dell'olio grezzo, la purificazione e concentrazione della frazione lipidica di interesse, la standardizzazione del prodotto finale e, quando necessario, la sua protezione dall'ossidazione (Ren *et al.*, 2022; Chen *et al.*, 2023). Ciascuna di queste fasi può influenzare in modo rilevante non solo la resa, ma anche la qualità complessiva dell'olio.

La stabilizzazione della biomassa rappresenta il primo passaggio critico, poiché dopo la raccolta il materiale microalgale presenta ancora un elevato contenuto di acqua ed è particolarmente esposto a fenomeni di degradazione. Questo aspetto assume un rilievo specifico nel caso di biomasse ricche di EPA o DHA, dal momento che gli acidi grassi polinsaturi sono sensibili all'ossidazione. Per tale ragione, l'essiccamento non costituisce un semplice trattamento preliminare, ma una fase determinante per la qualità del prodotto. Metodi più delicati, come essiccamento sottovuoto, liofilizzazione o spray drying, possono risultare preferibili rispetto ai trattamenti termici prolungati, pur con differenze significative in termini di costo, scalabilità e impatto ossidativo.

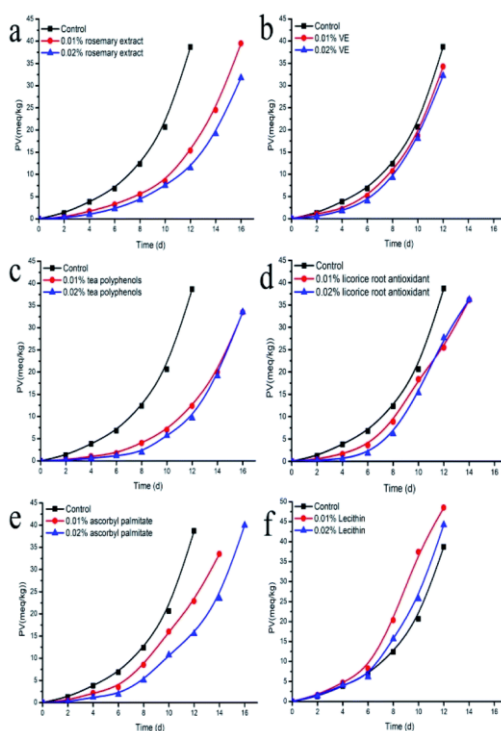
L'estrazione dell'olio grezzo varia invece in funzione della matrice di partenza e dell'obiettivo finale del processo. Nelle biomasse algali, la semplice spremitura risulta generalmente poco efficace, mentre trovano maggiore applicazione l'estrazione con solventi, le tecniche assistite da ultrasuoni o microonde, l'estrazione con liquidi pressurizzati e la CO<sub>2</sub> supercritica. I solventi organici tradizionali possono offrire buone rese, ma presentano limiti legati a tossicità, volatilità e accettabilità per applicazioni alimentari. La CO<sub>2</sub> supercritica, al contrario, consente di operare in condizioni relativamente miti e con minore esposizione all'ossigeno, risultando particolarmente interessante per composti sensibili come i PUFA, pur richiedendo impianti più complessi e costosi. La scelta del metodo dipende quindi non solo dalla quantità di olio che si intende recuperare, ma anche dalla selettività del processo e dal grado di purezza richiesto (Blanco-Llamero and Señoráns, 2021; Rodríguez-España *et al.*, 2022).

La purificazione interviene successivamente sull'olio grezzo con lo scopo di arricchire EPA o DHA e, al tempo stesso, di rimuovere componenti che possono comprometterne colore, odore, stabilità o qualità complessiva. Tra le tecniche più utilizzate rientrano la cristallizzazione a bassa temperatura, la complessazione con urea, la complessazione con ioni argento e la distillazione molecolare. Nessuno di questi metodi è universalmente

ottimale e, proprio per questo, nelle filiere reali la purificazione si basa spesso sulla combinazione di più passaggi, così da ottenere un migliore equilibrio tra resa, selettività e qualità finale.

La standardizzazione definisce poi le caratteristiche che l'olio finale deve possedere per essere considerato idoneo all'impiego alimentare. Essa non coincide con la sola concentrazione di DHA o EPA, ma comprende anche parametri di purezza e stabilità ossidativa. Le specifiche europee relative a diversi oli ottenuti da *Schizochytrium* mostrano chiaramente questo principio, includendo non solo un contenuto minimo di DHA, ma anche limiti per valore di perossidi, p anisidina, acidità, umidità e sostanze volatili, insaponificabili e acidi grassi trans. Standardizzare un olio microalgale significa quindi definirlo entro parametri chimici ben precisi, che ne garantiscano qualità, sicurezza e stabilità nel tempo (EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA) *et al.*, 2023).

Infine, la protezione dall'ossidazione può costituire un'ulteriore fase della filiera, soprattutto quando l'olio è destinato a formulazioni sensibili o a una conservazione prolungata. In questo contesto possono essere impiegate strategie come l'utilizzo di sostanze antiossidanti o la microincapsulazione, utili a migliorare la stabilità, la conservabilità e alcune proprietà tecnologiche del prodotto. La qualità dell'olio finale dipende quindi dall'intera sequenza di processo e non soltanto dalla fase estrattiva in senso stretto (Yin *et al.*, 2021) (Figura 29).



**Figura 29:** Andamento del valore di perossido in un olio microalgale ricco di DHA durante la conservazione in presenza di diversi antiossidanti. I pannelli mostrano l'effetto di estratto di rosmarino, vitamina E, polifenoli del tè, antiossidante da radice di liquirizia, palmitato di ascorbilo e lecitina, confrontati con il controllo, evidenziando differenze nella capacità di rallentare l'ossidazione primaria dell'olio (Yin *et al.*, 2021).

## 4.4 CONFRONTO CON L'OLIO DI PESCE

L'olio di pesce costituisce il principale termine di confronto per valutare il significato nutrizionale e applicativo degli omega 3 di origine algale. EPA e DHA di derivazione ittica rappresentano infatti il modello storicamente più studiato e più ampiamente utilizzato, tanto in ambito clinico quanto in ambito nutraceutico. Il confronto tra le due fonti richiede tuttavia particolare cautela, perché né l'olio di pesce né l'olio algale possono essere considerati categorie univoche: in entrambi i casi, la composizione e la qualità del prodotto finale dipendono dalla materia prima, dalle tecnologie di produzione, dal grado di purificazione e dalla forma chimica degli acidi grassi. In questa prospettiva, il presente paragrafo esamina in modo comparativo i principali aspetti utili a definire analogie e differenze tra le due matrici, soffermandosi su purezza e contaminanti, stabilità ossidativa, profilo lipidico, qualità nutraceutica, biodisponibilità ed efficacia comparata.

### 4.4.1 PUREZZA E CONTAMINANTI

Sul piano della purezza, la distinzione più utile non è tra olio algale e olio di pesce in astratto, ma tra materia prima e prodotto finito raffinato (Ozyurt *et al.*, 2022; Zhang *et al.*, 2024; Turck *et al.*, 2025). Il pesce, in quanto inserito nella catena trofica marina, è esposto a contaminanti persistenti come policlorobifenili (PCB), policlorodibenzodiossine (PCDD) e policlorodibenzofurani (PCDF). Tuttavia, gli oli destinati al consumo umano vengono in genere sottoposti a raffinazione e, quando necessario, a specifici processi di decontaminazione. In questo senso, la qualità finale dell'olio di pesce dipende in misura rilevante non solo dalla matrice di origine, ma anche dall'efficacia delle fasi di purificazione. Anche gli standard di settore applicano criteri restrittivi ai contaminanti negli oli ricchi in EPA e DHA, indipendentemente dalla loro origine.

Per i contaminanti organici persistenti, la prova più chiara del ruolo del processo emerge proprio nell'olio di pesce. I trattamenti di decontaminazione possono ridurre in modo marcato le PCDD, i PCDF e i PCB, pur con il possibile svantaggio di rimuovere anche alcune componenti utili. Ne deriva che il punto centrale non è soltanto la contaminazione iniziale della materia prima, ma il grado di purificazione raggiunto nel prodotto finale.

Nei prodotti commerciali a base di olio di pesce, i livelli residui dopo raffinazione risultano spesso bassi, ma non sempre nulli. Alcuni studi su integratori presenti sul mercato mostrano infatti residui misurabili di PCB e metalli, oltre a una variabilità qualitativa non trascurabile tra formulazioni diverse. Questi dati non permettono di definire l'olio di pesce come insicuro in generale, ma indicano che la qualità reale dei prodotti commerciali non è uniforme.

Per gli oli algali autorizzati, il quadro disponibile appare diverso. I dossier regolatori relativi a prodotti ottenuti da ceppi specifici di *Schizochytrium* riportano generalmente metalli pesanti, PCB, PCDD, PCDF, idrocarburi policiclici aromatici e altri contaminanti a livelli molto bassi o entro i limiti previsti. Questo suggerisce che, in filiere controllate, l'olio algale possa presentare un profilo di purezza particolarmente favorevole.

Sarebbe però scorretto trasformare questi dati nella prova che l'olio algale sia sempre più puro. I dossier regolatori riguardano infatti prodotti altamente selezionati e ottenuti in condizioni controllate, mentre studi più ampi su alimenti a base di microalghe mostrano che la contaminazione non è assente per definizione. In termini comparativi, il vantaggio dell'olio algale appare quindi plausibile soprattutto nei confronti dei contaminanti legati al bioaccumulo marino, ma va interpretato come il risultato di una filiera produttiva controllata, non come una proprietà universale della categoria.

#### 4.4.2 STABILITÀ OSSIDATIVA

Nel confronto tra olio di pesce e olio algale, la stabilità ossidativa non può essere ricondotta alla sola matrice di origine, poiché essa dipende anche dalla forma chimica degli omega 3, dalla quota relativa di EPA e DHA, dal contenuto di antiossidanti naturali o aggiunti, dalla presenza di metalli di transizione, dallo stato fisico dell'olio, dalla formulazione e dalle condizioni di conservazione (Wang *et al.*, 2021; Alijani *et al.*, 2025). Anche le differenze tra acidi grassi non esterificati (NEFA), fosfolipidi, triacilgliceroli riesterificati (rTAG), triacilgliceroli (TAG) ed etil esteri (EE) contribuiscono a complicare l'interpretazione dei dati e rendono poco rigoroso attribuire la stabilità alla sola fonte.

Già uno studio dei primi anni 2000 aveva mostrato che la stabilità degli oli di pesce e degli oli algali ricchi in DHA può variare ampiamente in funzione della composizione, della presenza di metalli e del contenuto di tocoferoli e di altre componenti antiossidanti. In particolare, la relativa elevata stabilità osservata in un olio algale contenente il 42% di DHA si riduceva dopo purificazione cromatografica, cioè in seguito alla rimozione delle componenti antiossidanti (Frankel *et al.*, 2002). Questo dato chiarisce che gli oli algali ricchi in DHA non possono essere considerati intrinsecamente stabili in quanto tali. Uno studio del 2013 ha inoltre mostrato come, in uno specifico set sperimentale, gli oli da microalghe fototrofe ricchi in PUFA e l'olio di krill risultassero più stabili rispetto all'olio di pesce, all'olio di tonno e a un olio ottenuto da microalga eterotrofa. Lo stesso studio evidenziava anche che la procedura estrattiva influenzava direttamente la stabilità del prodotto (Ryckebosch *et al.*, 2013).

Anche sul piano normativo, la stabilità viene trattata come proprietà del prodotto finale e non della matrice biologica in sé. Il Codex per gli oli di pesce fissa, infatti, limiti per il valore di perossidi pari a non più di 5 meq/kg, per il valore di anisidina pari a non più di 20 e per l'indice di ossidazione totale TOTOX pari a non più di 26. Per l'olio di *Schizochytrium* CABIO A 2 autorizzato nell'Unione europea nel 2024, la specifica prevede invece un contenuto di DHA non inferiore al 35%, un valore di acidità non superiore a 0,5 mg KOH/g, un valore di perossidi non superiore a 5 meq/kg e un valore di p anisidina non superiore a 10. In un parere EFSA del 2023 relativo a questo prodotto, è stato inoltre considerato appropriato l'inserimento del limite di p anisidina per il controllo dei prodotti di ossidazione secondaria.

Anche i dati di mercato confermano questa eterogeneità. Uno studio del 2022 su venti integratori, comprendenti oli di pesce, oli di fegato di merluzzo, oli di fegato di squalo, miscele e prodotti contenenti *Schizochytrium*, ha mostrato che tutti i campioni rientravano nei limiti stabiliti dalla Global Organization for EPA and DHA Omega 3s (GOED) per valore di perossidi, valore di p anisidina e TOTOX, ma presentavano una marcata variabilità nella distribuzione dei TAG e nel contenuto di tocoferoli e tocotrienoli (Pasini *et al.*, 2022).

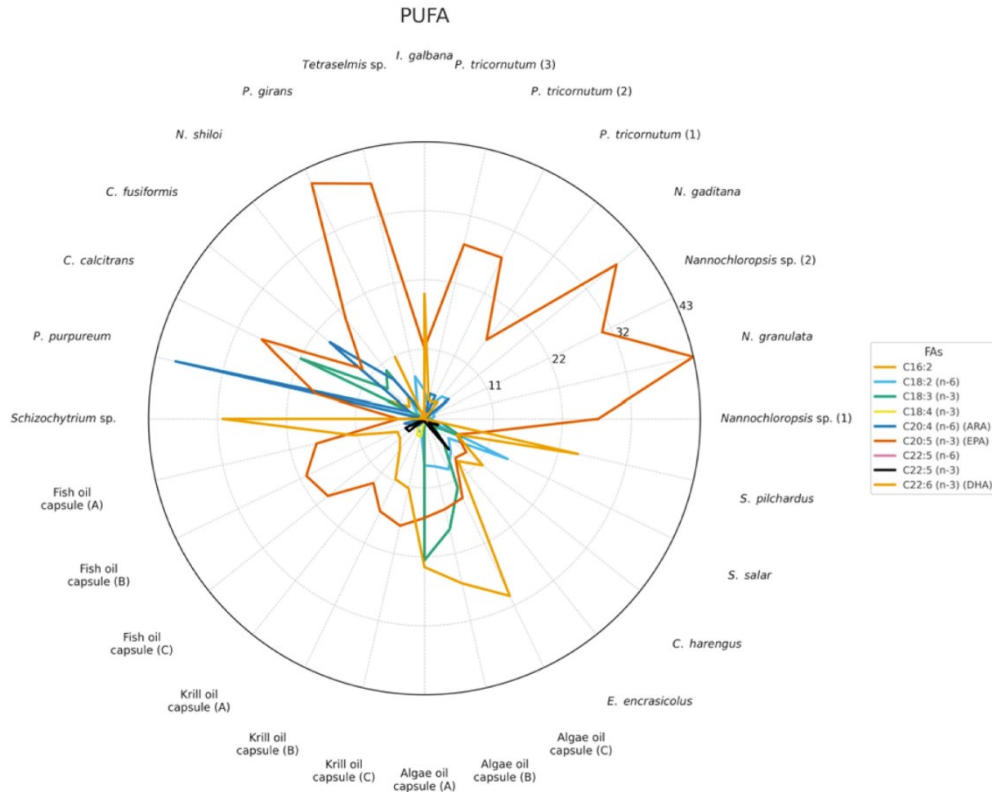
Nel complesso, questi dati indicano che la stabilità ossidativa dipende più dal tipo specifico di olio e dal processo produttivo che dalla sola appartenenza alla categoria degli oli algali o degli oli di pesce.

#### 4.4.3 PROFILO LIPIDICO E QUALITÀ NUTRACEUTICA

Sul piano del profilo lipidico, il confronto tra olio di pesce e olio algale richiede innanzitutto di distinguere tra le diverse fonti algali considerate. I principali oli algali oggi presenti sul mercato derivano soprattutto da *Schizochytrium* e presentano quindi un profilo generalmente dominato dal DHA, mentre diverse microalghe fototrofe, come *Nannochloropsis* e *Phaeodactylum*, sono di interesse soprattutto per la produzione di EPA. Ne deriva che il confronto non può essere formulato in termini generali tra olio algale e olio di pesce, ma deve distinguere almeno tra oli algali ricchi in DHA, fonti algali ricche in EPA ed eventuali formulazioni combinate.

Questa distinzione emerge con chiarezza anche nei dati quantitativi disponibili. In un dataset lipidomico comparativo pubblicato nel 2025, le capsule di olio di pesce mostravano contenuti di EPA compresi tra 142,44 e 176,49 mg/g e di DHA tra 40,29 e 94,27 mg/g, mentre le capsule algali derivate da *Schizochytrium* mostravano contenuti di DHA tra 178,82 e 259,10 mg/g e di EPA tra 112,34 e 119,48 mg/g. Nello stesso studio, le microalghe

considerate come biomassa mostravano invece un profilo diverso, con EPA tra 8,20 e 51,00 mg/g e DHA tra 0,00 e 14,63 mg/g, confermando che la parte algale del mercato dei supplementi riflette soprattutto il segmento *Schizochytrium* e non l'intero spettro delle fonti algali di omega 3 (Makay *et al.*, 2025) (Figura 30).



**Figura 30:** Profilo comparativo dei principali acidi grassi polinsaturi nelle diverse fonti marine, espresso come percentuale sul totale degli acidi grassi (Makay *et al.*, 2025).

Anche uno studio clinico sull'uomo ha mostrato una differenza coerente con questo quadro: l'olio microalgale utilizzato forniva DHA e EPA in rapporto 2,7:1, mentre l'olio di pesce di confronto presentava un rapporto 0,7:1 (Maki *et al.*, 2014). Questo dato conferma che il confronto compositivo non è neutro rispetto all'impiego. In particolare, formulazioni algali ricche in DHA possono risultare particolarmente adatte quando l'obiettivo sia privilegiare questa componente, mentre un apporto relativamente più elevato di EPA può derivare sia da oli di pesce sia da fonti algali EPA ricche, o da formulazioni combinate tra fonti algali diverse.

Un secondo aspetto rilevante riguarda la forma chimica dei PUFA. In termini generali, il Codex distingue tra oli di pesce e concentrati in EE: i primi sono costituiti principalmente da gliceridi degli acidi grassi, mentre i secondi sono costituiti prevalentemente da EE. Questa distinzione trova riscontro anche nei dati di mercato, poiché uno studio del 2025 ha mostrato che molti concentrati di olio di pesce contenevano EE, talvolta come forma principale. Nei

prodotti commerciali, quindi, la forma chimica degli omega 3 nell'olio di pesce può variare in modo significativo in funzione del processo di concentrazione adottato. Nei prodotti algali commerciali derivati da *Schizochytrium*, al contrario, EPA e DHA risultavano quasi interamente presenti in forma di TAG, per oltre il 95-98%, mentre le quote di acidi grassi liberi e di mono o diacilgliceroli restavano complessivamente inferiori al 3-4%. Anche nelle capsule di olio di pesce, tuttavia, EPA e DHA erano in larga parte presenti in TAG, in proporzione superiore all'85-95%, con la quota residua attribuibile soprattutto ad acidi grassi liberi e gliceridi parziali. Ne deriva che, nei prodotti raffinati, la differenza tra olio algale e olio di pesce non riguarda sempre la struttura lipidica di base, ma dipende in misura importante dal tipo specifico di prodotto e dal processo tecnologico a cui è stato sottoposto. (Weinbinder, Manzanos and Sopelana, 2025). Questo ridimensiona l'idea che l'olio algale commerciale costituisca di per sé una matrice strutturalmente diversa rispetto all'olio di pesce.

La distinzione torna però a essere più marcata quando si confrontano gli oli algali commerciali raffinati con gli estratti lipidici totali ottenuti da microalghe fototrofe. Uno studio del 2014 ha mostrato che gli estratti da *Isochrysis*, *Nannochloropsis*, *Phaeodactylum*, *Pavlova* e *Thalassiosira* contenevano una quota importante di omega 3 a lunga catena nella frazione dei lipidi polari e, al tempo stesso, apportavano anche steroli e carotenoidi (Ryckebosch *et al.*, 2014). Nel dataset del 2025, questa differenza è confermata dal fatto che, nelle microalghe fototrofe, circa il 60-80% dell'EPA era localizzato nei glicolipidi, mentre negli oli commerciali da *Schizochytrium* e negli oli di pesce gli omega 3 risultavano quasi esclusivamente associati ai TAG. In altre parole, l'espressione olio algale può riferirsi sia a estratti più complessi, ricchi di componenti minori bioattive, sia a oli raffinati ad alta concentrazione di DHA, che dal punto di vista della struttura lipidica risultano molto più vicini a un olio di pesce purificato. Ne consegue che la qualità nutraceutica non dipende soltanto dalla quantità totale di EPA o DHA, ma anche dal contesto lipidico in cui questi acidi grassi sono presenti e dal grado di complessità del prodotto finale.

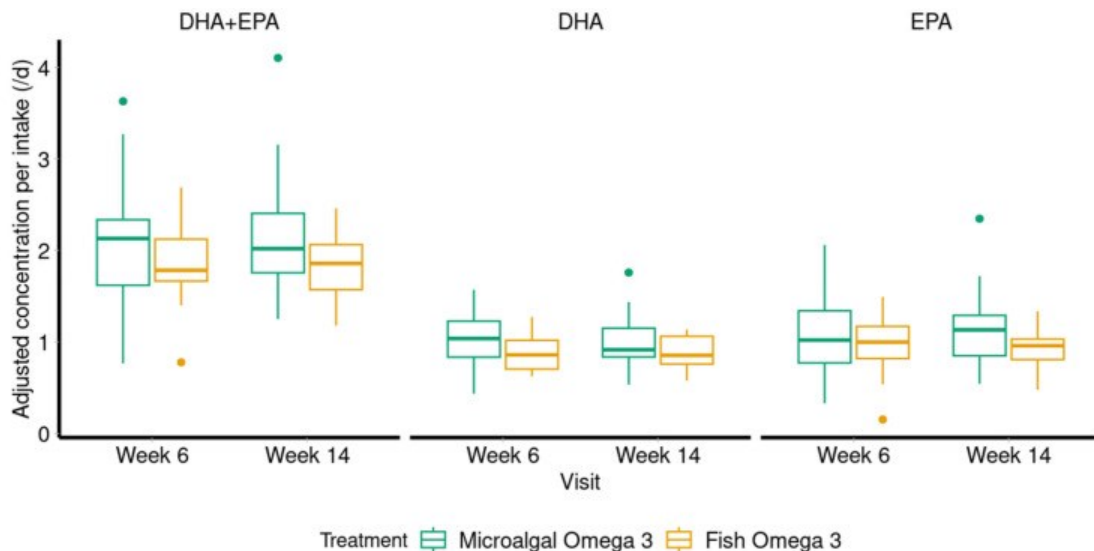
#### 4.4.4 BIODISPONIBILITÀ ED EFFICACIA COMPARATA

Nel confronto tra olio di pesce e olio algale, la letteratura diretta sull'uomo risulta più solida rispetto ad altri aspetti già discussi, ma resta comunque limitata e va interpretata con attenzione (Alijani *et al.*, 2025). In particolare, è importante distinguere tra biodisponibilità, cioè incremento dei biomarcatori circolanti di EPA e DHA, effetti su esiti intermedi come i

TAG e reale efficacia clinica a lungo termine. Questi livelli non sono sovrapponibili e non possono essere considerati come prove equivalenti.

Lo studio clinico più utile come base del confronto è quello pubblicato nel 2014, nel quale un olio microalgale contenente DHA e EPA è stato confrontato con un olio di pesce in 93 adulti con TAG compresi tra 150 e 499 mg/dL. Alla dose di 2,4 g al giorno, l'olio microalgale ha ridotto i TAG del 18,9%, mentre l'olio di pesce ha determinato una riduzione del 22,9%, senza differenze significative tra i due trattamenti e con efficacia superiore al confronto costituito da olio di mais e olio di soia. Questo studio è particolarmente utile perché mostra una comparabilità funzionale su un esito intermedio clinicamente rilevante. Tuttavia, il confronto non era perfettamente sovrapponibile sul piano compositivo, poiché i due prodotti presentavano rapporti tra DHA e EPA differenti: l'olio microalgale era relativamente più ricco in DHA, mentre l'olio di pesce presentava un rapporto più spostato verso l'EPA. Di conseguenza, l'equivalenza osservata riguarda il risultato finale sui TAG nelle condizioni specifiche dello studio, ma non implica una piena sovrapponibilità compositiva delle due matrici (Maki *et al.*, 2014).

Su questa stessa base sperimentale si colloca una rianalisi pubblicata nel 2025, che ha riesaminato i dati plasmatici dello studio precedente per valutare in modo più specifico la biodisponibilità di DHA e EPA. In 74 adulti, la misurazione dei fosfolipidi plasmatici a 6 e 14 settimane ha mostrato la non inferiorità dell'olio microalgale rispetto all'olio di pesce. I rapporti delle medie geometriche, normalizzati per l'assunzione, risultavano pari al 111% per la somma di EPA e DHA, al 112% per il DHA e al 113% per l'EPA. Questo studio aggiunge quindi un'analisi più fine della biodisponibilità, ma non rappresenta una nuova coorte indipendente, poiché deriva dalla rielaborazione dei dati plasmatici dello studio già pubblicato nel 2014. Il suo contributo principale consiste dunque nel rafforzare l'interpretazione della comparabilità in termini di assorbimento e incorporazione nei biomarcatori, più che nell'aggiungere una nuova prova clinica autonoma (Bailey *et al.*, 2025) (Figura 31).



**Figura 31:** Confronto della biodisponibilità plasmatica normalizzata di DHA+EPA, DHA ed EPA tra olio di microalghe e olio di pesce alla settimana 6 e 14. I valori risultano sostanzialmente comparabili tra i due gruppi, senza differenze rilevanti a favore di una delle due fonti. I box plot mostrano mediana e intervallo interquartile; i punti indicano valori anomali (Bailey *et al.*, 2025).

Un ulteriore studio del 2015, sebbene di dimensioni più ridotte e di breve durata, conferma la sostanziale comparabilità almeno per il DHA. Dopo una supplementazione breve con DHA da olio algale o da olio di pesce, i livelli finali di DHA risultavano simili tra i gruppi, mentre la variazione ponderata per il peso corporeo appariva superiore nel gruppo trattato con olio algale. Si tratta tuttavia di un dato che deve essere interpretato con cautela, sia per la breve durata del protocollo sia per il numero limitato di partecipanti, e che quindi non ha lo stesso peso probatorio degli studi precedenti (Ryan and Symington, 2015).

Nel complesso, le evidenze disponibili indicano che olio algale e olio di pesce possono risultare comparabili, in specifici contesti sperimentali, sia nell'aumento dei biomarcatori di DHA ed EPA sia su alcuni esiti intermedi, come i TAG, purché le formulazioni siano ben caratterizzate e le dosi comparabili. Resta invece poco dimostrato che la sola origine dell'olio determini differenze cliniche robuste, una volta controllati dose, forma chimica, rapporto EPA: DHA e matrice formulativa. Per gli esiti clinici maggiori e per l'efficacia a lungo termine, i confronti diretti disponibili sono ancora limitati.

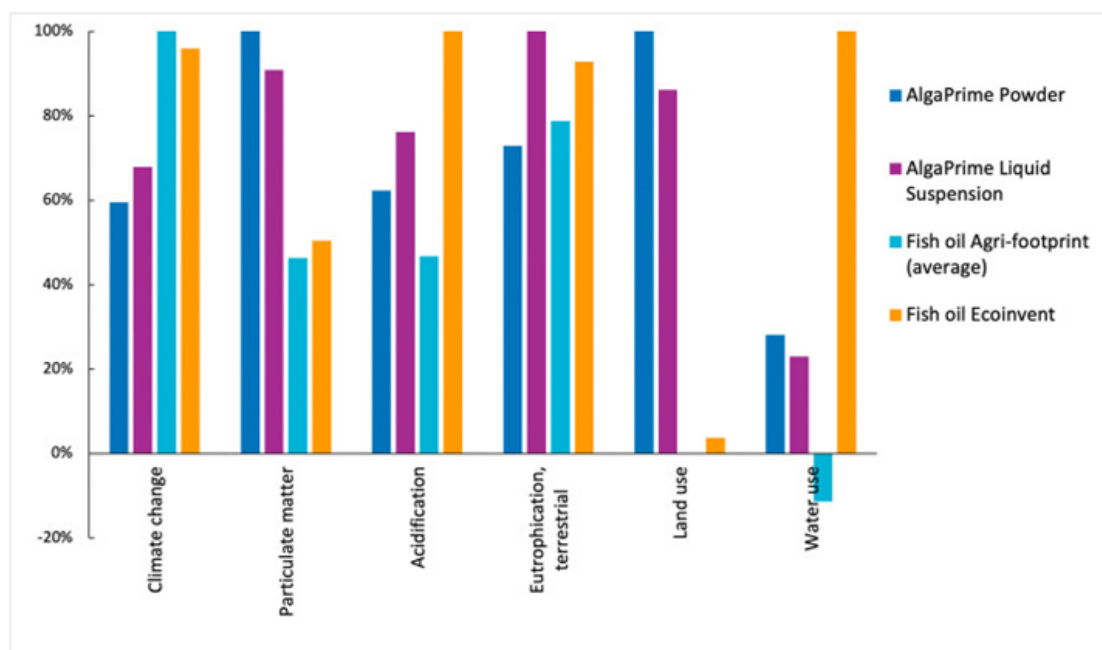
## 4.5 LIMITI DELLE EVIDENZE DISPONIBILI NEL PARKINSON

Nel Parkinson, il principale limite delle evidenze disponibili sugli omega 3 di origine algale è l'assenza di una base clinica diretta specifica per questa fonte (Maki *et al.*, 2014; Detopoulou *et al.*, 2024; Alijani *et al.*, 2025; Bailey *et al.*, 2025). Gli studi randomizzati disponibili sugli omega 3 nella malattia di Parkinson riguardano infatti olio di pesce, olio di semi di lino associato a vitamina E o formule multicomponente, e non un olio algale chiaramente definito per fonte e composizione. Di conseguenza, allo stato attuale, manca una evidenza clinica diretta specifica per la malattia di Parkinson che consenta di attribuire agli omega 3 algali un ruolo clinico definito. Questa lacuna non è colmata dalle evidenze indirette disponibili in altri contesti. Come discusso nel paragrafo dedicato alla biodisponibilità e all'efficacia comparata, uno studio clinico del 2014 ha mostrato che un olio microalgale contenente DHA ed EPA riduceva i TAG in misura non diversa da un olio di pesce, mentre una rianalisi del 2025, basata sulla stessa piattaforma sperimentale, ha documentato la non inferiorità della biodisponibilità plasmatica di DHA ed EPA rispetto all'olio di pesce. Si tratta però di dati ottenuti fuori dal contesto Parkinson, utili a sostenere la comparabilità biochimica degli oli algali, ma non sufficienti a dimostrarne l'efficacia clinica nella malattia neurodegenerativa. Inoltre, i pochi studi disponibili nella malattia di Parkinson non hanno valutato una formulazione algale standardizzata e differiscono per origine della matrice, rapporto tra DHA ed EPA, presenza di co-supplementazioni e complessità del prodotto. Per questo motivo, eventuali segnali favorevoli osservati con altre fonti di omega 3 non possono essere estesi per analogia a un olio algale. A ciò si aggiunge un problema di insufficiente caratterizzazione delle formulazioni, particolarmente rilevante per i prodotti di origine algale. In assenza di una descrizione dettagliata della composizione e delle caratteristiche del prodotto, anche eventuali risultati favorevoli restano difficili da interpretare e confrontare tra studi diversi. Nel complesso, gli omega 3 di origine algale nel Parkinson non si collocano oggi in un'area di evidenza negativa, ma in un'area di evidenza ancora incompleta: esistono dati indiretti che ne sostengono la biodisponibilità e la sicurezza, ma manca ancora una dimostrazione clinica specifica nella popolazione con Parkinson.

## 4.6 SOSTENIBILITÀ ED ECONOMIA CIRCOLARE

La sostenibilità degli omega 3 di origine algale non può essere dedotta automaticamente dalla sola origine microalgale (Davis *et al.*, 2021). La letteratura mostra infatti che il profilo ambientale ed economico di queste filiere dipende soprattutto dal tipo di processo, dalla scala, dal composto di interesse e dal livello di raffinazione richiesto. Inoltre, molti studi riguardano biomassa microalgale generale, biocarburanti o mangimi, mentre le valutazioni specifiche sugli oli alimentari o nutraceutici ricchi in DHA ed EPA restano meno numerose. Di conseguenza, gran parte delle conclusioni disponibili è ancora fortemente condizionata dai confini dello studio e dal grado di realismo industriale delle assunzioni adottate.

Sul piano ambientale, i principali punti critici della filiera si concentrano nella coltivazione o fermentazione e nelle fasi successive di raccolta, essiccamento, estrazione e purificazione. Alcuni studi indicano che, in specifici scenari modellistici o industriali, la produzione eterotrofa di DHA può mostrare impatti inferiori rispetto alla produzione fotoautotrofa e, in certi casi, anche rispetto all'olio di pesce; tuttavia, questi risultati dipendono fortemente dalla fonte di carbonio, dalla composizione del sistema energetico e dal sistema di riferimento adottato. Una revisione sistematica del 2025 su 92 analisi del ciclo di vita conclude infatti che la convenienza ambientale delle microalghe è fortemente dipendente dal caso specifico e spesso limitata da problemi di trasparenza, qualità dei dati e copertura incompleta delle categorie d'impatto (Dolci *et al.*, 2025) (Figura 32).



**Figura 32:** Confronto normalizzato dell'impronta ambientale di prodotti algali ricchi in omega 3 e di oli di pesce di riferimento in diverse categorie di impatto, espresso per 1 kg di omega 3. I dati relativi all'olio di pesce derivano dal dataset Ecoinvent 3.6 e dalla media dei dataset Agri-footprint v5; per ciascuna categoria, il valore massimo è stato normalizzato a 100% (Davis *et al.*, 2021).

La circolarità della filiera appare tecnicamente promettente, ma ancora poco consolidata su scala industriale alimentare. Analisi tecnoeconomiche e studi sperimentali mostrano che l'impiego di sottoprodotti agroindustriali, reflui organici, glicerolo grezzo o correnti secondarie può ridurre i costi del mezzo e migliorare la valorizzazione del processo. Per esempio, un'analisi tecnoeconomica su *Aurantiochytrium* ha stimato una riduzione media dei costi operativi del 35% e del costo unitario fino al 38% usando sottoprodotti alimentari, mentre studi su *Schizochytrium* hanno mostrato che acque reflue miste e strategie di riciclo possono sostenere la produzione di DHA e, al tempo stesso, ridurre il carico inquinante. Tuttavia, questi risultati derivano soprattutto da sistemi pilota o da scenari ottimizzati e non equivalgono ancora a una dimostrazione pienamente consolidata per oli DHA o EPA destinati a uso nutraceutico umano (Russo *et al.*, 2022; Wang *et al.*, 2022).

Anche sul piano economico, la criticità principale resta nelle fasi a valle della produzione. Per le filiere orientate all'EPA, una revisione del 2024 su *Nannochloropsis* riporta che le fasi successive alla coltivazione possono rappresentare fino al 50-80% del costo totale, soprattutto quando il prodotto richiede elevata purezza. Allo stesso modo, la revisione del 2025 sulle bioraffinerie microalgali conferma che raccolta ed essiccamento restano tra le principali penalità economiche ed energetiche della filiera. Ne deriva che la competitività economica degli oli algali è plausibile soprattutto nei segmenti ad alto valore aggiunto e nei modelli di bioraffineria capaci di valorizzare coprodotti e residui, mentre appare molto meno scontata nei mercati a basso margine (Piyatilleke *et al.*, 2024; Geng *et al.*, 2025).

Nel complesso, non è corretto considerare la natura algale come garanzia automatica di una maggiore sostenibilità rispetto all'olio di pesce. La letteratura suggerisce piuttosto che i potenziali vantaggi ambientali ed economici degli omega 3 algali emergano soprattutto in filiere ben progettate, caratterizzate da un profilo energetico favorevole, dall'impiego di materie prime secondarie, dal recupero dei coprodotti e da processi efficienti nelle fasi a valle. La sostenibilità, pertanto, non può essere interpretata come una proprietà intrinseca della fonte, ma come una caratteristica che deve essere valutata caso per caso, in particolare quando il prodotto finale è un olio ricco in DHA o EPA destinato all'uso alimentare o nutraceutico.

## CAPITOLO 5. CONCLUSIONI

La malattia di Parkinson rappresenta una patologia neurodegenerativa complessa e multifattoriale, nella quale convergono alterazioni della proteostasi, aggregazione di  $\alpha$ -sinucleina, disfunzione mitocondriale, neuroinfiammazione, stress ossidativo e progressiva perdita dei neuroni dopaminergici nigrostriatali. In questo contesto, l'interesse per strategie complementari alle terapie sintomatiche tradizionali deriva dal fatto che i trattamenti oggi disponibili, pur fondamentali per il controllo clinico, non consentono ancora di modificare in modo certo il decorso della malattia. All'interno di questo quadro, gli acidi grassi omega 3 hanno acquisito un rilievo crescente in virtù del loro ruolo strutturale nelle membrane neuronali, della loro partecipazione alla regolazione della fluidità di membrana, della trasduzione del segnale e della produzione di mediatori lipidici coinvolti nella modulazione della risposta infiammatoria. Il razionale biologico che collega EPA e DHA ai principali meccanismi coinvolti nel Parkinson appare quindi plausibile e coerente con l'attuale comprensione della fisiopatologia della malattia.

Tuttavia, uno degli elementi più rilevanti emersi da questo lavoro è il disallineamento tra la solidità del razionale biologico e la forza dell'evidenza clinica disponibile. Gli studi condotti sull'uomo suggeriscono infatti alcuni segnali favorevoli, in particolare nel sottodomínio depressivo associato alla malattia e, con maggiore cautela, in relazione ad alcuni indicatori di severità motoria o di progressione clinica. Questi risultati, pur meritevoli di attenzione, non risultano però sufficientemente coerenti, numericamente robusti e metodologicamente omogenei da sostenere conclusioni forti e generalizzabili. Le evidenze disponibili sono limitate per numerosità dei campioni, durata degli interventi, composizione delle formulazioni, presenza di co-supplementazioni e scelta dei risultati finali. Di conseguenza, la lettura più aderente ai dati non è quella di un effetto uniforme degli omega 3 sull'intero quadro clinico del Parkinson, ma piuttosto quella di un possibile beneficio circoscritto a specifici contesti biologici o clinici, che richiedono ancora una definizione più rigorosa.

In questo scenario, gli omega 3 di origine algale assumono un interesse particolare. Le microalghe rappresentano infatti una fonte diretta e non animale di DHA ed EPA preformati, aspetto rilevante alla luce della limitata efficienza con cui l'organismo umano converte l'acido  $\alpha$  linolenico nei corrispondenti acidi grassi a lunga catena, soprattutto nel caso del DHA. Inoltre, rispetto alle fonti ittiche, le formulazioni algali presentano un interesse teorico e applicativo legato alla possibilità di processi produttivi più controllati e, in alcuni contesti sperimentali, a una biodisponibilità di DHA ed EPA comparabile a quella dell'olio di pesce.

Anche sul piano della purezza, del controllo tecnologico e della sostenibilità, la fonte algale si configura come una prospettiva di crescente interesse, pur con vantaggi che dipendono in larga misura dalla filiera produttiva e dalla caratterizzazione del prodotto. Ciò nonostante, il principale limite emerso dalla presente analisi consiste nell'assenza di una base clinica diretta e specifica per gli omega 3 algali nella malattia di Parkinson. Gli studi randomizzati disponibili nella patologia hanno infatti riguardato altre matrici, come olio di pesce, olio di semi di lino associato a vitamina E o formulazioni composite, e non un olio algale chiaramente definito per fonte, composizione e caratteristiche tecnologiche. Ne deriva che la comparabilità biochimica osservata tra olio algale e olio di pesce in termini di aumento dei biomarcatori di DHA ed EPA o di alcuni esiti intermedi, come i trigliceridi, non può essere automaticamente tradotta in una dimostrazione di efficacia clinica nel Parkinson.

Alla luce di queste considerazioni, gli omega 3 di origine algale possono essere considerati una prospettiva promettente, ma non ancora sufficientemente definita sul piano clinico nella malattia di Parkinson. Il loro interesse non risiede soltanto nel possibile ruolo neurobiologico di DHA ed EPA, ma anche nella possibilità di disporre di una fonte alternativa, più controllabile e potenzialmente più sostenibile. Tuttavia, proprio per evitare interpretazioni eccessivamente ottimistiche, è necessario riconoscere che lo stato attuale delle conoscenze non consente di attribuire a questa fonte un ruolo neuroprotettivo dimostrato in senso clinico. La questione centrale non è dunque stabilire in astratto se gli omega 3 algali siano validi, ma chiarire in quali condizioni, con quali formulazioni e in quali sottogruppi di pazienti essi possano offrire benefici realmente misurabili e riproducibili.

Da questo punto di vista, le prospettive future di ricerca risultano particolarmente importanti. La priorità principale è la realizzazione di studi randomizzati realmente Parkinson specifici, condotti con formulazioni algali chiaramente caratterizzate per fonte biologica, contenuto di DHA ed EPA, forma chimica dei PUFA, stato ossidativo, presenza di antiossidanti aggiunti, rapporto tra i diversi omega 3 e grado di raffinazione del prodotto. Sarà essenziale distinguere in modo più rigoroso tra formulazioni prevalentemente ricche in DHA, fonti fototrofe ricche in EPA ed eventuali prodotti misti, evitando co-supplementazioni poco controllate e formulazioni composite difficili da interpretare. Allo stesso tempo, i futuri studi dovranno separare con chiarezza biomarcatori di esposizione, esiti intermedi ed esiti clinici, senza sovrapporre il concetto di biodisponibilità a quello di efficacia terapeutica. Strumenti come l'Omega 3 Index o approcci lipidomici più raffinati potranno certamente contribuire a documentare esposizione biologica e aderenza al trattamento, ma non potranno sostituire endpoint clinici solidi, quali sintomi motori, sintomi non motori, qualità di vita e

progressione della malattia. Accanto alla dimensione clinica, resteranno inoltre decisive le questioni formulative, tecnologiche, industriali e ambientali. La sostenibilità degli omega 3 algali non dipende infatti dalla sola origine della fonte, ma anche da processo produttivo, scala, intensità energetica, substrati impiegati e fasi a valle. Per questo motivo, saranno necessari criteri descrittivi più uniformi, studi tecnoeconomici e analisi del ciclo di vita che permettano di valutare non solo la plausibilità teorica, ma anche la reale trasferibilità di queste formulazioni nella pratica nutrizionale e clinica.

Nel complesso, il presente lavoro suggerisce che gli omega 3 di origine algale occupano oggi una posizione di forte interesse scientifico, posta all'intersezione tra neuroscienze, nutrizione clinica, tecnologia degli oli e sostenibilità produttiva. Il rationale biologico che ne sostiene l'impiego è credibile, ma la dimostrazione clinica, soprattutto nel Parkinson, resta ancora incompleta. Per questo motivo, il contributo più corretto che si può attribuire oggi a questa fonte non è quello di una strategia già definita, bensì quello di un ambito di ricerca promettente, nel quale il progresso dipenderà dalla capacità di produrre studi più rigorosi, trasparenti e realmente confrontabili. Solo in questo modo sarà possibile chiarire se, e in quale misura, gli omega 3 di origine algale potranno rappresentare in futuro una risorsa concreta nel supporto nutrizionale e nel possibile approccio integrato alla malattia di Parkinson.

## BIBLIOGRAFIA

Alijani, S. *et al.* (2025) 'Bioavailability of EPA and DHA in humans - A comprehensive review', *Progress in Lipid Research*, 97, p. 101318. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2024.101318>.

Allowitz, K. *et al.* (2025) 'Oxidative Stress-mediated Lipid Peroxidation-derived Lipid Aldehydes in the Pathophysiology of Neurodegenerative Diseases', *Current Neuropharmacology*, 23(6), pp. 671–685. Available at: <https://doi.org/10.2174/011570159X342720241014164650>.

Anwar, L. *et al.* (2024) 'The Impact of Diet on Parkinson's Disease: A Systematic Review', *Cureus*, 16(9), p. e70337. Available at: <https://doi.org/10.7759/cureus.70337>.

Bailey, E. *et al.* (2025) 'Comparative Bioavailability of DHA and EPA from Microalgal and Fish Oil in Adults', *International Journal of Molecular Sciences*, 26(19), p. 9343. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms26199343>.

Baker, E.J. (2024) 'Alternative sources of bioactive omega-3 fatty acids: what are the options?', *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 27(2), pp. 106–115. Available at: <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000001006>.

Blanco-Llamero, C. and Señoráns, F.J. (2021) 'Biobased Solvents for Pressurized Liquid Extraction of *Nannochloropsis gaditana* Omega-3 Lipids', *Marine Drugs*, 19(2), p. 107. Available at: <https://doi.org/10.3390/md19020107>.

Burdge, G.C. and Wootton, S.A. (2002) 'Conversion of alpha-linolenic acid to eicosapentaenoic, docosapentaenoic and docosahexaenoic acids in young women', *The British Journal of Nutrition*, 88(4), pp. 411–420. Available at: <https://doi.org/10.1079/BJN2002689>.

Camacho-Rodríguez, J. *et al.* (2014) 'A quantitative study of eicosapentaenoic acid (EPA) production by *Nannochloropsis gaditana* for aquaculture as a function of dilution rate, temperature and average irradiance', *Applied Microbiology and Biotechnology*, 98(6), pp. 2429–2440. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00253-013-5413-9>.

Cater, R.J. *et al.* (2021) 'Structural basis of omega-3 fatty acid transport across the blood-brain barrier', *Nature*, 595(7866), pp. 315–319. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03650-9>.

Chanquia, S.N., Vernet, G. and Kara, S. (2021) 'Photobioreactors for cultivation and synthesis: Specifications, challenges, and perspectives', *Engineering in Life Sciences*, 22(12), pp. 712–724. Available at: <https://doi.org/10.1002/elsc.202100070>.

Chen, W. *et al.* (2023) 'Microalgal polyunsaturated fatty acids: Hotspots and production techniques', *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 11. Available at: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1146881>.

Chen, Y. *et al.* (2026) 'Association of Omega-3 and Omega-6 with neurodegenerative disorders: a UK biobank prospective cohort study', *Parkinsonism & Related Disorders*, 143, p. 108145. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2025.108145>.

Chilton, F.H. *et al.* (2021) 'Interpreting Clinical Trials With Omega-3 Supplements in the Context of Ancestry and FADS Genetic Variation', *Frontiers in Nutrition*, 8, p. 808054. Available at: <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.808054>.

- Cholewski, M., Tomczykowa, M. and Tomczyk, M. (2018) ‘A Comprehensive Review of Chemistry, Sources and Bioavailability of Omega-3 Fatty Acids’, *Nutrients*, 10(11), p. 1662. Available at: <https://doi.org/10.3390/nu10111662>.
- Church, F.C. (2021) ‘Treatment Options for Motor and Non-Motor Symptoms of Parkinson’s Disease’, *Biomolecules*, 11(4), p. 612. Available at: <https://doi.org/10.3390/biom11040612>.
- Conde, T.A. *et al.* (2021) ‘Microalgae as Sustainable Bio-Factories of Healthy Lipids: Evaluating Fatty Acid Content and Antioxidant Activity’, *Marine Drugs*, 19(7), p. 357. Available at: <https://doi.org/10.3390/md19070357>.
- Cui, Y. *et al.* (2021) ‘Development of High-Level Omega-3 Eicosapentaenoic Acid (EPA) Production from *Phaeodactylum tricornutum*’, *Journal of Phycology*, 57(1), pp. 258–268. Available at: <https://doi.org/10.1111/jpy.13082>.
- Davis, D. *et al.* (2021) ‘Life cycle assessment of heterotrophic algae omega-3’, *Algal Research*, 60, p. 102494. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.algal.2021.102494>.
- Debove, I. *et al.* (2024) ‘Management of Impulse Control and Related Disorders in Parkinson’s Disease: An Expert Consensus’, *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 39(2), pp. 235–248. Available at: <https://doi.org/10.1002/mds.29700>.
- Detopoulou, P. *et al.* (2024) ‘Omega-3 fatty acids’ supplementation in Parkinson’s disease: A systematic review of randomized controlled trials’, *Clinical Nutrition Open Science*, 55, pp. 102–115. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.nutos.2024.03.007>.
- Díaz, M., Mesa-Herrera, F. and Marín, R. (2021) ‘DHA and Its Elaborated Modulation of Antioxidant Defenses of the Brain: Implications in Aging and AD Neurodegeneration’, *Antioxidants*, 10(6), p. 907. Available at: <https://doi.org/10.3390/antiox10060907>.
- Dighriri, I.M. *et al.* (2022) ‘Effects of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Brain Functions: A Systematic Review’, *Cureus*, 14(10), p. e30091. Available at: <https://doi.org/10.7759/cureus.30091>.
- Dolci, G. *et al.* (2025) ‘Microalgae valorisation in different production sectors: A systematic review of life cycle assessment studies’, *Algal Research*, 92, p. 104377. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.algal.2025.104377>.
- Dong, J. *et al.* (2014) ‘Dietary fat intake and risk for Parkinson’s disease’, *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 29(13), pp. 1623–1630. Available at: <https://doi.org/10.1002/mds.26032>.
- Dyall, S.C. (2015) ‘Long-chain omega-3 fatty acids and the brain: a review of the independent and shared effects of EPA, DPA and DHA’, *Frontiers in Aging Neuroscience*, 7, p. 52. Available at: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00052>.
- Dyall, S.C. *et al.* (2022) ‘Polyunsaturated fatty acids and fatty acid-derived lipid mediators: Recent advances in the understanding of their biosynthesis, structures, and functions’, *Progress in lipid research*, 86, p. 101165. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2022.101165>.
- EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA) *et al.* (2023) ‘Safety of oil from *Schizochytrium* sp. (strain CABIO-A-2) for use in infant and follow-on formula as a novel food pursuant to Regulation (EU) 2015/2283’, *EFSA Journal*, 21(12), p. e8415. Available at: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2023.8415>.

Fabbri, M., Barbosa, R. and Rascol, O. (2023) 'Off-time Treatment Options for Parkinson's Disease', *Neurology and Therapy*, 12(2), pp. 391–424. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40120-022-00435-8>.

Fernandez, R.F. and Ellis, J.M. (2020) 'Acyl-CoA synthetases as regulators of brain phospholipid acyl-chain diversity', *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids*, 161, p. 102175. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2020.102175>.

Ferreira, I. *et al.* (2022) 'Resolvins, Protectins, and Maresins: DHA-Derived Specialized Pro-Resolving Mediators, Biosynthetic Pathways, Synthetic Approaches, and Their Role in Inflammation', *Molecules*, 27(5), p. 1677. Available at: <https://doi.org/10.3390/molecules27051677>.

Frankel, E.N. *et al.* (2002) 'Oxidative Stability of Fish and Algae Oils Containing Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids in Bulk and in Oil-in-Water Emulsions', *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50(7), pp. 2094–2099. Available at: <https://doi.org/10.1021/jf0111458>.

Geng, Y. *et al.* (2025) 'Microalgal biorefineries: a systematic review of technological trade-offs and innovation pathways', *Biotechnology for Biofuels and Bioproducts*, 18, p. 93. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13068-025-02694-7>.

Gu, W., Kavanagh, J.M. and McClure, D.D. (2022) 'A scalable model for EPA and fatty acid production by *Phaeodactylum tricornutum*', *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 10, p. 1011570. Available at: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.1011570>.

Healy-Stoffel, M. and Levant, B. (2018) 'N-3 (OMEGA-3) FATTY ACIDS: EFFECTS ON BRAIN DOPAMINE SYSTEMS AND POTENTIAL ROLE IN THE ETIOLOGY AND TREATMENT OF NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS', *CNS & neurological disorders drug targets*, 17(3), pp. 216–232. Available at: <https://doi.org/10.2174/1871527317666180412153612>.

Hishikawa, D. *et al.* (2017) 'Metabolism and functions of docosahexaenoic acid-containing membrane glycerophospholipids', *Febs Letters*, 591(18), pp. 2730–2744. Available at: <https://doi.org/10.1002/1873-3468.12825>.

Horsager, J. *et al.* (2020) 'Brain-first versus body-first Parkinson's disease: a multimodal imaging case-control study', *Brain*, 143(10), pp. 3077–3088. Available at: <https://doi.org/10.1093/brain/awaa238>.

Horsager, J. and Borghammer, P. (2024) 'Brain-first vs. body-first Parkinson's disease: An update on recent evidence', *Parkinsonism & Related Disorders*, 122, p. 106101. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2024.106101>.

Kamel, F. *et al.* (2014) 'Dietary fat intake, pesticide use, and Parkinson's disease', *Parkinsonism & Related Disorders*, 20(1), pp. 82–87. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.09.023>.

Kavyani, Z. *et al.* (2022) 'Efficacy of the omega-3 fatty acids supplementation on inflammatory biomarkers: An umbrella meta-analysis', *International Immunopharmacology*, 111, p. 109104. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109104>.

Khan, I. *et al.* (2023) 'Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids: Metabolism and health implications', *Progress in Lipid Research*, 92, p. 101255. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2023.101255>.

Kousparou, C. *et al.* (2023) 'DHA/EPA (Omega-3) and LA/GLA (Omega-6) as Bioactive Molecules in Neurodegenerative Diseases', *International Journal of Molecular Sciences*, 24(13), p. 10717. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms241310717>.

- Li, J. *et al.* (2015) 'A strategy for the highly efficient production of docosahexaenoic acid by *Aurantiochytrium limacinum* SR21 using glucose and glycerol as the mixed carbon sources', *Bioresource Technology*, 177, pp. 51–57. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2014.11.046>.
- Lin, F. *et al.* (2023) 'Fish oil supplementation, physical activity and risk of incident Parkinson's disease: results of longitudinal analysis from the UK Biobank', *Frontiers in Aging Neuroscience*, 15, p. 1304629. Available at: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1304629>.
- Liu, Y. *et al.* (2024) 'Selectively superior production of docosahexaenoic acid in *Schizochytrium* sp. through engineering the fatty acid biosynthetic pathways', *Biotechnology for Biofuels and Bioproducts*, 17(1), p. 75. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13068-024-02524-2>.
- Long, L. *et al.* (2024) 'Enhanced Fermentation Process for Production of High Docosahexaenoic Acid Content by *Schizochytrium* sp. GCD2032', *Fermentation*, 10(9). Available at: <https://doi.org/10.3390/fermentation10090460>.
- Luo, Y. *et al.* (2024) 'Global, regional, national epidemiology and trends of Parkinson's disease from 1990 to 2021: findings from the Global Burden of Disease Study 2021', *Frontiers in Aging Neuroscience*, 16, p. 1498756. Available at: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2024.1498756>.
- Lv, L. *et al.* (2024) 'Bidirectional two-sample Mendelian randomization analysis identifies causal associations between oxidative stress and Parkinson's disease', *Frontiers in Aging Neuroscience*, 16, p. 1423773. Available at: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2024.1423773>.
- Makay, K. *et al.* (2025) 'Omega-3 Source Matters: Comparative Lipid Signatures and Quantitative Distribution of EPA/DHA Across Marine Resources', *Marine Drugs*, 24(1). Available at: <https://doi.org/10.3390/md24010004>.
- Maki, K.C. *et al.* (2014) 'A new, microalgal DHA- and EPA-containing oil lowers triacylglycerols in adults with mild-to-moderate hypertriglyceridemia', *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids*, 91(4), pp. 141–148. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2014.07.012>.
- Marinescu, A.-M. *et al.* (2026) 'Cerebrospinal Fluid Biomarkers of NLRP3 Pathway, Immune Dysregulation, and Neurodegeneration in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis', *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 41(2), pp. 466–477. Available at: <https://doi.org/10.1002/mds.70103>.
- Mischley, L.K. *et al.* (2023) 'Parkinson Symptom Severity and Use of Nutraceuticals', *Nutrients*, 15(4), p. 802. Available at: <https://doi.org/10.3390/nu15040802>.
- Mischley, L.K., Lau, R.C. and Bennett, R.D. (2017) 'Role of Diet and Nutritional Supplements in Parkinson's Disease Progression', *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, p. 6405278. Available at: <https://doi.org/10.1155/2017/6405278>.
- Miyake, Y. *et al.* (2010) 'Dietary fat intake and risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan', *Journal of the Neurological Sciences*, 288(1–2), pp. 117–122. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.09.021>.
- Moradi Vastegani, S. *et al.* (2023) 'Mitochondrial Dysfunction and Parkinson's Disease: Pathogenesis and Therapeutic Strategies', *Neurochemical Research*, 48(8), pp. 2285–2308. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11064-023-03904-0>.
- Morris, H.R. *et al.* (2024) 'The pathogenesis of Parkinson's disease', *The Lancet*, 403(10423), pp. 293–304. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01478-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01478-2).

- Muzammil, K. *et al.* (2024) ‘The effects of  $\omega$ -3 fatty acids on inflammatory and oxidative stress markers in patients with Type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of controlled trials’, *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, 175, p. 106887. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2024.106887>.
- Navalho, S. *et al.* (2025) ‘Nannochloropsis Lipids and Polyunsaturated Fatty Acids: Potential Applications and Strain Improvement’, *Marine Drugs*, 23(3), p. 128. Available at: <https://doi.org/10.3390/md23030128>.
- Ozyurt, G. *et al.* (2022) ‘Assessment of the safety of dietary fish oil supplements in terms of content and quality’, *Environmental Science and Pollution Research International*, 29(17), pp. 25006–25019. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11356-021-17581-5>.
- Pantzaris, M. *et al.* (2021) ‘Neuroaspis PLP10<sup>TM</sup>, a nutritional formula rich in omega-3 and omega-6 fatty acids with antioxidant vitamins including gamma-tocopherol in early Parkinson’s disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial’, *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 210, p. 106954. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2021.106954>.
- Pasini, F. *et al.* (2022) ‘Assessment of Lipid Quality in Commercial Omega-3 Supplements Sold in the French Market’, *Biomolecules*, 12(10), p. 1361. Available at: <https://doi.org/10.3390/biom12101361>.
- Petrovic, S. *et al.* (2020) ‘Lipid Peroxidation and Antioxidant Supplementation in Neurodegenerative Diseases: A Review of Human Studies’, *Antioxidants*, 9(11), p. 1128. Available at: <https://doi.org/10.3390/antiox9111128>.
- Pirker, W. *et al.* (2026) ‘Management of Parkinson’s disease psychosis-a European perspective’, *The Lancet Regional Health. Europe*, 62, p. 101569. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2025.101569>.
- Piyatilleke, S. *et al.* (2024) ‘Produzione su larga scala di EPA derivato da *Nannochloropsis* : stato attuale e prospettive in un contesto di bioraffineria’, *Food and Bioproducts Processing*, 148, pp. 255–268. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.fbp.2024.09.002>.
- Pomponi, M. *et al.* (2014) ‘DHA effects in Parkinson disease depression’, *Basal Ganglia*, 4(2), pp. 61–66. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.baga.2014.03.004>.
- Qin, J. *et al.* (2023) ‘Biotechnological production of omega-3 fatty acids: current status and future perspectives’, *Frontiers in Microbiology*, 14, p. 1280296. Available at: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1280296>.
- Qu, Y. *et al.* (2023) ‘A systematic review and meta-analysis of inflammatory biomarkers in Parkinson’s disease’, *NPJ Parkinson’s disease*, 9(1), p. 18. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41531-023-00449-5>.
- Rapoport, S.I., Ramadan, E. and Basselin, M. (2011) ‘Docosahexaenoic acid (DHA) incorporation into the brain from plasma, as an in vivo biomarker of brain DHA metabolism and neurotransmission’, *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, 96(1–4), pp. 109–113. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2011.06.003>.
- Ren, X. *et al.* (2022) ‘Production, Processing, and Protection of Microalgal n-3 PUFA-Rich Oil’, *Foods*, 11(9), p. 1215. Available at: <https://doi.org/10.3390/foods11091215>.
- Rodríguez-España, M. *et al.* (2022) ‘Estrazione con fluidi supercritici di lipidi ricchi di DHA da *Schizochytrium* sp.’, *The Journal of Supercritical Fluids*, 179, p. 105391. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2021.105391>.

Russo, G.L. *et al.* (2022) 'Valutazione tecnico-economica della produzione di *Aurantiochytrium* sp. ricco di DHA utilizzando sottoprodotti e flussi di scarto dell'industria alimentare come substrati di crescita alternativi', *Bioresource Technology Reports*, 18, p. 100997. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.biteb.2022.100997>.

Ryan, L. and Symington, A.M. (2015) 'Algal-oil supplements are a viable alternative to fish-oil supplements in terms of docosahexaenoic acid (22:6n-3; DHA)', *Rivista di alimenti funzionali*, 19, pp. 852–858. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2014.06.023>.

Ryckebosch, E. *et al.* (2013) 'Stability of Omega-3 LC-PUFA-rich Photoautotrophic Microalgal Oils Compared to Commercially Available Omega-3 LC-PUFA Oils', *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 61(42), pp. 10145–10155. Available at: <https://doi.org/10.1021/jf402296s>.

Ryckebosch, E. *et al.* (2014) 'Nutritional evaluation of microalgae oils rich in omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids as an alternative for fish oil', *Food Chemistry*, 160, pp. 393–400. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.03.087>.

Ryu, A.J. *et al.* (2024) 'Enhancing fatty acid and omega-3 production in *Schizochytrium* sp. using developed safe-harboring expression system', *Journal of Biological Engineering*, 18(1), p. 56. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13036-024-00447-y>.

Saini, R.K. *et al.* (2021) 'Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids (PUFAs): Emerging Plant and Microbial Sources, Oxidative Stability, Bioavailability, and Health Benefits-A Review', *Antioxidants*, 10(10), p. 1627. Available at: <https://doi.org/10.3390/antiox10101627>.

Saini, R.K. and Keum, Y.-S. (2018) 'Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: Dietary sources, metabolism, and significance - A review', *Life Sciences*, 203, pp. 255–267. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.04.049>.

Shahidi, F. and Ambigaipalan, P. (2018) 'Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Their Health Benefits', *Annual Review of Food Science and Technology*, 9, pp. 345–381. Available at: <https://doi.org/10.1146/annurev-food-111317-095850>.

da Silva, T.M. *et al.* (2008) 'Depression in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study of omega-3 fatty-acid supplementation', *Journal of Affective Disorders*, 111(2–3), pp. 351–359. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.03.008>.

Suhaimi, N. *et al.* (2024) 'Espansione del metabolismo degli acidi grassi polinsaturi omega-3 nella diatomea oleaginosa *Fistulifera solaris* mediante ingegneria genetica', *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 138(2), pp. 105–110. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jbiosc.2024.05.006>.

Sun, K., Meesapyodsuk, D. and Qiu, X. (2024) 'Biosynthetic mechanisms of omega-3 polyunsaturated fatty acids in microalgae', *The Journal of Biological Chemistry*, 300(9), p. 107699. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2024.107699>.

Taghizadeh, M. *et al.* (2017) 'The effects of omega-3 fatty acids and vitamin E co-supplementation on clinical and metabolic status in patients with Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial', *Neurochemistry International*, 108, pp. 183–189. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2017.03.014>.

Takić, M. *et al.* (2024) 'Current Insights into the Effects of Dietary  $\alpha$ -Linolenic Acid Focusing on Alterations of Polyunsaturated Fatty Acid Profiles in Metabolic Syndrome', *International Journal of Molecular Sciences*, 25(9), p. 4909. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms25094909>.

Tamtaji, O.R. *et al.* (2019) 'The effects of omega-3 fatty acids and vitamin E co-supplementation on gene expression related to inflammation, insulin and lipid in patients with Parkinson's disease: A

randomized, double-blind, placebo-controlled trial', *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 176, pp. 116–121. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2018.12.006>.

Tan, L.C. *et al.* (2016) 'Dietary cholesterol, fats and risk of Parkinson's disease in the Singapore Chinese Health Study', *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 87(1), pp. 86–92. Available at: <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-310065>.

Tansey, M.G. *et al.* (2022) 'Inflammation and immune dysfunction in Parkinson disease', *Nature Reviews. Immunology*, 22(11), pp. 657–673. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00684-6>.

Tosefsky, K.N. *et al.* (2024) 'The Role of Diet in Parkinson's Disease', *Journal of Parkinson's Disease*, 14(s1), pp. S21–S34. Available at: <https://doi.org/10.3233/JPD-230264>.

Turck, D. *et al.* (2025) 'Safety of oil from *Schizochytrium limacinum* (strain ATCC-20889) for use in infant and follow-on formula as a novel food pursuant to Regulation (EU) 2015/2283', *EFSA Journal*, 23(1), p. e9156. Available at: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2025.9156>.

Van, A.L., Bernoud-Hubac, N. and Lagarde, M. (2022) 'Esterification of Docosahexaenoic Acid Enhances Its Transport to the Brain and Its Potential Therapeutic Use in Brain Diseases', *Nutrients*, 14(21). Available at: <https://doi.org/10.3390/nu14214550>.

Vijiaratnam, N. *et al.* (2021) 'Progress towards therapies for disease modification in Parkinson's disease', *The Lancet. Neurology*, 20(7), pp. 559–572. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00061-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00061-2).

Wang, J. *et al.* (2021) 'Stability and stabilization of omega-3 oils: A review', *Trends in Food Science & Technology*, 118, pp. 17–35. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2021.09.018>.

Wang, S. *et al.* (2026) 'Epidemiology of Parkinson's disease - Global burden of disease research from 1990 to 2021 and future trend predictions', *Clinical Parkinsonism & Related Disorders*, 14, p. 100421. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.prdoa.2026.100421>.

Wang, S.-K. *et al.* (2022) 'Sviluppo di un mezzo alternativo tramite la sostituzione completa dei componenti del mezzo con acque reflue miste e glicerolo grezzo per la produzione efficiente di acido docosaesaenoico da *Schizochytrium* sp.', *Chemosphere*, 291, p. 132868. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.132868>.

Weinbinder, D.D., Manzanos, M.J. and Sopelana, P. (2025) 'A Comprehensive Study via Proton Nuclear Magnetic Resonance of a Variety of Omega-3 Lipid-Rich Supplements Available in the Spanish Market: Acyl Group Profile, Minor Components, and Oxidative Status', *Foods*, 14(24), p. 4217. Available at: <https://doi.org/10.3390/foods14244217>.

Xu, R. *et al.* (2025) 'Mode and Mechanism of Action of Omega-3 and Omega-6 Unsaturated Fatty Acids in Chronic Diseases', *Nutrients*, 17(9), p. 1540. Available at: <https://doi.org/10.3390/nu17091540>.

Yang, Y. *et al.* (2020) 'Total Lipids Content, Lipid Class and Fatty Acid Composition of Ten Species of Microalgae', *Journal of Oleo Science*, 69(10), pp. 1181–1189. Available at: <https://doi.org/10.5650/jos.ess20140>.

Ye, H. *et al.* (2023) 'Genetics and Pathogenesis of Parkinson's Syndrome', *Annual review of pathology*, 18, pp. 95–121. Available at: <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-031521-034145>.

Yin, F. *et al.* (2021) ‘Screening of highly effective mixed natural antioxidants to improve the oxidative stability of microalgal DHA-rich oil’, *RSC Advances*, 11(9), pp. 4991–4999. Available at: <https://doi.org/10.1039/D0RA10312H>.

Yin, F. *et al.* (2025) ‘A Review on Marine Microbial Docosahexaenoic Acid Production Through Circular Economy, Fermentation Engineering, and Antioxidant Technology’, *Marine Drugs*, 23(6), p. 256. Available at: <https://doi.org/10.3390/md23060256>.

Yoo, D. *et al.* (2021) ‘Dietary intake and plasma levels of polyunsaturated fatty acids in early-stage Parkinson’s disease’, *Scientific Reports*, 11, p. 12489. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92029-x>.

Zhang, T. *et al.* (2024) ‘Polychlorinated Biphenyl Concentrations and Estimated Intakes in Fish Oil Supplements on the Japanese Market’, *Journal of Food Protection*, 87(3), p. 100235. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jfp.2024.100235>.